

〈 特 別 講 演 〉

呼吸器感染症-急性,慢性の pathogenesis

(長崎大学名誉教授, 愛野記念病院名誉院長) 松 本 慶 蔵

[ 3月22日 (金) 11:10 ~ 12:00 A会場 ]

座長 (結核予防会) 島 尾 忠 男

## 呼吸器感染症—急性、慢性のpathogenesis

松本慶蔵（長崎大学名誉教授、愛野記念病院名誉院長）

本邦における細菌性感染症、特に呼吸器感染症は大きな変貌を遂げた。その理由は、第1に急速な人口の加齢化による高齢者の増加があげられ、ついで抗生物質の進歩による耐性菌と菌交代による平素無害菌の増加とその感染症や新病原菌の出現と従来無害の病原菌化等の病原細菌の変貌があげられる。高齢者を生理学的防御能低下者とすれば、それに対応する全身性感染防御能の低下者の増加、いわゆる非生理的感染防御能低下者の増加もその理由としてあげられる。具体的に述べれば成人T細胞白血病(ATL)やAIDS患者が最右翼に位置することになる。

呼吸器感染症を論ずる場合、慢性気管支炎や気管支拡張等の気道局所の易感染性を忘れてはならない。それに加えて高齢者の増加に伴う身体的易感染性の意味するところも重大な感染症の素地である。

急性細菌性感染症を考慮する場合、以前は呼吸器病原ウイルスの感染後に生ずる二次的細菌感染症が代表的なものであったが、今日の主要細菌感染症中難治かつ普遍的肺炎は高齢者の嚥下性肺炎である。このpathogenesisは第1に病原細菌の咽頭付着そしてmicroaspirationによる下降感染が考慮される。この成立要因はATLでも幾度も経験された。この嚥下性肺炎への対策は咽頭での病原菌付着の排除や嚥下機構の改善が急務であることはいふまでもない。その上感染感受性を高齢者が高めている要因の解析も重要であり、栄養学的検討も今後の課題である。演者の所属する病院では、院内感染菌の防止により、これらの菌による肺炎と菌血症の防止に成果をあげている。

一方、従来のインフルエンザ後の重症肺炎の解明が近年急速に進んでいる。インフルエンザ後の黄色ブドウ球菌性肺炎の重症化は黄色ブドウ球菌の産生するproteaseがウイルス表面のヘモアグルチニン(HA)を開裂せしめ、その結果ウイルス感染を益々容易にする相乗的効果であることが知られている。ウイルス細菌の相互関係は端緒についたばかりである。最近注目されている抗インフルエンザウイルス

剤GG167についての私共の研究成果をも述べる。

慢性呼吸器感染症のpathogenesisは最近著しく解明されている。演者の主張してきた、喀痰の炎症細胞診の重要性は今日でも代わってはいないが、尚追試する研究者が世界的にほとんどない点は残念である。緑膿菌のもつBiofilm形成の重要性は今日注目されているが、緑膿菌感染を可能とする過程の考慮は少ない。緑膿菌は元来弱毒菌で貪食細胞に容易に貪食殺菌されるものであって、健康人への感染はない。しかし長年の気道感染の繰り返しにより、気道は破壊され、気道の狭窄、拡張が招来され、炎症細胞の蓄積と炎症細胞の自己融解によりsuper oxide, proteaseが著明に産生され、気道破壊を促進し、貪食細胞も自己融解して貪食能がなくなり、菌交代して下気道に侵入した緑膿菌は増殖可能となり、持続的感染を惹起するのである。近年における14員環マクロライド剤のDPBや喀痰量の多い気管支拡張症への有用性は本邦で花開いた画期的な研究の進歩であり、慢性呼吸器感染症のpathogenesisの解明への発進に点火する重要なポイントであった。

多くの研究機関がその有用性の解明に従事したが、演者等は慢性気道感染症の気道中の高いIL-8産生と好中球浸潤および好中球エラスターゼ放出を明らかにし、これらが14員環マクロライドの長期投与により抑止されることを提示した。重要なポイントは以前の演者の喀痰炎症細胞診の研究に良く一致する成績であった。玉置は気道の分泌抑制を、小林はglycocarixの融解を証明しているが、最大のポイントは好中球遊走抑止であり、続いて喀痰内細胞成分の減少→自己融解部分の減少→緑膿菌の生存が不可能へと進むのである。教室の大石らは更に緑膿菌由来のIL-8産生誘導蛋白の精製にも成功しており、気道感染炎症病態における悪循環の成立を益々明らかにしている。

最後に東アフリカのウガンダにて研究をしているAIDS患者での肺感染症の特徴について報告する。

## 〈 今村賞受賞記念講演 〉

### I. ヒトにおける結核免疫の解析-結核性胸膜炎とサイトカインを中心として-

(名古屋大学医学部第一内科) 下 方 薫

[ 3月22日 (金) 13:20 ~ 13:40 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. 肺結核症におけるNK細胞の基礎的・臨床的研究

(奈良県立医科大学第二内科) 米 田 尚 弘

[ 3月22日 (金) 13:40 ~ 14:00 A会場 ]

座長 (国立予防衛生研究所) 徳 永 徹

## 記念講演 I

ヒトにおける結核免疫の解析  
—結核性胸膜炎とサイトカインを中心として—

下方 薫 (名古屋大学医学部第一内科)

疾患の本態に迫るためには、病変部位に直接到達し、その病態を究明することが望まれる。しかし内科疾患では直接病巣に到達することは困難なことが多い。結核はTリンパ球を中心とした細胞性免疫を解析するのに最もよい対象であり、特に結核性胸膜炎では病変部位である胸腔の滲出性胸水中に多数の免疫担当細胞が存在し検討できる利点がある。そこで結核性胸膜炎をモデルとして胸水中のTリンパ球の機能を動的に捉え、末梢血中のTリンパ球のそれと比較し、病変部における細胞性免疫の意義を検討した。

