

第70回総会シンポジウム

II. 持続排菌患者の集学的研究

座長 近藤 有好 (国療西新潟中央病院)
坂谷 光則 (国療近畿中央病院)

受付 平成7年10月4日

The 70th Annual Meeting Symposium

II. MULTIDISCIPLINARY ANALYSIS OF CHRONIC EXCRETORS OF
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS BACILLI

Chairpersons : Ariyoshi KONDO *
Mitsunori SAKATANI **

Presenters

1. Epidemiologic study of the actual investigation of chronic excretors of *mycobacterium tuberculosis* bacilli : Toshiaki TSUCHIYA (National Nishi-Niigata-Chuo Hospital) et al.
2. From the views of bacteriology—focusing on drug susceptibility test : Hideo OGATA (JATA, Fukujuji Hospital)
3. Interleukin-10 production by human blood mononuclear cells stimulated with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* : Hiroshi FUJIWARA et al. (Osaka Prefectural Habikino Hospital)
4. From the aspects of complicated diseases : Hideki HARA (National Kinki-Chuo Hospital)
5. Nutritional status and support in chronic intractable pulmonary tuberculosis : Takahiro YONEDA (Nara Medical University)
6. Management and countermeasures against tuberculous patients with chronic positive sputum : Koji SATO (Tokyo National Chest Hospital)

(Received 4 October 1995)

For the most patients with pulmonary tuberculosis, treatment are successful and the chemotherapy can be finished within a year. Few patients, though receiving standard anti-tuberculous chemotherapy, expectorate tubercle bacilli continuously for more than a year. They are named "chronic excretors of *mycobacterium tuberculosis* bacilli" or "intractable tuberculosis patients". Being suspected that this phenomenon is produced by

* From the Division of Pulmonary Disease, National Nishi-Niigata-Chuo Hospital, 1-14-1 Masago, Niigata-shi, Niigata 950-21 Japan.

** From the Division of Internal Medicine, National Kinki-Chuo Hospital, 1180 Nagasone-cho, Sakai-shi, Osaka 591 Japan.

many factors, it is necessary to correspond suitably to these patients for eradication of tuberculosis.

This symposium was organized to search for some factors on the bacterium and on the host, which caused patients to be the chronic excretors or intractable patients. We hope that our discussion may contribute to take the appropriate measures for such hard diseases. The main results are summarized as follows.

1) Dr. TSUCHIYA conducted an epidemiologic study by questionnaire method to 33 Japanese national sanatoriums. The total number of tuberculosis patients admitted to these hospitals on an optimal day from September to October 1994 were 1,295. Numbers of patients who had expectorated bacilli continuously for more than 12 months were 85 (6.6%). The male/female ratio was about 3, their average age was 64. They had a tendency of thin-physique and most of them had past histories of tuberculosis, being the refractory cases. The average clinico-epidemiologic conditions of the patients came before our eyes.

2) Dr. OGATA analysed the results of drug sensitivity tests of *Mycobacterium tuberculosis* bacilli from 2,630 pulmonary tuberculosis patients which contained 179 chronic excretors. The only 2.2% of bacilli from the chronic excretors were sensitive to RFP (50 γ). The 99.4% of bacilli showed to be resistant to INH (0.1 γ). The 39.1% of bacilli were sensitive to streptomycin (20 γ). To EB (2.5 γ) 34.1% of bacilli were sensitive. However, the ratio of chronic excretors in tuberculosis patients was not increased in these 17 years, and for many cases of these chronic excretors, they are all inexperienced in PZA, multi-sensitive-drug chemotherapy including PZA and OFLX were useful. Some of them underwent lobectomy combined for effective chemotherapy. The chronic excretors are likely to be affected multidrug-resistant bacilli, and it is important for such cases to treat intensively with several kinds of sensitive drugs.

3) Dr. FUJIWARA studied Interleukin-10 (IL-10) producing function of monocytes stimulated by *Mycobacterium tuberculosis* (M-TB). The IL-10 usually down-regulates a number of different macrophage functions, including microbicidal activity against intracellular bacteria such as *Mycobacterium species*. They found that the mean IL-10 production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) obtained from a healthy tuberculin-reactor stimulated with multidrug-resistant M-TB was greater than that with drug-sensitive M-TB. The IL-10 producing cells were monocytes, not T-lymphocytes. They moreover found that PBMC from intractable tuberculosis patients secreted greater amounts of IL-10 than those of healthy subjects. These data may give a hint for development of new immunotherapeutic methods for multi-drug-resistant tuberculosis patients.

4) Dr. HARA analysed clinical courses of 580 consecutive cases of bacilli positive pulmonary tuberculosis admitted in his hospital from a point of underlying diseases. All of dead 24 cases had some underlying diseases; diabetes mellitus 3, chronic liver diseases 4, others 17 (malignant neoplasms, central nerve vascular diseases, malnutritional condition, etc). Nevertheless, 17 cases other than 7 patients died in few weeks were bacilli negative when they died. In the 556 living cases, 317 were without underlying diseases (NON), 98 had diabetes mellitus (DM), 35 had chronic liver diseases (LD), 106 had other miscellaneous diseases (OTH). The 58.7% of NON cases were smear positive in admission. After the therapy started, every 40% of cases in this group became bacilli negative monthly and all of them became bacilli free in a year. In LD and OTH groups, ratios of smear positivity were 65.7% and 64.2%, and numbers of bacilli positive patients decreased at a same speed of the NON group. In the DM group, 83.7% were smear positive and monthly decrescent ratio was 28%, though all of them finally became bacilli negative. That is to say, the antituberculous

chemotherapy is recently so strong that the tuberculosis patients become bacilli negative well, regardless of underlying diseases.

5) Dr. YONEDA studied the correlation of malnutrition and immunological condition in tuberculosis patients. The 84% cases of 30 intractable patients showed malnutritional constitution with bodyweight under 90% of standard. Moreover, in 45% of cases, their bodyweight were under 80% of standard. The ratio of uncommonly thin patients with bodyweight under 80% of standard was higher in intractable cases than in the fresh cases previously untreated. Indicators of malnutrition, such as titers of choline esterase and concentrations of serum albumin in blood were low in the intractable patients. In the patients who showed negative reaction to delayed type hypersensitivity skin test, bodyweight, serum albumin concentrations and choline esterase titers were significantly lower than those in skin test positive patients. Serum cytokines such as TNF and IL-1, factors of immunodefense mechanisms and also have catabolic function, were detected with high titers in intermediately malnutritional patients, but with low titers in highly malnutritional patients. It is guessed that a vicious circle of malnutrition and cytokine networks may play a great part for intractable condition of tuberculosis patients.

6) Finally, Dr. SATO presented some problems other than medical factors which put difficulties in the management of chronic excretors and intractable patients. We can find many bachelors of heavy drinker in these patients. They did not live decently, it probably causes their malnutritional conditions. In spite of seriously ill condition, their compliance to anti-tuberculous chemotherapy is poor and the ratio of self-discharged patients is high. Because of their diseases, they are apt to be out of occupations. Though there is nothing to prove that they are the serious source of tuberculosis infection, it is very important to care for these patients with multidisciplinary management, including social welfare, for eradication of tuberculosis.

Key words : Chronic excretors, Multidrug-resistant bacilli, IL-10, Underlying diseases, Malnutrition

キーワード : 持続排菌者, 多剤耐性菌, インターロイキン-10, 基礎疾患, 栄養不良

シンポジスト :

1. 持続排菌患者の実態調査成績
土屋 俊晶 (国立療養所西新潟中央病院), 他
2. 細菌学的立場から一剤感受性成績を中心に
尾形 英雄 (結核予防会複十字病院)
3. 免疫学的立場から一多剤耐性結核菌で刺激されたヒト末梢血
単球による interleukin-10 (IL-10) の産生
藤原 寛 (大阪府立羽曳野病院)
4. 合併症の立場から
原 英記 (国立療養所近畿中央病院)
5. 栄養の立場から
米田 尚弘 (奈良医大第2内科)
6. 持続排菌患者の管理と対策の立場から
佐藤 紘二 (国立療養所東京病院)

肺結核症例はそのほとんどが、治療によく反応し抗結核化学療法は1年以内に終了することができる。しかし、ごくわずかの症例は、標準的な抗結核治療を受けているにもかかわらず、1年以上にわたって結核菌を喀出し続ける。これらの症例は持続排菌例あるいは難治性結核患者と呼ばれている。いくつもの因子が関係して生じた結果と考えられるが、結核根絶のためには、このような症例に適切に対応することが必要である。

このシンポジウムは、結核患者を持続排菌例や難治性患者にしてしまう結核菌側および宿主側の幾つかの因子を探ることを目的として企画された。対処の難しいこの病態に対して適切な対策を考える上で、今回の議論が有益なものとなることを期待するところである。

報告・討論の主な内容は以下のとおりである。

1) 土屋は、本邦の33の国立療養所に対してアンケート調査を行い、疫学的な検討を行った。1994年の9月から10月の間のある一日にこれらの病院に入院していた結核患者の総数は1,295名であった。その中で、12カ月以上にわたり結核菌を排出し続けている患者数は85例(6.6%)であった。男女比は約3対1で、平均年齢は64歳である。やせた体格の傾向があり、大部分の症例は過去にも結核の既往がある再発例である。これらの症例の平均的な臨床疫学的病像が明らかにされた。

2) 尾形は、179例の持続排菌例を含む2,630例の肺結核患者から得られた結核菌の薬剤耐性検査結果を分析した。持続排菌例からの菌は、僅か2.2%がリファンピシン(50 γ)に感受性を示したのみである。同じく99.4%の菌がINH(0.1 γ)に対し耐性を有していた。39%の菌だけがストレプトマイシン(20 γ)に感受性を保持しており、EB(2.5 γ)に対しては、34.1%の菌が感受性を示したのみである。しかし、この17年間に排菌持続例の比率が増大している事実はなく、これらの症例の大部分—全例がPZA未使用例—に対しPZAとOFLXを含む感受性の残った多剤併用療法が有効であった。持続排菌例は、多剤耐性菌による感染の可能性が高く、このような例には感受性のある多種類の薬剤を使用した集中的な治療を行うことが肝要である。

3) 藤原は、結核菌刺激による単球のインターロイキン10(IL-10)産生能を検討した。IL-10は、マクロファージのさまざまな機能、たとえば抗酸菌等の細胞内寄生細菌に対する殺菌能など、を抑制することが知られている。演者らは、ツベルクリン反応陽性の健康人由来の末梢血単核球を多剤耐性結核菌で刺激すると、感受性菌刺激よりも大量のIL-10が産生されることを見いだした。IL-10産生細胞はTリンパ球ではなく、単球である。さらに、健康人よりも難治性結核患者由来の血液

単核球の方が、より大量のIL-10を産生することも明らかになった。これらの結果は、多剤耐性菌感染患者に対する新しい免疫療法の開発にヒントを提供するものと思われる。

4) 原は、入院治療した排菌陽性肺結核患者の580名の経過を基礎疾患の観点から分析した。死亡した24例は全例基礎疾患を有しており、糖尿病3例、慢性肝疾患4例、悪性腫瘍・脳血管障害・低栄養状態など雑多な合併症17例である。しかしながら、入院後数週間以内に死亡した7例を除いた17例は、全例が死亡時には排菌陰性化していた。生存退院の556例のなかでは317例は基礎疾患がなく、98例で糖尿病、35例慢性肝疾患、106例ではその他の疾患が認められている。基礎疾患のない例の58.7%が入院時塗抹陽性例である。これらの症例では、治療開始後は毎月40%の症例が排菌陰性化し、全例が1年以内に排菌陰性となった。慢性肝疾患あるいはその他の疾患を有する症例群では、塗抹陽性例の割合はそれぞれ65.7%および64.2%であり、毎月の排菌陰性化する症例の割合は基礎疾患のない群と同じであった。糖尿病群では入院時塗抹陽性例が83.7%と高く、結局は全例排菌陰性となるが、排菌陰性化する症例の割合は毎月28%であった。最近の抗結核化学療法は強力であり、基礎疾患の有無にかかわらず、肺結核症例の治療に対する反応は一般的に良好であると言える。

5) 米田は、結核患者における低栄養状態と免疫能の関連について検討した。30例の難治性患者のなかで、84%の症例は体重が標準値の90%以下であった。さらに、45%の症例では標準値の80%以下の体重しかなかった。標準値の80%以下というような非常にやせた患者の比率は、初回治療例よりも難治性症例で高い。低栄養の指標となる、血中のコリンエステラーゼ値や血清アルブミン濃度は難治性患者で低値を示した。また、遅延型皮内反応が陰性の症例群と陽性の群を比較すると、前者では体重・血清アルブミン濃度やコリンエステラーゼ値が有意に低かった。TNFやIL-1は、免疫防御機構の一端を担っていると同時に代謝面では異化作用を持つサイトカインであるが、中等度の低栄養状態の患者血中では高値を示し、高度の栄養不良患者では低値を示した。難治性結核患者では、低栄養状態とサイトカイン・ネットワークの間に存在する悪循環が、その病態に大きく関与していることが推測される所以である。

6) 佐藤は、医学的なもの以外で、持続排菌例および難治性患者の管理を難しくしている幾つかの因子について言及した。これらの患者群の中には飲酒癖のある独身男性が多数含まれている。このような症例はきちんとした生活を営んでおらず、これが彼らの低栄養状態の原因となっている可能性が高い。病態は堅いものではないに

もかかわらず、抗結核化学療法に対するコンプライアンスが低く、自己退院例の比率も高い。このような病態ゆえに職を失うこともしばしばである。彼らが結核蔓延の主

たる感染源となっている確固たる証拠はないが、これらの患者には社会福祉的側面を含めた多方面から対応することが、結核根絶に重要であると思われる。

第70回総会シンポジウム

II. 持続排菌患者の集学的研究

1. 持続排菌患者の実態調査成績

土屋俊晶・近藤有好

国立療養所西新潟中央病院

坂谷光則

国立療養所近畿中央病院

受付 平成7年10月4日

1. EPIDEMIOLOGIC STUDY OF THE ACTUAL INVESTIGATION OF
CHRONIC EXCRETORS OF *MYCOBACTERIUM*
TUBERCULOSIS BACILLI

Toshiaki TSUCHIYA*, Ariyoshi KONDO and Mitsunori SAKATANI

(Received 4 October 1995)

Of 1,295 patients with tuberculosis who were admitted in 33 Japanese national sanatoriums from September to October, 1994, actual investigation of patients with persistent expectorate tubercle bacilli continuously for more than 12 months was carried out by questionnaire.

From the result, numbers of patients who had persistently expectorated bacteria were 85 (6.6% of inpatient).

The rate of male and female was 3 : 1, and mean age was 63.5 years old.

Many slim type patients (less than 90% of the standard body weight) were observed at the rate of 55.8%. The rate of the inpatient whose admission period was for more than 10 years were found in 22%.

The past history of the tuberculosis and surgical therapy were existent at the rate of 83.3% and 18.8% respectively.

The chief complications such as diabetes mellitus (12.4%), pyothorax (10.1%), alcoholism (10.1%) and hepatic dysfunction (6.7%) were observed at the respective rate.

As chest X-ray findings on admission, severe cases with cavity of I or II 3 by the classification of the Japanese society for tuberculosis were found in 32.2%, and many cases with much amount persistently excreted bacteria such as more than number 7 of Gaffky scale (24.7%) or 3+ by culture (55.8%) were detected by sputum-test on admission.

From the result drug-resistance, resistance of the main drugs early found from initial

* From the Division of Pulmonary Disease, National Nishi-Niigata-Chuo Hospital, 1-14-1 Masago, Niigata-shi, Niigata 950-21 Japan.

medication, and high degree resistance of isonicotinic acid hydrazide (INH ; 80%), rifampicin (RFP ; 94.4%), ethambutol (EB ; 85.6%) and streptomycin (SM ; 76.4%) was found.

As intractable causes which were indicated by doctor in charge, drug-resistance, drug allergy, disorder of life, unfavorable medication-compliance and unsuitable treatment were considered.

