

第 69 回日本結核病学会総会目次

(目次の頁は、下段)
(本号の頁で示した)

<特 別 講 演>

- I. “らい”の現況…………… (大阪大学名誉教授) 伊藤利根太郎 (45)

[4月18日(月) 13:00～14:00 A会場]

座長 (名古屋簡易保険総合健診センター) 山本正彦

- II. Mycobacteria and HIV infection …… (Johns Hopkins University) Richard E. Chaisson (47)

[4月19日(火) 11:00～12:00 A会場]

座長 (結核予防会結研) 青木正和

<会 長 講 演>

- 抗酸菌症に対する分子生物学的アプローチ…………… (長崎大医2内) 原 耕平 (51)

[4月18日(月) 11:10～11:40 A会場]

座長 (国療東埼玉病) 青柳昭雄

<今村賞受賞記念講演>

- I. 抗酸菌症の細菌学的診断に関する基礎的研究…………… (結核予防会結研) 阿部千代治 (55)

[4月19日(火) 13:00～13:15 A会場]

座長 (弘前大医細菌) 福士主計

- II. BCG由来核酸画分の宿主応答活性…………… (国立予防衛生研) 山本 三郎 (56)

[4月19日(火) 13:15～13:30 A会場]

座長 (北海道大免疫科学研) 東 市郎

- III. わが国における結核の根絶年の予測…………… (結核予防会結研) 大森 正子 (57)

[4月19日(火) 13:30～13:45 A会場]

座長 (愛知県がんセンター) 青木 國雄

〈要 望 課 題〉

I. 外国人移入と結核

〔4月18日(月) 14:00～14:48 B会場〕

座長 (東京都清瀬保健相談所) 前田 秀雄

1. 福岡結核予防センターにおける在日外国人留学生の肺結核の実情…………… (88)
 (福岡結核予防センター)°是久 哲郎, 城戸春分生
 (福岡市衛生局)坂本 雅子, 荒瀬 泰子
2. 南米出身労働者を中心とした肺結核の集団発生例…………… (88)
 (国療広島病)°重藤えり子, 鎌田 達, 佐藤 裕恵
 重藤 紀和
 (東広島保健所)木村 純子
3. 国立療養所東京病院における外国人結核患者の入院状況と社会的背景の検討…………… (89)
 (国療東京病呼吸器)°渡辺 尚, 馬場 基男, 川辺 芳子
 穴戸 春美, 毛利 昌史, 片山 透
4. 当院における在日外国人結核症例の病態及び治療成績に関する検討…………… (89)
 (国療東京病呼吸器)°馬場 基男, 渡辺 尚, 川辺 芳子
 穴戸 春美, 毛利 昌史, 片山 透

II. 結核と誤診された肺疾患について

〔4月18日(月) 14:48～16:00 B会場〕

座長 (川崎医大附属川崎病2内) 松島 敏春

1. 肺結核として治療された非結核性肺疾患の検討…………… (90)
 (浜松医大2内)°豊嶋 幹生, 佐藤 篤彦, 妹川 史朗
 菅沼 秀基, 吉富 淳, 田村 亨治
 須田 隆文, 八木 健, 井手協太郎
 鈴木 市三, 白井 正浩, 岩田 政敏
 谷口 正実, 千田 金吾, 早川 啓史
2. 当院にて抗結核薬が投与されていた肺結核以外の肺疾患に関する検討…………… (90)
 (川崎医大附属川崎病2内)°小橋 吉博, 木村 丹, 安達 倫文
 中村 淳一, 田野 吉彦, 松島 敏春
3. 器質化肺炎の画像所見の検討—肺結核との鑑別点を中心に—…………… (91)
 (国療晴嵐荘病)°石川 博一, 大塚 真人, 斎藤 武文
 渡辺 定友, 深井志摩夫, 柳内 登
 (筑波大臨床医学系呼吸器内)長谷川鎮雄
4. 空洞性肺結核の症状, 検査所見, 画像所見の検討—肺癌・肺化膿症との鑑別点を中心に—…………… (91)
 (国療晴嵐荘病)°斎藤 武文, 大塚 真人, 石川 博一
 渡辺 定友, 深井志摩夫, 柳内 登
 (筑波大臨床医学系呼吸器内)長谷川鎮雄
5. 結核と誤診された肺癌の3例…………… (92)
 (社会保険下関厚生病呼吸器内)°劉 震永, 後藤 順次
6. 活動性肺結核に合併したびまん性肺疾患の検討…………… (92)
 (佐世保市立総合病内)°増本 英男, 前崎 繁文, 荒木 潤
 浅井 貞宏

Ⅲ. 結核の診断に対する気管支鏡の有用性

[4月18日(月) 9:10~10:10 B会場]

座長 (自治医科大内) 北村 諭

1. 類上皮性肉芽腫が証明された症例における結核菌の検査成績…………… (83)
 (川崎医大川崎病内) °米山 浩英, 中村 淳一, 矢野 達俊
 安達 倫文, 木村 丹, 田野 吉彦
 松島 敏春
 (倉敷第1病) 原 宏紀, 中嶋 健博
2. 結核症と非定型抗酸菌症における TBLB 所見の比較…………… (83)
 (佐世保市立総合病内) °前崎 繁文, 増本 英男, 荒木 潤
 浅井 貞宏
 (佐世保市立総合病検査) 猿渡克比孔
 (佐世保市立総合病病理) 岩崎 啓介
3. 肺結核の診断における気管支鏡の有用性について…………… (84)
 (浜松医大2内) °佐藤 雅樹, 佐藤 篤彦, 白井 正浩
 早川 啓史, 秋山仁一郎, 千田 金吾
4. 肺結核の診断における気管支鏡検査の有用性の検討—とくに気管支洗浄法を中心として—…………… (84)
 (長崎市立病成人病センター内) °道津 安正, 渡辺 講一, 草野 史郎
 石崎 駿
 (長崎大医2内) 宮崎 義継, 古賀 宏延, 河野 茂
 原 耕平
5. 肺抗酸菌症診断における気管支鏡検査の有用性について…………… (85)
 (長崎県立成人病センター多良見病) °福島喜代康, 宮本 潤子, 奥野 一裕
 (宮崎市民の森病) 平谷 一人
 (五島中央病) 矢次 正東

Ⅳ. 初回耐性菌感染者の背景因子

[4月19日(火) 9:00~10:12 B会場]

座長 (国療大牟田病) 石橋 凡雄

1. 当院における未治療結核患者の薬剤耐性について…………… (93)
 (国療東宇都宮病内) °岡田 和久, 中澤 靖, 涌井 重勝
2. 当院における肺結核未治療耐性頻度の推移…………… (93)
 (結核予防会複十字病) °尾形 英雄, 杉田 博宣, 木野智慧光
 (結核予防会結研) 和田 雅子, 佐藤 瑞枝, 森 亨
3. 当院における初回耐性肺結核症例の検討…………… (94)
 (国療大牟田病) °原田 泰子, 北原 義也, 二宮 英昭
 池田 昭仁, 原田 進, 高本 正祇
 石橋 凡雄
4. 初回耐性菌感染者の臨床的検討…………… (94)
 (大同病呼吸器) °吉川 公章, 新美 岳, 秋田 裕子
 飯島 直人, 馬嶋 邦通
5. 初回耐性肺結核症 47 例の背景因子についての検討…………… (95)
 (国療札幌南病内) °岸 不盡彌, 鎌田 有珠, 三宅由里子
 小山奈緒子, 浜田 栄司, 佐藤 俊二
 (同検査) 今井 直木
6. 初回耐性小児結核児の検討…………… (95)

(大阪府立羽曳野病小児) °高松 勇, 亀田 誠, 村山 史秀
井上 寿茂, 土居 悟, 豊島協一郎

V. 抗酸菌症の診断に対する PCR の評価

[4月19日(火) 13:45~15:00 A会場]

座長 (長崎大医2内) 古賀 宏延

1. 結核菌及び非結核抗酸菌の検出における PCR の応用…………… (96)
(国立予防衛生研細菌) °山崎 利雄, 芳賀 伸治, 中村 玲子
(結核予防会結研) 和田 雅子
2. MAC 検出用プライマーを用いた PCR 法の臨床分離株における検討…………… (96)
(京大胸部疾患研感染・炎症1内) °橋本 徹, 鈴木 克洋, 田中 栄作
網谷 良一, 久世 文幸
3. 抗酸菌の PCR に関する研究 (第2報) 抗酸菌の 7H12 培養菌体を
DNA template とする PCR の有用性…………… (97)
(島根医大微生物・免疫) °富岡 治明, 斎藤 肇
4. Nested PCR 法と DNA プローブ法を併用した抗酸菌の迅速同定法…………… (97)
(長崎大医2内) °橋本 敦郎, 大野 秀明, 小川 和彦
大坪 孝和, 東山 康仁, 宮崎 義継
朝野 和典, 賀来 満夫, 古賀 宏延
河野 茂, 原 耕平
5. PCR および Gen-Probe Amplified *Mycobacterium Tuberculosis*
Direct Test による結核菌の検出…………… (98)
(結核予防会結研) °阿部千代治, 平野 和重, 和田 雅子
鹿住 祐子, 高橋 光良, 深澤 豊
(中外製薬診断科学研) 吉村 忠司, 宮城千恵子, 後藤 進
6. PCR 法を用いた薬剤耐性結核菌の迅速検出法の検討…………… (98)
(長崎大医2内) °大野 秀明, 東山 康仁, 小川 和彦
大坪 孝和, 宮崎 義継, 橋本 敦郎
朝野 和典, 賀来 満夫, 古賀 宏延
河野 茂, 原 耕平
(同検査) 菅原 和行

VI. 非定型抗酸菌症の発症と進展のメカニズム

[4月18日(月) 10:10~11:10 B会場]

座長 (京大胸部疾患研) 久世 文幸

1. 胸部X線所見から見た, いわゆる“慢性気管支炎型”非定型抗酸菌症の進展様式…………… (85)
(国療東京病) °倉島 篤行, 永井 英明, 毛利 昌史
2. 非定型抗酸菌症患者におけるエロソール吸入シンチグラフィーによる粘液線毛輸送機能の検討…………… (86)
(奈良県立医大2内) °友田 恒一, 米田 尚弘, 塚口 勝彦
吉川 雅則, 徳山 猛, 夫 彰啓
仲谷 宗裕, 成田 亘啓
(同腫瘍放射線) 佐々木義明, 今井 照彦, 大石 元
3. *M. avium* complex 症における空洞影の臨床的検討…………… (86)
(国療晴嵐荘病) °大塚 真人, 石川 博一, 斎藤 武文
渡辺 定友, 深井志摩夫, 柳内 登
(筑波大臨床医学系呼吸器内) 長谷川鎮雄

4. 塗抹陰性 *M. avium* 症（特に一次感染型症例）の胸部X線所見とその診断…………… (87)
 (千葉市立海浜病)°菊池 典雄, 大森 繁成
 (千葉大呼吸器内) 猪狩 英俊
 (東邦大佐倉病内) 川島 辰男
 (結核予防会千葉県支部) 小野崎郁史
5. CT 所見から肺 MAC 症を疑った症例の診断…………… (87)
 (京大胸部疾患研感染・炎症1内)°田中 栄作, 橋本 徹, 網谷 良一
 久世 文幸

〈一般演題〉

4月18日(月) 第1日 午前

予後・後遺症・病理解剖 I

〔4月18日(月) 9:10~9:50 C会場〕

座長 (国療南九州病) 福永 秀智

- C-I-1. 1年以上長期入院患者の検討…………… (101)
 (国療中部病)°矢守 貞昭, 渡辺 篤, 柴垣 友久
 丸山 晋二
 (名古屋大医1内) 下方 薫
- C-I-2. 陳旧性肺結核およびその他の COPD に伴う慢性肺性心の早期診断の試み:
 上大静脈血流波形による検討…………… (101)
 (帝京大3内)°吉田 秀夫, 道場 信孝
 (同・市原病中央検査) 木村 豊
- C-I-3. 結核性胸膜炎の治癒像と胸膜生検所見の比較検討…………… (102)
 (国療南横浜病内)°藤野 忠彦, 桂 隆志, 三野 健
 小松 弘一, 河田 兼光
 (東京通信病病理) 葉丸 一洋
- C-I-4. 外科治療を併用し神経学的予後を改善できた結核性髄膜炎の一例…………… (102)
 (大阪府立羽曳野病小児)°亀田 誠, 高松 勇, 村山 史秀
 井上 寿茂, 土居 悟, 豊島協一郎

予後・後遺症・病理解剖 II

〔4月18日(月) 9:50~10:20 C会場〕

座長 (国療大牟田病) 高本 正 祇

- C-I-5. 広範な結核性肺病変を有する患者の予後についての検討…………… (103)
 (国療刀根山病内)°平賀 通, 前倉 亮治, 伊藤 正巳
 矢野 三郎
- C-I-6. 在宅酸素療法における携帯酸素使用の実態について—最近6年間の検討…………… (103)
 (国療東京病)°町田 和子, 川辺 芳子, 坂本恵理子
 関 良二, 大塚 義郎, 長山 直弘
 赤川志のぶ, 佐藤 紘二, 芳賀 敏彦
 毛利 昌史

- C-I-7. 在宅酸素療法後の生存例と死亡例の比較検討…………… (104)
 (結核予防会複十字病) °杉田 博宣, 和田 雅子, 尾形 英雄
 水谷 清二, 木野智慧光

外科療法, その他の療法

〔4月18日(月) 10:20~11:00 C会場〕

座長 (国療広島病) 林 浩 二

- C-I-8. 左主気管支結核症に対して左上葉気管支環状切除術を行った2例…………… (104)
 (京都市立病呼吸器) °大迫 努, 公文 正仁, 谷口 隆司
 橋本 圭司, 濱本 康平
- C-I-9. 骨膜外充填虚脱療法後膿胸に対する外科療法の検討…………… (105)
 (国立国際医療センター呼吸器外) °稲垣 敬三, 荒井他嘉司, 矢野 真
 野村 友清
- C-I-10. 結核性胸膜炎に対する胸腔内ステロイド投与の有用性に対する検討…………… (105)
 (国療近畿中央病内) °馬庭 幸二, 安宅 信二, 山田 政司
 伊藤 敬, 中尾 光伸, 西田 瓦
 紙森 隆雄, 小林知加子, 小河原光正
 原 英記, 坂谷 光則, 上田英之助
- C-I-11. 人工呼吸管理を要した肺結核症例についての検討…………… (106)
 (大同病呼吸器) °新美 岳, 秋田 裕子, 馬嶋 邦通
 飯島 直人, 吉川 公章
 (名古屋市立大2内) 長谷川由美, 伊奈 康孝

4月18日(月) 第1日 午後

病 態

〔4月18日(月) 16:00~16:50 A会場〕

座長 (広島大医2内) 山木戸 道 郎

- A-I-1. 若年者肺結核の発症要因と病態(第2報)—重症例の検討—…………… (106)
 (国療明星病内) °柏木 秀雄, 伊部 敏雄, 高橋 好夫
- A-I-2. 陳旧性肺結核症における運動時の肺循環動態と組織低酸素症について…………… (107)
 (千葉大医呼吸器内) °山本 司, 安田 順一, 田辺 信宏
 吉田 康秀, 加藤 邦彦, 岡田 修
 栗山 喬之
- A-I-3. 最近6年間に新しく発生した呼吸不全例の検討…………… (107)
 国療呼吸不全研究会:(国療南福岡病) 広瀬 隆, 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 恒雄

(国療南九州病) 福永 秀智
ほか26共同研究施設

- A-I-4. 気胸を合併して死亡した活動性肺結核症例の検討…………… (108)
(国療千葉東病) °鈴木 公典, 山岸 文雄, 佐々木結花
杉戸 一寿, 杉本 尚昭, 山川 久美
佐藤 展将, 東郷七百城, 庵原 昭一
- A-I-5. 肺結核におけるアミノ酸の観察…………… (108)
(富士市立中央病) °今泉 忠芳, 荻原 正雄

真菌症, 結核と癌

[4月18日(月) 16:50~17:20 A会場]
座長 (長崎大医2内) 河野 茂

- A-I-6. 剖検例にみるクリプトコッカス症肺病変の病理形態像の検討:
全身性クリプトコッカス症を中心に…………… (109)
(国療東京病) °田村 厚久, 蛇沢 晶, 赤川志のぶ
穴戸 春美, 倉島 篤行, 毛利 昌史
片山 透
- A-I-7. 悪性腫瘍に合併した活動性肺結核症の治療経過と問題点…………… (109)
(国療東京病) °小松彦太郎, 佐藤 紘二, 町田 和子
倉島 篤行, 穴戸 春美, 赤川志のぶ
川辺 芳子, 三上 明彦, 大塚 義郎
永井 英明, 田村 厚久, 毛利 昌史
片山 透
- A-I-8. 胸部X線検診からみた肺癌と肺結核…………… (110)
(長崎県総合保健センター) °早田 宏, 岩本 雅典, 富田 弘志
(長崎大医2内) 岡 三喜男, 河野 茂, 原 耕平

海外医療協力

[4月18日(月) 17:20~17:50 A会場]
座長 (長崎市立成人病センター) 石崎 驍

- A-I-9. 結核対策を途上国の末端でいかに強化するか—方法論的検討…………… (110)
(結核予防会結研) °石川 信克, 森 亨, 松田 正己
須知 雅史
(米ジョンズ・ホプキンズ大) 野内 英樹
- A-I-10. ネパール国立結核センターにおける結核患者像…………… (111)
(結核予防会千葉県支部・元国際協力事業団派遣専門家) °小野崎郁史
(千葉大医肺癌研内・ネパール国立結核センター) M. K. プラサイ
- A-I-11. ネパール国立結核センター (National Tuberculosis Center : NTC) における患者調査
—20歳以下の塗抹陽性新患者 104 症例—…………… (111)
(JICA ネパール 結核対策プロジェクト) °永田 容子

町田 和子, 倉島 篤行, 毛利 昌史
片山 透

B-I-9. 最近経験した頭部結核症 3 例の臨床的検討…………… (116)

(神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器) °吉池 保博, 小田切繁樹, 鈴木 周雄
高橋 宏, 高橋 健一, 小倉 高志
(横浜市大病病理) 北村 均
(同脳外) 鈴木 範行
(同耳鼻) 加賀 潤

B-I-10. HIV 抗体陽性患者に合併した抗酸菌症…………… (116)

(国療東埼玉病呼吸器) °鈴木 浩一, 豊田 丈夫, 高杉 知明
大角 光彦, 西尾 和三, 川城 丈夫
青柳 昭雄

免 疫 I

[4月18日(月) 14:00~14:40 C会場]

座長 (熊本大医1内) 安藤 正幸

C-I-12. *In vitro* 結核菌抗原刺激による γ/δ T細胞増殖機構の解析の試み…………… (117)

(大阪府立羽曳野病) 上田 千里, °川澄 浩美, 露口 泉夫
岸本 進

C-I-13. 結核菌感染における生体防御機構の解析:

肺内における Macl (CD11b) 陽性リンパ球の重要性について…………… (117)

(琉球大1内) °照屋 勝治, 川上 和義, 久手堅憲史
當山 雅樹, 伊志嶺朝彦, 草野 展周
橘川 桂三, 斎藤 厚

C-I-14. BCG 応答におけるヒト単球由来マクロファージおよび樹状細胞の抗原提示機能の解析…………… (118)

(国立予防衛生研細菌・血液製剤) °持田 恵子
(同免疫) 赤川 清子

C-I-15. *Mycobacterium intracellulare* 感染で誘導される

免疫抑制性マクロファージのメディエーター (統報)…………… (118)

(島根医大微生物・免疫) °富岡 治明, 斎藤 肇

免 疫 II

[4月18日(月) 14:40~15:30 C会場]

座長 (奈良県立医大2内) 米田 尚弘

C-I-16. 経気道ならびに尾静脈感染による実験的マウス抗酸菌症モデルの肉芽腫形成過程の追跡…………… (119)

(結核予防会結研生化学) 土井 教生, 真田 仁
(同病理) °大友 幸二, 青木 俊明, 山田 博之
樋口 一恵, 河端 美則

C-I-17. 結核症の類上皮細胞肉芽腫における接着分子とサイトカインの免疫組織化学的検討…………… (119)

(結核予防会結研病理) °海野 剛, 坂本 祥一, 青木 俊明
大友 幸二, 山田 博之, 河端 美則
岩井 和郎

- (結核予防会複十字病呼吸器) 中島 由槻, 杉田 博宣
- C-I-18. 結核菌感染防御における IFN- γ の役割…………… (120)
 (琉球大1内) °當山 雅樹, 川上 和義, 久手堅憲史
 照屋 勝治, 伊志嶺朝彦, 草野 展周
 橘川 桂三, 斎藤 厚
- C-I-19. BCG 由来 DNA と動物由来 DNA によるヒトインターフェロン産生誘導活性の差異…………… (120)
 (国立予防衛生研*細菌・血液製剤) °山本 三郎, 山本十糸子, 片岡 哲朗
 徳永 徹*
- C-I-20. MAC 症患者における GM-CSF 産生能の検討…………… (121)
 (奈良県立医大2内) °友田 恒一, 米田 尚弘, 塚口 勝彦
 吉川 雅則, 徳山 猛, 夫 彰啓
 平井妙代子, 仲谷 宗裕, 福岡 和也
 成田 巨啓
 (国療西奈良病) 白井 史朗, 村川 幸市, 塚口真理子
 宮崎 隆治
 (星ヶ丘厚生年金病) 竹中 英昭, 玉置 伸二, 北村 和道
 (広島大医細菌) 田坂 博信

免 疫 III

[4月18日(月) 15:30~16:20 C会場]
 座長 (大阪府立羽曳野病) 露 口 泉 夫

- C-I-21. 肺結核症における可溶性 IL-6 レセプターの検討…………… (121)
 (名古屋大2内) °長谷川由美, 伊奈 康孝, 佐藤 滋樹
 伊藤 伸介, 河口 治彦
 (同中央臨床検査) 高田 勝利
 (愛知医大2内) 森下 宗彦
 (大同病) 吉川 公章, 飯島 直人, 馬嶋 邦通
 新美 岳, 秋田 裕子
 (名古屋簡易保険総合健診センター) 山本 正彦
- C-I-22. 抗酸菌感染症患者の血清 IL-8 値と臨床所見の検討…………… (122)
 (奈良県立医大2内) °仲谷 宗裕, 米田 尚弘, 友田 恒一
 塚口 勝彦, 徳山 猛, 夫 彰啓
 吉川 雅則, 福岡 和也, 福岡 篤彦
 成田 巨啓
 (島田病) 島田 永和
- C-I-23. 結核菌体で刺激されたヒト末梢血単核球による interleukin-10 の産生…………… (122)
 (大阪府立羽曳野病) °藤原 寛, 青谷 壽代, 川澄 浩美
 露口 泉夫, 岸本 進
- C-I-24. 膀胱癌細胞における HLA-DR と ICAM-1 の BCG による発現…………… (123)
 (日本 BCG 研) °池田のり子, 戸井田一郎
 (結核予防会結研) 山本 節子
- C-I-25. ヒト単球の結核菌細胞内殺菌に対する各種サイトカインの影響…………… (123)
 (奈良県立医大2内) °米田 尚弘, 吉川 雅則, 塚口 勝彦
 徳山 猛, 夫 彰啓, 福岡 和也
 友田 恒一, 仲谷 宗裕, 福岡 篤彦

 免 疫 IV

〔4月18日(月) 16:20~17:10 C会場〕

座長 (国療近畿中央病2内) 上 田 英之助

- C-I-26. 肺結核患者の血清 ADA isozyme と細胞性免疫能の検討…………… (124)
 (東京慈恵会医大3病内2) °石井 慎一, 長澤 博, 内山 克己
 田井 久量, 岡野 弘
- C-I-27. 結核, 非結核性疾患における ADA, ADA Isozyme 活性…………… (124)
 (大阪府立病) °立花 暉夫, 松田 忠司, 吉原 博子
 (国療近畿中央病) 坂谷 光則
- C-I-28. 結核性胸水 ADA Isozyme 活性値の経時的変動の検討…………… (125)
 (国療中部病) °柴垣 友久, 丸山 晋二, 渡辺 篤
 矢守 貞昭
 (県立愛知病) 齊藤 博
 (名古屋大医1内) 長谷川好規, 下方 薫
- C-I-29. 結核性髄膜炎4例の髄液 adenosine deaminase (ADA) の経時的変動について…………… (125)
 (慶應義塾大医神経内) °野崎 博之, 福内 靖男, 厚東 篤生
 田中耕太郎, 小張 昌宏
- C-I-30. 粟粒結核とリンパ節結核の比較—栄養状態, 液性, 細胞性免疫能の比較—…………… (126)
 (奈良県立医大2内) °仲谷 宗裕, 米田 尚弘, 友田 恒一
 塚口 勝彦, 徳山 猛, 夫 彰啓
 吉川 雅則, 福岡 和也, 福岡 篤彦
 成田 巨啓

 免 疫 V

〔4月18日(月) 17:10~17:50 C会場〕

座長 (大阪市大医細菌) 岡 史 朗

- C-I-31. ガラスに対する PPD 吸着についての検討…………… (126)
 (日本 BCG 研) °新沼佐代子, 河尻 克秀, 本田 育郎
 戸井田一郎
- C-I-32. Western blot 法による抗 PPDs 抗体の検討…………… (127)
 (奈良県立医大2内) °福岡 篤彦, 友田 恒一, 仲谷 宗裕
 米田 尚弘, 塚口 勝彦, 徳山 猛
 夫 彰啓, 吉川 雅則, 福岡 和也
 成田 巨啓
 (同寄生虫) 西山 利正, 荒木 恒治
- C-I-33. 肺結核症における抗結核特異抗体の検討…………… (127)
 (愛知医大2内) °池田 勇, 加藤 晴通, 森下 宗彦
 真垣 一成, 沖 良生, 川尻 智子
 小栗 隆

- (名古屋市大2内) 伊奈 康孝, 河口 治彦, 長谷川由美
高田 勝利
(大同病) 吉川 公章, 馬嶋 邦通, 飯島 直人
新美 岳
(名古屋第二日赤病) 鈴木 雅之, 大鹿 裕幸
(遠州総合病) 杉浦 芳樹, 富田 博司
- C-I-34. 結核菌由来新規フェノール性糖脂質の構造およびそれに対する結核患者血清抗体の測定…………… (128)
(日本BCG研) 本田 育郎, 河尻 克秀, °渡辺 素子
(結核予防会複十字病検査) 河又 國士

4月19日(火) 第2日 午前

化学療法 1

[4月19日(火) 10:12~10:52 B会場]

座長 (結核予防会結研) 和田 雅子

- B-II-11. 結核患者の入院時薬剤耐性に関する研究 (1992年療研共同研究)
その1. 患者の背景と検査の状況…………… (131)
(結核予防会結研) °鹿住 祐子, 平野 和重, 阿部千代治
佐藤 瑞枝, 和田 雅子, 森 亨
青木 正和
(国療東埼玉病) 青柳 昭雄
他療研共同研究参加37施設
- B-II-12. 結核患者の入院時薬剤耐性に関する研究 (1992年療研共同研究)
その2. 中央判定の中間報告…………… (131)
(結核予防会結研) °平野 和重, 細島 澄子, 鹿住 祐子
阿部千代治, 森 亨, 青木 正和
(国療東埼玉病) 青柳 昭雄
他療研共同研究参加37施設
- B-II-13. 現主要抗結核薬 (SM INH RFP EB) に対する当科最近10年間の
薬剤感受性成績の経年的変化…………… (132)
(神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器) °鈴木 周雄, 小田切繁樹, 高橋 宏
高橋 健一, 吉池 保博, 小倉 高志
平居 義裕, 北村 秀和, 石丸百合子
- B-II-14. 短期化学療法 HRE と HRS₂ の比較—開始時より SM 週2回法併用の是非について …… (132)
(国立国際医療センター呼吸器) °豊田恵美子, 可部順三郎, 鈴木 恒雄
伊藤 通成, 田川 溪子, 高原 誠
(元国療中野病) 馬場 治賢

疫学・管理 I

[4月19日(火) 9:00~9:40 C会場]

座長 (愛知県環境衛生) 藤岡 正信

- C-II-35. 京都府船井郡における結核患者の検討…………… (133)

- (京都府立医大公衆衛生)°山崎 美和, 小笹晃太郎
(園部保健所) 下内 昭
- C-II-36. 丹後地区における結核患者の現況…………… (133)
(京都府立与謝の海病)°笠松 美宏, 小野寺秀記
(京都府立医大1内) 岡本 雅之, 中原 梨佐, 瀬戸 信之
中西 貞信, 出口 雅子, 上田 正博
竹村 周平, 杉野 成, 近藤 元治
- C-II-37. 長崎県島原半島における結核の疫学的検討…………… (134)
(泉川病)°泉川 欣一
結核診査協議会(長崎県島原保健所・諫早保健所・小浜保健所)
長崎県総合保健センター
- C-II-38. 住所不定者の結核…………… (134)
(国療東京病)°片山 弘文, 川辺 芳子, 坂本恵理子
町田 和子, 毛利 昌史, 片山 透

疫学・管理 II

〔4月19日(火) 9:40~10:20 C会場〕

座長 (五島中央病) 矢次 正 東

- C-II-39. 職域でみられた結核症例の検討…………… (135)
(JR東日本中央保健管理所)°内山 寛子, 富田真佐子, 笠井みさ子
西本 良博, 小高 稔
(JR千葉鉄道健診センター) 湯口 恭利
- C-II-40. 東京都の日本語学校就学生結核検診5年間の推移…………… (135)
(東京都衛生局結核感染症課)°前田 右子, 金田麻里子
(東京都清瀬保健相談所) 前田 秀雄
- C-II-41. 最近の高校生の結核の発症状況…………… (136)
(大阪大医公衆衛生)°高鳥毛敏雄
- C-II-42. 結核集団感染の一事例…………… (136)
(国療松江病)°穴戸 真司, 吉田 勝彦, 鳥谷 武昭
西本 寛, 中野 博子, 入沢 輝男
井本 章夫, 武田 弘
(松江保健所) 杉原 純

疫学・管理 III

〔4月19日(火) 10:20~11:00 C会場〕

座長 (南京都病) 池田 宣 昭

- C-II-43. 一般病院における結核転院患者の検討…………… (137)
(国立姫路病内)°水口 正義, 露口 一成, 河南里江子
河村 哲治, 中原 保治, 望月 吉郎
- C-II-44. 国立療養所における若年結核の検討(国療化研35次B)…………… (137)
国立療養所化学療法研究会:(国療東京病)°川辺 芳子, 町田 和子, 赤川志のぶ
毛利 昌史, 片山 透

(国療東埼玉病) 川城 丈夫
 (国療西新潟病) 近藤 有好
 (国療近畿中央病) 上田英之助
 (国療刀根山病) 森本 忠昭
 (国療広島病) 鎌田 達
 (国療大牟田病) 石橋 凡雄
 他国療41施設

C-II-45. 最近の結核症例について—大学病院内科における成績— (138)
 (大分医大2内) °平井 一弘, 河野 宏, 山崎 透
 長岡 博志, 永井 寛之, 後藤陽一郎
 田代 隆良, 那須 勝

C-II-46. 当科における過去18年間の結核症患者の動向 (138)
 (長崎大医2内) °小川 和彦, 大野 秀明, 宮崎 義継
 大坪 孝和, 橋本 敦郎, 朝野 和典
 賀来 満夫, 古賀 宏延, 河野 茂
 原 耕平

4月19日(火) 第2日 午後

細菌 I

[4月19日(火) 15:00~15:40 A会場]

座長 (兵庫医大細菌) 林 公子

- A-II-12. 抗酸菌におけるP-糖蛋白質類縁遺伝子 (139)
 (結核予防会結研) °山田 博之, 高橋 光良, 河端 美則
 阿部千代治
 (京都大農学部農芸化学) 植田 和光
 (埼玉医大総合医療センター) 菅原 勇
- A-II-13. 結核の疫学調査のためのRFLP分析 (139)
 (結核予防会結研) °高橋 光良, 鹿住 祐子, 平野 和重
 深澤 豊, 森 亨, 阿部千代治
- A-II-14. パルスフィールド電気泳動法によるBCGワクチン株染色体パターンの比較 (140)
 (兵庫医大細菌学教室*) °林 公子, 陵本 功子, 高見 滋人
 明石 裕光, 田村 俊秀
 (国立予防衛生研) 山崎 利雄*
- A-II-15. 抗MPB64抗体感作ラテックス凝集反応による*M. tuberculosis complex*の同定 (140)
 (広島大医細菌) °田坂 博信
 (国療広島病) 重藤えり子
 (国立予防衛生研細菌) 山崎 利雄, 芳賀 伸治, 中村 玲子
 (大阪市大医刀根山結研) 永井 定

 細菌 II

〔4月19日(火) 15:40~16:30 A会場〕

座長 (宮崎大農獣医家畜微生物) 後藤 義孝

- A-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 (続報) (141)
 臓器内菌数の分布とその経時的推移……………
 (結核予防会結研生化) °土井 教生, 真田 仁
 (同病理) 河端 美則
 (同細菌) 阿部千代治
- A-II-17. 各種抗酸菌染色法による, 実験的マウス抗酸菌症モデルの組織内からの菌検出感度の比較…………… (141)
 (結核予防会結研生化) 土井 教生, 真田 仁
 (同病理) °青木 俊明, 大友 幸二, 山田 博之
 樋口 一恵, 河端 美則
 (国立多摩研生体防御) 川津 邦雄, 和泉 眞蔵
- A-II-18. 経気管支肺生検材料を対象とした組織内抗酸菌の各種染色法の検討…………… (142)
 (結核予防会複十字病臨床検査) °出井 禎, 河又 國士
 (同結研病理) 大友 幸二, 海野 剛, 坂本 祥一
 河端 美則
- A-II-19. Bcg^s, Bcg^r 両マウスマクロファージ内における *M. avium* の増殖差について…………… (142)
 (宮崎大農) °藤田 智子, 後藤 義孝
- A-II-20. テトラゾリウム塩を用いた抗酸菌早期分離培地…………… (143)
 (極東製薬工業株研究開発) °大久保華子, 岡沢 豊

 細菌 III

〔4月19日(火) 16:30~17:10 A会場〕

座長 (長崎大医中検細菌) 賀来 満夫

- A-II-21. 薬剤感受性検査の検討…………… (143)
 (国立予衛衛生研) °高橋 宏
 (国立国際医療センター) 猪原 玉富, 豊田恵美子, 伊藤 通成
 可部順三郎
 (日本 BCG 研) 工藤 祐是, 黒田 俊吉
- A-II-22. 菌液濃度と薬剤感受性試験…………… (144)
 (日本 BCG 研) °伊藤 弘幸, 黒田 俊吉, 戸井田一郎
 工藤 祐是
- A-II-23. 結核菌の薬剤感受性テストにおける FDA/EB 染色法の応用と染色結果の数値化の検討…………… (144)
 (国立予衛衛生研) °木ノ本雅通, 中村 玲子
- A-II-24. 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…………… (145)
 (国療広島病) °重藤えり子
 (広島大医細菌) 田坂 博信

化学療法 II

〔4月19日(火) 13:45~14:35 B会場〕

座長 (東北大加齢医学研内呼吸器) 渡辺 彰

- B-II-15. 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
—第二報 大量菌感染モデル系に対する短期治療と延命効果(続)…………… (145)
(結核予防会結研生化)°土井 教生, 真田 仁
- B-II-16. 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
—第三報 臓器の種類により異なる治療効果…………… (146)
(結核予防会結研生化)°土井 教生, 真田 仁
- B-II-17. ベンゾキサジノリファマイシン系薬剤 KRM-1648 の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗結核菌活性… (146)
(島根医大微生物・免疫)°平田 哲夫, 斎藤 肇, 佐藤 勝昌
富岡 治明
(鐘淵化学工業生化研) 日高 隆義
- B-II-18. PZA の肝機能障害について…………… (147)
(結核予防会結研)°和田 雅子, 吉川 正洋
(結核予防会複十字病) 尾形 英雄, 杉江 琢美, 中園 智昭
杉田 博宣
- B-II-19. Pyrazinamide 類縁体の *in vitro* におけるミコバクテリア抗菌活性—第2報…………… (147)
(結核予防会結研)°山本 節子, 万木 洋子
(日本BCG研) 戸井田一郎
(広栄化学工業株研) 渡辺 七生, 浦 利和

化学療法 III

〔4月19日(火) 14:35~15:15 B会場〕

座長 (国療南岡山病) 河原 伸

- B-II-20. ニューキノロン剤の諸種抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性…………… (148)
(国療南岡山病)°永礼 旬, 河原 伸, 多田 敦彦
神坂 謙, 竹内 誠, 岡田 千春
三島 康男, 宗田 良, 高橋 清
木畑 正義, 藤田 裕子
- B-II-21. 諸種抗菌剤に対する *Mycobacterium avium* (MA) と
Mycobacterium intracellulare (MI) の感受性の相違…………… (148)
(国療南岡山病)°河原 伸, 多田 敦彦, 神坂 謙
竹内 誠, 岡田 千春, 三島 康男
宗田 良, 高橋 清, 木畑 正義
永礼 旬, 藤田 裕子
- B-II-22. *M. avium* complex (MAC) 症における Clarithromycin (CAM)
投与時の免疫学的効果について…………… (149)
(星ヶ丘厚生年金病)°王置 伸二, 竹中 英昭, 神田 英雄
北村 和道
(国療西奈良病) 村川 幸市, 田村 猛夏, 丸谷 正実
宮崎 隆治

(奈良県立医大2内) 友田 恒一, 米田 尚弘, 成田 巨啓

- B-II-23. 非定型抗酸菌症に対する EM, CAM 療法の評価…………… (149)
 (国療東京病) °倉島 篤行, 永井 英明, 毛利 昌史

診 断 I

〔4月19日(火) 15:15～16:05 B会場〕

座長 (国療刀根山病) 前 倉 亮 治

- B-II-24. 抗 cord factor 抗体による結核の血清学的診断とその評価—血清の反応多様性…………… (150)
 (大阪市大医細菌) °矢野 郁也, 潘 炯偉, 韓 由紀
 岡 史朗
 (国立刀根山病) 前倉 亮治, 伊藤 正巳, 矢野 三郎
 (協和メディックス研) 河野 弘明, 佐野 守, 佐藤 征二
- B-II-25. PVDF 膜を用いた Dot Blot ELISA 法による抗 cord factor 抗体の
 検出と結核の簡易迅速診断…………… (150)
 (大阪市大医細菌) °韓 由紀, 岡 史朗, 矢野 郁也
 (国立刀根山病) 前倉 亮治, 伊藤 正巳, 中川 勝
 矢野 三郎
 (日本バイオラッドラボラトリーズ) 板垣 正, 丸本 一彰, 末広 健
- B-II-26. 抗 cord factor 抗体検出 ELISA 法におけるミコール酸 subclass の
 反応性比較について…………… (151)
 (大阪市大医) °潘 炯偉, 上田 定男, 岡 史朗
 矢野 郁也
 (国立刀根山病) 前倉 亮治, 伊藤 正巳, 矢野 三郎
- B-II-27. 肺結核患者における, 抗原の違いによる抗 Cord-factor 抗体血清診断の検討…………… (151)
 (国療刀根山病) °前倉 亮治, 中川 勝, 平賀 通
 伊藤 正巳, 矢野 三郎
 (大阪市大医細菌) Pan Jiong-wei, 韓 由紀, 岡 史朗
 矢野 郁也
 (協和メディックス研) 河野 弘明
- B-II-28. MPT64 皮膚 DTH 反応による活動性結核の診断…………… (152)
 (国立予防衛生研細菌) °芳賀 伸治, 山崎 利雄, 中村 玲子
 永井 定
 (同細菌・血液製剤) 木ノ本雅通

診 断 II

〔4月19日(火) 16:05～16:45 B会場〕

座長 (大分医大2内) 那 須 勝

- B-II-29. DNA ハイブリダイゼーション法による抗酸菌種の同定と同定不能菌種の
 化学分類学的位置づけ…………… (152)
 (大阪市大医細菌) °喬 超鷹, 西川慶一郎, 鶴崎 清之
 矢野 郁也

- (大阪血清研) 東 琢朗, 藤原 貴司, 西村 治
- B-II-30. 核酸 (rRNA) 増幅を応用した各種検体からの結核菌直接検出法に関する臨床的検討…………… (153)
 (国療東埼玉病) °大角 光彦, 青柳 昭雄, 豊田 丈夫
 西尾 和三, 鈴木 浩一, 高杉 知明
 川城 丈夫
- (中外製薬株診断科学研) 吉村 忠司, 宮城千恵子, 後藤 進
- B-II-31. 結核菌 PCR 法の当科およびフィリピンでの検討…………… (153)
 (長崎大医 2 内) °宮崎 義継, 大野 秀明, 小川 和彦
 橋本 敦郎, 朝野 和典, 賀来 満夫
 古賀 宏延, 河野 茂, 原 耕平
- B-II-32. PCR 法が診断に有用であった結核症の検討…………… (154)
 (琉球大 1 内) °比嘉 太, 普久原 浩, 稲留 潤
 小出 道夫, 川上 和義, 草野 展周
 兼島 洋, 橋川 桂三, 斎藤 厚

疫学・管理 IV

〔4月19日(火) 13:45～14:25 C会場〕
 座長 (国療近畿中央病) 坂谷 光 則

- C-II-47. 最近の高齢者肺結核症の特徴—若年者群, 死亡症例と対比して…………… (154)
 (久留米大医 1 内) °大滝 光生, 白石 恒明, 力丸 徹
 市川洋一郎, 大泉耕太郎
- C-II-48. 超高齢者肺結核症 30 例の臨床的検討…………… (155)
 (国療南九州病) °福永 秀智, 是枝 快房, 森 進一郎
 脇本 譲二, 岩見 文行, 廣津 泰寛
- C-II-49. 高齢者の肺結核症の検討…………… (155)
 (国療東京病) °坂本恵理子, 川辺 芳子, 町田 和子
 片山 弘文, 毛利 昌史, 片山 透
- C-II-50. 糖尿病を合併した肺結核症例最近 3 年間のまとめ…………… (156)
 (国療東京病呼吸器内) °関 良二, 川辺 芳子, 町田 和子
 田村 厚久, 長山 直弘, 倉島 篤行
 毛利 昌史, 片山 透

疫学・管理 V

〔4月19日(火) 14:25～15:05 C会場〕
 座長 (結核予防会結研) 徳留 修身

- C-II-51. 結核の 1 次予防に関する地域較差の検討…………… (156)
 (結核予防会結研) °徳留 修身
- C-II-52. 年少結核患児のツ反の大きさ…………… (157)
 (慶應義塾大医小児) °渡辺 浩子, 川崎 一輝, 杉森 光子
 (国立小児病) 雉本 忠市
 (都立清瀬小児病) 近藤 信哉

- C-II-53. 若年看護婦における就職前後でのツベルクリン反応の変化の検討…………… (157)
 (国療東京病) °川辺 芳子, 町田 和子, 佐藤 紘二
 福島 鼎, 毛利 昌史, 片山 透
- C-II-54. BCG ワクチンの規格性と安定性…………… (158)
 (日本BCG研) °岩間 健次, 渋谷 清, 戸井田一郎
 工藤 祐是, 澤田 哲治

疫学・管理 VI

〔4月19日(火) 15:05～15:45 C会場〕

座長 (結核予防会結研) 森 亨

- C-II-55. 結核対策における保健婦研修(再教育)の検討…………… (158)
 (結核予防会結研) °山下 武子, 小林 典子
- C-II-56. 結核治療結果判定方法の検討・応用(WHO方式の日本への適応の検討)…………… (159)
 (結核予防会結研) °清田 明宏, 山田 紀男, 石川 信克
 森 亨
- C-II-57. 肺結核患者入院期間短縮化の妥当性についての検討…………… (159)
 (都立府中病) °戸島 洋一, 鈴木 光, 浜岡 朋子
 藤田 明, 山本 弘
- C-II-58. 耐性菌結核の臨床的検討…………… (160)
 (都立府中病) °浜岡 朋子, 戸島 洋一, 藤田 明
 山本 弘, 鈴木 光

非定型抗酸菌症

〔4月19日(火) 15:45～16:25 C会場〕

座長 (京大胸部疾患研感染・炎症1内) 田中 栄 作

- C-II-59. 一般病院における肺非定型抗酸菌症(肺NTM症)の診断状況について
 —喀痰塗抹陰性例に注目して—…………… (160)
 (千葉大呼吸器内) °猪狩 英俊*
 (千葉市立海浜病内*) 菊池 典雄, 大森 繁成
 (東邦大佐倉病内) 川島 辰男
 (結核予防会千葉県支部) 小野崎郁史
- C-II-60. 当院で経験した肺 *M. kansasii* 症の検討…………… (161)
 (国療札幌南病内) °鎌田 有珠, 岸 不盡彌, 佐藤 俊二
 三宅由里子, 小山奈緒子
- C-II-61. 粟粒陰影を呈しARDS, DIC, SIADH, 心筋梗塞を合併した *M. chelonae* の1例
 —DNA解析の検討から—…………… (161)
 (金沢医大呼吸器内) °関 利満, 小林 有希, 南部 静洋
 大谷 信夫
- C-II-62. 全身リンパ腫張をきたした *M. gordonae* 感染症の1例…………… (162)
 (金沢医大呼吸器内) °毛利 雅美, 山之内菊香, 南部 静洋
 大谷 信夫

< 第 5 回 教育 セ ミ ナ ー >

〔4月18日(月) 18:00～20:00 B会場〕

司会 (久留米大医) 大 泉 耕太郎

- I. BCG 接種の効果について (結核予防会結研) 森 亨
- II. 抗酸菌診断法の進歩 (結核予防会結研) 阿部千代治

〈特別講演〉

I. “らい” の現況

(大阪大学名誉教授) 伊藤 利根太郎

[4月18日(月) 13:00～14:00 A会場]

座長 (名古屋簡易保険総合健診センター) 山本正彦

II. Mycobacteria and HIV infection

(Johns Hopkins University) Richard E. Chaisson

[4月19日(火) 11:00～12:00 A会場]

座長 (結核予防会結研) 青木正和

特別講演 I

”らい”の現況

大阪大学名誉教授

伊藤利根太郎

らいは古来最も恐れられ忌み嫌われた疾患の一つであるということができよう。では何故そのように恐れられ忌み嫌われたかという点、先ずこの病気が進行すると外見が著しく損なわれることによる。これは病原体であるらい菌の特徴、即ち至適増殖温度が33℃位であることから好んで皮膚を侵すことと、末梢神経を侵して神経障害を起こし、顔面、手足の変形が現れることによる。更にらいの治療法が1943年までは全くなきに等しかったこともこの病気が恐れられる理由となっていた。これらの悪条件の他に宗教的・社会的偏見や隔離政策に対する恐怖感なども無視できない。しかし最悪の条件と思われる不治という問題が1943年に解決されたので、それ以来はらいに関する見通しは明るくなり、近年におけるらいの化学療法は進歩に支えられて、現在では全世界的ならいの制圧も可能と思われるようになった。

らい菌の試験管内培養の研究は現在もたゆみなく続けられているが、細胞培養法を用いても、らい菌を顕著に増殖させ且つこれを継代する方法は発見されていない。しかしらい菌の動物移植に関する研究には目覚ましい進歩が認められる。

1960年Shepardはマウスの足蹠に5,000個程度のらい菌を接種し、その菌数の推移を経時的に観察すると、接種後8-12ヵ月に菌数が約100倍増加し、それ以後はむしろ菌数は減少して行くことを知った。これがらい菌のマウス足蹠内接種法(mouse footpad inoculation)である。Shepard はらい菌の増殖が100倍程度で停止するのは、らい菌の総数が 10^6 に達するとマウスに対する十分な抗原刺激となりマウスがらい菌に対する細胞性免疫を獲得するからであろうと考察した。このShepardの考察が正しかったことは1968年Reesによって明らかにされた。

Reesは胸腺を摘出しX線照射を行ったマウス(TR mouse)の足蹠にらい菌を10,000個接種して観察した結果、菌数の増加は 10^6 に止まらず 10^8 にまで達する個体があることを知った。即ち免疫抑制処

置によってマウス足蹠内のらい菌の増殖が増強されることを明らかにした。

更に1978年Colston & Hilson及び高坂らはそれぞれ先天性無胸腺マウス(nude mouse)の足蹠にらい菌を接触すると、TR mouse より更に顕著な増菌を示し、菌数は足蹠当り 10^{10} に達し且つ全身感染を起すことを知った。この研究によって細胞性免疫を全く欠除するnude mouseではヒトの重症型のらいと同様な症状が発現することが明らかになった。

以上に述べた一連のマウスを用いるらい菌の動物接種法は、らい菌の生死の判定、治らない薬のスクリーニングテストに広く応用され、らいの化学療法の研究を著しく進展させた。

らい菌のマウス足蹠内接種法とは別個に、1970年Kirchheimerは9帯アルマジロ(Ninebanded armadillo)にらい菌を接種し全身感染を引き起こすことに成功した。アルマジロの体温は33~35℃と低いので、らい菌は体表面のみならず内臓でもよく増殖する。この研究の結果、らい菌感染アルマジロ組織から大量にらい菌を分離精製することが可能になり、らい菌の生化学、免疫学、分子生物学的研究が著しく進歩したのである。

らいの病型分類は現在では2型2群の分類法が採用されている。極型(Polar type)とされる二つの型即ち類結核型(Tuberculoid Type, TT)とらい腫型(Lepromatous Type, LL)があり、両者とも他の病型には移行し難い。類結核型が且て斑紋らいと言われたものにはほぼ一致し、らい腫型が且て結節らいと言われたものにはほぼ一致すると考えてよい。この二つの病型の他に二つの群があり、らいの初期症候群と考えられる未分化群(Indeterminate Group, I)と、類結核型とらい腫型の両方の性質を持つと考えられる境界群(Borderline Group, B)がそれである。更に境界群は類結核型とらい腫型のどちらの特徴が強いかによってBorderline Tuberculoid(BT)、Mid-borderline(BB)、Borderline Lepromatous(BL)に細分される。未分化群、境界

群共に不安定で、未分化群は自然治癒したり他の病型に移行する傾向が強く、境界群はBT⇌BB⇌BLのような移行がしばしば観察される。

らいの2型2群のうち未分化群の診断はしばしば困難である。そこでPolymerase Chain Reaction (PCR) によるらい菌の検出や、らい菌に特異的な糖脂質Phenolic Glycolipid (PGLI)による血清診断が応用されつつある。

らいの化学療法には現在RifampicinとDDS (Dapsone)の2剤併用またはRifampicin、DDS、Clofazimine (Lamprene)の3剤併用が推奨されている。Rifampicinのらい菌に対する殺菌効果は著しく、600 mg1回投与でヒトの皮膚病巣のらい菌の99.9~99.99%を死滅させることが明らかにされている。併用するDDSおよびClofazimineはRifampicin resistant mutantを死滅させるために用いられるものである。

らい患者の皮膚の真皮層の塗抹標本を鏡検して、らい菌が検出できなかった例は少菌群 (Pauci-bacillary Group)としてRifampicin 600mg毎月1回、DDS 100mg 毎日の投与を6か月間持続する。らい菌が検出できた例は多菌群 (Multi-bacillary Group

)としてRifampicin 600mgとClofazimine 300mgを毎月1回、DDS 100mgとClofazimine 50mgを毎日投与することを2年間持続する。これが現在WHOが推奨しているらいの多剤併用療法 (Multidrug Therapy, MDT)である。

Rifampicin、DDS、Clofazimineの他にもOfloxacin、Minocycline、Clarithromycin等がらいに有効で、らい菌に対して殺菌的に働くことが明らかにされた。これらの薬剤を如何にらいの治療に活用するかは今後の重要な研究課題である。

現在全世界に約400万人のらい患者が登録され治療を受けつつある。これに加えて毎年約50万人の患者が新たに登録されている。WHOはこれらすべての患者にMDTを投与することができれば、今世紀中に全世界的ならいの制圧が実現しうると考えている。WHOのらい制圧の目標はらいの有病率を人口10,000人当たり1人未満、らいの罹患率を人口100,000人当たり1人未満にすることであるが、果して今世紀中にこのWHOの目標に到達することが可能かどうか、タイのらい対策の歴史とその成果を参照して考察することにする。

特別講演Ⅱ

MYCOBACTERIA AND HIV INFECTION

RICHARD E. CHAISSON, M. D.

(JOHNS HOPKINS UNIVERSITY)

Abstract

Mycobacterial infections are a frequent complication of HIV disease. As cellular immune competence declines in patients with HIV infection, the risk of developing disease with mycobacteria increases. Early in the course of HIV disease, disease caused by the more virulent *Mycobacterium tuberculosis* is more common while later in disease, the less virulent species *M. avium*-complex and *M. kansasii* become important pathogens. Reactivation of *M. tuberculosis* infection in persons with HIV infection has been estimated to be 4-10 percent annually. The incidence of tuberculosis has increased dramatically in developing countries and the United States as a result of the HIV epidemic. In the United States, there has been a >20 percent increase in the incidence of tuberculosis since 1985, attributable in large part by the HIV epidemic. Worldwide, the increase in tuberculosis morbidity as a result of HIV infection was estimated to be four percent in 1990 and will be eight percent in 1995. Recently, it has been learned that HIV infection accelerates the natural history of new *Mycobacterium tuberculosis* infection, resulting in a high incidence of early tuberculosis disease. Nosocomial outbreaks of drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis in HIV-infected people have been reported in a number of cities in North America. The emergence of multi-drug resistant (MDR) tuberculosis has been promoted by inadequate efforts to provide complete therapy to tuberculosis patients. MDR-tuberculosis responds poorly to treatment and has a high mortality rate in HIV-infected individuals. Chemoprophylaxis of tuberculosis in people with HIV infection is complicated by reduced sensitivity to tuberculin skin tests. Several studies have shown that isoniazid preventive therapy is highly effective in patients with HIV infection and positive tuberculin skin tests.

Disseminated *M. avium*-complex infections occur in a large proportion of HIV-infected persons with low CD4 counts. In advanced HIV infection, the incidence of *M. avium*-complex bacteremia is reduced significantly by chemoprophylaxis with rifabutin. Treatment of disseminated *M. avium*-complex infection with the new macrolides clarithromycin and azithromycin is highly effective, though *in-vitro* resistance develops when these drugs are used alone. Combination therapy with a macrolide and another agent is necessary. Successful prevention or treatment of *M. avium*-complex infection in patients with HIV disease is complicated by drug interactions, the potential emergence of drug resistance, the impact of therapy on tuberculosis, and the expense of antimicrobial agents.