結核性胸膜炎の胸水中のリンパ球のなかでTリンパ球の占める比率は、末梢血のそれよりも有意に高かったことから病変部にはTリンパ球が集積していることになる。Tリンパ球は抗原刺激のもとに各種のリンホカインを産生するが、インターロイキン2(IL-2)はその一つであり、Tリンパ球の増殖に重要なサイトカインである。IL-2の産生にはインターロイキン1(IL-1)を産生するマクロファージ・単球系細胞の存在が必要である。結核性胸水由来のTリンパ球とマクロファージ、および同一患者の末梢血のTリンパ球と単球をそれぞれ分離し、いかなるTリンパ球とマクロファージ・単球系細胞の組み合わせが結核菌由来の抗原であるPPD存在下に最も効率よくIL-2を産生するかを検討した。結核性胸水由来のTリンパ球とマクロファージの組み合わせが最大のIL-2産生を示した。この事実は結核性胸膜炎の病変局所で最も効率よくIL-2産生が行われていることを示している。

IL-2存在下にクローナルな増殖をしたTリンパ球の産生するリンホカインのなかでも結核免疫に重要な役割をもつのはインターフェロン・ $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )であるとされている。そこでPPD存在下にTリンパ球のIFN- $\gamma$ 産性能を測定した。胸水Tリンパ球は末梢血Tリンパ球に比較して有意に高いIFN- $\gamma$ を産生した。これらの事実は、病変部位に特異抗原により活性化され

たTリンパ球が集積し、IFN- $\gamma$ を高度に産生していることを示しており、病変局所の病態をよく反映しているものと考えられる。

それではいかなるTリンパ球サブセットがIFN- $\gamma$ 産生に関わっているのであろうか。胸水Tリンパ球ではCD4陽性細胞が主なサブセットであり、PPDに強く反応しDNA合成とIFN- $\gamma$ 産生の亢進がみられた。胸水Tリンパ球分画を抗CD4モノクローナル抗体と補体で処理するとDNA合成とIFN- $\gamma$ 産生は有意に低下することから、結核免疫に主要な役割を果たしていると考えられるIFN- $\gamma$ 産生細胞は、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup>の表現型を有するTリンパ球サブセットであると結論づけることができる。

結核性胸膜炎の胸水中には、種々の免疫学的に重要なサイトカインが含まれている可能性がある。そこで胸水中のIL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ を測定し、結核性胸水中でこれらのサイトカインが増加しているかどうかを、癌性胸水を対照として比較検討した。いずれのサイトカインも結核性胸水で有意に高かったが、IL-1の差はわずかであった。一方、IL-2, IFN- $\gamma$ の差は著明であった。これらの事実は結核性胸膜炎の胸水中に活性化されたTリンパ球が存在し、Tリンパ球の産生するIL-2, IFN- $\gamma$ を中心とするサイトカインの相互作用のもとに、病変局所における細胞性免疫が発現されることを示している。

結核性胸水中にはマクロファージが少ないので、肺胞マクロファージを用いてIFN- $\gamma$ の作用を検討した。IFN- $\gamma$ はBCG菌を取り込む肺胞マクロファージの数を増加させるだけでなく、取り込まれるBCG菌の数も増加させた。また肺胞マクロファージ内でのBCG菌の殺菌作用も亢進させた。

こうした一連の反応は結核性胸膜炎病変部での細胞性免疫に基づく病態を理解するのに役立つものと思われる。

## 記念講演 II

## 肺結核症におけるNK細胞の基礎的・臨床的研究

米田 尚弘 (奈良県立医科大学第二内科)

細胞性免疫機構が肺結核症の発病、進展、治癒過程に必須の役割を果たしていることは諸研究が示唆している。しかし、ヒト肺結核症の既感染発病(再燃) 機序や、殺菌機序などに関与する細胞性免疫機構に関しては明確でない点も多く残されている。著者は、NK(natural killer)細胞の動態、作用機序を中心として、(1)肺結核症患者におけるNK細胞の動態 (2)難治性肺結核症における免疫スペクトルと臨床的多様性の関連性 (3)肺結核症の栄養障害と細胞性免疫機構の関連性 (4)結核菌食ヒト末梢血単球 *in vitro*モデルの確立と殺菌機構の解析などの臨床的・基礎的観点から研究を行ってきた。

## (1)肺結核症におけるNK細胞活性の動態

細胞性免疫のエフェクター細胞として、T細胞、マクロファージのほかに腫瘍やウイルス感染に対する初期防御機構を担うとされるNK細胞の存在が報告されたが、感染症、特に肺結核での動態やその役割は不明であった。活動性肺結核患者において、NK細胞活性の平均値は健康人に比較して著明に高値を呈することを報告した(Br J Dis Chest 77:185, 結核 57:233)。排菌状況によって比較すると治療による排菌陰性化患者は、初回診断未治療排菌陽性患者に比べて有意に高値を示すことを報告した。肺結核症において、マクロファージの活性化やIL-2、IFN- $\gamma$ などのサイトカイン産生亢進によりNK細胞が活性化され、治癒過程との関連性も示唆されたが詳細な機序や生体内での役割は不明である。国立予防衛生研究所細胞免疫部の葛西正孝博士、徳永徹部長との共同研究で、NK細胞の生体内での役割を検討する目的で、マウスNK細胞と反応する抗アシアロGM1抗体を作成しマウスに静脈投与し影響を検討した。濃度依存性にNK細胞活性は抑制され、20 $\mu$ lで完全に抑制されること、および同種腫瘍が高率に移植され増殖することを報告し、NK細胞の *in vivo*での抗腫瘍活性を明らかにした。この抗体は *in vitro*ではNK細胞活性を完全に抑制し、IFN- $\gamma$ によっても回復しないという新知見を報告した(Nature 291:334)。

## (2)難治性肺結核症における免疫スペクトルと臨床的多様性の関連性

慢性難治性肺結核症の免疫学的背景の研究はほとんどなかった。NK細胞活性と遅延型皮膚反応とを組み合わせて免疫学的スペクトル分類を試み、難治性結核症の中にも、細胞性免疫反応の高反応群と低反応群が存在することを示した。高反応群は胸部X線所見が非広汎空洞型・不変安定型が統計的に多数を占め、低反応群は広汎空洞型・進行型が多数を占めた。NK細胞活性・遅延型皮膚反応で評価される免疫学的スペクトルが臨床的多様性と密接に対応するという新知見を得た(Tubercle 68:59)。