Key words : Intractable tuberculosis, Unfavorable medication, Multiple drug-resistance tuberculosis bacteria, Disorder of life, Address unknown

キーワード : 難治結核, 服薬不良, 多剤耐性結核菌, 生活の乱れ, 住所不定

はじめに

肺結核は減少の一途をたどりつつあるが、その減少傾向は鈍化してきている。その原因はいろいろ指摘され、多くの問題を包含している¹⁾。その問題の一つは、治療にもかかわらず排菌が持続し、治療に抵抗する持続排菌患者のいることである。結核絶滅のためにも、こうした治療失敗例、持続排菌例の存在の実態を把握することが大切であるが、報告は多くない²⁾³⁾。

そこで、私どもは結核を扱う全国の国立療養所にアンケート調査を行い、持続排菌患者の病態や、そこに至った原因あるいは誘引を解明することを試みた。

方法と対象

全国国立療養所に勤務し、実際に結核を扱っている医師を対象として、平成6年9-10月中に扱った入院結核患者数並びに治療にもかかわらず12カ月以上排菌の持続している患者について、アンケート調査をした。

協力施設は33施設、64名の医師から回答を得た。回収率は66%であった。

成 績

同期間の任意の1日に入院している肺結核患者数は1,295例で、この中で、12カ月以上の治療にもかかわらず、菌陰性化が得られない持続排菌患者は85例(6.6%)であった。

やむなく外来治療している5例の報告もあり、90例の持続排菌結核患者で検討した(表1)。

患者背景は、国籍は韓国が1例で他は日本国籍であった。性別では男性が68例、女性が22例とほぼ3:1の割合で男性が多かった。年齢は34歳から82歳に分布し、平均年齢は63.5±9.9歳、男性患者平均年齢63.1±10.2歳、女性患者平均年齢65.0±8.9歳で男女とも高

齢者に多かった。体格は男女とも痩せ型が多く、標準体重の90%以下の症例が55.8%を占めた。

入院期間は、最長49年で、10年を越えて入院している例は20例(22%)と多く、今日であっても、患者の人間性、社会性、QOLなど多くの問題を抱えていることが示唆された。また、結核の既往を持つ例が多く、罹患期間はさらに延び、最高63年間の闘病生活を送っている症例もあり、RFP出現以前の発病例が15例以上含まれていた。

結核の既往の設問では、男女とも8割以上、全体で83.3%に結核の既往を有していた。初回治療を失敗し

表1 持続排菌検討症例

協力施設数	33施設
入院患者数	1,295名
持続排菌患者数	85名
持続排菌患者割合	6.6%
外来持続排菌患者数	5名
検討持続排菌患者数	90名

表2 結核既往の内訳

肺結核	64例 (85.3%)
胸膜炎	7例 (9.3%)
膿胸	3例 (4.0%)
頸部リンパ腺結核	1例 (1.3%)
《結核関連手術》	
胸郭形成術	7例 (男6, 女1)
葉切+胸成	4例 (男3, 女1)
葉切	4例 (男2, 女2)
肺切除	2例 (男2, 女0)

表3 粉塵吸入歴

炭坑夫	2例
トンネル	1例
鉄工所	2例
アルミ工	1例
石工	1例
自動車会社	2例
土木作業	2例
計	11例 (12.2%)
《喫煙》	
喫煙者	42例 (46.7%)
重喫煙者 (B.1>600)	19例 (21.1%)

表4 合併症の内訳

合併症	全体	男性	女性
糖尿病	11(12.4%)	9(13.4%)	2(9.1%)
膿胸	9(10.1%)	9(13.4%)	0(0%)
アルコール過飲	9(10.1%)	8(11.9%)	1(4.5%)
肝不全, 慢性肝炎	6(6.7%)	4(6.0%)	2(9.1%)
胃腸手術, 潰瘍	5(5.6%)	4(6.0%)	1(4.5%)
塵肺	5(5.6%)	5(7.5%)	0(0%)
悪性腫瘍, 脳腫瘍	4(4.5%)	4(6.0%)	0(0%)
気管支喘息	4(4.5%)	3(4.5%)	1(4.5%)
精神病, 痴呆	4(4.5%)	3(4.5%)	1(4.5%)
膠原病, リューマチ	2(2.2%)	1(1.5%)	1(4.5%)
脳血管障害	2(2.2%)	2(3.0%)	0(0%)
心筋梗塞, 心不全	2(2.2%)	2(3.0%)	0(0%)
前立腺肥大	1(1.1%)	1(1.5%)	0(0%)
非定型抗酸菌症	1(1.1%)	1(1.5%)	0(0%)

たり、治療不十分で再発した例に持続排菌患者となりやすい傾向がうかがえた。また、結核関連手術が行われたのは17例(18.8%)で、男女とも2割弱に手術歴を有していた(表2)。

粉塵吸入歴は、11例12.2%に認められ、喫煙者は42例46.7%いた(表3)。

合併症は、53例59.6%に認められ、男性では45例67.2%、女性は8例36.4%で、男性患者に合併症を有する率が高かった。

合併症の内訳を見ると、糖尿病、膿胸、1日3合以上のアルコールの過飲(アルコール依存症)、肝疾患、胃腸疾患を伴うものが多かった。男性側に多かった合併症は、膿胸、アルコール過飲、塵肺、悪性腫瘍であった(表4)。

入院時の病型分類は、両側肺に病巣を有する症例が70例80.5%と圧倒的に多く、空洞を伴うI型が9例

表5 入院時学会分類

b II 2	30例	r II 1	2例
b II 3	19例	r II	1例
b III 2	8例	r I 3	1例
b I 3	6例	r III 3	1例
l II 2	4例	b III 1	1例
r II 2	4例	r III 1	1例
b III 3	4例	l III 1	1例
b I 2	2例		
l II 1	2例	不明	3例

表6 入院時の排菌状態

Gaffky	0号	10例 (11.2%)
	1~2号	16例 (18.0%)
塗抹	3~6号	38例 (42.7%)
	7~10号	22例 (24.7%)
	陽性	3例 (3.4%)
	不明	1例
	-	3例 (3.5%)
	1+	18例 (20.9%)
培養	2+	16例 (18.6%)
	3+	48例 (55.8%)
	陽性	1例 (1.2%)
	不明	4例

10.3%、II型が62例71.3%で、I型+II型の空洞例が71例81.6%占め、病巣の広がりには3が31例36.0%、2が48例55.8%と広汎型が多く、重症肺結核例に持続排菌症例化する率が高いことが改めて示された(表5)。

入院時の排菌状態は塗抹陽性を示す例が88.8%を占め、Gaffky 3号以上を示す中高度排菌患者が67.4%占めた。培養でも2+以上の多量排菌例が74.4%認められた(表6)。

INH, RFPの2剤以上が使用された平均期間は20.7カ月にもかかわらず、菌陰性化が得られておらず、両剤の耐性化、組織移行の低下が考えられ、一方、薬剤アレルギー、副作用および耐性化により両剤が使用されない例や、短期間で治療中止・中断した例がみられた。

薬剤耐性の検討では、INH 80.0%、RFP 94.4%、EB 85.6%と主要な抗結核薬に高頻度で耐性化していることが認められ、多くはこれら主要化学薬の複数に耐性化を示し、これが持続排菌化の大きな原因と考えられた(表7)。

持続排菌といった難治化結核になった原因について、

表7 持続排菌例の薬剤耐性頻度

薬剤名	耐性	感性	不明
I NH	72(80.0%)	18(20.0%)	
R FP	85(94.4%)	5(5.6%)	
E B	77(85.6%)	13(14.4%)	
S M	68(76.4%)	21(23.6%)	1
K M	48(53.9%)	49(46.1%)	1
E V M	31(35.2%)	57(64.8%)	2
T H	42(46.7%)	48(53.3%)	
C S	34(38.2%)	55(61.8%)	1
P Z A	18(20.2%)	71(79.8%)	1

表8 主治医が指摘する難治化の原因(医療側)

項目	男	女	計
治療不適切	24	5	29(32.2%)
RFPがなかった	1	3	4(4.4%)
診断, 治療の遅れ	4	1	5(5.5%)
追跡不十分	3	0	3
その他	4	3	7
不明	1	2	3

表9 主治医が指摘する難治化の原因(患者側)

項目	男	女	計
RFP耐性化	65	20	85(94.4%)
薬剤アレルギー	13	8	21(23.3%)
生活の乱れ	19	2	21(23.3%)
服薬コンプライアンス不良	15	3	18(20.0%)
アルコール過飲	1	0	1(1.1%)
食事摂取困難	3	1	4(4.4%)
自己退院	2	0	2(2.2%)
住所不定	4	0	4(4.4%)
糖尿病	3	2	5(5.6%)
肝機能障害	1	1	2(2.2%)
癌合併	2	0	2(2.2%)
塵肺	1	0	1(1.1%)
膿胸	2	0	2(2.2%)
重症肺結核	3	0	3(3.3%)
喫煙	0	1	1(1.1%)
その他	2	3	5(5.6%)
不明	3	1	4(4.4%)

主治医が考える医療側の原因としては、発症時RFPなどの良い薬がなかったり、治療の工夫が足りなかったり不適切な治療を指摘する例が36.6%あった。患者側と

表10 入院時検査成績

1. 白血球減少の割合は少ない。	
平均	7216±4.6
4,000以下例	1.3%
2. リンパ球%が低い者が多い。	
平均	24.8±10.2%
30%以下例	70.9%
3. 貧血がかなりみられる。	
赤血球平均	436±59.1
男<420 女<380例	28.4%
Hb平均	12.7±2.1
男<13 女<12例	46.2%
Ht平均	39.0±5.9
男<40 女<33例	48.7%
4. 血清総蛋白量の減少が見られる。	
平均	7.1±0.8%
6.2g/dl以下例	11.3%
5. 血清アルブミン値の低下例が多い。	
平均	3.6±0.6
4.0g/dl以下例	60.3%
6. 血清GOTの上昇	
平均	32.8±64.1
40以上例	11.0%
7. 血清GPTの上昇	
平均	22.0±32.3
40以上例	8.5%

表11 病巣と各種検査成績等との相関

1. 病巣の広がりが多いほど	
瘦せている	(p=0.056)
低色素性貧血である	(p=0.020)
白血球が多い	(p=0.015)
リンパ球%が低い	(p=0.028)
2. 空洞が大きいほど	
瘦せている	(p=0.025)
低アルブミン血症である	(p=0.005)
低色素性貧血である	(p=0.020)
LDHが高値である	(p=0.017)

しては薬剤耐性とアレルギーでRFPが使用できなかったこと、他、生活の乱れ、服薬コンプライアンスの不良などがあげられた(表8,9)。

入院時の検査データとの関連をみだが、古い症例で入院時の検査データが不明であったり、多施設調査によるため検査方法の違いなどで、意図するデータ解析はできなかったが、表10に示すような傾向がうかがえた。すなわち、白血球数はやや多く、相対的にリンパ球%は低

表12 5年以内に発症したと思われる持続排菌例のプロフィール (13例)

Case	Age	Sex	粉塵吸入	合併症	薬剤耐性	病型	塗抹	他の難治化原因
1	67	♂	石材工	膿胸, 塵肺	2年で耐性化	不明	G 4	
2	56	♂	土木作業	DM. アルコール過飲	R. E初回耐性	b II 2	G 9	生活乱れ. Lymph. 7.9%
3	67	♂	なし	膿胸	R. S 早期耐性化	b II 3	G 7	治療の遅れ. 食事摂取困難
4	50	♂	なし	アルコール過飲	H. R. E. S 初回耐性	b I 3	G 1	生活乱れ. 肥満度-40%. 住所不定
5	68	♂	なし	DM. アルコール過飲	1年で耐性化	不明	陽性	生活乱れ. 服薬不良. 自己退院
6	62	♂	なし	DM	入院時耐性	b II 2	G 6	生活乱れ. 左下葉切除歴
7	53	♂	なし	なし	H. R. E. S 初回耐性	r II 2	G 8	服薬不良. 治療の遅れ
8	65	♂	なし	なし	R. E. S 初回耐性	b II 3	G 4	
9	66	♂	なし	DM. 痴呆	半年で耐性化	b I 3	G 4	生活乱れ. 住所不定
10	45	♂	なし	膿胸	H. R. E 初回耐性	r II 1	G 2	胸膜剥離の未熟
11	50	♂	アルミ工	膿胸	H. R. S 初回耐性	l II 2	G 6	生活乱れ
12	59	♂	なし	DM. アルコール過飲	1年で耐性化	l II 1	G 5	服薬不良. 自己退院
13	45	♂	なし	DM. 膀胱癌	R. S 半年で耐性化	l III 1	G 2	薬剤性肝障害

かったが実数での平均は $1,862/\text{mm}^3$ と著しい低下はなかった。リンパ球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以下の症例は 14 例 18.7% にみられ、中に $336/\text{mm}^3$ とエイズを疑わす症例もあった。赤血球は小球性低色素性貧血を認めるものが多かった。また、血清総蛋白量やアルブミンの低下およびトランスアミナーゼ値の低下を示すものがみられた。

病巣と各種データとの間で有意の相関がみられたのは、病巣の広がりが多いほど痩せていて、低色素性貧血がみられ、白血球数が多かった。また、空洞を有する方が、痩せていて、血清アルブミン値が低下し、低色素性貧血で、LDH が高値であった (表11)。

主治医に対策を尋ねると、感受性試験をみて薬剤の組合せを変える、ニューキノロン剤やマクロライド剤の併用、膿胸に対する開窓術や時期を逸さない外科療法、やることがないので INH 単独投与で経過を見る等の回答が寄せられた。しかし、除菌できない症例が入院患者の 6.6% にみられるのが現状である。

結核既往がなく、過去5年以内に治療を開始したと思われる 13 例について検討した。全例男性で、粉塵吸入歴を有する例や膿胸など胸膜病変を合併する例、および、アルコール過飲、生活の乱れ、住所不定、自己退院、服薬不良例などが多かった。こうした risk factor を有する例は、発見が遅れたり、重症結核であったり、早期耐性化する例が多かった。また、RFP の初回耐性例が 7 例あった (表12)。

ま と め

平成 6 年 9-10 月の国立療養所 33 施設での実態調査では、1 年以上排菌の持続する肺結核患者は入院患者の

約 6.6% にみられた。男女比は 3:1 で男性に多く、平均年齢 64 歳の高齢者が多く、56% が痩せ型であった。10 年以上の長期入院患者が 22% あり、最長 49 年であった。結核の既往をもつ症例が 83% を占め、結核関連手術歴は 19% にみられた。約 60% の人に合併症を認め、糖尿病、膿胸、肝機能障害、酒 3 合以上の飲酒者が多かった。病型は b II 2 と b II 3 で 57% を占め、空洞を有する大量排菌の重症結核が多かった。検出される菌は多剤耐性菌で、主要薬剤に対し 70% 以上の耐性を獲得していた。

難治化の医療側の原因として、治療時 RFP がなかったことを含めた治療の不適切、診断治療の遅れが指摘され、患者側の原因として、薬剤の耐性化とアレルギー、生活の乱れ、服薬コンプライアンスの不良と合併症があげられた。対策として、感受性検査を参考に薬剤の組合せを替える、ニューキノロンやニューマクロライド剤の使用が試みられ、時期を逸さない外科療法が試みられている。

結核治療がややもすると判で押したごとく画一的治療になりがちだが、こうした背景を有する難治化危険群に対し、初期から PZA を加えたり、熱意を持って患者を教育・指導するなど、重点的管理治療が必要と思われる。

稿を終えるにあたり、診療や研究にご多忙のなか快く調査にご協力いただいた、下記国立療養所の先生方に深謝します。

宮城 茂 (沖繩), 安東 優, 鬼塚 徹, 大津達也, 瀧川修一 (西別府), 高橋利弘, 手島安廣, 上徳亮輔, 瀬戸真由美, 島津和泰, 平岡武典 (熊本南), 田中宏史

(川棚), 中富昌夫(長崎), 小江俊行(東佐賀), 原田泰子, 田中 靖(大牟田), 横田欣児, 池田東吾(南福岡), 宮崎信義(福岡東), 元木徳治(東高知), 塩出昌弘(愛媛), 吉岡弘子, 重藤えり子(広島), 前田 良, 河原伸(南岡山), 駿田直俊(和歌山), 森本忠昭(刀根山), 坂谷光則, 山本 傑, 審良正則, 石川秀雄, 児玉長久(近畿中央), 原 通広(東名古屋), 高木憲生(中部), 堤 正夫(富士), 白井正浩(天竜), 西野 聡(高山), 日栄康樹(恵那), 近藤有好(西新潟), 藤野忠彦, 河田兼光, 高田美里, 桂 隆志, 佐藤麗子, 鈴木 宏(横浜南), 山内則子(神奈川), 佐藤紘二(東京), 宮沢 裕, 山岸文雄, 鈴木公典(千葉東), 高杉知明, 大角光彦, 藤原啓二, 猶木克彦, 豊田丈夫(東埼玉), 佐藤 圭,

東 正明(西群馬), 本田一陽, 井田士郎(岩手), 吉岡宏泰, 町田和幸(青森), 佐々木信博(名寄), 南 幸論(西札幌) 以上

文 献

- 1) 日本結核病学会予防委員会: 1990年代の結核対策および研究について—新時代の結核対策—. 結核. 1991; 66: 323-350.
- 2) 長沢誠司: 第54回総会シンポジウム—今日の難治結核. 結核. 1979; 54: 583-594.
- 3) 松宮恒夫, 安野 博: 第59回総会シンポジウム—現時点における慢性排菌患者の要因と治療. 結核. 1984; 59: 539-559.

第70回総会シンポジウム

II. 持続排菌患者の集学的研究

2. 細菌学的立場から—薬剤感受性成績を中心に

尾形 英雄

結核予防会複十字病院

受付 平成7年10月4日

2. FROM THE VIEWS OF BACTERIOLOGY—FOCUSING ON DRUG
SUSCEPTIBILITY TEST

Hideo OGATA **

(Received 4 October 1995)

Totally 2630 culture positive pulmonary tuberculosis cases were admitted in our hospital during 17 years from 1976 to 1992. Clinical and bacteriology status of this cases were compared retrospectively between 3 groups ; 1938 cases with initial treatment, 513 cases with retreatment excluding chronic tubercle bacilli excretors (CTBEs) and 179 chronic tubercle bacilli excretors.

Mean age of the groups of CTBEs is 50.9 years. Sex ratio of it is 4.3 : 1. These figures are similar to those of the group of the cases with retreatment. Mean age of these groups is higher than 45 years in group of cases with initial treatment. Sex ratio in these group is higher than 3.1 : 1 in group of cases with initial treatment.

Proportion of cases with complication of DM in group of CTBEs is 16.1%, statistically significantly higher than 10% in group of cases with initial treatment and 9% in group of cases with retreatment. Most CTBEs show resistant to both INH and RFP in drug susceptibility test if 0.1 γ is adopted as clinical concentration of resistance to INH. 40% of CTBEs show susceptibility to SM and 35% of CTBEs show susceptibility to EB in the test.

However in a large proportion of these cases with susceptibility result in each of these drugs, more than 34% in SM and more than 40% in EB, effect of the drugs was not observed clinically.

Therefore previous treatment history as well as the result of drug susceptibility test should be considered in choice of anti-tuberculosis drug for treatment of CTBEs.