抗酸菌とHIV感染

(Chaisson助教授の特別講演抄録の和訳)

抗酸菌感染症は、HIV感染者に高い頻度で合併する感染症の一つである。HIV感染者における細胞性免疫能の低下に伴い、抗酸菌症が発症するリスクも高くなる。HIV感染の初期には、結核菌のように病原性が強い菌による感染症が多く、しだいに後期になるにつれて、MACやM. Kansasiiなどの病原性が弱い菌も重要な病原体となる。

HIV感染者における結核症の発病率は、推定で年間4～10%といわれている。従ってHIV感染者が多発している開発途上国や米国においては、同時に結核症も爆発的に増加しつつある。現在の米国の結核罹患率を1985年と比較すると、20%以上に増加している。また世界的にみても、結核罹患率の増加は1990年で4%に達し、1995年には8%になるものと予測されている。

近年のHIV感染症は、新しい結核菌感染の自然歴を速め、初期結核症を増加させたといわれている。そしてHIV感染者に発症した、薬剤感受性あるいは耐性結核菌による院内感染事例が、北アメリカの多くの都市で報告されている。また、多剤耐性結核菌による感染事例も、結核患者の不完全

な治療に伴って増加しつつある。多剤耐性結核菌は従来の治療薬にはほとんど反応せず、HIV感染者間での死亡率は高い。これらの患者に対する抗結核薬の予防投与は、ツベルクリン反応の感受性を低下させ、診断を困難にしている。しかしHIV感染者やツベルクリン反応陽性者に対し、INHの予防投与が非常に有効であるという報告もいくつかみられる。

一方、播種性MAC感染症は、CD4陽性リンパ球が低下した、多くのHIV感染者に発症する。進行した時期には、リファブチンを予防投与することにより、MAC菌血症を劇的に減少させることができる。また、ニューマクロライド系のクラリスロマイシンやアジスロマイシンによる播種性MAC感染症の治療は、in vitroでそれぞれ単独に使用した場合には耐性化するにもかかわらず、臨床的には非常に有効である。従って、マクロライドと他の薬剤との併用療法が必要である。HIV感染者におけるMAC感染症の完璧な予防あるいは治療には、薬剤の相互作用、薬剤耐性菌の出現、結核症の治療、治療薬の費用などの複雑な問題が絡んでいる。

<会 長 講 演>

抗酸菌症に対する分子生物学的アプローチ

(長崎大医2内) 原 耕 平

[4月18日(月) 11:10~11:40 A会場]

座長 (国療東埼玉病) 青 柳 昭 雄

抗酸菌症に対する分子生物学的アプローチ

原 耕平 (長崎大学医学部第二内科)

近年、感染症は著しい変貌を来しているが、結核症においてもいくつかの変遷がみられるようになった。日本における結核症も減少の傾向にはあるものの、ここ数年は足踏み状態となっており、また諸外国ではHIV感染者の増加に伴う結核の蔓延や、多剤耐性結核菌の出現が問題となっている。私達の教室においても、1985年以降の総患者数の減少は鈍化し、逆に若年者結核の割合は上昇の傾向がみられた。結核根絶のためには若年者への感染を未然に防ぐことが重要で、そのためには排菌者の早期発見や診断の迅速化が望まれている。

結核症の確定診断のためには病巣中の結核菌の証明が第一である。最も迅速かつ簡便な方法は塗抹検鏡であるが、陽性率が低いことが短所である。また、培養法ではかなり感度は増すものの、コロニーが確認できるまでには1~2ヶ月を要し、迅速診断としては不向きである。このような欠点を補うことを目的として、私達は近年急速に進歩してきた分子生物学的技法の応用を試みた。

抗酸菌の各種遺伝子の解明が進むとともに、まずDNA probe法が開発された。目的とする微生物に特異的な核酸の塩基配列を検出しようとする試みは、理論的にも臨床的にも優れた有用性が示され、短時間で抗酸菌の同定が可能となった。しかし、本検査のためには一定量以上の菌数が必要で、培養後のコロニーを同定するには適しているが、少数の抗酸菌しか含まれていない臨床検体から菌を検出するには不向きである。そこで、微量の核酸からでも遺伝子を部分的に増幅できるpolymerase chain reaction(PCR)法の応用を検討した。

PCRは感染症診断の分野でも、近年盛んに応用され始めた方法である。とくに培養が困難なウイルスやカリニ、また培養期間が長い抗酸菌などに対して開発が進んでいる。各種抗酸菌に関しては、特異的な抗原蛋白をコードする遺伝子の解明が進み、その塩基配列も次第に明らかになった。その中でSjobringらが報告した、38 kDaのprotein antigen bをコードする遺伝子の一部を増幅する

PCRは、結核菌群に対する特異性が最も優れていたため、これを以後の臨床検体からの結核菌検出に応用した。またPCRの感度を少しでも高める目的で、PCRを2組のプライマーで2段階に増幅する方法、いわゆるnested PCR法を試み、結核菌が数個でも存在すれば検出できる優れた方法を開発した。

本法を用いて、各種臨床検体からの結核菌検出を試みたところ、従来法と比較して、感度は97%、特異性は92%と良好な成績が得られた。また従来法では陰性であった検体の中で、約1割はPCRで陽性を示した。これらの検体の多くは胸水、髄液、腹水、血液、尿などの培養陽性率が低い検体が多く、いずれも臨床的に結核症として矛盾しない症例がほとんどであった。

一方、近年HIV感染者の間で多剤耐性結核菌の感染事例が多く報告されている。これらの事例の多くは病院や収容施設内で感染したもので、一部の施設ではスタッフへの感染もみられており、今後の蔓延化が危惧される。結核症を治療する際には、菌の薬剤感受性検査を行う必要があるが、この検査を施行するには菌が培養されていることが必要で、しかも検査には1~2ヶ月を要する。従来より薬剤耐性と遺伝子との関係は重要視されてきたが、とくに結核菌の場合、INHとcatalase-peroxidase遺伝子(KatG)、またRPPとRNAポリメラーゼ遺伝子(rpoB)との関連が重視されている。私達はこの2つの遺伝子に注目して、欠損や点突然変異の有無と薬剤耐性との関係をPCRを用いて検討した。一部の耐性菌では異常がみられ、早期の耐性検査法としての有用性が期待できたが、全株を網羅するものではないために、今後も他の遺伝子などの詳細な検討が必要であると思われる。

わが国の結核根絶は早くとも2060年、つまり60年以上先といわれている。しかしその前に若年者結核や耐性結核菌などの堆積する諸問題を解決する必要があり、そのためには分子生物学的技法を診断技術の向上のために役立てる必要がある。

〈今村賞受賞記念講演〉

I. 抗酸菌症の細菌学的診断に関する基礎的研究

(結核予防会結研) 阿部 千代治

〔4月19日(火) 13:00～13:15 A会場〕

座長 (弘前大医細菌) 福士 主計

II. BCG 由来核酸画分の宿主応答活性

(国立予防衛生研) 山本 三郎

〔4月19日(火) 13:15～13:30 A会場〕

座長 (北海道大免疫科学研) 東市郎

III. わが国における結核の根絶年の予測

(結核予防会結研) 大森 正子

〔4月19日(火) 13:30～13:45 A会場〕

座長 (愛知県がんセンター) 青木 國雄

＜シンポジウム＞

4月18日(月) A会場

I. 結核根絶のための今後の方策—保健と医療の統合的対策 [9:10～11:10]

座長 (国療千葉東病) 山岸 文雄
(愛知県教育委員会保健体育課) 五十里 明

1. 医療

- (1) 結核患者発見の遅れの現状と今後の対策 (国療千葉東病) 佐々木結花
(2) 小児結核の現状と今後の対策 (大阪府立羽曳野病小児) °高松 勇, 亀田 誠
村山 史秀, 井上 寿茂
土居 悟, 豊島協一郎

2. 疫学

- (1) 結核患者発生の将来予測と今後の対策 (結核予防会結研) 大森 正子
(2) 結核接触者検診の現状と今後の対策 (山形県酒田保健所) 阿彦 忠之

3. 保健(行政)

- (1) 結核診査協議会の現状と課題 (愛知県西尾保健所) 犬塚 君雄
(2) 結核患者管理の現状と今後の対策 (東京都清瀬保健相談所) 前田 秀雄

III. 抗酸菌症に対する新しい治療の工夫 [14:00～16:00] 座長(久留米大1内) 大泉耕太郎

1. 新抗結核剤としてのベンゾキサジノリファマイシンの
実験的マウス抗酸菌感染症に対する諸種治療法の試み (島根医大微生物・免疫) 富岡 治明
2. 抗酸菌感染症に対する新治療薬研究の現状 (京大胸部疾患研感染・炎症1内) 網谷 良一
3. 結核症の生体防御機構の解析とそのBRM療法への応用 (琉球大1内) 川上 和義
4. 非定型抗酸菌症に対するマクロライド薬の臨床効果 (長崎大医2内) 朝野 和典
5. 気管支結核症に対するSM吸入療法 (久留米大1内) 力丸 徹

4月19日(火) A会場

II. 壊死性肉芽腫の成立機転とその機能をめぐって [9:00～11:00]

座長 (結核予防会結研) 河端 美則
(国立予防衛生研) 赤川 清子
(国立予防衛生研) 赤川 清子
(日本医大1病理) 福田 悠
(名古屋市大2内) °伊奈 康孝
(UCSF) WL Epstein, K Fukuyama
(結核予防会結研) 坂本 祥一
(国療星塚敬愛園) 後藤 正道
(国立予防衛生研) 金沢 保

1. ヒトマクロファージの分化とサイトカイン

2. 肺ランゲルハンス細胞肉芽腫症

3. 類上皮細胞

4. 結核症

5. らい

6. 寄生虫学領域での肉芽腫の研究

—マンソン住血吸虫虫卵肉芽腫の成立機転

シンポジウム I

結核根絶のための今後の方策－保健と医療の統合的対策

座長 山 岸 文 雄 (国立療養所千葉東病院呼吸器科)
五十里 明 (愛知県教育委員会保健体育課)

はじめに

1991年5月、WHOは「結核対策に対する決議」を承認し、加盟各国に対して具体的な目標を掲げ、結核対策を強化するよう要請した。

これを受けて我が国でも、公衆衛生審議会結核予防部会は「結核対策推進計画について(中間報告)」を公表した。それによると、我が国の結核対策の最終目標を「西暦2030年代の結核根絶」とし、目標達成のため、西暦2000年を結核根絶対策の最初の節目とし、結核罹患率を人口10万対20以下とすることと、小児結核の根絶を達成することを当面の目標とすることとなった。

一方、平成2年10月、日本結核病学会予防委員会(委員長山本正彦)は、我が国の結核根絶を西暦2030年に設定した提言をまとめている。この中では、「現行の結核対策を現在の疫学的状況と学問の進歩に合わせ、より効果的、効率的に改めるとともに、基礎的な研究も含めて研究活動を活発化させ、新しい技術を導入して、より有効な対策を進めることが必要である。」とし、具体的に今後の課題と方針を掲げている。

本シンポジウムでは、結核の医療、疫学、行政における各分野の若手研究者に参画いただく予定である。

具体的報告内容としては、医療に関して、患者発見の現状と課題、小児結核に纏わる子供に対する患者家族検診のあり方と化学予防基準の運用の課題について、疫学では、罹患に関する各種指標の将来予測とモデルを使用した対策の質による今後への影響、予防可能例研究の総括と定期外検診ガイドライン実践の検証について、さらに、行政については、保健所結核診査協議会の現状と課題、患者管理の観点から治療脱落の現状と課題について、各々のシンポジストからご発言いただくこととしている。また、座長からは①上記提言に示された今後の幾つかの研究課題に対する、各分野における現時点の検証②その課題に対する解決方策、実践活動方針の明確化③オリジナルな指標の発表等についてお願いしているところである。

今後の結核対策は、本シンポジウムの副題にも示す如く、保健と医療を始めとする関係者が、従来にも増して連携し合って総合的に進めることが肝要であり、特に保健、医療の現場において有効で効率的な実践がなされることが最も重要であると考えられる。本シンポジウムにおいて、これらの課題に少しでも寄与すべく活発な議論がなされることを期待している。

シI-1-(1)

結核患者発見の遅れの現状と今後の対策

佐々木結花 (国立療養所千葉東病院)

【目的】結核は、予防対策の推進、医療の進歩に伴い、死亡率、罹患率とも大幅に改善された。しかし最近、罹患率の減少速度の鈍化が指摘される中で、結核は過去の疾患として忘れられ、受診・診断の遅れによる重症化、集団発生の増加が大きな問題となっている。そこで今回、肺結核と確定診断されるまでの遅れ、臨床上の問題点について検討した。

【対象と方法】1988年から1992年の5年間に、当院を退院した肺結核患者1628例中、継続治療例、中断後再発例を除いた1274例について、発見動機、受診・診断の遅れ、臨床症状等を検討した。

【結果】①対象は、男性958例、女性316例で、発見動機は、有症状受診例789例、他疾患治療中発見例291例、検診発見例194例であった。胸部エックス線所見は、I型45例、II型902例、III型327例であった。入院時喀痰検査では、塗抹・培養陽性832例、塗抹陽性・培養陰性32例、塗抹陰性・培養陽性203例、塗抹・培養陰性207例であった。死亡例は99例であった。②有症状受診例790例のうち、死亡例を除いた初回治療例584例を対象とし検討した。平均在院日数は130.9±97.5日で、受診の遅れは10.0±20.3週、診断の遅れは8.4±25.6週、確定診断の遅れは18.5±30.8週と長期に及んだ。確定診断の遅れが3か月以上の230例(L群)と、3か月未満の354例(S群)では、在院日数はL群142.3±103.7日、S群123.9±92.8日とL群で有意に長く、病型IはL群6.5%、S群3.1%、拡がり3はL群23.5%、S群14.1%、排菌率ではL群74.8%、S群55.1%と、L群において有意に進行した症例が多かった。病型分類I₁群22例とIII₁群60例の比較では、I₁群の受診の遅れは22.1±34.8週、診断の遅れは6.6±18.1週、確定診断の遅れは28.8±35.4週、III₁群の受診の遅れは8.8±29.3週、診断の遅れは9.5±18.5週、確定診断の遅れは18.3±32.7週で、I₁群で受診の遅れが有意に長く、確定診断までの期間が長期に及んだ。検診での指摘を無視し、その後有症状受診で発見された症例は10例存在し、検診から確定診断されるまで141.9±140.0週におよんだ。全例排菌例であり、胸部エックス線写真上、I型5例、II

型4例、III₁1例と進行例が多く、検診指摘後の受診指導に問題があると考えられた。

③検診発見例のうち死亡例を除いた192例においては、事業所検診発見例114例の、検診時から結核診断確定までの期間は11.8±17.6週、住民検診発見例40例は13.2±19.8週、学校検診発見例14例は10.7±14.7週であった。その他の検診発見例は24例であった。検診実施から診断まで長期に及んでおり、検診後の対応をさらに迅速に行う必要があることが明らかであった。

④他疾患治療中発見例のうち死亡例を除いた241例では、他疾患外来治療中発見例173例は、症状発現から結核診断までの期間は8.2±9.6週、他疾患入院中発見例60例では8.8±11.8週であった。老人ホーム入所中発見例8例は、結核診断までの期間は9.0±12.9週であった。医療機関に受診中であっても診断確定に2か月以上を要していた。

⑤死亡例99例の死因は、結核死47例、癌死12例、その他40例であった。結核死した47例は、呼吸不全死43例、咯血死4例で、平均在院期間は42.0±36.2日と短期であった。胸部エックス線写真では、I型は8例、拡がり3は30例と進行例が多かった。発見動機は、有症状受診例34例、他疾患治療中発見例9例、入所中発見例2例、検診発見例2例であった。有症状受診例の主訴は、呼吸困難24例、体動不能20例と重症例が多く、入院までの経過・期間を聴取する事は不可能であった。

【まとめ】死亡例を除いた初回治療症例では、確定診断までの期間が長期の群で、有意に、胸部エックス写真上進行例が多く、排菌陽性率も高かった。また胸部エックス線写真上、病像が進行した症例では、軽症例と比較して確定診断までの期間が明らかに長期であった。確定診断までの期間は、有症状受診者で約4か月、検診発見例で約3か月、他疾患治療中発見例で約2か月と長期にわたっており、この期間が、病状の進行をもたらすと同時に、他者への感染の危険を高めている事は明らかであった。受診・診断の遅れが、結核罹患率の増加をもたらす、重症例を生じかねない現状を打破するためには、結核はいまだ最大の感染症であるという再認識と新たな対策が必要であると思われた。

シI-1-(2)

小児結核の現状と今後の対策

○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）

我国の小児結核の減少はめざましいが、予後不良の結核性髄膜炎が未だ少数であるが跡を断たない。また結核への関心が薄れ、診断の遅れや治療の不適切な症例が少なくない。そこで我々は、最近18年間に当科で診療した結核児357例を対象に小児結核児の特徴と発病予防上の問題点を検討したので報告する。

(1. 小児結核児の特徴) 年間患者数は、当初の約30名から最近数年は約10名前後である。しかし、結核性髄膜炎が未だ跡を断たず、ここ数年死亡者が毎年続いている。病型の特徴は、血行性に散布進展した粟粒結核や、予後不良の結核性髄膜炎が各々7%に存在し、小児では他の年齢と比較し重症な結核症が多くを占める。年齢構成は、5歳以下の乳幼児が52.7%を占め、小児では乳幼児結核が特に重要である。小児においては、初感染に引き続き発病する、いわゆる一次結核症が多いのが特徴であり、発病時に詳細に周辺の接触者検診を行えば感染源を明らかにし得ることが多い。今回の検討では、73.4%に感染源が明らかにされ、そのうち父母祖父母が感染源であった者は63.4%であった。発見動機では、初期肺結核症では家族検診や定期検診で発見された者が81.0%と多く、結核性髄膜炎や粟粒結核では、有症状受診にて発見された者が91.0%と多かった。乳幼児を中心とした小児結核症では、有症状にて発見された例は、検診で発見された例に比べて病状が進行している例が多く、接触者検診で早期に発見することが重要である。また、当施設での近年の小児の初回耐性患者の比率は、成人と比して3-5倍高く(要望演題VI-5参照)、周辺の感染源である耐性患者から確実に高頻度で耐性菌による感染を生じており、小児を耐性菌感染から防御する対策が早急に必要である。

(2. 小児結核の予防) 【BCG接種】今回の検討では、全体のBCG接種率は32.1%であった。年齢別BCG接種率は、5歳以下の乳幼児では12.6%と低く、とりわけ0歳、1歳では7%前後と極端に低く、結核未感染者、特に乳幼児に対する発病予防が不十分であった。また、死亡例や中枢神経後遺症を残すことが多い、予後不良の結核性髄膜炎23例の検討でも、BCG接種者は2例(8.7%)と低かった。BCGの有効性は検討すべき問題

を残しているが、結核性髄膜炎での予防効果は高く、乳幼児では、肺結核での予防効果も認められており、悲惨な小児結核を防ぐ上で乳児期早期のBCG接種が早急に実現されねばならない。【化学予防】化学予防の適応に関して混乱がみられるが、当科では'82年から感染の機会の有無、BCG接種歴を参考条件にした化学予防基準を用いてきた。今回その予後成績を報告する予定である。'89年厚生省は化学予防基準を通過したが、ツ反が大きく現れる成人のデータを基に作られており、小児にあてはめるには無理があると考えている。いずれの基準を利用するにしても、ツ反の大きさだけを機械的にあてはめず、各症例毎に感染機会、年齢、BCG接種状況も参考にし、発病の危険を具体的に評価していく柔軟な判断が必要である。【接触者検診】検診の重点目標は、成人を扱う場合は早期発見にあるが、小児では、感染小児を早期に発見し、化学予防を実施し、発病を未然に防ぐ点にある。retrospectiveな接触者検診の検討では、発病予防可能率が30.5%に存在し、その多くは検診の不徹底、感染児の放置、化学予防の指導不十分であり、感染小児の早期発見、化学予防指導に十分役立ち得ていなかった。また、感染源発見から患児診断までの期間の検討では、5歳以下の乳幼児では、感染源発見時すでに13.6%が発病しており、感染源発見後2カ月ではその67.4%が発症していた。この様に、乳幼児では感染後早期に発病しており、検診実施時期は、感染源発見後即時の1次検診と感染源発見2カ月後の2次検診の2本立て検診が必要である。

また、BCG未接種の発病リスクが高い乳幼児では、1次検診でツ反が陰性でも感染源隔離後2カ月目まではINHを服用し、2カ月目の再ツ反で感染の有無を判定することが必要である。実際に我々は、乳幼児のいる感染性肺結核患者の家族検診時や、看護婦が感染源であった産院での定期外検診時にこの方法を日常実施している。

今後の小児結核対策では、特に乳幼児の発病防止は重要な問題であり、BCGの可及的早期接種、患者発見時の迅速な徹底した接触者検診による感染小児の早期発見が急務である。

シI-2-(1)

結核患者発生の将来予測と今後の対策

大森 正子(結核予防会結核研究所)

(最近の罹患率の動向)

わが国の結核罹患率は、1970年代後半まで年10~11%の速度で順調に減少してきたが、その後減少速度は低下し、最近10年間の年平均減少速度は約3.0%となった。わが国における罹患率減少の鈍化傾向は、結核問題が非常に大きかった1940年代に感染を受けた若者が、既感染発病をおこしやすい年齢に至ったことに加え、日本における急速な高齢化が、これら高齢の既感染者人口を増加させたことにある。同時に、若い成人集団では、ほとんどの者が結核に未感染となったため、一旦この集団に結核の発病者がでると、容易に感染・発病へとつながり、20歳代で罹患率減少が最も遅いという現象が生じた。このような全国的な罹患率の動向はどの地域においても観察されたが、地域においては、過去の結核問題や社会経済的な問題が深く関与していたところもあった。

(結核患者発生の将来予測)

公衆衛生審議会は、結核対策の達成目標として、まず2000年までに罹患率を人口10万対20以下(推計人口から患者数は25,477となる)にし、小児結核には根絶の基準(0~14歳人口10万対0.1、推計人口から患者数は19となる)にもっていくことを掲げた。

1992年現在、わが国の結核罹患率は人口10万対39.3、新登録患者数が48,956名であるが、1983年から1992年までの10年間の患者発生の傾向から2000年における罹患率と患者発生数を予測すると、罹患率は30.8(99%CI:29.4~32.2)、新発生患者数は約37,500~40,900名となる。また1992年現在、60歳以上の患者数は52.3%であるが、2000年には約60%に増加し、20歳代の患者数は1992年の時点でも30歳代の患者数より上回っているが、2000年には40歳代の患者数をも上回る可能性が高い。

0~14歳の小児結核罹患率の減少は他の年齢に比べ最も速いが、それでも最近10年間の減少速度は年9.5%で、1970年代の半分以下である。この傾向がそのまま続くと、2000年には0.87(99%CI:0.65~1.15)になり、患者数にして毎年約126~222名の発生があると予想される。この推計からは、よほど効果的な新対策を立てるか既存の対策がよほど効果的に働かない限り、2000

年の目標達成はかなり難しいといわざるをえない。

(結核対策の将来展望)

結核罹患率の低下傾向が鈍ってきたという事実はあるが、わが国の結核状況が低蔓延時代に入り、1950年代に効果的だった集団検診による患者発見も、最近では患者の約80%が医療機関で発見されるようになった。また感染という点では、1992年時点で既感染者は約3700万人(30%)と推計されるが、若い未感染者への感染の危険を考えると、60歳代の既感染者数は1995年、70歳以上の既感染者数は2010年まで増加し続けると推計されるので、1980年以降頻繁にみられる集団感染事例の発生はまだ当分続くと考えられる。

このような患者発見と感染をめぐる状況の変化によって、わが国の結核対策も、最近感染した者の発病予防と二次感染防止を最優先課題とし、患者発見後に行われる家族検診等の定期外健康診断を重要視するようになった。今後はますます、適切な接触者検診の実施と接触者検診の精度管理および評価が重要な課題となってくるであろう。

さらに、結核問題の背景は地域によってかなり異なっており、地域にあわせてきめ細かい対策も県・市レベルで企画されるべきであろう。例えば、高齢者結核の多い地域では、X線診断に偏重していないか、診断の精度を検討することも大切であろう。また、ある年齢、ある集団、ある地域に特に結核の発生が多いところでは、その問題の分析と同時に、その集団に最も効果的な対策が企画実施されるべきであろう。

小児の結核問題は乳幼児・小学・中学で大きく異なるので、対策はそれぞれに応じてなされるべきであるが、小児の新発生数は0~14歳すべてあわせても、県平均10名以下となった現在、対応にあたっては、県・市レベルで組織された専門家集団の指導のもとになされるよう、新しいシステムを早急に確立すべきである。また患者が少なくなっていけばこの問題は全体の結核対策にもいえることなので、現在の結核審査会のあり方を検討するとともに、結核に豊富な経験を持つ専門家が第一線から退く前に、若い結核専門家の育成を早急にはかることが非常に重要であると考えられる。

シI-2-(2)

結核接触者検診の現状と今後の対策

阿彦忠之(山形県酒田保健所)

【はじめに】結核患者の家族等を対象とした定期外検診については、社会生活の多様化を反映して狭義の同居家族に限らず家族同様に接触の多い親族や友人を含めた「接触者検診」と位置づけられ、保健所が行う最も重要な検診となっている(以下、本稿では接触者検診という用語に統一する)。1993年3月には、厚生省から接触者検診等のガイドラインが示され、適切な検診計画や事後管理の徹底が強く求められている。

そこで今回は、接触者検診の実施成績を的確に把握するとともに、検診計画や検診態勢の問題点を明らかにすることを目的に、東北6県の保健所を対象に実態調査を行い、その結果をもとに今後の対策について考察した。

【方法】1993年8月から9月にかけて東北6県(仙台市含む)の全保健所を対象に、郵送による調査を行った。内容は、1992年の接触者検診の実施状況、および今回の調査時(1993年)における検診対象者の考え方、検診計画と方法、委託状況などの検診態勢である。また、東北6県の成績と1992年保健所運営報告をもとに、接触者検診の全国的な成績の推計を行った。

【結果と考察】

郵送調査の回答率は100%(74保健所)であった。

1. 接触者検診の実施成績

74のうち68保健所では1992年に行われた接触者検診の受診者実人員を把握していた。68保健所全体の受診者実人員は9036人で、各検査別の実施件数は、間接X線1334件、直接X線6929件、ツ反応3036件であった。受診者実人員は、これらの各検査件数の和の80.0%(9036/11299)に相当していた。受診者実人員を1992年の新登録患者数で除した「患者1人当たりの接触者検診受診者数」は3.0人であった。保健所別には最高8.6人、最低0.7人であった。東北地域の患者発見率は、受診者千人対4.3であった。

X線件数とツ反応件数の和に対する受診者実人員の割合が全国でも東北と同様に約8割と仮定すると、1992年全国の接触者検診推計受診者数は7万6千人で、

患者発見率は受診者千対6.5であった。

2. 患者登録直後の接触者検診(初回検診)の対象

初感染結核(化学予防)を含めた新登録者全員の家族を対象とする保健所が61(82.4%)、初感染結核を除く新登録者の家族を対象とするが8(10.8%)などであった。

3. 登録後1年以降の接触者検診の対象

菌陽性で感染危険度が高い患者の接触者には、登録直後の初回検診のほか、概ね半年~1年間隔で最低2年間は検診が必要とされている。東北6県では、初回検診しか実施していないと回答した保健所が21(28.4%)もあった。登録後1年以降に行う場合もあるが、対象者の考え方が厚生省ガイドラインに比べて大きく異なる所が36(48.6%)であり、患者の感染危険度に応じてガイドラインどおりに実施しているのは17保健所(23.0%)にとどまっていた。この考え方には、保健所別というよりも県別に特徴が認められた。また、今回の結果は、1989年に筆者が行った同様の調査結果と比べてほとんど改善がみられず、ガイドラインの周知度や効果の低さを示唆していた。

4. 接触者検診の企画者

保健所で接触者検診の企画を中心的に行っている職員は、保健婦が51(%)、放射線技師が10(13.5%)、結核担当事務吏員8(10.8%)などであった。

5. 接触者検診の委託状況

接触者検診を保健所が自ら実施するは21(28.4%)、一部を医療機関委託が42(56.8%)、全面的に委託が11(14.9%)であった。一部または全部を委託している場合、事例に応じて実施すべき検査項目を保健所から指示している所が17(32.1%)、検査項目の選定まで委託先に任せているが36(67.9%)であった。

6. ツ反応検査の対象

接触者検診を医療機関に全面委託している所を除く63保健所のうち、ツ反応検査の対象を高校生以上にも拡大している所は46(73.0%)となっていた。しかし、中学生以下に限定している所が8(12.7%)、その他(小学生以下のみ、ツ反応は実施せずなど)が9(14.3%)もあり、今後の課題である。

シI-3-(1)

結核診査協議会の現状と課題

犬塚 君 雄 (愛知県西尾保健所)

結核診査協議会のあり方については、本学会の第52回総会のシンポジウムで「結核診査協議会の果たした役割と今後の使命」と題して討論された。そのまとめとして、結核医療の水準の向上と普及、X線写真と診断の質の向上、診査協議会を通して得られる情報による患者管理の推進など結核診査協議会が果たしてきた役割は大きいと評価をしたが、同時に、長期登録者に対する診査機能が十分に発揮されていないこと、保健所ごとに診査に格差が認められること、結核専門医が減少していることなどの問題点も指摘された。そして、単に医療費公費負担制度の中の診査協議会としてではなく、より広く結核対策の中でその使命を果たす必要があるとして、1) 診査協議会の統合による質の向上、2) 非結核性疾患の鑑別、3) 治療方法に関して、より積極的な助言が行えるようにする、4) 患者管理についての意見具申ができるようにする、という点について配慮が望まれるとされた。

その後、昭和61年の結核予防法の一部改正で結核診査協議会を統合できるようになるなど、若干の制度の変更はあったが、平成2年に本学会の予防委員会が行った提言「1990年代の結核対策及び研究について — 新時代の結核対策 —」においても、今後のあり方として、1) 結核診査協議会の質を向上させ強化する、2) 結核診査協議会の統合を促進すると述べられている。

以上のような歴史的な経緯を踏まえ、今後の結核対策を進めていく中で、行政が担う役割の一つとしての結核診査協議会の現状と課題について、全国の都道府県、保健所政令市及び東京特別区の結核主管課の意向を調査したので報告する。

調査時期：平成5年9月～10月

調査方法：郵送式アンケート調査

調査項目：結核診査協議会の統合状況、今後の方針、質の向上のための取り組み、結核診査協議会における意見の主治医への伝達方法、定期外検診の実施に関する協議会の関与の可能性、現状での問題点等。

回収率：全体で84.2% (41都道府県87.2%、9政令指

定都市75.0%、36保健所政令市及び東京特別区81.4%)

調査結果：1) 結核診査協議会の統合状況について、まず都道府県で結核診査協議会を統合したのは21都道県にのぼり、協議会数は323から212へ減少した。統合した時期は昭和61年～62年が最も多く16都道県であるが、再統合した1県を含めると平成5年度に4県で統合が実施された。統合する場合の基準となる圏域については、医療法に基づいて定められた二次医療圏を基準とした所が12道県で、その他では診査件数、地理的条件を勘案してとする所が5県であった。政令指定都市では千葉市を除いて概ね各区に保健所が設置されている。回答のあった8市のうち4市で統合がされたが、統合方法はまちまちであった。指定都市以外のいわゆる保健所政令市及び東京特別区では、それぞれに1～5カ所の保健所が設置されている。2以上の保健所が設置されている28市区中、10市区で統合が行われた。今後の方針については、35都道府県、21市、14区が現状のままで統合を検討していないと回答し、統合を進める方向で検討中と回答したのは2県、2市、2区であった。2) 結核診査協議会の質の向上のための取り組みについては、①特別なことはしていない32、②研修会を開催している17、③結核研究所主催の医師研修に参加させている6、④その他19、②と③5であった。3) 結核診査協議会における意見の主治医への伝達方法については、①意見書を送付37、②電話等で口頭で連絡12、③その他7、①と②26であった。4) 「結核定期外健康診断ガイドライン」に記載されている定期外集団検診検討会、対策委員会への結核診査協議会の関与の可能性については、概ね70%が関与が可能と回答した。5) 結核診査協議会の現状での問題点では、結核専門医の減少や高齢化、協議会によって診査件数が極端に少ない所があるなどの指摘がされた。**まとめ：**結核診査協議会の質の向上のため種々の努力がされているが、以前と同様の問題点も指摘されている。地域保健の総合的な見直しにも影響されることから、今後も検討していくべきと考える。

シI-3-(2)

結核患者管理の現状と今後の対策

前田 秀雄 (東京都清瀬保健相談所)

はじめに

罹患率の減少と予防治療体制の整備により、治癒可能な疾患として認識されるようになった。即ち、一部の合併症例、初回耐性例を除けば短期強化療法により確実に治癒する事が、治療・管理担当者に求められている。しかしながら、入院機関の短期化にともない患者の服薬は、患者自身の受療(服薬)行動が治療の可否を決定づける事になる。しかしながら、結核に対する認識が患者ばかりでなく保健医療関係者においても低下する傾向にある。また、医療に対する市民の意識の向上にともない、治療者側からの一方的な指導では患者の受療行動を制御できない。このため、患者自身が積極的に服薬する要因を解明する事が治療を成功させる上で極めて重要である。そこで、患者の服薬行動に影響を与えるよう要因について若干の調査分析を試みた。

方法

対象としては、東京都保健所において1991年度に新規に登録された患者986例について治療状況及びその関連要因について調査した。関連する要因については、性、年齢、職業、等の基本属性、症状(登録時菌検査結果、呼吸器症状、排菌状況)、治療状況(入院・外来、投与薬剤、服薬期間、治療機関)、等であった。

各因子については、結核サーベイランス登録情報、及び、結核患者登録表より得た。

結果

転居等により調査不能だった133例を除く853例について結果を得た。

まず、登録時菌検査結果は、塗沫培養陽性412例、培養陽性63例、陰性348例、検査中及び検査なし53例、肺外結核31例であった。

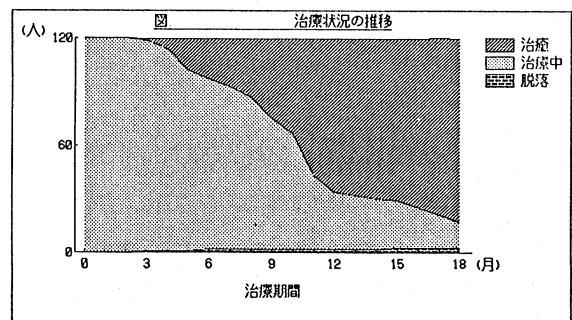
登録後24ヶ月における治療状況は、治療終了819例、治療中20例、治療困難14例であった。治療終了例の平均治療期間は、13.1ヶ月、治療状況は、入院492例、外来361例であった。

考察

まず、治療からの脱落は、ごく少数であった。治療困難は、治療初期に生じる事が多かった。また、職業等の生活状況に起因している事が推定された。このため、治療困難例については、単に医師-患者関係即ち、医療機関だけでなく、保健福祉担当者との密接な連携の元に対応する必要があると考えられる。

次に、治療状況については、登録後24ヶ月で未だに治療中のものがあつた。ただし、重症度との相関は低く、また、医療機関により偏りがあるため、治療方針との関連が示唆された。

最後に、こうした結核登録例に対するコーホート調査は、短期強化療法による結核対策の評価をする上で非常に重要であるにも関わらず、結核管理の上で、ほとんどなされていなかった。今後、21世紀へ向けて結核の撲滅をめざすためには、こうした調査が恒常的に実施されるシステムを構築する必要がある。



シンポジウムⅢ

抗酸菌症に対する新しい治療の工夫

座長 大泉 耕太郎 (久留米大学第一内科)

はじめに

結核症に対する初回治療あるいは再治療であっても感受性菌の場合には、RFP + INH (+ EB or SM) による2~3者併用の有用性は確立されており、解決すべき焦眉の問題は残されていない。

一方、多剤耐性菌喀出の結核症および多くの現有抗結核薬に低感受性の非定型抗酸菌症に対する有効治療の確立は永年に亘る課題である。

さらに近年、高齢者人口の増加、担癌患者の生存期間の延長、臓器移植、AIDSなど結核症・非定型抗酸菌症発症の危険因子を有する患者数の増加に伴い、抗酸菌症の分野に新たな問題が提起されている。

このような現況を踏まえて、本総会では「抗酸菌症に対する新しい治療の工夫」と題するシンポジウムが組まれた。

起因菌である結核菌・非定型抗酸菌に対し強力な抗酸菌作用を有する新しい薬剤に関する研究、宿主側の抵抗性を高める機構に関する研究、あるいは治療法に関する新しい工夫、を推し進めておられる方々を演者をお願いした。

現有抗結核薬に加えて、新たに臨床応用が可能と目され、優れた治療効果を期待し得る薬剤 (リファマイシン誘導体、新キノロン・マクロライド系薬剤) に関する主として基礎的研究の現在までの成果の総

括を富岡治明、網谷良一の両先生をお願いした。

川上和義先生からはマウス実験モデルを用いた結核感染防御機構の解析結果から、INF- γ 単独あるいは種々のサイトカイン、他のBRMとの併用、の有効性について発表していただき、さらに養子免疫療法の臨床成績についても言及していただく予定である。

次いで、朝野和典先生からは抗酸菌感染症に対する新キノロン・マクロライド系薬剤の有用性に関する動物実験成績を踏まえて、臨床例についても報告していただく。

近年、ファイバー・スコープの性能向上により、気管支鏡検査が容易、かつ安全に行われるようになり、結核性気管支病変の確認、治療効果の評価を客観的に行えるようになった。このような状況を踏まえて、力丸徹先生から気管支結核に対するSMの吸入療法の臨床成績、とくに気管支鏡所見からみた評価法および有効性と安全性、につき発表していただく。

一時期、解決されたかにみなされた抗酸菌症治療上の諸問題が、現在、再び多くの難問を抱え込む事態に立ち到っている。

このような状況を考慮されて、このシンポジウムを企画された原耕平会長の意図に少しでも沿ったものになればと念願している。

シIII-1

新抗結核剤としてのベンゾキサジノリファマイシンの
実験的マウス抗酸菌感染症に対する諸種治療法の試み

富岡 治明

(島根医大微生物・免疫)

初回肺結核の治療では、RFP+INH(+SM) またはRFP+INH(+EB)の2-3剤併用療法が確立されているが、これらを含む多剤耐性結核の治療は困難であり、また短期化学療法あるいは再発の防止、また、他方、AIDSの増加に伴う多剤耐性結核あるいはM. avium症を主とした非結核性抗酸菌症の治療といった観点からも、より抗菌力が優れ且つ交差耐性のない新規抗結核剤の開発が望まれるところである。近年、RBTやrifapentineなどのrifamycin誘導体が開発されてきているが、benzoxazinorifamycin誘導体であるKRM-1648(KRM)は、RFPやRBTよりも優れた抗菌活性を有し、且つ経口投与による吸収性、肺などへの組織移行性及び毒性などの点でもRFPやRBTなどとほぼ同等であり、結核やMAC症への臨床応用が期待されている。先に、我々はKRMがBALB/c系マウス、beigeマウス及びSCIDマウス、免疫不全ラット並びにウサギでのM. aviumあるいはM. intracellulare感染に対してRFPやRBTに比べてより優れた治療効果を有することについて報告した。今回はKRMの実験的マウスM. avium-intracellulare感染症に対する他剤併用治療効果ならびに結核菌、特にRFP耐性菌に対する抗菌活性についての検討成績について報告したい。なお、KRMの結核菌に対するin vitro並びにin vivo抗菌活性については教室の齋藤・平田らが一般講演で詳細に報告する予定である。

1. KRMの他剤併用治療効果

M. avium N-444株あるいはM. intracellulare N-241株感染マウスに、2.5%アラビアゴム・0.2% Tween 80水溶液に懸濁させたKRM(0.2mg)、CAM(0.2または1.0mg)、SPFX(0.5mg)、OFLX(0.2mg)、EB(0.5mg)またはCFZ(0.1mg)の各単独あるいはKRMとこれらとの2-4剤の組み合わせを感染翌日より1日1回、週6回経口投与したが、投与群によってはさらにSM(生食水に溶解)の0.5mg宛を週2回皮下に投与し、感染4, 8, 12週後に動物を屠殺して、肺の肉眼病変の有無とその程度、肺・脾内よりの還元CFUを主とした指標として治療効果を判定した結果、以下のような知見をえた。1) M. avium感染に対しては、KRM+CAM、KRM+SM、KRM+CFZの各2剤の組み合わせに有意な併用効果がみられたが、KRM+OFLX、

KRM+EBではそのような効果は明らかではなかった。2) M. avium感染に対するKRMと他剤との2-4剤の組み合わせでは、KRM+SM+CFZの3剤あるいはこれに更にCAMを加えた4剤の組み合わせが優れた併用効果を示した。3) M. intracellulare感染に対してはKRM+CAMの組み合わせに優れた併用効果がみられ、これにEBあるいはEB+SPFXを加えることによりその効果はより高められたが、KRM+SPFX並びにKRM+SPFX+EBには併用効果はみられなかった。他方、KRM単独治療効果は投与回数に依存し、また感染後早期に治療を開始した方がより優れた治療効果が期待できることが分かった。

2. 結核菌に対するKRMの抗菌活性

1) KRM、RFP及びRBTの臨床分離の結核菌計50株に対するMIC₉₀(7H11寒天希釈法)は各々0.0125, 0.39及び0.1 µg/mlであり、KRMがもっとも優れた抗菌活性を示したが、MIC₉₀ではKRM=25 µg/ml、RFP=>100 µg/ml、RBT=12.5 µg/mlでKRMの値はRBTのそれよりも若干劣った。2) KRMとRFPあるいはKRMとRBTの供試結核菌株に対するMICの相関分析を行ったところ、なかんずくRFPあるいはRBTに感受性菌株に対してKRMのMIC値はより低値側に分布することが分かった。3) M株J774.1細胞内被食菌に対する供試薬剤の抗菌活性を検討したところ、H₃₇Rv株、藤井株及び黒野株(MIC: KRM=0.0063~0.0125 µg/ml、RFP=0.05~0.1 µg/ml)に対してはKRM、RFPともほぼ同等の優れた活性を示し、また倉田株(MIC: KRM=0.1 µg/ml、RFP=12.5 µg/ml)に対しては、KRMはRFPにおけるよりも優れた活性を示したが、渡辺株(MIC: KRM=100 µg/ml、RFP=>100 µg/ml)に対してはKRM、RFPとも効果はみられなかった。以上、KRMはRFP感受性並びに低度耐性結核菌に対してはRFPよりも優れたin vitro効果を有することが明らかになった。如上の成績並びに教室の感染実験で得られた成績より、KRMは優れたin vitro並びにin vivo抗結核菌作用を有し、なかでも低度RFP耐性菌に対するin vivo効果が期待できることは注目に値するものと思われる。

(共同研究者: 齋藤 肇, 平田哲夫, 佐藤勝昌, 長島清文, 日高隆義)

シIII-2

抗酸菌感染症に対する新治療薬研究の現状

網谷 良一(京都大胸疾研 感染・炎症)

結核症に対する化学療法については感受性菌の場合INHとRFPを軸に、これにSMあるいはEBを加えた3剤併用療法が確立され初回強化化学療法の標準方式として広く普及しているが、この術式によってもなお全治療期間は9ヶ月から1年を要するため、より一層強力な抗結核薬の開発による治療期間の短縮が望まれる。かねてより、主に再治療時に(時には初回においても)経験するINHあるいはRFPに対する耐性菌の感染が難治結核症の原因として問題になっているが、近年米国において4~8剤に耐性を示す多剤耐性結核菌による致命率の高い結核症の院内流行が相次いで報告され、大きな関心を呼んでいる。HIV感染者が多数を占めるとはいえ約10%は非HIV感染者であり、今後本邦においても同種の流行の発生をみる可能性が憂慮されている。一方感受性菌感染であっても副作用のために抗結核薬の継続投与が困難な症例も少なからず存在し、またHIV感染に限らず悪性腫瘍などによる全身抵抗減弱状態を基礎に発症する結核症例も増加している。このような現状に鑑みて、さらに強力な新薬剤の開発が益々緊急の課題となっている。また抗酸菌の中でも元来が多剤耐性である *Mycobacterium avium* complex (MAC) に対しては、近年になってようやく有効性を期待しうる薬剤の開発の可能性が生まれつつある。今回の発表では基礎および臨床での評価が進捗しつつある新たな抗酸菌治療薬についての最近の動向を紹介する。

1) 新リファマイシン誘導体: KRM-1648

本薬剤は鐘淵化学工業生物化学研究所における長年の研究の結果合成された多数の新リファマイシン誘導体(3'-hydroxy-5'-alkylpiperazinyl-benzoxazino-rifamycinに含まれる化合物: KRMs)の中から、結核菌およびMACに対する *in vitro*, *in vivo* の両面での高い抗菌活性および薬物動態や毒性に関する予備的な検討成績を基礎に、将来の臨床使用を目指して選出された薬剤である。第67回の本学会総会(広島, 1992)のシンポジウム『難治性肺結核の治療』においてKRM-1648の結核菌並びにMACに対するRFPを遙かに凌駕する高い抗菌活性とともに、結核菌およびMACによる実験感染症に対する他剤との併用による良好な治療効

果について報告し、本薬剤の臨床使用の可能性についても言及した。今回は、その後のマウスMAC実験感染症に対するKRM-1648とclarithromycinとの併用効果やその他の実験成績を含めて、改めて本薬剤の研究開発の現況について概説する。

2) 他の新リファマイシン誘導体

1980年代以降、欧米を中心に多数のリファマイシン誘導体(rifabutin(RBT), rifapentine, FCE-22250, FCE-22807, SPA-S-565, CGP-7040, CGP-27557, CGP-29861など)に関する研究が為されてきた。その中でRBTは結核菌に対してRFPよりも優れた抗菌力を示すとともに、1980年代後半に欧米で開始された臨床試験でHIV感染者におけるMAC感染に対する予防効果が期待されている。

3) ニューキノロン

1978年のnorfloxacin(NFLX)の開発を契機として、グラム陽性菌・陰性菌の双方に優れた抗菌力を示す抗菌薬として相次いで開発されたいわゆるニューキノロン系抗菌薬の中の多くが基礎的検討の結果、結核菌、*M. kansasii*, *M. fortuitum*等の抗酸菌にも抗菌活性を示すことが確認された。とりわけSPFX, OFLX, CPEFXが *in vitro* で優れた抗菌活性を示す。OFLXについては臨床的にも有効性が認められている。これらのニューキノロン系抗菌薬は既存の抗結核薬とは交差耐性を示さないため、耐性菌感染等の結核症で重要な代替薬剤の一つとして実地臨床での使用を余儀なくされている。しかしながらMACに対しては必ずしも十分な抗菌活性を示さないようである。

4) ニューマクロライド系抗生物質

近年開発されたマクロライド系抗生物質の中でも、clarithromycin(CAM)はMACに対する *in vivo* (実験感染) 抗菌活性を示し、既に欧米ではHIV感染者における全身性播種型感染の治療に用いられ有効性が確認されつつある。本邦でも非HIV感染者の肺MAC症に対して多施設でCAMと他の抗結核薬の併用が試行されようとしている。但し比較的早期の耐性発現を憂慮する研究者もあり、投与量・方法、併用術式などについては今後さらに検討を要する。

シIII-3

結核症の生体防御機構の解析とそのBRM療法への応用

川上和義(琉球大学第一内科)

人口の高齢化、医療の高度化による担病患者や難治性疾患患者の長期生存、AIDSの出現などにより感染抵抗力の低下したいわゆる compromised host が増加しており、種々の菌による感染症が問題になりつつある。中でも結核症は優れた化学療法剤の開発によって順調に患者数が減少してきたが、最近その減少速度も鈍化しあるいはむしろ増加傾向さえ見せ始めてきており世界的な問題となりつつある。さらに従来の結核症と異なり、高齢者や compromised host の様な感染症弱者における結核症が非常に大きな問題になっており、このような患者の中には十分な化学療法を施行しても治療に抵抗し難治化する症例がみられることから、低下した感染抵抗力を高めるような治療法の開発が今後望まれる。

従来より結核の免疫において細胞性免疫の重要性が指摘されており、抗原→T細胞→リンホカイン→マクロファージの活性化という図式が大まかに考えられていた。しかしこれらの細胞間のネットワークに関わるサイトカインや接着分子を含む種々の細胞表面分子について、あるいは $\gamma\delta$ T細胞やNK細胞などのマイナーな細胞集団の生体内での感染防御における役割などについては未だ必ずしも十分には理解されていない。我々は、マウスモデルを用いて結核感染防御機構の解析を試みている。BCG抵抗性のDBA/2マウスに経静脈的にBCGを接種後肺内リンパ球、マクロファージ(M ϕ)上の表面マーカーをフローサイトメトリーを用いて解析した。最も顕著な変化はリンパ球分画中のMac1(CD11b)陽性細胞の増加であった。無処置マウスの肺内にはもともと約20%程度のMac1陽性リンパ球が存在しており、脾臓リンパ球の3~5%に比べ大きな集団を形成していた。BCG接種により約40%程度にまで増加し、さらに細胞表面上のMHCクラスII(Ia)、ICAM-1の発現増強がみられた。またIL-2R α 鎖陽性細胞の増加も観察された。この細胞群はLarge Granular Lymphocyte (LGL)の形態を示し、CD3⁺(10~20%)、B220⁻、asialoGM1[±]

(10~20%)、非特異的エステラーゼ染色陰性(<3%)であることからNK細胞、T+LGLのようなMHC非拘束性キラー活性を示す細胞群であると考えられる。また、この集団中には $\gamma\delta$ T細胞受容体陽性細胞も含まれており、BCG感染にともなってその割合の増加がみられた。他方、M ϕ もBCG感染によって増加し、表面上のIa、ICAM-1の発現増強がみられた。Mac1陽性リンパ球、M ϕ 上のIa、ICAM-1の発現増強は、CD4⁺T細胞を除去したマウスや抗体で内因性のIFN- γ をブロックした際に強く抑制されることから、ヘルパーT細胞から産生されたIFN- γ によってMac1陽性リンパ球やM ϕ の活性化がひきおこされるものと考えられた。実際にBCGをマウスに感染後1日目で既に肺内にIFN- γ mRNAの発現が認められ、7日目でもその発現が持続していた。次に、ヒト型結核菌をマウスに感染させ経時的に肺内の菌数を調べる系でもCD4⁺T細胞の除去や内因性IFN- γ のブロッキングによって肺内での結核菌排除が抑制されることから、実際に生体内でもヘルパーT細胞の存在と内因性IFN- γ が感染防御機構において重要なことがわかった。これらのことは、IFN- γ が結核のBRM療法に応用できる可能性を支持するもので、現在ステロイド投与マウスやCD4⁺T細胞欠損マウスのようなcompromised host modelを用いてIFN- γ 単独または種々のサイトカインや他のBRM療法剤との併用療法を試みている。

他方、当教室では難治性肺結核症患者に新しい治療の試みとして養子免疫療法を実施した。患者自身から得られた末梢血単核球を菌体成分及びrIL-2とともに培養した後患者の静脈内に戻し移入した。その結果体重増加、解熱、炎症所見の改善、Gaffky号数の一時的改善など有用性が確かめられた。今後は動物実験などの基礎的検討を重ねてより有効な治療法となるよう改善を加える必要があるものと思われる。また、養子免疫移入とサイトカインとの併用療法も考えられるが今後の課題である。

シIII-4

非定型抗酸菌症に対するマクロライド薬の臨床効果

朝野 和典 (長崎大学第2内科)

近年増加傾向がみられ、化学療法剤が奏功しにくい非定型抗酸菌感染症に対して、新しいマクロライド系抗生物質が有効であることが判明してきた。

クラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) は14員環の新しい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難く、経口吸収が良好で、血清中濃度も高く、半減期も長い。このため組織移行性も良好であり、また *in vitro* において *Mycobacterium avium* complex に対して優れた抗菌力を示すことが報告されている。実験動物を用いた *in vivo* の成績や、欧米におけるAIDS患者の播種性 *M. avium* complex 感染症に対してCAMが優れた効果を示すことが報告されている。

このような結果から、慢性の肺感染症で、しかも有効な治療薬剤の少ない非定型抗酸菌症に対しても全身性 *M. avium* complex 感染症同様の有効性が期待されている。

そこで長崎大学第2内科とその関連病院において *M. avium* complex による慢性の肺感染症である非定型抗酸菌症に対する臨床的效果および安全性を検討した。

臨床より分離された *M. avium* complex に対する抗結核剤 (INH, RFP, EB)、ニューキノロン剤である OFLX、およびCAMのMICを測定した。その結果 *M. intracellulare* に対するMIC₈₀ はRFP 0.39 μ g/ml, CAM 0.78 μ g/ml, OFLX 3.13 μ g/ml, INH 6.25 μ g/ml, EB 12.5 μ g/ml であり、CAMはRFPに次いで良好な抗菌活性が認められた。*M. avium* に対するCAMのMIC₅₀ は6.25 μ g/mlと、他の薬剤に比べ4管優れていたが、*M. avium* は *M. intracellulare* に比べいずれの薬剤に対しても耐性傾向が強かった。

臨床的に診断基準を満たした *M. avium* complex による非定型抗酸菌症患者に対しCAMを投与し、臨床的な有効性について検討を加えた。

非定型抗酸菌症初回治療患者 (A群)、非定型抗酸菌症患者で過去に他剤による治療が無効であった

患者 (B群) 計20症例 (男女比 : 11:9、平均年齢68.8歳) を対象とした。

A群患者にはINH、RFPの2剤の抗結核剤とCAM、B群患者には従来の薬剤にCAMを追加して投与した。投与量はCAMを1日2回400mgであった。中間集計段階で総合評価可能であった10例について解析すると、臨床症状改善が29%であり、菌の陰性化が38%の症例に認められた。これらを総合した総合臨床効果判定では改善が25%、不変が57%であった。安全性では安全性に問題があると判断されたのはGOT、GPTの上昇した1例のみであり、痺れ感、嘔気などの副作用が各1例に認められたがいずれも投与を継続中に軽快した。

これらのことを含めた有用性判定では67%の症例が有用であると評価された。

中間段階で集計された症例のすべてが従来の抗結核剤では無効であった非定型抗酸菌症を対象としているにも関わらず、有用性が67%という成績が得られ、CAMの *M. avium* complex による慢性の肺感染症である非定型抗酸菌症に対する臨床的有効性が示された。

また、細菌学的効果を判定することのできた13症例 (*M. avium* 3株、*M. intracellulare* 10株) について *M. avium* と *M. intracellulare* に分けて検討してみると、菌の陰性化した3例は *M. intracellulare* 2株、*M. avium* 1株であり、*M. intracellulare* の10株中7株は細菌学的効果は不変であり、*in vitro* の結果と必ずしも相関しない結果であった。

現在これらのすべての症例の最終集計を行っているため、臨床効果とその背景因子についての解析も併せて行い、CAMの *M. avium* complex による慢性肺感染症に対する臨床的評価および安全性を報告する。

さらにその作用機序や体内動態についても、マウスを用いた動物実験や従来の報告とも合わせ検討し報告する。

シⅢ-5

気管支結核症に対するSM吸入療法

力丸 徹 (久留米大学第一内科)

肺結核のみの症例と比較して、気管・気管支に結核性病変を伴う症例はその臨床像に特徴がある。すなわち、比較的がんこな症状を伴い、診断および治療の遅れや不適切な治療が気管・気管支の狭窄をきたし、ときに外科的処置を要する。また、胸部X線所見に乏しい症例も多く、気管支喘息や気管支炎と誤診される例も認められる。治療においては、ストレプトマイシン(SM)が狭窄を助長するため使用すべきでないという意見や、逆に多剤併用で早期に治癒を目指すべきとの意見もある。ステロイドの併用についても統一した見解はなく、気管支結核症に対する治療法には、まだ検討の余地が残っている。今回、気管支結核症に対しSMとステロイドの混合液の吸入療法を行い、その吸入療法の有用性を検討した。投与薬剤および投与量はSM100mg、デキサメタゾン0.5mg、ナファゾリン0.1mgをジェット式ネブライザー使用時には生理食塩水3mlで、また超音波ネブライザーを使用した場合は生理食塩水10mlに溶解し1回量とした。投与方法は1日2回、約15分かけて吸入した。臨床的に応用する前に、健常ボランティアに対しSM吸入を行い、その前後で肺機能検査および経時的なSM血中濃度を測定した。4例においてHI-298 オートスパイロ(Chest社)を用いてVC、%VC、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%を測定したが、吸入前後で有意な変化は認めなかった。ジェット式ネブライザー5例、超音波ネブライザー5例の計10例において経時的なSM血中濃度をダイナボット社のTDXシステムにより測定したが、測定可能範囲以下の場合が多く、全身的な副作用を生じる可能性は低いと考えられた。臨床応用後、吸入前後での経時的な血液ガス分析を結核患者6例において行ったが、PO₂およびPCO₂とも著明な変化は認めなかった。臨床応用を行うにあたり、倫理的にSM吸入療法単独で治療を行うことができないため、多剤(主にINH、RFP、EB)に吸入療法を併用し治療をおこなった。併用療法ためSM吸入療法単独の治療効果判定が困難であり、評価が主観的になる可能性が指摘された。そのため、まず過去10年間の活動性気管支結核症患者41症例のうち、2回以上の内視鏡検査を行いその治癒過程を観察できた31例につ

いて、治療経過と内視鏡所見との関係を検討した。その結果、初期は治癒傾向を認めない潰瘍性病変が主体で、治療に伴い潰瘍の周囲または潰瘍底より上皮が再生してくることが観察された。そして徐々に白苔が薄くなり、また一部の症例においては経過中に隆起性病変を認めるが、最後には潰瘍や隆起性病変は消失した。そこで我々は、気管支結核の治癒過程を内視鏡的に3型に分類し、治療効果の判定に応用した。再生上皮を伴わない潰瘍性病変を活動期(A期)、再生上皮を伴う潰瘍性病変を治癒期(H期)、潰瘍性病変が消失した時期を癒痕期(S期)とした。さらに、S期を隆起を伴うS1、伴わないS2の亜型に分類した。すなわち、適切な治療を行うことによって早期にA期がH期、S期に移行すると考え、治療開始後H期やS期に入った期間をこれまでの治療と比較検討し、SM吸入療法の有効性の証明を試みた。潰瘍性病変を伴う気管支結核症患者を対象とし、9例に対しSM吸入療法を行い、その治癒過程をSM吸入療法を行っていない時期の33例と比較した。SM吸入療法を行った症例はそれまでの療法に比べ、有意な差を持って早期にH期およびS期に移行した。また、統計学的な検討は行っていないが、SM吸入療法症例の方が気管支狭窄の程度が軽微という印象を受けた。実際、一般的な治療法で気管支狭窄の悪化および長期間の潰瘍性病変の残存を認めた症例で、SM吸入療法を行うことにより速やかに潰瘍性病変の消失および狭窄の改善を内視鏡的計測法で確認した例も1例ではあるが経験した。治療効果は菌の抗生物質に対する感受性や、病巣における組織内抗生物質濃度に強く影響される。気管支結核とSMとの関係で考えると、SMは結核菌に対する抗菌力は強い。しかし、RFPなどの血液内濃度は気管支内濃度より高値であるのに比べ、SMの気管支内濃度は血液内濃度の10から20分の1程度であり、気管支内移行性の低い薬剤と考えられている。このことより気管支結核症にSMを用いる場合、全身投与より吸入のほうが理にかなった方法と思われる。以上の理由で気管支結核症にSM吸入療法を試みたが、この療法は重篤な副作用も認めず、気管支結核症の治癒を促進するものと考えられた。

シンポジウムII

壊死性肉芽腫の成立機転とその機能を巡って

座長 河端 美則 (結核研究所病理)
赤川 清子 (国立予研・免疫部)

始めに

肺結核症の病理形態学的特徴は乾酪壊死と類上皮細胞肉芽腫形成である。いずれも細胞性免疫の発動と考えられながらも、類上皮細胞肉芽腫形成は生体防御反応であり、乾酪壊死は生体に不利な免疫病理であるとの理解がされてきているようである。近年類上皮細胞肉芽腫形成に関与するサイトカインなどの情報が集積してきている。本シンポジウムにおいて類上皮細胞肉芽腫形成と乾酪壊死が生体防御上いかなる意味を有する現象なのかを念頭に置き、類上皮細胞肉芽腫や乾酪壊死形成の機序と機能を検討してみたい。そのため内容を結核症に限定せず、肉芽腫を形成する感染性疾患として、らいと住血吸虫症、非感染性肉芽腫症として肺ランゲルハンス細胞性肉芽腫症(LCG)を選んだ。これらの肉芽腫は必ずしも全て類上皮細胞肉芽腫ではなく、また乾酪壊死を来すのは結核のみであるが、らいでも壊死をみることもあり、また寄生虫でも犬フィラリア症では肺に壊死性肉芽腫が形成される。今回は結核とは若干違った肉芽腫と壊死を来す疾患をも対象として共通する機序を抽出してみたい。また、これら肉芽腫を構成する細胞の中心となる血中単球・マクロファージとその分化に関して2題が選ばれた。

1. 最初に赤川先生から各種サイトカインの作用により血中単球が様々な方向への分化を行うことが報告される。特にGM-CSFとIL-4の作用により単球がランゲルハンス細胞様の機能と形態を呈することに触れていただき、肺LCGの主要構成細胞であるランゲルハンス細胞が単球の特殊分化した細胞であり、類上皮細胞と分化の方向の相違に過ぎないことを報告していただく。

2. 続いて福田先生より肺LCGを、主として病理形態学的立場から報告していただく。肺LCGの原因は不明であるが、どのような過程を経て形成されるか、また形成過程における肺組織障害とその後の病変部の線維化や一部にみられる嚢胞化の機序、さらにはいかなるサイトカインが肉芽腫形

成に関与しているかなどについても自検例中心に報告される。

3. 伊奈先生には細胞培養系を使用して、単球から類上皮細胞肉芽腫形成に至る過程と、形成に関与するサイトカインの役割を報告していただく。この実験系はビーズ表面にサイトカインを付着させ、そのビーズ核を中心として形成される細胞の分化・成熟による肉芽腫を検討するユニークな系である。通常の組織学的検索では、立派な組織化された類上皮細胞肉芽腫が形成された。

4. 坂本先生には結核症における乾酪壊死を渗出反応後の壊死と増殖性反応後のそれとに分けて、それぞれの壊死内部の菌量、浸潤細胞、サイトカインなどの免疫組織化学的検討をしていただく。それらにより両者の壊死の機序の相違を浮彫りにし、また同時に類上皮細胞肉芽腫に関してもある程度触れていただく。

5. 後藤先生には結核菌と同じ抗酸菌による疾病であるらいの病理を報告していただく。らいは個体の免疫状態により臨床的にも病理学的にも広いスペクトラムを有しており両極に類結核型とらい腫型がみられる。組織反応の差異を来す理由はまだ十分に理解されていないが、関与するサイトカインの相違はある。各々の組織反応による菌の増殖阻止と組織障害に関しての知見は、生体防御と免疫病理との関係を考慮するうえで重要な、参考になる成績である。

6. 金沢先生にはマスを対象とした、実験住血吸虫性肉芽腫の成立過程と退縮におけるサイトカインの関与を中心として報告していただく。住血吸虫性肉芽腫は類上皮細胞のみでなく、好酸球もみられる。寄生虫からの防御と組織障害の点からTH1細胞、TH2細胞、それぞれの放出するサイトカインの役割を含め、自らの実験系での成績を中心とした報告がされる。

これらの報告と討論を通して、微生物や無生物の侵入に際しての、個体にみられる壊死を含む肉芽腫性炎症の理解が深まれば幸いである。

シII-1

ヒトマクロファージの分化とサイトカイン

赤川清子(国立予研・免疫部)

マクロファージ(M ϕ)は、肉芽腫を構成する主要な細胞であるが、病気の種類及び時期などによりM ϕ とは形態的に異なる特徴を有した、類上皮細胞、巨細胞及び多核巨細胞などと呼ばれる細胞に分化したものが出現してくる。しかし、肉芽腫形成及びM ϕ の上記細胞への分化機構に関しては不明な点が多い。一般に各組織M ϕ は、血中単球に由来すると考えられていることより、ヒト血中単球を用いそのM ϕ や多核巨細胞への分化機構を解明することは、肉芽腫形成におけるM ϕ の分化機構を解明する上で有用であろう。

先に我々は、M-CSFやGM-CSFなどのCSFがマウス肺胞M ϕ の増殖を促すのみならず、それぞれ性質の異なる2種類のM ϕ へと分化させることを報告し、M ϕ の多様性由来の原因の一つは、少くともM ϕ 形成に関与するCSFの違いであることを示唆してきた。ヒト単球を用い、そのM ϕ への分化及び増殖に対するM-CSF及びGM-CSFの影響を検討し、ヒト単球の場合もM ϕ への分化・増殖はこれらのCSFにより誘導されること、その場合、形態・機能、表面抗原の発現などで性質の異なる2種類のM ϕ が、異なるCSFで誘導されること、また、IL-4やIFN- γ がCSFによるヒト単球の増殖・分化をmodulateすることをみいだしたので報告する。

ヒト単球をヒト組換え型(rh)M-CSF(森永乳業より供与)及びrh GM-CSF(キリンビールより供与)の存在下に培養すると、濃度依存的にDNA合成の誘導と細胞数の増加を認めた。培養後の細胞は、M ϕ の特徴を有していたが、M-CSFとGM-CSFでは、それぞれ異なる形態をしていた。いずれのM ϕ も100% EAロゼットを形成したが、EAの貪食能は、M-CSF由来M ϕ の方が強かった。いずれのM ϕ もCD11b, CD11cおよびDR抗原を発現していたが、CD14, CD71, DQ, 71OFなど

の抗原の発現は、両者で異なることが知られた。また、ザイモザンやS. aureus加熱死菌刺激によるH₂O₂産生は、M-CSF誘導M ϕ の方が、GM-CSF誘導M ϕ に比べ高いことがしられた。