## (3)肺結核症の栄養障害と細胞性免疫能との関連性

栄養障害が肺結核再燃の最も危険率の高いリスクファクターである事実を示唆した。肺結核患者における栄養障害の特徴は蛋白・エネルギー・アミノ酸栄養障害であった。NK細胞活性は内臓蛋白、血漿分枝鎖アミノ酸の低下と有意の正の相関を示し、蛋白・アミノ酸栄養障害が肺結核患者におけるNK細胞活性と密接に関連していた(結核 64:39, Nutritional Support in Organ Failure chapter 16, 165, Am Rev Respir Dis 141:279, 結核 69:13)。また、栄養障害はTNF, IL-1などの炎症性サイトカインとの間にも有意の負の相関を示し相方向性の関連性を認めた。

(4)結核菌食ヒト末梢血単球 *in vitro*モデルによる殺菌機構の解析

Case Western Reserve大学Ellner教授研究室では結核菌食ヒト末梢血単球 *in vitro*モデルを確立し、単球による結核菌殺菌がT細胞/NK細胞依存性であること(Am Rev Respir Dis 145:686A, 米国胸部疾患学会シンポジウム 1992 Am J Crit Care Respir Dis (in press)), TNF/IL-2およびGM-CSFが増殖抑制効果を有する(Am Rev Respir Dis 145:686A, 日胸疾会シンポジウム 1994)が、TGF- $\beta$ は増殖促進効果を有する(J. Inf. Dis. 170:1229)、IL-2活性化NK細胞が殺菌増強効果を有することを示した。

以上、臨床的・基礎的研究に基づき、NK細胞を抗結核免疫機構の一つに位置づけた。(御推薦いただいた京大久世文幸教授、御指導いただいた奈良医大成田巨啓教授、三上理一郎前教授に深謝する。)

〈会 長 示 説〉

全国国立療養所における結核死亡調査

(国立療養所東京病院) 片 山 透

## 全国国立療養所における結核死亡調査

片山 透 (国立療養所東京病院)

我が国の結核対策は、直接的には第二次世界大戦後の抗結核剤の登場、結核予防法の制定、健康保険制度の完備により、また、その他の要因としては国民の食品構成や環境衛生の改善等に支えられて、大きな効果を挙げてきた。

既に結核新発生並びに結核死亡が下降線を辿っていた頃からではあるが、1959年以来5年毎に、結核病床を有する全国国立療養所における結核死亡調査を、国立療養所中央管理研究として実施してきた。1994年はその第8回目の調査年に当る所から、1995年に再びこの調査研究を行うこととなった。その結果を報告し、会員各位の御意見を頂こうと思う。

研究班の構成は、事務局を国立療養所東京病院に置き、結核予防会結核研究所長青木正和先生並びに厚生省保健医療局国立病院部政策医療課長田中喜代史先生の御参画を頂いている。また前回までは、調査票の集計を結核予防会結核研究所に一手に引き受けて頂いてきたことも申し添える。

対象施設として、全国の92か所の国立療養所から参加する旨の連絡を受けた(施設名後掲)。本抄録執筆の時点までに、48施設から443症例が寄せられているが、学会当日には更にその数を増す筈である。今なお集計中であるために、本抄録では具体的な数値をお示しするには至らないことをお断りする。

研究目的は次の通りである。死亡した結核患者の実態、即ち直接の死亡原因、発病から死亡までの期間、病状、合併症の有無と種類などを調査し、過去7回の調査と比較し、これにより化学療法が確立されてからの結核患者の死亡状況の35年間にわたる変遷を明らかにするものである。特に今回は、国際的にエイズ患者の結核が問題にされている時期にも当る。これらの調査研究から、今後の結核対策並びに結核病床運営の参考資料を得ることを目的とする。

具体的な実施計画は次の通りである。参加施設において、1994年1月1日から同年12月31日までの1年間に死亡した、肺外結核を含む結核患者全症例を調査対象とする。従って結核治療のために入院した患者の結核による死亡は勿論であるが、当該患者が非結核性疾患で死亡した場合も、全て対象に含まれる。詳細は省略するが、調査個人票は17項目、A4用紙3頁に及ぶ。なお説明を付け加えると、入院時病名が結核症とされている者全て(肺外結核を含む)を対象とする。但し結核症の治療中、或いは治療後であっても結核の後遺症を有して、そのために肺炎、肺アスペルギルス症、肺非定型抗酸菌症、呼吸不全、肺性心などを主病名として入院してきた患者も含むこととする。また入院時病名が肺癌、肺炎等であっても、あとで結核症と判明した者は対象に含める。但し、入院時病名が結核であっても、あとで肺癌その他の疾患と判明した者は除く(記入要領に記載)。

参加施設は北から次の通りである(国立療養所及び病院の字句を省く)。

北海道第一、札幌南、小樽、美幌、稚内、名寄、道北、青森、大湊、八戸、岩手、宮城、山形、湯田川、福島、翠ヶ丘、晴嵐荘、東宇都宮、足利、西群馬、東埼玉、千葉東、東京、神奈川、南横浜、新潟、西新潟中央、佐渡、東長野、松本城山、東松本、西甲府、富山、石川、金沢若松、七尾、恵那、岐阜、高山、天竜、富士、中部、東名古屋、静澄、明星、紫香楽、比良、北潟、敦賀、南京都、宇多野、近畿中央、刀根山、千石荘、兵庫中央、青野原、西奈良、和歌山、松江、南岡山、津山、広島、畑賀、賀茂、西鳥取、山陽荘、柳井、徳島、東徳島、高松、西香川、愛媛、南愛媛、東高知、福岡東、南福岡、大牟田、筑後、田川新生、東佐賀、武雄、長崎、川棚、再春荘、三角、西別府、宮崎、日南、宮崎東、南九州、志布志、沖縄。