Key words : Chronic tubercle bacilli excretors, DM, Drug susceptibility test

キーワードズ : 慢性持続排菌者, 糖尿病, 薬剤感受性試験

* From the JATA, Fukujuji Hospital : Matsuyama 3-1-24 Kiyose city, Tokyo 204 Japan.

はじめに

慢性持続排菌患者を含めた再治療患者を内科的に治療しようとする時、最も重要な情報は薬剤感受性試験成績であり、これを基に薬剤の選択が行われる。ところが厚壁空洞を有する慢性持続排菌患者では、感性と判定して使用した薬剤が臨床的には無効な場合がある¹⁾。今回、私は慢性持続排菌者の薬剤感受性成績を調査してこうした臨床的に無効例がどの程度みられるか検討した。また同時に慢性持続排菌者の現状を初回治療例や再治療例と比較検討することで明らかにすることにした。

対象と方法

慢性持続排菌者の定義は第59回総会シンポジウム²⁾の「肺結核患者で、連続して1年以上排菌したもので、およびこの間に間欠排菌でも治療開始後1年以上以降になお以上の排菌が1年間に2回以上あったもの」をもちいた。母集団は1976年から92年までの17年間に結核予防会複十字病院に入院した排菌陽性の肺結核患者2630例。これを初回治療で入院した患者1938例を初回治療群とし、再治療で入院した患者は再治療群（慢性持続排菌者を除く）513例と慢性持続排菌群179例に分け、この3群について比較検討を行った。

複十字病院の薬剤感受性試験はこの17年間ほぼ不変で、小川培地に絶対濃度法で10薬剤について実施されていた。塗抹ガフキー3号以上の場合は直接耐性検査（以下直耐）、0～2号の場合は間接耐性（以下間耐）が行われた。原則として4週培養成績にて判定し、対照培

地発育菌量のおおむね1%以上の菌が薬剤含有培地に生えた場合耐性と判定、1%以下は感性とし、不完全・完全耐性の差はつけなかった。また直耐と間耐がほぼ同時期に実施されていて、結果が異なる場合は間耐の成績を優先した³⁾。3群間の薬剤感受性成績の比較は主要4剤（INH・RFP・SM・EB）について実施した。薬剤耐性判定濃度は、SMは20 γ 、RFPは50 γ と従来の基準に従ったが、INHについては0.1 γ を、EBについては2.5 γ 以上を耐性として検討した。

慢性持続排菌者が、ある主要薬剤について臨床的には無効であると判定したのは、①入院時点の感受性成績が間耐で感性と判定されている、②その薬剤を含む治療を6カ月以上継続しても排菌が停止しない、③6カ月後の薬剤感受性成績が耐性化せず感性的のままの場合、とした。

成績

1. 入院年度・性・年齢分布

慢性持続排菌者は菌陽性入院患者の6.8%を占めていた。患者リストが不完全な76年度を除くと慢性持続排菌群・再治療群とも77年をピークに徐々に減少し、逆に初回治療群は増加傾向がみられた。各群の年齢分布（表1）は、再治療群の平均年齢が51.9歳、慢性持続排菌群が50.9歳でいずれも50代をピークにきれいな正規分布を示した。これに対して初回治療例の平均年齢は45歳で30歳未満の年齢階級にピークがあった。平均年齢において初回治療群と再治療群、初回治療群と慢性持続排菌群との間に危険率1%で有意差を認めた。各群の性比（表2）は、初回治療群より再治療群・慢性持続排

表1 症例の年齢階級分布

	初回治療群	再治療群	慢性持続排菌群	症例全体
15～29歳	475 (25%)	51 (10%)	11 (6%)	537 (20%)
30～	340 (18%)	59 (12%)	28 (16%)	427 (16%)
40～	374 (19%)	105 (20%)	43 (24%)	522 (20%)
50～	317 (16%)	146 (28%)	47 (26%)	510 (19%)
60～	213 (11%)	94 (18%)	37 (21%)	344 (13%)
70～	219 (11%)	58 (11%)	13 (7%)	290 (11%)
合計	1938 (100%)	513 (100%)	179 (100%)	2630 (100%)

表2 症例の性比

	初回治療群	再治療群	慢性持続排菌群	症例全体
男性	1483	421	145	2049
女性	455	92	34	581
性比	3.3 : 1	4.6 : 1	4.3 : 1	3.5 : 1

表3 症例の薬剤別耐性頻度

	初回治療群 n=1938	再治療群 n=513	慢性持続排菌群 n=179
INH	98(5.1%)	198(38.6%)	178(99.4%)
RFP	10(0.5%)	54(10.5%)	175(97.8%)
SM	131(6.8%)	104(20.3%)	109(60.9%)
EB	26(1.3%)	59(11.5%)	118(65.9%)

菌群に男性の割合が多く、初回治療群と再治療群の間に危険率1%の有意差を認めた。

2. 糖尿病合併率

各群の糖尿病合併率は、初回治療群で10%、再治療群で9%、慢性持続排菌群で16.1%だった。糖尿病患者は、男性の高齢者に多く、最近の入院症例ほど増加傾向にあった。こうしたバイアスになる年齢・男女比・入院年度を補正し各群間の有意差を検討したが、それでも初回治療群と慢性持続排菌群に危険率5%で、再治療群と慢性持続排菌群に危険率1%で有意差を認めた。なお、再治療群と慢性持続排菌群を加えた本来の意味の再治療患者の合併率を求めてみると10%となり、初回治療患者と有意差を認めなかった。

3. 入院時薬剤感受性成績(表3)

INH・RFP・SM・EBに対する耐性頻度を入院時点の薬剤感受性成績で表した。薬剤別にみるとINHは初回治療群で5.1%、再治療群で38.6%、慢性持続排菌群で99.4%が耐性を示した。RFPは初回治療群では0.5%、再治療群では10.5%と低率だが、慢性持続排菌群では97.8%が耐性だった。INH 0.1 γ 耐性例を含めれば、従来から言われているように、ほとんどの慢性持続排菌患者がINH・RFP両剤耐性患者であった。一

方、SM耐性は初回治療群で6.8%、再治療群で20.3%だったが、慢性持続排菌群でも60.9%にとどまった。EBも同様で、今回の検討では2.5 γ を耐性判定濃度として用いたが、それでも慢性持続排菌者の35%は感性という結果だった。

4. 耐性症例の耐性濃度(表4)

INH耐性例を耐性濃度でみると、初回治療群では0.1 γ 耐性が62%を占め、5 γ 耐性は12.2%と少数だが、再治療・慢性持続排菌群では5 γ 耐性が50%以上となる。しかし依然、両群の30%以上は0.1 γ 耐性例であり、医療基準に従って1 γ 以上を耐性とし0.1 γ を感性とみれば3分の1の慢性持続排菌者はINHに感性を示すことになる。EBでは5 γ 耐性の割合は初回治療例より既治療例では増加するが、それでも半分以上は2.5 γ 耐性5 γ 感性例だった。

5. 慢性持続排菌群における主要薬剤感性例の検討

慢性持続排菌群はSM(20 γ)に40%が、EB(2.5 γ)に35%、RFP(50 γ)に2.2%が感性を示した。またINHは1例を除いて0.1 γ 耐性だが、1 γ には30%が感性を示した。こうした感性を示す薬剤をその患者に使用した場合、有効性があるのか検討した。まず慢性持続排菌群のSM感性例70例とEB感性例61例の過去の治療歴を調査した。SM感性70例のうち58例(81%)はSM使用歴があり、未使用8例・不明4例だった。EB感性例61例のうち46例(75%)はEB使用歴があり、未使用9例・不明6例だった。未使用例の多くは聴力障害や副作用のため使用されなかったケースだった。INH・RFPについては不明例を除き全例が一度は使用されていた。またこの治療歴の調査の際、前医が長期間継続してきた薬剤であるにもかかわらず、当院入院時の感受性試験で感性を示すケースが散見された。次に

表4 耐性症例の耐性濃度分布

	耐性濃度	初回治療群(%)	再治療群(%)	慢性持続排菌群(%)
INH	0.1 γ	61(62.2)	63(31.8)	55(30.9)
	1 γ	25(25.5)	34(17.2)	28(15.7)
	5 γ	12(12.2)	101(51.0)	95(53.4)
	計	98(100)	198(100)	178(100)
SM	20 γ	67(51.2)	67(64.4)	67(61.5)
	200 γ	64(48.9)	37(35.6)	42(38.5)
	計	131(100)	104(100)	109(100)
EB	2.5 γ	18(69.2)	38(64.4)	66(55.9)
	5 γ	8(30.8)	21(35.6)	52(44.1)
	計	26(100)	59(100)	118(100)

表5 慢性持続排菌群, 入院時感性例の検討

	臨床的無効	感受性あり	間耐では耐性	判定不能	計
RFP	4	0	1	0	5
INH (1 γ)	35	7	2	11	55
SM	24	14	16	16	70
EB (2.5 γ)	17	7	23	14	61

こうした症例の頻度を調査するため, 当院入院時からの治療歴と薬剤感受性成績の経時的变化を追跡した。

調査は当初, 直耐も間耐も同等に扱ったが, SMとEBの耐性判定の際, 直耐では感性和判定されたのに, 同一検体を間耐で再検すると耐性を示す現象がみられた。したがって以後の検討には, 間耐で耐性が判明している症例のみを扱うことにした。SM感性70例の入院時感受性試験は直耐での判定が56例, 間耐での判定が14例だった。直耐で感性和された56例中52例にその直後に間耐が実施されていた。このうち36例は直耐と同様感性だったが, 16例は直耐結果とは異なりSM耐性(多くは不完全耐性)と判定された。この16例と間耐成績のない4例はその後の検討から除外した。直耐・間耐とも感性だった36例と入院時に間耐で感性が判明している14例を加えた50例を確実な感性例と判断し, 当院での治療開始後の耐性検査成績を追跡した。50例中, SMを治療薬の1つに選んで6カ月間以上継続使用されたのは38例だった。この38例の経過は次の3通りに分類される。①治療により菌陰性化した4例, ②排菌持続し6カ月後の薬剤感受性試験でSM耐性化した10例, ③排菌は持続するものの, 6カ月後もSM感性のままの24例, だった。③の場合を薬剤感受性成績は感性でも臨床的には使用しても無効な症例と判断した。これは間耐でも感性であった50例の約50%に相当する。一方, ①と②は入院時にはSMに感受性があつた可能性がある(表5)。同様の検討をEB感性61例について行くと, 直耐で感性, 間耐が耐性と結果が異なつたのが23例(38%)だった。臨床的無効例は17例存在した。INHについては, 慢性持続排菌患者で0.1 γ 感性例は1例のみだったので, INH 0.1 γ 耐性かつ1 γ 感性の55例について検討した。間耐と直耐の成績が異なつたのは2例のみだった。55例のうち35例は6カ月間INHを使用しても排菌は持続し, 耐性濃度は0.1 γ のまま上昇しなかつた。INH内服により菌陰性化した症例はないが, 1 γ や5 γ に耐性濃度が上昇するケースが7例のみあつた。RFP感性5例のうち4例はRFPを6カ月以上使用しても排菌は停止せず, かつ耐性化もなかつたので, 臨床的無効例とした。

6. 慢性持続排菌者の治療失敗の原因

カルテより慢性持続排菌者になった原因を調査した。初回治療がSHPやSHEであった時期の症例の多くは治療開始時の耐性や治療経過が不明だったので, 初回からRFPを含む治療を受けた54例を対象とした。実際には未治療耐性を持つ患者が不規則服用を行って失敗するなどのように, 失敗する原因の一つとは限らないが, できるだけ主要と思われるもの1つを取り上げてみた。その結果, 未治療耐性が原因32%, 標準化療以外の治療を受け失敗した19%, 不規則服用で耐性化9%, 副作用対策中に耐性化出現6%, 原因不明33%だった。

失敗の原因で最も多かつたのは未治療耐性だった。初回治療を標準化療で行っても, 治療困難が予想される耐性様式は, RFP耐性とSM・INH両剤耐性の場合である。初回治療群を調査すると, RFP耐性(ほとんど多剤耐性)は0.5%, SM・INH耐性例は1.7%の頻度で未治療耐性例が存在した。したがって初回治療でも少なくとも2.2%の慢性持続排菌予備群が含まれることを意識して, 信頼できる薬剤感受性試験を実施する必要があると思われた。

まとめ

- ① 当院に入院した慢性持続排菌者179例について, 同時期に入院した初回治療患者・再治療患者との比較を行った。慢性持続排菌者は母集団の6.8%を占め, 近年減少傾向にあつた。
- ② 慢性持続排菌群の年齢構成は, 再治療群に近く平均50.9歳。性比は4.3:1で男性に多かつた。
- ③ 慢性持続排菌群の糖尿病合併率は, 初回治療群や再治療群より高く16.1%だった。
- ④ 慢性持続排菌者は, RFP 50 γ に97.8%, SMに60.9%, EBに65.9%が耐性を示した。INHは耐性基準を1 γ にした場合68.7%が耐性, 0.1 γ を基準にとつた場合は99.4%が耐性を示したことになる。
- ⑤ INH耐性例中0.1 γ 耐性が占める割合は再治療群では31.8%, 慢性持続排菌群では30.9%でほぼ同一であつた。

- (6) SM・EB・RFPの感性例には、実際には使用しても臨床的に効果でない例や間接耐性では耐性とでは例が少なからず存在する。またINH 0.1 γ 耐性例の少なくとも2/3はINHを使用しても効果なく耐性濃度も不変である。
- (7) 慢性持続排菌者においては、INH 0.1 γ 耐性を無視できないと思われる。またSM・EB・RFPは薬剤感受性試験で感性であっても、臨床的には無効の場合があり、過去の治療歴を参考にして薬剤の選択をする必要がある。

文 献

- 1) 青柳照雄：「結核医療の基準とその解説」，財団法人結核予防会，1986，59.
- 2) 松宮恒夫，安野 博：第59回総会シンポジウム現時点における慢性排菌患者の要因と治療，結核，1984；59：539-559.
- 3) 阿部千代治：「抗酸菌の検査」，JATAブックスNo.1，結核予防会，1993.

第70回総会シンポジウム

II. 持続排菌患者の集学的研究

3. 免疫学的立場から—多剤耐性結核菌で刺激された
ヒト末梢血単核球による interleukin-10
(IL-10) の産生

藤原 寛・青谷 壽代・露口 泉夫

大阪府立羽曳野病院

受付 平成7年10月4日

3. FROM THE IMMUNOLOGICAL ASPECT—INTERLEUKIN-10
PRODUCTION BY HUMAN BLOOD MONONUCLEAR CELLS
STIMULATED WITH MULTIDRUG-RESISTANT
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Hiroshi FUJIWARA*, Toshiyo AOTANI and Izuo TSUYUGUCHI

(Received 4 October 1995)

Interleukin-10 (IL-10) has been shown to down-regulate a number of different macrophage functions, including microbicidal activity against intracellular bacteria or parasites.

In this study, peripheral blood mononuclear cells (PBMC) obtained from a healthy tuberculin-reactor were stimulated *in vitro* with various strains of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDRTB) or drug-sensitive *M. tuberculosis* (DSTB) to produce IL-10. We obtained one mycobacterial strain from each patient, preparing a total of 10 strains of DSTB, 5 strains of MDRTB. PBMC were cultured with LPS or mycobacterial preparations for 1, 3 and 5 days. IL-10 concentration in the culture supernatants was measured by ELISA using IL-10-specific monoclonal antibodies. The mean IL-10 production by PBMC stimulated with MDRTB was greater than that with DSTB, statistically significant at day 3 (MDRTB 171.4 ± 18.2 pg/ml, DSTB 106.3 ± 17.2 pg/ml, $p < 0.05$). Cell separation experiments indicated that cells producing IL-10 when stimulated with *M. tuberculosis* or LPS were monocytes, not T lymphocytes. Next, we examined PBMC from refractory tuberculosis patient who had continuously excreted MDRTB. PBMC from those patients secreted greater, but statistically not significant, amounts of IL-10 in response to LPS or TB bacilli than those of healthy subjects.

Increased production of IL-10 by MDRTB-stimulated PBMC might be responsible for intractable tuberculosis.

* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, 3-7-1 Habikino, Habikino-shi, Osaka 583 Japan.