IFN- γ は、GM-CSF及びM-CSFいずれによるヒト単球の増殖を抑制したが、IL-4はGM-CSFによる単球の増殖のみを抑制した。IL-4のヒト単球への抑制作用は、増殖抑制のみならず、GM-CSFによるM ϕ への分化も抑制することが知られた。IL-4とGM-CSF共存下に単球より分化した細胞はM ϕ と異なり、プラスチックへの粘着性が認められず、貪食能を有しない樹状細胞様の形態をした細胞であることが知られた。この細胞は、ヒトのランゲルハンス細胞が保有するCD1抗原を発現し、DR抗原の発現は非常に強く、自己及び異系MLRに於て、強いT細胞刺激活性を有することが知られた。さらにIL-4は、M-CSFと共同して、ヒト単球より2~3核性のものから10数個の核を有する多核巨細胞の形成を誘導することが知られた。IL-1 α , TNF α , IL-6, IFN- γ , GM-CSFは単独又は、M-CSFと共存させても多核巨細胞形成を誘導できず、更に、IFN- γ 及びGM-CSFは、IL-4による多核巨細胞形成に抑制的に作用することが知られた。

これらの結果より、M-CSF及びGM-CSFは、ヒト単球のM ϕ への分化・増殖を誘導するが、両者は性質の異なるM ϕ への分化をそれぞれ誘導すること、又、CSFによる単球のM ϕ への分化・増殖は、IL-4やIFN- γ により影響され、IL-4は、GM-CSFと共同して、樹状細胞への分化を、またM-CSFと共同して、多核巨細胞への分化を誘導することが知られた。現在、ヒト単球より誘導した多核巨細胞が、肉芽腫内のそれと同一のものか否か、またその機能などについて検討中である。

シII-2

肺ランゲルハンス細胞肉芽腫症

福田 悠 (日本医科大学第1病理)

ランゲルハンス細胞肉芽腫症 (LCG) は、ランゲルハンス細胞 (LC) と好酸球の浸潤を主とする比較的良性的肉芽腫性疾患である。以前は、“ヒストサイトーシス・X” もしくは、“好酸球性肉芽腫症” などと呼ばれてきたが、ランゲルハンス細胞の重要性が認識されるようになり、LCGが一般的となりつつある。肺LCGは、多発性ではあるが成人例では肺以外に病変をつくることはまれである。肺LCGでは、肉芽腫形成部を中心に線維性病変、気腫性病変が形成され、進行したものは蜂窩肺を示す。シンポジウムでは、肺LCGの病理について述べるが、特に不可逆的な肺胞構造の改築機序について考察する。

材料は、開胸肺生検 (フランスINSERM Unit 82のDr. Basset および結核研究所の河端先生のご好意により) により得られた肺組織である。以下の抗体を用い免疫組織化学を行った。I・III・IV・VI型コラーゲン、フィブロネクチン (Fn)、LCのマーカーであるCD1a・S100蛋白、マクロファージのマーカーであるCD68・リゾチーム、平滑筋のマーカーである α 平滑筋アクチン (α SMA)、造血細胞の分化・炎症に重要なサイトカインである顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、腫瘍壊死因子- α (TNF- α)、インターロイキン-1 α (IL-1 α)、マトリックスメタロプロテアーゼ-1 (MMP-1)、その阻害物質であるTIMP-2、増殖細胞のマーカーであるPCNAに対する抗体を用いた。また、一般光顕および透過電顕による観察を行った。

肺LCGには、新旧の肉芽腫病変が同一切片上に認められることが多い。新しい肉芽腫部では基底膜は断裂し、マクロファージ、好酸球、PCNA陽性すなわち局所で増生するLCが、肺胞道、肺胞壁、肺胞腔内に認められる。肉芽腫の辺縁部に特に目立つが、 α SMA陽性の筋線維芽細胞が肺胞腔内に入り込み、Fn, I, IV, VI型コラーゲンなどの沈着による肺胞腔内線維化を形成する。時間のたった肉芽腫部には、細胞成分は少なく、線維化をみる。線維化に埋没した上皮基底膜は消失しており、新しい肉芽腫部に比較してIII型コラーゲンの増加が目立つ。このようにLCGの線維化は肺胞腔内に形成されが、特発性肺線維症などの肺線維症、プ

レオマイシン、バラコートによる実験的肺線維症においても、線維化の場は肺胞腔内であることが明らかにされている。肺胞腔内線維化形成には、肺胞上皮細胞・上皮基底膜の障害が必要で、基底膜の断裂部位から間質細胞がLCとともに肺胞腔内に入り込み、局所で増殖、細胞外基質を産生し肺胞腔内線維化が完成する。

肉芽腫辺縁には、拡張性病変が目立つが、拡張部周囲の弾性線維には断裂が認められる。肺気腫、ブラ・ブレブ、過誤腫性肺脈管筋腫症の拡張病変部の壁にも同様の弾性線維の障害像が認められることが知られている。肉芽腫形成にともない、一方で線維化、一方で間質の細胞外基質の破壊をともない拡張性病変が形成されることが示唆される。

新しい肉芽腫辺縁の集簇マクロファージおよび再生上皮にGM-CSF, TNF- α , IL-1 α , MMP-1, TIMP-2を認める。肉芽腫内のLCに混在したマクロファージには、これらサイトカインは陰性である。また線維化の進んだ肉芽腫部では、サイトカインの反応は全体に弱い。サイトカインは肉芽腫内には陰性であるので、肉芽腫内では直接サイトカインを介した障害はすでに治まっていることが示唆される。肉芽腫辺縁に線維化形成が強いのは、同部にサイトカイン発現が強いことと関係する可能性がある。肉芽腫内マクロファージにサイトカインが陰性であることの意味を考えてみたい。マクロファージの前駆細胞にGM-CSFなどのサイトカインが働いてLCの分化が起こることが*in vitro*の研究から明らかにされている。肉芽腫内のマクロファージと考えたものが、実はマクロファージのマーカーが陽性のLCに分化した細胞を見ているのか、サイトカインを放出しきったマクロファージの姿を見ているのか今後の検索が必要である。

LCGの原因はいまだ不明であるが、何らかの未知の原因による種々のサイトカインの活性化、それによるもしくは、それに積極的に関わるLCの病的な肉芽腫性増生がLCGの本態である可能性がある。LCGにおける肺胞構造の改築、すなわち線維化形成・細胞外基質の破壊による拡張性病変形成にもこれらのサイトカインが深く関与しているものと考えられる。

シII-3

類上皮細胞

○伊奈康孝(名市大第2内科)、WL Epstein、K Fukuyama (University of California, San Francisco)

肉芽腫とは、類上皮細胞を含む単核細胞の集簇がorganizeされた状態と定義されている(Adams DO, Am J Pathol 84:164, 1976)。肉芽腫形成はヒトにおいてサルコイドーシス、結核症、ペリリウム症などでみられるが、その形成過程の詳細は依然不明である。最近、各種サイトカインの肉芽腫形成への関与が示唆されている。リンホカインではTh1リンホカインのIL-2、IFN γ 、Th2リンホカインのIL-4、IL-5が注目され、モノカインではIL-1 β 、TNF α 等の肉芽腫形成への関与が示唆されている。ところで我々は、Shistosoma mansoni皮下接種によりマウス(C57BL/6)肝に作製した肉芽腫を、別のマウスに皮下接種すると接種部位に肉芽腫が形成されることから、肉芽腫内に肉芽腫形成誘導因子(granuloma initiation factor, GIF)の存在することを報告し、この因子がMW20kD前後であることを確認している。今回は、マウスにおいて1)各種サイトカインのin vivoでの肉芽腫形成能の検討(特にGIFとの差異について)、2)in vitroの系を用い各種サイトカイン及びGIFの肉芽腫形成能を比較検討した。さらに、ヒト末梢単核細胞、気管支肺胞洗浄液(BALF)中細胞を用いてin vitroの系で各種サイトカインの肉芽腫形成能を検討した。

C57BL/6マウスにShistosoma mansoniを皮下接種し、肝に肉芽腫を作製した。この肉芽腫抽出液を超遠心後、上清をSephacryl S300カラムにかけ、得られたMW20kD以下のfractionをGIFとして用いた。

recombinantヒトIL-1 β 1 \times 10⁴U、recombinantマウスTNF α 10ngおよびGIF100 μ gをそれぞれアガロースビーズ(Affi-Gel, Bio-Rad, Richmond, CA)5 \times 10⁴個/mlと4 $^{\circ}$ C、16時間インキュベートすることによりIL-1B、TNF α 及びGIF附着ビーズを作製した。作製したビーズをマウス皮下に接種し、5週後に組織を採取し光顕的に観察した。同様にこのビーズ500個とチオグリコレート誘導マウス腹腔マクロファージ1 \times 10⁶個を24穴プレートに注入し、5%CO₂下で5週間培養した。コントロールとして非附着ビーズを用いた。in vitro granuloma形成の判定は、倒立顕微鏡による細胞ビーズ間の反応の経時的観察に加えて、培養5週目にプレートをin situで固定し、光顕および電子顕微鏡で観察し行った。細胞とビーズの間の反応

は、(-)~(##)の4段階分けた。すなわち(-);ビーズに細胞の附着なし、(+);ビーズに20個以下の細胞が附着、(##);ビーズに20個以上の細胞が附着するが全面は覆わない、(###);ビーズ全面に一層以上の細胞が附着するに分け、それぞれの培養系で100個のビーズと細胞との反応を観察した。次にrecombinantヒトIL-1 β 、TNF α 、G-CSF、およびMDP(muramyl dipeptide)をアガロースビーズに附着させ、それぞれヒト単核細胞またはBALF細胞と共に、マウスの系と同様に5週にわたって培養し肉芽腫形成能について検討した。ヒト単核細胞またはBALF細胞は非喫煙健康成人より採取した。

マウスの系では、in vivoでIL-1 β 、TNF α 附着ビーズの回りにはGIFの場合と同様、類上皮細胞様の形態を示す細胞の集簇を認めたが、GIFの場合と異なり細胞間同志の結合はルーズであった。in vitroの系では、IL-1 β 、TNF α 、GIF附着ビーズと細胞の反応は培養3週目でピークとなった。GIF附着ビーズでは、40%以上のビーズが(###)の反応を示し、IL-1 β 、TNF α 附着ビーズではそれぞれ17%、29%が(###)の反応を示した。以後、ビーズに附着する細胞数は漸減した。一方、コントロールビーズと細胞の反応はごく僅かであった。培養5週目にそれぞれの培養系をin situで固定し(###)反応を示したビーズを観察してみると、光顕レベルでIL-1 β 、TNF α 、GIF附着ビーズに結合したマクロファージの一部は類上皮細胞様形態を示した。しかし、IL-1 β 、TNF α ではGIFと異なりきれいなorganizationを認めなかった。電顕ではIL-1 β 、TNF α 、GIF附着ビーズに結合している細胞の中に類上皮細胞の存在が確認された。GIF附着ビーズのまわりの類上皮細胞のみには、さらにinterdigitation像を認めた。ヒトの系における検討では、サイトカイン(IL-1 β 、TNF α 、G-CSF)およびMDP附着ビーズのまわり末梢単核細胞の集簇は認めたが、コントロールとして用いた非附着ビーズのまわりにはごく僅かな細胞附着を認めるのみであった。一方、BALF中細胞については、サイトカインおよびMDP附着ビーズのまわりに現在までの検討で殆ど細胞集簇を認めていない。

シII-4

結核症

坂本祥一

(結核予防会結核研究所病理学研究科)

結核症はその発症、進展に細胞性免疫が深く関与している。すなわち、Tリンパ球は、結核菌を貪食したマクロファージより提示された抗原を認識することでさまざまなサイトカインを産生し、これらのサイトカインはマクロファージを活性化させその殺菌能を高め、さらにリンパ球自身も活性化されることで病理学的には類上皮細胞肉芽腫と乾酪壊死といった病態が形成されると考えられている。しかし、近年の細胞間ネットワークに由来するサイトカインや接着分子などのin vitroにおけるさまざまな知見があるにもかかわらず、結核病巣形成における詳細は未だ不明な点が多い。

演者は病理の立場から肺結核症手術例および剖検例を用い、結核病巣を免疫組織化学的に検索し、結核病巣の成立機転とその機能の推測を試みている。

1. 乾酪壊死巣

H.E.染色で壊死内部の状態は同定不能であるが、鍍銀染色で見ると、乾酪壊死の形態には肺胞構造が保たれている滲出性反応後の壊死(E壊死)と、線維増生の著しい増殖性反応後の壊死(P壊死)があることがわかる。チールネールゼン染色では一部のE壊死部にわずかに陽性像を認め、抗BCG抗体染色では大部分に広範な陽性像を示すが、P壊死部では両染色とも陰性である。この乾酪壊死巣をUCHL-1(T-cell)、L-26(B-cell)およびCD68(マクロファージ)とHLA-DRの各抗体を用い免疫染色してみると、E壊死部に一致して多数のT-cellとマクロファージの存在が認められたが、B-cellはごく少数認められるにすぎなかった。また、E壊死内部には広範なHLA-DR陽性像を認めた。

さらに、分泌型Eosinophil cationic proteinに対する抗体EG2を好酸球のマーカーとしてみると、H.E.染色では同定困難であった好酸球が特にE壊死部に一致して多数認められた。これらの好酸球は脱顆粒像が著明であり、一部には好酸

球特異顆粒のみがびまん性に存在する部位も認められた。近年、好酸球の特異顆粒内タンパクの組織障害性がクロズアップされており、乾酪壊死形成に好酸球がいかなる関与をしているのか興味もたれる点である。

次に、壊死巣内に存在するサイトカインの同定を試みた。結核患者の血中において上昇するとされるTNF- α 、IFN- γ と抗体産生やアレルギー反応の中心的役割を果たすと考えられているIL-4に対する各抗体を用いて凍結切片上で免疫染色を行った。乾酪壊死巣内には、びまん性にTNF- α とIL-4の存在が認められた。一方、IFN- γ は壊死巣内の小円形細胞に一致して陽性像が認められた。

これらの結果より、乾酪壊死の形態の相違は反応様式の相違と関連しており、また壊死の形成にはTh-1様細胞の他に、IL-4産生を中心とするTh-2様細胞も深く関与している可能性が示唆された。

2. 類上皮細胞肉芽腫層

類上皮細胞肉芽腫層をH.E.染色でみると、類上皮細胞が密に重層を形成して認められ、所々にラングハンス型巨細胞が散見される。この類上皮細胞およびラングハンス型巨細胞はマクロファージのマーカーであるCD68で陽性像を示し、さらにHLA-DRにも強陽性であることから抗原提示能を有すると考えられた。また、サイトカインと接着分子の関与を調べてみると、類上皮細胞およびラングハンス型巨細胞はIL-4および接着分子であるICAM-1の発現を認めたが、TNF- α とIFN- γ および接着分子であるELAM-1、VCAM-1の発現は認められなかった。

これらの結果から、類上皮細胞肉芽腫層を構成する類上皮細胞およびラングハンス型巨細胞は抗原提示能を有するマクロファージ由来と考えられ、類上皮細胞性肉芽腫の機能もしくは形成の過程に、Th-2様細胞由来のメディエーターと接着分子も関与している可能性が示唆された。

シII-5

ら い

後藤正道 (国立療養所星塚敬愛園研究検査科)

らいは、らい菌 (*Mycobacterium leprae*) による慢性の感染症である。らい菌は主として末梢神経を侵し、皮膚や他の臓器 (眼, 上気道, 精巣など) も二次的に侵される。その病変と臨床症状は、らい菌の増殖に伴う直接の組織破壊によるものと、らい菌に対する生体の免疫反応に伴う二次性の組織破壊によるものがある。感染経路としては、鼻粘膜からの塗抹感染が有力視されている。感染源 (未治療のらい腫らい) と濃厚に接触した乳幼児では発症しやすいが、成人では感染しても発症することはまずない。現在の日本では新患は毎年 20~30 人/全国であり、ほとんどが RFP, DDS, clofazimine 等の併用で外来治療されている。免疫能にもとづく病型分類として Ridley & Jopling の I・TT・BT・BB・BL・LL の 6 型分類が用いられる。

らいの症状と病理の、病型による比較

	類結核型 Tuberculoid	らい腫型 Lepromatous
皮疹の形・数	少数の境界明瞭な大斑紋	多数の隆起性結節
神経肥厚・知覚麻痺	++	早期では軽度
らい菌に対する細胞性免疫	単発・早期から	末期に手袋靴下状
光田 (レプロミン) 反応	ほぼ正常	微弱
血清抗 PGL-I 抗体	+	-
組織内 (皮膚・神経) リンパ球	-	+
組織内 T リンパ球の種類	類上皮肉芽腫	泡沫状大食細胞
サイトカイン・パターン	多数	少数
	CD4 > CD8	CD8 > CD4
	Th1	Th2
	(IFN γ , IL2, TNF)	(IL4, 5, 6, 10)
組織内のらい菌の数 (BI)	~1+	5+~6+

らい菌はシュワン細胞と大食細胞を宿主とし、T型では末梢神経を中心にサルコイドーシスに類似した類上皮細胞肉芽腫が形成され、神経麻痺 (知覚麻痺→運動麻痺を伴う) のために手足や顔面の強い変形をきたす。

また、経過中に起こりうる「らい反応」として、らい性結節性紅斑 (ENL) と境界群 (reversal) 反応がある。前者では LL や BL 型の経過中に多数の死菌に対して血管炎と好中球浸潤が起きるが、Thalidomide が (おそらく TNF α の産生を抑制することによって) 著効

する。

らい菌の感染から発症へ至る機序はいまだ不明の点が多いが、インドの新鮮症例の皮膚・神経生検の解析、敬愛園における再発症例、陳旧症例の剖検所見等にもとづく演者の考えを以下に述べる。

(1) シュワン細胞へのらい菌の侵入・増殖

体内へ侵入したらい菌は、TT型以外では血行性に全身の皮膚末梢神経へ拡がり、皮膚末梢の知覚神経の無髄シュワン細胞の中でゆっくりと増殖するのであろう。血清疫学によると、流行地ではこの状態の多数のキャリアの存在が推測される。

(2) シュワン細胞の障害、らい菌の死滅と、末梢神経障害の発症機序

シュワン細胞中で増殖したらい菌ならびにその変性産物は、大食細胞によって処理されて抗原提示が行なわれるが、その後の生体の反応は病型によって異なっている。

いったんある程度までシュワン細胞でのらい菌の増殖を許してしまった後に、細胞性免疫が発動されると、多数の神経において BT から BL に相当する肉芽腫が形成され、隣接した正常の神経束も炎症に巻き込まれる。ここで強い神経炎をステロイドなどを使わずに経過すると、短期間に手足や顔面が変形するとともに、光田反応は陽転し、強い後遺症と共に、らいは完全治癒する (BL→BT)。しかし、細胞性免疫が不十分であると、長い間らい菌との戦いが続く (BL) 一方、LLpolar 型ではらい菌はシュワン細胞を炎症なしに広範囲にゆっくりと障害していくので、病気が進行して初めて軽度の手袋・靴下型の知覚低下がおこる。多くのらい菌は神経外に出て、大食細胞を宿主とする。もう一つの極端な型としての TT では、らい菌は手足末梢の皮膚から侵入すると考えられている。比較的早期に細胞性免疫が発動がおり、らい菌はその寄生している神経線維と共に完全に破壊される。

以上、神経障害発症の機序から、らい菌の感染と発症について述べたが、末梢神経という「人質」をらい菌から無事に救出するための研究はこれからも重要である。

シII-6

寄生虫学領域での肉芽腫の研究—マンソン住血吸虫虫卵肉芽腫の成立機転

金沢 保 (国立予防衛生研究所寄生動物部)

住血吸虫は哺乳類、鳥類の血管内で生活を営む寄生虫である。人体に寄生するものとして、門脈内に寄生するマンソン住血吸虫 *Schistosoma mansoni*、日本住血吸虫 *S. japonicum*、膀胱周囲の静脈内に寄生するピルハルツ住血吸虫 *S. haematobium* が知られている。前二者は門脈内に寄生場所としているため、産卵された虫卵は血流によって肝臓に運ばれ塞栓を起こし同部位に肉芽腫が形成される。慢性化すると肝線維化が進行し肝硬変の原因となる。現在、住血吸虫の感染者は全世界で約2億—3億人程と推定されている。

1960年代にWarren等のマンソン住血吸虫を用いた一連の研究によって、この肉芽腫形成に宿主の免疫学的機序が関与していることが明らかにされ、住血吸虫虫卵肉芽腫が注目されはじめた。それ以来、研究は主としてマンソン住血吸虫とマウスを用いた系で進められている。マンソン住血吸虫はマウスに経皮的に感染後、約六週目頃より産卵を開始しはじめ、八週目頃に大きな肉芽腫を肝臓に塞栓をおこした虫卵周囲に形成するようになる。感染後約十五週目になると肉芽腫が小さく縮小するようになる。このため肉芽腫の形成機序とともに、肉芽腫が縮小する機序も研究の主要なテーマとなっている。今回のシンポジウムでは演者がかわった研究を中心にこの分野の最近の知見を概観したい。

今迄に集積された知見によれば、虫卵肉芽腫の形成機序として虫卵そのものの異物としての影響(異物肉芽腫)もあることは否定できないが、それは主要なものではなく、T細胞、なかでもCD4⁺のT細胞が重要な役割をになっていると考えられている。近年になってMosmann等はCD4⁺細胞がサイトカインの産生パターンからT_H1とT_H2の2タイプに分類されることを明らかにした。すなわち、前者はガンマ型のIFNとIL-2を分泌し、後者はIL-4とIL-5を分泌するCD4⁺T細胞

である。我々はこの2タイプのうちいずれが虫卵肉芽腫形成に関与しているかを明らかにする目的でマンソン住血吸虫虫卵由来の可溶性虫卵抗原(SEA)特異的T細胞クローンを作成し肉芽腫形成におよぼす影響を検討してみた。抗原特異的T_H1クローンを正常マウスに移入し、その後マンソン住血吸虫虫卵を尾静脈より注入し肺に虫卵の塞栓を形成させた。その後、3日後に剖検し虫卵周囲に形成された病変を観察した。コントロールとしてブタインスリン特異的T_H1クローンを移入した群と比較してSEA特異的T_H1クローンを移入した群では虫卵周囲に著明な細胞の集積が観察された。この実験から抗原特異的T_H1細胞が肉芽腫形成に関与している可能性が推測された。

一方、いくつかのグループから虫卵肉芽腫を形成しているマウスから採取した脾細胞、あるいは肉芽腫の細胞を培養し、培養上清中のサイトカインを測定してみるとT_H1由来のサイトカインよりT_H2由来のサイトカインの活性が高いことが報告されている。また、抗IL-4抗体でマウスを処理すると肉芽腫が小さくなることも報告され、T_H2細胞の関与を強く示唆するデータが蓄積されつつある。我々は、これらの追試を行ってみた。抗IL-2抗体、抗IL-4抗体ならびに両方を同時にマウスに投与し、肉芽腫に及ぼす影響を観察した。その結果抗IL-2、抗IL-4ともに感染8週目の肉芽腫の大きさを縮小させる作用のあることを確認した。以上のことから、虫卵肉芽腫の形成にはT_H1、T_H2ともに複雑に関与していることが予想される。一方、虫卵肉芽腫の形成にはTNFが主要な役割を果たしているとする報告もなされている。

虫卵肉芽腫形成機序がサイトカインレベルで明らかにされつつあるものの、その詳細はさらなる研究にまたねばならないのが現状である。

〈要 望 課 題〉

4月18日(月)

- Ⅲ. 結核の診断に対する気管支鏡の有用性 [9:10～10:10 B会場]
座長(自治医科大内)北村 諭
- Ⅵ. 非定型抗酸菌症の発症と進展のメカニズム [10:10～11:10 B会場]
座長(京大胸部疾患研)久世 文幸
- Ⅰ. 外国人移入と結核 [14:00～14:48 B会場]
座長(東京都清瀬保健相談所)前田 秀雄
- Ⅱ. 結核と誤診された肺疾患について [14:48～16:00 B会場]
座長(川崎医大附属川崎病2内)松島 敏春

4月19日(火)

- Ⅳ. 初回耐性菌感染者の背景因子 [9:00～10:12 B会場]
座長(国療大牟田病)石橋 凡雄
- Ⅴ. 抗酸菌症の診断に対するPCRの評価 [13:45～15:00 A会場]
座長(長崎大医2内)古賀 宏延

要Ⅲ-1

類上皮性肉芽腫が証明された症例における結核菌の検査成績

○米山浩英, 中村淳一, 矢野達俊, 安達倫文, 木村 丹, 田野吉彦, 松島敏春(川崎医大川崎病院内科), 原 宏紀, 中嶋健博(倉敷第1病院)

〔目的〕 気管支鏡検査が施行され、組織学的に結核と診断された症例の細菌学的検査成績を検討し、病理学的検査の有用性を評価すること。

〔対象ならびに方法〕 1985年4月から93年9月迄の8年6ヵ月間に気管支鏡検査が行われ、組織学的に類上皮性肉芽腫が証明された症例を対象とした。その中から、サルコイドーシスや非定型抗酸菌症は除外し、臨床的にも肺結核に合致する症例、14例について検討した。

〔結果〕 胸部X線写真は結節影8例、限局性浸潤影5例、びまん性陰影1例で、何れも陰影の確診のためであり、浸潤影の1例は気管支結核を確かめるためであった。喀痰抗酸菌は塗抹陽性2例、培養陽性5例であり、塗抹陽性例は肺癌同部位合併1例、珪肺合併1例であった。気管支鏡下採取検体による塗抹陽性例は5例、培養陽性例7例であった。何れの方法によっても細菌学的に結核菌が証明されていない例が4例あり、逆に、全ての検体から塗抹、培養とも陽性であった例は1例であった。なお、同期間中に気管支鏡下生検で確診がつかず、切除肺にて確診のついた例が4例あったが、これらの症例は全ての検体で菌陰性であった。

〔考案〕 臨床的診断が困難で、気管支鏡下生検標本にて組織学的に診断されりる肺結核でも、細菌学的に菌陽性例が約7割であった。喀痰陽性例は約3割、菌が全て証明できず、組織学的にのみ証明されていたものも3割であった。

要Ⅲ-2

結核症と非定型抗酸菌症におけるTBLB所見の比較

佐世保市立総合病院内科

○前崎繁文, 増本英男, 荒木 潤, 浅井貞宏
佐世保市立総合病院検査科 猿渡克比孔
佐世保市立総合病院病理 岩崎啓介

〔目的〕 PCR法によって結核症(結核)および非定型抗酸菌症(非定型)の早期診断が可能になりつつあるが、結核か非定型かの鑑別や薬剤感受性検査のためには菌の分離培養をすることが必要であり、今後も気管支鏡は本症の診断に有用な検査であると考えられる。これまで、気管支鏡検査において気管内採痰(採痰)や気管支洗浄液(BL)の塗抹、培養の検討がなされていたが、TBLBの病理所見に関する検討は少ない。そこで今回、我々は過去3年間に採痰もしくはBLにて菌が培養された症例に対して結核と非定型におけるTBLBの病理所見の比較を行ったので若干の検討を加え報告する。〔対象〕 対象は過去3年間に当院の内科において気管支鏡検査が施行され採痰ないしはBLで結核菌ないし非定型抗酸菌が分離培養された症例46例を対象とした。内訳は結核 29例、非定型 17例で、性別は結核で男性20例、女性 9例であり、非定型は男性 2例、女性 15例であった。年齢は結核で平均 56歳、非定型で平均 60歳であった。〔結果および考察〕 結核 29例では採痰のみ施行された例が10例、BLのみ施行された例が1例で、18例は両者が施行され、そのうち2例が採痰のみ、6例がBLのみ、10例が両者に菌が分離培養された。非定型 17例では採痰のみ施行された例が7例、BLのみ施行された例が3例で、7例は両者が施行され、その1例が採痰のみ、1例がBLのみ、5例が両者にて菌が分離培養された。結核29例中20例、非定型17例中11例にTBLBが施行された。その病理学的所見は結核において、Tuberculosis 9例(1例疑い)、Granulomatous lesion 3例、Chronic bronchitisとFibrosisがそれぞれ2例、その他 4例であった。非定型ではFibrosis 3例、Chronic bronchitis 2例、Granulomatous lesion 2例、その他 4例であった。結核にてTuberculosisの病理学的所見を得た9例中4例は採痰あるいはBLの塗抹は陰性であった。以上の結果より非定型ではTBLBにて明らかなTuberculosisの所見を得た症例はなく、病理学的に病巣の変化は少ないものと考えられた。

要Ⅲ-3

肺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、白井正浩、早川啓史、秋山仁一郎、千田金吾（浜松医大第2内科）

「目的」肺結核の診断における気管支鏡検査の有用性について検討した。

「方法」1989年より1993年10月までに当科関連施設にて結核を疑われるも初診時喀痰及び胃液塗抹検査陰性で気管支鏡検査にて結核と診断された21例（結核群）と結核以外の診断となった15例（非結核群）を対象に、初診時における症状、胸部X線所見等について比較検討を行った。

「結果」平均年齢は結核群70.8歳、非結核群66.4歳と非結核群がやや低かった。症状は結核群では咳嗽が最も多く46.7%にみられ、次いで発熱、胸痛、血痰の順であり、無症状例は38.1%であった。非結核群でも同様に咳嗽、発熱の順であったが、喀痰が26.7%と多く、反対に無症状例が6.7%と少なかった。胸部X線所見は結核群では浸潤影14例(66.7%)、無気肺5例(23.8%)、無所見2例(9.5%)であり、一方非結核群では浸潤影は12例(80%)であったが、無気肺及び無所見例は認めなかった。気管支擦過及び洗浄検査は結核群、非結核群ともに全例で行われ、結核群ではそれぞれ61.9%、66.7%で塗抹陽性であった。経気管支生検及び気管支鏡検査後の喀痰検査は両群とも約半数の症例で施行されていたが、陽性率は50%であった。

「考案」結核の診断における気管支鏡検査については喀痰の喀出困難な症例や胸部X線所見で結核を疑われながらも喀痰検査で陰性の症例において有用であると報告されている。今回の検討においては、結核群では、無症状で胸部異常陰影を指摘され、またまた喀痰の少ない症例が多く認められた。一方非結核群では胸部X線にて無気肺や無所見である例を認めなかった。しかしながらその差は軽微であり、臨床症状及び胸部X線所見で気管支鏡検査の適応は決定できず、確診のつかない症例では本検査を施行すべきであると考えられた。

要Ⅲ-4

肺結核の診断における気管支鏡検査の有用性の検討

—とくに気管支洗浄法を中心として—

○道津安正・渡辺講一・草野史郎・石崎 駿（長崎市立病院成人病センター内科） 宮崎義継・古賀宏延・河野 茂・原 耕平（長崎大学第二内科）

「目的」肺結核患者における喀痰中抗酸菌の塗抹陽性率は低く、また結核菌培養には日数を要するため、肺結核の診断には苦慮する場合が少なくない。そこで、当科では従来より肺結核が疑われる症例に対しては気管支ファイバースコープを用いて気管内採痰や、気管支洗浄を行い、その迅速診断ならびに菌の分離に努めてきたが、今回その有用性について報告する。

「対象」対象は1990年1月より1993年12月までの3年間に長崎市立病院成人病センターを受診し、胸部X線写真で肺結核が疑われ、気管支鏡検査までの時点で喀痰抗酸菌染色が塗抹陰性であった81例で、その内訳は、男性44例と女性37例であった。また年齢は15歳から85歳に及び、平均53歳であった。

「方法」気管支ファイバースコープを病巣区域の気管支に挿入し、滅菌した採痰チューブを鉗子口から病巣にwed geし、注射器にて吸引したものを気管支内痰（以下採痰）の検体とした。また、鉗子口より病巣気管支に20mlの滅菌生理食塩水を注入後吸引して気管支洗浄液（以下BALF）を回収し、BALF遠沈後の沈渣を用いて、塗抹ならびに培養による結核菌の検出を試みた。

「結果」(1)対象患者の最終診断

40例で抗酸菌が分離培養され、そのうち10例が非定型抗酸菌症であった。41例は抗酸菌は陰性であったが、抗結核剤投与によって軽快し、他疾患が除外できたため、臨床的に肺結核と診断した。結核病学会の学会分類によると、II型が20例、III型が61例で、病変の拡がりは1が56例、2が25例であった。

(2)抗酸菌塗抹成績

喀痰の塗抹陽性率は1.3%(1/76例)、BAL 14.5%(11/76例)、採痰 14.9%(10/67例)で、気管支鏡検査を行う事により 21.0%(17/81例)へ上昇した。

(3)抗酸菌培養成績

喀痰の培養陽性率は 35.7%(25/70例)、BAL 42.9%(30/70例)、採痰 40.0%(26/65例)で、気管支鏡検査により 49.3%(37/75例)へと上昇した。

以上BAL、採痰は塗抹陽性率を高め、培養に要する日数を短縮させ、培養菌数を増加させるため診断に有用と考えられた。

要Ⅲ-5

肺抗酸菌症診断における気管支鏡検査の有用性について

○福島喜代康・宮本潤子・奥野一裕（長崎県立成人病センター多良見病院）平谷一人（宮崎市民の森病院）矢次正東（五島中央病院）

〔目的〕 肺抗酸菌症の診断における気管支鏡検査の有用性を検討したので報告する。

〔対象と方法〕 1987年1月から1993年12月までの7年間に、当院で肺抗酸菌症と確定診断された症例のうち、初診時の喀痰塗沫陰性例44例（肺結核30例、非定型抗酸菌症14例）を対象とした。気管支鏡検査を施行し、吸引採痰、気管支肺胞洗浄（BAL）、鉗子生検の診断率を検討した。

〔結果〕 気管支鏡下吸引採痰を施行した29例のうち塗沫陽性16例、塗沫陰性培養陽性7例、塗沫、培養共に陰性6例であり、診断率79.3%であった。

BALを施行した27例のうち塗沫陽性14例、塗沫陰性培養陽性10例、塗沫、培養共に陰性3例で、診断率88.9%であった。鉗子生検を施行した19例のうち、組織所見陽性は12例であり、診断率63.2%であった。

一方、採痰単独例10例の診断率は70%、BAL単独例13例の診断率は76.9%であった。吸引採痰とBALを同時に施行した14例では吸引採痰での診断率71.4%、BALでの診断率92.9%であった。吸引採痰あるいはBALで塗沫陽性は42例中24例（57.1%）であり、塗沫陰性で生検陽性の5例を加えると早期発見できたのは44例中29例（65.9%）であった。

〔考案〕 肺抗酸菌症の診断において、初診時喀痰塗沫陰性でも気管支鏡の手技により塗沫陽性24例、生検陽性12例、計29例（65.9%）が喀痰培養の結果を待たずして早期に診断された。手技の中ではBALでの診断が高く、次いで採痰、生検の順であった。BALや採痰は、生検のような出血などの合併症もなく、ほぼ安全に検査ができるため近年の症例は、BAL、採痰を施行し、生検例は減少している。以上より気管支鏡による吸引採痰、BAL、生検は肺抗酸菌症の診断に有用であると考えられた。

要Ⅵ-1

胸部X線所見から見た、いわゆる“慢性気管支炎型”非定型抗酸菌症の進展様式

○倉島篤行、永井英明、毛利昌史（国療東京病院）

〔目的〕 従来から非定型抗酸菌症の一部には、X線所見上、結核症類似の空洞性病変を主体とするものの他に、気道に沿った分布を示すいわゆる“慢性気管支炎型”の病型の存在が認められてきた。本病型が既存の慢性気道疾患に寄生的に成立するのか、それとも本症固有の進展様式を持つ独自の病型かの検討を行った。

〔対象〕 最近20年間の非定型抗酸菌症の内、初診時胸部X線所見で空洞病変が無く気道散布陰影を示す72例を対象とした。また慢性気道疾患の代表としてDPB56例を対象とした。〔方法〕 72例の非定型抗酸菌症と56例のDPBを対比検討し本病型の特徴を明らかにした。また本病型の進展をX線所見で7ステップの段階としたときの到達月数を明らかにした。

〔結果〕 “慢性気管支炎型”非定型抗酸菌症は87.5%が女性であり、症状発現時期は平均54.5才でありDPB群とは異なっており、単に慢性気道疾患に寄生的に成立したものではなく、本症固有の病型と考えられた。また病変の形成はDPBと異なりlocalな病変が逐次進展し最長20年で7stepの経過を経ることが認められた。

要VI-2

非定型抗酸菌症患者におけるエロソール吸入シンチグラフィによる粘液線毛輸送機能の検討

○友田恒一・米田尚弘・塚口勝彦・吉川雅則・徳山猛・夫彰啓・仲谷宗裕・成田亘啓(奈良医大2内) 佐々木義明・今井照彦・大石元(同腫瘍放射線科)

[目的]非定型抗酸菌症(AM症)の発症進展の要因として全身防御機能低下とともに局所の防御機能低下が問題とされる。そこで今回は我々はAM症における局所防御機能の指標としてエロソール吸入シンチグラフィ(AICS)を用いた粘液線毛輸送機構(MCT)を検討したので報告する。

[対象]1992年4月から1993年9月の間当科通院または入院したAM症22例(MAC症16例、M. kansasii症6例)を対象とした。

[方法] ^{99m}Tc -HSA エロソールを座位にて吸入後仰臥位にし背面から γ -カメラでノフレーム20秒で2時間連続して撮像した360枚の画像を高速再現した。MCTの評価は主気管支、気管上の bolus の移動を各々以下の4型に分類して行った。

気管での分類: I型 速やかに移動 II型 緩徐に移動
III型 気管分岐部で停滞 IV型 移動なし
主気管支での分類: I型 速やかに移動 II型 緩徐に移動 III型 主気管支で停滞 IV型 移動なし

[結果]A) 気管での検討

- 1) MAC症: I型5例、II型3例、III型2例、IV型6例
- 2) M. kansasii症: I型2例、II型2例、IV型2例

B) 左右主気管支(病変側)での検討

- 1) MAC症: I型1例、II型1例、III型3例、IV型11例
- 2) M. kansasii症: I型2例、II型2例、IV型2例

(考察) AM症は肺結核症をはじめ先行する呼吸器疾患に続発することが多く発症進展には肺局所防御機能低下が大きな要因と報告されてきた。そこで今回AICSを用いてAM症の局所防御機能を検討した。MAC症、M. kansasii症とも気管においてMCTの低下がみられさらに病変側の主気管支ではMAC症はM. kansasii症に比べてより低下していた。MAC症は他のAM症に比べ難治性であるとされるが、発症進展にこの局所防御機能は重要な要因の一つであることが考えられ今後本法を用いたMCTの経時的変化を検討することが重要であると考えられる。

[結語] AM症における粘液線毛輸送機能を評価した。MAC症、M. kansasii症とも気管のMCTは低下を認め病変側主気管支ではMAC症がより低下していた。

要VI-3

M. avium complex 症における空洞影の臨床的検討

○大塚真人・石川博一・斎藤武文・渡辺定友・深井志摩夫・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の大半を占めるM. avium complex (以下MAC) 症は、その発生頻度の増加傾向が指摘されており、重要な疾患として注目を浴びている。我々は既に当院におけるMAC症について臨床的検討を行い、有空洞症例が約半数を占め、無空洞症例に比して予後が不良であることを報告した。今回は、MAC症における空洞を肺結核(以下TB)の空洞と比較し、その特徴を明らかにすることを目的として胸部X線及び断層写真を中心とした検討を行った。

[対象] 対象は、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及び抗酸菌種同定検査によりMAC症と診断された15例及びTB15例である。

[方法] 検討項目として、空洞病変の部位、大きさ、空洞壁の厚さ、辺縁の明瞭性、内壁の明瞭性及び不整性、周囲の変化、対側肺の変化、収縮性変化、石灰化、果門結合、ニボー、胸水、胸膜の変化等について治療前の胸部X線所見及び正面断層写真を用いて検討を行った。また胸部CT写真を撮影している症例についてはCT所見についても検討を行った。

[結果及び考察] 病巣の部位の比較では、TBでは左右均等に空洞病変が分布していたのに対して、MAC症では右側に12例が集中していた。空洞壁の大きさ、内壁の明瞭性及び病巣辺縁の明瞭性は、両者に差は認められなかったが、空洞壁の厚さはMAC症においてより薄く、内壁の不整性についてはMAC症において少ない傾向が認められた。また空洞に関連する果門結合はTBに全例認められたのに対しMAC症では5例に果門結合が認められなかった。また比較的長期間観察できた症例についてCT所見も加味し、空洞の成立機転を推定すると、MAC症における空洞陰影は以下の様に分類された。即ち、①肺内の抵抗減弱部位と考えられるプラに感染し空洞様陰影を呈するプラ感染型、②乾酪壊死物質の排出により空洞が成立する結核類似型、③原因は明らかではないが胸膜直下に小空洞を形成する胸膜直下小空洞型、④気管支拡張性変化から進展したと考えられる気管支拡張型が考えられ、①、③、④についてはMAC症に比較的特徴的な所見であると考えられた。

要VI-4

塗抹陰性*M. avium*症(特に一次感染型症例)の胸部X線所見とその診断

○菊池典雄¹⁾、猪狩英俊²⁾、大森繁成¹⁾、川島辰男³⁾、小野崎郁史⁴⁾

1) 千葉市立海浜病院 2) 千葉大呼吸器内科 3) 東邦大佐倉病院内科 4) 結核予防会千葉県支部

〔目的〕近年MAC症のなかで一次感染型と考えられる症例の特徴が明らかになりつつある。肺非定型抗酸菌症(AM症)の初期像をとらえるには一般病院における積極的臨床研究が不可欠であり、検討を行った。〔方法と対象〕過去8年間に千葉市立海浜病院にて診断されたAM症28例(MAC13例、*M. kansasii*11例、MACと*M. kansasii*の混合検出1例、*M. chelonae*1例、同定不能2例)中、喀痰塗抹陰性は14例で、MACは6例(全例DNA診断にて*M. avium*)であった。このうち経過の追えた5症例について既往歴、肺の既存の器質化病変、臨床経過、胸部X線所見(経過)、診断経過などについて検討した。なお対象としたAM症には国療共研、協議会の診断基準を満たさなくとも、臨床的にAM症と判断すべき症例を含めた。〔結果〕1) 全例女性で、54~76歳(平均64.6)、検診発見3例・有症状受診2例であった。2) 症例呈示 症例1: 76歳、15年位前に気管支炎、そのころより時に血痰あり、検診にて右S⁶の数個の小結節影で発見され、約1年の経過観察後に右S⁴・S⁸・S⁹に斑状陰影出現、気管支鏡(BF)にて*M. avium*>*M. kansasii*を検出。症例2: 62歳、咳・痰・発熱で来院、右S⁵・S⁶に浸潤影あり、抗生剤などで症状は改善するが、X-P改善せず、BFにてgranuloma、*M. avium*検出。症例3: 68歳、30歳で肺結核・左肺に陳旧性病変あり、検診で右S⁴に点状・斑状陰影発見、BFにてgranuloma、*M. avium*検出。症例4: 63歳、咳・痰で来院、左下肺野の肺炎様陰影、インフルエンザ菌検出、to sulfloxacinにて改善。2カ月後、咳・痰出現、右S²に小結陰影の融合を認め、BFにて*M. avium*検出。症例5: 54歳、検診で右S²に不整形の結節影を発見。BFにてgranuloma、*M. avium*を検出。3) 全症例とも抗結核剤、ofloxacin、clarithromycinにて改善した。〔考察〕*M. avium*症の1次感染型と考えられる症例は女性の中葉>下葉に発症することが多く、BF-PCRなどの普及により、今後早期発見例が多くなると考えられる。

要VI-5

CT所見から肺MAC症を疑った症例の診断

○田中栄作、橋本徹、網谷良一、久世文幸
(京大胸部疾患研究所 感染炎症学 第一内科)

〔目的〕我々は、retrospectiveなCT所見の検討から、肺*Mycobacterium avium complex*症(以下MAC症)が胸膜直下に小結節影の形態で発症し、臓側胸膜と灌流気管支の両方向に徐々に進展し、最終的に肺虚脱を伴った囊状気管支拡張を形成することを報告してきた。今回逆に、CT所見から肺MAC症を疑った症例について検討した。

〔対象と方法〕平成元年以降当科外来または、入院患者のうちCT所見から肺MAC症を疑った40症例を対象とした。CTの基準は、胸膜直下の小結節影の集簇with or without(灌流気管支の肥厚and/or臓側胸膜の肥厚様像)とした。喀痰培養以外に、気管支鏡下採痰、生検を可能な限り施行し、3例で開胸肺生検を施行した。1976年肺非定型抗酸菌症研究協議会の診断基準を準用した。

〔結果〕開胸肺生検で3例、TBLBで4例をMAC症と確定診断した。喀痰あるいは気管支洗浄液の培養のみでMAC症と確定診断得た症例は1例のみであった。15例では、喀痰あるいは気管支洗浄液からMACが分離されたが確定診断には到らなかった。1例が肺結核症、2例が*M. fortuitum*症、1例が*M. chelonae*症、1例がノカルジア症と診断された。4例は副鼻腔気管支症候群、1例はシェーグレン病であった。残る7例は上記のいずれとも診断し得なかったが、うち1例ではTBLBで肉芽腫が得られた。

〔考察〕上記のCT所見をとった症例のうち58%の症例からMAC⁺が検出されたことは、このCT所見が、MAC症を疑う端緒として有用である事を示唆している。同時に、MACが検出されながら、菌量が少ないために、あるいは組織所見が得られなかったために確定診断し得なかった症例が多く認められた事はMAC症の特に初期段階での診断が困難であることを示している。鑑別診断として、IV群の非定型抗酸菌やノカルジア感染症が同様の所見をとること、また稀ではあるが結核症でも同様の所見をとる例があることが示唆された。副鼻腔気管支症候群との鑑別は時に困難であった。

要 I - 1

福岡結核予防センターにおける在日外国人留学生の肺結核の実情

○是久哲郎・城戸春分生（福岡結核予防センター）、坂本雅子・荒瀬泰子（福岡市衛生局）

〔目的〕 近年、福岡結核予防センターで外国人留学生の健康診断が行われ、肺結核が高率に発見されている。その実情を調べ、福岡結核予防センターの日本人の肺結核と比較したので報告する。〔対象〕 福岡市の委託により福岡結核予防センターで平成3年度、平成4年度に健診診断を行った外国人留学生。対照として大学学生および同年代の事業所検診者。〔方法〕 福岡結核予防センターでは平成3年度より市の委託により六つの外国人留学生就学施設の健康診断を行うようになった。間接写真を平成3年度は281人、平成4年度は657人撮影した。国籍は、平成3年度は15か国、平成4年度は25か国であった。中国、韓国、台湾が平成3年度、平成4年度とも92%をしめていた。このうち平成3年度は中国人から3人、平成4年度は中国人から7人、韓国人から1人、台湾人から1人の肺結核が発生した（合計9人）（総計12人）。これら新発症者について検討した。〔結果〕 外国人留学生肺結核患者12人の年齢は、19才～34才、平均26才であった。病型はbⅡ₃ 1人、bⅢ₂ 1人、bⅢ₁ 1人、lⅢ₂ 1人、rⅢ₁ 6人、lⅢ₁ 2人であった。塗抹陽性者はなかった。外国人留学生のうち中国人留学生は、平成3年度、間接撮影受診者が229人あり、うち3人が肺結核、平成4年度は500人のうち7人が肺結核であった。罹患率は平成3年度、1310（人口10万対）、平成4年度、1400（同）となる。患者は学生のため年齢が若い。平成4年度、福岡結核予防センターで検診を行った大学での罹患率は、15453人中5人（人口10万対32）、同年度の事業所の20才～39才では、5322人中1人（人口10万対19）であった。〔考案〕 外国人留学生肺結核の罹患率は日本人よりも高率であった。塗抹陽性者はなかったが病巣の範囲が広範なものがあつた。今後も発病者が続くものと思われる。〔結論〕 福岡結核予防センターで行った在日外国人留学生の健康診断において、日本人に比べて高率に肺結核が発見された。

要 I - 2

南米出身労働者を中心とした肺結核の集団発症例

○重藤えり子・鎌田達・佐藤裕恵・重藤紀和（国療広島病） 木村純子（東広島保健所）

〔目的〕 外国人労働者における会社寮内での肺結核集団発症例（5名の患者）については第67回総会で報告したが、更にその後、同会社内で日本人を含む2名の肺結核患者が発生したので前回の5例とあわせて報告、検討する。〔事例経過〕 1991年3月、ペルー出身の工員（症例A）が肺結核のため入院した。6日後の検診で寮の同居者8名のうちから4名の肺結核患者（症例B, C, D, E）が発見された。更に同僚のペルー人32名、日本人101名について定期外検診が行われたが新たな患者は発見されなかった。A, B, Cは1990年11月の定期検診時要精査とされたが放置していた。なおAと接触が多かった3名に予防内服が指示された。1991年12月職場定期検診では、発病者は発見されなかった。1992年7月、会社の労務管理者（日本人、症例F）が糖尿病のため入院し肺結核を発見された。8月ペルー人1名（症例G）が肺結核と診断された。1993年9月検診では発病者は発見されなかった。〔症例〕 A：発端者，24歳男，胸部レ線学会分類；_bⅡ₃，Gaffky 8号，培養（+），SM 20γ耐性。B：38歳男，_bⅢ₂，培養陰性。C：49歳男，_rⅡ₂，培養+₂₀，感受性菌。D：19歳男，_rⅢ₁，培養陰性。E：18歳男，_rⅢ₁，培養+₅，SM 20γ不全耐性。F：43歳男，_bⅡ₂，Gaffky 7号，培養（+），SM 20γ耐性。G：46歳男，23歳時肺結核のため右上葉部分切除，_bⅡ₂，Gaffky 8号，培養（+++），SM 20γ耐性。A～G全員治療経過は順調で化学療法終了している。〔考案〕 患者の発症経過、菌の耐性パターンから推測し症例A, D, E, F, Gは同一菌による発病の可能性が高い。Bは陳旧性病変、Cは既感染発病も考えられる。結核感染率が高い国から移住してくる人々は入国後高率に発病することが知られている。これらの発病者が、日本人を含めた周囲への感染源となり得ることは当然である。本事例はその実例であり、発端者らの検診結果が生かさず受診が遅れた事が、感染が広がった最大の原因であろう。結核感染率が高い地域からの入国者はハイリスク集団として、特に積極的できめ細かな対策が必要と考えられる。

要I-3

国立療養所東京病院における外国人結核患者の入院状況と社会的背景の検討

○渡辺 尚・馬場基男・川辺芳子・宍戸春美・毛利昌史・片山 透 (国立療養所東京病院呼吸器科)

〔目的〕 近年、日本において外国人結核患者が増えている。その背景にはさまざまな社会的環境要因がある。今回、我々は結核入院患者それぞれの国籍、職業、療養状況、退院後治療等と患者の社会的背景について多少の考察を加え検討をおこなったので報告する。〔方法〕 対象は過去7年間で当院において治療を受けた外国人結核患者44名で、各患者の国籍、職業、療養状況、退院後治療等と社会的背景について検討をおこなった。

〔結果〕 国籍別ではフィリピン12名、中国7名、韓国5名、ベトナム5名その他各国1名ずつ計44名であった。職業は学生11名、肉体労働者8名、サービス業8名、無職11名(含む、難民4名)、事務職3名、主婦3名であった。年齢は20代が29名で全体の66%を占めた。入院期間は約半数が2か月間以内であった。自己退院後不明となった者は7名で全体の16%を占めた。〔考案〕 国籍別の患者の割合は当院ではフィリピン国籍が多く、大部分がサービス業の女性であった。中国、韓国国籍の患者は学生が多く退院後も外来で治療を受けている。国籍に関係なく、日本に不法滞在して結核を発症する患者が多かった。彼等の大部分は治療終了前に自己退院しているため、今後結核再発の可能性が充分考えられた。またこのような患者の対処については結核2次感染および今後増えると予想されるAIDSとの合併ともあわせて重要な問題になると考えられた。外国人結核患者の当院受診時期は大部分が入国1年以内であり結核の再燃が最も考えられた。この背景には本国の結核発生率や日本における彼等の労働条件や生活環境に問題があるように思われた。〔結論〕 過去7年間に当院入院の外国人結核患者についての受療状況の検討をおこなった。外国人結核患者をとりまく社会環境は彼等の結核発病および療養治療の困難な要因の1つであると考えられた。

要I-4

当院における在日外国人結核症例の病態及び治療成績に関する検討

○馬場基男・渡辺 尚・川辺芳子・宍戸春美・毛利昌史・片山 透 (国立療養所東京病院 呼吸器科)

〔目的〕 我が国において近年の国際化に伴い、発展途上国よりの労働人口を含む外国人入国者が増加し、劣悪な労働条件、生活環境のもと発症する結核が社会的または医学的問題となってきている。今回我々は当院で経験した外国人結核症例について、その発症要因、病態、治療成績等を中心に検討し、その問題点を浮き彫りにすることを目的とした。〔方法〕 対象は昭和62年から平成5年の7年間で、当病院において入院、加療した外国人結核患者44人で、国籍、職業、入国より入院までの期間、治療歴、感染経路、発見方法、排菌状態、病型、薬剤耐性、治療状況等について検討した。〔成績〕 入国から入院までの期間については、55%の症例で1年以内であった。発見方法は病院受診が77.2%、検診発見が22.8%であり、排菌状態は病院受診者の82.3%、検診発見例の60%が塗抹または、培養陽性であった。病型は病院発見例の67.6%がI及びII型で検診発見例の50%がII型であった。薬剤耐性はINH耐性が再治療例で3例、初回治療例で5例、RFP耐性が再治療例で4例、初回治療例で2例、EB耐性が再治療例で3例、初回治療例で2例、SM耐性が再治療例で1例、初回治療例で2例に認められた。特に薬剤耐性は中国、韓国人に多く12例中5例(41.7%)にINH、RFP、EB、SMのいずれかに耐性を認めた。菌陰性化までの期間は入院経過のおえた31例で平均1.45か月であり治療への反応は良好であった。〔考案・結論〕 過去7年間の当院における発展途上国よりの外国人結核症例について検討した。入国後早期の発症者が多く、入国後のストレス、劣悪な労働条件、生活環境等に起因しているものと考えられた。検診発見例は22.8%と比較的少数であったが、その40%が有症状であり、尚かつ高率に排菌また進んだ病型を認めており、医療費の問題が、医療機関受診の障壁となっていると思われた。今後このような外国入国者が増加してくることが予想され、受入れ国側としては、検診等のサーベランスはむろんのこと、医療体制の整備等の対策も必要であると考えられる。

要Ⅱ-1

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, 妹川史朗, 菅沼秀基, 吉富淳, 田村亨治, 須田隆文, 八木健, 井手協太郎, 鈴木市三, 白井正浩, 岩田政敏, 谷口正実, 千田金吾, 早川啓史
(浜松医大第2内科)

〔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認がした10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, Wegener肉芽腫症1例であった。肺癌6例はいずれも結核の好発部位に存在し, 空洞, 散布巣, 石灰化等の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例は上葉収縮型1例, 上肺野多発結節影+BHL1例で一般内科医にてX線所見から抗結核治療を受けていたが, 陰影が改善しないため, 当科を紹介され, サ症を疑い, 1例は臨床所見より, 1例開胸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, DPBを疑い, 開胸肺生検にて診断した。Wegener肉芽腫症1例では, 発熱, 多発浸潤影を呈し, 抗生剤にて軽快せず抗結核治療が開始されたが, 効果なく, C-ANCA陽性, 鼻粘膜生検所見より診断した。

〔結論〕 結核と肺癌の鑑別は画像所見のみでは限界があり, 可能な限りの精査が必要である。呼吸器非専門医では非結核性びまん性肺疾患を肺結核と誤診されることもある。抗結核治療にて発熱, 陰影が改善しない場合はWegener肉芽腫症も念頭に置く必要がある。

要Ⅱ-2

当院にて抗結核薬が投与されていた肺結核以外の肺疾患に関する検討

○小橋吉博, 木村丹, 安達倫文, 中村淳一, 田野吉彦, 松島敏春(川崎医科大学附属川崎病院内科Ⅱ)

〔目的〕 肺結核と肺癌をはじめとした肺疾患との鑑別は, 診断技術の進歩した現在でも困難な場合がある。今回私共は, 当施設で肺結核が疑われ抗結核薬の投与を受けていた, 肺結核以外の症例を検討した。〔対象と方法〕 1985年4月から1993年3月までの8年間に, 当院で肺結核と診断し, 抗結核薬の投与を受けていた85例のうち, 肺結核以外であった4例(ただし肺非定型抗酸菌症, 結核性胸膜炎は除く)を対象とした。これら4症例の肺結核とした診断動機, 結核の確診方法に関して検討した。〔結果〕 4例の最終診断名は, 肺癌(腺癌)1例, サルコイドーシス1例, 肺化膿症1例, 特発性間質性肺炎1例であった。このうち慢性肺化膿症および発熱, 空洞様病変を有する特発性間質性肺炎の症例は, いずれもその原因検索のため気管支鏡下Brushingで塗抹陽性の結果がえられたため, 抗結核療法が施行されていた。しかし, 同治療にもかかわらず陰影は改善せず, 培養陰性でもあり, 切除標本や経過からcontaminationによるものであったと考える。肺癌の症例は, 50歳女性で右S²に散布影を伴った乾酪様病変があり, ツ反が陽性であったため結核と考えられていた。抗結核療法が4カ月間行われたが, 同陰影が増大していくため, 気管支鏡検査を行い, TBLBにて確診がえられ, 切除された。サルコイドーシスの症例は, 自覚症状なく定期検診にて左S¹⁺²に新しい浸潤影がみられ, ツ反も陽性であった。抗結核薬を3カ月間投与したが, 浸潤影が改善しないため, TBLBにて確診がえられた。その後肺内陰影はさらに拡がりBHLも出現したため, ステロイドを投与し陰影は改善した。〔考察〕 肺結核以外で抗結核薬が投与されていた4症例は, うち2例が塗抹陽性, 培養陰性の結果がえられ, 最終的にはcontaminationであったことが判明した。他の2例は, 胸部X線異常影が結核に類似していたことやツ反が陽性であったことなど, 臨床的に難しい点があった。肺結核とその他の肺疾患の鑑別が難しい症例があり, その鑑別のためには気管支鏡検査が有用であろうと考えられたが, 皮肉にもブランチ等による抗酸菌のcontaminationも考慮しておかねばならないという結果であった。

要Ⅱ-3

器質化肺炎の画像所見の検討 - 肺結核との鑑別点を中心に -

○石川博一、大塚真人、斎藤武文、渡辺定友、
深井志摩夫、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〕 最近、我々は器質化肺炎のステロイド治療中に発熱と共に陰影増悪を来し、その陰影の性状が病初期のものと同様であったことからステロイド減量に伴った器質化肺炎の再燃と鑑別が困難であった肺結核の1例を経験している。また画像所見から肺結核と考え結核病棟に入院させたが結局のところ器質化肺炎であった例やその逆の例もしばしば経験しており、両者の鑑別は画像診断上ときに難しいことがあると感じている。治療法が異なることから両者の鑑別は不可避であり、その際画像所見からの鑑別はやはり重要である。今回、我々は両者の画像診断上の鑑別点を明らかにすることを目的として検討した。

〔方法〕 空洞影を認めない肺結核20例、器質化肺炎20例を対象とした。各症例につき胸部X-p上の陰影の性状、拡がり、分布及び容積減少、胸膜肥厚、胸水の有無を検討した。また、胸部CTについては、陰影の性状及び胸水、リンパ節腫脹の有無について検討した。

〔結果〕 胸部X-pでは器質化肺炎に粒状影の散布・融合影、胸膜肥厚は認められなかった。また、胸部CTでは器質化肺炎に石灰化、リンパ節腫脹、pleural indentationはなく、肺結核では細葉結節性病変、気管支血管周囲肥厚像が全例に見られたが、subpleural curve linear shadowは認められなかった。

〔考案〕 気管支鏡検査により両者の鑑別は困難ではないが、活動性肺結核症例に対し気管支鏡を施行するのは結核菌を散布する危険性を考えると必要最低限の症例に限るべきである。気管支鏡をすべき症例の選択に画像診断は有用であり、その際今回得られた結果は重要になると考えられる。

〔結論〕 肺結核と器質化肺炎の画像上の鑑別点として胸部X-pでは、粒状影の散布・融合影、胸膜肥厚が、胸部CTでは、細葉結節性病変、気管支血管周囲肥厚像、subpleural curve linear shadow、pleural indentation、石灰化、リンパ節腫脹が重要である。