## 〈シンポジウム〉

### 3月21日(木) A会場

#### I. 新しい抗酸菌検査法の診断治療における位置づけ [9:20 ~ 11:20]

- 座長 (国立療養所東埼玉病) 青柳 昭雄
1. 新しい抗酸菌検査法の現状と将来 (結核予防会結研) 阿部千代治
  2. 新しい抗酸菌検査法の手技上の問題点 (国立予防衛生研) 山崎 利雄
  3. 抗酸菌感染症に対する分子生物学的検査法の臨床的有用性 (長崎大医第二内) 古賀 宏延
  4. 核酸増幅法による抗酸菌診断法の診断治療上の位置付けと問題点 (国立療養所東京病) 倉島 篤行
  5. PCR法による抗酸菌検査法の診断治療上の位置づけ (国立療養所大牟田病) ○加治木 章, 横山俊伸  
江角 誠, 井村好文, 二宮英昭, 丸山正夫, 北原義也  
原田泰子, 原田 進, 田中 靖, 高本正祇, 石橋凡雄

特別発言: 各種臨床検体におけるMTDの成績及びMTDによる効果判定の  
可能性についての検討 (国立療養所東埼玉病) ○大角 光彦, 豊田丈夫, 青柳昭雄

#### II. 肺非定型抗酸菌症の化学療法-ニューマクロライド剤とニューキノロン剤 [14:20 ~ 16:40]

- 座長 (京都大胸部疾患研) 久世 文幸
1. 肺 *Mycobacterium kansasii* の化学療法 (結核予防会複十字病) 水谷 清二
  2. *Mycobacterium avium* complex 症に対する治療薬剤の基礎的検討-  
ニューマクロライド剤とニューキノロン剤を中心として (島根医科大微生物・免疫) 富岡 治明  
追加発言1: ニューキノロン剤を中心とした *in vitro* 抗菌力の比較検討  
(京都大胸部疾患研感染・炎症) 露口 一成  
追加発言2: 同 (国立療養所南岡山病) ○河原 伸, 永礼 旬
  3. MAC症の治療の現状 (国立療養所大牟田病) 原田 進
  4. 肺 *Mycobacterium avium* complex 症に対するニューキノロン剤と  
ニューマクロライド剤による治療の試み  
(1) 持続排菌例を中心とした治療の試み (国立療養所近畿中央病) 坂谷 光則  
(2) 初回治療例を中心とした併用化学療法の試み (京都大胸部疾患研感染・炎症) 田中 栄作

### 3月22日(金) A会場

#### III. 肺抗酸菌症の外科療法 [9:00 ~ 11:00]

- 座長 (国立国際医療センター) 荒井他嘉司
1. 耐性肺結核の外科治療 (結核予防会複十字病) 中島 由槻
  2. 肺結核外科療法不成功例の検討 (国立国際医療センター) ○矢野 真, 荒井他嘉司  
稲垣敬三, 野村友清
  3. 高齢者慢性膿胸の外科治療 (国立療養所近畿中央病) 井内 敬二
  4. 気管気管支結核の外科療法 (慶應義塾大医外) ○菊池 功次, 小林紘一
  5. 非定型抗酸菌症の外科療法 (国立療養所東京病) ○小松彦太郎, 片山 透, 福島 鼎  
相良勇三, 佐藤伸之, 宮島邦治, 田中慶太
  6. 非定型抗酸菌症に対する外科療法の適応について (国立療養所刀根山病) 前倉 亮治

#### IV. 肺アスペルギルス症の診断と治療 [15:00 ~ 17:00]

- 座長 (国立療養所東京病) 米田 良蔵
1. 肺アスペルギルス症の診断-遺伝子診断を中心として- (帝京大医細菌) 村山 琮明
  2. アレルギー性アスペルギルス症- ABPA を中心に- (国立国際医療センター) 工藤宏一郎
  3. 腐生性・侵襲性肺アスペルギルス症の臨床 (国立療養所東京病) 永井 英明
  4. 気管支肺アスペルギルス症の病理 (国立療養所東京病) 蛇沢 晶
  5. 肺アスペルギルス症の内科的治療 (国立療養所東名古屋病) ○小川 賢二, 本多康希
  6. 肺アスペルギルス症の外科的治療 (東京都立府中病) ○山本 弘, (療研外科的療法研究科会) 小山  
明, 安野 博, 荒井他嘉司, 稲垣敬三, 井村价雄, 奥井津  
二, 片山 透, 菊地敬一, 菊地功次, 小林紘一, 小松彦太  
郎, 佐藤孝次, 中島由槻, 深井志摩夫, 水野武郎, 柳井 登



## シンポジウム I

## 新しい抗酸菌検査法の診断治療における位置づけ

座長 青柳昭雄 (国療東埼玉病)

はじめに

わが国における抗酸菌検査は Ziehl-Neelsen 法、蛍光法による塗抹検査、小川培地を用いた培養検査、ナイアシンテストを含む生化学的同定法、小川培地を用いた耐性検査が広く一般的に行われていた。

培養法では液体培地 (MB チェック)、BACTEC 法などが検討され小川培地に比しより迅速に判定しうる事が可能となっているが、BACTEC 法は RI を使用することにより廃棄物の問題で日常の検査には許可されておらず、液体培地も炭酸ガスインキュベーターを必要とするなど、わが国では広くは行われていない。同定検査は抗酸菌の DNA 診断法が確立し、結核菌と MAC との同定可能なアキュプローブと 18 菌種が同定可能な DDH マイコバクテリアが市販され、同定検査判定までの期間が迅速となった。更に 1994 年には直接検体中の抗酸菌の核酸を増幅して判定する方法が開発され、Mycobacterium tuberculosis direct test (MTD) とアンプリコマイコバクテリウムのキットが市販された。前者は抗酸菌の rRNA を増幅してアキュプローブにより結核菌を、後者は PCR により DNA を増幅し固相化した結核菌、M. avium、M. intracellulare の DNA プローブとの化学反応を応用したものである。

液体培地ではルテニウム化合物が試験管に塗抹され、菌増殖により管底の培地が赤変する Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) が検討されている。

本シンポジウムにおいては、これら新しい抗酸菌の迅速診断法の現状と将来についての解説がなされ、現在わが国で保険導入されている核酸増幅法である MTD とアンプリコアとの比較成績、手技上の注意点、喀痰ならびに種々検体の偽陽性、偽陰性の問題、治療開始後経過を追った成績などが報告される。核酸増幅法のその他の短所は検体中の菌量を定量化しえないこと、耐性検査ができないため従来法である塗抹、培養検査を併用せざるをえないこと、手技が繁雑であることなどが挙げられている。なお本方法では塗抹陽性、培養陰性菌の殆どが陽性を示すが、完全に死滅した菌でも陽性を示すか否かの疑問も残されている。