Key words : Multidrug-resistant *M. tuberculosis*, Interleukin-10

キーワード : 多剤耐性結核菌, インターロイキン-10

はじめに

結核免疫の中心は細胞性免疫であり、これにはT細胞とマクロファージが重要な役割を演じている。マクロファージは結核菌抗原をT細胞に提示したり、interleukin-10 (IL-10) や IL-12 等のサイトカインを介してT細胞の活性化を調節したりする機能も有している。一方、活性化されたT細胞は interferon- γ 等のサイトカインを産生しマクロファージを活性化して殺菌能を亢進させる。また、活性化マクロファージから産生される tumor necrosis factor- α (TNF- α) はマクロファージの抗菌能を増強させる。このように、T細胞とマクロファージはいくつかのサイトカインを介して互いに影響し合っていることが近年明らかとなってきた。

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¹⁾、B細胞やマクロファージに対しても多くの作用をもつことが明らかとなっている^{2,3)}。特に、マクロファージに対しては抗原提示能やサイトカイン産生の抑制あるいは抗菌活性の阻害等広範囲な機能低下をひきおこすことから⁴⁻⁸⁾、結核や癩あるいは非定型抗酸菌のような細胞内寄生細菌感染症における病因的意義が注目されている。多くの疫学調査から、持続排菌患者の大部分は多剤耐性菌を排菌していることがあきらかになっているので、われわれはヒトの末梢血単核球 (PBMC) を *in vitro* において多剤耐性結核菌 (MDRTB) あるいは薬剤感受性結核菌 (DSTB) で刺激し、IL-10 の産生を検討した。さらに、健常人と多剤耐性菌を持続的に排菌している難治肺結核患者の PBMC による IL-10 産生能も比較した。

材料と方法

ヒト PBMC の分離と培養液

ツ反陽性健常人7名 (28~55歳, 平均47.7歳) あるいは多剤耐性結核菌を2年以上持続的に排菌している難治肺結核患者7名 (55~82歳, 平均63.4歳) の静脈血から比重遠沈法にてPBMCを分離し、10%ヒト血清を含む RPMI-1640 培養液に浮遊した。

結核菌体

患者の喀痰から分離した菌を加熱滅菌した後、PBS で 10 mg/ml に調整し超音波処理をして用いた。1人の患者から1菌株を分離し、MDRTB 5菌株、DSTB

10菌株を得た。MDRTB はRFP, INH を含む5剤以上の薬剤に耐性を示し、DSTB はすべての抗結核薬に感受性のある結核菌であった。

PBMC による IL-10 の産生および測定

PBMC (1×10^6 /ml) を、LPS, MDRTB 菌体または DSTB 菌体とともに培養し、1, 3, 5日目の培養上清を回収した。上清中の IL-10 濃度は、市販の2種のモノクローン抗体 (JES3-9D7 と JES3-12G8, Pharmingen) を用いた IL-10 特異的 ELISA によって測定した。ELISA の感度は 35 pg/ml であった。

T細胞および単球の分離

PBMC をプラスチック皿で 37°C, 1時間インキュベート後、付着細胞を回収し単球とした (CD14⁺細胞90%以上)。プラスチック非付着細胞は回収後ナイロンウールカラムを通過させ、通過した細胞をT細胞とした (CD3⁺細胞95%以上, CD14⁺細胞1%以下)。

結果

1人の健常人から得られた PBMC を MDRTB (5菌株) あるいは DSTB (10菌株) で刺激したところ、全培養期間において MDRTB は DSTB に比べて高い IL-10 産生を誘導し (図1), 菌体濃度 100 μ g/ml, 培

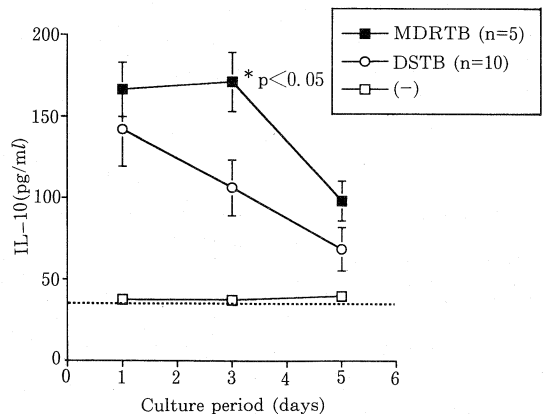


図1 結核菌体で刺激されたPBMCによるIL-10産生の経時変化。PBMCは1人の健常人から得た。多剤耐性菌 (100 μ g/ml) による刺激 (■—■), 薬剤感受性菌 (100 μ g/ml) による刺激 (○—○), 非刺激 (□—□)。点線 (……) はELISAの測定限界を表している。

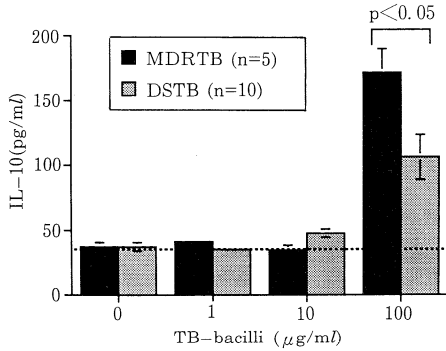


図2 種々の濃度の結核菌体で刺激されたPBMCによるIL-10産生。PBMCは図1と同一の健康人から得た。PBMCを結核菌体で刺激後3日目の培養上清中におけるIL-10濃度を測定した。多剤耐性菌による刺激(黒), 薬剤感受性菌による刺激(白)。点線(……)はELISAの測定限界を表している。

養3日目において統計的に有意差がみられた(MDR TB 171.4 ± 18.2 pg/ml, DSTB 106.3 ± 17.2 pg/ml, $p < 0.05$) (図1, 図2)。菌体濃度 $10 \mu\text{g/ml}$ 以下では両菌体とも検出可能な濃度のIL-10を誘導しなかった(図2)。PBMCからT細胞と単球を分離し各々をLPSまたは結核菌体で刺激すると、IL-10を産生したのは単球であり、T細胞はほとんど産生しなかった(図3)。すべての菌体サンプル (10 mg/ml) はリムルステスト陰性(感度 100 pg/ml) でエンドトキシンの混入による影響はなかった。

次に難治肺結核患者7名と健康人7名のPBMCによるIL-10産生を比較したところ、1日目および3日目において、LPSあるいは菌体刺激により患者の方が健康人よりIL-10を多く産生する傾向にあったが、統計的に有意差はなかった(図4)。

考 察

IL-10は*in vitro*においてマクロファージの抗原提示能、サイトカイン産生能あるいは抗菌活性等多くの機能を抑制することから^{4)~6)}、一種のマクロファージ不活性化因子と考えられている。最近、マウスの*M. avium*感染症において、病状の進展とともに脾細胞からのIL-10産生が増加し、抗IL-10抗体の投与により臓器内の菌数が減少すると報告された⁷⁾⁸⁾。これはIL-10が結核菌や非定型抗酸菌のような細胞内寄生菌による感染症の病因に関与していることを示唆するものである。

本研究では、肺結核患者の喀痰から分離された結核菌

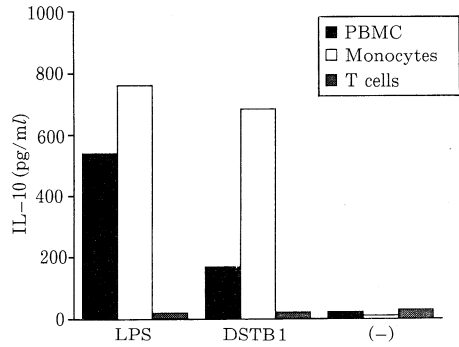


図3 IL-10産生細胞。PBMC ($1 \times 10^6/\text{ml}$), T細胞 ($1 \times 10^6/\text{ml}$) または単球 ($0.4 \times 10^6/\text{ml}$) をLPS ($10 \mu\text{g/ml}$) あるいは結核菌体 ($100 \mu\text{g/ml}$) によって刺激し、1日後の培養上清中のIL-10濃度を測定した。

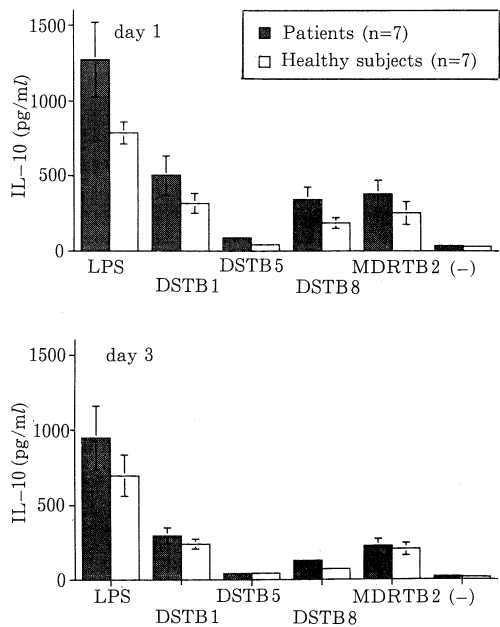


図4 多剤耐性菌を持続的に排菌している肺結核患者および健康人PBMCによるIL-10産生。PBMCをLPS ($10 \mu\text{g/ml}$) あるいは結核菌体 ($100 \mu\text{g/ml}$) とともに培養し、1日目および3日目の培養上清中におけるIL-10濃度を測定した。

で健康人のPBMCを*in vitro*において刺激したところ、多剤耐性菌の方が薬剤感受性菌より多くのIL-10を分泌させることを示した(図1, 図2)。結核菌が体内に侵入すると通常マクロファージが菌を貪食する。こ

の際、種々のサイトカインが分泌されるものと考えられる。多剤耐性結核菌の感染により比較的多量の IL-10 が産生されるとマクロファージの抗菌活性は低下し菌にとって有利な状態となる。

また、IL-10 は TNF- α や IL-12 のような抗菌活性を増強させるサイトカインの産生を低下させ、T細胞に対しても抑制的に働く。特に細胞性免疫に関与する Th1 細胞を抑制するため菌の増殖にはさらに好都合な状態となるであろう。このようなことが多剤耐性菌感染結核の難治化の一因となるかもしれない。ただ、菌の感染により産生されるサイトカインは多種多様であり、IL-10 以外の種々のサイトカインの検討が今後必要であろう。

難治肺結核患者の PBMC は健常人の PBMC より IL-10 を多く産生する傾向にあった (図4)。しかし、これは患者 PBMC 中の CD14 陽性細胞 (単球) が健常人 PBMC に比べて約 2 倍多かったことによるものかもしれない (患者 $20.8 \pm 4.0\%$, 健常人 $10.2 \pm 1.5\%$)。患者の単球が健康人の単球より多くの IL-10 を産生するのかどうかは今のところ明らかではない。

結核菌に対する生体の免疫応答には非常に複雑なサイトカインネットワークが関与しており、それが病態にも反映されると考えられている。種々のサイトカインに関する知見を積み重ねていくことにより、持続排菌患者に対して、サイトカインを含めた immunomodulation による治療が将来可能になることを期待している。

文 献

- 1) Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR : Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med.* 1989 ; 170 : 2081-2095.
- 2) Go NF, Castle BE, Barrett R, et al. : Interleukin 10, a novel B cell stimulatory factor : unresponsiveness of X chromosome-linked immunodeficiency B cells. *J Exp Med.* 1990 ; 172 : 1625-1631.
- 3) Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, et al. : IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol.* 1991 ; 146 : 3444-3451.
- 4) de Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, et al. : Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via down-regulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med.* 1991 ; 174 : 915-924.
- 5) Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, et al. : IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol.* 1991 ; 147 : 3815-3822.
- 6) Gazzinelli RT, Oswald IP, James SL, et al. : IL-10 inhibits parasite killing and nitrogen oxide production by IFN γ -activated macrophages. *J Immunol.* 1992 ; 148 : 1792-1796.
- 7) Denis M, Ghadirian E : IL-10 neutralization augments mouse resistance to systemic *Mycobacterium avium* infections. *J Immunol.* 1993 ; 151 : 5425-5430.
- 8) Bermudez LE, Champisi J : Infection with *Mycobacterium avium* induces production of interleukin-10 (IL-10), and administration of anti-IL-10 antibody is associated with enhanced resistance to infection in mice. *Infect. Immun.* 1993 ; 61 : 3093-3097.

第70回総会シンポジウム

II. 持続排菌患者の集学的研究

4. 合併症の立場から

原 英 記

国立療養所近畿中央病院

受付 平成7年10月4日

4. FROM THE ASPECTS OF COMPLICATED DISEASES

Hideki HARA *

(Received 4 October 1995)

Pulmonary tuberculosis is one of the most prevalent infectious diseases in Japan. Host defense mechanisms may play an important role in every aspect of the disease, for example in acquiring the disease and/or in progression of the clinical course. Host defense mechanisms are constituted from mechanical protection such as cough or sneeze, chemical resistance such as complements or lactoferrin, nonspecific cellular defense such as macrophages or neutrophils and specific immunological defense mechanisms such as immunoglobulins or immunocompetent cells.

If there were any complicated disease other than pulmonary tuberculosis, the disease outcome might become different. We examined 44 patients whose sputa culture was continuously positive for one year or more, despite of administration of anti-tuberculous regimens. And we also analyzed clinical outcome of 556 patients with pulmonary tuberculosis (control group) who were discharged after bacteriological negative conversion. Diabetes mellitus is one of the most common complications in patients with pulmonary tuberculosis, 11/44 in continuously positive patients and 101/580 in control group. There was no statistical significance between these two. Next, the control group was divided into four subgroups, those were 1. no complication, 2. complicated with diabetes mellitus, 3. complicated with liver dysfunction, 4. complicated with the other diseases. Bacteriological negative conversion rate was analyzed in these four subgroups. At the first and the second month, there were significant difference in negative conversion rate between subgroup 1 and 2. But these differences disappeared as the time goes by.

Key words : *Mycobacterium tuberculosis*,
Chronic excretors, Complication, Underly-
ing diseases, Diabetes mellitus.

キーワードズ : 結核菌, 持続排菌者, 合併症, 基礎疾
患, 糖尿病

* From the Division of Internal Medicine of National Kinki-Chuo Hospital, Nagasone-cho, Sakai-city, Osaka 591 Japan.

はじめに

言うまでもなく結核症は感染症であるから、その病態の形成には菌の性質と宿主の抵抗性（反応性）が関与し経過を修飾する。宿主の抵抗性には、遺伝的因子、年齢的因子、解剖生理学的因子、免疫学的因子、栄養状態、結核以外の合併疾患、等の因子を想定できるが、これらはお互いに重なりあった部分があり独立した変数としてみることは困難である。

そこでわれわれは、合併疾患の存在が肺結核の経過に及ぼす影響について検討することを試みた。当院で診療を行っている（あるいは行った）難治性肺結核患者について、合併症の集積の有無を調査し、さらに対象を広げて、難治性肺結核以外の肺結核患者について合併症の存在で経過に差異があるか否かについて検討した。

対象患者と調査方法

調査対象として、2群を設定した。すなわち、結核の治癒が遅延し慢性的に排菌が続いている難治性肺結核患者群（以下、難治群）、および、難治群以外の肺結核患者群（以下、対照群）の2群である。

難治群は、当院にて化学療法を1年以上継続しておこなっているが排菌が続いている者44例とし、全例について入院カルテを参照し、その病歴、合併症、治療歴などについて調査した。

一方、対照群は合併症の有無や臨床経過などについて難治群と比較検討するために設定した患者集団であり、平成4年1月から平成5年12月の2年間に当院結核病

棟から退院した約900名のうち、細菌学的あるいは組織学的に肺結核と確診された580名で構成されている。初回治療のみならず、再治療例も含まれている。このうち軽快退院した肺結核患者556名を合併症の有無により、合併症なし群（以下①群）の317名（男性219名、女性98名）、糖尿病合併群（以下②群）の98名（男性92名、女性6名）、肝疾患合併群（以下③群）の35名（男性30名、女性5名）、その他疾患合併群（以下④群）の106名（男性82名、女性24名）にグループ分けし、合併症が存在することで肺結核の治癒が遅延するか否かについて検討した。

対照群の調査は、近畿地区国立療養所抗酸菌症調査用紙の記載事項および必要に応じてカルテを参照し、入院時の検痰、化学療法内容、耐性検査、排菌の経過、合併症などについて集計した。

結果

1. 難治群と対照群における合併症の頻度

両群における合併症の頻度は表1に示すようである。合併症の内訳では、難治群では合併症のうち糖尿病が46%を占め、対照群では糖尿病が38%を占めもっとも多かった。対照群では肝疾患合併患者が難治群に比して多く、一方難治群ではじん肺、呼吸不全の割合が多かった。合併疾患の存在頻度には統計学的有意差はなかった。

2. 対照群の内訳

対照群についてその内訳をより詳細に示したのが表2である。対照群580名のうち女性136名（23%）、男性444名（77%）であり、軽快退院556名、死亡退院24

表1 難治群と対照群における合併症の頻度

	難治性結核患者群 (A) (B)		対照(軽快)結核患者群 (C) (D)	
合併症なし	20	45.5	317	54.7
合併症あり	24	54.5	263	45.3
糖尿病合併	11	45.8	101	38.4
肝疾患合併	2	8.3	39	14.8
その他合併症	11	45.8	123	46.8
じん肺	3	12.5	9	3.4
呼吸不全	3	12.5	1	0.4
不整脈	1	4.2	3	1.1
両下肢ASO	1	4.2	0	0.0
脳血管障害後遺症	1	4.2	9	3.4
悪性腫瘍合併	1	4.2	9	3.4
肺気腫	1	4.2	0	0.0
その他	0	0.0	92	35.0
計	44		580	

表2 対照群の内訳

	調査対象	女性	男性
	580	136	444
	調査対象	軽快退院	死亡退院
	580	556	24
合併症なし	症例数	軽快退院	死亡退院
女性	98	98	0
男性	219	219	0
計	317	317	0
糖尿病合併	症例数	軽快退院	死亡退院
女性	6	6	0
男性	95	92	3
計	101	98	3
肝疾患合併	症例数	軽快退院	死亡退院
女性	5	5	0
男性	34	30	4
計	39	35	4
その他疾患合併	症例数	軽快退院	死亡退院
女性	27	24	3
男性	96	82	14
計	123	106	17

名であった。合併症なし群では死亡例はなかった。死亡例は全例が何らかの合併症を持っており、このうち3名に糖尿病があり、4名に肝障害があり、17名は悪性腫瘍、脳血管障害による麻痺、著しい栄養障害などその他疾患の合併が認められた。死亡例24例のうち肺炎や肺癌により早期に呼吸不全死した7例をのぞき17例は死亡時には喀痰培養は陰性化していた。表3はその他疾患合併症例123名（前述のごとくうち17名は死亡）について合併症の内訳を示したものである。

3. 肺結核患者の性別でみた合併症の頻度

これは表2を男性と女性で集計すると求められるが、紙面の都合でグラフは割愛する。男性に合併症をもつ者が多いことが分かる。

4. 各群（①群～④群）の性別と年齢構成

性別と年齢構成をみると、図1のように、①群の女性では20～29歳に好発年齢があり37名が集中しその他の年齢階層は20歳未満から80歳以上まで分散していた。②群では男性は30歳未満はなく、40歳以上から70歳