要Ⅱ-4

空洞性肺結核の症状、検査所見、画像所見の検討
- 肺癌・肺化膿症との鑑別点を中心に -

○斎藤武文、大塚真人、石川博一、渡辺定友、
深井志摩夫、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〕 胸部X線写真上、空洞影を呈する代表的な疾患としては、肺癌・肺化膿症・肺結核の3疾患がある。かつては、肺結核がその主たる疾患であったが、近年、鑑別診断上肺癌が重要な位置を占めている。空洞影を呈する疾患の鑑別に関する検討は、いくつか報告されているが、未だ十分ではないように思われる。今回、我々は当院で経験した単発性の空洞を有する肺癌・肺化膿症・肺結核症例を対象に、その鑑別診断上有用な所見を明らかにすることを目的として症状、検査所見及び画像所見について検討を加えたので報告する。

〔方法〕 過去8年間に当院で診断された単発性の空洞を有する肺癌20例、肺化膿症20例、空洞性肺結核20例を対象とし、その3群間で症状（咳嗽、咯痰、発熱）、検査所見（白血球数、好中球分画、CRP、血沈、LDH、腫瘍マーカー）及び画像所見（胸部単純・断層・CT写真）について比較検討した。尚、画像所見は病巣の部位・大きさ、空洞の大きさ、空洞壁の厚さ、病巣辺縁の明瞭性・不整性、病巣周囲の変化、対側肺の変化、収縮性変化、胸膜の変化、巣門結合、ニボー、胸水、石灰化について検討した。

〔結果〕 症状では咳嗽、発熱が、検査所見では白血球数、好中球分画、CRP、血沈、LDH、CEAが、画像所見では病巣辺縁の明瞭性、病巣周囲の変化、対側肺の変化、収縮性変化、胸膜の変化、巣門結合が鑑別診断上有用な鑑別点になると考えられた。

〔考案〕 空洞を呈する疾患として、かつては肺結核が最も多かったが、今日ではむしろ肺癌が多くを占めるようになった。肺結核の診断の遅れは非菌源の放置という公衆衛生上重大な問題を含み、肺癌の診断の遅れは手術できる時期を逃すことになり、上記3疾患の鑑別診断はさらに重要となっている。

〔結論〕 臨床所見（咳嗽、発熱、白血球数、好中球分画、CRP、血沈、LDH、CEA）を参考に、空洞内壁の性状、病巣周囲の変化、対側肺の変化、収縮性変化、胸膜の変化、巣門結合などを比較検討することにより、上記3疾患の鑑別が可能になると考えられた。

要Ⅱ-5

結核と誤診された肺癌の3例

○劉震永・後藤順次

社会保険下関厚生病院呼吸器内科

〔症例1〕52才の男性。集検発見。右上葉の浸潤影。ツ反32×32mm。血沈10mm/1h, 40mm/2h。肺結核とレ線上診断し、INH, RFP, SMを開始。腫瘍マーカーは正常範囲内。治療開始50日目のX-Pで浸潤影の改善が無いことと、SCCが1.2→4.7へ上昇したことから肺癌を疑いTBLBを施行。肺腺癌であった。TBLB後気胸を起こし、脱気時の胸水細胞診陽性であった。上葉の肺内転移巣をTBの散布巣と誤読した一症例であった。約60日のDr's delayであった。

〔症例2〕64才の男性。主訴：咳嗽。ツ反40×30mm。血沈11mm/1h, 33mm/2h。左上葉の空洞性病変と左下葉に浸潤影あり。腫瘍マーカーは正常範囲内。レ線上肺結核と診断し、INH, RFP, EB開始。治療開始44日目に一方の陰影のわずかな増大に肺癌の合併を疑い、左B³a及びB⁹aからTBLBを施行し、それぞれから腺癌を証明した。S³が空洞影で、S⁹が浸潤影の腺癌はいずれかが転移巣と考えても稀な形態であり、同時性二重腺癌の可能性もあり、これらが44日のDr's delayに結びついた。

〔症例3〕68才男性。主訴：咳嗽。ツ反40×30mm。血沈9mm/1h, 33mm/2h。右S⁶の空洞を有する淡い陰影。INH, RFP, SM開始。悪性疾患の疑いもあったため、TBLBを施行したが、悪性もTBも確証を得られず、TB治療を続けながら3M後に退院。初診から8M目に、腫瘍陰影濃度の増強に気付き、経皮肺針生検を施行し、腺癌と診断。この間、腫瘍マーカーは正常であった。臨床病期一期で、右中下切を施行した。8MのDr's delayであった。1回目のTBLBの技術的ミスであったと考えた。

〔考察〕肺結核と肺癌のX線上の鑑別は時に非常に困難であり、ツ反が陽性でも、排菌の無い場合は常に非結核性疾患を念頭に置き、適格な手技で確診をつけるべきであると考えた。

要Ⅱ-6

活動性肺結核に合併したびまん性肺疾患の検討

○増本英男・前崎繁文・荒木潤・浅井貞宏(佐世保市立総合病院内科)

【目的】活動性肺結核にびまん性肺疾患を合併した場合診断に苦慮することがある。肺結核に合併したびまん性肺疾患に対して、気管支鏡による検討を加えたので報告する。

【対象と方法】肺結核の治療中にびまん性陰影が生じた2例(症例1、2)及び初診時に両者を合併していた2例(症例3、4)である。

【結果】(症例1)；51才、男性。ガフキー4号、bI₂IP1の肺結核で入院となる。INH, RFP, EBの投与で結核陰影は軽快したが、新たに両肺に多発性浸潤影が出現してきた。BAL中のリンパ球比率は54%と増加し、TBLBでは肺胞腔内器質化物和胞隔炎の所見がみられた。いわゆるBOOPを疑い、ステロイド投与で浸潤影は消失した。抗結核剤を継続するも再発はなかった。

(症例2)；52才、男性。ガフキー4号、bII₂の肺結核と胃癌が同時にみつかり入院となる。胃切除後、INH, RFP, SM, PASが投与され、菌は陰性化した。両肺に多発性浸潤影が出現した。BAL中のリンパ球比率は16%で、TBLBでは肺胞腔内器質化物和フィブリン析出がみられたため、ステロイドが投与されたが反応せず死亡した。

(症例3)；67才、男性。主訴は血痰と微熱。抗生剤不応性の両側下葉中心の多発浸潤影がみられ入院となる。TBLBで肺胞腔内器質化物和軽度の好酸球浸潤がみられ、BAL中のリンパ球比率は28%、好中球26%、好酸球6%であったため、ステロイドが単独投与され陰影は軽快してきた。しかし、入院時の喀痰培養から結核菌が証明され、肺結核の合併が確認された。

(症例4)；69才、女性。主訴は高熱と咳嗽で、抗生剤やステロイドに反応しないびまん性陰影がみられ入院となる。気管支鏡検査などにより肺結核と特発性間質性肺炎の診断が得られた。また、高CEA血症と頸部リンパ節腫大があり肺癌の合併も示唆された。

【結論】活動性肺結核にびまん性肺疾患を合併した場合、診断や治療方針決定に苦慮することもあり積極的な気管支鏡検査が望まれる。

要IV-1

当院における未治療結核患者の薬剤耐性について

○岡田和久、中澤靖、涌井重勝
(国立療養所東宇都宮病院内科)

〔目的〕 国立療養所東宇都宮病院（旧東栃木病院）において未治療結核患者の薬剤耐性について検討した。

〔方法〕 国立療養所東宇都宮病院に1989年4月から1993年3月まで入院した新規登録結核患者172人の内、当院にて入院時喀痰より結核菌を検出し感受性検査をし得た149例の検査結果を元にその自然耐性の現状について調べた。検査方法は間接法を用い、極東製薬工業製の結核菌感受性スペクトル検査用培地によるマイクロタイター法を使用した簡便法で実施した。いくつかの濃度の各種薬剤を添加した1%小川培地0.2mlを分注した48穴のプレートに培養2~4週の結核菌の浮遊液を滴下し、培養2週間後に判定した。今回はINH、RFP、SM、EBの主要4薬剤について調べ、各々その耐性判定薬剤濃度を0.1 μ g/ml、50 μ g/ml、20 μ g/ml、5 μ g/mlと設定した。

〔成績〕 149例の内、4薬剤のいずれかに耐性を示した例は95例（63.8%）であった。INH耐性例は49例（32.9%）、RFP耐性例は11例（7.4%）、SM耐性例は22例（14.8%）、EB耐性例は86例（57.7%）であり、過去の報告に比し高い耐性率を呈していた。またINH、RFP両剤に耐性を示した例は11例（7.4%）で、4剤すべてに耐性を示した例は3例（2.0%）であった。

〔考案〕 これらの結果は過去の未治療結核患者の薬剤耐性の報告に比べ高い耐性率を呈している。この原因については①接種菌量などを含めた耐性検査の技術的問題②年齢、地域、社会階層の違いなどの患者の偏り③過去の治療歴の聴取が困難なことが多く、既治療例が混入している可能性があることなど様々な要因が考えられた。またこれら薬剤耐性の成績と入院治療経過との関連についても併せて検討、報告する。

要IV-2

当院における肺結核未治療耐性頻度の推移

○尾形英雄・杉田博宣・木野智慧光（結核予防会複十字病院）和田雅子・佐藤瑞枝・森 亨（結核予防会結核研究所）

〔目的〕 本邦での未治療耐性菌感染患者の増加を示唆する報告が散見されたので、当院の症例で検討した。また米国で問題となっている未治療多剤耐性菌患者の頻度や背景についても報告する。〔対象〕 76年~91年の16年間に当院に入院した初回治療肺結核患者で当院で一回以上直接法または間接法による薬剤感受性試験成績のある1813人を対象とした。

〔方法〕 対象例を入院日の年度別に分類すると年平均113例（102~140）だった。薬剤感受性試験は小川培地を用いた標準法にて10薬剤について実施され、H37R V株による培地の精度管理を1ヵ月毎に繰り返していた。16年間に判定の時期が変更になった以外、技術的変動はなかった。薬剤耐性の判断を以下の基準で行い、耐性例を年度別に集計した。①INHは0.1 γ 、EBは2.5 γ を耐性濃度としたが、それ以外は結核の医療基準に準拠した。②原則として4週培養で判定した。③薬剤含有培地の発育菌量が微量（対照培地の概ね1%以下）の場合は感性和と判断した。④不完全耐性、完全耐性の区別はしなかった。⑤TH、CSについては検討から除外した。⑥薬剤培地に精度管理上の問題があった時期の結果は除外した。〔結果〕 8薬剤のいずれかに耐性を示した症例は254例16.2%で、年度別にみると近年やや減少傾向にあった。各薬剤別にみるとSMは平均7.3%、INHは5.4%、EB1.5%、RFP0.5%で年度別にみても増減は明らかでなかった。しかし、RFP耐性は80年までの5年間には1例もなかったが、その後少数の症例がみられる。INHの耐性濃度別の症例は0.1 γ 63.6%、1 γ 26.3%、5 γ 10.1%の割合で年度別に一定の傾向はなかった。未治療RFP耐性の10症例の臨床像をみると全て2薬剤以上に耐性があり、年齢は15~83歳で高齢者3例はいずれも死亡していた。〔結論〕 当院の症例で見ると未治療耐性菌感染例の頻度は増加していなかったが、少数ながらRFPを含む多剤耐性例がみられるようになってきたので、薬剤感受性試験の迅速化が望まれる。

要IV-3

当院における初回耐性肺結核症例の検討

○原田泰子・北原義也・二宮英昭・池田昭仁・原田進・高本正祇・石橋凡雄（国立療養所大牟田病院）

【目的】 抗結核主要薬剤INH、RFP、SM、EBに対する初回耐性症例の背景因子について病歴検査所見などの臨床面より種々の検討を行なった。

【対象】 1980年より1993年まで過去13年間に当院に入院した初回治療肺結核症例524例のうち、排菌陽性者は382例であり、その内の薬剤感受性試験施行例349例を対象とした。

【方法】 結核菌の薬剤感受性試験は間接法で行ない、その判定は厚生省監修の結核菌検査指針に基づいて判定した。抗結核剤の耐性基準はINH 1、RFP 50、SM 20、EB 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に完全耐性を示す場合とした。

【結果】 1) 耐性検査施行例349例中初回耐性例は54例(15.5%)であり、その平均年齢は51.4 \pm 21.0歳、男性36例、女性18例であった。感受性例は295例であり、平均年齢は55.4 \pm 21.1歳、男性215例、女性80例であった。耐性例の年齢分布は20歳代まで11例、40歳代まで14例、60歳代まで14例、70歳代以上15例と全ての年齢層にわたっていたが、耐性例の頻度を各年齢層で検討すると20歳代まで21.6%、40歳代まで22.2%、60歳代まで12.1%、70歳代以上12.6%と若年者に高かった。1剤耐性は44例で、その内訳はSM 25例(完15例、不完11例)INH 13例(完3例、不完10例)EB 2例(完0例、不完2例)RFP 3例(完1例、不完2例)であった。2剤耐性は10例で、その内訳はSM(完)RFP(完)1例、SM(完)INH(完)1例、INH(完)RFP(不完)1例、SM(完)INH(不完)4例、SM(不完)RFP(不完)1例、SM(不完)INH(不完)2例であった。即ち、349例中各薬剤に対する完全耐性の頻度は、SM 21例(6.0%)、INH 6例(1.7%)、RFP 2例(0.6%)、EB 0例(0%)であった。2) 感受性例と耐性例において、末梢血白血球及びリンパ球数、血清総蛋白、アルブミン及びコリンエステラーゼ値、ツベルクリン反応の比較を行なったが両者の間に差は見られなかった。耐性菌感染の背景因子の一つとして、家族結核歴等の環境因子が重要と思われるので、今後検討の予定である。

要IV-4

初回耐性菌感染者の臨床的検討

○吉川公章 新美 岳 秋田裕子 飯島直人 馬嶋邦通（大同病院 呼吸器科）

【目的】 耐性菌感染患者の治療には短期化学療法原則が当てはまらず肺結核難治化要因の一つと考えられる。またHIV患者の増加に伴いその重要性も再認識されている。このため最近の初回耐性菌感染者の臨床像を明らかにするための検討を行った。

【対象】 1988年から1992年までに地域一般総合病院である大同病院呼吸器科を受診した肺結核初回治療患者の結核菌感受性検査にて耐性を示した40例を対象とした。【方法】 耐性基準は小川培地を用い、INH 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、RFP 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、SM 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、EB 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、KM 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のそれぞれの濃度で完全耐性または不完全耐性を示したものとした。

【結果】 同期間に当院にて抗酸菌培養にて結核菌が同定された肺結核患者は266名であり、初回耐性検査で1剤以上に耐性を持つ患者は40名15%であった。男性28例、女性12例平均年齢は56.17歳であった。耐性の内訳は1剤耐性は28例、2剤9例、3剤2例、4剤は1例であった。各薬剤別ではSM 24例、INH 13例、KM 11例、RFP 6例、EB 1例に各々耐性を認めた。病型はI型7例、II型10例、III型23例であった。7例に結核の既往があり、3例は1973年以後に結核の不規則治療歴があるが、排菌歴は明らかでなかった。合併症では糖尿病が9例、22.5%と比較的高率であった。他にはじん肺2例、肝疾患2例、心筋梗塞1例、腎不全1例、気胸1例であった。菌の陰性化が得られなかった者は6例15%で内5例は結核死亡し1例自己退院し行方不明である。最終観察で菌陰性化していた者は34例85%で、25例が当院で治療終了しておりその平均治療期間は12.5カ月であった。また25例中1剤耐性17例、2剤耐性が6例、3剤耐性は2例であった。【結論】 1. 初回耐性菌患者に糖尿病の合併が多かった。2. 初回耐性菌感染患者40名中6例15%に菌陰性化が得られなかった。3. 標準治療に比し治療期間の延長がみられた。

要IV-5

初回耐性肺結核症47例の背景因子についての検討

○岸 不盡彌・鎌田有珠・三宅由里子・小山奈緒子・
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〕 肺結核患者における初回入院時耐性菌の存在は治療のうえで大きな問題を抱えているが、既に治療が進行している中でその評価が困難なことが多い。そこで当院における初回入院時耐性菌感染患者の実態を調査し、その臨床的背景因子を検討した。

〔方法〕 1989年1月から1991年12月末までに当院に入院した肺結核症患者640名中初回入院で培養陽性の患者は340名である。INHは5 μ g/ml, RFP, SM, EBは結核病学会の耐性判定薬剤濃度により、4薬剤のいずれか1剤以上に不完全耐性または完全耐性菌の患者について、既往歴、発症時の背景因子、治療内容等を検討した。

〔成績〕 (1)初回入院時耐性の条件に合った患者は47名(男39名、女8名、平均年齢50才)で、培養陽性患者の13.8%であった。このうち完全耐性菌感染者は15名、INH5名、RFP5名、SM3名、EB6名であった。3剤完全耐性1名、2剤2名で、不完全耐性を含めた多剤耐性は3剤15名、2剤6名であった。(2)家族歴で肺結核は3名であった。既往歴では、肺結核が3名いたが、過去に治療は受けていない。胃、十二指腸潰瘍7名、脳血管障害3名、腹部手術は4名、他部位の手術3名であった。合併症は、糖尿病6名、肺癌3名、高血圧症5名、アルコール中毒等3名であった。(3)感染経路として家族内または職場内感染の疑いは2名、易感染性要因として拒癌やアルコール中毒等は6名、使用薬剤ではインスリン3名、ステロイド剤1名がいた。(4)初回治療はH, R, Sの3剤を含むものが36例、H, R, E 3剤を含むものは9例であったが、培養陽性期間が4カ月を越える者はいなかった。

〔結語〕 1、当院において初回入院時INH, RFP, SM, EBのいずれかに耐性の肺結核症47名について検討した。2、背景因子として、拒癌やアルコール中毒、糖尿病が多く見られたが、接触感染経路は不明であった。3、薬剤耐性で完全と不完全耐性、多剤耐性の有無による差は見られず、標準化学療法で排菌陰性化を認めた。

要IV-6

初回耐性小児結核児の検討

○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〕 日常診療で少なからず遭遇する、初回耐性小児結核児は、従来の短期化学療法が適応となり難く、治療に難渋することも多い。そこで、当科における、初回耐性小児結核児の検討を行ったので報告する。

〔対象と方法〕 対象は、1982年-93年6月の11.5年間に当科で、初回治療を行った小児結核患児164例のうち、結核菌培養陽性例71例中の14例である。病型は、一部症例に重複があるが、初期肺結核症4例、慢性肺結核症7例、胸膜炎1例、髄膜炎3例、粟粒結核3例、その他の肺外結核1例であった。薬剤感受性検査は、1%小川培地に各薬剤の溶液を混和した標準法を用い、直接法もしくは間接法のいずれかの方法に対して耐性を示す症例を耐性症例と判定した。耐性基準は、INH 1 γ /ml完全耐性以上、RFP 50 γ /ml完全耐性以上、SM 20 γ /ml完全耐性以上、EB 5 γ /ml完全耐性以上を用いた。また、検討は、1982-87年の前半6年間と1988-93年6月の後半5.5年間を2群に分けて行った。〔成績〕 ①総耐性頻度：上記条件に該当し、耐性症例と判定しえた症例は、全期間で14例(19.7%)存在した。以下に、%で全期間(前半→後半)の形式で示すと、②薬剤別耐性頻度：INH 4.2(0→12.5) RFP 4.2(0→12.5) SM 18.3(17.0→20.8) EB 4.2(2.1→8.3)であり、全薬剤で増加していた。③薬剤数別耐性頻度：1剤12.7(14.9→8.3)・2剤4.2(2.1→8.3)・3剤1.4(0→4.2)・4剤1.4(0→4.2)であった。④ INHand/or RFPに耐性頻度：4.2(0→12.5)であった。

〔考察〕 総耐性頻度は、19.7%と高く、また、薬剤別耐性頻度では、結核療法研究協議会の成人での成績と比べてみると、INH, RFP, SMで3倍-5倍、EBで14倍高く、我々の施設での小児の未治療耐性頻度は高かった。このことは、小児の周辺に存在する感染源である耐性患者から、確実に高頻度で耐性菌による感染が生じていることを示している。小児を耐性菌感染から防御する対策が早急に必要である。また、耐性症例は増加傾向にあり、治療にあたっては、耐性検査を常に実施し、耐性が判明した症例に対しては、治療効果を十分に観察し、不良の場合はその薬剤処方を変更するなど十分な配慮が必要と考えられた。

要V-1

結核菌及び非結核抗酸菌の検出におけるPCRの応用

○山崎利雄・芳賀伸治・中村玲子（国立予防衛生研
細菌）和山雅子（結核予防会 結研）

〔目的〕 結核菌及び非結核抗酸菌の検出・同定の結果をPCR法と現行の培養法・同定法と比較検討したので報告する。〔方法〕 喀痰をアルカリ前処理後その0.1mlを1.5%小川培地と、1.5%NGTP培地にそれぞれ接種し分離培養を行った。分離菌の同定は生化学的検査およびDDH〔極東〕抗酸菌同定キットを用いた。残りのアルカリ前処理液1.5mlを遠心分離し沈渣を既に報告した方法によりDNAを抽出した。培養菌のDNAは、当研究室保存の標準株及び臨床分離株を1%小川培地あるいは1%NGTP培地に2~3週間培養後1白金耳をかきとり10mM Tris.HCl -1mMEDTA -1% TritonX 100 100 μ lに懸濁し100 $^{\circ}$ C30分間加熱し、遠心分離後の上清をDNA溶液とした。用いたプライマーは、文献により合成し、便宜上YNP No. をつけ使用した。Paoらの65kDa(YNP-1, YNP-2),Sjobringらの38kDa(YNP-5, YNP-6),我々の(YNP-7, YNP-8), 永井らのdnaj(YNP-9, YNP10), Fries らの(YNP-11, YNP-12), Portilloらのmtp40(PPT-1, PPT-2), LiらのMPB64(T2, T6)を用いた。PCRの条件は、denature 94 $^{\circ}$ C 1分、annealing 55~72 $^{\circ}$ C 2分、extension 72 $^{\circ}$ C 1分間で、培養菌由来DNAの場合は30回、喀痰由来のDNAの場合は40回の増幅を行った。〔結果〕 各々のプライマーセットを、標準菌株DNAとそれぞれPCRを行いその特異性を確認した。喀痰215例についてPCRと分離培養の結果を比較するとYNP-1~YNP-10の5組のプライマーのいずれかのプライマーセットでPCR陽性は140例で、培養陽性は92例、培養陰性は48例であった。PCR陰性75例では、培養陽性9例、培養陰性66例であった。Portilloらのプライマーを用いて、Tb complexより*M. tuberculosis*のみを鑑別することを試みた。*M. tuberculosis* 37/46株、*M. africanum* 5/5株、*M. bovis* 0/14株、*M. microti* 0/1株が増幅された。MPB64をコードするプライマー(T2, T6)は、*M. bovis* BCGを2群に大別した。また、テストした非結核抗酸菌は、T2, T6によって増幅されなかったため、これらの菌株は、MPB64の遺伝子をもっていないことが確認された。〔結論〕 PCRは培養法に比べ非常に迅速な菌の検出法であり、その感度も高い。今後はPCRを臨床検査に応用できるような方法を検討して行きたい。

要V-2

MAC検出用プライマーを用いたPCR法の臨床分離株における検討

○橋本 徹、鈴木 克洋、田中 栄作、網谷 良一、
久世 文幸
(京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学、第一内科)

〔目的〕 近年、各種の感染症の診断にPCR法の導入が試みられており、抗酸菌においても結核菌に対するものや広く抗酸菌全般の検出を目指したPCR法は各種報告があるが、MACを対象としたものは数少ない。Thierry らは、*M. avium* のDNAの特異的な部分を用いてMACの検出を行なう2種類のPCR法を報告しているが、それぞれMACの一部の菌でPCRでの増幅が困難なことが報告されている。我々は当科で臨床分離された菌株を用いて同法の特異性を検討した。〔方法〕 Thierry らの報告に従い、*M. avium*を検出するAVプライマーと*M. avium*, *M. intracellulare*を検出するINプライマーを作成した。PCRは94 $^{\circ}$ C 1分、60 $^{\circ}$ C 1分、72 $^{\circ}$ C 1分で35サイクル行ない、電気泳動後エチジウムブロマイド染色にてバンドの有無を検出した。対象として、1981年から1993年の間に当科に入院しMAC症と診断された41名(*M. avium* 症31名、*M. intracellulare* 症10名)より分離された株41株及び当研究室保存標準株30株を用いた。〔結果〕 標準株を用いた結果では、MAC以外の株ではいずれもバンドは検出されなかった。臨床分離株を用いた結果では、*M. avium* 31株中AVプライマーでの陽性が22株、INプライマーではすべて陰性、*M. intracellulare* 10株中両者での陽性4株、IN陽性AV陰性3株、両者陰性3株であった。〔考案及び結論〕 両者のプライマーを併用した場合、MAC 41株中29株でPCR陽性であった。MACの検出法として有用であると考えられる。

要V-3

抗酸菌のPCRに関する研究(第2報) 抗酸菌の7H12培養菌体をDNA templateとするPCRの有用性

○富岡治明, 斎藤肇

(島根医大微生物・免疫学)

〔目的〕先に我々は加熱・超音波処理菌をDNA templateとしたnested PCRにより結核菌群を感度良く検出することが可能であることを報告した。今回は7H12培地での培養菌体を用いた喀痰材料(38検体)からの結核菌の検出・同定を試み、その有用性が明らかにされたので以下報告する。〔方法〕1) 7H12培養菌のPCR: 喀痰を4倍量の4% NaOHで処理後HClで中和し、その遠心沈渣を1.5mlの緩衝液に浮遊したものの0.5mlを自家製7H12培地(4ml)に接種し、37°C, 42日間培養した。その間、経時的に培養液0.5mlを採取し、その遠心沈渣を95°C, 5分加熱後、sonicator bath中で60分間超音波処理したものをDNA templateとしたnested PCR(1st PCR, primer SMT1・2, 10-20cycles; 2nd PCR, primer SMTB・D, 30 cycles)を行った。2) 本法の有用性の比較対照として、NaOH処理直後の喀痰の0.1mlを3%小川培地に接種し、抗酸菌の発育の有無並びに集落性状の観察、7H12培養よりの塗抹標本の経時的作製・鏡検を行い、Gaffky号数の決定とcord factor形成の有無を観察した。また、7H12培養菌及び小川培地上分離株は上述の性状を参考にしつつ、更にAccuProbeテストを行い菌種を同定した。〔結果と考察〕1) 計38検体中塗抹陽性16検体よりの結核菌の陽性検体数は、7H12培養のPCR法及び鏡検法、小川培養法で各々12, 11及び8例であり、また塗抹陰性22検体では各々9, 8及び4例であった。従って、結核菌の検出感度は7H12培養-PCR法 ≧ 7H12培養-鏡検法 > 小川培養の順であったことになる。なお、7H12培養でcord factor陽性として検出された菌株はいずれもAccuProbe testでは結核菌と同定された。2) 7H12培養の鏡検法及び小川培養により、喀痰の各12および7検体に非結核性抗酸菌(うちMAC 17例)が検出されたが、7H12培養のPCR法では結核の混合感染と思われる一例を除いては全て陰性であり、本法では結核菌を特異的に検出するものと思われる。3) 塗抹陽性喀痰では、7H12培養菌についてのPCR法では結核菌の検出所要日数は平均0.8日で、7H12培養の鏡検法での14.1日および小川培養の30.3日に比べて著しく短縮された。4) 塗抹陰性喀痰では7H12培養菌についてのPCR法では結核菌の検出所要日数は平均14.7日であり、7H12培養の鏡検法の17.2日よりやや短く、小川培養の35.8日に比べて1-2週間短縮された。以上、7H12培養にPCRを組み合わせた場合、その検出感度の向上と検出所要日数の短縮化が可能であることが分かった。

要V-4

Nested PCR法とDNAプローブ法を併用した抗酸菌の迅速同定法

○橋本敦郎・大野秀明・小川和彦・大坪孝和・東山康仁・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、抗酸菌の検出に積極的にDNAプローブ法やPCR法が応用されているが、前者は感度の点で、後者は菌の同定にそれぞれのプライマーを使用しなければならないという問題点がある。そこでNested PCR法とDNAプローブ法を併用することにより高感度かつ迅速な抗酸菌の検出および同定を試みたので報告する。

〔方法〕抗酸菌および一般細菌の菌株を対象として16SrRNAの一部をコードするプライマーを使用したNested PCR法によってDNA断片を増幅した。そして得られたPCR産物を用いてアクリジニウムエステル標識DNAプローブ法により結核菌および非定型抗酸菌(MAC)の同定を行った。さらに臨床検体から得られたDNAについても検討した。〔結果〕Nested PCR法によりすべての抗酸菌を高感度および特異的に検出した。さらにDNAプローブ法により結核菌、MACおよびその他の抗酸菌に同定することができた。また、喀痰や胸水などの臨床検体においても抗酸菌の検出および同定が可能であった。〔考察〕近年、AIDSや高度医療などにより免疫能が低下した患者が増加し、それに伴う日和見感染症の一つとして非定型抗酸菌を含む抗酸菌症が注目されている。しかし、従来の鑑別同定法では長時間を要すること、またPCR法も菌の同定のためにはそれぞれのプライマーを用いなければならないという繁雑さがある。今回、我々はNested PCR法とDNAプローブ法を併用することで抗酸菌の高感度および迅速な検出と同定が可能となり、臨床検体に対しても有用と思われた。

要V-5

PCR および Gen-Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Testによる結核菌の検出

○阿部千代治・平野和重・和田雅子・鹿住祐子・高橋光良・深澤 豊(結核予防会結研), 吉村忠司・宮城千恵子・後藤 進(中外製薬診断科学研)

〔目的〕エイズ患者にみられる日和見感染の中で抗酸菌感染が最も致命率が高く、しかも死亡までの期間も極端に短いことが明らかになり、結核の迅速診断の必要性がより増大した。今回結核菌の繰り返し配列 (IS 986) に基づいたオリゴヌクレオチドをプライマーとして用いた PCR とリボソーム RNA (rRNA) の増幅を基礎とした Gen-Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (MTD) の感度と特異性を調べた。

〔材料と方法〕抗酸菌標準株23株と呼吸器感染関連微生物10株を実験に用いた。また評価のために135例の喀痰を用いた。喀痰はNALC-NaOH法で前処理した。核酸の抽出はPCRのためにはグアニジウムチオシアネートとdiatomを用いる方法で、MTDのためには超音波処理で行った。PCRのためにはIS986のbp 105~645を増幅するためのプライマーが合成された。carryoverコンタミネーションを防ぐ目的でウラシルDNAグリコシラーゼ(UNG)とdTTPの代わりにdUTPをPCR反応液に加えた。UNGの反応のために22℃で10分、50℃で5分処理された。94℃で10分処理後、DNA変性94℃1.5分、アニーリング65℃2分、DNA合成72℃3分を40サイクル行った。PCR産物は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された。MTDはrRNAの増幅とHPAによる検出を組み合わせたテストである。超音波処理材料をプライマーを含む反応液とオイル試薬の中で95℃15分処理後、酵素液を加え42℃2時間反応させた。反応停止試薬を加え42℃10分反応後アクリジニウムエステル標識DNAプローブを用いるHPA法で増幅産物を検出した。

〔結果と考察〕PCRとMTDの両者とも結核菌群に属する菌種を鋳型とした時のみ増幅産物が認められた。特異性は臨床材料で得られた結果からも確認された。両者の検出限界は培養菌を用いたとき10個以下であった。135喀痰材料を試験してPCRで32例、MTDで34例が陽性であった。これに対して塗抹試験と小川法では23例と24例が陽性を示したにすぎなかった。一方液体培地を基礎としたMB-Checkでは31例が陽性であった。PCRとMTDの感度はMB-Checkを用いた培養法と同程度であったが結核症の迅速診断には非常に有効である。

要V-6

PCR法を用いた薬剤耐性結核菌の迅速検出法の検討

○大野秀明、東山康仁、小川和彦、大坪孝和、宮崎義継、橋本敦郎、朝野和典、賀来満夫、古賀宏延、河野 茂、原 耕平(長崎大第二内科) 菅原和行(長崎大検査部)

〔目的〕結核症に対する内科的治療は、INHやRFPに代表される強力な化学療法剤の登場により飛躍的に進歩した。しかし近年、AIDS患者の増加に伴い、薬剤耐性結核菌の増加も指摘されるようになった。今回我々は結核菌のINH及びRFP耐性検査に対してPCR法を用い、その迅速性及び再現性について、従来の感受性検査と比較検討したので報告する。〔対象〕当科及び関連施設にて、薬剤感受性検査でINHあるいはRFPに耐性と判明した臨床分離株を対象とし、controlとして結核菌標準株H37Rvを用いた。〔方法〕INH耐性に関しては、Zhangらの報告をもとにcatalase-peroxidase gene(KatG)の215bpを増幅する独自のprimerを作成しPCRを行い、その欠損の有無と薬剤感受性とを比較した。またRFP耐性に関しては、Telentiらの報告をもとにDNA dependent RNA polymeraseの β subunitを支配する遺伝子(rpoB)の156bpを増幅するprimerを用い、PCR SSCP法にてpoint mutationを検出し、INH同様感受性検査の成績と比較した。〔結果〕INH耐性株の中で、約10%にKatGの欠損あるいは変異を認め、欠損株はいずれもINHに対するMICが5r以上であった。しかし他の多くの株では感受性検査で5r耐性であっても、KatGの欠損や変異は全く認めなかった。またRFP耐性株の中では、SSCP法にてKatGと同様、10%程度にmutationが認められ、それらのRFPに対するMICは50r以上の耐性であった。だがRFP耐性株でもINH耐性株同様、rpoBのmutationを認めない株も多くみられた。

〔考案〕結核症患者の化学療法の際、とくに再治療の際には結核菌が薬剤感受性であるか、耐性であるかの判断は治療を進める上で大きな問題である。今回我々は、薬剤耐性を迅速に判定することを目的としてPCR法を検討した。しかし今回検討したKatGの遺伝子欠損やrpoBのpoint mutationでは、結核菌がINHおよびRFPに対して耐性となるが、必ずしもINHやRFP耐性の表現型の程度と強い相関があるとは考えにくく、他の要因、たとえば転写活性や他のgeneの検討も必要であると思われた。

〈一般演題〉

4月18日(月)第1日

- C-I-1~4 予後・後遺症・病理解剖 I [9:10~9:50 C会場]
座長(国療南九州病) 福永 秀智
- C-I-5~7 予後・後遺症・病理解剖 II [9:50~10:20 C会場]
座長(国療大牟田病) 高本 正祇
- C-I-8~11 外科療法, その他の療法 [10:20~11:00 C会場]
座長(国療広島病) 林 浩二
- A-I-1~5 病 態 [16:00~16:50 A会場]
座長(広島大医2内) 山木戸道郎
- A-I-6~8 真菌症, 結核と癌 [16:50~17:20 A会場]
座長(長崎大医2内) 河野 茂
- A-I-9~11 海外医療協力 [17:20~17:50 A会場]
座長(長崎市立成人病センター) 石崎 驍
- B-I-1~3 肺外結核, 特殊な肺結核 I [16:00~16:30 B会場]
座長(札幌医大3内) 浅川 三男
- B-I-4~6 肺外結核, 特殊な肺結核 II [16:30~17:00 B会場]
座長(産業医大呼吸器) 城戸 優光
- B-I-7~10 肺外結核, 特殊な肺結核 III [17:00~17:40 B会場]
座長(佐賀医大内呼吸器) 山田 穂積
- C-I-12~15 免 疫 I [14:00~14:40 C会場]
座長(熊本大医1内) 安藤 正幸
- C-I-16~20 免 疫 II [14:40~15:30 C会場]
座長(奈良県立医大2内) 米田 尚弘
- C-I-21~25 免 疫 III [15:30~16:20 C会場]
座長(大阪府立羽曳野病) 露口 泉夫
- C-I-26~30 免 疫 IV [16:20~17:10 C会場]
座長(国療近畿中央病2内) 上田英之助
- C-I-31~34 免 疫 V [17:10~17:50 C会場]
座長(大阪市大医細菌) 岡 史朗

C-I-1

1年以上長期入院患者の検討

○矢守貞昭、渡辺 篤、柴垣友久、丸山晋二（国療中部病院） 下方 薫（名大1内）

〔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、結核患者の多くは順調に改善し、治療を終了する。当院での結核患者の平均在院日数は98.4日である。しかし、なんらかの問題点を持ち、長期入院を余儀なくされる患者も少数ながら存在する。今回、1年を越えて継続入院している症例を検討したので報告する。

〔対象と方法〕 平成4年10月以前に入院し、以降1年以上継続入院している患者24例について、発病時期、排菌の状態、合併症、呼吸不全の有無、入院が長期に及んだ原因について検討した。〔結果〕 24例中、男性15例、女性9例で平均年齢は68.5才であった。現在持続して排菌のあるものは7例、全員が3割以上の多剤耐性結核であり初回耐性が3例みられた。発病後2年以内が2例、残りは20年以上経過したChronicsであり、在院月数は15ヵ月から386ヵ月、平均110ヵ月であった。非排菌者は17例で結核発病後30年以上経過した陳旧性肺結核、および結核後遺症の患者であり、最終培養陽性から20年以上経過した症例が9例あった。入退院を繰り返しているものが多いが、それでも平均在院月数は176ヵ月に達した。非排菌者17例中、呼吸不全にて酸素療法を行なっているのは7例であった。呼吸不全のない患者の入院の長期化の原因は、長期の入院により家族、社会より孤立化し受け入れ先が無いこと、高齢化（平均年齢71.2才）により病状に対する不安、社会生活に適応できなくなることが大きな原因と考えられた。

〔考案とまとめ〕 長期入院の原因として1) 持続排菌、2) 呼吸不全、3) 社会的要因が考えられた。持続排菌者は全員多剤耐性結核であった。非排菌者で呼吸不全のない症例は、受け入れ先がなく、社会に適応できなくて長期入院となっている。

C-I-2

陳旧性肺結核およびその他のCOPDに伴う慢性肺性心の早期診断の試み：上大静脈血流波形による検討

○吉田秀夫・道場信孝（帝京大3内）木村 豊（同・市原病院中央検査部）

〔目的〕 超音波ドップラー心エコー図法を用いて上大静脈（SVC）の血流波形を記録し、呼吸機能との関連から結核後遺症を始めとする慢性閉塞性肺疾患（COPD）に伴う慢性肺性心の早期診断について検討した。〔方法〕 陳旧性肺結核を含む各種原因によるCOPD40例（71.2±5.3歳）、拘束障害例10例（72.0±8.8歳）、および、年齢を対比させた重大な疾患を有しない健常例31例（69.3±6.0歳）の高年者を対象とした。呼吸機能は%VC、FEV1.0%、流量・容積曲線の $\dot{V}50/\dot{V}25$ 、残気量および残気率で評価し、%VC、FEV1.0%から対象を4群に分類した。また、SVC血流波形は心電図、心音図と同時に通常の呼吸下および軽度呼気位で記録した。計測可能な波形の得られた例では、心室収縮期と拡張期の順行波（S-、D-波）の持続時間と最大速度、IIpとD-波の開始点（IIp-Db）、IIpとD-波のピーク迄の時間（IIp-Dp）を計測した。〔結果〕 呼吸機能障害を有する50例中24例では、S-波とD-波の融合や乱流波のため計測不能であった。これら計測不能例の内訳は、閉塞型障害で5/18例（うち結核例1/3例）、混合型障害で16/22例（3/9例）、拘束型障害で3/10例（2/4例）であった。計測不能例ではFEV1.0%の低下と残気率の増加があり、有意な呼吸機能の低下を示した（ $p < 0.05$ ）。健常群とSVC波形の計測可能COPD群のなかでは、FEV1.0%、残気量とD-波の持続時間との間、そして、D-波の最大血流速度と残気量の間など、いくつかの呼吸機能指標との間に有意な一次相関が認められた（ $p < 0.05$ ）。〔考案〕 閉塞型障害をきたすCOPD例ではSVC波形に特異な変化を示し、また、計測可能な波形が得られた例でも、肺性心の早期の代償徴候である拡張期流入時間の延長が見られた。今回の検討ではCOPDのなかで、結核の有無による波形の差異は認められなかった。今後、胸腔内圧との関連も検討しなければならないが、SVC波形の変化は疾患の早期軽症期からすでに認められることより、本法は非侵襲性の診断手段として臨床上的有用性が期待される。〔結論〕 結核後遺症を含めたCOPDに伴う慢性肺性心の早期発見やその病態の評価に、本法は臨床上有用な手段になるものと考えられる。

C-I-3

結核性胸膜炎の治癒像と胸膜生検所見の比較検討

○藤野忠彦・桂 隆志・三野 健・小松弘一・河田兼光（国立療養所南横浜病院内科）
 葦丸一洋（東京通信病院病理部）

〔目的〕結核性胸膜炎は診断が確定し早期に適切な化学療法が行なわれれば、治療によく反応し短期間のうちに多少の肋膜癒着を残しても治癒するものが多い。しかし時に胸水貯留が遷延し被包化巣を残したりまたは後に胸囲膿瘍を合併する症例がある。そこで結核性胸膜炎症例を長期に観察してその治癒像を検討し、その予測に胸膜生検所見やその他の検査所見が役立つかを検討した。

〔研究対象ならびに方法〕過去3年間に国立療養所南横浜病院に入院し結核性胸膜炎の診断で治療を受けた58症例を研究対象とした。胸膜生検はトルーカット針を用いて壁側胸膜生検を行なった。治癒像の判定には胸部CT所見を出来るだけ取り入れた。

〔結果〕結核性胸膜炎は全症例中68.4%は良好な治癒像を示すが、残る31.6%では治癒が著しく遷延し被包化巣を残す症例であった。この中に胸囲膿瘍やさらに膿胸となった症例もあった。このような理想的でない治癒像を示した群では良好な治癒像を示した群と比較すると初発症状に発熱や胸痛などの炎症症状が乏しく、そのために受診が遅れるばかりでなく初発症状から治療開始までに時間を要している。被包化巣を残しまたは胸囲膿瘍を形成したと思われる症例でも多くは化学療法を継続することによりほぼ1年後には吸収縮小している。胸膜生検像で早すと治療の遷延する症例では既に組織像の上からもリンパ球浸潤などの急性炎症所見に乏しく繊維化像の著しいものが多い。

〔考案ならびに結論〕結核性胸膜炎の多くは良好な治癒像を示すものであるが、被包化巣や胸囲膿瘍を残すものがある。初発症状から治療開始までの期間がこのような治癒像に影響している。また胸膜生検像で既に繊維化像が主体で急性炎症像に乏しいものでは治癒が遷延するか被包化巣を残しやすいことが予測できる。

C-I-4

外科治療を併用し神経学的予後を改善できた結核性髄膜炎の一例

○亀田誠、高松勇、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）

【緒言】小児の結核性髄膜炎（以下TbMNと略す）は多くが乳幼児に発症し、神経学的症状を伴うと約60%が死亡もしくは重篤な中枢神経後遺症を残す。一方多剤耐性Tb菌に対する治療は多くの場合難渋する。INH, RFP完全耐性を含む多剤耐性Tb菌によるTbMNを経験したので報告する。【症例】9カ月、女児。BCG歴なし。父親が以前から肺Tb持続排菌者であった。患児はツベルクリン反応、胸部X線検査未施行で3カ月時からINH予防内服を開始され、6カ月時胸部X線で異常影ありとしてRFPを追加された。患児のTb菌検査は未施行であった。8カ月時から微熱、9カ月時に髄膜刺激症状が出現、近医でTbMNを疑われ当科に入院した。【家族歴】父、肺Tb（薬剤耐性検査でINH, RFP, SM, PAS完全耐性, EB, TH不完全耐性）父方祖父、肺Tb 【検査結果】WBC 13100, CRP 1.3mg/dl, 血沈 15mm/1hr, 髄液検査:細胞数 756/3 (Mo 79.6%, Poly 20.4%), 蛋白 255mg/dl, 糖 17mg/dl, Cl 103mEq/l, グロブリン反応 (パンディー 4+, ノンネアペルト 1+), ADA 10.2U/l, Tb菌検査:PCR法で髄液中に人型Tb菌を同定。(耐性検査 INH, RFP, SM, PAS, TH完全耐性, EB, CPM不完全耐性)

【入院後経過】結核性髄膜炎第2期と診断。父の耐性検査を参考にPZA, EVM, CSで治療開始したが、入院3日目に痙攣発作あり呼吸も不安定となった。頭部CT検査で高度脳室拡大を認め頭蓋内圧コントロール目的に脳外科的に脳室ドレナージ術、次いで脳室腹腔短絡術を施行した。術後経過は良好で発達上もあやし笑い、ずり這いが次第に可能となってきた。入院4カ月目頃から再び呼吸不安定となり、痙攣発作をおこした。CT検査で小脳部脳膿瘍による脳幹部強度圧迫を認め134日目に脳膿瘍ドレナージ術を施行し症状改善、排膿液からPCR法で人型Tb菌を同定した。入院7カ月目現在、高這い、つかまり立ちが可能であり周囲に対する反応も良好である。ただ栄養は大部分を経管栄養に依っている。【結語】本例の経験から結核性髄膜炎の神経学的予後を考えると積極的な脳外科的治療が必要であると思われた。その意味で総合病院での治療が可能となる体制を考えなくてはならない。

C-I-5

広範な結核性肺病変を有する患者の予後についての検討

○平賀 通・前倉亮治・伊藤正己・矢野三郎（国立療養所刀根山病院内科）

【目的】 慢性呼吸不全患者に在宅酸素療法(HOT)が施行されるようになり肺結核後遺症患者の予後は改善しつつある。今回、我々は当院においてHOTが開始される以前の広範な結核性肺病変を有する患者について予後を調査し、その規定する因子を検討し、HOTの適応についても若干の考察を行った。

【対象と方法】 対象は1981年から1983年までの3年間に当科に入院した一側肺野以上の結核性肺病変を有する症例で71例であった。持続排菌の有無により予後を比較検討し、持続排菌のない症例においてその予後を規定する因子について検討した。生存曲線はKaplan-Meier法で求め、Generalized Wilcoxon検定をした。

【結果】 持続排菌(+)群は33(m:24, f:9)例、持続排菌(-)群は38(m:25, f:13)例であった。観察開始時、持続排菌(+)群ではAge:59.5±10.9(mean±1SD)才、%VC:50.0±16.3%、FEV_{1.0}:880±520ml、Pao₂:64.7±11.4Torr、Paco₂:44.7±6.1Torr、持続排菌(-)群ではAge:59.4±9.4才、%VC:47.4±15.1%、FEV_{1.0}:940±490ml、Pao₂:70.9±11.8Torr、Paco₂:41.6±4.0Torrであり、Pao₂のみが持続排菌(+)群で低値の傾向があった。心電図上で肺性心を有する例はそれぞれ19例と16例であった。

両群の3、5、10年生存率はそれぞれ47%、33%、3%と58%、53%、32%であり、持続排菌(+)群で予後は有意に不良であった。持続排菌(-)群での検討では、観察開始時の%VCやFEV_{1.0}が低下していた例、Pao₂が低下していた例、Paco₂が上昇していた例で予後は不良であった。特にPao₂はPao₂>70Torr、70>Pao₂>60Torr、Pao₂<60Torrの3群に分けると5年生存率、10年生存率はPao₂が高いほど良好であったが、3年生存率はそれぞれ80%、65%、62%であり、準呼吸不全患者も呼吸不全患者と同程度に不良であった。また、肺性心の有無では、肺性心を有する例で予後不良の傾向があった。

【結語】 広範な結核性肺病変を有する患者では、持続排菌例で予後は不良であり、持続排菌のない症例の検討からは動脈血ガス不良例、肺機能低下例、肺性心例で予後は不良であった。準呼吸不全患者の予後も不良であり、HOTの適応の拡大の必要性も示唆された。

C-I-6

在宅酸素療法における携帯酸素使用の実態について—最近6年間の検討

○町田和子・川辺芳子・坂本恵理子・関 良二・大塚義郎・長山直弘・赤川志のぶ・佐藤紘二・芳賀敏彦・毛利昌史（国療東京病）

【目的】 持続酸素吸入を要する慢性呼吸不全患者や運動時の酸素不飽和のある患者では携帯酸素は不可欠であり、更に軽くて長時間使える携帯酸素への需要は多い。そこでわれわれは、最近6年間の当院の在宅酸素療法(HOT)患者の携帯酸素使用の実態に加え、呼吸同調型酸素節約装置(DODS)使用例についての検討を行った。【方法】 国立療養所東京病院の最近6年間の同時期3ヵ月(7-9月)のHOT患者('88:122例,'89:154例,'90:169例,'91:178例,'92:192例,'93:221例)を対象とし携帯酸素使用の実態を基礎疾患別、酸素使用量別、酸素使用時間別、酸素供給源別に検討、更に携帯酸素の種類と酸素処方について調査した。またDODS(帝人社製、サンソーサー)使用HOT例46例では安静時試験とDODS携帯下6分通常歩行試験によりその有用性の検討を試みた。【結果】 基礎疾患は肺結核後遺症が66-75%と多く、慢性肺気腫、肺線維症および慢性気管支炎がこれに次いだ。'93年の酸素供給源は、ボンベ11%、酸素濃縮器70%、液化酸素19%で、酸素吸入時間は85%が18時間以上であった。携帯酸素使用率は、年々高くなり('88:64%,'89:77%,'90:90%,'91:86%,'92:87%,'93:90%)、安静時酸素流量が0.5L/分以上、吸入時間18時間以上の症例が多かった。携帯酸素の流量は、1.5~2L/分が57%と最も多く、その供給源は、400Lのアルミ合金ボンベが45%、携帯型液化酸素、DODS共に20%と増加してきた。DODS使用例では同調酸素吸入により酸素化が改善したが連続酸素吸入との差はなかった。酸素下通常6分歩行試験では、6分歩行距離は273m、運動後SpO₂は98%から91%に低下し、脈拍は81/分から101/分に上昇し、妥当な成績と思われた。【結論】 最近6年間のHOT例の断面調査で携帯酸素使用率は64→90%と年々増加し、液酸、DODSも増加してきた。DODS使用HOT例では、安静時及び6分通常歩行で酸素化と安全性を確認した。携帯用液酸、酸素節約装置など軽くて長時間使える携帯酸素の普及が望まれる。

C-I-7

在宅酸素療法後の生存例と死亡例の比較検討

○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〕 在宅酸素療法開始後5年半生存7例と死亡5例の予後にかかわる要因を比較し、今後の方針を検討したので報告する。〔方法〕 1988年6月末日までに在宅酸素療法を開始し、1993年10月末日までの生存群7症例と死亡群5症例の結核発症時の病型、手術歴の有無、在宅酸素療法開始時の性、年齢、動脈血ガス分析値、スパイログラフイーの結果、心電図上の肺性心の有無、合併症の有無、経過中の心電図上の変化などを比較検討した。

〔結果〕 病型：生存群、死亡群ともにⅢ型は各1例で、もともとの病変が両群とも重症であった。手術の既往：生存群7例中3例、死亡群5例中2例で差はなかった。性、年齢：生存群では7例中3例が男性なのに比し、死亡群では5例中4例が男性で死亡群に男性がより多く含まれていた。平均年齢は両群とも61才台で差が認められなかった。動脈血ガス分析値：生存群で酸素の分圧が約4トール死亡群に比して高かった。肺性心の有無：生存群では7例中2例なのに比し、死亡群では5例中3例に肺性心をより多く認めた。経過中の心電図上の変化：生存群では虚血性変化の出現を認めていないが、死亡群では2例に下壁の虚血性変化が出現していた。

〔考案〕〔結論〕 生存群と死亡群を比較検討すると死亡群は在宅酸素療法開始時の酸素の分圧がより低く、肺性心の出現している症例がより多く含まれており、また経過中に心電図上虚血性変化を認めている。現在在宅酸素適応の基準では、酸素の分圧が55トール以下と定められているが、心臓への負荷がかからぬ前に酸素療法を開始する方がより延命につながると思われた。

C-I-8

左主気管支結核症に対して左上葉気管支環状切除術を行った2例

○大迫 努・公文正仁・谷口隆司・橋本圭司・濱本康平（京都市立病院 呼吸器科）

〔目的〕 気管支結核症に対する外科治療、ことに肺葉切除及び気管支環状切除術の検討。

〔症例〕 症例1は29歳男性で、2カ月前からの咳嗽、喀痰を主訴として来院した。喀痰からGaffky2号を認めたため化学療法を開始し、翌月から排菌は消失した。しかし左主気管支が気管分岐部から約1cm末梢から狭窄している所見を認めため、気管支鏡下に狭窄部のYAG-Laser焼却2回とGruntzigカテーテルによる拡張術を3回行ったが、狭窄が再び増強したため、手術に踏み切ることとした。手術は左上葉を含め左主気管支を環状に切除し、気管支断端と下葉気管支を端々吻合した。術後経過は良好で全く症状なく就労している。

症例2は48歳男性で、約半年前から咳嗽を来した。近医を受診したが、改善せず、4カ月前から背部痛を来すようになったため、胸部X線写真で肺結核の診断で入院した。入院後、喀痰にて、Gaffky7号を認め、抗結核剤を投与した。6カ月後、菌が陰性化した。聴診で狭窄音が持続するため気管支鏡を行ったが、気管分岐部から2cmから左主気管支の狭窄を認め、上葉枝はほぼ閉塞していた。また左主気管支の狭窄はB6分岐部より中樞1cmまでで終わっていた。手術は症例1と同様に狭窄部を含め上葉切除し左気管支環状切除を行った。術後経過は良好であった。

〔考察〕 最近の肺結核症の減少は著しく、外科治療の対象となる症例も極めて少ない。しかし、気管支結核などに対しては外科治療が選択される場合がある。ことにLaser焼却やballon拡張術が無効の症例には積極的に気管支環状切除を行うことが最も確実な方法である。ことにこの2例のように肺葉に病変がある場合には肺葉を切除することにより比較的容易に主気管支環状切除を施行することができると思われた。

C-I-9

骨膜外充填虚脱療法後膿胸に対する外科療法の検討

○稲垣敬三, 荒井他嘉司, 矢野 真, 野村友清,
(国立国際医療センター呼吸器外科)

【目的】1940年代から60年代にかけて肺結核の治療法の一つとして骨膜外充填物による虚脱療法が行われた。その後20-30年して穿孔や感染を起し膿胸を発症した症例があり, 今回我々はそれらに対し外科療法を行った結果を検討し報告する。

【対象】1976-'92の17年間に当院で外科療法を行った充填物虚脱療法後膿胸18例で, 男15例, 女3例であった。年齢は, 41-69歳, 平均55歳であった。患側は, 右8例, 左7例, 両側3例で, 充填物は, 合成樹脂球14例, ポリビニール・スポンジ4例であった。いずれも瘻孔症状, あるいは局所腫脹で発症した。充填術後から膿胸発症までの期間は, 14-40年であった。

【手術】充填物除去に合併した術式で見ると, 胸成術9例(肺葉切除2例, 肺全摘術1例を含む), 剥皮術4例, 胸膜肺全摘術1例, 開窓術2例, ドレナージ2例(大動脈穿孔の1例にパッチ形成を行った。)であった。なお治癒までの手術回数は, 1回8例, 2回6例, 3回以上5回までが4例であった。

【成績】18例中16例は, 治癒し退院したが, その内7例は術後の一秒量/予測肺活量が40%以下であった。治癒退院した16例の予後は, 1例が呼吸不全で, 1例が肝硬変で死亡した後, 10例の生存確認が出来, 4例が不明であった。なお在院死した2例は, いずれも充填物除去+ドレナージ例で, 1例は術後喀痰喀出不全で窒息, 蘇生するも植物化し長期呼吸器管理の後呼吸不全で死亡, また充填球による大動脈穿孔例は局所の感染により同部の再破裂で2カ月に死亡した。

【結語】今日では肺結核の治療として充填物による虚脱療法が行われることはなく, 胸郭内異物による膿胸で外科療法の対象となる症例は極めて稀となるが, 胸部外科史の一頁として報告した。また充填物の大動脈穿孔など近接臓器への合併症存在の危険性について言及した。

C-I-10

結核性胸膜炎に対する胸腔内ステロイド投与の有用性に対する検討

国立療養所近畿中央病院内科: ○馬庭幸二, 安宅信二, 山田政司, 伊藤 敬, 中尾光伸, 西田 瓦, 紙森隆雄, 小林知加子, 小河原光正, 原 英記, 坂谷光則, 上田英之助

【目的】結核性胸膜炎に対する治療は特発性、続発性によらず投与薬剤、投与期間とも肺結核に準ずると考えられている。また一方、胸水の迅速な吸収や治療後の胸膜肥厚の防止に対し、局所療法としての胸腔内ステロイド投与の有用性が報告されているが一定の結果は得られていない。今回、局所療法として胸腔内ステロイドを併用投与しその有用性につき検討した。

【対象】1993年4月～10月に当院に入院し、胸水貯留を認めた結核性胸膜炎患者13例。細菌、真菌など他の感染症を合併したもの、消化性潰瘍・糖尿病のある患者、本剤にアレルギーのある患者、陳旧性胸膜炎の患者は除外した。

【方法】通常に行われている抗結核剤投与のうえに、十分な胸水の排液を行った後、胸腔内にトリアムシロン80mgを1回投与し、治療前後で胸部X線所見を胸水の再貯留、残存する胸膜肥厚などにつき比較し、また前後の肺機能検査における影響等も検討した。またステロイド投与における副作用についても検討した。

【結果】今回検討したほとんどの例において、速やかに軽快し、胸水の再貯留は認められなかった。胸部x線上、残存する胸膜肥厚も軽度であった。またステロイド投与によると思われる副作用は認められなかった。

【考察】結核性胸膜炎において胸腔内ステロイド投与は、従来の通常行われている抗結核剤全身投与と併用することにより、胸水の再貯留や胸膜肥厚の防止に有効であり、また特にこれによる副作用も認めなかった。以上より本症における胸腔内ステロイド投与の有効性、安全性が示唆された。

C-I-11

人工呼吸管理を要した肺結核症例についての検討

○新美 岳, 秋田裕子, 馬嶋邦通, 飯島直人, 吉川
公章 (大同病院呼吸器科) 長谷川由美, 伊余康孝
(名古屋市立大学第2内科)

【目的】 結核対策の普及した現在においても呼吸不全をとともなう重篤な肺結核症例に遭遇する機会があり、時に人工呼吸管理も必要となる。今回我々は当院で人工呼吸管理を要した肺結核症例について、その臨床像および重篤化の背景因子等について明らかにするため検討を加えた。

【方法】 1991年11月より1992年10月までの人工呼吸管理を要した肺結核症例5例について検討し、同期間の新規結核入院患者56例と比較した。

【結果】 人工呼吸管理を要した5例は全例男性で定職がなく、うち3例は住所不定者であった。平均年齢は48.6歳で、全例に標準体重の57.6%から85.7%のりい瘦を認めた。3例が入院時より呼吸不全を呈しており、1例は入院後の悪化、1例は結核未診断時に喀血に対し施行した気管支鏡後の増悪であった。気管支鏡後の1例を除く4例は、空洞を伴う両側性病変で培養4+の大量排菌例であった。発症より受診までの期間は平均142.5日で、全56例での平均50.5日に比べ延長しており、受診の遅れが重篤化を招いた事が示唆された。また検査所見では、アルブミン値、総コレステロール値、コリンエステラーゼ値、ツベルクリン反応陽性率、末梢血リンパ球数が全症例での平均に比べ低い傾向を認め、栄養状態の不良と細胞性免疫の低下が考えられた。人工呼吸管理の期間は2日から25日で、1例で気管切開が必要であった。予後は救命し得たものが4例、死亡1例であった。

【考案】 人工呼吸管理を要した結核症例は、検診や医療機関受診の機会が少ない特定階層に集中し、受診の遅れと栄養状態の不良が見られた。また気管支鏡検査後に呼吸不全を来した症例があり、十分な注意が必要であると思われた。重篤な肺結核患者も他の重傷感染症患者と同様に積極的な人工呼吸管理で救命が可能であり、他疾患患者と同様な水準での医療が受けられるような対策、対応が必要であると考えられた。

A-I-1

若年者肺結核の発症要因と病態 (第2報)