最近、抗結核薬の薬剤耐性遺伝子が RFP、INH、TH、SM などで認められ、これらを応用した耐性検査成績についても報告が行われる。

「結核の診断技術評価に関する研究」のアンケート調査が行われ、核酸増幅法の臨床データの蓄積が不十分の結果、現場で対応に苦慮が見られていると言われている。これらの方法の自動化などの手技の簡素化が必要であり、また偽陽性、偽陰性の問題をより明らかにするとともに本方法の診断治療上の位置づけを明確にすることが本シンポジウムの目的であり、これらの現状を踏まえて各演者から報告される予定である。

## 新しい抗酸菌検査法の現状と将来

阿部千代治 (結核予防会結研)

## 1. 分離培養法

レーベンシュタイン・イエンセン培地を用いる培養法と比べ検出感度は遜色なく、しかも操作が簡便であることから、わが国では50年以上にわたり小川法が標準法として用いられてきた。しかしここきて塗抹陽性・培養陰性菌の増加が問題にされるようになり、より優れた培地の開発が望まれるようになった。

これまでも液体培地の有効性を否定する研究者はいなかったが、同時に前処理後にも材料中に生残する抗酸菌以外の微生物の増殖も高めることが予想されることから、わが国では使われなかった。この間欧米諸国において、多くの研究者が選択培地の開発に力を注ぎ、5種の薬剤からなる抗菌補助剤を確立した。その結果、放射線標識基質を用いたBACTEC法、液体培地と寒天培地の二相からなるMB-Chek (Septi-Chek) などが開発され、初代分離に用いられるようになった。中でもBACTEC法は早急に結果が得られることから、欧米諸国や一部のアジア地域で広く用いられている。しかしわが国では使用済みボトルの廃棄の問題があり、日常の検査には用いられていない。また寒天培地、Septi-Chekについても小川法と比べ仕事が煩雑であること、炭酸ガスインキュベーターを必要とすることなどのため、わが国では一般に広まっていない。近年培地中の溶存酸素に鋭敏な物質 (ルテニウム金属化合物) を試験管の底に埋め込んだ抗酸菌迅速検出システム、Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) が開発された。MGITの検出感度は従来からの小川法と比べ有意に高く、しかも検出までに要する日数も平均1週間短縮できる。この培地は臨床材料からの抗酸菌の検出のみならず、薬剤感受性試験にも利用可能である。

## 2. 核酸を用いた検査法

近年分子遺伝学的手法を用いた診断法が急速に進歩し、短時間のうちにインビトロで多量のDNA、RNAを増幅することが可能となった。数コピーの核酸では検出不可能であるが、増幅後では容易に検出できる。これらの手法は結核の臨床検査に応用できる段階まできており、すでに2社から診断のためのキットが発売されている。アンプリコアはDNAの増幅に基づいたもので

あり、MTDはRNAの増幅に基づいたものである。これらのキットは指示された設備を備えた施設で、指示された操作法で試験したとき高い特異性が期待できる。また検出感度は塗抹法や卵培地を用いた培養法より有意に高く、液体培地を用いた培養法と同等である。

薬剤耐性に関与する遺伝子も少しずつ明らかになってきた。INH、RFP、SM、ETHに対する耐性遺伝子が調べられ報告されている。現在のところRFPについては分離株の90%以上はrpoB遺伝子内の変異で説明できるが、他の薬剤については30~70%である。今後さらに解明が進めば感受性試験への応用が可能となろう。

## 3. 検査法の将来

核酸増幅法により定量的に核酸の増幅を行うことは理論的に可能であるが、現在市販されているキットではそれができない。結核の対策の上で患者の排菌量を知ることは重要であり、その意味で塗抹検査は省くことのできない検査である。全体の抗酸菌症に占める非結核性抗酸菌症の割合が年々増えている。これら菌種の間で治療は異なることから、正しい治療をする上で菌種の同定は重要である。また耐性に関与する遺伝子についても日常検査に応用できるほどの情報はない。これらのことは培養試験は臨床の場で今なおその重要性を失っていないことを示している。非放射性MGITシステムは現在評価中であり、有効性が確かめられれば将来卵培地に加えて広く使われるようになるだろう。

喀痰以外の材料からの結核菌の検出はまれである。増幅酵素阻害物質の問題は残るが、これらの材料への核酸増幅法の導入は結核の診断に有効である。また病気の進行の速いHIV感染例や確定診断が早急に要求される例への導入も有効である。しかし塗抹陽性例については液体培地を使用することにより早急に結果が得られることから核酸増幅法の導入の価値は余り高くないと考えられる。塗抹と培養検査の重要性、検査技師の仕事量、経済性を考えたとき、すべての材料に使用するのではなく、有効と考えられる例にのみ核酸増幅法が使われるものとする。しかしこの点に関しては今後データを積み重ね、適当なところで議論されるべきと考える。

## 新しい抗酸菌検査法の手技上の問題点

山崎 利雄 (国立予防衛生研細菌)

抗酸菌症の確定診断には、原因菌の分離・同定が必要である。結核菌は、増殖が遅く菌の分離・同定に要する時間は早くも3週間を要し、微量排菌の場合には、さらに増菌培養を必要とするので、迅速な検査法が望まれていた。

近年、新しい抗酸菌検査法としてPCR法が開発され、研究室では、臨床材料中の抗酸菌の検出・同定が一日の内にできるようになっていた。しかし、手技が煩雑な為に、一般の臨床検査室では、用いられていなかった。ところが、一昨年わが国では、逆転写酵素とRNAポリメラーゼを用いてRNAを増幅し、Hybridization protection assayにより検出するDNAプローブ「中外」-MTDキット(中外製薬、以下MTDと略)が、市販され結核の迅速診断に利用されるようになった。続いて耐熱性ポリメラーゼによるPCR増幅DNA産物をMicrowell plate hybridization法によって検出するAmplicorキット(日本ロッシュ)が市販され、一般の臨床検査室でも喀痰、気管支洗浄液から直接分離培養せずに結核菌、*M. avium*、*M. intracellulare*の3菌種を迅速に検出することが可能になった。しかし、新しい抗酸菌検査法には、いくつかの手技上の問題があり、これらについて検討を行ったので報告する。