表3 その他疾患合併群の合併症の内訳

	軽快退院	死亡退院
高血圧	25	
じん肺	9	
消化性潰瘍	8	
気管支喘息	6	
脳血管障害後遺症	6	3
胃切後	6	
慢性気管支炎	4	
リウマチ	4	2
高脂血症	4	
不整脈	3	
悪性腫瘍合併	3	6
精神病、うつ病	3	
慢性膵炎	2	
痔瘻	2	
甲状腺機能低下症	2	
心不全	2	1
呼吸不全	1	2
視力低下	1	
胆石	1	
肺炎	1	2
副腎不全	1	
中耳炎	1	
肺気腫	1	
強皮症	1	
慢性腎炎	1	
痴呆症	1	
サルコイドーシス	1	
睾丸手術	1	
ANOREXIA	1	
アレルギー性鼻炎	1	
アスペルギローマ	1	
ASO	1	
V-P シャント	1	
高度栄養障害		1
計	106	17

未満に集中し、女性は50歳以上であった。③群は40歳以上60歳未満で6割を占める。④群は高齢者が多く60歳以上で7割を占めた。

5. 各群の病変部位とXP病型の頻度

結核病学会分類の病変部位および病型の頻度は表4に示したとおりである。糖尿病合併群では両側に病巣をもつ者が多く、また空洞を有する者が多かった。

6. 各群のツベルクリン反応の強度分布

ツ反が10mm以上陽性の頻度は、表5に示すように、①群で84.1%、②群で76.5%、③群で73.5%、④群

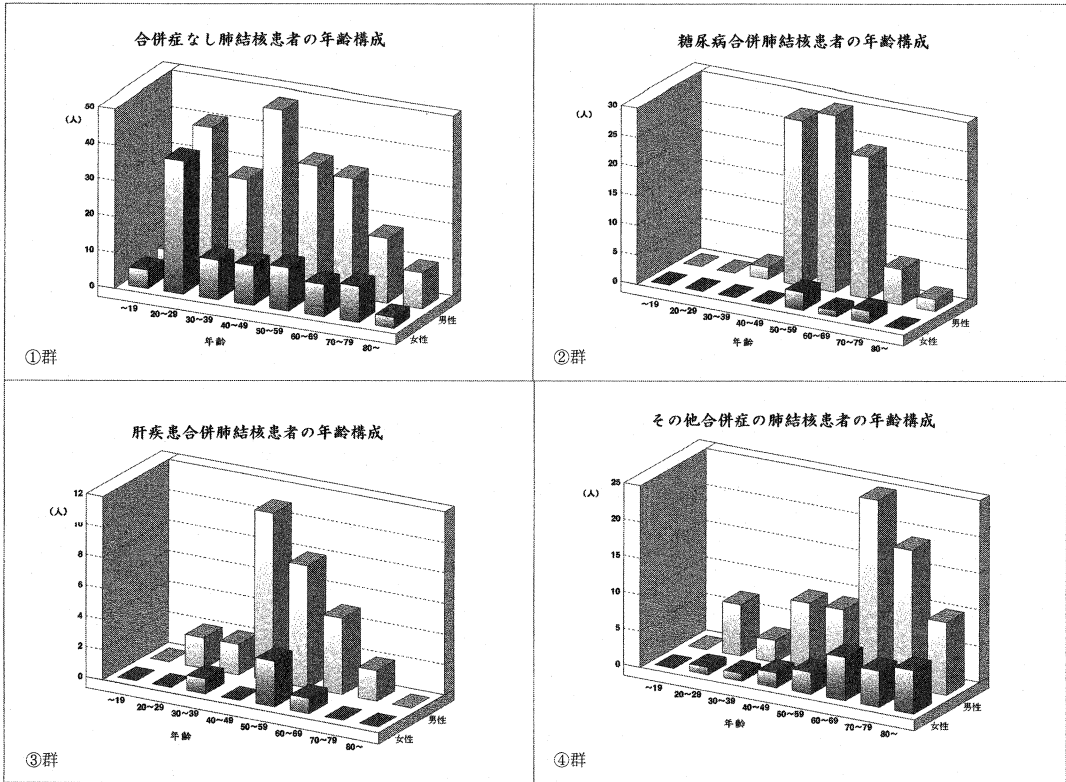


図1 各群の性別と年齢構成

表4 各群の病変部位とX P病型

病変部位	①合併症なし		②糖尿病合併		③肝疾患合併		④その他疾患合併	
	人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合
両側	110	35.6%	55	57.3%	12	34.2%	62	51.6%
右	123	39.8%	26	27.1%	15	42.9%	29	24.2%
左	76	24.6%	15	15.6%	8	22.9%	29	24.2%

X P病型	①合併症なし		②糖尿病合併		③肝疾患合併		④その他疾患合併	
	人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合
I	9	3.2%	6	6.3%	0	0%	2	1.8%
II	158	56.8%	63	65.6%	19	54.2%	50	43.8%
III	105	37.8%	26	27.1%	15	42.9%	59	51.8%
IV	6	2.2%	1	1.0%	1	2.9%	3	2.6%

で82.1%であった。症例により任意に一般診断用と強反応者用が使用されており、製剤の違いが陽性率に影響をもたらす可能性をみるために、合併症なし群において、それぞれ一般診断用および強反応者用を使用した群での発赤径のヒストグラムをみると、図2のようにその陽性

率には差がなかった。

7. 各合併症群における排菌陰性化の経過

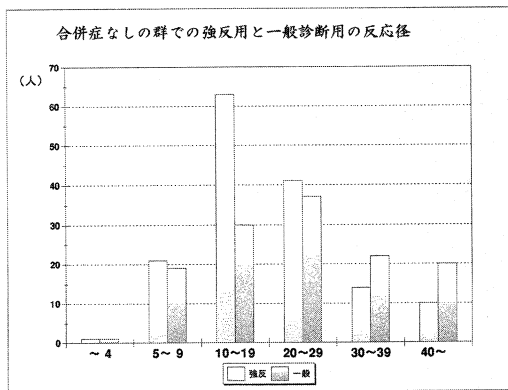
①群での喀痰塗抹陰性化の過程を表にしたものを表6に示す。これは、入院時の喀痰抗酸菌検査3連検で最も大きかったガフキー号数ごとに、いつまで塗抹陽性が続

表5 各群のツ反応陽性の頻度

使用製剤	①合併症なし	②糖尿病合併	③肝疾患合併	④その他疾患合併
一般診断用	129	31	9	42
強反応者用	150	53	25	59
不詳	15	12	0	4
確認用	2	2	0	1
実施せず	21	0	1	8

ツ反径(mm)		①合併症なし	②糖尿病合併	③肝疾患合併	④その他疾患合併
～4	4 1.4	10 10.2	3 8.8	5 4.7	
5～9	43 14.5	13 13.3	6 17.6	14 13.2	
10～19	101 34.1	34 34.7	12 35.3	44 41.5	
20～29	81 27.4	20 20.4	6 17.6	28 26.4	
30～	67 22.6	21 21.4	7 20.6	15 14.2	
縦計	296 100.0	98 100.0	34 100.0	106 100.0	
陽性率	84.1	76.5	73.5	82.1	

ツ反	一般	強反
～4	1	1
5～9	19	21
10～19	30	63
20～29	37	41
30～39	22	14
40～	20	10
	129	150



一般診断用の陽性率 84.50%
 強反応者用の陽性率 85.33%

図2 合併症なしの群でみた一般診断用と強反応者用のツ反径の度数分布

いたかを示したものである。合併症なし群では186例が塗抹陽性だったが、例えば入院時ガフキー2号だった人が35例あり、このうち24例は1カ月まで塗抹陽性だったが2カ月目で陰性化したということを表している。入院時検痰では陰性だったが、後で陽性になって再び陰性

化した人があるため入院時陰性者の行にも1カ月以上の陽性期間がある者が存在する。入院時ガフキー1号から4号までの67例では1カ月で陰性化する者が約3分の2であるが、ガフキー号数が多いと陰性化が遅れるのがわかる。これをグラフにすると図3のようになる。②群について同様の解析をしたのが表7および図4である。ガフキー4号までであっても1カ月で約半数しか陰性化しない。ガフキー号数が大きくなるとこれがより顕著になる。③群および④群についての表と図は紙面の都合で割愛した。

塗抹陽性率の経過をグラフにしたものが図5である。①群では、186名(58.7%)が入院時に塗抹陽性であるが、入院初期の数カ月は毎月約40%ずつ塗抹陽性者が減少していき1年以内に全例が塗抹陰性化した。②群では、82名(83.7%)が入院時に塗抹陽性であり、毎月約28%ずつの減少であり陰性化が遅延するが全例が陰性化した。③群では、23名(65.7%)が入院時塗抹陽性であり、同様に全例陰性化した。毎月の減少率は症例数が少ないためにばらつきが多かった。④群では、68名(64.2%)が入院時塗抹陽性で入院初期は①群とほぼ同様の菌陰性化率を示したが、菌陰性化に6カ月以上要する数例がのこり後半で①群と差違がみられたが遂には陰性化した。

また、同様に培養の陰性化をみたものが表8である。培養の方が先に陰性化していくが、糖尿病群で陰性化が遅れるのは塗抹の場合と同じである。塗抹の場合の図5に相当するグラフが図6である。塗抹培養ともに2カ月までは有意差があるが3カ月ではほとんど差がなくなる。

表6 合併症なし群における入院時喀痰塗抹ガフキー号数と、その塗抹陰性化の経過

合併症なし群	塗抹陽性期間 (月)									
	0カ月	1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	7カ月	8カ月以上	
陰性	135	131	1	1		1			1	
1号	3		3							
2号	35		24	4	4	2	1			
3号	15		11	2	1	1				
4号	14		9	2	2		1			
5号	25		9	4	5	5	2			
6号	29		8	4	10	5	2			
7号	19		5	8	3	1	1	1		
8号	21		7	3	6	3	1	1		
9号	16		1	2	3	1	4	3	1	1
10号	5			1	1		1	2		
縦計	317	131	78	31	35	19	13	7	2	1
塗抹陽性者数		186	108	77	42	23	10	3	1	0
前月比減少率			41.9	28.7	45.5	45.2	56.5	70.0	66.7	100.0
陽性率(陽/全)		58.7	34.1	24.3	13.2	7.3	3.2	0.9	0.3	0.0
持続陽性率		100.0	58.1	41.4	22.6	12.4	5.4	1.6	0.5	0.0

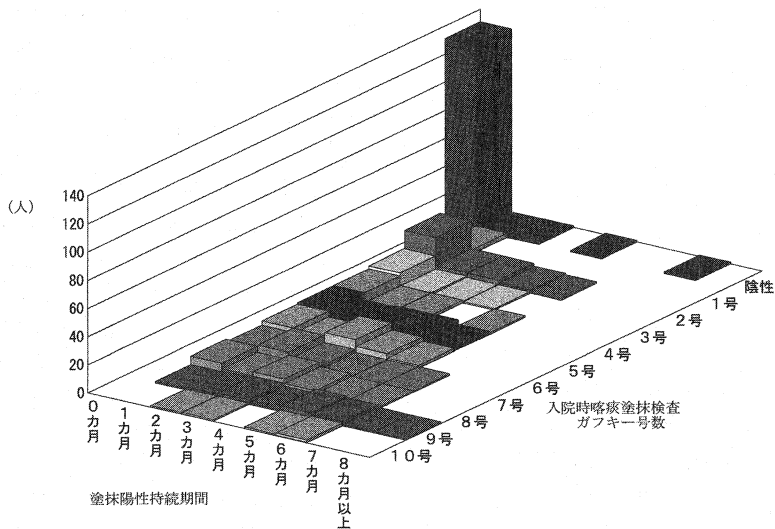


図3 合併症のない肺結核患者の喀痰塗抹陽性持続期間

8. 糖尿病合併群での血糖値と塗抹陽性期間の相関

糖尿病合併群では、他群に比べて初期の排菌陰性化が遅延するが、入院時血糖値で層別化し排菌陰性化に要した期間をみると、図7のように高血糖群に長期排菌持続が集積しているわけではなかった。糖尿病の治療は食事

療法のための症例や、経口糖尿病薬あるいはインシュリン注射を用いている者などさまざまであるが、治療や、一日排糖量、HbA1cなどと菌陰性化の過程との間に明らかな相関はなかった。

表7 糖尿病合併群における入院時喀痰塗抹ガフキー号数と、その塗抹陰性化の経過

糖尿病合併群	塗抹陽性期間（月）									
	0カ月	1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	7カ月	8カ月以上	
陰性	21	16		1	3	1				
1号	1		1							
2号	7		3	1	2	1				
3号	6		3	2	1					
4号	7		3	1	1	1			1	
5号	12		5	3	2	1		1		
6号	6		1		2		1	1	1	
7号	17		1	5	3	2	3	1		2
8号	11			1	4	1	1	3		1
9号	6		1	1		1	2	1		
10号	4					1	2		1	
縦計	98	16	18	15	18	9	9	7	3	3
塗抹陽性者数		82	64	49	31	22	13	6	3	0
前月比減少率			22.0	23.4	36.7	29.0	40.9	53.8	50.0	100.0
陽性率(陽/全)		83.7	65.3	50.0	31.6	22.4	13.3	6.1	3.1	0.0
持続陽性率		100.0	78.0	59.8	37.8	26.8	15.9	7.3	3.7	0.0

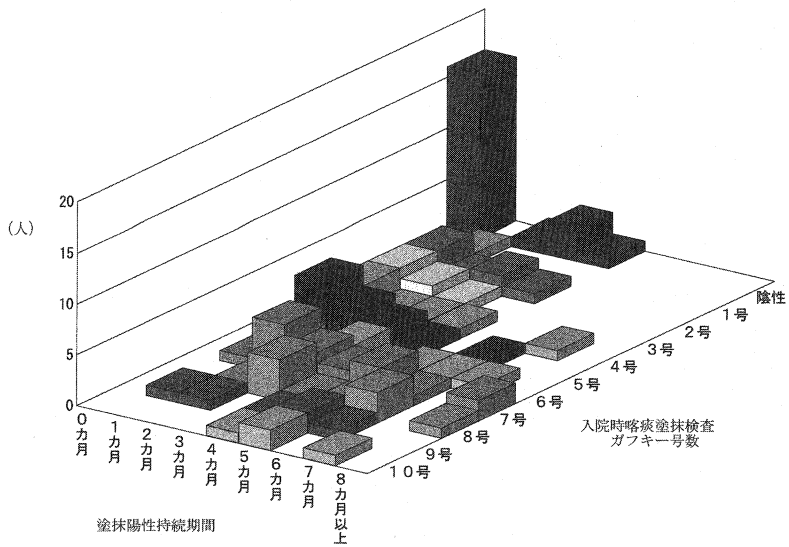


図4 糖尿病合併肺結核患者の喀痰塗抹陽性持続期間

表8 合併症なし群および各合併症群における喀痰培養陰性化の経過

合併症のない症例		培養陽性期間（月）									
		0カ月	1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	7カ月	8カ月以上	
計	301	126	77	55	28	9	3	2	0	1	
培養陽性者数		175	98	43	15	6	3	1	1	0	
前月比減少率			44.0	56.1	65.1	60.0	50.0	66.7	0.0	100.0	
陽性率(陽/全)		58.1	32.6	14.3	5.0	2.0	1.0	0.3	0.3	0.0	
持続陽性率		100.0	56.0	24.6	8.6	3.4	1.7	0.6	0.6	0.0	
糖尿病合併例		培養陽性期間（月）									
		0カ月	1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	7カ月	8カ月以上	
計	93	15	18	28	18	10	2	1	0	1	
培養陽性者数		78	60	32	14	4	2	1	1	0	
前月比減少率			23.1	46.7	56.3	71.4	50.0	50.0	0.0	100.0	
陽性率(陽/全)		83.9	64.5	34.4	15.1	4.3	2.2	1.1	1.1	0.0	
持続陽性率		100.0	76.9	41.0	17.9	5.1	2.6	1.3	1.3	0.0	
肝疾患合併例		培養陽性期間（月）									
		0カ月	1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	7カ月	8カ月以上	
計	34	14	8	7	4	0	0	1	0	0	
培養陽性者数		20	12	5	1	1	1	0	0	0	
前月比減少率			40.0	58.3	80.0	0.0	0.0	100.0			
陽性率(陽/全)		58.8	35.3	14.7	2.9	2.9	2.9	0.0	0.0	0.0	
持続陽性率		100.0	60.0	25.0	5.0	5.0	5.0	0.0	0.0	0.0	
その他合併症例		培養陽性期間（月）									
		0カ月	1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	7カ月	8カ月以上	
計	102	34	31	20	9	7	0	0	0	1	
培養陽性者数		68	37	17	8	1	1	1	1	0	
前月比減少率			45.6	54.1	52.9	87.5	0.0	0.0	0.0	100.0	
陽性率(陽/全)		66.7	36.3	16.7	7.8	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0	
持続陽性率		100.0	54.4	25.0	11.8	1.5	1.5	1.5	1.5	0.0	
0カ月	糖尿病群	対照群	計	3カ月			糖尿病群	対照群	計		
培養陽性	78	175	253	培養陽性	14	15	29				
培養陰性	15	126	141	培養陰性	79	286	365				
計	93	301	394	計	93	301	394				
chi-sq	20.47076			chi-sq	10.56686						
1カ月	糖尿病群	対照群	計	4カ月			糖尿病群	対照群	計		
培養陽性	60	98	158	培養陽性	4	6	10				
培養陰性	33	203	236	培養陰性	89	295	384				
計	93	301	394	計	93	301	394				
chi-sq	30.20894			chi-sq	1.52961						
2カ月	糖尿病群	対照群	計								
培養陽性	32	43	75								
培養陰性	61	258	319								
計	93	301	394								
chi-sq	18.66699										