— 重症例の検討 —

国立療養所明星病院内科

○柏木秀雄・伊部敏雄・高橋好夫

目的：30才以下のうち重症例の発症要因と病態を検討し、今後の治療に資することを目的とした。

方法：1984年～1993年、30才以下34例(男19, 女15, うちAM 2)を治療した。重症度、重症(I, II, III型, 重症合併症)6例(17.6%)中等症8, 軽症20, この重症6例(男4, 女2)を選び、各種の病態と経過を解析した。

成績：(1) 発症要因と転帰, No 1, 21才, 男子大学生, 6カ月受診遅延, 1年後治癒, No 2 26才, 男, 単純作業, 過労, 1.5年後軽快。No 3, 30才, 男, AM, RA合併, ステロイド(+). 3年後不変。No 4, 22才, 男, 季節工, 外国人, 1年診断遅延, 6カ月後, 軽快, No 5, 24才, 女, 店員, 独居, 1年後治癒。No 6, 22才, 女, 無職, 外国人, 既罹患, 3カ月後退院。(2) 2例の経過; No 1, 21才, 男, bIII。7カ月前, 発熱, 咳, 休学。呼吸困難, 衰弱著明となり入院。M. tbc. 痰(+9), 耳漏(+5)血沈 43/80, 白血球 8730, N 92.3%, L 4.1, PPD(-)。TP 5.5, Alb. 2.6, TCh. 80. PaCO₂ 25.3, SM, KM, H. R. Eにて, 1年後治癒, 復学した。No 5, 24才, 女, Ⅱ, 1カ月前, 咳, 微熱, 体重減少, 不眠を伴い入院。M. tbc. 痰(+9), 血沈 57/90, 白血球 7490, N 80.9%, L 8.7, PPD(+). TP 6.2. A/G 1.21, T.Ch 110, PaO₂ 58.9, PaCO₂ 31.7. SM H. R. Eにて 9カ月後治癒。

結論：(1) 発症要因に独居, 過労, 診断遅延がある。(2) 外国人が含まれる。(3) 治癒, 軽快は多い。(4) 検診の徹底化を要する。

A-I-2

陳旧性肺結核症における運動時の肺循環動態と組織低酸素症について

○山本 司、安田順一、田辺信宏、吉田康秀、加藤邦彦、岡田 修、栗山喬之（千葉大学医学部呼吸器内科）

〔目的〕 陳旧性肺結核症は、肺実質の線維化や代償性の気腫化あるいは胸郭成形などによる肺血管床の減少に伴う肺血管抵抗の増大や換気不全のための低酸素血症やアシドーシスの影響などのために、運動中に肺高血圧の増悪を認める症例が多い。今回陳旧性肺結核症患者を対象にして、多段階漸増法による運動負荷試験を行い、運動中の肺循環動態と組織低酸素症の関連について検討した。

〔対象および方法〕 安定期にある陳旧性肺結核症患者9名（平均年齢61.7歳）を対象とした。方法は右内頸静脈よりスワンガンツカテーテルを挿入し肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心係数を測定、動静脈血液ガス分析を施行後肺循環、換気動態を連続的にモニターしながら、多段階漸増法により運動負荷を施行した。負荷の方法は仰臥位にてエルゴメーターを用い20wattsより開始3分毎に5-10wattsずつ増加させ症候限界性に行なった。運動前、運動開始後3分毎および運動終了時に動脈血、混合静脈血の血液ガス分析を施行した。

〔結果〕 運動中の肺循環の指標として肺動脈平均圧一流量関係から回帰された直線の傾き(slope)を用いた。また組織低酸素状態の指標として、COD (coefficients of oxygen delivery) を用い、これの運動前後の変化を測定した。

安静時の肺動脈平均圧の平均値は17.4mmHg、心係数の平均値は3.24l/min/m²であり、最大運動負荷時の平均値はそれぞれ39.2mmHg、5.59l/min/m²まで上昇した。

CODは運動前後とも酸素運搬能と正の相関を認め、酸素運搬能が高い症例は運動中の組織低酸素の程度は軽度であった。slopeは運動後の酸素運搬能やCODと負に相関し、これらを規定する要素の1つと考えられた。また運動前後の一回拍出量の変化量はslopeときわめてよい相関を認めた。運動時の右室後負荷の増大が運動中の一回拍出量の増加制限につながり、運動中の組織低酸素状態の悪化をもたらしていると考えられた。

A-I-3

最近6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：広瀬 隆・鶴谷秀人（国療南福岡）

○町田和子（国療東京病）岸 不二彌（国療札幌南病）
三輪太郎（国療東名古屋病）鈴木恒雄（国療中野病）
福永秀智（国療南九州病）（ほか26共同研究施設）

〔目的〕 1987-1992年の最近6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。〔方法〕 対象は'87年から'92年の間に新しく発生したPaO₂ 70torr未満の準呼吸不全例及び60torr以下の呼吸不全例である（'87-886例、'88-714例、'89-706例、'90-595例、'91-703例、'92-683例）。これらの症例を、結核を基礎疾患とするTB群と、慢性肺気腫、慢性気管支炎、気管支喘息からなるCOPD群、その他の群に分け、年次的推移、疾患による差、などについて検討した。検討項目は、年齢分布、基礎疾患発病から呼吸不全発生までの期間、悪化原因、臨床症状、心電図所見、肺機能、動脈血ガス所見、治療、在宅酸素療法の有無、転帰、などである。

〔結果〕 TB群は全体の35-40%、結核後遺症は20-24%、COPD群は23-26%、慢性肺気腫は10-15%を占めており近年ますます肺気腫の占める割合が大きくなった。その他群では肺癌が11-14%、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群では70歳代がピークを占めたが、TB群でも高齢層が増加しつつある。TB群の悪化原因は感染、基礎疾患の悪化について心不全が重要で強心剤、利尿剤の使用率が高かった。COPD群の悪化原因は基礎疾患悪化が重要で、喘鳴を伴う症例が多く気管支拡張剤やステロイドがよく用いられていた。肺機能では、TB群では高度の拘束性障害が86-76%と高かったが、閉塞性障害も44-60%に合併していた。安定期の血液ガスは、TB群で低酸素血症、高炭酸ガス血症の比率が高かった。両群とも年々在宅酸素療法実施率が増加し、TB群の21-29%、COPD群の16-41%を占め、増加率はCOPD群でとくに著しかった。死亡は、TB群の22-30%、COPD群の4-11%であった。〔結論〕 呼吸不全の成因として、TB群では、肺胞低換気、肺性心、右心不全の関与、COPD群では気道の閉塞性障害の関与が重要であり、これが両者の死亡率の差として現れるものと思われた。

A-I-4

気胸を合併して死亡した活動性肺結核症例の検討

○鈴木公典・山岸文雄・佐々木結花・杉戸一寿・杉本尚昭・山川久美・佐藤展将・東郷七百城・
庵原昭一（国療千葉東病）

〔目的〕 続発性自然気胸の原因疾患として活動性肺結核があげられるが、予後不良の症例も少なくない。そこで、今回気胸を合併して死亡した活動性肺結核症例について検討した。

〔対象および方法〕 1987年より1992年までの6年間に当院を退院した活動性肺結核患者で、気胸を合併した34例のうち、死亡した患者を対象とし、臨床的に検討した。

〔結果〕 死亡例は男性9例、女性1例の計10例であり、年齢は38～86歳、平均57.9歳であった。入院時のエックス線所見ではI₁ 1例、II₂ 2例、II₃ 5例、III₂ 型2例であった。入院時の菌検査成績では塗抹陽性9例、塗抹陰性・培養陽性1例で、ガフキー3号以上が7例であった。肺の虚脱程度は軽度1例、中等度8例、高度1例であった。気胸を契機に発見されたのは5例、抗結核薬投与中に気胸を併発したのは5例であった。抗結核薬投与開始から気胸発症までの期間は28～283日で、平均131日であった。気胸の治療は安静のみ2例、持続脱気7例、手術1例であった。死因は呼吸不全死8例、癌死1例、消化管出血1例の他病死2例であった。呼吸不全死のうち2例は膿胸となっていた。呼吸不全死では、全例気胸は完治せず、肺炎による死亡2例、病状の悪化による死亡6例であった。気胸発症から死亡までの期間は、他病死を除外すると平均29日で、1カ月以内6例、2カ月以内1例、4カ月以内1例と短期死亡例が多かった。

〔まとめ〕 ①気胸を合併した活動性肺結核症例34例のうち、死亡例は男性9例、女性1例の計10例であった。②死亡例は有空洞で、ガフキー3号以上の例が多かった。③死因は呼吸不全死8例、他病死2例で、呼吸不全死では全例気胸は完治せず、肺炎2例、病状の悪化6例であった。④気胸発症から1カ月以内の短期に6例が死亡していた。

A-I-5

肺結核におけるアミノ酸の観察

○今泉忠芳、荻原正雄（富士市立中央病院）

〔目的〕 肺結核は慢性感染症であり、それによる消耗性疾患である。従って、いろいろな面において、消耗の状態が観察される。血漿遊離アミノ酸は栄養状態の一つの指標となるものと思われ、肺結核では血漿アミノ酸の低下が予想される。しかし、実際にアミノ酸を観察すると一率に低下しているのではなく、中には高値を示すアミノ酸もみられる。病変にもとづくアミノ酸代謝異常の存在も予想される。今回は肺結核数例についてアミノ酸を観察したので報告する。

〔対象と方法〕 肺結核入院中の9例（♂7、♀2）について早朝空腹時採血し、血漿遊離アミノ酸41種を測定した。また、外来治療中の12例（♂8、♀4）について、尿のクプリゾン反応の観察を行った。

〔結果〕 血漿遊離アミノ酸はその多くが低下していることがみられた。その中で、増加しているアミノ酸もみられた。Ornithineの増加5例（55%）、Phosphoethanol amineの増加3例（37.5%）の他、Glutamic acid（2例）、Taurine、Aspartic acidの増加のみられる例があった。

尿のクプリゾン反応は、12例のうち4例（33.3%）に陽性がみられた。なおクプリゾン反応陽性例の血漿遊離アミノ酸は、必ずしもヒスチジン高値を示すものではなかった。

〔考案〕 肺結核における血漿アミノ酸プロフィールには二つの面があらわれていると思われる。

その一つは、消耗による栄養障害の反映として各種アミノ酸の低下となって見られるものと思われる。

他の一つは、肺結核病巣における蛋白代謝の異常で、これが、ある種のアミノ酸の高値となることが考えられる。

尿のクプリゾン反応はヒスチジン血症をあらわすものといわれており、これも上記の病態の一つと思われる。なおクプリゾン反応陽性例は広汎かつ遷延化病巣例に観察される様に思われた。

〔結論〕 肺結核においては血漿、及び尿中にアミノ酸の異常がみられることがあり、病態の一部がそこに現れていることが示唆される。

A-I-6

剖検例にみるクリプトコッカス症肺病変の病理形態像の検討：全身性クリプトコッカス症を中心に

○田村厚久, 蛇沢 晶, 赤川志のぶ, 宍戸春美, 倉島篤行, 毛利昌史, 片山 透 (国療東京病院)

〔目的〕クリプトコッカス症(C症)は肺に限局するもの(PC症)と全身性のもの(SC症)に大別される。このうち後者は細胞性免疫能の低下を基盤に発症する事が多いため、その理解は今日的に大きな意義を有している。しかしPC症における肉芽腫性病変と比較して、SC症肺病変の病理形態像の詳細は広く理解されていない。そこで今回我々は剖検材料を用いてC症,特にSC症肺病変の病理所見の特徴やその臨床的意義についての検討を行った。

〔対象と方法〕対象は剖検で組織学的にC症の存在が確認された13例(男性8例,女性5例,平均55歳)である。剖検材料におけるC症の広がりからPC症とSC症に分け、さらに肺病変の病理組織所見をfibrococcosis cryptococcoma(FC), discrete granulomas(DG), granulomatous pneumonia(GP), histiocytic pneumonia(HP), mucoid pneumonia(MP), intracapillary cryptococci(IC)の6型に分類して、他臓器病変との関係についての検討や臨床資料との対比を行った。

〔結果〕13例はPC症4例, SC症9例に分けられた。PC症の基礎疾患あるいは合併症は固形悪性腫瘍や肝硬変で、SC症では加えて肺結核,悪性リンパ腫,膠原病, HIV感染などがみられた。前者の肺病変の主所見がいずれもFC(4例)であったのに対し、後者のそれはDG 2例, GP3例, HP 1例, MP 2例, IC 1例と多彩で、MPの2例ではIC病変の合併も高率に認めた。他臓器病変の頻度は、CNS 6/7, 肝 4/9, 腎 8/9, 脾 7/9, 副腎 5/9, リンパ節 7/9, 皮膚 2/9, 骨髄 3/9で、胸膜病変はSC症の5例に認めた。IC病変の目立つ3例にはcryptococcusの広範な全身散布がみられ、直接死因となっていた。

〔結論〕SC症の肺病変はPC症のそれと異なり多彩な病理形態像を示し、胸膜病変もしばしば伴う。C症固有の形態であるMP, ICはより重篤で、病変の進展にはリンパ路を介するものに加え、IC病変を介する血行性散布が重要な意義を持つ。

A-I-7

悪性腫瘍に合併した活動性肺結核症の治療経過と問題点

○小松彦太郎・佐藤紘二・町田和子・倉島篤行・宍戸晴美・赤川志のぶ・川辺芳子・三上明彦・大塚義郎・永井英明・田村厚久・毛利昌史・片山透(国立療養所東京病院)

〔目的〕悪性腫瘍の治療中または治療後に発見された活動性肺結核症例を対象に、その治療経過と問題点を検討した。

〔対象・方法〕平成5年10月までに悪性腫瘍の治療中または治療後に発見された排菌陽性の活動性肺結核症例68例を対象に悪性腫瘍の治療と肺結核症発症の関係、診断上の問題、治療経過等について検討した。

〔結果〕性別では男性64例と圧倒的に男性が多い。年齢分布では60歳未満が18例、60歳代21例、70歳代20例、80歳以上9例と高齢者に多い。悪性腫瘍の種類および症例数は、胃癌20例、肺癌16例、悪性リンパ腫4例、その他26例である。結核の発症には抗痲菌剤やステロイドなどの投与と関係がみられ、肺結核の診断の遅れもみられた。結核の治療経過の判明している62例について菌陰性化までの期間をみると、1月27例、2月21例、3月11例、5月1例、6月以上2例と約97%は3月以内である。

〔結論〕悪性腫瘍の治療と活動性肺結核症の発症が関連する症例が多く、結核の発見に遅れがみられた。しかし、適切な治療が行われた症例の菌陰性化までの期間は悪性腫瘍を合併しない症例と大きな違いはみられなかった。

A-I-8

胸部X線検診からみた肺癌と肺結核

○早田 宏・岩本雅典・富田弘志（長崎県総合保健センター）岡 三喜男・河野 茂・原 耕平（長崎大学第二内科）

〔目的〕 我々は、適切な胸部X線写真を注意深く読影しても、必ずしも肺癌が早期に発見されていないことを報告してきた。わが国では肺結核の頻度は依然として高く、肺結核の存在が肺癌の発見に何等かの影響を及ぼしていると思われるが、両疾患を同一の場で論じた報告は少ない。今回、X線検診での肺癌と活動性及び陳旧性肺結核の頻度を調べ、肺癌の読影に及ぼす肺結核の影響について検討を行った。

〔対象・方法〕 対象は胸部X線住民検診の40歳以上の受診者とした。撮影は背腹一方向の間接撮影を行い、読影は二重読影・比較読影を行った。活動性肺結核と肺癌の検討は1989-91年の検診、陳旧性肺結核と肺癌については1986-88年の検診で行った。

〔結果〕 ①活動性肺結核と肺癌：のべ 293,210人の受診者中、肺癌 164例（I期82例）、活動性肺結核238例（塗抹陽性18例）が発見された。長崎県の肺癌と肺結核の性年齢別罹患率より求めた受診者中の予測数に対する発見比率は肺癌50%、肺結核36%であった。性年齢別発見率は肺癌では70歳代男性（1万対21）、肺結核では80歳代男性（1万対33）にピークが認められた。また、読影時に肺癌を肺結核、肺結核を肺癌とする例が少なからず認められた。② 陳旧性肺結核と肺癌：のべ 308,565人の受診者中、肺野型肺癌 175例、陳旧性肺結核25,238例が発見された。性年齢別発見率は肺野型肺癌では70歳代男性（1万対25）、陳旧性肺結核では80歳代男性（1万対 1,957）にピークが認められた。陳旧性肺結核合併肺癌は 175例中27例（15%）と高率であったが、年齢補正では非合併群との差は認めなかった。陳旧性肺結核合併肺癌は病期に差は認められなかったが、前年度に肺癌陰影を認めるものが多かった。

〔結論〕 活動性及び陳旧性肺結核の発見頻度は高く、その性年齢別分布も肺癌とほぼ同じであった。さらに肺結核と肺癌はX線所見のみでは鑑別が困難な例もあり、特に陳旧性肺結核が混在する場合は注意を要した。わが国の肺癌X線検診においては、肺結核の存在は重要な問題である。

A-I-9

結核対策を途上国の末端でいかに強化するか
—方法論的検討

○石川信克、森 亨、松田正己、須知雅史（予防会結核研究所）、野内英樹（米ジョンズ・ホプキンス大）

〔目的〕 開発途上国（以下途上国）において結核対策を有効に進めて行くため、種々な保健システム（特に末端のPHC）の中へ結核対策がいかに統合されるべきかを探るとともに、現状の評価と改善のための方法論的検討を行ったので報告する。

〔方法〕 マラウィ、タンザニアをはじめいくつかの途上国のフィールド調査により結核対策の比較評価を行い、対策に有効な共通要素と対策の評価法を探った。PHCの進んだタイ、PHCが不十分なバングラデシュにおいて試行研究を行い、対策改善の方法論を探った。日本の過去の結核対策をPHCの観点から分析し、途上国に移転できるモデルを探った。

〔結果及び考察〕 a) 結核対策には、適度なインフラの整備やPHCの発展は重要であるが、片方で結核固有の強力な技術指導のシステムが不可欠、b) 結核対策とPHCの統合には、国や体制により様々なあり方があり、各国や地方で独自のシステムの開発が重要、c) 末端での患者発生頻度が低いため、ある規模例えば十万人程度の人口を含む郡レベルの規模で扱う必要がある、d) 日本における結核対策の歴史から、国家的強力な取り組み、保健所の機能、保健婦の働き、組織化された住民参加、一般住民への啓蒙など途上国に紹介できるものが多い。方法論として開発・試行されたものは、結核対策全体を評価するチェックリスト、結核対策のPHCレベルへの統合に関し、a) 既存の統計資料を用いた評価法、b) 簡便法としての患者面接の質問表、c) 住民や患者の結核や治療に対する意識や概念を調べる医療人類学的方法、PHCレベルで結核対策を推進するため、末端への適切な統合やシステム作りを進めてゆくアクション・リサーチ（AR）。

〔結論〕 途上国が結核対策を強化するためには、現在までに世界的に明らかにされてきた共通のモデル的要素に基づく方策を有効に取り入れることが必要であるが、具体的な適応には、末端のスタッフ参加による試行の積み重ねにより各国が自ら適切な方策を開発することが重要である。

（本研究は、厚生省国際医療協力研究委託「結核に関するPHCの研究（石川班）」の成果である。）

A-I-10

ネパール国立結核センターにおける結核患者像

○小野崎郁史(結核予防会千葉県支部 元国際協力事業団派遣専門家) M. K. プラサイ(千葉大医肺病研内・ネパール国立結核センター)

〔目的〕 途上国における医療の大きな問題の一つに記録報告システムの未整備がある。ネパールでは診療記録や検査伝票、X線写真は医療機関に保存されず、患者の手によって管理されることが多い。その結果、集団としてレトロスペクティブに把握検討することが非常に難しい臨床像、診断の精度などを評価することを目的に研究を実施した。

〔方法〕 91年12月より92年2月にかけて国立結核センターで肺結核または結核性胸膜炎と診断された患者より無作為に選択した229症例に対し、診断当日に面接調査を行い、症状の発現や受診行動についての分析を行った。また、細菌学的検査、X線検査の再評価を行い、菌陰性で結核でない疑いも強いものに関しては、重症例以外は患者の同意のもとに抗結核薬の投与を見合わせ、一般抗生剤の投与などにより経過観察し、診断の再評価を行った。

〔結果〕 229例中未治療の新患者は175例、のうち107例が塗抹陽性(S+New)であった。男女比は7:3、平均年齢は33歳で20代前半にモードがあった。S+Newの3/4が空洞を呈し、その4割は学会分類II-3以上の重症であった。また空洞性の病変をもつ新患者の9割が塗抹陽性を示した。塗抹陰性例では、約4割の症例の診断に疑義があった。Dr's delayはほぼなかったが、Pt's delayは、患者の50%が受信するまで都市近郊では症状発現後1.1月であるのに、地方の患者では3.9月と有為な差を認めた。また、地方よりの患者の4割が医療機関受診前に祈祷士を訪れていた。

〔考案・結論〕 患者の中心が若年層にあり結核が社会的経済的に大きな問題であること、重症例の割合の多いこと、喀痰塗抹検査の有用性などが確認された。また、X線検査の偏重による過剰診断は、乏しい薬剤の供給を考えると大きな問題である。受診行動の検討では、地方における医療機関施設の乏しさが問題となり、また、祈祷士に対する啓蒙健康教育などにより患者の発見が促進される可能性も示唆された。

結核対策上、臨床的社会的な研究は不可欠であり、医療協力の分野でも発展が望まれる。

A-I-11

ネパール国立結核センター(National tuberculosis Center: NTC)における患者調査

- 20歳以下の塗抹陽性新患者104症例 -

○永田 容子

(JICAネパール結核対策プロジェクト)

この調査は20才以下の塗抹陽性新患者に対して行われた初回薬剤耐性調査に並行して結核の治療歴の有無を正確に把握する目的で実施したものである。

〔調査期間〕

1992年12月～1993年3月

〔結果〕

全104症例中男62女42、既婚者12(11.4%)、結核の治療歴のあった者1、結核患者との接触があった者(家族、友人等)21(20.0%)であり、そのうち7名(家族の結核)は、結核が原因で死亡、またその7名中何の治療も受けることなく死亡したのは2名であった。平均家族数6。職業は、学生28(26.7%)、カーペット工場労働者25(23.8%)、農業16(15.2%)であった。診断される以前に祈祷士を訪れた者23。

Patient's Delay

1M 44.6%, 2M 64.1%, 3M 76.1%, 6M 90.2%

Doctor's Delay

1M 91.6%, 2M 100.0%,

Total Delay

1M 50.0%, 2M 68.3%, 3M 78.8%, 6M 91.3%

祈祷士を訪れた者のPatient's Delay

1M 30.4%, 2M 43.4%, 3M 56.5%, 6M 95.6%

結核に関する知識を得ていたのは、34(32.7%)のうちラジオから26、テレビから3、学校から3、家族の結核患者から3、ヘルスポストから1などであった。

〔まとめ〕

20才以下の患者は記憶力もよく、また隠す事なく正確な情報を提供してくれた。

初回薬剤耐性調査(100例)は4名が完全耐性、そのうち患者登録されたのは3名であった。また3名中2名に父または母の結核既往歴があった。父親に既往があった1名は、治療開始後5か月目の喀痰塗抹検査陽性(++++)その後治療を中断している。この患者の家には、カトマンズからバスで6時間それから山道を2日間歩いていかねばならない。治療の場が少しでも患者の身近なヘルスポストで平等に受けられるようになることが望まれる。

B-I-1

当院における粟粒結核症例の検討

○浜本康平、公文正仁、橋本圭司、谷口隆司、大迫努
(京都市立病院呼吸器科)

【目的】 粟粒結核症例の多くは発熱を主たる症状で発症し、呼吸器症状に乏しく、胸部X線でも他のびまん性肺炎患との鑑別が困難である。特に、結核菌塗抹陰性で、腫瘍マーカー値の上昇例では診断が遅れ予後不良となる。早期診断を目指し、当院の症例を検討したので報告する。【対象】 過去12年間に、胸部X線写真でびまん性小粒状影を認め、剖検ないし菌検査で肺結核と診断された9症例(女7例、男2例)を対象とした。【方法】 症状は初診時の主要症状を記載した。悪性腫瘍が疑われた症例では腫瘍マーカーの測定を、一部症例ではBAL, TBLBを行なった。肺外病変の診断は、剖検ないしカリエスによる手術例を除き画像診断にもとづいた。【結果】 結核の既往は4例に、誘因と思える基礎疾患は6例に認められた。ステロイドは3例に、抗癌剤は1例に投与されていた。主要症状は、発熱7例、次いで腰痛、倦怠、食欲不振などで、咳、痰、息切れなどの呼吸器症状は3例であった。発症より診断までは幅広く、長期例では不明熱、腰痛症として治療を受けていた。胸部写真では全例において経過中にびまん性小粒状影を認めた。初診時診断は不明熱や悪性腫瘍で、粟粒結核が強く疑われたのは3例であった。ツ反は実施例の半数が陰性であった。塗抹陰性例はBALFで塗抹陽性を得た。腫瘍マーカー値の上昇は6例に認められ、2例では悪性腫瘍を強く疑い、診断が遅れ、予後不良であった。肺外病変はカリエス3例、脳・脊髄、消化器各2例、腎1例であった。予後は治癒5例、死亡4例であった。【考案、結論】 女性に多く、平均年齢は68.5歳と高齢であった。何らかの基礎疾患や誘因は6例に認められたが、最近の3例では何ら誘因を認めなかった。主症状として発熱が多く、呼吸器症状は少数例であった。経過中の胸部写真では、全例にびまん性小粒状影を認めた。塗抹陰性例の診断にはBALが有効であった。肺外病変は脊椎、中枢神経系、消化器系、腎に認められた。胸部写真でびまん性陰影を示し、腫瘍マーカー値の上昇例でも、鑑別診断として本症も考慮すべきである。

B-I-2

当院における粟粒結核患者の臨床的検討

○大和邦雄・長谷島伸親・小林淳晃・竹澤信治
(大宮赤十字病呼吸器内)

【目的】 1981年から1993年までの13年間に当院に入院した粟粒結核患者19人について、臨床的検討を行った。

【結果】 13年間に当院に入院した粟粒結核患者は19人で、男性11人、女性8人であった。年齢は15才から82才にわたり、平均年齢は51.2才であった。65才以上の高齢者は5人であった。基礎疾患としては、膠原病、悪性腫瘍、サルコイドーシス、慢性腎不全、老人性痴呆などがあった。ステロイド剤投与中の発症が3人あり、悪性腫瘍で抗癌剤内服中の発症が1人、放射線治療中の発症が1人であった。合併症としては、腸結核、脊椎カリエス、膿胸、頸部リンパ節結核が各2人であり、腎結核、血球貧血症候群が各1人であった。入院時の結核菌検査では、喀痰塗抹陽性10人、尿塗抹陽性1人であった。塗抹陰性者のうち3人はTBLBで粟粒結核と診断出来た。さらに、骨髓穿刺で1人、開胸肺生検で1人が診断された。入院中の死亡例は4人で、3人は入院1ヵ月以内に全身衰弱、呼吸不全で死亡した。残りの1人は、入院4ヵ月後に肺炎を併発して死亡した。

治療は、SHRB 5人、SHR 5人、HRE 3人、SH 2人、SRE 1人、HR 1人、HE 1人、S 1人であった。治療効果があった症例では、胸部X-P上粒状影の消失に、1~7ヵ月を要した。

【結論】 患者は、高齢者や基礎疾患を有するcompromised hostが多かった。診断上では、喀痰などの結核菌塗抹陽性者が比較的多かった。塗抹陰性でも、TBLB、骨髓検査を行えば、多くの症例で、早期の診断が可能であり、診断に難渋したり、剖検で始めて粟粒結核と判明するような症例はなかった。

死亡例は、発見が遅れて入院時すでに全身状態が不良で、治療が間に合わない症例であった。

B-I-3

Compromised host における粟粒結核の臨床的検討

○日浦研哉, 中原快明, 藤沢伸光, 河島通博,
青木洋介, 山田穂積 (佐賀医大内科)

〔目的〕悪性腫瘍患者をはじめとする Compromised host の急速な増加は様々な日和見感染を伴い大きな問題となっている。我々はこれまで Compromised host における結核について報告してきたが、粟粒結核は直接死因となることが多く、その早期診断は重要である。今回は Compromised host にみられた粟粒結核について臨床的解析を試みた。

〔対象と方法〕佐賀医科大学の入院患者で粟粒結核の病理診断がなされた9名を対象とした。粟粒結核の臨床像の検討に加え、その発症要因の解析を目的に、基礎疾患、基礎疾患に対する治療、患者のPSなどについて詳細な検討を行った。また、剖検例を中心に病理学的検討も行った。

〔結果〕生前診断は3名、剖検診断は6名であり、すべて入院経過中の発生であった。男5名、女4名で年齢は55～86歳であった。基礎疾患は癌2名（肺癌、咽頭癌）、悪性血液疾患4名（ATL、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、MDS）、膠原病3名（PN、PM、PSS）であり、これらの基礎疾患に対してステロイド投与6名、抗癌剤投与4名、手術施行2名がなされていた。入院時の胸写では陈旧性結核所見2名、無所見7名であり、発症時の胸写では典型的粟粒影は少なく、病理所見では生体反応が軽微であった。

〔考察と結論〕Compromised host での粟粒結核の生前診断は極めて難しく、その理由は①宿主因子の変化による典型的画像の消失②基礎疾患による肺病変③結核以外の日和見感染などであった。また、生前診断例は3例とも化療にて軽快し、剖検診断例は6例中3例が直接死因となったことは、早期診断の重要性を示している。Compromised host での粟粒結核の診断は本疾患を常に念頭に入れ、鑑別を進めることが最も大切な点と考える。

B-I-4

当施設における粟粒結核と重症肺結核の臨床的検討

○松垣浩一・宇野道彦・白石恒明・住田信也・大野高義・市川洋一郎・大泉耕太郎 (久留米大学一内)

〔目的〕肺結核症は呼吸器疾患における重要な呼吸器感染症である。近年、HIV感染が問題視されているが、それに伴い粟粒結核も増加する可能性がある。早期に正確な診断を得て適切な治療を行うことが重要と思われる、今回粟粒結核と重症肺結核の臨床的検討を行った。〔対象〕当施設における過去5年間の粟粒結核症例10例と重症肺結核症例（日本結核病学会病型分類におけるⅢ₃以上、粟粒結核を除く）18例の比較検討を行った。〔結果〕1) 粟粒結核と重症肺結核の平均年齢は63.8歳と62.6歳と両者間に差はなかった。2) 初発症状は、粟粒結核では発熱が90%に認められたが、重症肺結核では咳嗽、喀痰が先行した。3) 基礎疾患として粟粒結核にNIDDMが1例、steroid使用症例2例を認めたが、必ずしも重症肺結核と比べて発生率に差はなかった。診断方法は、粟粒結核では10例中9例を骨髄検査で、1例をTBLBで診断した。重症肺結核では18例中14例を喀痰検査で、4例をTBLBで診断した。5) 初発症状から入院までの期間は、粟粒結核で平均2ヶ月と重症肺結核の1ヶ月と比べて長かった。6) 治療は全例INH、RFP、SM、もしくはINH、RFP、EBの3者併用療法であった。7) 入院期間は粟粒結核で平均6ヶ月と重症肺結核の4ヶ月と比べて長期になった。8) 予後は、粟粒結核で肺炎を併発した1例に、重症肺結核では、悪性腫瘍2例、急性心筋梗塞1例、心不全1例、腎不全1例の5例に死亡例を認めたが、他は軽快した。

B-I-5

粟粒結核に併発した結核性十二指腸瘻孔による腹部大動脈瘤穿孔の一症例

○矢野秀樹・古野浩秋・炊江秀幸（久留米大学救命救急センター）白石恒明・市川洋一郎・大泉耕太郎（同大学第一内科）

〔症例〕 79歳、男性。平成5年8月24日腹部大動脈瘤にて救命救急センターに緊急入院。入院時胸写にて、びまん性粒状陰影を認め粟粒結核が疑われたが、大動脈瘤破裂の危険性が高く緊急手術となった。手術所見として腸管、大網などの腹腔内諸臓器表面は無数の粟粒状の結節で覆われており、動脈瘤は7×5cm、表面は硬く明らかな血腫の広がりはなかった。よって、結核性腹膜炎のためこれ以上の手術操作は危険と判断し、保存的に経過を見ることとした。以後、血圧のコントロールと共に粟粒結核に対し（INH, RFP, SM）の投与を続けた。9月2日多量の吐血、下血が出現しショック状態となったため、直ちに輸血、昇圧剤投与を行い一時改善した。その後緊急内視鏡施行、十二指腸下行脚に拍動を伴う深い潰瘍性病変を認めるも、活動性の出血は認めなかった。更に上部消化管造影にて同部位に造影剤の漏出を認め、臨床的に十二指腸から動脈瘤への瘻孔が疑われた。二日後、全身状態改善しないまま再出血出現、瘻孔からの出血を止めることはできず、出血性ショックのため死亡した。

剖検所見では、腹部大動脈から出た比較的小さな動脈と十二指腸Ⅱ部間の瘻孔が確認された。組織学的には瘻孔部に結核結節を認めた。動脈瘤部には結核結節を認めなかったが、瘻孔の原因は粟粒結核に伴う結核性のものと考えられた。

B-I-6

気管支結核の3症例

○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）
伊藤春海（京都大学医学部附属病院放射線部）

〔目的〕 気管支結核の3例を経験し、気道狭窄、気管支内隆起性病変に関して平面写真、断層撮影、CT撮影の所見を検討した。

〔症例1〕 70歳、女性。52歳時、肺結核症でSM, INH, EBを投与された。5カ月前から咳嗽出現、近医にて縦隔・肺門及び肺野の異常を指摘され、中枢性肺癌、閉塞性肺炎の疑いで当院に紹介された。〔症例2〕 61歳、男性。既往歴なし。喘鳴・呼吸困難があり、近医で喘息の治療を受けたが、改善せず、某院受診。喀痰、咳嗽もあり、気管支鏡検査を施行され、気管支擦過塗抹で抗酸菌が認められ、当院に紹介された。〔症例3〕 79歳、女性。23歳時、腎臓結核にて、右腎摘出。咳嗽、発熱のため、近医受診。抗生剤を投与されたが、改善なく、検痰でGaffky 2号を認め、当院に紹介された。

	症例1	症例2	症例3
単純X線			
右主気管支像不明瞭化	あり	あり	あり
傍気管線	肥厚	正常	消失
断層撮影			
隆起性病変	なし	なし	気管下端右側
狭窄	右主気管支、上幹、中間幹	右中間幹	右主気管支、右上幹
分岐不明瞭	右上幹	なし	右上幹
胸部CT			
中枢気道の狭窄	右主気管支、右上幹中間幹	右中間幹	右主気管支、右上幹
支配域での肺病変	浸潤影、空洞、粒状影散布	浸潤影、空洞	浸潤影、空洞
他肺葉病変	なし	粒状影散布	粒状影散布
内視鏡			
粘膜面	右主気管支入口部に白苔	右中間幹発赤腫張、小結節多数	気管右側壁から右主気管支、上幹に白苔
狭窄	高度	中等度	高度
ポリープ	なし	小結節多数	気管下端

〔結語〕 気管支結核による中枢気管支の病変は上記のような所見として観察される。単純写真、断層撮影、胸部CTで非侵襲的に気道病変を評価することは診断、経過観察上、意義のあることと考えられた。

B-I-7

地域病院における肺外結核症の実態

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

〔目的〕全結核中の肺外結核の占める率は医療機関の性格や地域差によってかなり異なってくるが, 患者が選別される条件の少ない地域病院での成績は比較的客観的実態に近いと考え, また, 肺外結核の的確な診療に資するため, 発生状況と診断状況を検討した。〔対象〕1981~92年の間に東京地区4病院で発見された肺外結核50例(肺病変主体の粟粒結核と胸膜炎は除外)を対象とした。〔成績〕①全結核中の比率(10.5%)は年齢別に一定の傾向はない。②年齢分布では50歳代以上の症例は各年代で20~24%を占め, 40歳代以下の各年代(2~14%)の約2倍多い。③性比では全結核中の率は女が16%で男の7.9%に比し高く, 症例数は50歳代以下で男が女より多いが60歳代で男女比は逆転し, 70歳以上では女が80%を占める。④基礎疾患は「なし」が78%, 結核の既往あり16%, 人口透析例10%。⑤胸部X線学会病型は0が52%, V₁ 16%, IV₂ 4%, III₁ 20%, III₂ ~ II_{1~2} 8%。⑥臓器別病変数はリンパ節(LN)がもっとも多く(30例), 骨・関節が10例, 腸・心外膜が各々4例, 肝・腹膜・腎・膀胱・副睾丸・皮膚が各々2例, 髄膜1例。⑦LN病変の部位, 性, 年齢: 頸部が多く19例, 肺門・腋窩各4例, 腹腔3(後腹膜2)例。女性が53.3%, 年齢別に一定の傾向はないが, 男は50歳未満が78.6%で多く, 女は50歳以上が75%で多い。肺門・腹腔は30~40歳代以下が全例で, 頸部は63.2%が50歳以上, 腋窩は50%が70歳以上。⑧診断に寄与した方法は表在LNでは生検, 菌検査が多く, 頸部で各々76.5%, 52.9%, 深部LNは全例エコー, CT, 手術が診断のきっかけになっている。臨床症状では発熱の持続例が多い。LN以外の臓器では菌検出(51.9%), 生検(29.6%)の寄与率は比較的高いが, 手術(29.6%)も高率である。〔結語〕①全結核中の肺外結核の率, 性比は全国統計とほぼ一致。②50歳以上が50歳未満の約2倍で60歳以上で女が多い。③肺病変はないか硬化巣のみが多い。④LN病変が多く, 部位, 性・年齢別に一定の特徴がある。⑤診断は生検, 菌検出CT, エコー, 手術などに依っている。

B-I-8

脳結核症例の臨床的検討

○赤川志のぶ・堀部光子・高橋篤・三上明彦・蛇沢晶・穴戸春美・町田和子・倉島篤行・毛利昌史・片山透(国療東京病院)

〔目的〕脳結核(以下BT)は最も重篤な結核の一つとされるが, その臨床像を明らかにするため, 当院にて経験したBTの症例を臨床的に検討した。

〔対象・方法〕当院において過去15年間に経験したBTは4例であった。粟粒結核(以下ML)は71例, 結核性髄膜炎(以下MN)は17例で, うちBT合併は各々3例(4%), 2例(12%)であった。BTの各症例につき検討を加えた。

〔結果〕症例1: 23才, 女性, 発熱, 頭痛, 意識障害で入院。ML, MNにてHRES+ステロイド(以下ス剤)治療し, 症状徐々に改善したが, MN所見は遷延。5か月後の造影脳CTで, 入院時にはみられない周囲に著明な浮腫を伴う多発結節が出現。脳室脳底部周辺に多発し, MRIにて造影T₂強調と同様所見をみた。治療を強化したが, CTで病変は拡大し, てんかん発作, 左同名半盲も出現。ス剤パルス療法の後, 長期治療により緩徐に改善中。症例2: 27才, インド人男性, 発熱, 頭痛, 複視, 意識障害で入院。造影CTで脳表面付近に多発結節(+). ML, MN, BTにてHRES+ス剤で治療。症状改善したが, CTで病変は輪状影を呈し, 一過性に拡大。初期悪化が疑われた。症例3: 48才, 男性, 発熱, 呼吸困難, 全身状態不良にて入院。ML疑われ, HRES+ス剤で治療したが, 7日後死亡。剖検にてMLと診断。MN所見はみられなかったが, 右前頭葉内に大豆大のTB結節が1個認められた。症例4: 89才, 女性, 意識障害で入院。造影脳CTで右前頭葉に輪状影を呈す径25mmの腫瘍あり。肺TB(I, III₂)あり。MN所見を欠くが, 他疾患考えにくく, HRE治療のみにてCT, 症状ともに改善したため, BTと診断した。

〔結論〕①MNの症例1, 2では, BTは多発結節としてみられ, MNを欠く症例3, 4では単発のBTがみられた。②従来の報告とは異なり, CTで病変が均一に造影された症例1は治療に対する反応が不良で, 輪状に造影された症例2, 4は治療に良く反応した。したがってCTの造影所見によって予後を判定することは困難と思われた。

B-I-9

最近経験した頭部結核症3例の臨床的検討

○吉池保博・小田切繁樹・鈴木周雄・高橋宏・高橋健一・小倉高志（神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科）、北村均（横浜市大病院病理）、鈴木範行（横浜市大脳外）、加賀潤（横浜市大耳鼻科）

【目的】 頭部における肺外結核症の頻度は少なく、今回、我々は、最近、頭蓋内結核腫、結核性髄膜炎、上咽頭結核腫の頭蓋底への進展例をそれぞれ1例ずつ経験した。若干の文献的考察を加えて、これを報告する。【対象・方法】 1992年2月から1993年8月までの1年半に当科を受診した結核患者のうち、頭部の結核症と診断した3症例を対象として臨床的検討を加えた。【成績】（症例1）53歳、女子。既往症に肺結核症、SLE(51才～)。乾性咳嗽・頭痛・複視出現後、右口角下垂・発熱が加わり某院に入院。胸Xp・頭部CT所見・胃液G2号より粟粒結核・頭蓋内結核腫で当科転院。血沈・CRP高値、喀痰・胃液培養でTbc菌発育を証明。化療で発熱・喀痰・咳嗽・胸Xpは軽快したが、複視は改善せず、頭痛・嘔気・跛行・小脳失調症状が出現、頭蓋内腫瘍増大したため、脳外で腫瘍穿刺術施行、腫瘍内からG3号を証明。最大腫瘍の摘出術を施行し、現在まで腫瘍の増大を認めず。（症例2）31歳、男子。発熱・咳嗽・喀痰が出現、自宅安静後に歩行困難・意識障害続発。某医入院後に昏睡となり、当科転入院。左片麻痺(+)、胃液でG5号を認め、喀痰・胃液培養も結核菌陽性。髄液では総蛋白131mg/dl、pandy反応陽性、細胞数114/3（全て単核球）。胸Xp・頭部CT所見等から粟粒結核合併の結核性髄膜炎と診断、化療で胸Xp所見・意識レベルは軽快したが、水頭症は軽快せず、精神症状、左不全麻痺、尿失禁、歩行障害なども残存した。（症例3）89歳、女子。複視出現後、CT画像で上咽頭～頭蓋底にLDAあり。生検で類上皮肉芽腫を証明し、当科転院。外眼筋麻痺・意識障害・無呼吸・頸部リンパ節腫大続発。鼻腔吸引液の培養でTbc菌発育(+)。化療で軽快。【結論】 頭部における肺外結核は意識障害等の重篤な病態に直結するため、早期発見が重要である。3例全てに神経症状・意識障害が出現し、特に症例2・3は重篤であった。症例1・2では粟粒結核の部分現象として頭部結核症が発症しており、粟粒結核における頭部の結核病巣の検索は必須と考えられた。

B-I-10

HIV抗体陽性患者に合併した抗酸菌症

○鈴木浩一 豊田丈夫 高杉知明 大角光彦 西尾和三 川城丈夫 青柳昭雄（国立療養所東埼玉病院呼吸器科）

【目的】 抗酸菌症はAIDSの合併症として主要なものの一つである。今回、我々は過去に報告されているHIV抗体陽性患者に合併した抗酸菌症とは異なる様相を呈した症例を経験したので報告する。

【症例】 症例1：32歳男性で93年11月頃から呼吸器症状が出現し、近医で肺結核を疑われ平成5年2月に当院へ紹介され入院となった。入院後の検査でHIV抗体陽性のM. kansasii症と判明した。抗結核薬へのアレルギーが強く標準的な組み合わせの化学療法が出来ず、最終的にEB、SM、PZAを投与した。CD4/8比が0.08と低値であったことにも関わらず、順調に軽快し同年6月に退院となった。症例2：47歳の男性で93年8月頃から呼吸器症状が出現し94年6月に近医で肺結核を疑われて同月下旬に当院へ紹介され入院となった。入院後の検査でHIV抗体陽性の肺結核であることが判明した。INH、RFP、EBの投与が開始され約5カ月が経過した時点で、排菌は減少し自覚症状も改善が認められる。しかし、CD4/8比が0.19と比較的保たれており薬剤耐性にも問題無いが、胸部レントゲン所見はほとんど改善がなく、体重減少が進み退院の見込が立たない状態である。

【考察・結論】 一般に、HIV抗体陽性患者では、抗酸菌症に限ってはCD4/8比が比較的保たれているうちは肺結核を合併することが多く、CD4/8比が低下してくると非定型抗酸菌症を合併しやすいと報告されている。また、HIV抗体陽性患者に合併した肺結核症は比較的治療に反応しやすいが、M. kansasii症を合併した場合には極めて予後不良な場合がほとんどであると報告されている。今回報告した2症例は、M. kansasii症を合併した症例1は比較的順調に軽快傾向にあるのに対し、肺結核を合併した症例2は治療に抵抗性である点が過去の報告と異なっている。CD4/8比や起炎菌の種以外の要因が関係している可能性が示唆され、興味深い症例と思われ報告した。

C-I-12

***In vitro* 結核菌抗原刺激による γ/δ T 細胞増殖機構の解析の試み**

上田千里、O川澄浩美、露口泉夫、岸本進 (大阪府立羽曳野病院)

〔目的〕我々は、本学会に於て結核病棟に勤務する医療従事者(Tb contact)末梢血(PBMC)中に結核菌抗原反応性 CD4陽性 γ/δ T 細胞が増加していることを報告した。今回Tb contact PBMCを用いて*in vitro* 結核菌抗原刺激による γ/δ T 細胞増殖機構の解析を試みた。

〔対象と方法〕PBMCは、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* 結核菌刺激培養後、 ^3H -チミジンの細胞への取込みを測定しcpmで表した。*in vitro* 結核菌刺激培養後PBMC表面マーカーは、抗CD3、抗TcR γ/δ -1抗体等を用いFacsanにて解析をおこなった。抗HLA-DR抗体、抗IL-2抗体、抗IL-12抗体は、各々培養0日に添加した。

〔結果〕1、*in vitro* 結核菌抗原刺激によるCD3陽性細胞中 γ/δ T 細胞の割合の増加には、dish付着細胞を必要とした。2、抗HLA-DR抗体の添加により*in vitro* 結核菌抗原刺激によるCD3陽性細胞中 γ/δ T 細胞の割合の増加は抑制された。3、抗IL-2抗体、抗IL-12抗体の添加により*in vitro* 結核菌抗原刺激によるCD3陽性細胞中 γ/δ T 細胞の割合の増加は抑制された。

〔考察〕結核菌抗原反応性 γ/δ T 細胞は、結核菌抗原を抗原提示細胞上MHCクラスIIを介して認識し増殖した。またその増殖は、結核菌抗原刺激によりdish付着細胞から分泌されるIL-12によりさらに賦活されると考えられた。

C-I-13

結核菌感染における生体防御機構の解析：肺内における Mac1(CD11b)陽性リンパ球の重要性について

○照屋勝治、川上和義、久手堅 憲史、當山雅樹、伊志嶺 朝彦、草野展周、橘川桂三、齋藤 厚 (琉球大学第一内科)

〔目的〕近年免疫力の低下した宿主の増加により結核菌感染症が再び問題になりつつある。このような患者では通常の化学療法に加えて低下した免疫力を高めるような手だてが必要になるとと思われる。今回、結核菌に対する生体防御機構を明らかにすることはより有効な免疫療法を探る上で有用と考え、BCG 感染後のマウスの肺内に起こる免疫反応について解析を試みた。

〔方法〕BCG 抵抗性 DBA/2マウス(7-8週齢、雄)に経静脈的に 5×10^6 cfuの BCG を接種後経時的に肺内の白血球分画についてその表面マーカーをフローサイトメトリーを用いて解析した。

〔結果〕無処置のDBA/2 マウスの肺内のリンパ球分画には Mac1(CD11b) 陽性の集団が約20%程度存在し、脾臓の3-5%に比し明らかに大きな集団を形成していた。BCG 感染後この集団は経時的に増大し、同時にその表面上の MHCクラスII及びICAM-1の発現が増強し、これは CD4+T細胞の除去、抗体による内因性IFN- γ のブロッキングによって抑制された。

〔考察〕BCG 抵抗性マウスではMac1陽性リンパ球が肺内における結核菌感染防御機構に重要な働きをしている可能性が考えられた。現在我々は、この集団はNK細胞、T+LGLのような MHC 非拘束性キラー活性を示す細胞群ではないかと考えている。

C-I-14

BCG応答におけるヒト単球由来マクロファージ
および樹状細胞の抗原提示機能の解析

○持田恵子¹・赤川清子²

(国立予研、細菌・血液製剤部¹、免疫部²)

〔目的〕 結核免疫において単球・マクロファージ(Mφ)は、非特異的な殺菌作用の他に、T細胞に抗原を提示する役割をも担っている。今回、我々はヒト単球を種々のサイトカインで誘導したマクロファージ(Mφ)および樹状細胞(DC)を抗原提示細胞(APC)として用い、BCG応答T細胞増殖に対する各APCの機能の違いについて検討したので報告する。

〔方法〕 ヒト末梢血単核球よりプレート附着性細胞(単球)と非附着性細胞(リンパ球)を分離し、単球はGM-CSF(500 U/ml)、M-CSF(10,000 U/ml)またはGM-CSF(500 U/ml)+IL-4(100 U/ml)存在下に6-8日間培養した。リンパ球はナイロンウールカラム(和光純薬)またはT細胞分離カラム(biotex)にてT細胞のみを回収した。APC(1~2.5×10⁴/well)およびT細胞(1~2×10⁵/well)を96穴マイクロプレートにまき、*Mycobacterium bovis* BCG(10⁵cfu/well)およびPPD(10 μg/ml)を抗原として加え5日間培養後、生細胞のLDH活性を指標に細胞増殖を測定した。抗DRモノクローナル抗体でAPCを組織染色した。〔結果〕 ヒト単球をGM-CSF、M-CSFあるいはGM-CSF+IL-4で培養すると、約1週間でアメーバ状(GM-Mφ)、紡錘形(M-Mφ)、樹状(DC)へとそれぞれ形態変化した。これらAPCは、BCGおよびPPDをT細胞に抗原提示したが、M-MφのAPC機能は他2者に比べ著しく低かった。一方、DR抗原の発現はすべてのAPCで認められた。〔考案〕 APCによるBCG抗原のT細胞への提示にDR分子以外のaccessory分子が関与している可能性が示唆された。M-MφのAPC機能の低さが産生するサイトカインによるものか、anergyによるものか、現在検討中である。最近、APCの違いによるヘルパーT細胞サブセットの誘導が感染防御に重要であることが報告されているが、本研究との関連に興味を持たれる。

C-I-15

*Mycobacterium intracellulare*感染で誘導される
免疫抑制性マクロファージのメディエーター
(続報)

○富岡治明, 斎藤 肇

(島根医大、微生物・免疫学)

〔目的〕 *M. intracellulare*(Mi)感染マウスでは感染2-3週に脾細胞のConA 応答を阻害する抑制性マクロファージ(Mφ)が、T細胞依存性あるいは非依存性に誘導され、その誘導には特にTNF-αとIFN-γが重要な役割を演ずるものと思われるが、その活性発現のメディエーターとして、prostaglandin E、遊離長鎖不飽和脂肪酸、リン脂質などもまたその候補として挙げよう。今回は特にサイトカインとnitric oxideを中心として、それらの本抑制性Mφのsuppressor活性発現のメディエーターとしての可能性について検討した。〔方法〕 1) 脾Mφのsuppressor活性: Mi N-260株感染2週後のマウスよりの脾細胞を組織培養用プラスチックシャーレ上で1-2時間培養後洗浄し、ゴムベラで附着細胞を集め、これをConA 2 μg/ml加 RPMI培地中脾細胞培養系に加え、ConA応答に及ぼす抑制活性を測定した。〔結果と考察〕 1) MI誘導脾Mφと脾細胞の混合培養系に抗TNFα, β抗体、抗TGF-β抗体あるいは抗IL-6抗体を10または20 μg/wellで添加したところ、前2者の添加では、Mi誘導脾Mφのsuppressor活性の100及び73%がそれぞれブロックされたが、抗IL-6抗体にはこのような働きはみられなかった。2) 抗TNF-α, β抗体または抗IFN-γ抗体を25 μg/wellで添加したところ、いずれの抗体ともMi誘導脾Mφのsuppressor活性発現を有意(42-53%)にブロックしたが、これらを併用してもその活性がさらに助長されることはなかった。また、供試サイトカインのうちIL-6、TNF-α及びIFN-γには156-2,500 units/mlの濃度で脾細胞培養系に加えても有意なConA 応答抑制活性は認められなかった。従って、これらのサイトカインの役割は本抑制性Mφに対する直接作用というよりは、むしろそれらの活性化シグナルに反応してMφあるいはT細胞により産生される他の細胞性因子の働きを介する間接的なものである可能性が高いもののように思われる。3) Mi誘導脾Mφと脾細胞との混合培養系にL-arginine代謝阻害剤であるN^ω-monomethyl arginineを加えたところ、Mi誘導脾Mφのsuppressor活性の44%がブロックされたことより、nitric oxideのメディエーターとしての役割が示唆された。

C-I-16

経気道ならびに尾静脈感染による実験的マウス抗酸菌症モデルの肉芽腫形成過程の追跡

土井教生・真田仁（結核研究所生化学）○大友幸二・青木俊明・山田博之・樋口一恵・河端美則（同病棟）

【目的】ヒトでの肺結核での類上皮細胞肉芽腫形成を知るため、マウスでの感染実験で肉芽腫形成過程を経時的に追跡した。

【対象】6週齢のBALB/c雌マウスを実験に共し、病理学的検索には各実験ごとに10-12匹を使用し、各時期に2匹づつ剖検。肺、脾、肝を組織学的な検索の対象とした。

【方法】a) 結核菌の経気道感染：H37Rv株を 10^6 cfu/マウス注入、4週まで経時的に剖検。b) 結核菌の尾静脈感染：H37Rv株を 10^6 cfu/マウス感染。6週まで経時的に剖検。c) *M. intracellulare*（以下MIと略）の経気道感染：MI(N-256株)を 10^7 cfu/マウス注入、12週まで経時的に剖検。d) MIの尾静脈感染：MI(N-256株)を 10^7 cfu/マウス感染。12週まで経時的に剖検した。

【結果】結核菌経気道感染では2週で散在性に泡沫状細胞の集積を認め、3週では泡沫細胞からなる肉芽腫が形成され、4週では広範な病巣が形成されたが類上皮細胞肉芽腫は形成されなかった。結核菌の尾静脈感染では1週で脾と肝に組織球性肉芽腫が形成され、経時的にサイズは増加し、3週では類上皮細胞肉芽腫が形成されたが、肉芽腫内の菌数は経時的に増加し肉芽腫細胞は泡沫細胞化した。また6週の肺では菌数の乏しい肉芽腫形成もみられた。MI菌経気道感染では4週で多発性の組織球性肉芽腫形成と泡沫細胞が散在性にみられ、経時的に病巣は増大し、12週で肺の大部分は泡沫細胞などで充満し、細胞内部に多数の菌をみた。8週では脾と肝に類上皮細胞様肉芽腫を認めた。MI菌尾静脈感染では2週で脾や肝に組織球性肉芽腫がみられ、4週では類上皮細胞様肉芽腫になり、病巣内の菌数は増加し、12週では肺を含めた各臓器の肉芽腫細胞は泡沫細胞に類似してきた。また各実験の各時期を通して病巣内には好中球がみられた。

【考察】マウスを使った今回の実験においてはヒト同様の類上皮細胞肉芽腫は形成されず、また肺の病巣においては多数の菌を有する泡沫状細胞肉芽腫と菌の乏しい組織球性肉芽腫への分化がみられ、後者が類上皮細胞肉芽腫へ転化する可能性が推測された。

C-I-17

結核症の類上皮細胞肉芽腫における接着分子とサイトカインの免疫組織化学的検討

○海野剛、坂本祥一、青木俊明、大友幸二、山田博之、河端美則、岩井和郎（結核予防会結核研究所病理研究科）、中島由槻、杉田博宣（結核予防会複十字病院呼吸器科）

【目的】結核症は、病理組織学的に類上皮細胞肉芽腫と乾酪壊死形成を特徴とするが、その成因については未だ不明な点が多い。今回我々は、結核性壊死性肉芽腫の類上皮細胞層における接着分子とサイトカインの関与を知る目的で、結核病巣を免疫組織化学的に検討した。

【対象と方法】1990年から1993年の4年間に複十字病院で肺結核症と診断され手術が施行された9例と肺結核症剖検例3例（平均年齢51.1歳、男8例、女4例）の肺を対象とした。ホルマリン固定パラフィン切片に対してH.E.染色、鍍銀染色およびCD68、HLA-DRに対するモノクローナル抗体を用いたABC法による免疫染色を行った。また、PLP固定凍結切片を用いて、Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)、Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1)、Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)の各接着分子およびTumor necrosis factor- α (TNF- α)、Interleukin-4 (IL-4)、Interferon- γ (IFN- γ)の各サイトカインに対するモノクローナル抗体を用いた免疫染色を行った。

【結果】パラフィン切片の検討で結核性肉芽腫の類上皮細胞およびラングハンス型巨細胞は、マクロファージのマーカーであるCD68が陽性であり、抗原提示能を示すHLA-DRを強く発現していた。また、凍結切片での検討で、類上皮細胞およびラングハンス型巨細胞表面にはICAM-1とIL-4の発現を認めたが、ELAM-1、VCAM-1、TNF- α およびIFN- γ の発現は認められなかった。

【考察】結核性肉芽腫の類上皮細胞およびラングハンス型巨細胞は、抗原提示能を有するマクロファージ由来であると考えられた。また、それらの機能もしくは形成の過程にICAM-1およびIL-4が関与していることが示唆された。

C-I-18

結核菌感染防御におけるIFN- γ の役割

○當山雅樹、川上和義、久手堅 憲史、照屋勝治、
伊志嶺 朝彦、草野展周、橘川柱三、斎藤 厚
(琉球大学第一内科)

[目的] 近年基礎免疫学の進歩に伴い、得られた知見が実際の臨床の場において積極的にフィードバックされつつある。結核感染症においても免疫力の低下した宿主の増加から難治化する症例が増加しており、化学療法に加えて新たに低下した免疫力を増強させるような手だてが必要になってきている。今回我々は、その基礎的検討として細胞性免疫を中心として結核菌に対する感染防御機構の解析を試みた。

[方法] BCG 抵抗性 DBA/2 マウス(7-8週齢、雄)に経静脈的に 5×10^6 cfuのBCGを接種後経時的に肺及び脾臓リンパ球を取り出し、その増殖反応、表面マーカーの解析及びサイトカイン mRNAの解析を行った。又、ヒト型結核菌株 H37Rv を経静脈的に感染させた後肺における菌数の変化も併せて検討した。

[結果] BCG 接種後脾臓T細胞は速やかに感作されIL2, IL4の産生を介してBCG特異的T細胞の増殖拡大がみられた。一方肺内では、BCG接種後速やかにIFN- γ mRNAの発現が起り、マクロファージの増加及びその表面上のMHCクラスII, ICAM-1の発現増強がみられた。これらの反応は生体内からCD4+T細胞を除去したり、抗体によって内因性IFN- γ をブロッキングすることによって抑制された。さらに、H37Rv接種マウスにおいてCD4+T細胞を除去するとコントロールに比し肺内菌数の増加がみられた。

[考案] 結核菌の感染防御機構においてヘルパーT細胞を中心とした細胞性免疫が重要なことが明かになり、その中でIFN- γ がエフェクター細胞の活性化に中心的役割を果たしているものと思われた。これらの結果は、結核感染症においてIFN- γ を用いたBRM療法の可能性を支持するものであった。

C-I-19

BCG由来DNAと動物由来DNAによるヒトインターフェロン産生誘導活性の差異

○山本三郎、山本十糸子、片岡哲朗、
徳永徹*
(*国立予研・細菌血液製剤)

[目的] *Mycobacterium bovis* BCG から抽出、精製した核酸画分(MY-1)はマウス及びモルモット実験腫瘍に対し強い抗腫瘍効果を有し、ヒト悪性黒色腫や胃がんなどに対しても抗腫瘍効果が認められる。また *in vitro* でマウス脾細胞やヒト末梢血リンパ球と培養するとNK細胞活性の増強が報告されている。これらの活性はすべてMY-1に含まれるDNAに基づくことを報告してきた。今回、BCGを含むいくつかの微生物および動物細胞からMarmur法で調製したDNA試料について、試験管内でヒト末梢血リンパ球と培養後のインターフェロン産生誘導活性を検討したところ、DNAの由来する生物種によって活性の差異が認められたので報告する。