核酸増幅法は、理論的には菌1個の核酸が増幅反応系に存在すれば検出できる高感度検出法である。そのため、菌の核酸混入により偽陽性が出易い。偽陽性を出さぬ為には、手技及び設備に細心の注意が必要である。逆に、抗酸菌の細胞壁は固く溶菌しにくい為、核酸抽出効率が悪い。臨床材料中にある程度の菌が存在しないと偽陰性となり易い。

血液は、増幅酵素の活性を著しく阻害するのでフェノール精製が望ましい。血液が混入している検体に、PCRを用いる場合は、供試DNAのフェノール精製を必要とするが、MTDを用いる場合には、必ずNALC-NaOH処理をし、PBS洗浄を丁寧に行えば、血液の影響は、ほとんど無視できることを確認した。

核酸増幅法では、検体中に存在する菌の生死に関係なく菌の核酸増幅が行われる。そこで、生菌、死

菌の検出感度の差を調べる為に、*M. bovis* BCG Tokyo株の1mg/mlの菌液の10倍段階希釈系列を作り、各濃度の菌液を4分割し、それぞれ未処理、抗結核薬処理(RFP 10 $\mu$ g/ml 3週間)、オートクレーブ処理(121 $^{\circ}$ C 15分間)、UV照射処理(30cmの高さから30分間)を行った。これらの各濃度の処理済み菌液について、MTDを用いて検出感度を調べた。未処理で10 $^{-6}$ 希釈液まで検出されるサンプルでは、RFP処理、UV処理をしても10 $^{-6}$ まで、オートクレーブ処理では、10 $^{-4}$ まで検出された。この結果より、MTDは、死菌であっても検出し、その程度は、生菌なみであることがわかった。この傾向は、PCRでも同様であった。このように、死菌が存在しても検査陽性となる核酸増幅法を治療中の患者由来検体に適用する場合には、時期によって死菌が検出される場合もあるので注意が必要である。

同一検体を、Amplicor TBキットとMTDの両キットを用いて検出した。塗抹陽性、培養陽性の検体については、どちらのキットを用いても結核菌が検出された。塗抹陰性、培養陰性の検体では、検出にわずかに食い違いがみられたが、両キットは、概ね同程度の検出能力を持っていることが確認された。キットの手技、装置の特殊性など、一長一短があり、優劣は付け難かった。キット化により、手技が簡略化されても偽陽性が出やすい事実は改良されおらず、キット利用であっても術者は、ある程度の訓練が必要であろう。

検出感度が最も高い菌の検出法は、分離培養法である。しかし、核酸増幅法は、分離培養の結果を待たずに結核菌の存在を証明する事ができる。そのため、偽陽性、偽陰性に気をつけなければならない。核酸増幅検査法が導入され、日が浅い現段階では必ず核酸増幅法と分離培養は、平行して行い核酸増幅法の結果を、分離培養結果で確認する必要がある。

抗結核薬の薬剤耐性遺伝子は、現在*rpoB*(RFP)、*inhA*(INH,ETH)、*katG*(INH)、*rrs*(SM)、*rpsL*(SM)が報告されている。これらの塩基配列を利用した薬剤感受性試験法についても報告する予定である。

シ1-3

## 抗酸菌感染症に対する分子生物学的検査法の臨床的有用性

古賀 宏延(長崎大学医学部第二内科)

分子生物学的技術の急速な進歩がみられる中で、私達は結核菌の迅速検出にこれらの技術的な応用を考え、いわゆる遺伝子診断あるいはDNA診断の臨床的有用性を検討してきた。

はじめに開発されたDNAプローブ法は、短時間で抗酸菌の同定が可能な優れた方法で、現在AccuProbe法やDDH法が広く普及している。しかし、DNAプローブ法はあくまでも培養菌の同定手段であり、実際の臨床検体から抗酸菌を検出するには不向きであった。

PCRは1988年に報告された新しい*in vitro*のDNA増幅技術で、極めて画期的で優れた方法であるわりには、操作法や器具が簡便であったために、短期間のうちに広く普及するようになった。結核菌検出のためのPCRの標的遺伝子として、はじめに38kDaの蛋白をコードする遺伝子、protein antigen b (Pab)を選択し検討を行った。第1段階PCRの検出感度は約10 pgの結核菌DNA量であったが、続いて第2段階PCRを行なう、いわゆるnested PCRを検討した結果、感度は10 fg(結核菌2個分)に上昇し、臨床的にも応用可能な感度が得られた。以後、このPCRを用いて臨床的な検討を行ない、従来法と比較して感度は97%、特異性は92%と、優れた成績が得られた。また、塗抹・培養の陽性率が低いといわれる胸水、髄液、腹水、血液、尿などの体液からも高頻度にPCR陽性の検体が認められた。

PCRは明らかに臨床的な有用性の高い迅速検出法ではあったものの、その検査手技はいささか複雑で、多くの一般検査室レベルで施行するのは困難であった。その後、平成6年の8月以降に2種類の迅速検出キットが市販され、これらを含めた各種検出法の臨床的な有用性を比較検討した。従来法としての塗抹・培養法、Pab遺伝子に対するnested PCR法(Pab-PCR)、rRNAを増幅するMTD法(中外製薬株式会社)、およびrRNAをコードしているDNAを増幅するAmplicor(日本ロ

ッシュ株式会社)の4種類の方法を比較した。その結果、*in vitro*における各迅速検出法の感度は、Pab-PCRとAmplicorが $1.8 \times 10^1$  CFU、MTDが1.8 CFUで、各検査法間に有意差はみられなかった。一方、臨床検体の陽性率を各検査法間で比較してみると、喀痰ではMTDが72%と最も高く、胃液ではAmplicorが78%と最も高い成績で、Pab-PCRはいずれの検体においても2つのキットの中間の成績を示した。また、従来法に対する各検査法の感度、特異性、一致率を検討した結果、Pab-PCRとAmplicorは特異性に優れており、そのために高い一致率を示した。一方、MTDは従来法で陰性であった検体からも15例で結核菌を検出したために、感度は優れたものの特異性と一致率は劣る成績であった。