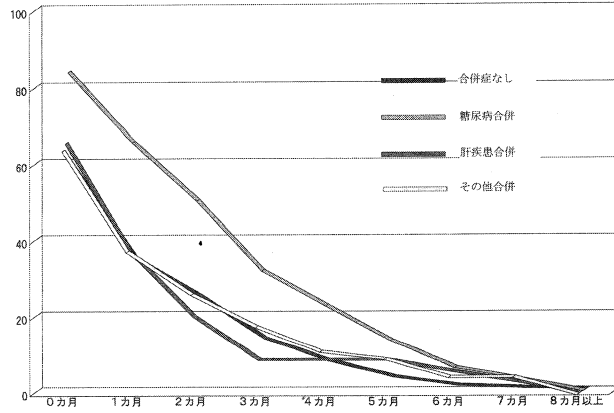


図5 合併症の有無と塗抹陽性者率の推移

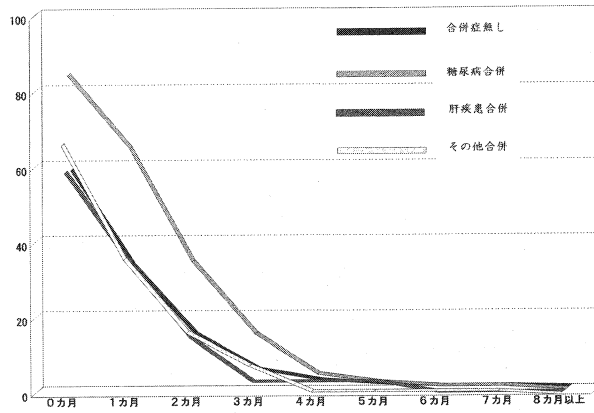


図6 合併症の有無と培養陽性者率の推移

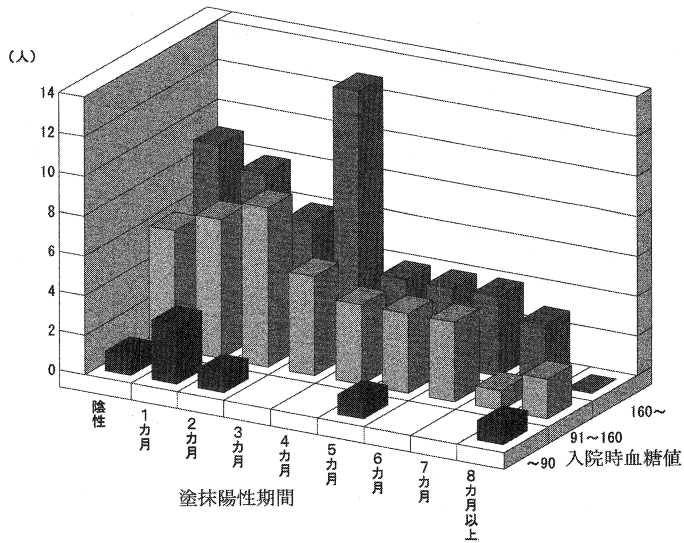


図7 入院時血糖値と塗抹陽性持続期間

考 察

今回われわれは、合併症の有無で肺結核の治癒過程に差があるか否かについて検討した。これまでに糖尿病と肺結核については多くの報告があり、これらの報告を年次を追って参照すると、食生活や社会の変化に伴って糖尿病有病者が増加し、また臨床検査の普及も相まって糖尿病の診断が容易におこなわれるようになったことなどまさに医学の歴史をたどるようであり、結核医療に注がれてきた先達諸兄の熱意が感じられる。現在は当然のごとく RFP が使われているが以前はそうもいかず、また EB の使用は視力障害や末梢神経障害という副作用の危険性があることを重く受けとめ禁忌に近く考えられていたことなどから、糖尿病合併肺結核患者の治療成績はかなり悪いものであった。この頃の報告では、空腹時血糖が高いほど経過が悪く、特に 200 mg/dl を超えるとよくないことが示されている。また、空腹時血糖が高いほど、SM, INH, PAS に早期に高率に耐性が出現する傾向があることが示されている。

しかし、最近おこなわれている INH と RFP の 2 剤に加えて SM または EB を用いた 3 剤による初期強化化学療法では、糖尿病合併例でも菌陰性化に見劣りなしとする報告が多い。川幡らによると、糖尿病群では対照群に比べ培養陰性化が遅れるが 4 カ月目には全例陰性化した。この培養陰性化の遅れは、糖尿病群に治療前排菌量が多い者が有意に多かったことによると考えている。

彼らの研究対象患者群では糖尿病群と対照群の間に病巣の広がりや空洞率に有意差がなかったが、当院の対象患者群では表 4 に示したように糖尿病合併群およびその他疾患合併群では両側に病変を持つ者が多く、空洞を有する者が多かった。一方、表 6 および表 7 に示すように糖尿病群ではガフキー号数が多い者が多かったのは彼らの報告と一致する。このように糖尿病群では治療初期の病状が対照群より重いと考えられるにも関わらず、最終的には排菌は陰性化した。

感染症に対する生体の防御反応は、物理的、化学的、免疫学的におこなわれている。初めに述べたように宿主の抵抗力を規定する因子は種々あり、糖尿病の合併があれば治癒が遅延するわけではなく、例を挙げれば、35 年前から糖尿病に罹患し 15 年前肺結核の既往のある再治療例で、抗結核薬に多剤耐性で 3 年間持続排菌の状態だったが、空洞切開術と筋肉充填術で排菌が止まった例も経験されている。多面的な対応が必要とされる。

文 献

- 1) 楠木繁男：肺結核と糖尿病（内科的方面）。医療。1967；21：335-340。
- 2) 柴田昌数：糖尿病合併肺結核患者について～検痰成績と耐性状況を中心に～。医療。1967；21：355-360。
- 3) 肺結核と糖尿病中央協同研究班・長岡研二：肺結核と糖尿病。医療。1970；24：205-232。
- 4) 国療中央共同研究班・高瀬朝雄：肺結核と糖尿病。結核。1973；48：315-342。
- 5) 国療中央共同研究班・弘 雍正：肺結核と糖尿病。結核。1973；48：343-349。
- 6) 川幡誠一，他：糖尿病合併肺結核に対する治療成績の検討。結核。1983；58：25-31。
- 7) 佐藤 博，他：糖尿病を合併した肺結核の経過。結核。1984；59：1-4。
- 8) 桜井 宏，他：糖尿病合併肺結核の治療成績。結核。1985；60：381-388。
- 9) 国立療養所化学療法研究会・弘 雍正：肺結核と糖尿病。結核。1989；64：699-705。
- 10) 亀田和彦，他：糖尿病合併肺結核の短期治療と遠隔成績。結核。1990；65：791-803。
- 11) 岸本 進，他：感染症における免疫能の変化とその特徴。Geriatric Medicine。1988；26：1417-1422。

第70回総会シンポジウム

II. 持続排菌患者の集学的研究

5. 栄養の立場から

米田尚弘

奈良県立医科大学第2内科

受付 平成7年10月4日

5. NUTRITIONAL STATUS AND SUPPORT IN CHRONIC INTRACTABLE
PULMONARY TUBERCULOSIS

Takahiro YONEDA *

(Received 4 October 1995)

Nutritional assessment was conducted in 30 patients with chronic, intractable pulmonary tuberculosis. More prevalent and severer protein-energy malnutrition was found in the chronic patients compared with that in newly-diagnosed, drug-sensitive tuberculous bacilli-excreting patients. Duration of excreting bacilli in 163 newly-diagnosed patients was found to be significantly associated with ChE, hypersensitivity reaction to PPD, lymphocytes transformation response to ConA before treatment. The grade of malnutrition was significantly associated with the reduction in delayed-type hypersensitivity response, ratio of CD4/CD8, IL-2 production by peripheral blood mononuclear cells and NK cell activity. Nutritional and immunological spectrum, which was classified with the combination of serum albumin level, hypersensitivity response to DNCB and NK cell activity, was significantly associated with clinical course and manifestations in patients with chronic, intractable pulmonary tuberculosis. TNF- α production by peripheral blood monocytes was significantly higher in moderately to mildly-malnourished tuberculous patients than that in healthy controls. TNF- α production in patients with severely-malnourished patients was significantly lower than that in healthy controls. Level in TNF- α production was inversely related with visceral proteins and the ratio of plasma amino acid BCAA/AAA. In conclusion these findings suggested that nutritional support should be taken in consideration in combination with conventional chemotherapy in treating chronic, intractable pulmonary tuberculosis.

Key words : Chronic intractable pulmonary tuberculosis, Nutritional assessment, Malnutrition, Tumor necrosis factor- α , Nutritional support

キーワード : 慢性難治性肺結核, 栄養評価, 栄養障害, 腫瘍壊死因子, 栄養管理

* From the 2nd Department of Internal Medicine, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara-shi, Nara 634 Japan.

緒 言

著者ら¹⁾は、栄養障害が肺結核の発病や進展に重要なリスクファクターであるという疫学的事実に注目し、肺結核患者の包括的栄養評価を行うとともに、肺結核に対する生体防御機構を担う細胞性免疫能と栄養状態の密接な関連性を報告してきた。

肺結核の難治化要因としては、多剤耐性菌、老齢化、合併症、重症度などが関与するとされる。従来注目されていなかったが、これらの要因の背景に宿主側要因として栄養障害が関与する可能性が推測される。本シンポジウムでは、持続排菌患者の病態における栄養の臨床的意義と、細胞性免疫能との関連性を検討し、対策としての栄養治療の可能性についても展望したい。

今回は、(1) 持続排菌患者の栄養障害の実態、(2) 排菌持続期間決定要因としての栄養・細胞性免疫能障害、(3) 栄養障害と細胞性免疫能・サイトカイン動態、(4) 栄養治療の試み、について検討したので報告する。

対象および方法

[対象]

対象1：当科および国立西奈良病院に入院した、排菌が1年以上持続して明らかな合併症を認めない慢性難治症例30例を対象として栄養評価を行い、初回診断例50例と比較した。

対象2：1988～93年に当科に入院した活動性肺結核患者163例のうち排菌持続期間が8週間以上の症例79例と8週間未満の症例84例を対象として排菌持続期間決定因子を検討した。

対象3：未治療活動性肺結核患者47例につき栄養障害と細胞性免疫能、サイトカイン動態の関連性を検討した。

[方法]

1) 栄養評価

栄養状態は身体計測と生化学的検査に基づいて当科の標準的方法²⁾に従って行った。身体計測としては、実測体重の標準体重に対する百分率である%IBW (Ideal body weight)、生化学的検査としては血清アルブミン (Alb) 値、コリンエステラーゼ (CHE: choline esterase) 値、および血漿アミノ酸分析による分枝鎖アミノ酸 (BCAA: branched-chain amino acid)/芳香族アミノ酸 (AAA: aromatic amino acid) 比を既報²⁾の方法で測定した。

2) 細胞性免疫能

PPD, DNCB (2, 4-dinitrochlorobenzene) に対する遅延型皮膚反応は、既報³⁾に従って行った。リンパ球

幼若化反応は末梢血単核細胞を PHA, ConA にて刺激し³H-TdR 取込みで測定した。NK (natural killer) 細胞活性はK562を標的細胞にして、⁵¹Cr 遊離法で、%specific⁵¹Cr release を算定した⁴⁾。

サイトカイン産生能: IL-2 (inter leukin-2) 産生能は末梢血単核細胞を ConA にて24時間刺激し上清中の IL-2 を RIA 法にて測定した。TNF- α (tumor necrosis factor- α) は末梢血単球を付着法にて採取し、LPS 10 μ g/ml (最終濃度) を添加24時間培養後上清を ELISA法にて測定した。

[成績]

1) 栄養評価

%標準体重 (%IBW: ideal body weight) が90%未満の軽度以上の栄養障害を示す頻度は、慢性難治例で84%、初回診断例で70%であった。慢性難治例では、%標準体重が80%未満の中等度以上の栄養障害を示す頻度が45%で、初回診断例の28%に比べて有意に高率であり、慢性難治例のほうが栄養障害が高度で、高頻度であった(図1)。

血清アルブミン値が3.5g/dl未満の低アルブミン血症の頻度を検討すると、初回診断例に比べて、慢性難治例では約75%に低アルブミン血症が認められた。

以上の成績から慢性難治例では、蛋白・エネルギー栄養障害が高度かつ高率であることが示唆された。

2) 栄養状態と排菌持続期間

当科に入院した活動性肺結核163例を対象として排菌持続期間規定因子を検討した(図2)。排菌期間を8週間未満と8週間以上の遷延例に分けて治療開始前に栄養状態を検討したところ、図2に示すように、ChEが排菌遷延群で有意に低値 ($p < 0.01$) を示した。また、血清アルブミン (Alb)、%IBW も有意ではないが8週間

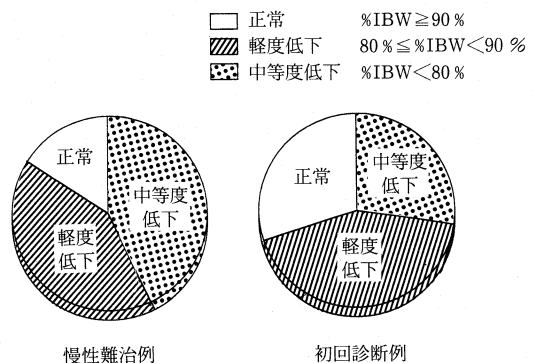


図1 体重分布

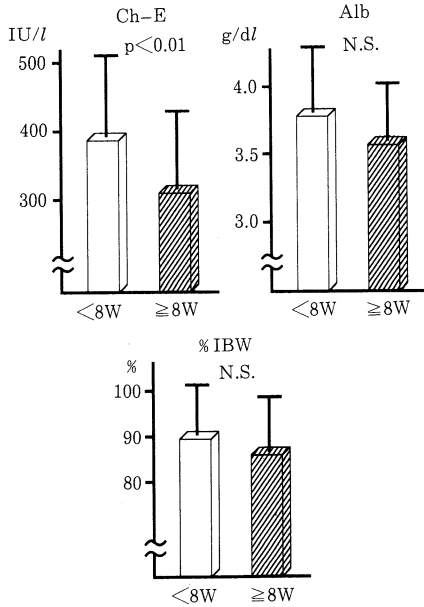


図2 排菌持続期間と栄養状態

以上群で低値傾向を示し、入院時の栄養状態が排菌持続期間と関連することが示唆された。また、体重(%IBW)と血清アルブミン値で、栄養状態を分類して排菌期間を比較した場合も、栄養障害患者群で排菌持続期間が長い傾向を示した。

3) 排菌持続期間と細胞性免疫能

排菌持続期間と治療前の遅延型皮膚反応との関連性を検討した(表1)。PPD反応と排菌期間との関連性を検討すると、PPD反応陰性群で排菌持続期間が有意($p < 0.05$)に遷延することが示された。DNCB反応に関しては有意の関連性を認めなかった。

治療前のリンパ球機能と排菌持続期間との関連性を検討した。排菌遷延群はCD4/CD8比が早期排菌停止群のそれに比較して高値傾向を示したが統計的に有意でなかった。また、リンパ球数に差を認めなかった。ConAに対するリンパ球幼若化反応は排菌遷延群で有意($p < 0.05$)に低値を示した。PHAに対しても同様の傾向を認めたが有意ではなかった(図3)。

4) 栄養障害と細胞性免疫能の関連性

PPD反応陰性群は陽性群に比較して、身体計測値($p < 0.01$)、内臓蛋白($p < 0.05$)、血漿アミノ酸分析における分枝鎖アミノ酸値($p < 0.01$)、分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸比(Fischer比)($p < 0.05$)がいずれも有意に低値を示し、より高度の栄養障害を認めることが示唆された。

IL-2産生能と栄養障害の関連性を検討すると、血清

表1 排菌持続期間と細胞性免疫能
—遅延型皮膚反応

		PPD反応		
		陽性	陰性	
< 8W	54.8%	25.0%	$p < 0.05$ *	
≥ 8W	45.2%	75.0%		
		DNCB反応		
		正常	低下	
< 8W	58.0%	45.8%	N.S.*	
≥ 8W	42.0%	54.2%		

* χ^2 test

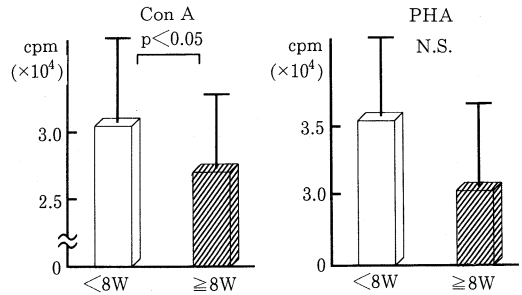


図3 排菌持続期間と細胞性免疫能
—リンパ球幼若化反応

アルブミン値が3.5 g/dl未満群は3.5 g/dl以上群に比較してIL-2産生能が著明($p < 0.01$)に低下していた。IL-2によって活性化されるNK細胞活性も同様に低アルブミン群で著明($p < 0.001$)に低値を示した(図4)。

肺結核患者での栄養状態とリンパ球サブセットの関連性を検討したところ、血清アルブミン濃度が3.5 g/dl未満患者群では以上群に比べてCD4/CD8比が有意($p < 0.05$)に低値を示した。