[方法] DNA試料は微生物または動物細胞からMarmur法で抽出したものを用いた。正常ヒト末梢血リンパ球をDNA試料とともに一定時間培養した上清中に誘導されるインターフェロン力価はFL細胞に対するSindbis virusのCPEで調べた。

[結果と考察] ヒト末梢血リンパ球はBCG由来DNAと18時間-24時間培養すると高い力価のインターフェロンが濃度依存的に検出された。インターフェロン力価には個体差が認められた。一方、ウシ胸腺由来のDNAと培養した時、インターフェロン産生はまったく認められなかった。我々はすでに細菌由来のDNA画分がマウス脾細胞に対して有意なナチュラルキラー細胞活性の増強、インターフェロン産生惹起能を有すること、それに対し魚類、ほ乳類を含む脊椎動物や植物細胞由来DNAではマウス脾細胞に不応答であることを示してきた。今回報告した結果は、由来する生物種によってDNAの生物活性が異なるという事実がマウス脾細胞に限定されず普遍性を持つことを示唆している。細菌DNAと動物DNAの活性の差異がそれぞれのDNAに含まれるパリンドローム配列に依っている可能性について検討を続けている。

C-I-20

MAC症患者におけるGM-CSF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・平井妙代子・仲谷宗裕・福岡和也・成田亘啓(奈医大二内)白井史朗・村川幸市・塚口真理子・宮崎隆治(国療西奈良)竹中英昭・玉置伸二・北村和道(星ヶ丘厚生年金)田坂博信(広大細菌)

〔目的〕 前回 *M. avium intracellulare complex* (MAC) 症患者の末梢血単球及びリンパ球の各種サイトカイン産生能を検討し MACの活動性に依り変動が見られることを報告した。今回我々は MAC 症患者の末梢血単球及びリンパ球の Granulocyte - macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) 産生能を測定検討したので報告する。

〔対象〕 MAC 症患者(排菌持続例14例排菌陰性化例5例)を対象とし年令をマッチさせた健常者11名を対照とした。なお患者群は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 2.5×10^5 /ml にリンパ球は 5.0×10^6 /ml に調整し、*M. intracellulare* 由来の PPD-B 抗原を $10 \mu\text{g/ml}$ の濃度で添加または非添加の上24時間培養後上清の GM-CSF を ELISA 法で測定し GM-CSF 産生能とした。

〔結果〕

1) 単球 GM-CSF 産生能: 抗原非添加時には排菌持続例において、健常者に比べ有意に亢進していたが陰性化例とは有意差がなかった。抗原添加時には排菌持続例において健常者、排菌陰性化例いずれよりも有意に亢進していた。

2) リンパ球 GM-CSF 産生能: 抗原非添加時には排菌持続例、排菌陰性化例、健常者の間には有意差は認められなかった。抗原添加時には排菌持続例において健常者に比べ有意に亢進していたが、排菌陰性化例とは有意差がなかった。

〔考察〕 非定型抗酸菌も結核菌同様生体侵入時にマクロファージを中心とした細胞内殺菌を受けるとされ、この際様々なサイトカインがこの殺菌活性に影響を及ぼすことが報告されている。MACの細胞内殺菌活性において GM-CSF が殺菌亢進作用を持つことが報告されている。本検討では単球リンパ球いずれの GM-CSF 産生能が MAC 感染期に亢進していること認められ GM-CSF が MAC 感染防御に関与していると考えられた

〔結論〕 MAC 症において活動期に GM-CSF 産生能が亢進し MAC 感染防御に関与していることが推測された。

C-I-21

肺結核症における可溶性 IL-6 レセプターの検討

○長谷川由美・伊奈康孝・佐藤滋樹・伊藤伸介・河口治彦(名市大2内)高田勝利(同中央臨床検査部)森下宗彦(愛知医大2内)吉川公章・飯島直人・馬嶋邦通・新美岳・秋田裕子(大同病院)山本正彦(名古屋簡易保険総合検診センター)

〔目的〕 IL-6 は多彩な機能を持ったサイトカインで、肉芽腫性肺疾患の病態成立にも関与している事が報告されている。高親和性 IL-6 レセプターは分子量 80kDa の低親和性結合部分 (IL-6R) と分子量 130kDa のシグナル伝達分子 (gp130) の2つのサブユニットからなる。最近、可溶性の IL-6R (sIL-6R) の存在が報告され、IL-6 と結合後、gp130 と共に IL-6 の作用を増強する事が明らかにされた。今回我々は肺結核症において sIL-6R を測定し、臨床像との関連を検討した。〔対象、方法〕 無治療肺結核症 27 例 (男性 21 例、女性 6 例、平均年齢 52.7 歳) を対象とし、対照として健常成人 15 例 (男性 7 例、女性 8 例、平均年齢 35.1 歳) をもちいた。sIL-6R は ELISA 法 (R&D systems) にて測定した。〔結果〕 肺結核患者血清中 sIL-6R 値 (pg/ml) は 32.8 ± 10.4 であり、正常者 (24.9 ± 5.1) に比べて有意 ($p < 0.01$) に高値を示した。肺結核患者において血清中 sIL-6R 量と臨床像との関連を検討した。ガフキー号数 7 号以上の群とガフキー号数 6 号以下の群を比較すると、血清中 sIL-6R 値はそれぞれ 31.2 ± 11.2 , 34.2 ± 9.9 で差はみられなかった。胸部レントゲン写真の病巣の拡がり と血清中 sIL-6R 値の関連を調べると、拡がり 1; 25.9 ± 6.5 , 拡がり 2; 34.3 ± 11.8 , 拡がり 3; 32.2 ± 8.2 で、拡がり 1 の群で低い傾向にあったが統計学的有意差はなかった。また、胸部レントゲン写真上、空洞を認める群の血清中 sIL-6R 値は 32.2 ± 8.4 で空洞無し群の 33.5 ± 13.3 と差はなかった。〔結論〕 肺結核症の血清中 sIL-6R 値は健常対照と比較して有意に高値であった。sIL-6R は IL-6 活性を高めるので、結核患者においても増加した sIL-6R は IL-6 活性を亢進させ、肉芽腫形成などの病態生理に深く関わっている可能性がある。血清 sIL-6R 値と臨床像・活動性との関連はみられなかったが、このことは sIL-6R の上昇が単に炎症を反映しているものではないことを示唆している。sIL-6R の生理的役割については、さらに詳細な検討が必要と思われる。

C-I-22

抗酸菌感染症患者の血清IL-8値と臨床所見の検討

○仲谷宗裕・米田尚弘・友田恒一・塚口勝彦
徳山猛・夫彰啓・吉川雅則・福岡和也・福岡
篤彦・成田亘啓(奈良県立医大第二内科)・
島田永和(島田病院)

[目的]

IL-8は、好中球走化活性をはじめとして好中球細胞内酵素の放出、好中球のスーパーオキシド産生誘導、T細胞走化活性の亢進など多彩な作用を持つ。我々は、活動性抗酸菌感染初期における病像形成に対するIL-8の関与について検討したので報告する。

[対象]

平成5年4月より当科および関連病院に入院した活動性抗酸菌感染症患者15例(男11例、女4例、年齢 55.2 ± 15.9)より、抗結核薬投与前に末梢血を採取、血清を分離した。また対象群として健常人(男8例、女10例、年齢 27.7 ± 4.0 歳)からも同様の方法で血清を採取した。これらの血清中のIL-8濃度をELISA法にて測定し、末血(Hematocrit(%), Hemoglobin(g/dl)白血球数($/\mu$ l))、血液生化学(TP(g/dl)、Alb(g/dl)、Choline esterase(IU/l))、各種immunoglobulin(mg/dl)、補体(C3(mg/dl)、C4(mg/dl)、CH50(U/ml))CRP(mg/dl)、PHA、ConAによるリンパ球幼若化反応(S.I.)の所見との関連性について検討した。また患者群を胸部X線像(単純、断層)所見で空洞(+群(N=12)と空洞(-群(N=4)に分け、両群のIL-8濃度を比較した。

[結果]

- 1) 血清IL-8濃度は、健常群では 0.13 ± 0.36 pg/ml、患者群では 25.8 ± 42.7 pg/mlで、患者群で著明な上昇が見られた。(P<0.05)
- 2) 血清IL-8濃度と末血、血液生化学、CRP、リンパ球幼若化反応などの所見との間にはいずれも相関は見られなかった。
- 3) 胸部X線所見上、空洞(+群)では血清IL-8濃度は 32.3 ± 45.8 pg/ml、空洞(-群)では 2.2 ± 1.76 pg/mlで、空洞(+群)で有意に高かった。(P<0.05)

[考案]

活動性抗酸菌感染症では健常人に比し血清IL-8濃度の上昇が見られた。また抗酸菌感染症における空洞形成例ではIL-8濃度の高値が見られ抗酸菌感染症の病巣形成に何らかの関連があるものと思われた。

C-I-23

結核菌体で刺激されたヒト末梢血単核球によるinterleukin-10の産生

○藤原 寛・青谷壽代・川澄浩美・露口泉夫・
岸本 進(大阪府立羽曳野病院)

[目的] Interleukin-10(IL-10)は当初Th1細胞のサイトカイン産生を抑制するサイトカインとして報告されたが、マクロファージによる抗原提示やサイトカイン産生も抑制することから、結核や癩あるいはM. avium complex(MAC)感染症における病因的意義が注目されている。IL-10の作用に関しては数多く報告されているが、IL-10の産生について、特にヒトに關しての報告は少ない。我々はヒト末梢血単核球(PBMC)をin vitroにおいて結核菌体やMAC菌体等で刺激し、IL-10の産生量を測定するとともに、これら菌体の刺激によるリンパ球幼若化反応が内因性に産生されたIL-10によって調節されているか否かをみるため、培養液に抗IL-10抗体を加えて幼若化反応の変化を検討した。[方法] ツ反陽性健常者の静脈血からPBMCを分離した。抗酸菌体は患者喀痰から分離した菌を加熱滅菌した後、超音波破碎して用いた。IL-10の産生にはConA、抗CD3抗体(抗CD3)、LPS、結核菌体(6菌株)、MAC菌体(1菌株)またはPPDでPBMCを刺激し、1, 3, 5, 7日目の培養上清中のIL-10濃度をELISAによって測定した。リンパ球幼若化反応は、抗IL-10抗体の添加または非添加のもとでPBMCを上記マイトジェンあるいは菌体と培養後、³H-チミジンの取り込みで測定した。[結果] LPS刺激後の培養液中のIL-10は1日目で最も高く、3日以降急速に減少したが、ConAまたは抗CD3刺激では1日目より3日目に高い傾向がありその後減少した。菌体刺激ではConA刺激と似た経時変化でIL-10を産生させたが、菌株間でIL-10誘導能に違いがみられた。PPDはIL-10を殆ど産生させなかった。ConA、抗CD3またはPPD刺激によるリンパ球幼若化反応は、抗IL-10抗体を添加しても有意の増加はみられなかった(増加率2.5~14.2%)が、結核菌体刺激では1菌株を除いて抗IL-10抗体添加により84~150%増加した(P<0.04)。MAC菌体刺激の場合も抗IL-10抗体を加えると幼若化反応は有意に増加した(増加率34~56%, P<0.02)。

[結論] 結核あるいはMAC菌体は健常人PBMCを刺激しIL-10を産生させたが、PPDはIL-10を殆ど誘導しなかった。菌体刺激によって産生されたIL-10がリンパ球幼若化反応を調節していることが示唆された。

C-I-24

膀胱癌細胞におけるHLA-DRとICAM-1のBCG
による発現

○池田のりこ・戸井田一郎(日本BCG研究所)
山本節子(結核予防会結核研究所)

【目的】 BCGの表在性膀胱癌に対する抗腫瘍効果は、免疫学的機序が想定されるが、明らかにされていない。前回、*in vitro*においてBCGは、膀胱癌細胞に取り込まれ、細胞内で生存していたとの報告を行った。そのBCGの取り込みが免疫発現のtriggerとなり、種々の免疫系を刺激するものと思われる。今回、我々は、IFN- γ とTNF- α をBCGと組み合わせ*in vitro*で膀胱癌細胞と混合培養し、細胞膜上にHLA-DRとICAM-1が発現するかどうかの検討を行った。

【方法】 RPMI-1640に10%FBSを加えた培地1ml当たりヒト膀胱癌細胞株(T24 J82 KK47)を 5×10^4 とし、24穴プレートを用い、37°C 5%CO₂ incubator中で培養した。24時間後、BCG 0.1mg/ml、rIFN- γ 2000 U/ml、rTNF- α 10ng/mlを加え更に培養した。1日間隔で細胞を剥離し、蛍光標識した抗HLA-DR MAbと抗ICAM-1 MAbを加えFlow cytometryによるtwo colour分析を行った。【結果】 T24 J82においては、共にHLA-DR ICAM-1陽性であったが、IFN- γ を添加して3日後、HLA-DR、ICAM-1の発現は著明に増強された。ICAM-1はTNF- α の添加によっても増強され、IFN- γ との組み合わせで更に増強した。KK47はHLA-DR陽性 ICAM-1陰性であった。IFN- γ 、TNF- α によってHLA-DRの発現は増強し、ICAM-1の発現が見られた。BCGとの組み合わせでICAM-1の発現は更に増強した。

【結論】 MHCクラスII抗原は、抗原提示細胞がCD4陽性のヘルパーT細胞に抗原を提示する際、拘束分子として働く。効率のよい抗原認識とT細胞の活性化には、接着分子が必要と言われる。*in vitro*においてヒト膀胱癌細胞はrIFN- γ 処理によりHLA-DRの発現が著明に増強し、rTNF α 、BCGを組み合わせることにより、接着分子であるICAM-1の発現が増強した。また、BCGと組み合わせるとHLA-DR、ICAM-1の両者を発現している細胞数が増加した。従って、BCGは自ら誘導するサイトカインと共に、HLA-DR、ICAM-1の発現を増強し免疫発現のtriggerとなり抗腫瘍効果を発揮していると推定する。

C-I-25

ヒト単球の結核菌細胞内殺菌に対する各種サイトカインの影響

○米田尚弘、吉川雅則、塚口勝彦、徳山猛、夫彰啓、福岡和也、友田恒一、仲谷宗裕、福岡篤彦、成田亘啓(奈良医大第二内科)、Jerrold J. Ellner, Zahra Toossi(Case Western Reserve大学医学部)

【目的】 結核菌に対する生体防御機構は、マウスでは抗原特異的T細胞から産生されるIFN- γ 等のサイトカインにより活性化されたマクロファージにより担われることが示されているが、ヒトの単球/マクロファージ系では細胞内殺菌の機序や、macrophage activating factor(MAF)に関して議論の多いところである。最近、我々は*in vitro*でヒト単球が抗酸菌を貪食しT細胞依存性に殺菌する系を確立した(Am Rev Respir Dis 1992,145:686)。今回、この*in vitro*モデルを一部修正して各種サイトカインの細胞内殺菌能への影響を検討した。

【方法】 健康人末梢血単球を付着法にて採取し、96穴マイクロタイタープレートで培養し、H37Raと混合培養後洗浄し感染単球のmonolayerを作成する。サイトカインとしてはrecombinant(r)IFN- γ (10^{-10} U/ml), rTNF- α (10^2 - 10^4 U/ml), rIL-2(10^{-10} U/ml), rGM-CSF(10^2 - 10^3 U/ml), rIL-6(10^3 U/ml)について検討した。サイトカインを感染成立前後に単球monolayerと24時間混合培養した。単球は7日間まで培養後溶解し7H9培地で培養し、細胞内増殖をcolony forming unit(CFU)として定量的に解析した。

【結果】 IFN- γ は感染成立の前後とも、結核菌の細胞内増殖を促進する傾向を認めたが統計的に有意でなかった。感染前にTNF- α で処理すると非処理単球に比べて細胞内殺菌が75%増強された。感染後のTNF- α (10^2 - 10^4 U/ml)処理では、各濃度で有意の殺菌能の増強を認めた。IL-2(10U/ml)は感染後処理により細胞内殺菌の有意(84%)の増強を認めたが、感染後処理では効果を認めなかった。GM-CSF(10^2 - 10^3 U/ml)の感染前処理により有意(94%, 97%)の細胞内殺菌の増強を認めた。IL-6は有意の効果を認めなかった。

【結論】 細胞内殺菌能を*in vitro*で直接解析するモデルを確立し、結核菌に対する生体防御機構を担う単球/マクロファージ系がTNF- α 、IL-2、GM-CSFにより活性化されるという結論を得た。

C-I-26

肺結核患者の血清ADA Isozymeと細胞性免疫能の検討

○石井慎一・長澤 博・内山 克己・田井 久量・岡野 弘 (東京慈恵会医科大学第三病院内科第2)

【目的】 肺結核患者において血清ADA活性が上昇することが報告されており、また血清ADAと細胞性免疫能との関係が注目されている。今回我々は、肺結核患者の血清ADA Isozymeの経時的変動を測定するとともに、細胞性免疫能との関係について検討した。

【方法】 排菌の確認された肺結核患者17例において、入院時と治療3ヶ月後の血清総ADAおよびADA isozymeを、マルホ社の測定キットとADA₁の阻害剤としてEHNAを用いて測定した。また細胞性免疫能としては、末梢白血球数、リンパ球数およびリンパ球サブセットなどを測定した。

【結果】 入院時の総ADAとCD3⁺細胞数・CD4⁺細胞数との間には $r=-0.47$ ($p<0.05$)・ $r=-0.53$ ($p<0.05$) の負の相関がみられた。ADA₂とCD4⁺細胞数との間には $r=-0.47$ ($p<0.05$) の負の相関がみられ、CD3⁺細胞数との間にも負の相関の傾向がみられた。総ADA、ADA₂ともCD8⁺細胞数との間には一定の傾向はみられなかった。ADA₁に関してはいずれのリンパ球との間にも一定の傾向はみられなかった。入院時と治療3ヶ月後とを比較すると、総ADA・ADA₂の変化率とCD4/8の変化率の間に、 $r=-0.51$ ($P<0.05$)・ $r=-0.54$ ($p<0.05$) と負の相関がみられた。ADA₁の変化率とCD4/8の変化率との間には一定の傾向はみられなかった。

【考察】 血清総ADA、ADA₂と末血中CD3⁺細胞数、CD4⁺細胞数との関係が示唆される。又、総ADAおよびADA₂が入院時にCD4⁺細胞数と負の相関を示したことは、病初期には病巣に活性化されたCD4⁺細胞が集積するためとも考えられる。ADA₁は今回測定したリンパ球サブセットと有意な相関を示さず、直接の関係はないと考えられる。現在さらに検討中である。

C-I-27

結核、非結核性疾患におけるADA, ADA Isozyme 活性

○立花暉夫 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】 立花他は、1985年6月本学会近畿地方会以来、〈結核症例におけるADA活性〉について、また、1991年以来、我々は、〈結核および非結核性疾患症例のADA, ADA Isozyme 活性〉についても検討成績を本学会地方会、総会で発表してきた。今回は、結核症および非結核性疾患としてサルコイドーシス (以下サ症)、癌性胸膜炎、腹膜中皮腫、悪性リンパ腫などについて標題の検討成績を括めて述べる。

【結果】 1. 胸水ADA, 高値を示した結核性胸膜炎1例の胸水ADA Isozyme パターンは、ADA-2が癌性胸膜炎 (腺癌4, 小細胞癌1) 5例, 胸膜中皮腫1例, 悪性リンパ腫1例に比して著明高値を示した。2. 血清ADA Isozyme パターンは、ADA-2高値が肺結核3/8, 37.5%, 結核性胸膜炎1/1, サ症, 発見時症例3/3, サ病変持続例4/7, 57.1% (10年以上長期サ病変および血清ACE 高値持続例4/6, 66.7%; その内3/3は血清ガンマ-IFNも高値, 北大細菌学皆川他協力); ADA-1 高値がサ症病変持続例3/7, 42.9% (10年以上長期サ病変持続例2/6, 33.3%) に見られた。3. 胸水ADA 高値は結核性胸膜炎26例の他悪性リンパ腫1/1, 腹膜中皮腫0/3 癌性胸膜炎1/23で、サ症+結核性胸膜炎合併例ではサ症経過中に高熱, 著明胸水出現し胸水ADA 高値で結核化療後, 平熱化胸水著明改善した。4. 腹水ADA 高値または心のう液ADA 高値は、前者は結核性腹膜炎 3例, 後者は結核性心のう炎 1例, 癌性心のう炎0/1, 結核症例では高熱及び腹水または心のう液貯留出現, 結核化療後著明改善した。5. 血清ADA 高値は肺結核6/10, 60%, 結核性胸膜炎12/26, 46.2%, サ症41/156, 26.3% (血清ACE 高値例では39/97, 40.2%) マイコプラズマ肺炎4/6, 66.7% (肺炎改善後, ADA 活性も正常化2/2)。

【結論】 1) 結核性胸膜炎1例は悪性胸水7例に比して胸水ADA-2 高値を示した。2) 血清ADA-2 高値は肺結核, 結核性胸膜炎, サ症, 殊に長期サ病変持続例で認めた。ADA-1 高値は, サ病変長期持続例で認めた。3) 胸水, 腹水, 心のう液ADA 高値は結核の診断治療上有用であった。4) 血清ADA 高値は, 結核, 活動性サ症, マイコプラズマ肺炎でも見られた。

C-I-28

結核性胸水ADA Isozyme 活性値の経時的変動の検討

○柴垣友久・丸山晋二・渡辺 篤・矢守貞昭(国療中部病) 齊藤 博(県立愛知病) 長谷川好規・下方薫(名古屋大1内)

【目的】結核性胸水ADA、ADA Isozyme(ADA-1、ADA-2)の活性値について抗結核療法開始後の活性変動を検討し、また、胸水Tリンパ球サブセットも同時測定した。

【対象】結核性胸膜炎9例で、平均年齢 59.6 ± 23.3 歳(19~81歳)、男:女4:5であった。

【方法】胸水は治療開始後2週毎に採取され、ADA、ADA Isozyme 活性値はADA-1阻害剤のEHNAを用いたG.Ellisの方法に基づき、Tリンパ球サブセットはモノクローナル抗体(抗CD3、CD4、CD8、HLA-DR抗体)を用いてflow cytometryにより測定された。

【結果】治療後、胸水は緩徐に減少し胸水採取可能であった症例は2週後9例、4週後4例、6週後2例で、各週でADA-2活性値はADA-1より高値を示し、2週後のADA-2活性値は治療前より有意に減少したが、ADA、ADA-1活性値では有意な変動が認められなかった。また、胸水Tリンパ球サブセットも有意な増減を示さなかった。

【結論】免疫学的に有意な変動が認められなかったが、胸水の緩徐な減少と共にADA-2活性値が有意に低下した事によりADA-2活性値は結核性胸膜炎の治療経過上、早期の指標となりうるが、より長期の経過観察可能な症例を積み重ねる必要があると考えられた。

C-I-29

結核性髄膜炎4例の髄液adenosine deaminase (ADA)の経時的変動について

○野崎博之、福内靖男、厚東篤生、田中耕太郎、小張昌宏(慶應義塾大学神経内科)

【目的】結核性髄膜炎では一般に髄液ADAが高値を示すと言われているが、必ずしも高値を示さない症例も存在するとされる。しかし結核性髄膜炎症例での髄液ADAの変動に関する報告は少ない。そこで今回我々は結核性髄膜炎患者の髄液ADAの経時変化を検討したので報告する。【方法】1987年以降当院神経内科に入院し、結核性髄膜炎と診断した患者9例のうち、髄液ADAを複数回測定した4症例を対象にした。対象患者の髄液所見と臨床症状の経時変化を対比し検討した。【結果】症例1は46歳の女性。頭痛・発熱で発症し、入院時の髄液ADAは3.2IU/lと正常範囲内であった。意識障害を伴った時期には15.3IU/lと高値を示した。症例2は67歳の女性。発熱・頭痛で発症し、某院に入院当初は細菌性髄膜炎の診断で治療を受けていたが徐々に症状が進行し、意識障害も伴うようになり結核性髄膜炎の診断で治療が開始された。その後痙攣を伴うようになったため当院に転院した。入院時髄液ADA 10.4IU/lと高値を呈し、治療により症状の改善とともに髄液ADAは徐々に低下した。症例3は74歳の男性。発熱・頭痛で発症し、結核性髄膜炎が示唆されたため抗結核療法が開始された。入院時の髄液ADA 7.1IU/lと上昇していたが、治療開始後は症状の改善とともにADAは低下した。症例4は17歳の男性。頭痛・痙攣発作で発症し徐々に進行する意識障害を認めたため抗結核療法を開始した。治療開始時の髄液ADAは1.1IU/lと正常範囲内であったが、さらに失語・右不全片麻痺が出現した時期には髄液ADA 14.5IU/lと上昇し、その後症状の改善とともに正常化した。【考案】今回検討した症例のうち2例では、入院後病状がさらに進行してから、初めて髄液ADAの上昇を認めており当初は髄液ADAは正常範囲内にとどまっていた症例であった。また他の2例では入院当初の髄液ADAが最も高値であったが、これらは入院後の症状の悪化のみられない症例であり、髄液ADAは症状の経過と比較的一致した消退を示した。

【結論】①髄液ADAは結核性髄膜炎発症当初必ずしも高値を示すとは限らない。②高値を示した髄液ADAは症状の改善と比較的一致した経過で低下する。

C-I-30

粟粒結核とリンパ節結核の比較
—栄養状態、液性、細胞性免疫能の比較—

○仲谷宗裕・米田尚弘・友田恒一・塚口勝彦
徳山猛・夫彰啓・吉川雅則・福岡和也・福岡
篤彦・成田亘啓（奈良県立医大第二内科）

[目的]

結核の罹患率減少鈍化が報告されている一方、日和見感染症としての各種抗酸菌感染症が注目されている。今回我々は結核菌感染として感染の進展様式の異なるリンパ節結核と粟粒結核とを対象にして両者間の栄養状態、液性免疫能、細胞性免疫能を比較検討したので報告する。

[対象、方法]

1977年4月から1993年10月の16年間に当院に通院または入院した粟粒結核患者8例(50.0±17.4歳)とリンパ節結核7例(34.9±15.6歳)を対象とし、栄養状態(比体重(%))、血清総蛋白(TP)(g/dl)、ALB(g/dl)、Choline esterase(Ch-E)(U/l)液性免疫能(各種immunoglobulin(mg/dl)、C3、C4(mg/dl))細胞性免疫能(遅延型皮膚反応(PPD, DNCB)、PHA、ConAによるリンパ球幼若化反応(S.I.))について検討した。

[結果]

- 1) 栄養状態: 粟粒結核群はリンパ節結核群に比べTP、ALB、Ch-Eが有意に低下していた。
- 2) 液性免疫能: 両群間に有意差は認めなかった。
- 3) 細胞性免疫能: 遅延型皮膚反応陽性率は両群間に有意差はなかった。しかしリンパ球幼若化反応はPHA、ConAとも粟粒結核群で有意な低下が認められた。

[考察]

結核感染症の発症要因一つとして栄養障害が知られているが、本検討では進展の比較的軽度なリンパ節結核と全身に播種しているとされる粟粒結核を比較検討し粟粒結核が、栄養障害がより高度であり、またリンパ球機能の低下も高度であった。同じ結核感染症においても宿主の抵抗力により進展様式が異なることが推測される。

[結論]

リンパ節結核、粟粒結核における栄養状態、液性免疫能、細胞性免疫能を比較し、粟粒結核でより栄養障害、細胞性免疫能低下が認められ、結核の進展様式にこれらの要因が関連していると考えられた。

C-I-31

ガラスに対するPPD吸着についての検討

○新沼佐代子・河尻克秀・本田育郎・戸井田一郎
(日本BCG研究所)

[目的] 精製ツベルクリン(PPD)溶液をガラス容器中で保存した場合、力価が短時間のうちに著しく低下することが知られている。この力価の低下はPPDの変性によるものではなく、容器壁への吸着によって起こるものである。これまで、RI標識PPDを用いた測定や動物の皮内反応により吸着について検討した報告があるが、RIを用いた方法は取り扱いが困難であり感度も低い。また、皮内反応による方法では吸着による力価の低下は確認できるがその程度を定量的に算出することは困難である。そこで我々は、ELISA法によるPPD量の高感度かつ簡便な測定法を考案し、それを用いてPPDの吸着に影響を及ぼす要因について検討したので報告する。[方法] 96穴マイクロプレートに試料のPPD溶液を加え抗原として固相化し、PPDに対する抗体価の高いヒト血清を加え、AP標識抗ヒトIgG抗体を2次抗体としてELISAを行った。濃度既知のPPD溶液を同時に測定して検量線を作成した。これより、緩衝液で適当な濃度に調製したPPD溶液をガラス容器に分注し、一定時間後にサンプリングした試料のPPD含量を求め、吸着量を算出した。保存時間・温度・分注量などの条件を変えて吸着量の変化を観察した。[結果] 今回のELISA法により、高感度にかつ容易にPPD(抗原)量を測定することができた。室温下でガラスバイアルにPPD溶液を分注した直後の吸着量(%)は約8%であったが、10分後には30%にまで増加し、120分後には60%となった。また、-80℃(凍結状態)と6℃で一定時間静置した場合は両者の吸着量に大差はなかったが、それに比べ22℃では非常に吸着量が多かった。更に、PPD溶液の分注量を変えた場合には、分注量が多いほど相対的な吸着割合は少なかった。これらの結果から、ガラス容器へのPPD吸着は短時間のうちに急速に起こり、温度が高いほど促進され、また容器に対する溶液の接触面積にも影響されることが確認できた。

C-I-32

Western blot法による抗PPDs抗体の検討

○福岡篤彦、友田恒一、仲谷宗裕、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ひとつとして血清診断法が研究されているが、今回われわれはWestern blot法にて、迅速に多検体を処理できる、Miniblotter®16を応用してPPDs抗原を分析し、比較検討した。

〔対象〕 活動性肺結核患者15名、肺癌患者5名、健常人(ツ反陽性10名、ツ反陰性5名)の血清を用いた。

〔方法〕 PPDs抗原(日本BCG社製)を4g/mlに調整し、SDS-ポリアクリルアミドグラディエントゲル(5/20%)を用い電気泳動後、ニトロセルロース膜上に2mA/cm²の定常電流で30分間転写する。そのニトロセルロース膜を1%BSA-PBSにてブロッキング後Miniblotter®16にセットする。100倍希釈した被検血清を加え、60分間反応させた後、100倍希釈ペルオキシダーゼ標識抗ヒトIgG抗体と反応させた。60分後3,3ジアミノベンチジン(DAB)を器質とし発色させ蒸留水で十分洗浄し発色を停止させた。

〔結果〕 1)活動性肺結核患者において74kd、66kd、31kd、28kd、25kdの部位と46kdから36kdまでのbroadなバンドが認められた。

2)肺癌患者では31kd、28kd、25kdにバンドが認められたが、他の部位には認められなかった。

3)健常人でもツ反の陽性、陰性にかかわらず31kd、28kd、及び25kdにバンドを認めた。

〔結論〕 Western blot法を用い肺結核患者における抗PPDs抗体を検討したが、36kdから46kdにわたるbroadなバンドが特異性をもつと考えられた。またツ反の結果は抗PPDs抗体のバンドには影響はないと考えられた。

C-I-33

肺結核症における抗結核特異抗体の検討

○池田 勇・加藤晴暁・森下宗彦・真垣一成・沖良生・川尻智子・小栗 隆(愛知医大2内)伊奈康孝・河口治彦・長谷川由美・高田勝利(名古屋市大2内)吉川公章・馬嶋邦通・飯島直人・新美岳(大同病)鈴木雅之・大鹿裕幸(名古屋第二日赤病)杉浦芳樹・富田博司(遠州総合病)

〔目的〕 これまでに、我々は結核の血清診断について抗PPD抗体を中心に検討してきたが、より特異性の高い抗体が得られれば、これを用いることにより、結核症の血清診断の精度を向上させることができると考えられる。今回、我々は肺結核症で、血清中の特異性の高い抗結核菌抗体を検索し、その臨床的意義を検討した。

〔方法〕 血清中の抗結核抗体をWestern blot法で検討した。BCG(青山株)をSauton培地で培養し、これを遠沈し、その沈渣を超音波破碎し、結核菌の菌体抗原として使用した。結核症に特異的な抗体を検索し、血清診断に有用な抗体が存在するかどうかを検討した。同時に血清中の抗PPD抗体をELISA法で測定し、対比して検討した。

〔対象〕 肺結核症30例、肺癌14例、サルコイドーシス14例を対象とし、健常人19例を対照とした。

〔結果〕 血清中抗結核菌抗体の菌体抗原に対するバンドは13本が検出された。そのうち、結核症に最も特異性の高いのは60kdの抗原に対する抗体で、肺結核で70%以上の症例に検出された。しかし、健常対照、肺癌、およびサルコイドーシスでは検出されなかった。

〔考案〕 血清中の抗PPD抗体は結核の診断に一定の成果を挙げてはいるが、その特異性に改善の余地がある。すなわち、肺癌やサルコイドーシスの約20-30%が抗PPD抗体が高値となり、血清診断の精度を落とす原因となっている。

これまでに血清診断の抗原としては培養濾液を対象とした研究が主に行われてきたが、最近、矢野らにより、菌体より抽出したコードファクターに対する抗体が有用なことが示された。今回、我々は菌体抗原に対する抗体を検討した結果、60kdの抗原に対する抗体が有用なことが示唆された。

〔結論〕 結核菌の菌体成分の60kdの蛋白に対する抗体は肺結核に特異性が高く、血清診断の抗体として有望と考えられた。

C-I-34

結核菌由来新規フェノール性糖脂質の構造およびそれに対する結核患者血清抗体の測定

本田育郎、河尻克秀、渡辺素子、〔日本BCG研〕、
河又国土〔結核予防会複十字病 検査〕

〔目的〕 抗酸菌のフェノール性糖脂質〔PGL〕は種によって糖鎖が異なり種特異的抗原とみなされている。結核菌では PGL-tb1 [2,3,4-tri-OMe-fucopyranosyl-(1→3)-rhamnopyranosyl-(1→3)-2-OMe-rhamnopyranosyl-(1→)-phenolphthiocerol dimycocerosate] が知られている。今回我々は結核菌の一臨床単離株からその主 PGL として PGL-tbK を新たに得、¹H-NMR および ¹³C-NMR 等からその構造を決定した〔BBA 投稿中〕。この PGL は 2,4-di-OMe-fucopyranosyl- を末端糖として有しており、従って PGL-tb1 とは異なった抗原性を持つと考えられる。そこで次に、これら PGL が結核菌株間にどのように分布しているか、またこれら両 PGL を併用した場合には PGL を結核の血清診断用の抗原として使用しうるかどうかを調べる目的で結核患者血清の PGL-tb1 および -tbK に対する抗体の ELISA による測定を試みた。〔方法〕 ELISA は、1 μ g の抗原、50 倍希釈血清およびアルカリフォスファターゼ標識抗ヒト IgG および IgM 抗体を使用して常法により実施された。〔結果、考察〕 既知の PGL-tb1 とは異なった糖鎖の PGL が結核菌の一臨床単離株からその主 PGL として分離された事実は、この菌種では特定の PGL を種特異的抗原とは呼べないということを示す。この事実はまた結核菌臨床単離株の多様性を反映するものとも考えられる。検査した喀痰培養陽性結核患者の血清の中では、IgG では約 30% が PGL-tb1 に陽性であり、約 10% が -tbK に陽性であった。両方に陽性の血清もあったが、少なくとも一方に陽性の血清数はテストした患者血清の約 1/3 に止まった。文献には PGL-tb1 のみを抗原として使用して結核の血清診断を実施するのは不適切であると報告されているが、今回の結果からは PGL-tb1 と -tbK の両者を併用しても PGL のみでは適確な結核の血清診断はできないと思われた。現在検体数を増やして引き続き検討中である。

<一般演題>

4月19日(火)第2日

- B - II - 11~14 化学療法 I [10:12 ~ 10:52 B会場]
座長(結核予防会結研) 和田 雅子
- C - II - 35~38 疫学・管理 I [9:00 ~ 9:40 C会場]
座長(愛知県環境衛生) 藤岡 正信
- C - II - 39~42 疫学・管理 II [9:40 ~ 10:20 C会場]
座長(五島中央病) 矢次 正東
- C - II - 43~46 疫学・管理 III [10:20 ~ 11:00 C会場]
座長(南京都病) 池田 宣昭
- A - II - 12~15 細菌 I [15:00 ~ 15:40 A会場]
座長(兵庫医大細菌) 林 公子
- A - II - 16~20 細菌 II [15:40 ~ 16:30 A会場]
座長(宮崎大農獣医家畜微生物) 後藤 義孝
- A - II - 21~24 細菌 III [16:30 ~ 17:10 A会場]
座長(長崎大医中検細菌) 賀来 満夫
- B - II - 15~19 化学療法 II [13:45 ~ 14:35 B会場]
座長(東北大加齢医学研内呼吸器) 渡辺 彰
- B - II - 20~23 化学療法 III [14:35 ~ 15:15 B会場]
座長(国療南岡山病) 河原 伸
- B - II - 24~28 診断 I [15:15 ~ 16:05 B会場]
座長(国療刀根山病) 前倉 亮治
- B - II - 29~32 診断 II [16:05 ~ 16:45 B会場]
座長(大分医大2内) 那須 勝
- C - II - 47~50 疫学・管理 IV [13:45 ~ 14:25 C会場]
座長(国療近畿中央病) 坂谷 光則
- C - II - 51~54 疫学・管理 V [14:25 ~ 15:05 C会場]
座長(結核予防会結研) 徳留 修身
- C - II - 55~58 疫学・管理 VI [15:05 ~ 15:45 C会場]
座長(結核予防会結研) 森 亨
- C - II - 59~62 非定型抗酸菌症 [15:45 ~ 16:25 C会場]
座長(京大胸部疾患研感染・炎症1内) 田中 栄作

B-Ⅱ-11

結核患者の入院時薬剤耐性に関する研究(1992年療研共同研究) その1. 患者の背景と検査の状況

○鹿住祐子・平野和重・阿部千代治・佐藤瑞枝・和田雅子・森 亨・青木正和(結核予防会結研)・青柳昭雄(国療東埼玉病)・他療研共同研究参加37施設

【目的】わが国の結核菌の薬剤耐性の頻度を調べる目的で、1957年以来過去10回にわたり5年毎に入院時に結核患者から分離される結核菌の薬剤に対する耐性状況について調べてきた。前回の調査から既に5年が経過し、その間にわが国では高齢化社会の結核、在日外国人の結核など新たに種々の要因が増え結核も様変わりしてきた。当然薬剤耐性頻度にも変化が生じていることが予想されることから、最近の動向を明らかにする目的で調査した。

【調査対象と研究方法】療研委員の所属する施設のうち、38施設に1992年6月1日から同年11月30日までの6カ月間に入院した肺結核患者および非結核性抗酸菌症患者を対象とした。参加各施設内で調査期間内に入院した患者で菌の分離された例について調査個人票が作成された。

【結果と考察】共同研究のために1248例の個人票が結核予防会結核研究所に送付されてきた。そのうち890例(71.3%)が男性で、358例(28.7%)が女性であった。在日外国人の結核患者の増加が指摘されているが、今回調査した1248例の中に26例(2.1%)が含まれていた。年齢別にみると、全体の平均年齢は56.1歳であり、男性は56.3歳、女性は55.8歳であった。女性の肺結核のなかで20歳代が最も高値(53/269, 19.7%)であったことは注目すべきことである。1248例の内訳は肺結核が1037例(83.1%)、*M. avium* complex症が143例(11.5%)、*M. kansasii* 症が23例(1.8%)、その他の抗酸菌症が30例(2.4%)、不明(肺外結核を含む)が15例(1.2%)であった。肺結核例の中の74.0%(767例)と*M. kansasii* 症のなかの82.6%は男性が占めていた。細菌学的検査の上からみると、1248例の中で塗抹陽性が77.6%、塗抹陰性が22.0%であった。共同研究参加38施設の中で約半数の17施設がDNAプローブ法のみまたは従来からのナイアシン試験やPNB含有培地上の増殖試験に加えてDNAプローブ法を鑑別同定試験に用いていた。また28施設は感受性試験を標準法で行っており、14施設はマイクロタイター法のみまたはマイクロタイター法と標準法で行っていた。多くは市販の培地を用いていたが6施設では自家製培地を用いていた。

B-Ⅱ-12

結核患者の入院時薬剤耐性に関する研究(1992年療研共同研究) その2. 中央判定の中間報告

○平野和重・細島澄子・鹿住祐子・阿部千代治・森 亨・青木正和(結核予防会結研)・青柳昭雄(国療東埼玉病)・他療研共同研究参加37施設

【目的】米国のフロリダやニューヨークで1987年位から薬剤耐性結核菌の分離頻度が急激に上昇してきており、その間に不幸にも多剤耐性結核菌による集団感染が数カ所で見られた。前回(1987年)の療研共同研究の成績では過去5年および10年前と比べ未治療例、既治療例の両者とも耐性頻度は横ばい状態であった。しかしここ数年の間に結核の様相も変化してきており、耐性頻度にも変化が生じていることが予想されることから今回の研究が計画された。

【調査対象と研究方法】療研委員の所属する施設のうち、38施設に1992年6月1日から11月30日までの間に入院した肺結核患者および非結核性抗酸菌症患者で菌が分離された例を対象とした。調査個人票が作成され、分離菌株と一緒に結核予防会結核研究所に送付された。汚染のチェックと増菌培養のため菌は到着直ちにミドルブルック7H9液体培地で培養された。その全培養は凍結用チューブに移され、-30℃に保存された。感受性試験は標準法で、判定は培養4週目に行った。耐性の判定は現行の医療基準に従った。

【結果と考察】本研究のために1248例の個人票と菌株が結核研究所に送付されてきた。この中で入院前治療なし例(入院前化学療法期間が2週未満のものを含む)は911例(73.0%)、治療あり例は329例(26.4%)、不明は8例(0.6%)であった。治療なし例の11.4%(104例)、治療あり例の28.0%(92例)は非結核性抗酸菌症であった。送付された菌株の約半数(626例)の感受性試験が1993年10月までに終了した。肺結核は528例で、その内訳は治療なしが400例、治療ありが128例であった。治療なしについてみると、400例の中でいずれかの薬剤に耐性を示した菌株は20株(5.0%)であった。薬剤別にみるとSM耐性は14例(3.5%)、INH耐性は6例(1.5%)、RFP耐性は1例(0.25%)であった。2剤耐性が2例(S+H, H+R)にみられたが他は1剤のみの耐性であった。治療あり例の総耐性数は38株(29.7%)であった。耐性のみられた38株のうち18株(47.4%)は2剤以上の薬剤に耐性を獲得していた。まだ中間の成績であるが前回報告の結果と大きな変化は認められなかった。現在残りの菌株の感受性試験を進めている。

B-II-13

現主要抗結核薬 (SM INH RFP EB) に対する当科最近10年間の薬剤感受性成績の経年的変化

○鈴木周雄 小田切繁樹 高橋宏 高橋健一 吉池保博 小倉高志 平居義裕 北村秀和 石丸百合子 (神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科)

【目的】 現主要抗結核薬 (SM INH RFP EB) に対する当科最近10年間の薬剤感受性成績の経年的変化について検討し、今後の抗結核化療を展望せんとする。

【対象】 1984年以降最近10年間の当科肺結核症・結核性胸膜炎患者より分離した結核菌株を対象とする。但し、同一人の年度内重複は除いた。

【方法】 耐性チェックはSM 20 γ 200 γ 、INH 0.1 γ 5 γ 、RFP 5 γ 10 γ 50 γ 、EB 2.5 γ 5 γ で行い、耐性の判定基準は、SM 20 γ 完全耐性、INH 0.1 γ 完全耐性 and/or 5 γ 不完全耐性、RFP 50 γ 完全耐性、EB 5 γ 完全耐性を採用した。

【結果】 耐性率は、SM 5~10%、INH 10%程度、RFP 1%以下、EB 5%程度と1984年当時より現在に至るまでほとんど変動は認められず、この増大は認められなかった。以上は結核療法研究協議会の全国集計の公表値の推移に合致した。しかし耐性基準に満たない潜在耐性予備群をチェックするために、SM 20 γ 不完全耐性以上、INH 0.1 γ 不完全耐性以上、EB 2.5 γ 不完全耐性以上について検討を加えた。これより1984年と1991年・92年の成績を比較すると、SM 15%→16%、INH 28%→69%、RFP 14%→77%、EB 48%→72% と大巾に感受性が低下してきていることが判明した。

【結論】 SMを除く、INH・RFP・EBの累積MIC曲線は明らかに薬剤高濃度側にシフトしており、今後数年のうちに多剤耐性の肺結核症の頻発が危惧された。そこで、検出株の感受性を厳しくチェックし、低感受性を認めた症例に於いては治療期間の延長を考慮すべきであろう。

B-II-14

短期化学療法HREとHRS₂の比較

—開始時よりSM週2回併用の是非について—

○豊田恵美子・可部順三郎・鈴木恒雄・伊藤通成・田川深子・高原誠 (国立国際医療センター呼吸器科) 馬場治賢 (元 国立療養所中野病院)

【目的】 中等度以上の肺結核の標準治療法式ではINH・RFPにEBまたはSMのいずれか併用するのであるが、いずれがより有効かの検討は少ない。EB併用群とSM₂(開始時より週2回法)併用群を比較検討し、SM₂併用の是非について明らかにしたい。

【対象と方法】 対象は1987年から1991年に入院治療した排菌陽性・主として有空洞型の肺結核症例でH・R 9~12か月に初期2~6か月E B 0.75~1.0gを投与した107例 (E群) とSM 1.0gを週2回投与した105例 (S₂群) である。但し使用した薬剤に最初から耐性のあったものは除いた。2群における治療成績・副作用の出現率・管理上の問題などをレトロスペクティブに比較・検討した。【成績】 1) 菌陰性化: 両群とも4か月以内に全例菌陰性化が得られたが、S₂群がやや速い傾向であった。2) 副作用: 肝障害はE群に、好酸球増多はS₂群に多く、聴力障害4例と視力障害2例は開始後2か月以降に中止あるいは変更されていた。コントロール困難な消化管障害・しびれ・関節痛・発熱・発疹など2群で大差なく、S₂群で耳鳴・眩暈・注射後の倦怠感が3例に認められたが休薬には及ばなかった。3) X線所見改善もS₂群で速い傾向であったが、6か月以降では差がなかった。4) 観察期間3年以上では再発率E群7.7%・S₂群3.2%であったが有意差はなかった。【考案】 抗菌作用はSMはEBより強力と考えられ、菌陰性化のやや速い傾向が報告されている。最初の2~3か月毎日法でSMを併用すると副作用や管理上の問題から困難な面もあり、今回EB併用群と比較することにより始めから週2回法併用の是非を検討した。S₂群はE群に比較し、菌陰性化・レ線上の拡がりを主体とする改善が速く再発率はより低い傾向が見られたが有意差はなかった。諸報告の遠隔成績にも劣るものではない。視力障害や聴力障害のため中止した症例はそれぞれ4%以下で、その他の副作用出現率にも大差はなかった。

【結論】 中等度以上の肺結核に対するHRに最初からS週2回併用法は副作用・投与や管理の問題が少なく、効果はHREより良好と思われた。

C-II-35

京都府船井郡における結核患者の検討

○山崎美和・小笹晃太郎

(京都府立医科大学公衆衛生学教室)

下内昭(園部保健所)

〔目的〕 近年、全国的に結核患者の登録数の減少速度の鈍化が指摘されている。京都府船井郡における結核の登録状況について発見動機、排菌状態等の検討を行なったので報告する。〔調査対象〕 京都府船井郡を管内とする園部保健所に1987から92年までの6年間に園部保健所に登録された結核患者のうち登録後に転症により削除されたものを除いた205名を対象とした。〔方法〕 患者の登録までの経過に関する情報は新規登録時の保健婦による聞きとり調査(結核新登録患者連絡票)の記録を利用した。〔結果〕 1) 京都府船井郡での標準化罹患率は京都府全体に比べて高値で、特に70歳以上の高齢者の罹患率が高かった。有病率も同様に高値を示した。2) 医療機関で発見された患者の割合は71.3%と京都府(79.6%)と全国(81.0%)に比べて低値で、定期検診により発見された患者の割合は23.8%と京都府(10.3%)と国(11.4%)より高かった。医療機関で発見された患者の排菌陽性率(47.0%)は定期検診で発見された患者(23.7%)に比べて高値を示し、全国とほぼ同じ状況(42.0%、25.0%)であった。登録後の接触者検診で二次感染、初感染者を認めた肺結核患者の割合は医療機関で発見された患者のうち塗沫陽性で27.0%、培養陽性で8.3%と、定期検診で発見された患者(0.0%)より有意に高かった。接触者感染では、濃厚な接触者のうち二次感染(初感染者を含む。)が認められた者の割合は3.3%で、そのうち14歳以下の者は9.0%(塗沫陽性患者≒12.5%、培養陽性患者≒6.3%、排菌陰性患者≒1.5%)であった。〔考察〕 70歳以上の罹患率が高いことから、特に高齢者に対する結核対策が重要である。船井郡では定期検診により発見された患者の割合が京都府に比べて高いが、これは管内の定期検診受診率が約90%と高いこととの関連も考えられる。しかし、定期検診で発見された患者の中で70歳以上の患者の占める割合は34.0%で、高齢者の罹患率低下のためには定期検診だけでなく、医療機関と連携した対策が重要であると考えられた。塗沫陽性患者、特に医療機関で発見された患者で二次感染率が高いことからこの患者に対して管理を徹底する必要がある。

C-II-36

丹後地区における結核患者の現況

○笠松美宏・小野寺秀記(京都府立与謝の海病院)
岡本雅之・中原梨佐・瀬戸信之・中西貞信・上田正博・出口雅子・竹村周平・杉野 成・近藤元治(京都府立医大一内)

〔目的〕 高齢化、過疎化の進む京都府丹後地区における結核療養施設としての役割を探るため患者の状況を調べることを目的とした。〔対象〕 1988年から1992年の5年間に当院に入院した結核患者109例を対象とした。〔方法〕 性、年齢分布、発見動機、家族歴、排菌状況、抗結核剤の耐性検査と副作用、胸部X線所見、合併症、入院日数、転帰、発見の遅れなどにつき検討した。〔結果〕 内訳は、肺結核症85例(78.0%)、粟粒結核症9例(8.3%)、結核性胸膜炎8例(7.3%)、結核性膿胸7例(6.4%)であった。高齢患者の初回治療例、塗沫陽性例が多く、有症状で発見される場合が大部分であった。X線所見で、有空洞例は計36例(38.3%)であり、比較的重症例が多かった。また高齢者が多いため全患者中68例(62.4%)が何らかの基礎疾患を持っており長期の入院となる症例が多かった。結核症の発見の遅れの検討では、全体的に診断の遅れより受診の遅れがやや目立っていた。〔考察〕 過去5年間の結核入院患者はこの地方の人口数を考えると決して減少傾向にはない。大部分は高齢化による結核再燃患者と考えられたが、外来性再感染の症例もいくらか存在すると考えられた。受診の遅れが比較的最長い症例が多く、医療側の自覚とともに一般住民への啓蒙、健康教育なども今一度徹底する必要があると考えられた。

C-II-37

長崎県島原半島における結核の疫学的検討

○泉川欣一（泉川病院）

結核診査協議会（長崎県島原保健所・諫早保健所・小浜保健所）
長崎県総合保健センター

【目的】 長崎県島原半島、1市16町における過去5年間を中心に結核患者の疫学的調査を行ったので報告する。

【方法】 島原、小浜、諫早保健所に結核として登録された患者について年度別に全国および、長崎県の結核患者登録数および新患登録数と比較し発生状況を検討し、発見時の排菌の有無、患者の年齢層、職業などの背景因子、および発見動機について検討した。

【結果】 昭和63年からの5年間における結核患者登録率をみると全国、長崎県ともに登録率は減少傾向にあったが、島原半島においては減少はみられなかった。次に新登録患者の状況と罹患率にて検討した結果、島原半島においては全国罹患率の2倍と高率で、また長崎県と比較してもかなり高い登録率を示した。なお新登録患者の過去13年間の登録率においても減少傾向は緩やかで、とくに最近5年間では新患登録率に変化は認められなかった。5年間の新登録患者876例の背景因子について検討した。年齢においては60才以上の高齢者に71.8%と高率にみられ、20才以下は0.5%であった。職業別区分をみると、農業13.3%、自営業6.4%などに多くまた高齢者に多く発症し、有病者の合併症として多くみられる傾向にあった。発見動機は医療機関で発見された症例が88.1%、健康診断による発見は11.6%であった。

【結論】 長崎県島原半島1市16町における結核患者の疫学的検討を行った結果、本地域においては、国、長崎県の他地域と比較し、結核の発症数は高く、最近5年間をみても減少傾向はなく、新患登録数、罹患率においては全国の2倍と高く、とくに新患登録の中、約71.8%が高齢者であり、医療機関を受診し発見される症例が88.1%にも及んだ。

C-II-38

住所不定者の結核

○片山弘文・川辺芳子・坂本恵理子・町田和子・毛利昌史・片山透（国療東京病院）

【目的】 近年結核罹患率減少の鈍化が指摘され、特にハイリスクグループへの適切な対応が必要とされている。住所不定者はハイリスクグループと考えられ、今回われわれは当院へ入院した住所不定の結核症例について検討を行なったので報告する。

【方法】 1986年1月から1992年12月までの7年間に結核病棟へ入院した住所不定者26例を対象とし、発見動機、基礎疾患、臨床像、治癒過程、転帰などについて検討した。

【結果】 26例全例が男性で、平均年齢は49.4歳であった。発見動機、もしくは入院の経緯は、自覚症状による医療機関受診が14例、救急車による搬送入院が12例であった。18例は基礎疾患を有し、その内訳は肝機能障害14例（うち4例はC型肝炎）、糖尿病1例などであった。初回治療は17例、再治療は7例、継続治療は2例あった。胸部X線所見は、I型6例、II型15例、病変の広がりは2以上が21例で、広汎型の症例が多かった。patient's delayは平均3.1ヵ月、doctor's delayは平均0.4ヵ月であった。RFP, INH, EB, SMのいずれかに完全耐性を示した症例は4例あった。入院時排菌陽性者は24例で大量排菌者が多かった。化学療法（RHE, RHESなど）により14例は菌陰性化し、うち10例（71.4%）は3ヵ月以内に菌陰性化した。死亡例は6例（3ヵ月以内の早期死亡:4例、1年以上の晩期死亡:2例）で、晩期死亡の2例はいずれも多剤耐性菌による結核死であった。自己退院は7例あり、6ヵ月以上の入院継続例は4例で、3例は菌陽性のまま退院した。また、退院後外来治療を自己中断した症例は9例あり、予定通り治療を完了した症例は5例に過ぎなかった。

【結論】 住所不定の結核症例は基礎疾患を有し、受診が遅れ、入院時は重症で、再治療の症例が多く、菌陰性化が遅延し、自己退院や外来治療中断など、疫学上の問題点も多い。今後の対策として、患者の早期発見、入院管理の改善、PZAを含む強力化学療法による6ヵ月以内の短期療法の確立、などが望ましいが、医学的レベルでの対応には限界があることも十分認識する必要があると思われる。

C-II-39

職域でみられた結核症例の検討

○内山寛子・富田眞佐子・笠井みさ子・西本良博・小高 稔（JR東日本中央保健管理所）
湯口恭利（JR千葉鉄道健診センター）

〔目的〕 近年、わが国では結核罹患率の減少速度が鈍化し、問題となっている。当施設では、1939年以来社員の健康管理の一環として結核管理を実施し、その結果社員の結核罹患率は順調に減少してきた。しかし、1980年以降その罹患率はほぼ横ばいの状態が続いている。そこで、その要因を明らかにするために最近の結核罹患の実態と結核症例の特徴について検討したので報告する。

〔対象〕 1990年から92年までの最近3年間に東京管内に従事したJR東日本社員4万人弱（男性98.1%、平均年齢39.8才）から発生した結核症例40例を対象とした。

〔方法〕 1960年から92年までの結核罹患率の推移と傾向をみ、さらに対象40例についてその性・年齢分布、学会病型、発見動機、排菌の有無、合併症を検討した。

〔結果〕 ①罹患率は90年10万比31.6（37,891人中12例）、91年10万比28.6（38,388人中11例）、92年10万比46.0（39,094人中17例）で減少傾向はみられなかった。②集団発生例はなかった。③40例中39例は男性で、年齢による偏りはみられなかった。④学会病型は、Ⅱ型12例（30%）、Ⅲ型23例（57.5%）、結核性胸膜炎5例（12.5%）であった。⑤発見動機は、検診発見例32例（80%）、自覚症状受診8例（20%）であった。⑥喀痰塗沫陽性例は13例（32.5%）であった。⑦合併症として、糖尿病治療中例3例（7.5%）、糖尿病未治療例4例（10%）、ステロイド服用中例2例（5%）を認めた。

〔考察〕 最近の罹患率の推移から減少傾向は認められず、その要因を明らかにすることは重要と考えられた。職域における結核管理の問題点として集団感染の発生が指摘されているが対象例ではみられなかった。Risk factorとなる合併症をもつ例が22.5%にみられ、その内糖尿病合併例が多かった。職域において糖尿病は増加しており、罹患率の推移に関与している可能性が示唆された。

〔結論〕 職域の結核管理においてもいわゆるcompromised hostの管理は重要であることが確認された。

C-II-40

東京都の日本語学校就学生結核検診5年間の推移

○前田右子・金田麻里子（東京都衛生局結核感染症課）前田秀雄（東京都清瀬保健相談所）

〔目的〕 東京都では、日本語学校就学生に対し結核検診を1988年度より実施しており、1992年度まで5年間の検診結果から在日外国人結核患者の罹患状況の推移について分析を試みた。

〔方法〕 749校58,037人の日本語学校就学生に対し胸部X線間接検査を、その結果胸部X線直接検査を精密検診として2,232人に行った。

〔結果〕 5年間の結果は下記のとおりだった。

年度	受診者	要医療者	発見率(+)	排菌 病型			
				Ⅱ	Ⅲ	他	
1989	13,117人	57人	0.43%	2	12	43	2
1989	14,633人	63人	0.43%	8	17	46	0
1990	9,187人	77人	0.84%	3	10	64	3
1991	10,079人	63人	0.63%	4	11	48	4
1992	11,021人	70人	0.64%	1	9	61	0
計	58,037人	330人	0.57%	18	59	262	9

患者発見率は学校検診における発見率0.01%の43～84倍と高率だった。要医療者210人の内訳は、男性129人、女性81人、10代6名、20代185名、30代19名で、患者出身国は大韓民国1位、中国が2位だった。受療状況は8.7%にあたる16人が帰国した以外は日本国内で治療を開始していた。1989年6月に行われたの出入国管理法改正前後で比較すると、空洞ありの症例は51.0%から15.2%へ、Ⅱ型は24.2%から14.3%へ、排菌ありは10%から3.8%へ減少していた。

〔考案、結論〕 5年間の日本語学校就学生検診の結果、軽症化傾向が認められるものの患者発見率は出入国管理法改正前後で増加が認められた。結核検診の日本語学校への周知、法改正による在留資格の整備等により軽症のうちに多く発見されることが出来るようになったと考えられる。しかし、近年の在日外国人結核患者の増加を考えると、就学生検診のみならず小規模事業所検診の充実等、幅広い機会をとらえて在日外国人に対し積極的に結核検診をすすめることが今後ますます重要と考えられる。また、外国人であっても公費負担治療の対象となり得ることを広く知らしめ、症状出現後早期の積極的受診が必要と思われる。

C-II-41

最近の高校生の結核の発症状況

○高島毛敏雄（大阪大学医学部公衆衛生）

【目的】 わが国の結核の現状は、既感染者と未感染者集団が混在して存在し、未感染者である若年者を結核の感染からいかにして守っていくかに今後の結核根絶の基本的な方向がある。結核の感染率および発症者数が高くなるのは高校生期以後である。この点から高校生においては結核の発生状況については十分注意し、集団感染が起こらないように監視していく必要がある。今回は、大阪の高校生の結核発生状況について検討を行なったので報告する。