結核菌の迅速検出とともに重要な検査は起因菌の薬剤感受性試験である。しかし、従来法では長い期間を要するのみでなく、培養陰性でPCR陽性の検体では薬剤感受性試験は施行できない。そこで、分子生物学的な耐性菌の判定法が臨床的にも有用かどうかを検討した。RFP耐性にはRNA polymerase  $\beta$  subunit (*rpoB*)遺伝子内のpoint mutationが関与していると報告されている。私達の検討でもMICが64  $\mu$ g/ml以上の耐性菌13株は、516番、526番あるいは531番のいずれかのコドンにpoint mutationを有していた。とくにコドン531番にpoint mutationがあった7株はすべて64  $\mu$ g/ml以上の耐性菌であった。一方、INH耐性との関係が深い遺伝子はcatalase-peroxidase遺伝子で、この遺伝子の欠損率はINH耐性菌の約15%を占め、いずれのMICも64  $\mu$ g/ml以上であった。このような遺伝子の塩基配列による薬剤耐性の予測は、臨床検体においても直接施行することが可能なことから、今後はさらに特異性の高い薬剤耐性遺伝子の発見や簡便な検出法に関する検討が必要であると思われる。

## 核酸増幅法による抗酸菌診断法の診断治療上の位置付けと問題点

倉島 篤 行(国立療養所東京病院呼吸器科)

核酸増幅法が抗酸菌検索に導入され抗酸菌症診断に大きな変革をもたらさつつあるが、正確な臨床評価は未だ途上にある。

本セッションでは以下の3項について検討する。

- 1) 全国の現行抗酸菌検査の実態と今後の動向
- 2) 核酸増幅法による結核症診断の臨床的検討
- 3) 気管支鏡検査時汚染の核酸増幅法による検討

1) 1995年2月に全国の病院、検査センター計1005施設に111項目からなるアンケートを送付し、593施設から回答を得た。

これによれば日本全国で年間約200万検体以上の抗酸菌検査が行われており、このうち57%は検査センターにより行われている。

検体の約86%が喀痰であり、採取後平均して16ないし20時間で室温ないし冷蔵保存検体が検査に供され、チールネルセン染色の後、4%NaOHにて16ないし20分間前処理後3%小川培地2本に分離培養されるのが代表的形態である。

感受性検査は試験管法が多数を占めるが、菌種同定は約半数でDNAハイブリダイゼーション法で行われている。

検体直接核酸増幅法は12%の施設で導入され月間約15000検体、全検体の約8.7%が行われている。検査依頼は従来法が微減に対し核酸増幅法は急速な増加傾向を示している。しかし新たな技法に対する臨床データの蓄積が不十分で結果の解釈、評価に問題があると同時に臨床要求に全面的に応えるには現状では2系統の技術維持が必要であり対応の苦慮が見られている。本アンケート調査は更に追跡調査を実施する予定である。

2) 1995年9月迄の当院症例に行われた検体直接核酸増幅法結果を従来からの塗抹培養法と比較検討した。

対象は喀痰、気管支洗浄液、胃液の結核菌検索に限定した。

MTD法176例中MTD法陽性培養陰性は9例(5.1%)、MTD法陰性培養陽性は16例(9.1%)であった。

アンプリコア法では126例中アンプリコア陽性培養陰性は7例(5.5%)、アンプリコア陰性培養陽性は7例(5.5%)であった。核酸増幅法は、塗抹陰性であっても培養に先立って陽性を示し、結核症診断に極めて有用であるが、いわゆる偽陰性例のあったことは、問題である。これらの多くは、微小陰影を呈する診断困難例であり核酸増幅といえども検体採取、総合判断に細心の注意が必要であり、検査側と臨床との一層の協力と更に高度な抗酸菌症診断力量が要求されている。

3) 核酸増幅法は、実際の臨床では、典型例の喀痰より、微量菌量の診断困難例気管支洗浄液等に多用されている。従来より感度の高い核酸増幅法は、これら検体による抗酸菌症診断に極めて有用であるが、気管支鏡に付随する汚染の検出感度もたかまり、診断に混乱をもたらす可能性が考えられる。

気管支鏡施行前、直後、洗浄操作後の鉗子孔通過水、検査当日の水道水、洗浄操作に使用した滅菌水につき18例99検体につき検討を行った。水道水、滅菌水については培養、核酸増幅ともに陰性であった。気管支鏡操作にかかわる検体では検査直後の検体のみから陽性所見が得られた。

核酸増幅法は、抗酸菌症診断に画期的な進歩をもたらしたが、本法が多用される診断困難例に対する領域では、検体採取の時点から注意深い操作と従来以上の全般的な抗酸菌症診断力量が要求されると考えられた。

シ1-5

## PCR法による抗酸菌検査法の診断治療上の位置づけ

○加治木 章、横山俊伸、江角 誠、井村好文、二宮英昭、丸山正夫、  
北原義也、原田泰子、原田 進、田中 靖、高本正祇、石橋凡雄  
(国立療養所大牟田病院)

肺結核症は年々減少しつつあるが、最近その減少率の低下が指摘されている。特に20歳台の若年層での減少率の低下が問題となっている。また、全抗酸菌症に占める非定型抗酸菌症の割合の増加も指摘されている。今後は、患者の老齢化、HIVなどcompromized host における抗酸菌症、国際化に伴う外国人の抗酸菌症の問題など複雑化が予想される。

感染症の診断治療は早期診断、早期治療が必須であり、結核の場合も、周囲への感染防止という意味でも早期診断が強く望まれる。現在までの肺結核症、肺非定型抗酸菌症の診断は、胸部X線写真などの画像診断、ツベルクリン反応、喀痰などの検体の塗沫検査、培養検査などで行われてきた。しかし、上記の様な複雑化した状況では、画像診断上非典型例の増加が予想され、診断の遅れが懸念される。塗沫検査は早期診断が可能であるが、感度が低い事、結核菌と非定型抗酸菌の鑑別ができない事が問題である。培養検査は感度は高いものの、診断まで通常4～8週必要であり早期診断はできない。