5) 慢性難治例における免疫・栄養スペクトル分類

NK細胞活性とDNCB遅延型皮膚反応を組み合わせ、持続排菌の慢性難治症例の臨床病態の細胞性免疫能のパターン分類を行い、栄養状態との関連性を検討したところ、A群では、血清アルブミン値の平均値が4.1 g/dlと栄養状態が良好であったが、細胞性免疫能が低下しているC群では、血清アルブミン値が3.3 g/dlと低値を示し栄養状態と免疫能の密接な関連性が示された。また、A群はその後の胸部レ線像、排菌状況、全身状態

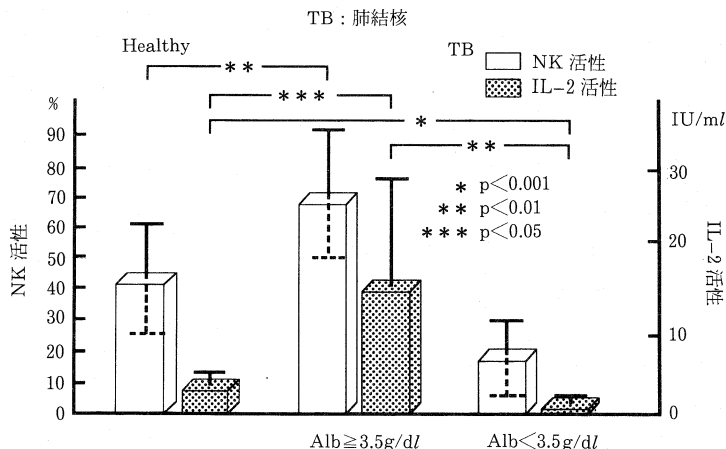


図4 血清アルブミン値とIL-2産生能, NK細胞活性

など臨床経過が安定し, 一方, C群はその後の臨床経過の増悪を認める症例が多数を占めた。

6) 肺結核におけるTNF- α と栄養障害

肺結核患者でTNF- α 活性を測定すると, 患者群全体では, 刺激時, 非刺激時とも健常人に比較して, 著明 ($p < 0.01$, $p < 0.05$) に高値を示した。

内臓蛋白の血清アルブミン値とTNF- α 産生能との関連性を検討した。血清アルブミン値が2.7 g/dl以上の中等度～軽度栄養障害群では健常人に比較して, TNF- α 産生能が亢進していたが ($p < 0.01$), 一方, 2.7 g/dl以下の高度栄養障害群ではTNF- α 産生能が健常人や中等～軽度栄養障害群に比較して高度 ($p < 0.05$) に障害されていた。このように, 肺結核患者において, TNF- α 産生能は栄養状態と密接に関連し, 特に高度栄養障害を示す重症患者では産生能が著明に低下していた。

中等～軽度の栄養障害患者群で, 栄養状態とTNF- α 産生能の関連性を検討した。血清アルブミン ($p < 0.01$, $r = -0.594$), プレアルブミン ($p < 0.05$, $r = -0.522$) トランスフェリン ($p < 0.01$, $r = -0.478$) などの内臓蛋白, BCAA/AAA比 ($p < 0.01$, $r = -0.5793$) で反映されるアミノ酸インバランスはTNF- α 産生能の負の相関を示し, TNF- α 産生能が高値の症例ほど, 栄養障害が高度であった。

7) 栄養治療を行った症例呈示

栄養治療が奏効した重症肺結核例を呈示する。症例は75歳女性で, 入院時体重26 kg (%IBW 53%)と高度栄養障害を認めた。抗結核化学療法に加えて, 普通食2,000 Calと栄養剤400 Calの計2,400 Calを投与し栄

養状態の改善と, 遅延型皮膚反応改善に伴いすみやかな排菌消失が得られたと推測される。

[考察]

肺結核の難治化要因としては, 多剤耐性菌, 高齢化, 糖尿病などの種々の合併症, 排菌量などの細菌学的重症度などが関与すると報告されている。特に最近, 米国でのHIV感染症の流行にとまない, 多剤耐性結核の増加が公衆衛生上の問題になり多剤耐性結核の病因としての宿主側の要因が注目され始めた⁵⁾。しかし難治化要因としての, 菌側からの検討が中心で宿主側からの検討が少ない。

当科⁶⁾では, 肺結核の発病のリスクファクターとしての栄養障害に注目して, その意義を臨床栄養評価の手法を用いて研究してきた。肺結核の発病要因としての初感染・再燃例ともに低体重や栄養障害の意義が, 当科の検討を含めて, 従来から疫学的報告に認められる。肺結核難治化の諸要因の背景, もしくは独立した宿主側要因として栄養障害が関与する可能性が推測される。従来, 難治化要因としては合併症の検討が主体であった。この問題での栄養の観点からの検討は少ない。最近, 北原ら⁷⁾は, 肺結核死亡群, 排菌遅延群を含めた難治群の各種難治化因子のなかで, 低栄養が最も質的リスク度が高いという興味ある報告をしている。

今回のわれわれの検討では, 慢性難治症例において, 初回診断例に比較して中等度以上の蛋白・エネルギー栄養障害が高率であることが示された。この所見は慢性化前からのプロスペクティブ・スタディではないので, 肺結核の慢性化の結果としての栄養障害の高度化の可能性

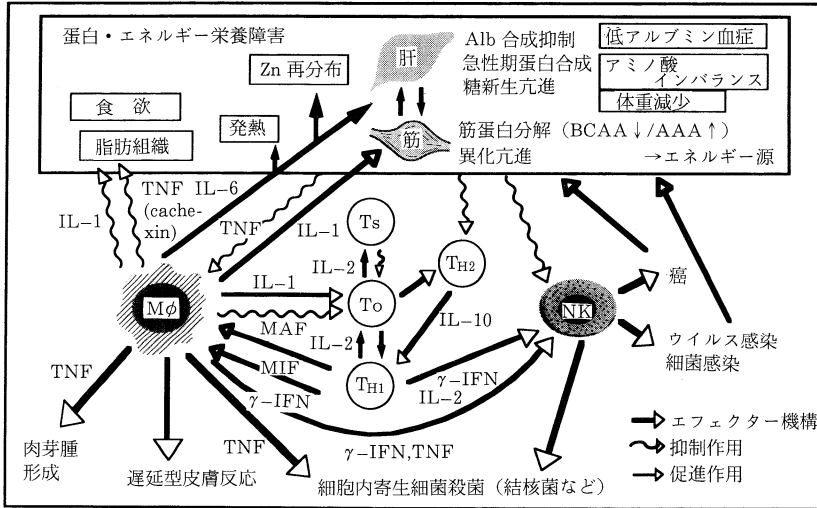


図5 免疫・栄養・サイトカインネットワーク

も否定できないが、肺結核難治化に栄養障害が部分的には関与している可能性を推測させる。

また、今回の検討では、耐性菌排菌を認めない初回診断例 163 例の排菌持続期間決定因子として、ChE (コリンエステラーゼ) に反映される栄養状態が有意の因子であるという知見を得た。また有意ではないものの、%IBW、血清アルブミンも関連傾向を認めた。化学療法剤に感受性をもつ排菌例でも、治療開始前の栄養状態が排菌期間の重要な決定要因であることが示唆された。北原らの報告⁷⁾でも、当科の成績と一致し、栄養状態が排菌期間遷延や病態の難治化と関連することが確認された。また、彼らの報告では、70 歳以上の高齢者は 69 歳未満に比べて栄養障害の難治化リスク度が有意に高いことから、高齢化による難治化に栄養障害の因子が関与する可能性が示唆された重要な知見であると考えられる。

結核菌に対する生体防御機構は、細胞性免疫機構によって担われることは多くの研究によって示されてきた。結核菌抗原を認識した T 細胞が種々のサイトカイン、MAF (macrophage activating factor) を産生し、活性化されたマクロファージによって細胞内殺菌が行われると考えられているが、ヒトにおける MAF 活性を有するサイトカインが何であるか、現在でも明確ではない。

著者ら⁸⁾は、*in vitro*での単球による細胞内殺菌モデルを作製し、MAF 活性を有するサイトカインの検索を行った。その結果、IL-2 と TNF- α が細胞内殺菌を増強する作用を有する結果を得た。結核菌に対する細胞性免疫能を担う T 細胞・NK 細胞の増殖・活性化には IL-2 が必須である。栄養状態と IL-2-NK 細胞系との関連性を検討した。今回の検討では、血清アルブミン

値 3.5 g/dl を境として 3.5 g/dl 未満群では IL-2-NK 細胞系機能が低下しているとの知見を得た。また、結核菌に対する特異的遅延型皮膚反応である PPD 反応も反応低下群で正常反応群に比較して有意に高度の蛋白・エネルギー・アミノ酸栄養障害を認めた。以上のように、肺結核患者において栄養状態は細胞性免疫能と密接に関連していることが示唆された。

慢性難治症例 'chronics' の中には、病態が進行性に悪化するグループと、持続排菌であっても比較的臨床病態が安定しているグループがあることは臨床経験することである。著者は、この臨床的多様性の基礎に宿主免疫応答の多様性-スペクトルが存在することを報告⁹⁾してきた。NK 細胞活性と DNCB 遅延型皮膚反応を組み合わせて、持続排菌の慢性難治症例の臨床病態の細胞性免疫能のパターン分類を行い、栄養状態との関連性を検討したところ、栄養状態と細胞性免疫能、臨床経過の密接な関連性が示された。このように栄養・免疫スペクトルは、多剤耐性菌の持続排菌とは独立した宿主側要因として、臨床経過と密接な関連性を認めた。

炎症性サイトカインである tumor necrosis factor (TNF- α) は炎症反応に関わるキーメディエーターで感染、腫瘍、組織損傷などに対する生体防御機構を担うことが知られている。結核免疫での役割に関しては、結核性肉芽腫形成に必須の役割を果たすことが示され⁹⁾、また、上述の *in vitro* モデルを用いた検討でも TNF- α が結核菌を貪食したマクロファージに対する強力な MAF であることを明らかにし、TNF- α は結核菌に対する重要な生体防御のメディエーターであることが証明された。

表2 栄養治療の提言

(奈良県立医大第2内科方式)

<p>対象：初回診断時高度栄養障害（%IBW<60% and/or 血清アルブミン値<2.5 g/dl） 適切な化学療法に拘らず排菌遷延例 慢性難治例 “Chronics”</p>
<p>方法：普通食（2000Cal）に加えて、エレメンタルダイエット*/半消化態 栄養剤を300-400 Cal 経口的補給 （*必要に応じて分枝鎖アミノ酸強化）</p>

TNF- α には、免疫系以外に対しても多様な生物活性が報告されている。肺結核患者において、今回の検討ではTNF- α 産生能は栄養状態と密接に関連し、特に高度栄養障害を示す重症患者では産生能が著明に低下し生体防御機構の低下、難治化の一因になっていると推測される。この所見はTakashimaら¹⁰⁾によっても報告されている。TNF- α は当初、カケクチンとも呼ばれ、炎症や悪性腫瘍時に、悪液質に至る強力な異化亢進作用を惹起する原因物質として発見された¹¹⁾経緯があるが、肺結核においてもこの本来生体防御に働くべく産生されたTNF- α の慢性的過剰産生による異化亢進作用が栄養障害を増悪するという悪循環が存在すると推測される。

以上のべてきたように、肺結核の栄養障害とサイトカインの関連性に基づいた栄養・サイトカイン・免疫ネットワークを示す(図5)。TNF- α /IL-1/IL-6といった炎症性サイトカインは結核菌に対する防御機構として活性化マクロファージなどから産生され多様な細胞性免疫能のメディエーターとして機能する一方、食欲低下、発熱などの炎症にともなう一般的な作用を引き起こすだけでなく、脂肪組織の減少、筋蛋白の分解、アミノ酸流出、肝での血清蛋白合成抑制などの異化促進による栄養障害を増悪¹²⁾させ、長期の慢性的過剰産生は高度の栄養障害を引き起こす一方、逆に、高度栄養障害状態ではサイトカイン産生低下などによる細胞性免疫のエフェクター細胞の機能低下などの非特異的免疫抑制による難治化重症化が増悪される。

難治性肺結核ではサイトカインを介して、栄養障害による免疫抑制という方向性だけでなく、慢性的過剰産生による悪液質状態の増悪といった複雑な免疫・栄養状態の相互作用、いわば‘栄養・免疫・サイトカインネットワーク’が形成されることが示唆された。多剤耐性菌に対する有効な抗菌剤が存在しない慢性難治症に対しては、構造的におきる栄養障害の悪循環に対する対策として、将来期待される抗サイトカイン療法に先立つ現実的な治療法として積極的な栄養治療の併用を提言したいと考える(表2)。対象患者としては、初回診断時にす

で栄養状態が高度に障害されている患者、言い換えれば、1) %IBWが60%未満か血清アルブミン値が2.5 g/dl未満の高度栄養障害症例、2) 適切な抗結核化学療法にかかわらず、排菌が2~3カ月以上遷延している症例、3) 慢性難治症例、いわゆる‘chronics’に対して栄養治療を併用すべきと考える。栄養治療の方法としては、普通食に対する経口的補給療法を原則として、エレメンタルダイエットもしくは半消化態栄養剤を300-400 Cal投与し、可能ならばアミノ酸インバランスを補正する目的で分枝鎖アミノ酸8-16 gを強化することが望ましい。

〔要約〕

1. 持続排菌例は初回診断例に比べて栄養障害の程度が高度で高頻度であった。
2. 抗結核剤有効症例における排菌持続期間は治療開始時の栄養状態では、ChE活性、細胞性免疫能ではPPD反応、Con Aに対するリンパ球幼若化反応と有意の相関を示した。血清アルブミン値、%IBWとも関連傾向を認めた。
3. 栄養障害は遅延型皮膚反応、リンパ球幼若化反応、リンパ球サブセット、IL-2産生能、NK細胞活性などの細胞性免疫能と密接に関連した。
4. 慢性難治例の臨床病態、特に進展経過の多様性は栄養・免疫スペクトルと密接に関連した。
5. TNF/IL-1等の炎症性サイトカインは、中等度~軽度栄養障害患者では高値を示し、高度栄養障害患者では低値を示した。炎症性サイトカインの慢性的過剰産生が栄養障害を増悪させることが示唆された。
6. 持続排菌例の病態改善に積極的な栄養治療が考慮されるべきである。

〔結語〕

肺結核症において栄養障害は細胞性免疫能障害などを介して、排菌遷延などの病態増悪要因であり、一方、サイトカインネットワークを介して栄養障害が増悪されるという悪循環が存在する。この病態に対して積極的な

治療が考慮されるべきであると考え。

謝 辞

本研究は奈良県立医科大学第2内科の共同研究者の塚口勝彦, 吉川雅則, 友田恒一, 徳山 猛, 夫 彰啓, 仲谷宗裕, 岡本行功, 福岡和也, 福岡篤彦, 林 宏明, 田中晴之, 斧原康人, 竹中英昭, 小林 厚, 成田巨啓教授, 国立相模原病院名誉病院長 三上理一郎, Case Western Reserve 大学感染症科 J.J. Ellner の諸先生方のご協力の成果であることを申し添え感謝の意を表したい。また, 貴重な症例を提供していただいた国立療養所西奈良病院内科 田村猛夏医長, 白山玲朗, 宮崎隆治院長先生に感謝する。

本シンポジウムでの発表の機会をお与えくださり, 貴重な示唆をいただいた青木国男会長, 座長の近藤有好先生, 坂谷光則先生に心から感謝する。

文 献

- 1) 米田尚弘: 肺結核での栄養障害と細胞性免疫. 結核. 1989; 64: 633-640.
- 2) 米田尚弘, 三上理一郎, 吉川雅則, 他: 呼吸器疾患と栄養評価. 第22回日本医学会総会誌. 1987; 1: 146-147.
- 3) Yoneda T, Mikami R, Sakaguchi Y: The relationship between natural killer cell activity and delayed-type hypersensitivity to 2,4-dinitrochlorobenzene in the spectrum of chronic intractable pulmonary tuberculosis. Tubercle. 1987; 68: 59-64.
- 4) Yoneda T, Kasai M, Mikami R, et al.: NK cell activity in pulmonary tuberculosis. Br J Dis Chest. 1983; 77: 185-187.
- 5) De Pierri G, Gruciani M, Danzi MC, et al.: Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. Lancet. 1989; 2: 1502-1507.
- 6) 吉川雅則, 米田尚弘, 塚口勝彦, 他: 肺結核症における栄養障害と細胞性免疫能の関連. 結核. 1993; 69: 307-316.
- 7) 北原義也, 池田昭仁, 加治木章, 他: 初回治療肺結核例における各種難治化因子の検討. 結核. 1994; 69: 503-511.
- 8) Yoneda T, Toossi Z, Ellner JJ, et al.: Effect of a panel of cytokines on intracellular killing of *Mycobacterium tuberculosis* within human monocytes. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 873-877.
- 9) Kindler V, Sappino AP, Grau GE, et al.: The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granuloma in BCG infection. Cell. 1989; 56: 731-740.
- 10) Takashima T, Ueta I, Tsuyuguchi I, et al.: Production of tumor necrosis factor alpha by monocytes from patients with pulmonary tuberculosis. Infec Immunity. 1990; 58: 3286-3288.
- 11) Moldawar LL, Lowry SF: Cachectin: Its impact on metabolic and nutritional status. Ann Rev Nutr. 1988; 8: 585-591.
- 12) Manogue KR, Sander JH, Cerami A: Tumor necrosis factor or cachectin. In The cytokine handbook. eds. by Thomson A. Academic press. 1991, p.241-256.