【対象】 平成元年4月から平成5年3月までに大阪府立学校に在籍する者（各年度の在籍者数約21万人）の中で結核として報告のあった者は52人いた。（予防内服者4人は除外）。塗抹陽性患者の発生があった7件については学校に出向き、感染源の追求、集団感染および集団発生の有無について情報の収集を行った。

【結果】 ①年度別には、平成元年度23人、2年度11人、3年度12人、4年度で10人であった。②性別には男33人、女19人であった。③学年別には1年生19人、2年生11人、3年生12人、4年生10人であった。④診断名は、肺結核46人、結核性胸膜炎3人、肺門リンパ節結核1人、不明2人であった。⑤喀痰塗抹検査で陽性の者は7人で、ガフキ-3号以上の者は3人であった。⑥発見方法は、検診発見の者13人、医療機関発見の者39人であった。⑦学校の種類別では、全日制の普通科の者41人、職業科の者7人、定時制の者2人、養護教育諸学校2人であった。⑧結核の発生率は、全日制普通科生徒について計算すると10万人あたり年間5.4人であった。学校の種別の発生率は、全日制普通科を1とすると、全日制職業科2.2、定時制高校1.4、養護教育諸学校4.3であった。⑨過去4年間に集団感染事例が1回あった。⑩インデックスケースの感染源が明かなケースはなかった。

【まとめ】 大阪府立高校生の結核患者は年間に10人前後であった。発見は医療機関の者が多かった。結核患者の発生は職業科の生徒の発生率が高かった。集団感染が確認されたのは1事例であった。学校では感染源が明かでないケースが多かった。

C-II-42

結核集団感染の一事例

○穴戸真司・吉田勝彦・鳥谷武昭・西本 寛・中野博子・入沢輝男・井本章夫・武田 弘（国療松江病）杉原 純（松江保健所）

【目的】 ある事業所において、結核集団感染がみられた。この集団感染の概要、特に集団感染を生じることになった問題点について報告する。【事例】 感染発端者は38歳男性（A氏）で事務系職員。毎年事業所検診を受けていたが、異常の指摘を受けなかった。平成5年5月末、妻が胸水貯留の精査のため某病院入院し、7月中旬に結核性胸膜炎と診断された。A氏自身、何となく咳が続いていたこと、妻が入院したこともあり近医受診し、胸部X線写真で空洞がみられ国療松江病院へ紹介入院となった。入院時学会病型bⅡ₂、喀痰中塗抹Guffky 6号であった。A氏のH2.6.14の検診胸部X線写真は異常をみなかった。しかし、H2.10.8のそれは比較読影陽性ととれる所見があったが、異常なしとなっていた。H4.12.2の検診時には要精検の指示が出されていたにもかかわらず、本人への通達がなされていなかった。この時点で、既にbⅡ₂の所見を呈していた。一方、平成5年8月、A氏の同僚で22歳の女性が肺結核にて当院へ入院した。またA氏の8歳の女兒が、某病院にて①の適応になっていた。以上の経過より、A氏の29歳以下の同僚、元同僚の計9人にツベルクリン反応を施行し7名が①の対象となった。引続き30歳以上41歳までの7名の同僚にツベルクリン検査を行い、4名に予防投与を行うことにした。

【考察】 集団感染にまで進展した重大な問題点が二つあった。一つは、A氏が結核と診断される1年8カ月前の事業所検診時の胸部X線間接フィルムに、発見はやや困難ではあったが比較読影陽性ととれる所見があったことである。もう一つは、結核と診断される6カ月前の検診にて要精検の指示があったにもかかわらず、本人への通知がなされていなかった点にある。

【結語】 ある事業所における結核集団感染の一事例を報告した。集団感染にまで進展した原因として、いわゆるdoctor's delayと検診後の事後処理不備、特に後者に重大な問題点があった。

C-II-43

一般病院における結核転院患者の検討

国立姫路病院内科

○水口正義・露口一成・河南里江子・河村哲治・中原保治・望月吉郎

〔目的〕 一般病院から結核専門病院に転院した肺結核患者について、入院前の診断が可能であったかどうかに関し検討したので報告する。

〔対象〕 過去3年間の国立姫路病院内科入院患者3362名のうち、入院後結核菌陽性で専門病院に転院した患者9名を対象とした。

〔結果〕 ①男性6名、女性3名、平均年齢70歳であった。

②診断の根拠は喀痰塗沫陽性5例、喀痰培養陽性1例、気管支鏡検査による検体の塗沫陽性3例であった。

③微熱持続は2例のみであった。

④入院時肺癌が疑われていた症例は3例で、うち1例のみ実際に肺癌を合併していた。

⑤他疾患合併例は4例で、うち2例は間質性肺炎でステロイド使用中、1例は胃癌、1例は肺癌であった。

⑥入院前に呼吸器科医に相談がなかった症例は3例であった。

〔考察〕 入院前に肺結核症を疑うべき症例は9例中3例であり、いずれも入院前に呼吸器科医への相談がなかった。日常診療では結核をも常に念頭におき、少しでも疑わしければ専門医への相談および、気管支鏡検査を含んだ積極的な検索を行うべきであると思われる。

C-II-44

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) 川城丈夫(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) 森本忠昭(国療刀根山) 鎌田達(国療広島) 石橋凡雄(国療大牟田)他国療41施設

〔目的〕 若年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、ならびに感染機会の多い看護婦について検討した。〔対象と方法〕 対象は全国国立療養所41施設で1989年1990年1991年に治療を開始した30歳未満の肺結核および胸膜炎963例である。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、各施設での調査を集計した。〔結果〕

内訳は男584例、女379例、15歳以下が23例、16~19歳が132例、20~29歳が808例である。男女比は15歳以下は1:1で他は3:2であった。初回治療が95%、病型はI型2%、II型62%、III型31%、胸膜炎のみは5%であった。発見動機は76%が有症状受診であるが、学生では21%が学校健診による発見であった。家族から感染した例は97例(10%)だが、15歳以下では39%、16~19歳では22%と高率であった。職業は学生206例、事務職220例、飲食関係77例、医療職51例で看護婦は33例であった。生活背景は1人暮らしが22%、不規則な生活が24%であり、外国人は61例(6%)、妊娠中あるいは出産後が27例で20代女性の9%を占めた。なお、看護婦33例では生活不規則58%、自覚症状による発見は79%であった。全身状態では肥満指数-10%以下が53%、Alb.4g/dl以下が43%、Hb.12g/dl以下が19%であった。耐性は基準をRFP10γ、INH.1γ、EB2.5γ、SM10γの完全耐性とすると、初回治療例でRFP5%、INH6%、EB5%、SM6%に認めた。使用薬剤はRFP98%、INH99%、EB56%、SM60%、PZA5%であった。副作用は21%に出現し、肝障害7%、皮疹5%、耳鳴はSM又はKM使用例の5%にみられた。菌の経過の追えた890例での培養陰性化率は1カ月で60%、2カ月で84%、3カ月で97%であり、死亡例は4例であった。入院期間は3カ月以内23%、3~4カ月20%、4~6カ月38%、6カ月以上が19%であった。〔結論〕 ①発見動機は76%が有症状受診であった。②家族内感染は10%であるが、15歳以下では39%であった。③20代女性では9%が妊娠中又は出産後であった。④看護婦は33例あり、職場での感染が多いと思われるがこの点については今後の検討が必要である。

C-II-45

最近の結核症例について

—— 一大学病院内科における成績 ——

○平井 一弘・河野 宏・山崎 透・長岡博志・永井寛之・後藤陽一郎・田代隆良・那須 勝（大分医大2内）

【目的】 結核症の罹患率は減少しているが、最近減少率の鈍化が指摘されている。また、呼吸器感染症で重要な疾患であることに変わりはない。結核専門病院ではなく、隔離病棟をもたない一大学病院内科における結核症の現状を把握することを目的に検討した。

【対象と方法】 1981年10月開院から1993年12月までに当科にて結核症と診断された59例（入院47例、外来12例）について年次別頻度、性・年齢分布、病型、診断法、基礎疾患、入院時の診断名、転帰などについて検討した。【結果】 入院症例は男性31名、女性16名、平均57.4±14.2才。外来症例は男性9名、女性3名、平均55.1±14.4才であった。30才未満の若年結核症例は3例(5.1%)ですべて女性例であった。80才以上の症例はみられなかった。入院例の年度別推移は1982年以降1~8例/年で、経験しない年度はなかった。入院のべ人数との割合では、0.49~1.7%を占めていた。病型は、肺結核27例(57.4%)、結核性胸膜炎12(25.5%)、結核腫6(12.8%)、気管支結核3(6.4%)、粟粒結核2(4.3%)、結核性心外膜炎2(4.3%)、結核性腹膜炎1(2.1%)、腸結核1(2.1%)であった。診断は排菌または組織学的に確診されたのは37例、臨床的診断は10例。結核腫は手術にて4/6、結核性胸膜炎は臨床的診断が5/12例と多かった。喀出痰の塗抹陰性で気管支鏡による気管内採痰（洗浄）法によって塗抹陽性となり早期に診断可能であった症例が8例、また気管支鏡による病理組織診で6例が診断可能であった。しかし、気管支鏡を用いた方法でも塗抹陰性で、喀出痰の培養の結果をまたざるを得ない症例も6例にみられた（遺伝子診断が必要）。基礎疾患は、糖尿病(6例、12.8%)、悪性腫瘍(4例、8.5%)。入院期間は、入院経過中に結核症を発症4症例を除くと、平均27.4±16.9日で、7日以内に結核専門病院に転院できたのは7症例と少なかった。32例は塗抹または培養陽性であったが、院内感染例は1例もなかった。入院時診断として結核症をまず第一に疑った症例は18例(38.3%)であった。【結論】 当科では症例数は少ないが、毎年結核症例に遭遇しており、今後とも注意していく必要がある。特に、悪性腫瘍患者の経過中に発症する結核症に注意を要すると思われる。

C-II-46

当科における過去18年間の結核症患者の動向

長崎大学医学部第二内科

○小川和彦 大野秀明 宮崎義継 大坪孝和
橋本敦郎 朝野和典 賀来満夫 古賀宏延
河野 茂 原 耕平

【目的】 我が国における結核症患者数は1950年代には300万人を記録したものの、以後は順調に減少傾向が見られた。しかし、1985年以降の年間患者発生数は5万人台で推移し、ほぼ横ばいかまたはわずかながら増加している。今回我々は当科においてもこの傾向が見られるかどうか、また若年者結核の発症率とその背景を検討するために、過去18年間に当科に入院した結核症患者について集計し、若干の検討を試みた。

【方法】 1975年より1992年までの18年間に当科に入院した618例の結核症患者について集計し、年間患者数の推移、年齢、性別等につき検討した。また、これらの成績を日本における結核症患者の動向と比較検討した。

【結果】 当科における結核症患者の年間入院数はここ数年ほぼ横ばいであり、全国的な推移と類似していた。平均年齢は1975年では40.9歳であったが、1992年は50.2歳と経年的に高年齢化の傾向が認められた。しかし一方では、平均年齢の高年齢化にもかかわらず、ここ数年の30歳未満の若年者結核患者の全体に占める割合は増加傾向にあった。また、性別では当科の結核病床数は男女同数であるが、入院患者総数は男性426名、女性192名と男性：女性=2.2：1で男性の方が多かった。男女比の経年的な変化は認められなかった。また、若年者結核の増加の原因を探るため、患者背景因子について過去6年間にわたり検討した。若年者患者に共通する特徴は瘦身体型であったが、栄養状態は血液生化学的には特に不良な傾向は認められなかった。この他の因子として、若年男性患者において約86%に喫煙歴が認められた。その他、特に共通する因子は認められなかった。

【考察】 当科に入院した結核症患者の平均年齢は高年齢化の傾向が認められたものの、全国的な傾向と同じように30歳以下の若年者結核患者の割合が増加していた。その原因についての明確な結論はまだ得られていないが、体型や喫煙歴、あるいはその他の要因などについて検討する予定である。

A-II-12

抗酸菌におけるP-糖蛋白質類縁遺伝子

○山田博之・高橋光良・河端美則・阿部千代治(結核予防会結研) 植田和光(京大農学部農芸化学) 菅原 勇(埼玉医大総合医療センター)

【目的】現在結核症はstreptomycin, isoniazid, rifampin, ethambutolなどのすぐれた抗結核薬による化学療法で、95%以上は治癒されるが、失敗例では、これらの薬剤に対する耐性のため治療困難になることが多い。また、米国ではHIV感染患者の間の多剤耐性結核菌による集団感染が既にいくつか報告されている。結核菌の薬剤耐性の機構は、不明な点が多く、特に多剤耐性の形質がどのような機構により獲得されているのかは明らかになっていない。一方、癌においては、高度な多剤耐性(multidrug resistance, MDR)を獲得した癌細胞において、P-糖蛋白質(P-gp)と呼ばれる分子量約170kDaの細胞膜貫通性糖蛋白質をコードする遺伝子(MDR1 遺伝子)が過剰発現され、この蛋白質の基質となる薬剤を細胞外に排出して細胞内蓄積を抑制していることが明らかにされている。今回我々は、このP-gp類縁遺伝子に特異的なprimerを用いたpolymerase chain reaction(PCR)法により、抗酸菌ゲノム内にも類縁遺伝子が存在する可能性を示唆する知見を得たので報告する。【材料・方法】Dubos 又はmodified middlebrook 7H9培地で2~3週培養した結核症患者由来多剤耐性結核菌、各種抗酸菌標準株をlysozymeで可溶化し、phenol/chloroformにてゲノムDNAを抽出した。P-gp類縁蛋白質において高度に保存された領域をコードする遺伝子内の約90bpを増幅するように設計された28mer及び24merのmixed primer一組を用い、PCRを行った。また、培養条件下で抗結核薬を作用させ、cesium chlorideの密度勾配遠心によりRNAを抽出し、逆転写(RT)-PCR実験を行った。

【結果】検索した全ての抗酸菌において約90bpのPCR産物が検出された。さらに、PCR産物をプローブに用いた全DNAのEcoRI断片のsouthern hybridizationでは、各種抗酸菌に相同性を示すバンドが証明された。またRT-PCRにおいても、約90bpの産物が検出されたが、抗結核薬処理の前後での産物の量には、明らかな差は見られなかった。今後、同じプローブを用いてtotal RNAのnorthern hybridizationを行い、P-gp類縁遺伝子のmRNA発現が薬剤耐性の有無で差があるかどうかを検討する予定である。

A-II-13

結核の疫学調査のためのRFLP分析

○高橋光良・鹿住祐子・平野和重・深澤 豊・森 亨 阿部千代治(結核予防会結研)

【目的】我々は第67回日本結核病学会総会において結核菌の指紋鑑別法ともいえるRFLP分析により結核菌の亜分類とM. bovis BCG Tokyo株を結核菌から分別できることからRFLP分析を結核の疫学的調査に利用できることを報告した。今回さらに多くの患者分離結核菌を用いて検討した。その結果興味ある知見を得たので報告する。

【材料・方法】療研の共同研究で全国の参加施設から送付された結核菌886株を実験に用いた。ミドルブルック7H9液体培地で培養した結核菌から精製したDNAを制限酵素PvuIIで消化し、電気泳動後サザンハイブリダイゼーションを行なった。プローブとしてIS6110由来245bpのPCR産物を用いた。プローブはオリゴラベリング法を用いてビオチン標識した。また検出は化学発光法で行なった。

【結果と考察】今回共同研究参加38施設から送付された菌株のうち886株の結核菌をRFLP分析により解析した。それらのISコピー数の分布は1~19個の間であった。またコピー数1個と11個にピークが認められた。コピー数が1~7個を示した93株中20株にM. bovis およびM. bovis BCGにみられる1.7 kbpのバンドが検出された。しかしながら、M. bovis BCG Tokyo株に特有な1.7 kbpと1.5 kbpの2本のバンドを保有する株はみられなかった。

コピー数が1個の株は31株あり、その中で29株は7.2 kbpに、2株は1.7 kbpに1本のバンドを示した。またコピー数が9~14個の株は733株あった。9コピーを持つ株の中で36株は全く同一のRFLPパターンであった。また10コピーみられた157株中9株、5株、4株、4株、3株はそれぞれの間で同一のRFLPパターンを示した。さらに11コピー持つ164株の中で3株、3株、3株、3株もまたそれぞれの間で同一のRFLPパターンであった。このように同一のパターンを示し共通の感染源が疑われる菌株が1地域のみならず他地域に渡って多数みられたことは興味深いことであり、現在疫学的調査を進めている。今後菌株数を増やし、クラスター分析をする予定である。

A-II-14

パルスフィールド電気泳動法によるBCGワクチン株染色体パターンの比較

○林公子¹⁾, 陵本功子¹⁾, 高見滋人¹⁾, 明石裕光¹⁾, 山崎利雄^{1,2)}, 田村俊秀¹⁾

1)兵庫医科大学細菌学教室, 2)国立予防衛生研究所

〔目的〕 世界各地のM.bovis BCGワクチン株の起源は、すべてPasteur研究所であるとされているものの、分与継代の過程で、性状やワクチン効果などの点から必ずしも均一ではないと考えられている。抗酸菌種や、結核菌分離株の分子疫学的マーカーの一つであるパルスフィールド電気泳動(PFGE)法を用いた Macrorestriction pattern解析を、BCGワクチン亜株に適用し、いくつかのグループに分類することが出来たので報告する。〔材料〕 菌株は、M.bovis BCG 亜株1株(国立予研, 永井博士, Tarnok博士分与株), M.bovis Ravenel(NIHJ1607)を用いた。〔方法〕 Dubos-Albumin培地で3~4週間培養した菌体から、アガロース内で抽出したDNAを、制限酵素AseIで消化し、CHEF装置で電気泳動を行った。〔結果〕 M.bovis BCG 1株のAseI消化PFGEパターンは、150~280kbのバンドサイズの違いから以下の6パターンに分類できた。(A) M.bovis BCG Tokyo, Russian, (B) M.bovis BCG Pasteur, M.bovis Ravenel, (C) M.bovis BCG Sweden, (D) M.bovis BCG Glaxo, Copenhagen, Tice, (E) M.bovis BCG Moreau, (F) M.bovis BCG N2213, N2214, N2215。IS配列コピー数¹⁾や、MPB64遺伝子²⁾の有無により、BCGワクチン株は2つのグループに分けられている。IS配列2コピーグループは、AseI消化PFGEパターンA, Eに相当し、1コピーグループは、B, Dに相当した。また、MPB64遺伝子を持つものはA, C, Eに、持たないものは、B, Dに相当した。病原性を有するM.bovis Ravenelは、BCG Pasteurと同じパターンであった。このことから、BCG亜株はIS配列の重複やMPB64遺伝子以外の染色体部位にも僅かな変異をきたしていると考えられ、IS配列のPFGEパターンに及ぼす影響や、PFGEパターンによるBCG亜株の遺伝学的距離について検討を加える予定である。

文献) 1) Fomukong, et al: J Appl Bacteriol; 72:126-133, 1992. 2) Huayi, et al: Infect Immuni; 61:1730-1734, 1993.

A-II-15

抗MPB64抗体感作ラテックス凝集反応によるM. tuberculosis complexの同定

○田坂博信(広島大細菌) 重藤えり子(国療広島病) 山崎利雄 芳賀伸治 中村玲子(国立予研細菌) 永井 定(大阪市大医刀根山結研)

〔目的〕 MPT/B64抗原は永井(大阪市大)らにより結核菌の培養液より分離・精製された分泌蛋白質で結核菌群に特異的な抗原といわれている。そこで抗MPB64抗体感作ラテックス凝集反応によって培養液中のMPB64抗原を検出することによって、結核菌群の同定の可能性を追求する。〔方法〕 抗MPB64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MPB64抗体 25mcg/mlを結合させるため37°C, 2時間incubateした。blockingはBSAを濃度が0.5%になるように加えて4°Cで攪拌しながらovernight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(被検菌を7H9培地に培養し、4倍に希釈したもの) 25 ulおよび感作ラテックス液25 ulを混和し、室温にovernight放置後、凝集の見られたものを陽性と判定した。供試菌: 国療広島病院で分離した抗酸菌38株および予研にて分離した菌株142株をblindで分与を受け、同定後に照合した。

〔成績〕 ① 抗MPB64抗体感作ラテックス凝集反応によってMPB64抗原 1 ng/ml以上が検出できた。② 7H9培地に菌を培養した場合、OD_{650nm}で0.05(肉眼的に僅かに濁りが認められる程度)以上になると4倍希釈液で検出可能である。③ 国療広島病院で分離された抗酸菌38株について検討した。28株は結核菌群に、10株は非結核菌群と同定された。この成績は同検査室による従来法の成績と一致した。④ 予研のblind株142株中7H9培地に増殖させることができた136株について検討した結果は、結核菌群111株中101株は陽性、10株は陰性であった。陰性10株のうち4株はM. bovisに属するLiら(Infect Immun 61:1730, 1993)がMPB64抗原遺伝子欠損株としている株であった。残り6株の臨床分離株については検討中である。非結核抗酸菌20菌種、25株はすべて陰性であった。〔考察・結語〕 7H9培地で菌を培養した場合に濁りが認められる程度に増殖がみられると、その菌液(4倍希釈液)と感作ラテックス液を96穴のmicroplateのwell内で混合し、室温に放置(overnight)するだけで凝集の有無を判定することができるので迅速・簡便に結核菌群の同定を行うことができる。

A-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（続報）臓器内菌数の分布とその経時的推移

○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〕 私達は昨年度、マウスを用いた化学療法剤の評価のための「肺抗酸菌症モデル（IT）」について発表した。今回は臓器内菌数の分布とその経時的推移を追跡し、尾静脈感染モデル系（IV）と比較対照した結果を追加報告する。

〔方法〕 (1) マウス：BALB/c 6週令♀。(2) 感染菌：結核菌 *M. tuberculosis* H₃₇Rv株 及び 同 Kurono 株 10⁶CFU/マウス, *M. intracellulare* N-256株 10⁷CFU/マウス。(3) 感染実験系：IT系とIV系を同時並行で実施。(4) 生菌数算定：H₃₇Rv感染のITは1日・1・2・4週, IVは1日・1・2・4・6週。Kurono感染のITは1・10・19日, IVは1・10・23日。N-256感染ではIT・IVとも1日, 1・2・4・8・12週目の各時期に各感染系の3匹ずつを解剖し、肺・肝・脾の還元培養で臓器内CFUを算定した。

〔結果〕 (a) H₃₇Rv感染系：ITは1日で接種菌の1/10以上を肺から回収し、肝・脾は検出限界以下。1週目に脾・肝の順で10⁶菌数を検出したが、肺内菌数はその10²倍以上を示し、4週迄 顕著な増加傾向を持続した。IVは1日目 肝内菌数が10⁵で最も多く、次いで脾・肺の順でともに10⁴菌数を検出した。IVは肺・肝・脾ともに2週迄は漸増傾向を示すが、以後は横這い傾向に転ずる。(b) Kurono感染系：ITは19日目に肺内菌数が10⁷を越えて死亡。脾・肝の順位での経時的な菌検出過程は H₃₇Rv感染と同様だった。IVも H₃₇Rv感染に類似したが、肝・脾と異なり、肺のみは横這いに転ずることなく菌数増加傾向を持続した。(c) N-256感染系：ITは1日目で接種菌の約50%を肺から検出し 2週目で10⁷を越える。脾・肝は、1日目で肺の1/10⁴, 4週で1/10³, 12週で1/10²程度の差で推移する。IVは1日目、接種菌の80%以上を肝臓から回収、肺はその1/10³程度、脾では10⁶菌数だった。肺内菌数は2~8週目に急速な増加傾向を示すが、12週目に至っても脾内菌数10⁶の1/10程度に留まった。

〔考察〕 菌株の毒力が異なる2つの結核菌感染系では、IV系の肺内菌の増殖過程に明らかな相違が見られた。また、IT系とIV系の臓器内CFU分布の差異は、非結核抗酸菌 N-256感染系で最も顕著だった。

A-II-17

各種抗酸菌染色法による、実験的マウス抗酸菌症モデルの組織内からの菌検出感度の比較

土井教生・真田仁（結核研究所生化学）○青木俊明・大友幸二・山田博之・樋口一恵・河端美則（同病理）川津邦雄・和泉真蔵（国立多摩研究所生体防御部）

〔目的〕 実験的マウス抗酸菌症モデルを対象に組織内抗酸菌を検出する各種染色法の感度を比較検討する。

〔対象〕 6週齢のBALB/c雌マウスを実験に共した。病理学的検索には各実験ごとに10-12匹を使用。各時期に2匹ずつ剖検（他3匹ずつ細菌学的検索に使用）し、肺、脾、肝を組織学的な検索の対象とした。

〔方法〕 a) 結核菌の経気道感染：H37Rv 株を10⁶cfu/マウス注入。1d, 1, 2, 3, 4w 剖検。b) 結核菌の尾静脈感染：H37Rv 株を10⁶cfu/マウス感染。1d, 1, 2, 3, 4, 6wに剖検。c) *M. intracellulare* (以下MIと略) の経気道感染：MI (N-256株) を10⁷cfu/マウス注入。1d, 1, 2, 4, 8, 12w に剖検。d) MIの尾静脈感染：MI (N-256株) を10⁷cfu/マウス感染。1d, 1, 2, 4, 8, 12wに剖検した。組織の染色はチール・ネールゼン染色、(過ヨウ素酸処理後のチール・ネールゼン染色(過ヨウ素酸変法)、免疫染色として、BCG 菌に対するポリクローナル抗体(DAKO社)とトリポアラビノマンナン(LAM)に対する単クローン抗体(プレナー教授作成)を使用した。

〔結果〕 抗BCG 抗体染色(BCG 染色)の感度が最も良く、結核菌の経気道感染では翌日の肺に、また結核菌の尾静脈感染では翌日の脾と肝に陽性所見を示した。チール・ネールゼン染色では結核菌経気道感染 1週の肺、結核菌尾静脈感染 1週の脾と肝、MI菌経気道感染 1週の肺と尾静脈感染 1週の脾と肝の病変の一部に陽性であった。過ヨウ素酸変法ではチール・ネールゼン染色よりも菌数が多かった。LAM 染色はチール・ネールゼン染色同様の感度であった。時間の経過と共に各臓器内の病巣の数とサイズは増加し、病巣内でのチール・ネールゼン染色と変法による菌の数と免疫染色による陽性像は増強した。結核菌経気道感染 2週の肺や、尾静脈感染 2週の脾では対物レンズ 4倍で陽性像を確認できた。

〔考察〕 動物実験においての組織内抗酸菌の検出感度はBCG 染色が最も高く、次いで過ヨウ素酸変法であり、これらの染色法は通常の染色で陰性の菌の検出にも有用と考えられた。

A-II-18

経気管支肺生検材料を対象とした組織内抗酸菌の各種染色法の検討

○出井 禎・河又國士（複十字病院臨床検査科）
大友幸二・海野 剛・坂本祥一・河端美則（結核研究所病理）

【目的】組織内抗酸菌の検出にはチール・ネールゼン染色が日常的に行われているが、他に過ヨウ素酸変法や免疫染色も推奨されている。今回、ヒトの経気管支肺生検材料を対象にして組織内から抗酸菌を検出する各種染色法の優劣を比較検討したので報告する。

【対象】1991年1月～1993年10月までに診断のため経気管支肺生検が行われ、壊死性肉芽腫と判定され、その後の経過を含め結核と診断された36例の検体を対象とした。男性23例、女性13例、平均年齢は51.4歳で15歳から86歳までに及ぶ。

【方法】10%中性緩衝ホルマリン固定、パラフィン切片を用いた。H-E染色、チール・ネールゼン染色（以下Z-N染色）、過ヨウ素酸処理後のチール・ネールゼン染色（以下過ヨウ素酸変法）、BCG菌に対するポリクローナル抗体（ダコ社、800倍希釈）を使用してのABC法による免疫染色（以下BCG染色）を行い3法の比較を行った。また、1視野（×400）で2個までを1+、3～10個を2+、10～30個を3+、それ以上を4+とした。

【結果】Z-N染色では36例中10例（27.8%）、過ヨウ素酸変法では36例中13例（36.1%）、BCG染色では36例中20例（55.6%）に陽性であった。また、菌数や陽性個所の程度で示すとZ-N染色では、1+が5例、2+が2例、3+が2例、4+が1例、過ヨウ素酸変法では、1+が6例、2+が3例、3+が2例、4+が2例であり、BCG染色では1+が11例、2+が4例、3+が2例、4+が3例であった。過ヨウ素酸変法では、Z-N染色よりも陽性率と菌数がやや増加したがBCG染色ではZ-N染色よりも有意に高感度（マン・ホイットニイの検定で $p < 0.05$ ）であった。

【考察】経気管支肺生検材料の組織内抗酸菌検出は、BCG染色が最も感度が高かった。通常のZ-N染色法では検出できない症例でも、BCG染色は抗酸菌の検出が可能で有用な方法と考えられる。今後、さらに症例を増やし検討したい。

A-II-19

Bcg^S、Bcg^T両マウスマクロファージ内における *M. avium* の増殖差について

○藤田智子・後藤義孝（宮崎大学・農学部）

【目的】マウスのBcg遺伝子は *Mycobacterium avium* や *M. intracellulare* などの非定型抗酸菌の感染に対する抵抗性を支配することが知られている。この遺伝子はマクロファージ(M ϕ)内の菌の増殖をコントロールしていると推定されているが詳細はよく分かっていない。今回我々は感受性マウスC57BL/6に抵抗性遺伝子を導入したコンジェニックマウスを用いて、in vitro M ϕ 内における *M. avium* の増殖はBcg遺伝子の影響を受けること、その差にはM-CSFが関与している可能性を見出した。【材料と方法】実験にはC57BL/6(Bcg^S)とそのBcgコンジェニックマウス(Bcg^T)を用いた。M ϕ ；骨髓細胞を10%にL細胞上清を加えた培養液で7日間培養後、付着性細胞を骨髓マクロファージ(BMM ϕ)として、また10% proteose peptoneで腹腔を刺激誘導した付着性滲出細胞を腹腔マクロファージ(PEM ϕ)としてそれぞれ用いた。in vitroにおける *M. avium* 感染；BMM ϕ とPEM ϕ に *M. avium* Mino株を1：10の割合で感染させ、経時的に細胞内の菌数をかぞえた。【結果】骨髓細胞をM-CSFを含むL細胞培養上清と共に同じ条件で培養し得られたBMM ϕ 数はBcg^SとBcg^T間で差がなかった。ペプトンで誘導されるPEM ϕ 数も両マウス間で差が見られなかった。貪食された *M. avium* 数もBcg^SBcg^T間で差は見られなかった。BMM ϕ ならびにPEM ϕ ともに10%FCSのみで培養した場合はBcg^SBcg^Tともに菌は同じ増殖パターンを示し、有意差は認められなかった。しかし菌を貪食させた後M ϕ をL細胞培養上清とともに培養するとBcg^T内の生菌数はBcg^Sのそれに比べて有意にすくなかった。【考察】得られた成績はL細胞培養上清中のM-CSFがマクロファージ内の菌増殖に影響を与えている可能性を強く示唆している。Bcg^TM ϕ がBcg^SM ϕ より有意に菌増殖を抑制した事実はin vivoにおける感受性の差と矛盾しないが、Bcg遺伝子との関係についてはいまのところ不明である。実験期間中L細胞培養上清が存在するとM ϕ の試験管内での安定性が増すことや、分化した細胞がin vitroで補充されている可能性なども考えられる。

A-II-20

テトラゾリウム塩を用いた抗酸菌早期分離培地

○大久保 華子・岡沢 豊
(極東製薬工業株式会社 研究開発部)

[目的] 抗酸菌検査では発育の迅速化が課題である。迅速性という面で種々の液体培地や寒天培地が開発されているが、価格や保存性、検体の処理法の点で、日常の検査ではあまり用いられていないのが現状である。我が国の抗酸菌分離培養法では従来から鶏卵を基礎培地とする培地が用いられてきた。この小川法は手技の簡易さと高検出精度で高く評価されているが、菌の分離に長時間要する上に培養初期の段階では菌が発育していても肉眼では観察しにくく見逃してしまう場合がある。培養初期で発育した菌を確実に確認できるならば判定期間の短縮となることは間違いない。

そこで柿本らによって合成された新テトラゾリウム塩(2,3-diphenyl-5-thienyl-(2)-tetrazolium chloride 以下STCと略す)を培地に添加し抗酸菌を紫赤色に着色することを試みることにした。喀痰を用いて検討した結果、判定期間の短縮となる所見を得られたので報告する。

[方法] 抗酸菌陽性喀痰100検体を水酸化ナトリウム処理し、STC 50mg/l添加した極東2%変法小川培地に接種した。同様に3%小川培地、寒天培地にも接種し、初発観察日、発育等比較した。

[結果] STCを添加した培地は3%小川培地と比べて、50%以上の検体が早期に抗酸菌を確認でき平均で3~4日の初発日の短縮となった。又寒天培地ともほぼ同等の発育速度を示した。

[考察] 最終的な発育菌数は同じであったが、菌を着色することにより今まで曖昧であった菌の初発を肉眼で確実に確認できるようになった。特に、小川培地上で初発の観察が難しい *M. avium* complex等はSTCによる着色度が良く、初発確認日数の大きな短縮となった。

今回の検討で早期分離におけるSTCの有用性が確認できた。

A-II-21

薬剤感受性検査の検討

0 高橋宏(国立予研) 猪原玉富 豊田恵美子
伊藤通成 可部順三郎(国立国際医療センター)
工藤祐是 黒田俊吉(日本BCG研究所)

(目的) 薬剤感受性検査には耐性の確認より、治療薬剤を選択するという前向きの結果が期待されている。そのため高濃度の薬剤感受性より、MICに近い低濃度の感受性が重視される。また、SPCNの起因の多くがグリセリンによる発育抑制にあることから、Tween 80と Sod. pyruvate を炭素源にしたNGTP培地を基礎培地に日本BCG研究所で開発中の新容器を用いて検討した。

(方法) 被検菌は国療中野病院で中試験管法(T法)で検査を終了した181株について検討した。新法(W法)ではNGTP培地にINH 0.4, EB 2.5, RFP 10, 25, SM 5, KM 25 ugと小川培地にINH 1, EB 5, RFP 50, SM 20, KM 100 ugの薬剤培地と4個の対照培地とPNB 500 ugを一パックにした新容器の培地を用いた。遠心後の上清菌液をT法の100倍量を各培地に接種したのち、その1/100量を残りの2個の対照培地に接種し、2濃度の対照を設けた。培養14日後に最終判定をした。

(結果、考察、結論) NGTP培地では発育が早期に顕著であるのに対して、小川培地では1/100量接種したNGTP培地の発育と同程度に遅い。また、その発育遅延は、薬剤耐性菌ほど大きい。感受性の判定は、培養14日までに1/100量を接種した対照培地の発育と対比して判定した。NGTP培地中のSod. PyruvateがINHと拮抗するため小川培地の0.1 ugに相当する0.4 ugにしたほか、SMは現行より低濃度の5 ugにした。これらの検査法の違いからT法で感受性を示した菌株のうち16株がSM耐性、9株がEB耐性、7株がINH耐性を示した。また、9週間5℃に保存した薬剤培地に同一菌株を再接種した結果、再現性が認められ、この保存条件では薬剤力価の低下は認められない。使用菌株の一部をミドルブルック7H10培地に接種したところ、世界的に広く用いられているこの培地に発育しない多剤耐性結核菌が検出され、分離菌の多様化を認めた。

A-Ⅱ-22

菌液濃度と薬剤感受性試験

○伊藤弘幸・黒田俊吉・戸井田一郎・工藤祐是（日本BCG研究所）

〔目的〕 抗酸菌の感受性試験の場合、培地1本あたりの接種菌量は、 $10^3 \sim 10^4$ 生菌単位が望ましいとされている。しかし実際の検査においては接種する菌量は推定でしかなく、この基準を守る事は難しい。そこで今回我々は高濃度から段階希釈した菌液を用い、感受性試験をすると共に、各薬剤のMICも測定することにより、菌液濃度の有効範囲を再検討した。〔方法〕 供試菌はEB, KM, EVMに耐性をつけたBCG変異株EKVを用いた。まず 10 mg/ml 菌液を作り、これを5倍希釈で12段階作成し、各菌液をSM, RFP, KM, EB, INHの5剤の培地が1容器になった試験管の半量培地のウエルパック培地に接種した。接種後3~4日目毎に観察した。MIC測定は、上記5剤について2倍希釈の培地を16段階まで作成し、これに感受性試験に使用した希釈系列6番目の菌液(0.0032 mg/ml)を接種し、3週目を最終判定とした。〔結果〕 接種菌量は、集落計数可能な希釈菌液から計算して、 10 mg/ml 菌液は約 2×10^7 生菌単位と推論できた。MIC値は接種菌量の1%以上の発育を基準とすると、SM・ $1.6 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$ 、RFP・ $1.6 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$ 、KM・ $200 \mu\text{g/ml}$ 以上、EB・ $5 \sim 2.5 \mu\text{g/ml}$ 、及びINH・ $0.04 \sim 0.02$ となった。段階希釈した菌液は、対照が(++++)の時点を終判定とすると希釈段階の3番目(約 8×10^5 コ)から7番目(約1,000コ)まで判定値はほぼ一致した。特にMIC値が $5 \sim 2.5 \mu\text{g/ml}$ にあるEBに注目したが、 $5 \mu\text{g/ml}$ で(+), $2.5 \mu\text{g/ml}$ で(+++)前後の値を示し、この間の判定誤差は少なかった。〔考案〕 指針に示されている $10^3 \sim 10^4$ 生菌単位菌液接種は、今回の実験では6、7番目の希釈菌液に相当し、これをEBのMIC値からEB $5 \mu\text{g/ml}$ に(+)の計数可能な集落の発生を最終判定とすると3.5~4週間かかり、菌液濃度を 10^1 mg/ml (10^5 コ)まで上げ判定日数を2~3週目とする方が合理的と考えられた。〔結論〕 感受性試験に供する菌液濃度は判定日に注意すれば 0.5 mg/ml (10^6 コ)から 10^{-3} mg/ml (10^3 コ)まで検査可能であった。

A-Ⅱ-23

結核菌の薬剤感受性テストにおけるFDA/EB染色法の応用と染色結果の数値化の検討

○木ノ本雅通・中村玲子（国立予防衛生研究所）

〔目的〕 我々はFDA/EB染色法を抗酸菌の生死鑑別に用いているが、この方法で結核菌の薬剤感受性を迅速に判定することを目的として実験を行った。同時にこの染色結果を数値化する方法を検討した。

〔材料と方法〕 抗酸菌はMycobacterium bovis BCG (日本株、フランス株)、M. avium Minoを用いた。培地はMiddlebrook 7H9を基準とし、他の培地、PBS等についても検討した。抗結核薬はSM ($20, 200 \mu\text{g/ml}$)、INH ($1, 5 \mu\text{g/ml}$)、RFP ($10, 50 \mu\text{g/ml}$)を用いた。FDAは(Fluorescein diacetate)は 5 mg/ml アセトン溶液を -20°C に保存、使用に際してPBSで50倍に希釈した。EB(Ethidium bromide)は 20 mg/ml PBS溶液を凍結保存し、使用時に20倍に希釈した。染色法は菌液・FDA・EBを2:1:1に混ぜ室温で2分間置いて蛍光顕微鏡(ブルーフィルター)で観察した。観察は薬剤添加、非添加の菌液を1日から7日間 37°C で培養したものを染色して行った。死菌のコントロールにはBCG加熱死菌を用いた。蛍光強度の測定に、顕微鏡写真自動撮影装置の表示を利用した。菌数を一定にし、生菌と死菌の混合割合を変えて、至適撮影時間の表示を読み、これを強度の逆数とした。〔結果〕 SM、INH、RFPを添加した培地中では、BCGは4~7日ではほぼ100%が赤く染まる菌となった。薬剤非添加の標本は7日後でも緑色に染まる生菌と赤く染まる死菌が存在し、薬剤添加の菌と明らかな差があった。自動露出装置による蛍光強度の表示は、生菌100%で最小、死菌100%で最大となり、生菌と死菌の割合を買えたとその比に応じた値を示し、この方法による数値化の可能性が示唆された。〔結論〕 FDA/EB染色により結核菌の薬剤感受性を早期に検出することができた。また、生菌・死菌の割合を数値化することの可能性が示された。

A-II-24

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

○重藤えり子(国療広島病)・田坂博信(広島大細菌)

〔目的〕 培地中に分泌された α 抗原を検出して結核菌増殖の指標とする結核菌薬剤感受性検査の有用性を検討した。〔方法〕 MBチェックシステム、または小川培地上の菌をMiddlebrook 7H9 培地に移して培養し $OD_{650nm}=0.2$ 前後になった菌液各 $0.1ml$ を、抗結核剤含有培地として 7H9培地 $4ml$ に各々INH 0.2 mcg/ml, RFP 2.0 mcg/ml, EB 7.5 mcg/ml, SM 6.0 mcg/ml を加えたものに接種した。対照は薬剤を含まない 7H9培地に前記の菌液とその 100倍希釈液 $0.1ml$ ずつを加えた 2種または50倍希釈液 $0.1ml$ を加えたものとした。判定は希釈液の濁りが肉眼的に認められる様 ($OD_{650nm}=0.1$ 以上になった時点で行った。逆受身ラテックス凝集反応: 抗 α 抗体感作ラテックス (0.5%ラテックス(SDL 48GE)に等量の精製ウサギ抗 α 抗体 $20mcg/ml$ を結合させた後、BSA でblockingを行ったもの) $25\mu l$ と抗原液 $25\mu l$ を96穴のmicroplate (V型) 上で混和し室温に 8時間以上放置後、凝集の有無を観察した。判定は対照の 100倍希釈液と同等以上、または50倍希釈液より 1段階希釈以上で凝集がおこったものを陽性とした。〔成績〕 普通法での感受性菌35株、耐性菌42株についての結果を得た。判定は前培養と感受性試験をあわせて大半が 2週以内に行えた。従来法感受性菌のうち本法で耐性と判定されたものが 9株13薬剤(S 1, H 1, R 4, E 1, SHR 1, HER 1)あった。普通法耐性菌のうち本法でも耐性と判定されたのはSM 6株中 2株、INH 36株中23, RFP 35株中27, EB12株中 7であった。本法だけで耐性と判定されたのはSM 4, EB 2であった。〔考案〕 異なる方法で得られた薬剤感受性試験の結果をそのまま比較することはできないが、単純に集計すれば INH, RFP, EB については比較的高い一致がみられた。SMについては一致率は低かった。なお、検査者等による結果のばらつきがあり、非特異凝集反応や検査手技、凝集の読みの不安定性等の要因が考えられ更に検討が必要である。しかし本法では従来法と比べ検査期間の大幅な短縮が望めること、BACTEC法と異なり非放射性であることから、結核菌薬剤感受性試験としての有用性は高いと考えられる。

B-II-15

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 —— 第二報 大量菌感染モデル系に対する短期治療と延命効果(続)

○土井教生・真田 仁
(結核予防会 結研 生化学)

〔目的〕 昨年度発表した「定量的経気道感染モデル (IT)」を適用して、実験的マウス肺結核症に対する KRM-1648化合物 (KRM), rifampicin (RFP), rifabutin (RFB) 3薬剤の、短期間・単剤投与による延命治療効果を追究した。

〔方法〕 (1) マウス: BALB/c 6週令♀。(2) 感染菌: 牛型結核菌 *M. bovis* Ravenel 株 10^6 CFU/マウス。(3) 薬剤濃度: KRM 20, 60, $200\mu g$ /マウス/day, RFB 20, 60, $200\mu g$ /マウス/day, RFP 60, 200, $600\mu g$ /マウス/day の各3濃度。(4) 感染実験系: ITモデル系を同時並行で実施した。(5) 投薬治療: 各治療群とも1群12匹とし、菌感染後8日目から10日間、連続で経口投与した。この内 各治療群の2匹ずつを感染後20日目(治療終了後3日目)に剖検し、肺内菌数CFUを培養算定した。

〔結果〕 (a) マウス平均生存日数: KRM 20, 60, $200\mu g$ で 31.8 ± 2.2 , 76.8 ± 8.9 , 129.5 ± 14.2 日; RFB 20, 60, $200\mu g$ で 27.1 ± 1.5 , 36.3 ± 2.0 , 44.5 ± 2.1 日; RFP 60, 200, $600\mu g$ で 20.6 ± 1.7 , 50.0 ± 4.9 , 58.8 ± 4.2 日。無治療対照群は 15.4 ± 0.9 日。結果, $10mg/kg/day$ 相当の $200\mu g$ 投与群での3薬剤の比較において KRMはRFPの約2.6倍, RFBの約3倍弱に達する長期の延命治療効果を示した。(b) 治療終了直後の LogCFU/肺: 治療開始直前(感染後7日目)の無治療対照群の LogCFU/肺 = 5.90 に対し, KRM 20, 60, $200\mu g$ で 6.37, 4.31, 3.45; RFB 20, 60, $200\mu g$ で 6.77, 6.00, 5.67; RFP 60, 200, $600\mu g$ で 7.48, 6.00, 5.06。結果, RFP と RFB は 1/10以内のCFU減少に留まったが, KRM は LogCFUで -2.45, 1/100以下まで肺内菌数減少を達成した。肺に対する治療効果ではKRMが最も優れ、次いでRFBがRFPより僅かに勝っていた。

〔考案〕 肺組織での薬剤濃度において、3薬剤の中で必ずしも高値を示すとは言い難い KRM化合物が実験的マウス肺結核症に対して優れた治療効果を示した今回の成績は、この化合物が非常な難水溶性であることから、血球との親和性、特にM ϕ に効率的に摂り込まれる可能性の高いことを示唆している。

B-II-16

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 — 第三報 臓器の種類により異なる治療効果

○土井教生・真田 仁
(結核予防会 結研 生化学)

〔目的〕 投与薬剤の体内分布では、薬剤および臓器の種類の違いにより著明な濃度差が認められる。KRM-1648化合物(KRM), rifampicin(RFP), rifabutin(RFB)の実験的マウス結核症に対する *in vivo* 抗菌力を、異なる臓器内での菌数の消長を経時的に追跡することにより比較評価した。

〔方法〕 (1)マウス: BALB/c 6週令♀。(2)感染菌: 結核菌 *M. tuberculosis* Kurono 株 10^6 CFU/マウス。(3)薬剤濃度: KRM 60, 200 μ g; RFP 200, 600 μ g; RFB 60, 200 μ g/マウス/dayの各2濃度。(4)感染実験系: 定量的経気道感染モデル系(IT), 尾静脈感染モデル系(IV)を同時並行で実施。(5)投薬治療: ITとIV両実験系とも、感染後11日目から10日間連続で経口投与した。(6)生菌数算定: 無治療対照群のITは1・10・19日, IVは1・10・23日目; 投薬治療群は感染後23・40・60日目に各3匹ずつを剖検し, IT系の肺, IV系の肺・肝・脾臓を対象に臓器内CFUを培養算定した。

〔結果〕 (a) IT肺: 対照群10日目のLogCFU=6.57に対し, 23日目の200 μ g投与群はKRM 4.43; RFP 5.92; RFB 6.04。この後40~60日迄各治療群は長期の横這い傾向を持続した。(b) IV肺: 10日目のLogCFU=6.07に対し, 23日目の200 μ g投与群はKRM 4.40; RFP 5.81; RFB 5.86。投薬終了後, 治療群は60日迄急速な再増殖を持続。(c) IV肝: 10日目のLogCFU=6.32に対し, 23日目の200 μ g投与群はKRM 5.01; RFP 5.82; RFB 5.12。投薬終了後も治療群はCFUの漸減傾向を持続した。(d) IV脾: 10日目のLogCFU=6.05に対し, 23日目200 μ g投与群はKRM 4.62; RFP 5.64; RFB 4.66。

〔考案〕 各薬剤, 各臓器に特徴的な治療効果の傾向が認められ, 特にIT肺とIV肺では, 投薬終了後の菌の増殖過程が全く異なる推移を示した。また, 臓器内薬剤濃度の高低と当該臓器における薬剤の治療効果の良否では必ずしも相関を認めなかった。

〔結論〕 3薬剤の治療効果の優劣は, IT肺・IV肺ともにKRM>RFP \geq RFB; IV肝KRM \geq RFB>RFP; IV脾KRM \geq RFB>RFP。

B-II-17

ベンゾキサジノリファマイシン系薬剤KRM-1648の *in vitro*並びに *in vivo*抗結核菌活性

○平田哲夫, 斎藤 肇, 佐藤勝昌, 富岡治明
(島根医大, 微生物・免疫), 日高隆義(鐘淵化学工業, 生化学)

〔目的〕 KRM-1648の結核菌に対する *in vitro*並びに *in vivo*抗菌活性を検討する。

〔方法〕 (1)MIC測定法: BACTEC 460 TB System。(2)MBC測定法: 0.05%Tween 80加Kirchner培地にてMIC判定後, CFUを測定してMBCを決定。(3)J774.1細胞内被食食菌に対する薬剤の抗菌活性: 供試菌の 3 H-glycerolの取り込み量で測定。また, cytokine(CK)処理細胞についても同様に検討。(4)治療効果: [実験1]感染の翌日よりKRMあるいはRFPの0.4mgを1日1回, 週6回, 8週間経口投与後, 肺の肉眼所見及び肺, 脾内CFUを検討。[実験2]感染後, 上記と同様, KRMあるいはRFPの0.1, 0.2及び0.4mgを8週間投与し, 投薬中止後の動物の生死を観察。

〔結果〕 (1)MIC: 臨床分離株(30株)に対するKRM並びにRFPのMIC₅₀はそれぞれ0.016, 4 μ g/ml, MIC₉₀はそれぞれ2, >128 μ g/mlであった。(2)MBC: KRMのMBC/MIC比はRFPと同様2~1であった。(3)J774.1細胞内被食食菌に対する抗菌活性: RFP低度耐性倉田株(MIC=8 μ g/ml)に対するKRMの抗菌活性はRFPよりも強かったが, RFP高度耐性渡辺株(MIC>128 μ g/ml)に対してはKRMも無効であった。(4)CK前処理細胞内非食食菌(倉田株)に対する抗菌活性: IFN- γ 処理細胞にKRMを添加することにより, 各単独時におけるよりも抗菌活性は上昇したが, RFPにはそのような働きはなかった。同様の効果はTNF- α 並びにIL-2の場合にもみられた。(5)治療効果: [実験1]RFP感受性藤井株(MIC=0.063 μ g/ml)ではRFP, KRMとも優れた効果がみられ, その程度はKRM>RFPであった。RFP低度耐性倉田株ではKRMのみに優れた効果がみられたが, RFP高度耐性渡辺株ではKRMも殆ど効果は認められなかった。[実験2]感染24週後ではRFP低度耐性倉田株感染マウスの対照群は80%死亡, RFP投与群は40~100%が死亡, KRM投与群ではその0.1mg投与群(40%死亡)を除いて0.2並びに0.4mg投与群とも全例生存した。

〔考案〕 KRM-1648はRFP感受性並びに低度耐性結核菌に対してRFPよりも優れた *in vivo*治療効果を示したが, RFP高度耐性株に対するそれは期待できなかった。この効果は薬剤の直接的作用の他に, CKとの協同作用もその一因をなしているかも知れない。

B-II-18

PZAの肝機能障害について

○和田雅子・吉川正洋(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(結核予防会複十字病院)

〔目的〕日本においてPZAを含んだ6カ月の短期化学療法の導入を妨げている原因であると考えられるPZAの肝機能障害について研究した。

〔方法〕1991年1月から1992年12月までに本院で治療を受けた初回治療肺結核患者を対象とし、治療開始前と治療中に肝機能検査を行い、その結果を検討した。

〔結果〕この期間の初回治療肺結核患者は422例あり、そのうちPZAを含んだ治療を開始された例は198例であった。このうちPZAを規程の2カ月間使用出来なかった例は、転院3例を除くと29例であった。6例は治療開始時重症の為に治療中に死亡した。肝機能障害のためにPZA投与が中止された例は20例であった。発熱のため中止が2例、その他が1例であった。肝機能障害の程度は血清のGOTあるいはGPTの最高値が100IU/ml以下で中止された例が4例、100から150IU/mlで中止された例が3例、200IU/ml以上で中止が13例であった。最高値は84歳のGOT2832IU/mlであった。肝機能障害があったがPZAを2カ月間使用出来た例は38例であった。その血清のGOTあるいはGPTの最高値が100IU/ml以下28例、100IU/ml以上例は10例であった。最高値は29歳のGPT値344IU/mlの例であった。治療開始時肝機能障害がありPZAが使用された例は、15例あった。開始時のGOT値あるいはGPT値が100IU/ml以下の例は11例、100IU/ml以上の例は4例であった。最高値は23歳の132IU/mlであった。使用中の最高血清GOT値あるいはGPT値は100IU/ml未満が6例、100IU/ml以上が6例、使用中に正常化した例が2例みられた。

〔結論〕PZAによる肝機能障害は高齢者では、血清トランスアミナーゼ値は非常に亢進している例がみられたが、予後に影響を与える程のものではなかった。またPZAの継続か中止かの判断は主治医に任せていたので、中止された例の中には継続使用可能例もあったものと思われる。

B-II-19

Pyrazinamide類縁体の *in vitro*におけるミコバクテリア抗菌活性—第2報

○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)は結核症に対して有効な薬剤であるが、肝傷害・高尿酸血症などの副作用の頻度が高いという欠点もある。しかし、最近のRFP, INHを含む多剤に耐性の結核菌による結核症やAIDSの流行に伴う *M. avium* complex(MAC)感染症の治療のために、PZAよりも優れ、MACにも有効な薬剤の開発が強く望まれている。我々は前年の結核病学会総会において、39種類のPZA類縁体の抗ミコバクテリア活性についてのスクリーニングテストの結果を発表したが、今回はそのうち有望と思われた化合物について、さらに検討した結果を報告する。

〔方法〕用いた菌種は *M. intracellulare*, *M. avium*, *M. tuberculosis*で、それぞれ標準株と臨床分離株について検討した。凍結保存菌液をMiddlebrook 7H9液体培地で一代培養し、濁度を調整して実験に用いた。薬剤添加および非添加のpH 6.0 7H9液体培地での濁度を比較した(静菌の活性)。

薬剤濃度は *M. intracellulare*および *M. avium*に対しては200 µg/ml、*M. tuberculosis*に対しては100 µg/mlとした。7H9液体培地に *M. intracellulare*は1週、*M. avium*は2週、*M. tuberculosis*は3週培養したのち液体培地を10倍段階希釈し、それぞれの0.1mlを薬剤非含有の1%小川培地に培養し3週および4週後に集落数を算定した(殺菌の活性)。

〔結果と考察〕

1. 薬剤のうちには、同一菌種内の菌株によって抗菌活性の違うものがあった。
2. 静菌的活性のみを示す薬剤と殺菌的活性を示すものとにスクリーニングされた。
3. MACのうちでは、一般的に *M. intracellulare*のほうが *M. avium*よりも薬剤感受性が高い傾向がみられた。
4. Pyrazine thiocarboxamide(34), N-hydroxymethyl pyrazine thiocarboxamide(35), Pyrazinoic acid pivaloyloxymethyl ester(17), Pyrazinoic acid n-octyl ester(18)などの薬剤は有望な薬剤と思われ、動物の薬剤耐性を検討し、動物感染実験を計画したい。

B-Ⅱ-20

ニューキノロン剤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・神坂 謙
竹内 誠・岡田千春・三島康男・宗田 良
高橋 清・木畑正義・藤田裕子 (国療南岡山病)

〔目的〕ニューキノロン剤の抗酸菌感染症に対する有用性を推定すべく *in vitro* 抗菌活性について検討した。

〔方法〕(1) 菌株：当院保存菌株のうち、*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* Subsp. *abscessus*, *M. chelonae* Subsp. *chelonae*それぞれ15株を感受性試験に用いた。なお、*M. avium*と *M. intracellulare*はDNA probe testにより同定を行った。なお、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) 薬剤: ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX), levofloxacin (LVFX) を用いた。

(3) 薬剤感受性試験: 7H9 broth中37°CでOD_{540nm}=0.1に達した培養菌を滅菌精製水で10⁶CFU/mlになるように調整し、その5μlを薬剤(50~0.1μg/ml)を含有する7H11寒天培地にspotし、37°C (*M. chelonae* Subsp. *chelonae*は33°C) 5%CO₂環境下で遅発育菌は14日間、迅速発育菌は7日間培養後にMICを判定した。

〔成績〕諸種抗酸菌に対するOFLX, CPFX, SPFX, LVFXのMIC₉₀ (μg/ml)はそれぞれ、(1) *M. tuberculosis*: 0.78, 0.39, 0.2, 0.39 (2) *M. avium*: >50, 50, 6.25, >50 (3) *M. intracellulare*: >50, >50, 12.5, >50 (4) *M. kansasii*: ≤0.1, 0.39, ≤0.1, ≤0.1 (5) *M. fortuitum*: 0.78, 0.2, 0.39, 0.39 (6) *M. chelonae* Subsp. *abscessus*: >50, >50, >50, >50 (7) *M. chelonae* Subsp. *chelonae*: 50, 6.25, 50, 25であった。

〔考察〕今回検討したニューキノロン剤は *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*に対して優れた *in vitro* 抗菌活性を有していたが、特にSPFXの抗菌活性が強力であった。また、SPFXは *M. avium*に対しても良好な抗菌活性を有していた。

B-Ⅱ-21

諸種抗菌剤に対する *Mycobacterium avium* (MA) と *Mycobacterium intracellulare* (MI) の感受性の相違

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

〔目的〕MA, MIの諸種抗菌剤(抗結核剤, ニューキノロン剤, ニューマクロライド剤)に対する感受性について検討した。〔方法〕(1) 菌株: DNA probe testにより同定されたMA, MIそれぞれ22株を用いた。なお、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) 薬剤: 抗結核剤としてRFP, SM, INH, EB, KM, EVM, CS, KRM-1648, ニューキノロン剤としてofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX), levofloxacin (LVFX), ニューマクロライド剤としてclarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM)を用いた。(3) 薬剤感受性試験: 7H9 broth中37°CでOD_{540nm}=0.1に達した培養菌を滅菌精製水で10⁶CFU/mlになるように調整した。その希釈菌液の5μlを50~0.39μg/mlに至る2倍階段希釈の薬剤含有7H11寒天培地にmicroplanterを用いて接種し、37°C 5%CO₂環境下で14日間培養後にMICを判定した。

〔成績〕MA, MIに対する諸種抗菌剤のMIC₉₀ (μg/ml)はそれぞれ、RFP: >50, 50, SM: >50, >50, INH: >50, 50, EB: 50, 25, KM: >50, 50, EVM: >50, >50, CS: >50, >50, KRM-1648: 0.05, 0.05, OFLX: >50, >50, CPFX: 50, >50, SPFX: 6.25, 12.5, LVFX: >50, >50, CAM: 12.5, 6.25, RXM: >50, >50であった。

〔考察〕MIC₉₀のみでみる限りMAとMIの間に諸種抗菌剤に対する感受性の差を認めた。すなわち、MAはMIよりもニューキノロン剤に対して感受性があり、MIはMAよりもニューマクロライド剤に対して感受性を示したが、抗結核剤に対しては差を認めなかった。

B-II-22

M. avium complex (MAC) 症における Clarithromycin (CAM) 投与時の免疫学的効果について

○玉置伸二・竹中英昭・神田英雄・北村和道（星ヶ丘厚生年金病院）村川幸市・田村猛夏・丸谷正実・宮崎隆治（国療西奈良病院）友田恒一・米田尚弘・成田亘啓（奈良県立医科大学第二内科）

【目的】 MAC症はMAC自身が多剤耐性である上感染した宿主の局所及び全身防御機構の低下が存在し難治性感染症の一つとして知られている。近年マクロライド系のCAMが開発されMACに対し低いMICを示し臨床的にも有効例が報告されている。一方CAMは抗菌活性だけでなく生体に対し免疫賦活作用を持つことが知られている。今回我々はMAC症におけるCAMの生体に対する作用を検討したので報告する。

【対象】 活動性MAC症（未治療例）3例、CAM以外の抗結核薬投与で排菌陰性化が3カ月以上持続した治療例4例、抗結核薬3カ月以上投与しても排菌減少が見られずCAMを4カ月以上投与したものをCAM投与例6例とした。この6例は全例排菌陰性化には至らなかったが排菌減少または自覚症状の改善を認めた。全例全身性基礎疾患のない症例を対象とした。

【方法】 以下の項目について検討を行った。

- 1) IL-2産生能(U/ml):末梢血単核球を分離しConAで刺激し上清中のIL-2をRIA法で測定
- 2) IL-2反応性(CPM):末梢血単核球を分離しConAで刺激しIL-2に対する反応を³H-TdRの取り込みで評価
- 3) IL-2受容体(%):末梢血単核球を分離しConAで刺激しIL-2受容体モノクローナル抗体を用いて測定
- 4) NK細胞活性(%):末梢血NK細胞を分離し標的細胞(K-562)に対する障害性を活性値として算出

【結果】

- 1) 治療例は未治療例に比べいずれの活性も高い傾向にあった。
- 2) CAM投与例では未治療例に比べIL-2反応性、IL-2受容体、NK細胞活性が高い傾向にあり、特にIL-2反応性は有意(P<0.05)に亢進していた。NK細胞活性は治療例に比べてもさらに亢進している傾向にあった

【結論】 CAMはMAC症に対し排菌の減少自覚症状の改善に留まる症例に対しても治療例と同程度までまたそれ以上のIL-2-NK細胞系の賦活化が認められ、CAMは宿主の防御機能の改善に有効であると考えられた。

B-II-23

非定型抗酸菌症に対するEM, CAM療法の評価

○倉島篤行, 永井英明, 毛利昌史 (国療東京病院)

【目的】 非定型抗酸菌症に対し、新たなマクロライド系抗菌剤による治療の期待がもたれているが、他方DPBに対してEMが抗菌効果によらず著効を示すことが知られている。我々は、「慢性気管支炎型」非定型抗酸菌症に対しEMが気道環境改善を通じて有効なのかどうか評価を明らかにし、次に新たに登場したCAMの臨床効果を検討した。

【対象】 国療非定型抗酸菌症共同研究班診断基準に合致する「慢性気管支炎型」非定型抗酸菌症にEM400mg/日を6ヶ月以上投与した12例を対象とし、またCAM1200mg/日を従来治療に重ね6ヶ月以上投与した3例を検討した。

【方法】 8週培養の結果をコロニー数で定量化しプロトコール開始前3ヶ月の平均菌量を100%として以後6ヶ月間の菌量を相対評価しresponse rateとし「慢性気管支炎型」非定型抗酸菌症でのEM投与群12例と通常抗結核剤投与群30例との比較検討を行った。またCAM1200mg/日群の臨床経過を検討した。

【結果】 EM投与群のresponse rateは164.7%であったのに対し抗結核剤投与群のresponse rateは22.2%でEMによる気道環境改善を通じての非定型抗酸菌症治療の効果は否定された。またCAM1200mg/日投与は軽症例には効果を期待できたが、重症例には無効であった。

B-II-24

抗cord factor抗体による結核の血清学的診断とその評価—血清の反応多様性

○矢野郁也・潘 炯偉・韓 由紀・岡 史朗
(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・佐藤征二(協和メディックス研)

結核の血清学的診断法は、従来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 (TDM)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、特に活動性結核の迅速診断に有用であることを報告してきた(He Hua et al. FEMS Microbiol. Immunol. 1991及びMaekura et al. Amer. Rev. Res. Dis., 1993他)。前回の本学会では抗TDM抗体の検出に最も好ましい抗原はM. tuberculosis H37Rv株より抽出したTDMであり、M. tuberculosis AOYAMA B株よりのTDMは若干反応性が劣ることを報告した。今回患者血清多数例について各種TDMに対する反応性を比較したところ、患者血清には各種TDMに対して反応性の異なる少なくとも2種以上の抗体が産生されており、感染菌も抗原的に不均一であることが推測された。[方法] 各種cord factorの調製はM. tuberculosis H37Rv株、M. tuberculosis AOYAMA株、M. smegmatis ATCC株その他の菌株より前報に従い抽出し、silica gel TLCによりTDM (trehalose 6,6'-dimycolate)を精製した。抗TDM抗体の検出は既報の通りmicroplate ELISA法により行い160倍希釈血清のO. D. 値を抗体価として測定した。又各TDM(又はTDM画分)を用いて抗体の吸収試験を行い、吸収前後の各抗原に対する反応性を比較して複数抗体の存在を検討した。[結果] 活動性(排菌陽性)結核患者の血清は、上記ELISA法によりM. tuberculosis H37Rv TDMに最も反応性が高く、又患者血清中で高い陽性率を示した。患者血清には各種TDMに対する反応のしかたに3つのtypeがあり、Rv TDM及び青山B TDMに対する2種類の抗体をもつと考えられるもの、Rv TDMでほとんど完全に吸収される場合、及びAOYAMA B TDMでほとんど完全に吸収される場合があることが判った。このことから、結核患者血清抗TDM抗体には、Rv TDM及びAOYAMA B TDMの共通部分を認識している抗体と、H37Rv TDMのみを特異的に認識している抗体の少なくとも2種の抗体が存在し、患者により各々の比率が異なることが予想された。最近RFLP法等により人型結核菌の遺伝的不均一性が明らかになりつつあるが抗原性についても“heterogeneity”の存在が推測され興味深い。

B-II-25

PVDF膜を用いたDot Blot ELISA法による抗cord factor抗体の検出と結核の簡易迅速診断

○韓由紀・岡史朗・矢野郁也(大阪市大・医・細菌)、前倉亮治、伊藤正巳、中川勝、矢野三郎(国立刀根山病院)、板垣正、丸本一彰、末広健(日本バイオラッドラボラトリーズ)

[目的]先に我々は、結核菌の最も特徴的な細菌膜表層成分であるcord factor(trehalose 6,6'-dimycolate)を抗体とするELISA法で患者血清中の抗cord factor抗体を測定することにより活動性結核の迅速診断が可能であることを報告した(He et al. 1991, Maekura et al. 1993)。この方法はDNA hybridization法と併せて新しい結核診断法の一つとして有用と考えられるが、従来のmicroplate ELISA法では多量の抗原を必要とするばかりでなく、microplate readerを始めとする測定装置の常備が必要である。そこで我々は更に簡便化するための方法としてPVDF膜に固定化した抗原にたいする抗体の結合をImmuno-blotにて測定するための方法をELISA法で検討した。

[方法]抗原としてM. Tuberculosis H37Rv, M. Tuberculosis AOYAMA B, M. smegmatisより抽出したcord factor(trehalose 6,6'-dimycolate, TDM)及びtrehalose 6-monomycolate, TMM)を用い、バイオ・ラッド社製PVDF膜をプロット用膜として、抗原各1 μ gをプロットしたのち1%Tween 20含有トリス緩衝液で洗浄、乾燥後保存した。イムノプロット膜を平衡化し、200倍希釈血清10 μ lを加えて37 $^{\circ}$ C1時間インキュベート後、二次抗体として家兎抗ヒトIgGアルカリホスファターゼ標識抗体を加え30分放置後基質(BCIP及びNBT)を加えて10分後に洗浄乾燥を行って発色を観察した。

[結果及び考察]マイクロプレートELISA法で発色の見られた結核患者(スミア陽性)血清(30例)は、イムノプロット法ですべて陽性を示し、特にM. tuberculosis H37Rv TDMに対して強い発色を示した。これに対して健常者血清は総て陰性でマイクロプレートELISAとよく一致した結果が得られた。またM. tuberculosis AOYAMA B株より得られたTDMはH37Rv株の場合より反応性が低く、M. smegmatis TDMも反応性がやや低かった。H37Rv株より得られたTMMは殆ど反応性を示さず、プレートELISA法でみられた結果よりさらに明確に抗原特異性が認められた。このことからPVDF膜を用いたDot Blot ELISA法はmicroplate ELISA法の簡便法として結核の迅速診断法として利用できるものと考えられる。

B-II-26

抗cord factor 抗体検出ELISA法におけるミコール酸 subclassの反応性比較について

○潘 炯偉・上田定男・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)

結核菌の最も特徴的な細胞壁成分であるcord factor(TDM)に対する抗体の検出が結核の迅速の血清学的診断法に有用であることは既に報告してきた(He Hua et al. FEMS Microbiol and Immunol. 1991, 及びMaekura et al. Amer. Rev. Resp. Dis. 1993)。抗TDM抗体の特徴は、cord factorの糖部分のみならずミコール酸部分に対しても特異的な反応性を示すことであり、subclassや炭素鎖長及び α 側鎖の異なるミコール酸を認識して反応性に差が生ずるものと考えられるが、天然のcord factorはミコール酸に関しては不均一であるためにこの詳細は明らかでない。我々はcord factorに含まれるミコール酸のうち、どのsubclassのものが最も高い反応性を示すかを知る目的でM. tuberculosis H₃₇Rv株及びAOYAMA-B株より得られたミコール酸(α -、methoxy-及び keto-)について抗体との反応性を調べたところ、これら三者の間に著しい反応性の差があることが見出されたので報告する。

方法: 抗原としてのcord factor (trehalose 6,6'-dimycolate)はM. tuberculosis H₃₇Rv株及びAOYAMA-B株死菌体より常法に従い抽出し、TLCで精製したのちELISA抗原として使用した。ミコール酸の各subclassは菌体(又はcord factor)よりアルカリ水解により遊離させ、メチルエステルとしたのちsilica gel TLCの多重展開(又は二次元展開)により α 、メトキシ及びケトミコール酸を精製した。各々の構造はFAB/MS分析により疑似分子量を測定して炭素数及び二重結合数を同定した。抗体は結核患者抗TDM抗体のうちmicroplate ELISA法で高値を示すものの中からミコール酸メチルエステルにも反応するものを選び出し、各ミコール酸subclassメチルエステルとの反応性を検討した。

結果: 結核患者血清中には、cord factor(TDM)は勿論、trehalose monomycolate (TMM)に対しても高い反応性を示すものが認められるが、これらの中には更にM. tuberculosisのミコール酸メチルエステルにも反応性を示すものが存在する。今回H₃₇Rv株及びAOYAMA-B株のミコール酸について、抗原量0.63-10 μ g、抗体希釈20倍から640倍迄の範囲で比較したところ、三つのsubclass中、メトキシミコール酸(C₇₈₋₈₄)が最も反応性が高く、 α -ミコール酸(C₇₈₋₈₈)がこれに次ぎ、ケトミコール酸(C₉₇₋₉₉)は反応性が低かった。このことから cord factor自身の反応性の違いがミコール酸subclass組成の違いによることが推測された。

B-II-27

肺結核患者における、抗原の違いによる抗Cord-factor(CF)抗体血清診断の検討

○前倉亮治、中川 勝、平賀 通、伊藤正巳、矢野三郎(国療刀根山)、Pan Jiong-wei、韓 由紀、岡 史朗、矢野郁也(大阪市大細菌)、河野弘明(協和メデイクス)

(目的) H₃₇RVより精製したCord factor (CF)を抗原とした抗CF抗体による肺結核症血清診断の有用性については過去に報告してきた。今回は抗CF抗体測定キットを開発するにあたり、より安全にまた容易に抗原を得るために、結核菌青山B株とM. smegmatisより精製したCFを抗原として用い、血清診断が可能か否かを検討した。

(方法と対象) 肺結核症により入院し経過が追跡可能であった25例と健常者32名について、抗原の異なるCFを用いてELISA法により血清中の抗CF抗体価を測定した。

(結果) H₃₇RV、青山B株およびM. smegmatisを抗原として用いた場合、血清中の抗CF抗体価は肺結核患者で各抗原とも健常に比して有意に高値を示した。入院後2ヵ月後の抗CF抗体価では、M. smegmatisのCFを抗原とした値は、H₃₇RVのCFを抗原とした時よりも有意に低値を示した。H₃₇RV、青山B株、M. smegmatisのCFを抗原としたときの健常人の抗CF抗体価はそれぞれ0.072+0.104、0.083+0.19、0.02+0.048 (mean+2SD)であり、これらよりそれぞれのCut-off値を0.176、0.273、0.069とした。これらのCut-off値を用いて、血清診断を行うと、H₃₇RVのCFを抗原とした場合、入院時および入院後2ヵ月後の抗CF抗体価の陽性率が80%96%であったのに対して、青山B株のCFを抗原とした場合、それぞれの抗体陽性率は50%50%であり、M. smegmatisのCFを抗原とした場合も、それぞれの抗体陽性率は46%46%とH₃₇RVのCFを抗原として用いた時よりも低値を示した。H₃₇RVのCFを用いた場合、入院時に抗体価が陰性であっても2-3ヵ月後には陽性に成るが、青山B株およびM. smegmatisのCFを抗原として用いた場合にはこのような結果はまったく認められなかった。

(結論) 血清抗CF抗体測定キットの抗原には、たとえ取扱が難しくまた危険性があってもH₃₇RVより精製したCFが必要であった。また肺結核患者血清中にはH₃₇RVと青山B株およびM. smegmatisのCFと共に反応する抗体と、H₃₇RVのCFのみ反応する抗体が存在するものと考えられた。

B-II-28

MPT64皮膚DTH反応による活動性結核の診断

○芳賀伸治・山崎利雄・中村玲子・永井定（国立予防衛生研 細菌）木ノ本雅通（国立予防衛生研 細菌・血液製剤）

【目的】 これまでのPPDよりさらに高度に精製された蛋白、MPT64を皮膚反応抗原に用いることにより、結核発病者と健康感染者の鑑別、BCG接種者と結核感染者との鑑別を迅速に行うことを目的として動物実験を行ったので報告する。【方法】 モルモットの腹部皮下に 2×10^6 CFUのBCG-Tokyo株、Pasteur株、Copenhagen株生菌をそれぞれ注射し、各免疫群とも注射後7週目にMPT64の0.2 μ g、0.05 μ g、0.0125 μ gを皮内注射し24時間後にその反応値を測定した。これらの各群及び対照群にH37Rv生菌 2×10^3 CFUを免疫20週後に静注challengeした。challenge後2週目にMPT64及びPPDの皮膚テストを行った後、脾臓中のH37RvをTCH含有培地を用いて還元培養し、皮膚テストの成績と比較した。【成績】 免疫後7週目の皮膚反応平均値（mm）は、BCG-Tokyo株では、MPT64 0.2 μ g 19.4、0.05 μ g 17.6、0.0125 μ g 14.4 PPD 0.2 μ g 18であった。しかし、Pasteur株及びCopenhagen株では、MPT64は両株ともいずれの濃度でもまったく反応を示さなかった。PPDは18及び19であった。H37Rv challenge後の皮膚反応は、BCG-Tokyo株免疫群ではMPT64及びPPDとも陽性、Pasteur株及びCopenhagen株では、MPT64陰性、PPD強陽性であった。培養菌数はいずれの群でも脾臓100mg中 10^3 CFUで対照群（1 μ CFU）に比べて防御効果が見られた。しかし、Pasteur株免疫動物に1匹だけMPT64陽性例があり、この培養菌数は 2.4×10^4 CFUであった。対照群の皮膚反応はMPT64、PPDともに陽性であった。【考察】 Pasteur株及びCopenhagen株はMPT64産生遺伝子を持たないので、これらの株で免疫された動物はMPT64による皮膚反応を示さない。従って、H37Rvのchallengeに対し防御効果がある場合は、MPT64に対する皮膚反応は陰性で、結核菌の増殖を許す場合は陽性となるのではないか。Tokyo株はMPT64陽性株であるが免疫後15週目にはMPT64皮膚反応は陰転する。この実験でのchallenge後の陽性反応はH37Rvの増殖の結果ではなく、ブースター効果によるものと考えられる。【結論】 MPT64は有効な結核診断抗原になると思われる。現在臨床応用に用いるMPT64の大量精製を始めている。（一部 HS財団の援助による）

B-II-29

DNAハイブリダイゼーション法による抗酸菌種の同定と同定不能菌種の化学分類学的位置づけ

○喬超鷹、西川慶一郎、鶴崎清之、矢野郁也（大阪市大・医・細菌）

東琢朗、藤原貴司、西村治、（大阪血清研究所）

【目的】 抗酸菌菌種の同定は、近年DNA交雑法に基づく分子生物学的方法が主となりつつあるが、これらの方法は既に標準菌種として認められているものについては極めて正確かつ迅速な同定が可能であるが未知の菌種についてはその位置づけが困難である。我々はこれまでDNAマイクロプレートハイブリダイゼーション法で同定不能であった菌種について、抗酸菌に最も特徴的な成分であるミコール酸subclassの薄層クロマトグラフィパターン及びGlycopeptidolipid (GPL) 抗原やPhenolglycolipid (PGL) 抗原のパターンから分類学的位置づけを推測し、既知菌との類縁性を検討した。

【方法】 結核及び非定型抗酸菌症患者から分離した抗酸菌約80株はDDH、マイクロプレートハイブリダイゼーションキット（小林製薬及び極東製薬）によりフォトビオチン法により発色させ、codeに従って菌種名を同定した。ミコール酸のsubclass分析のためには、菌体約10mgを10%KOH-メタノール中、70℃14時間水解したのち酸性下で抽出し、5% H_2SO_4 ベンゼン/メタノール中で90分間100℃メチル化を行い、ヘキサンで抽出後silica gel TLC(hexane-ether, 4:1, v/v)で展開してミコール酸subclass(α 、メトキシ、ケト及びジカルボキシ等)を同定した。MAC complexのGPL抗原の解析は菌体から抽出した脂質を弱アルカリ水解後TLC(chloroform-methanol-H₂O, 65:25:4, v/v)で分離し、ゲルから回収後、FAB/MS分析又はアルジトールアセテート分析により糖の組成を同定した。

【結果】 結核又は抗酸菌感染症患者から分離した80種の非定型抗酸菌のうち約70%は*M. avium*又は*M. intracellulare*と同定され、*M. kansasii*、*M. fortuitum*及び*M. chelonae*の順に少なくなり、未同定株は5株となった。これらの菌のミコール酸subclassパターンは α 、メトキシ、ケト又はジカルボン酸からなり、上記の標準菌株が各々特徴的な組成を示すことから、未知菌についても類縁性が明らかとなった。即ち*M. tuberculosis* complex及び*M. kansasii*（光発色性）は、 α 、メトキシ及びケトミコール酸からなり、*M. avium*及び*M. intracellulare*は α 、ケト及びジカルボキシミコール酸から、*M. fortuitum*では α 及びエポキシミコール酸から、*M. chelonae*は α 及び α' ミコール酸からなることから未知菌の位置づけが明らかとなった。DNA交雑法で同定不能の菌株の分類学的位置づけに化学分類学的解析は有用な方法と考えられる。

B-II-30

核酸 (rRNA) 増幅を応用した各種検体からの結核菌直接検出法に関する臨床的検討

○大角光彦・青柳昭雄・豊田丈夫・西尾和三・鈴木浩一・高杉知明・川城丈夫 (国立療養所東埼玉病院) 吉村忠司・宮城千恵子・後藤進 (中外製薬株式会社診断科学研究所)

【目的】 最近結核菌の rRNA を増幅し、臨床検体より直接結核菌を検出する MTD 法 (Gen-Probe Mycobacterium Tuberculosis Direct Test) が開発された。感度及び特異性等について小川培地及び液体培地 (MB チェック) との比較を中心に臨床的検討を行い、その有用性について考察する。【対象・方法】 国療東埼玉病院検査室に抗酸菌検査のために提出された喀痰 133 検体、胸水 2 検体及び BAL 5 検体を対象とし、MTD 法による結核菌検出を試みた。同時に小川培地及び MB チェックによる抗酸菌の検出及び同定を行った。喀痰については同一症例について経時的に MTD 法を施行したのものも含まれる。【結果】 喀痰 133 検体について、小川培地で陰性と判定された 81 検体中 21 検体 (25.9%) MB チェックで陰性と判定された 74 検体中 17 検体 (23.0%) が MTD で陽性を示した。小川培地及び MB チェックが共に陰性で MTD 陽性の 15 検体は臨床的検討より、微量の結核菌が検体中に含まれていると推定された。小川培地及び MB チェック陽性で、*M. tuberculosis* と同定されながら MTD 陰性の検体が 1 検体存在した。胸水 2 検体について、小川培地では 2 検体とも陰性、MB チェックでは 1 検体陽性、MTD においては 2 検体とも陽性を示した。BAL 5 検体については、小川培地及び MB チェックでは全て陰性であったが、MTD で 1 検体陽性を示した。MTD でのみ陽性となったこれらの症例は臨床的に結核症として矛盾しなかった。【結論】 rRNA を増幅し DNA プローブを用いた HPA 法により臨床検体中の結核菌を直接検出する MTD 法は感度及び特異性に優れ、また操作法に関しても増幅から検出に到る全行程が一本の試験管で行えるため、汚染も少なく手技も容易である。MTD が臨床に応用されれば、結核の診断の精度がより向上すると考えられる。

B-II-31

結核菌 PCR 法の当科およびフィリピンでの検討

長崎大学第 2 内科: ○宮崎義継、大野秀明、小川和彦、橋本敦郎、朝野和典、賀来満夫、古賀宏延、河野 茂、原 耕平

【目的】 われわれは、高感度かつ迅速性に優れた PCR 法を用いた結核菌の検出が、臨床的に有用であることを報告してきた。また、本邦との社会的状況の違いから、患者の重症度や検体の種類など、臨床的な側面が異なると思われるフィリピンにおいても、PCR 法の有効性について検討を行う機会を得たので、当教室の成績との比較を含め報告する。

【方法】 検体からの DNA 抽出は、煮沸した後、バッファー内で溶菌し、フェノール/クロロホルム処理により蛋白を除去し、エタノール沈殿により DNA を抽出し PCR に供した。増幅の条件は、38kDa 蛋白をコードする遺伝子の 418bp をまずターゲットとし、次にそのなかの 322bp を増幅する nested PCR を使い、温度条件は denature 94°C 1 分、annealing 63°C 1 分 30 秒、extension 72°C 1 分とし、合計 35 サイクルとした。当教室および関連施設の成績は 1990 年から 1992 年 9 月までの 417 検体の成績で、一方、フィリピンの検体は、フィリピン大学総合病院とフィリピン熱帯医学研究所において 1993 年 3 月までに採取され -20°C に冷保されていた 6 検体と、その後 4 月から 7 月の間に新たに採取された 38 検体、計 44 検体であった。

【結果】 臨床検体の種類としては、当科では喀痰、胃液、胸水などの呼吸器系からの検体が多かったのに比し、フィリピンでは、髄液が最も多く、ついで喀痰の順であった。当科の 417 検体の成績は、感度 96.7%、特異性 92% であったのに対し、フィリピンでの成績は感度 76.9%、特異性 93.5% であったが、新鮮な検体での成績は 100% の感度を示した。また、PCR の特異性は両方とも 92~93% であり、塗抹培養陰性の検体のなかの 7~8% が PCR により検出された。

【考案】 古い保存検体が偽陰性であったことから、検体の保存法に関する検討が必要と考えられたが、PCR 法を用いた臨床検体からの結核菌の検出成績は、当科およびフィリピンにおいて、新鮮な検体である限り検体種類の違いに関わらず、培養陰性の検体からも検出可能であり、極めて優れていた。このように、結核菌の PCR 法は、多くの臨床の場で有用であり、今後は一般的な検査法となるものと考えられた。

B-II-32

PCR法が診断に有用であった結核症の検討

○比嘉 太, 普久原 浩, 稲留 潤, 小出道夫,
川上和義, 草野展周, 兼島 洋, 橘川桂三, 斎藤 厚
(琉球大 一内)

〔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, PCR 法の有用性に関する臨床的検討は充分ではない。私達の施設においても結核菌群を特異的に検出する PCR 法による結核症の診断を検討しており, こうした PCR 法が診断に有用であった症例について報告する。

〔方法〕Eisenach らが報告した IS6110 を標的とする PCR 法を行った。本法は *M.tuberculosis* 群を特異的に検出し, 感度は 10 fg であった。臨床検体からの試料作製には常法に従い, フェノール処理, エタノール沈殿による DNA 抽出を行った。従来法による検査も同時に行い, 比較検討した。得られた結果は主治医に報告した。

〔結果〕臨床検体 97 検体 (67 症例) を用いた検討では, 培養検査結果と比較した場合の感度および特異性は各々 94.1% および 91.5% であった。PCR 法陽性であった 11 症例のうち, 10 症例は培養陽性と判明し, 結核確診例であった。他の 1 例も抗結核薬の治療により症状の改善が得られた。PCR 法陰性例には多くの呼吸器疾患が含まれ, 陳旧性肺結核, 活動性肺結核の治療後の症例もこれに含まれた。1 例は結核性胸膜炎の胸水にて PCR 法陰性であり, 偽陰性であった。検査から報告までに要した日数は平均 4.0 日であった。

〔考案〕PCR 法は極めて優れた結核の補助診断法である。本法が早期診断あるいは早期治療に有用であった症例は次の様な症例であった。①胸部レ線像にて結核が疑われるが, 気管支鏡検査にても塗抹陰性。PCR 法陽性により, 治療開始 (再開) し, 後に培養陽性により診断確定した症例, ②胸部レ線上, 結核として非定型な像を呈し, 塗抹も陰性であるが, PCR 法検査にて繰り返し陽性, 治療開始。後に培養 (病理所見) 陽性であった症例, ③患者の免疫能が低下しており, 塗抹陽性であるが, 非定型抗酸菌症と鑑別が重要であり, PCR 法を用いて速やかにヒト型と非定型抗酸菌の鑑別が行えた症例などであった。

C-II-47

最近の高齢者肺結核症の特徴 - 若年者群、死亡症例と対比して

○大滝光生・白石恒明・力丸 徹・市川洋一郎
大泉耕太郎 (久留米大学医学部第一内科)

当科で経験した最近 11 年間 (1981 - 1991) の肺結核症入院患者 376 例 (男性 258, 女性 118) のうち, 0 - 39 歳の若年者群 91 例 (男性 54, 女性 37) と 65 歳以上の高齢者群 125 例 (男性 92, 女性 33) についてその臨床像について比較検討したところ, 高齢者群では, 若年者群と対比して栄養水準 (T.P, A1b, Hb) や PPD 反応の減弱がみられ, 基礎疾患の合併頻度 (47.2%) が高く, 悪性腫瘍が高頻度に見られた (12.8%)。また高齢者群肺結核死亡 6 症例は, 5 例に基礎疾患の合併がみられ, 直接死因は呼吸不全, DIC, 心不全などで, 4 例は基礎疾患の進行増悪のよるものと考えられた。死亡例は若年者群にはみられず, 全例が塗抹排菌陽性 (Gaffky2号 - 7号) であった。以上のことから, 加齢とともに基礎疾患の増加, 栄養水準の低下が進行しており, 高齢者の肺結核発病を促し, 高度重症例のなかに死亡例が出現したと考えられた。

C-II-48

超高齢者肺結核症30例の臨床的検討

○福永秀智・是枝快房・森進一郎・脇本讓二・
岩見文行・廣津泰寛（国立療養所南九州病院）

〔目的〕 平均寿命の伸びと共に超高齢者(80歳以上)の肺結核患者も増加し、治療や管理上無視できないものとなっている。今回30症例の臨床的検討を行ったので報告する。〔対象と方法〕 1988年1月から1993年10月まで活動性肺結核で当院に入院した超高齢者30症例(非定型抗酸菌症3例を含む)を対象とした。男22人、女8人で、平均年齢83.4歳であり、同期間入院患者の6.2%を占めるが、1993年は10.2%と増加している。

〔成績〕 排菌状況は塗抹陽性22例(73.3%)でG3号以上中等度量排菌者は18例と多かった。培養は全て陽性で(+)以上が19例と多量排菌者が多い。薬剤耐性なしが13/24例(54.2%)で、持続耐性排菌者2例、非定型抗酸菌3例以外は治療に支障はなかった。既往肺結核者は11人である。有症状発見者は26例(86.7%)で、発熱が11人と最も多かった。Dr's delayと考えられるケースが5例認められた。合併症は26例と多く、慢性呼吸不全併発7例、老人特有の意欲低下や痴呆症状は5例であった。一方当地方はHTLV-Iキャリアの高浸淫地域であるが、12例中6例(50%)陽性を示したが、末梢血のリンパ球表面マーカーは全て正常範囲内にあった。ツ反は8人中7人が陽性であるがほとんどが硬結は不明瞭であった。胸部X線写真では学会分類でbⅡ₂が13例と最も多く、有空洞例は24例(80%)と高率であった。胸水貯留11例、粟粒結核も1例見られた。治療はINH・RFP・SM(EB)の三者併用が25例に施行された。菌陰性化は治療が十分行われた26例中24例(92.3%)であった。検査成績からみた栄養面の検討では低アルブミン血症は少ないが、コリンエステラーゼの低下が23/26(88.5%)と多いのが注目され、予後は4例が意欲低下などによる全身衰弱で死亡した。

〔結論〕 過去5年間の超高齢者肺結核30症例を検討したが最近増加傾向にあり、HTLV-I陽性者が12例中6例(50%)を占めたのは注目された。全例排菌者であり、多量排菌例が多く、有空洞例24例(80%)と高率であったが、十分に化療が行われた26例中24例(92.3%)が菌陰性化した。栄養状態からは、コリンエステラーゼの低下が88.5%に認められた。死亡は4例で老人特有の意欲低下などが誘因とも考えられた。

C-II-49

高齢者の肺結核症の検討

○坂本恵理子、川辺芳子、町田和子、片山弘文、毛利昌史、片山透（国立療養所東京病院）

〔目的〕 高齢化社会を迎え近年結核においても高齢者の占める割合が増加してきている。今回私どもは、70歳以上の肺結核症例について臨床的検討を行った。

〔方法〕 1989年から1992年までに当院に入院した70歳以上の肺結核患者73例(男性54例、女性19例70~79歳46例、80~89歳26例、90歳~1例)の臨床像について検討した。

〔結果〕 病型はI型3例、II型44例、III型26例で、粟粒結核1例、p112例で全例肺内病変を伴っていた。結核の既往は31例にあり治療歴は21例に認めた。発見動機は、症状あり医療機関を受診した例59例、他疾患治療中発見された例13例で、検診発見は1例のみであった。症状発現から診断までの期間は1ヶ月以内40例、3ヶ月以内10例、それ以上19例であった。73例中48例(66%)が基礎疾患を有し、その内容は糖尿病13例、悪性腫瘍10例等であった。当院入院時痰、胃液等の結核菌塗抹陽性57例、培養陽性69例であり、INH、RFP、EB、SMのいずれかに完全耐性のある症例は5例であった。化学療法は主にINH、RFP、EB、SMの2~4剤で行っており、排菌が陰性化した症例は63例で陰性までに要した期間は1ヶ月24例、2ヶ月25例、3ヶ月10例であった。化学剤の副作用は13例に出現し、内容は肝障害5例、消化器症状4例、皮疹2例、血液障害、発熱、しびれ各1例であった。転機は軽快退院59例、死亡12例、不変1例、自己退院1例であった。死亡12例については11例で合併症を有し、入院後1ヶ月以内の死亡例が6例でいずれも入院時より衰弱の著しい症例であった。いわゆる結核死は7例で、他5例は合併症による死亡であった。

〔考案〕 基礎疾患を伴う症例が多いこと、死亡例が16.5%と多く、特に早期死亡例が多いことが高齢者の肺結核における問題点としてあげられる。高齢者において結核の治療を行う上で、合併症の治療及び全身管理が重要であると考えられた。

C-II-50

糖尿病を合併した肺結核症例最近3年間のまとめ

国立療養所東京病院呼吸器内科

○関良二 川辺芳子 町田和子 田村厚久

長山直弘 倉島篤行 毛利昌史 片山透

〔目的〕 糖尿病は最近では国民病といわれるほどその患者数が増えている。一方、糖尿病患者は肺結核の発症リスクの高い集団とされている。そこで当院での糖尿病合併肺結核患者についてまとめ、その特徴を検討をした。〔方法〕 1990年1月から1992年12月までの3年間に入院した結核菌培養陽性患者のうち、糖尿病（DMと略）を合併した95例と糖尿病を合併していない（非DMと略）460例を対象とし、性別・年齢・結核治療歴・病型・転帰・菌陰性化期間他について比較検討した。〔結果〕 結核菌培養陽性患者のうちDM合併患者の占める割合は17.1%と高率であった。DM患者では男81例、女14例（男：女=5.8：1）と男性に多く（非DMでは男354例、女93例；男女比3.8：1）、平均年齢は57.8才（男56.1才、女65.8才）で、男は40-59才に、女は60-79才に高い分布を示した。一方、非DM患者では平均年齢51.5才（男51.8才、女50.5才）で男女とも20才代にも高い分布があり、二峰性を示した。治療歴ではDM患者で再治療が20例（22%）と多く（非DM15%）特に男に多かった（男19例23%、女1例7%）。病型ではDM患者でI・II型の空洞形成例が多かった（DM81%、非DM70%）。転帰はDM男性で軽快87例、死亡8例に対して、DM女性は全例が軽快した。非DM患者との比較では差はなかった。DM患者の3カ月以内の菌陰性化率は80%で、非DM患者の92%より有意に低く（ $P=0.05$ ）、特に男で低かった（男78.9%、女85.7%）。治療開始後6カ月以上菌陰性化しないDM症例は10例（11%）で、非DM5例（1.3%）より有意に多かった（ $P=0.01$ ）。〔結論〕 糖尿病を合併した結核菌排菌患者は男女間でいくつかの相違が認められた。男性は働き盛りの年代に多く発症し、女性に比べて重症化、難治化しやすい傾向にあった。女性が高齢になって発症することが多く、ほとんどが初発で全例が軽快していた。非DM患者との比較ではDM合併患者で再発例が多く、菌陰性化期間が遅延する傾向がみられ、治療上留意すべきと思われる。

C-II-51

結核の1次予防に関する地域較差の検討

○徳留修身（財団法人結核予防会結核研究所）

〔目的〕 化学予防の対象年齢が拡大され29歳以下とされた1989年を境とするその適用状況の変化と、4歳未満BCG接種率、小学生の「ツ反」成績、若年者結核罹患率等との関連を都道府県別に検討し、地域較差の特徴を把握することを目的とする。〔方法〕 データは年別の保健所運営報告、厚生省人口動態統計、結核登録者に関する定期報告等による。BCG接種率の算出では前年までの3年間の平均出生数を分母とした。また1980年代の各県における上記接種率と小学校1年生の「ツ反」陽性・疑陽性率との積（A）を精度管理の指標として使用し他の指標との関連を検討した。〔成績・考案〕 化学予防の対象年齢が拡大される前の3年間と直後の2年間のデータによると、全国の0-14歳における化学予防の年平均件数は直前を1として0.73（0.24-1.75）と減少しているが化学予防/新登録の比（B）は拡大前の5.9（1.3-14.3）から6.7（1.9-17.8）と変化し、また拡大後の15-29歳における0.23（0.01-0.67）とは著明な開きがみられる。（）内に示すように都道府県による較差も大きい。拡大前を1とした場合の罹患率の比は0-14歳が0.65（0.19-1.71）、15-29歳が0.97（0.45-1.38）であり、特に20歳代では改善が見られない。また新登録の15-29歳/0-14歳の比（C）は7.3（2.4-23.2）から10.9（1.3-30.7）へと増大している。先述の指標Aは拡大前のB、Cと正の相関を示し、拡大前後双方の10-14歳の罹患率と負の相関を示す。15-29歳の化学予防発生率は同年齢の罹患率とは相関せず、拡大前の0-14歳の化学予防発生率と相関する。以上から、BCG接種の精度管理指標の高さと、化学予防の適用頻度は相関し、また一部の年齢の罹患率の低さにも関連している。対象年齢の拡大後も県ごとの化学予防の適用頻度の傾向に大きな変化はない。〔結論〕 化学予防の適用数と同年齢層の新登録患者数との比は0-14歳で17.8と高値を示す県があり、新たに対象となった15-29歳ではこの比が0.01という低値を示す県もある。化学予防の基準の解釈や制度の理解に差があると思われる。小中学生への健康診断に関する法改正が行われたこともあり、各事業の精度管理には一層注意を払うべきであろう。

C-II-52

年少結核患児のツ反の大きさ

○渡辺浩子(慶大小児科) 雄本忠市(国立小児病院)
川崎一輝、杉森光子(慶大小児科) 近藤信哉(都立
清瀬小児病院)

【目的】 年少児のツベルクリン反応(以下ツ反と略す)は年長児よりも小さい印象を受ける。活動性結核と確認されている患児のツ反の大きさについて年齢別に比較検討してみた。

【対象】 1976年1月から1988年12月までの13年間に都立清瀬小児病院に活動性結核として入院した患児312名。

【方法】 ツ反の大きさとしては、発症後初回のツ反の発赤の長径を用いた。対象を(A)0歳(B)1~3歳(C)4~6歳(D)7~9歳(E)10~15歳の5群に分けた。各群について(1)全結核患児

(2)BCG未接種全結核患児(3)BCG接種済み全結核患児(4)初期変化群肺結核患児(5)BCG未接種初期変化群肺結核患児、に分けて比較した。

【結果】 いずれの群でも0歳児のツ反は他の年齢層よりも小さかった。(1)(3)(5)では年齢に比例して大きくなる傾向がみられたが、(2)(4)では(E)でそれよりも年少の層よりも小さくなった。

【考按】 活動性結核患児において0歳児は1歳以上の児よりもツ反が小さかった。このことは0歳児のツ反判定においては基準以下であっても臨床的に慎重に経過観察するべきであることを示唆している。

C-II-53

若年看護婦における就職前後でのツベルクリン反応の変化の検討

○川辺芳子・町田和子・佐藤紘二・福島 鼎・毛利昌史・片山 透(国療東京病)

【目的】 医療従事者は日常結核患者と接することが多く、ハイリスクグループと規定されている。特に看護婦は患者との接触密度が高く、最も感染暴露の機会が多い。感染の状況を評価するのはむずかしいが、今回、就職前後でのツベルクリン反応(以下ツ反と略す)の変化を検討したので報告する。【対象】 当院付属看護学校の卒業生で現在当院に勤務している看護婦のうち、看学1年時のツ反成績の判明している卒業9年目以内の看護婦を対象とした。52名の看護婦で看学1年時と現在(1993年)のツ反を比較検討した。結核病棟勤務者は13名である。卒業後2年目以内が27名、3年目以上が25名であった。【方法】 一般診断用ツベルクリン液(PPDs, 0.05 μ g/0.01ml)を用い48時間後に判定した。ツ反及びBCG歴を聴取した。【結果】

ツ反発赤径は看学1年時は平均19.4 \pm 11.7mmであり、今回は30.0 \pm 18.9mmであった。結核病棟勤務の有無でみると、無群(39名)では20.0 \pm 11.7mmから27.8 \pm 16.3mm、有群(13名)では17.5 \pm 11.7mmから36.8 \pm 23.8mmへと変化した。発赤径40mm以上は看学1年時5名(9.6%)だったが今回は14名(26.9%)であった。発赤径の変化は+10mm以内は31名(59.6%)、+10~30mmは13名(25%)、30mm以上の増加は8名(15.4%)であった。8名のうち結核病棟勤務有り群は4名、無し群は4名であるが、有り群では13名中4名(30.8%)と高率であった。8名中2名は看学1年時BCGを行っていたがBCG翌年のツ反と今回を比較しても30mm以上の増大であった。1名が頸部リンパ節結核を発病し治療した。胸部X-P異常の出現した者はいなかった。【考案及び結論】 ツ反はBCG歴、繰返しによるブースター効果、接種及び判定技術、免疫能等により修飾され判定の評価はむずかしい。看学1年時と今回のツ反成績は19.4 \pm 11.7mmから30.0 \pm 18.9mmへと変化した。特に発赤径30mm以上の増大をみた8名は、感染をうけた可能性があるとして今後慎重な経過観察を要すると考える。

C-II-54

BCGワクチンの規格性と安定性

○岩間健次・渋谷清・戸井田一郎・工藤祐是・澤田哲治
(日本BCG研究所)

〔目的〕 BCGワクチンによる予防接種が結核対策の一環として重要な役割を發揮するためには、常に同一規格の品質の優れたBCGワクチンが安定的に供給されることが大前提である。我が国のBCGワクチンは『生物学的製剤基準』(生物製剤基準)に準拠して製造され、製造所である日本BCG研究所の品質管理部による自家検定と、国立予防衛生研究所による国家検定とを経て市販されている。昭和42年に、BCGワクチン接種法が皮下法から経皮法に切り替えられたのに伴い製造されるようになったBCG80mg及び40mg(湿菌量)を含む集団用BCGワクチンの規格適合性と保存安定性を検討した。今回、『生物製剤基準』に規定された多項目の試験のうち、BCGワクチンの効果と直接的に関連するコロニー形成単位：CFU(生菌単位)の検討を中心とした報告をする。〔方法〕 製品の力価検定：製品ロット毎にランダムに10検体をサンプリングし、各検体毎に 0.5×10^{-4} mg/ml菌液を調製した。この菌液をさらに5倍及び10倍に希釈し、それぞれ0.1mlを1%小川培地に接種し培養後、3週及び4週目の集落数を算定した。その集落数を、 0.5×10^{-4} mg/ml菌液1.0ml中の生菌単位に換算し、10検体の生菌単位の平方根の合計値($\Sigma \sqrt{x}$)と分散(U^2)とを、輿(胸疾 2,45,1958)による検定図にプロットして合否を判定した。保存による力価の推移：製品よりランダムにサンプリングした検体を低温(10℃以下)及び37℃に保存し経時的に生菌単位を測定した。

〔結果〕 (1)80mg及び40mgの両製品とも、導入以来現在に至るまで『生物製剤基準』に定められた基準をすべて満たしていた。(2)BCGワクチンの生菌単位は、凍結乾燥前の湿菌1mgあたり $44.6 \sim 98.4 \times 10^6$ の範囲にあり、製品ロット間のバラツキの小さい優れた規格適合性を示した。また、他国のBCGワクチンと比較してはるかに優れた生菌単位であった。(3)低温長期保存で極めて優れた安定性を示し、10年間保存した場合でも製造直後の約80%の生菌単位が保たれていた。(4)37℃保存での安定性も他国のBCG製品よりはるかに優れていた。

C-II-55

結核対策における保健婦研修(再教育)の検討

○山下 武子・小林 典子
(財・結核予防会結核研究所)

〔目的〕 日本における保健婦の活動は結核対策のなかで重要な役割を果してきた。治療脱落防止の最も効果的な対策は、医療関係者の動機づけにある。当研究所が研修を昭和16年から53年間継続して行ってきた内容について分析し、研修と保健婦活動への動機づけに関して検討を加えたので報告する。〔対象と方法〕 当研究所研修部保健看護学科教務日誌から、研修内容を整理し分析する。及び長期研修卒業生の会報「桐蔭会報」第1号～46号(年1回発行)から、保健婦達が大切にしたもの、研修への思いなど、動機づけとなったとくみとれる言葉を選び分析検討を加える。〔結果〕 ①結核対策における保健婦教育は、国の対策に即して行われていることが分かった。また、研修内容は10年単位で、I期は結核専門看護婦養成、II期は療養所から保健所へ移行期、III期は登録制度による保健所患者管理期、IV期は短期化療と集団検診期、V期は電算化サーベイランスと結核対策特別促進事業期の5つに分かれて特色を示している。②研修終了者は、延28,777人に及んでいる。③結核専門家が講師として研修を担当し、研究所を中心に全員が真剣に取り組んだことが保健婦達に多くの感動を与えている。④研修開始のきっかけの「皇后陛下のお心にふれて働く」ことが心の支えになった。⑤研修終了後に結核予防会総裁秩父宮妃殿下からの「励ましのお言葉」をいただきそれが仕事への意欲と決意につながっている。以上の結果から保健婦達への以下の動機づけがなされている。(1)世の中から結核を自分たちの手でなくす。(2)専門職として人の役に立つ保健婦活動の姿勢を意識する。(3)専門的知識を得たいと知識欲が芽生える。(4)研修で得た知識を仲間や患者・地域の人々に伝えたい意欲が湧く。(5)伝達講習会を開き知識の普及をはかる。(6)研修を終了して、職場で指導的立場に立つ。〔まとめ〕 結核の研修(再教育)が保健婦達に与えた精神的影響は、研修担当者の熱意と動機づけが大きく影響していることがわかった。また国の結核対策開始と同時に研修が開始され、今日まで継続している意義は大きい。それは、対策は時代とともに変化しそれに即した対応の教育活動が必要だからである。

C-II-56

結核治療結果判定方法の検討・応用
(WHO方式の日本への適応の検討)○清田明宏・山田紀男・石川信克・森 亨(結核
予防会結核研究所)

〔目的〕 結核対策の第1義的活動目標は結核患者の治癒であり、その方針から世界保健機関(以下WHO)は各国の結核対策活動の指標としてコホート分析に基づく結核患者の治癒率を提唱している。日本のような先進工業国での患者治癒率の目標は95%とされているが、現在の日本の結核患者への「インス」方式ではコホートによる患者治癒率の算出は出来ない。今回はWHOの治癒率の判定基準を元に日本で判定基準を作成し、複数の保健所の結核患者登録資料からその基準の適応性・順当性を検討する。

〔方法〕 WHOの判定基準は6ヶ月の治療(2HRZS+6HR)終了時を原則として結果判定時としその治療経過・結果を菌検査で判断している。すなわちA)菌の陰転化が治療経過中及び治療終了時に確認された例を”治癒”、B)治療中か終了時に排菌陽性の例を”治療失敗”とし、その他治療中のC)脱落、D)死亡、E)転出としている。

このWHO規定に基づき日本での判定基準を以下の様にした。治療開始後1年を治療結果判定時とし、菌の陰転化が治療終了時及び終了3ヶ月以内に確認された例を”治癒”、治療終了時か終了3ヶ月以内に排菌陽性の例を”治療失敗”とし、その他治療中の脱落、死亡、転出とした。

〔対象〕 今回は上記基準に基づき、1990年・91年・92年の保健所の新登録患者を対象とし、治療開始後1年の時点での治療結果を判定した。

〔結果・考察〕 現在結果分析中であり、本学会総会にて報告する。しかし、現在及び今後の日本の結核対策の方策を考える上ではこの様な形での結核患者治癒率判定は非常に重要であると思われる。

C-II-57

肺結核患者入院期間短縮化の妥当性についての検討

○戸島洋一・鈴木 光・浜岡朋子・藤田 明・山本
弘(都立府中病院)

〔目的〕 結核患者の入院期間は、再発の危険、周囲への感染の危険をできるだけ少なくするという前提で、可能な限り短くされるべきであるが、欧米に比べてわが国は長い(92年国療調査で初回治療入院平均52ヵ月)。当院の入院期間は年々短くなっているが、その妥当性についての検証を試みた。〔対象・方法〕 研究① 84年、88年、91年の各1年間に入院した肺結核患者で、70歳以下、初回治療、喀痰塗抹陽性、粟粒結核でない、肺外病変・癌の合併がない者を対象として、病型、菌量、薬剤耐性、治療内容・期間、入院期間、合併症、および再発の有無について調査した。研究② 92年に入院した初回治療、塗抹陽性患者の一部で、治療開始後毎週検痰を行い、塗抹・培養の推移を調べた。対象患者の背景や治療内容も併せて検討した。〔結果〕 研究①対象患者数は、84年49名(M/F 35/14、46±13歳)、88年37名(29/8、43±14歳)、91年56名(42/14、45±16歳)。病型は有空洞例が各年それぞれ40、30、43例と大部分を占め、G5号以上、培養2+以上が各年とも70-80%であった。入院期間は84年159±78日、88年129±61日、91年82±37日と7年間でほぼ1/2に短縮化していた。60日以内、200日以上入院数は84年がそれぞれ3、13例、91年は21、0例と対照的であった。治療期間は各年、平均14、13、11ヵ月。全例で菌陰性化した。2例が退院後外来治療中に再排菌、1例が治療終了後3年8ヵ月で再発した。退院後指示通りに受診せず、6ヵ月未満の不完全治療となった例が4例あり、内3例は再発有無不明である。研究②治療前培養2+以上で少なくとも治療後6週目までの評価が可能な14例(II 12例)中7例で6週までに菌陰性化、3例で $\leq 10^4$ 以下となった。これら10例の入院期間平均は56日、内9例でPZAを含む4剤併用がなされている。残4例中1例は9週目で陰性化、他の3例は胃癌、アルコール依存、DMで低栄養状態に陥った症例であった。〔考案・結論〕 初回治療症例の大半は治療後2ヵ月以内に菌陰性化しており、治療脱落さえなければ再発の危険は極めて少なく、入院期間の短縮化は妥当であると考えられた。低栄養や大合併症がなく、初期強化療法を施行できれば6-8週の入院で十分であると考えられた。

C-II-58

耐性菌結核の臨床的検討

○浜岡朋子・戸島洋一・藤田 明・山本 弘・鈴木 光
(都立府中病院)

[目的] 耐性菌結核症例の背景、治療成績を調査し、実体を把握する。[対象] 90年から92年の3年間に肺結核治療のため当院に入院した患者のうち、1剤以上の薬剤に耐性を認めた54例、男性40例、女性14例、年齢55±20歳。[方法] 薬剤別・濃度別の耐性検査用斜面培地を用い、臨床耐性薬剤濃度を基準に、少なくとも1剤以上に不完全耐性以上を認めた症例を集計した。前治療のある例ではその薬剤数、種類、期間を調べた。全例で病型、菌量、今回の治療の内容・期間、合併症、喫煙・飲酒、家族の有無、リンパ球数、および治療の成否について検討した。[結果] 54例中25例で前治療があり、28例は初回治療、1例は不明であった。前治療期間は59±70(2-206)ヶ月、既投与薬剤数は4.3±2.3。耐性薬剤数は1剤が最も多く32例、2剤6例、3剤10例、4剤3例、5剤以上3例であった。薬剤別に見ると主なものではINH25例、RFP13例、EB9例、SM9例、PAS7例等であった。初回治療例では79%が単剤耐性であったのに対し、前治療(+)例では48%が3剤以上耐性であった。またRFP、INHのどちらか、あるいは両剤に耐性を認めた症例は27例(うち前治療例18例)であった。今回の治療で投与された薬剤数は3剤が最も多く30例、4剤8例、5剤以上11例で、うち感受性薬剤数は不完全耐性を0.5として計算すると2剤以下12例、2.5/3剤30例、3.5/4剤7例、4.5剤以上6例となった。治療成績は、成功(菌陰性化継続)32例、再発(菌陰性化後再排菌)7例、失敗(菌陰性化せず)5例(うち死亡3例)、不明10例。成功例の治療期間は平均14ヶ月、失敗・再発例39ヶ月。不明例を除いた初回治療例での成功率91%(21/23)に対し前治療(+)例で52%(11/21)、RFP耐性例45%(5/11)INH耐性例60%(12/20)、両剤耐性例40%(4/10)であった。諸因子を検定した結果、前治療の有無(χ^2 検定)、耐性薬剤数、今回治療薬剤数(U-検定)と治療の成否との間に有意な関係が認められた。[結論] 初回治療耐性例は単剤耐性が多く良好な結果を得られたが、再治療例、RFP、INH耐性例での成功率は40~60%であった。

C-II-59

一般病院における肺非定型抗酸菌症(肺NTM症)の診断状況について - 喀痰塗抹陰性例に注目して -

○猪狩英俊(千葉市立海浜病院内科, 現 千葉大学呼吸器内科), 菊池典雄, 大森繁成(千葉市立海浜病院内科), 川島辰男(東邦大学佐倉病院内科), 小野崎郁史(結核予防会千葉県支部)

[目的] 肺NTM(non tuberculous mycobacteria)症の増加が指摘されており、一般病院の肺NTM症の診断状況について、喀痰塗抹陰性例に注目して報告する。[方法と対象] 1985年4月から1993年3月までの8年間に千葉市立海浜病院内科で肺NTM症と診断された28例中、喀痰塗抹陰性13例と喀出なし1例の14例を対象とし、受診動機、基礎疾患、胸部X線写真、喀痰塗抹、同培養、検出菌種、気管支鏡、診断根拠について検討した。診断基準は、国立療養所肺非定型抗酸菌症共同研究班(国療共研)と非定型抗酸菌症研究協議会(協議会)を用い、臨床経過から肺NTM症と考えられる症例も含めた。[結果] ①喀痰塗抹陰性肺NTM症14例の菌種別内訳は、M. kansasii 7例(1), M. avium complex 6例(1), unidentified 2例であった。()は混合検出。②受診動機は有症状8例、検診異常6例であった。血痰は1例のみで、咳、痰、発熱の非特異的症狀が多かった。③呼吸器系に基礎疾患を有した症例は5例(陳旧性肺結核、気管支拡張症、慢性気管支炎、塵肺、胸膜炎各1例)で、残る9例は一次型肺NTM症と考えられた。④胸部X線写真は、Ⅲ型11例、Ⅱ型3例であった。⑤喀痰培養成績は、陰性3例、100コロニー以下4例と菌検出が少数のものが半数であった。⑥13例に気管支鏡施行、8例で病的に肉芽腫病変を認め肺NTM症と診断した。塗抹陽性は5例で、培養では全例NTMを検出した。[考察] 肺NTM症の診断基準には国療共研と協議会があり、国療共研をみたした症例が3例(21.4%)、協議会をみたした症例が11例(78.6%)であった。一方、喀痰塗抹陽性例は14例中13例(92.8%)が、国療共研の診断基準をみたした。喀痰塗抹陰性例は、受診動機、基礎疾患、胸部X線写真から比較的軽症例が多く、培養成績も少数菌検出が多かった。菌検出回数と量を中心に設定された国療共研の診断基準では、確定診断に至らない症例が多く、気管支鏡による病理診断は有用であった。肺NTM症の増加が指摘されており、今後は呼吸器に基礎疾患をもたない一次型の症例の増加も考えられる。これらの症例を早期に発見するためにも肺NTM症の診断基準の再検討が必要と思われた。

C-II-60

当院で経験した肺M.kansasii 症の検討

○鎌田有珠・岸不盡彌・佐藤俊二・三宅由里子・
小山奈緒子（国立療養所札幌南病院内科）

〔目的〕 肺M.kansasii 症はかつて北海道では極めて稀な疾患と考えられていたが、1985年頃より徐々に散見される様になり、今日に到っている。当院でも1987年の第1例以来、毎年発生をみており、現在では肺非定型抗酸菌症の中でM.avium complex 症に次いで多い疾患となっている。今回、当院で経験した肺M.kansasii 症の臨床的病態を明らかにする目的で以下の検討を行った。

〔方法・対象〕 1987年から1992年までに当院で経験した肺M.kansasii 症症例。

〔結果〕 各々の年の肺M.kansasii 症の発生状況は1987年1例、1988年2例、1989年3例、1990年4例、1991年4例、1992年4例で計18例で、肺非定型抗酸菌症総数100例中18%を占めていた。18例は全員男性で平均年齢54.4±標準偏差13.0才であった。自覚症状での発見が10例、他の原因で精査加療中に胸部レントゲン写真を撮影し、偶然発見されたものが6例、健診での発見が2例であった。一次感染型が15例、二次感染型が3例。学会分類病型は広汎空洞型が1例、非広汎空洞型が15例、不安定非空洞型が2例と有空洞例が多かった。病変の分布は上肺野14例、下肺野1例、全肺野3例であった。耐性は、INHに10例、KMに7例、PASに15例認められたものの、RFP、SM、EBなどの主要薬剤を含め、他の薬剤にはほとんど認めなかった。RHS、RHEによる化療で全例非菌消失を認めた。培養陽性期間は最長で5カ月、平均2.4カ月であった。外来を含む総化療期間は平均14.1カ月であった。服薬中断により悪化した1例を除き、再発、増悪は現在まで認めていない。

〔結語〕 当院で経験した肺M.kansasii 症につき検討した。全例男性で若年者に多かった。一次感染型、有空洞例、上肺野分布例が多かった。再発の1例を除き標準的な化療で改善した。

C-II-61

粟粒陰影を呈しARDS, DIC, SIADH, 心筋梗塞を合併したM.chelonieiの1例 —DNA解析の検討から

○関利満・小林有希・南部静洋・大谷信夫（金沢医科大学呼吸器内科）

M. chelonieiは稀に皮膚感染症をおこすことが知られているが、呼吸器感染症をきたすことは非常に稀である。今回、我々は、粟粒陰影で急激に発症し、ARDS, DIC, SIADH, 急性心筋梗塞などの劇症の経過をとり、DNA診断でM. chelonieiと同定された1治療例を経験したので報告する。〔症例〕71歳、男性。（主訴）労作時呼吸困難。（既往歴）、65歳に前立腺癌に罹患。（現病歴）平成3年4月5日から乾性咳が出現し、9日からは労作時呼吸困難が出現し、11日に当院に入院となった。（入院時所見）チアノーゼあり。両側下肺野に湿性ラ音聴取。動脈血ガス所見はpH 7.427, PCO₂ 35mmHg, PO₂ 37mmHgで、胸部レントゲン写真では、びまん性小粒状陰影を呈していた。（入院後経過）入院時の胸部画像所見より粟粒結核を疑い、抗結核療法と、ARDSに対しsteroid pulse療法を開始した。しかし、15日に急性心筋梗塞、DICを併発し、人工呼吸管理となり、挿管下に行った気管支肺胞洗浄液（BALF）中に抗酸菌が多数検出され、結核によるMOFと考え、INH, RFP, EB, SMの4者治療に切り替えた。20日頃からSIADHを併発したが、その後、全身状態は改善し、6月に退院した。（抗酸菌同定）BALF中の抗酸菌は、その後ナイアシンテストが陰性であったため、DNA probeを用いた抗酸菌同定法でM. chelonieiと同定した。さらに、この菌の65kD抗原遺伝子の424bpから806bpまでの塩基配列をdideoxy法を用いたdirect sequence法で決定した。sequenceの結果、ヒト型結核菌との相同性は88%しかなかった。〔考察〕M. chelonieiによる呼吸器感染症は稀である。さらに、本症例のような重篤な経過をきたした報告例は今までになく、非常に稀な症例と思われた。当初、本症例は臨床経過から、ヒト型の粟粒結核症と考えていたが、DNA診断を行い、はじめてM. chelonieiと確定診断されるに至った。DNA診断法の普及に伴い、今後、非定型抗酸菌症の臨床像もより明確になるとと思われる。

C-II-62

全身リンパ腫張をきたしたM.gordonae感染症の1例

○毛利雅美・山之内菊香・南部静洋・大谷信夫
(金沢医科大学呼吸器内科)

M.gordonaeは従来は人体に対し病原性を持たないものと考えられてきたが、最近本菌による感染症の報告が散見される。今回私達は全身のリンパ節腫張を来とし、リンパ節培養および喀痰のDNA診断にて本菌を証明しえた症例を経験したので報告する。〔症例〕72歳、男性。(主訴)リンパ節腫張、体重減少。(既往歴)32歳で結核性胸膜炎。63歳に進行胃癌で胃全摘術施行。(現病歴)63歳、喀痰より抗酸菌が検出され化学療法が開始となる。65歳より表在リンパ節腫張および手掌、足底に膿痂疹が出現、皮膚生検で掌跖膿疱症と診断されミノサイクリン(MINO)の投与にて皮疹の改善、リンパ節の縮小を認めた。その後再三薬剤を自己中断しその都度、皮疹の増悪を認める。68歳時リンパ節の培養より抗酸菌が同定され、また喀痰のDNA probeを用いた抗酸菌同定法でM.gordonaeと同定した。以後、抗結核剤による治療開始後、炎症反応の陰性化、白血球数の正常化、胸部レントゲン所見の改善、およびリンパ節の著明な縮小が認められ臨床的にもM.gordonaeによる感染症と考えられた。〔考察〕M.gordonaeは水中、土壌などにごく普通に見られる抗酸菌で喀痰中より分離されることも稀ではないが、その意義については、本菌による汚染の問題や病原性から、問題があるという指摘がある。本例は喀痰のみでなく、汚染の危険の少ないリンパ節から検出され、また菌の同定もDNA診断でなされており、信頼性は高いと思われる。また抗結核剤による治療開始後、炎症反応の陰性化、白血球数の正常化、胸部レントゲン所見の改善、およびリンパ節の著明な縮小が認められ、以上の臨床経過よりM.Gordonaeによる感染症と考えられた。従来M.Gordonaeによる報告は肺癌や悪性リンパ腫などの悪性疾患をもつ免疫不全患者や肺結核などの基礎疾患のある患者における呼吸器感染症の報告はあるが、全身のリンパ節の腫張を来したという報告はなく、興味ある1例と考えられた。今後、DNA診断の発達により、非定型抗酸菌症の臨床像もより明確になると思われた。