第70回総会シンポジウム

II. 持続排菌患者の集学的研究

6. 持続排菌患者の管理と対策の立場から

佐藤 紘二

国立療養所東京病院

受付 平成7年10月4日

6. MANAGEMENT AND COUNTERMEASURES AGAINST TUBERCULOUS PATIENTS WITH CHRONIC POSITIVE SPUTUM

Koji SATO *

(Received 4 October 1995)

We studied measures for the prevention and treatment of chronic positive-sputum tuberculosis. Most physicians treating chronic intractable pulmonary tuberculosis are concerned about treatment and control measures. However, both the medical and social aspects of the disease must be dealt with. The study of the medical aspects of tuberculosis used data on patients at the Tokyo National Chest Hospital and other sanatoria in Japan. The socioeconomic study employed data from a health center in Tokyo.

Recently, new cases of tuberculosis are concentrated in socioeconomically high risk groups, such as the homeless and illegal aliens, in a few large cities. Patients in these groups often have multidrug-resistant tuberculosis (MDRTB), including many patients with relapsing tuberculosis. However, it is difficult to keep such patients under treatment because of poor compliance and patient dropout. The results of our study are summarized as follows :

1. Prevention and treatment of chronic intractable tuberculosis should involve both the medical and socioeconomic aspects of the disease.
2. Surgical treatment offers benefits for patients with chronically positive sputum. Therefore, surgery should be recommended to patients with chronic intractable MDRTB.
3. If resistance to both isoniazid and rifampin is demonstrated, it is better to replace all ineffective drugs with a new effective regimen than to add a single drug to a failing regimen.

Key words : Multi-drug resistant tuberculosis, Chronic positive sputum, Medical aspect, Social aspect, Surgical treatment

キーワードズ : 多剤耐性結核, 慢性排菌, 医学的側面, 社会的側面, 外科療法

* From the Tokyo National Chest Hospital, 3-1-1 Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

目的および対象と方法

持続排菌患者は、難治性肺結核として日本各地に存在して、その管理と対策に苦慮しているのは、結核を扱う医師にとって衆目の一致するところである。初回治療患者が、きちんとした薬物療法さえしておけば、ほぼ治癒してしまうのに比し、持続排菌患者は、医学的面だけではなく長期入院を余儀なくされ、また社会的な面でも問題を抱えこんでいる場合が多く、単なる医学的面だけではなく、この両者への対応に苦慮することが多い。

この両面について国立療養所東京病院での経験例と最近の国立療養所化学療法研究会（国療化研）のデータを中心にしつつ、都内下町の一保健所の協力の下にそのデータも参考にして、持続排菌患者の管理と対策の立場から検討を加えた。

持続排菌患者の実態および管理と対策

結核菌の持続排菌患者の定義については、半年以上¹⁾、

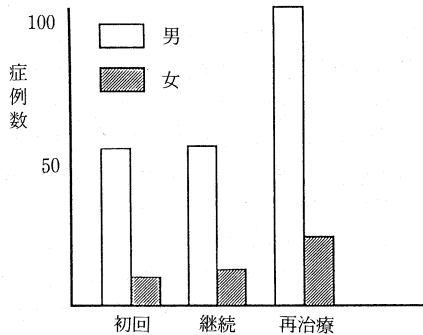


図 化学療法歴

1年以上²⁾、2年以上³⁾とさまざまであり、確固たるものはないようである。したがってここでは、文字どおり、排菌の止まらない者から、少なくともINHとRFPの両剤に耐性で難治性と思われる症例まで含めて検討した。

この問題には、大略、医学的側面と社会的側面の2つの因子がある。医学的側面から自験例でみると、持続排菌患者には、2通りあり、大多数の多剤耐性患者と、少数例ではあるが、まだ感受性を有する薬剤がかなり残っているにもかかわらず薬剤アレルギーや、その他の副作用などのために抗結核剤を十分に投与できない症例が存在していた。

しかし、医学的にいちばん問題になるのは、主軸薬剤のINH、RFP両剤とも耐性の多剤耐性結核による持続排菌である。このような症例は、初回治療でもみられ国療化研32次調査では、初回治療入院時耐性検査1,125症例中INH 2.0%、RFP 1.4%に完全耐性がみられた。しかし、これらの症例の中には、受診時既に重症例や、その後の治療中断とか副作用などで多剤併用療法が十分にできずに耐性結核に陥り治癒困難に至った症例もあったが、概して、かなりの症例は、初回治療のため他の感受性剤が残っており排菌の陰性化が得られていた。

また、国療化研33次調査の多剤耐性肺結核患者226名についての分析では、再治療例が非常に多いことも明らかになっている(図)。これは、当該患者構成が60歳代にピークを有していることから推測されるとおり、RFP出現以前に初回治療を受けた症例が、かなり含まれていることを物語っている。初回治療時のRFPを加えた強化療法がさげられるゆえんの一つであろう。当院の症例についての川辺の調査でも再治療例の耐性率は高く、INH 1 μg/mlで19%、RFP 50 μg/mlで26%に完全耐性を認めている。

このように再治療例では、耐性菌である率が高いのは

表1 ある地域のり患者率の地区別推移(新登録者)

	全体		1・2・3・5・7丁目				左記以外の保健所管内				相談所管内			
	り患者 総数	り患率	り患者	り患率	再		り患者	り患率	再		り患者	り患率	再	
					感染性	初			感染性	初			感染性	初
元年度	144	80.9	56	226.3	26		63	52.9	17	4	25	73.0	11	4
2年度	134	75.4	64	259.9	36		51	42.1	25	1	19	55.8	5	1
3年度	123	69.6	59	242.5	34	5	48	39.8	20	5	16	47.3	7	1
4年度	135	77.0	47	194.3	26	1	63	52.6	32	8	25	74.5	8	1
5年度	139	79.4	57	287.3	32	0	65	55.4	31	3	17	50.9	5	0

言うまでもないが、最近の結核患者発生届出をみると、患者の高齢化傾向とともに、以前と異なっていることとして、罹患率の地域格差が大きくなってきていることと外国人結核患者が次第に増加していることがあげられる。この顕著な例として、必ずしも耐性結核ではないが、東京のある区の新規登録結核患者の地域別罹患率をみると、区全体としても日本の結核罹患率を上回っている上に驚いたことには、この一地域の1, 2, 3, 5および7丁目の平成5年度結核罹患率は、開発途上国の結核罹患率より多い人口10万対で287となっている(表1)。日本各地の地域罹患率の格差(山梨18.1, 大阪68.5)からみても罹患率287は異常な高値である。この地区には、絶えず排菌し感染源となっている持続排菌患者が存在しても不思議ではない状況下にある。

また、当院の坂本が調べたところによると、国療東京病院に入院した60名の外国人結核患者のうち16名が再治療者であった。問題なのは、この再治療群の68%が1剤以上の薬剤耐性を有していた事実である。主力4剤のいずれかに、かなりの耐性を有しているという困った事態が生じている。これらのことから考えると、多剤耐性持続排菌患者の管理と対策には、医学的面だけでなく、社会的側面も重要な因子となっていることを念頭に置いておかなければならない。純粋な医学的面だけではうまくゆかないことは明白であり、保健婦や福祉の仕事にかかわっておられる方々との協力による社会医学的面からの管理と対策も重要なことは言うまでもない。われわれが調査した国療化研のデータによると、多飲酒者でしかも独居男性に持続排菌者が多数みられたことは、食事を含めた日常生活が大切なことを示している。

ところで、これらの症例に使用された薬剤についての国療化研の調査では、実に雑多な抗結核剤が併用されており、有効な統一した薬剤の組合せを見いだすことはで

きなかった。裏返せば、多剤耐性結核には、未だ適格な治療薬が存在していないことを示している。

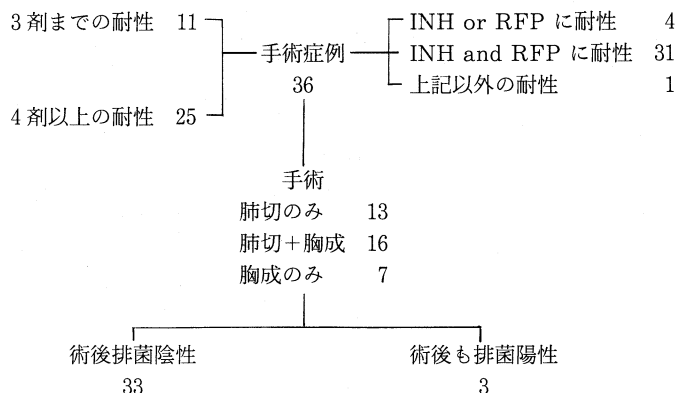
しかし、現に実在する持続排菌結核患者の管理と対策は、切実な問題である。これに関しては、多剤耐性結核をつくらないように工夫することが第一であるが、発見時重症例や自己退院による治療中断あるいは副作用により十分な薬剤使用不可能などのため不完全治療により耐性菌患者として残存することがある。減感作療法等を含め種々の工夫を凝らして化学療法の徹底に努めるべきである。

管理については、結核予防法第29条に準ずるのが基本であるが、種々の条件下においては、柔軟に考えざるをえない場合もある。しかし、入院治療か外来治療のいずれにしても厳重な管理下においておくべきであることには変わりはない。活動性結核患者の外来治療か入院治療かについては、その功罪についての当学会のシンポジウムの報告がある⁹⁾。

一方、多剤耐性持続排菌患者は、再治療例が多くほとんどが有空洞症例であり、また、SM, EBにもすでに耐性になっている場合が多いので、手術適応があれば、少なくとも1~2剤以上の抗結核剤に対する薬剤感受性が残っているうちに、積極的に行った方がよい。当院で昭和56年以降持続排菌患者対策の一つとして手術した36症例(膿胸症例は除く)の術後成績では、わずか3例を除くと他の症例はすべて排菌を止め得ている(表2)。

その際、術後の残存肺機能がある程度維持できておれば社会復帰も可能となる。それゆえ、多剤耐性結核患者にグラグラと治療を続け患者が労働意欲を喪失する前に、生産年代の患者には、積極的な手術療法によって、より短期治療を心がけた方が患者にとっては、プラスになる面が多いと思われる。特に自己退院傾向のある比較的若い多剤耐性持続排菌患者には有用であろう。

表2 多剤耐性肺結核の手術症例



実際、多剤耐性結核に対する薬物療法は、困難を極めているが、耐性菌結核になった場合、感受性剤を一剤ずつ追加したのでは、さらにその薬剤にも耐性がついてしまう傾向があるので、感受性剤を一剤ずつ追加するのではなく、耐性となった薬剤のすべてを他剤に切り替えるのが賢明な策である。

一方、現在市販されている薬剤として、ニューキノロン剤の効果があげられている。国療化研の平成6年度研究「耐性結核菌に対する化学療法」のアンケート調査によると、現在承認されている抗結核剤以外の一般薬が結核治療の目的で使用されたものとしては、返答のあった34施設の中では、Ofloxacin 31施設、Clarithromycin 22施設、Ciprofloxacin 16施設、Sparfloxacin 16施設あり、Clarithromycin 以外は、一応の効果をあげていると報告されている。

しかし、いかなる対策を考慮してもすべての抗結核剤に耐性で内科的にも外科的にもいかにともし難い症例がある。これらの患者は、次第に呼吸不全に陥ることが多いので最終的には呼吸不全対策をも考慮しなければならない。

考 察

持続排菌患者は、蔓延を予防するために、その管理と対策は重要であることは言うまでもない。持続排菌患者の大多数が、多剤耐性結核であるので、この検討では、便宜上、少なくともRFPとINHの両者に完全耐性の患者も加えて検討した。われわれのデータでは、RFPとINHの両剤に耐性の結核菌は約半数においてSMとEBにも耐性であった。したがって持続排菌患者対策は、多剤耐性結核対策と重なる部分が多い。

先年米国で、多剤耐性結核が集団発生したことがある

が、米国における薬物耐性結核の全国調査ではINHとRFPの双方に耐性のあるものは3.5%である⁹⁾。したがって、New Yorkの多剤耐性結核の発生率は異常である。その後、米国防疫センターが出した耐性結核に対する治療のためのガイドラインによれば、結核化学療法に対する2番手の薬剤として、現在日本で使用されている抗結核剤以外としては、Ciprofloxacin, Ofloxacin, Amikacin と Clofazimine があげられておりニューキノロンの有用性が示唆される⁹⁾。

これは国療化研のアンケート結果と一致している上に、抗酸菌に対する抗菌スペクトルからみても合目的である。実際には、これらの薬剤を直接観察療法で与えるように指示されている。特にINHとRFPの両剤に耐性であった場合には、感受性の残っている薬剤を少なくとも3剤は使用し、排菌陰性化後も少なくとも2剤で、12カ月以上治療をすすめている⁹⁾。

日本でも、多剤耐性結核症に対する治療期間に対する一定の見解はないようだが、青柳は菌陰性化後2年以上は必要と考えている⁷⁾。また、手術可能な症例ならば、外科療法も考慮することの重要性を示唆している。平成2年度の療研研究報告書でも、ほぼ同様の報告がなされている⁸⁾。

日本では、新登録結核患者の高齢化とともに、新宿だけでも500人はいるという都会のホームレスのようなハイリスク・グループに集中する傾向が見られるようになり、また外国人結核も絡んで適格に治療を受けさせることの困難さがある。住所不定の結核患者、外国人結核患者の対応の困難さについてはすでに報告されている⁹⁾¹⁰⁾。また、似たような状況下にある自己退院排菌結核患者の管理の難しさも報告されている¹¹⁾。

われわれの施設においても全く同様の事態が生じつつ

表3 ある地区の登録者数——公費負担区分、保険の種類等別
平成5年12月31日現在

	総数	34条	35条	不承認	その他 適用なし
総数	269	135	39	4	91
被用者本人	46	25	5	—	16
被用者家族	21	11	2	—	8
国保一般	95	51	12	1	31
国保退職本人	2	1	1	—	—
国保退職家族	1	1	—	—	—
老人保健法	34	—	3	3	28
生活保護法	66	45	16	—	5
その他	1	1	—	—	—
不明	3	—	—	—	3

ある。今後の結核発病は、ハイリスク・グループに集中するだろうと第65回当学会ワークショップで述べられていることが現実のものとなってきている¹²⁾。この中で山口は、結核の発症には精神的ストレスの他に社会的経済的要因が大きく関与していることを示している¹³⁾。結核患者の予防法申請状況を見ると一目瞭然である(表3)。

森は、最近の日本の結核の疫学的特徴について、「低迷」状態にあるものの塗抹陽性患者率や重症化例の増加を指摘している¹⁴⁾。これも最近の発症患者がハイリスク・グループに偏在する傾向にあるためか一端発病すると、極端に重症化することが多々あるためと述べている。劣悪な居住状況、薬剤耐性、合併症および服薬コンプライアンスの不良など治療抵抗性の要因を多く含んでいることが考えられる。それゆえ、十分な患者教育が必要である。

米国では、AIDSに合併した多剤耐性結核が問題になっているが、幸い日本では、未だそのような症例は少ない。しかし、今後ふえる可能性もある。「耐性菌の感染性」については、動物実験では、INHの耐性菌についておおむね毒力は低下しているとの意見があるが、人の慢性排菌者についての感染率についての斉藤の報告やSniderの報告では、感染のリスクは耐性菌と感受性菌との間に有意の差はないと述べている³⁾。すなわち、耐性菌だからといって感染力が強いわけではないが、逆に感染性がないわけではないので、接触者検診を含め、十分な警戒が必要である。

なお、慢性排菌患者の実態については、われわれの国療化研の報告がある¹⁵⁾。しかし、そこでは実態については詳述しているが、管理と対策は略記したにとどまっている。先進国のニューヨークでの多剤耐性結核菌患者の集団発生をみると、持続排菌患者の管理と対策には、わが国においても十分考慮しておく必要がある。

謝 辞

本研究に御協力頂いた荒川保健所長の桜山豊夫先生と三井ちづる保健婦さん、および、国療化研の先生方に深く感謝致します。また有益なご助言を頂いた宮下 修、下出久雄、大森正子、斉藤みどり、山本麻里の諸先生に御礼申し上げます。

文 献

- 1) 平沢玄佐吉：慢性排菌例の死亡症例についての検討。結核。1984；59：547-549。
- 2) 第59回日本結核病学会総会シンポジウム：現時点における慢性排菌患者の要因と治療。結核。1984；59：539-541。
- 3) 斉藤みどり：慢性排菌者の感染性に関する疫学的研究。結核。1984；59：542-546。
- 4) 有賀 光：管理された集団における入院化療・外来化療の比較。結核。1962；37：405-408。
- 5) Alan B Bloch, Gerge M Cauthen, Ida M Onorato, et al. : Nationwide Survey of Drug-Resistant Tuberculosis in the United States. JAMA. 1994；271：665-671。
- 6) Center for Disease Control and Prevention : Treating Tuberculosis. A Clinical Guide, 1994.
- 7) 青柳昭雄：注目すべき感染症の臨床、多剤耐性結核菌感染症。治療。1994；76：2974-2980。
- 8) 結核療法研究協議会：多剤耐性肺結核症に対する外科療法。平成2年度療研研究報告書。
- 9) 豊田恵美子, 大谷直史, 松田美彦, 他：過去3年間のいわゆる「住所不定」の結核症例の検討。結核。1990；65：223-226。
- 10) 山岸文雄, 鈴木公典, 佐々木結花, 他：在日外国人肺結核症例の背景および治療完了状況の検討。結核。1993；68：545-550。
- 11) 佐々木結花, 山岸文雄, 鈴木公典, 他：肺結核患者自己退院例の検討。結核。1993；68：85-89。
- 12) 山岸文雄：ハイリスクからの結核。結核。1990；65：667-669。
- 13) 山口 亘：貧困者からの結核。結核。1990；65：672-674。
- 14) 森 亨：これからの結核管理。結核。1990；65：733-737。
- 15) 国立療養所化学療法研究会：慢性排菌者の実態調査。結核。1986；61：443-452。