最近、医学の分野において分子生物学の技術が急速に進歩しており、感染症でもその臨床応用が進んでいる。結核の診断においても最近、遺伝子分析により直接検体より抗酸菌を検出するPCR法とMTD法が保険適用となり、臨床応用されはじめた。これらの方法は感度に優れ、早期診断が可能であり、診断上の有用性が報告されている。しかし、偽陽性、偽陰性の問題や、死菌や発育不良菌の検出の問題などが指摘されている。

我々の施設では全抗酸菌症入院患者中約20%を非定型抗酸菌症が占めており、その大部分はMAC症であるため、これらの菌も検出できるPCR法による抗酸菌DNA検出キット(アンプリコア<sup>TM</sup>マイコバクテリウム)を採用した。平成6年12月よりその臨床応用を開始し、その利点、問題点などの検討を行っている。平成7年8月までに、肺結核症、肺非定型抗酸菌症、および、それらの鑑別が必要であった症例454例の喀痰、気管支洗浄液などの1016検体を検討した。このうちPCR法、培養法、塗沫法

の陽性率はそれぞれ10.4%、6.7%、2.6%であった。結核菌、*M. avium*、*M. intracellulare*のいずれかが培養陽性であった68検体中PCR陽性は56検体であり、感度は82.4%とやや低い早期診断に有用であった。偽陰性の12検体の内訳は、結核菌2検体、*M. intracellulare*10検体であった。塗沫陽性培養陰性6検体中6検体、塗沫陰性培養陰性942検体中44検体でPCR陽性であり、これらは確定診断および早期診断に寄与したと判断される。特異性は94.7%と高い値が示された。PCR陽性例は、結核症例、非定型抗酸菌症例ともに、1例を除き画像診断などにより当該疾病と推定され、偽陽性とは考えられなかった。1例の偽陽性例は、結核菌、*M. avium*、*M. intracellulare*すべてに陽性を示したが、同一検体の再検査では陰性であった。この偽陽性の原因は不明であるが、検査技術上の問題と考えられる。現在まで偽陽性はこの1例のみと非常に少なく、臨床問題は少ないと思われる。肺結核症例の治療経過において、大部分の症例では、塗沫あるいは培養陰性化後1～2カ月でPCRも陰性化がみられ、PCRの結果を退院時期の決定の参考にし得ると考えられた。しかし、培養陰性化後も長期にPCR陽性が持続する症例が少数例認められた。これらの症例の評価については、症例をさらに集めて検討する予定である。

## シI-特別発言

## 各種臨床検体におけるMTDの成績及びMTDによる効果判定の可能性についての検討

○大角光彦 豊田丈夫 青柳昭雄 (国療東埼玉病院)

抗酸菌の迅速検査として各研究室レベルでPCR法が試みられ、優秀な成績が報告される一方、精度管理ができない状況が続いていた。1994年核酸増幅法を応用し、臨床検体より直接抗酸菌を検出する2つのキットが保険適応となった。

演者らは1992年よりGen Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (MTD)の臨床的意義を評価する目的で研究を行ってきた。喀痰225、胸水36、髄液9及び気管支洗浄液41検体について塗抹検査、小川培地並びにMB-Checkによる培養検査とMTDを同時に行い、その成績を比較検討した。

まず喀痰についてであるが、第69回本総会で報告した如く、小川で結核菌が検出された54検体中50検体、またMB-Checkで結核菌が検出された65検体中60検体はMTDで陽性を示した。培養で結核菌陽性でMTD陰性例は全て微量排菌の検体であった。小川、MB-Checkともに結核菌陰性の検体は156(105症例)あり、うちMTD陽性は21(15症例)認められたが、全例以前に結核菌が証明されている症例であった。小川あるいはMB-Checkで結核菌が検出された検体に対し、MTDの感度は63/69=91%、同じく特異性は136/156=87%であった。培養陰性・MTD陽性例について臨床的に検討を加えた結果で見ると、MTDの感度は94%、特異性は99%と考えられた。

次に喀痰以外の臨床検体についての成績であるが、今回胸水36、髄液9及び気管支洗浄液41検体で検討した。結核性胸膜炎における胸水からの菌の検出率は2.1~28.3%と報告されている。したがって診断の多くは、胸水の性状、細胞成分、ADA等の生化学的データ、胸膜生検、画像検査やツ反及び抗結核薬に対する反応を含めた臨床経過等により行われている。胸水36検体(31症例)中、最終的に結核性と診断され治療されたものは20検体(16症例)あり、うち培養陽性が4(4症例)に対しMTD陽性は7(5症例)と高率であった。結核性髄膜炎においては髄液よりの菌検出率が低く、しかも診

断と治療が緊急性を要する。髄液9検体(9症例)にMTD検査を行ったところ、MTDの結果は臨床診断及び培養結果と完全に一致した。粟粒結核で髄膜炎を合併した2症例の髄液でMTDが陽性であったが、その後小川培地あるいはMB-Checkでの培養で結核菌が検出された。結核症であるが髄膜炎が存在しない3例はMTD陰性で、対照群もMTD陰性であった。気管支洗浄液41検体(39症例)については、培養で結核菌陽性の1検体、塗抹陽性培養陰性の1検体及び培養で結核菌陰性の6検体がMTD陽性を示した。これらは全て活動性肺結核として矛盾しなかった。

また、MTDの臨床的応用の一つとして、化療開始後経過を追ってMTDを施行した場合、塗抹あるいは培養結果の推移と比較し、治療効果の判定材料と成りうるかを検討した。肺結核で入院中の20症例(うち初回治療期で入院時より10例)について、定期的に喀痰の塗抹、培養及びMTD検査を行った。全部で105検体あり、MTD陰性の61検体中小川で結核菌陽性は2検体(3.3%)のみで、MB-Checkを含めても培養陽性でMTD陰性は4検体(6.6%)であった。したがってMTD陰性の場合90%以上は培養陰性と判断が可能である。逆に塗抹培養とも陰性の63検体でMTD陽性は6検体(9.5%)あり、治療開始時より計算して3ヶ月後1、4ヶ月後2、5ヶ月後2、10ヶ月後1検体であった。これらのほとんどは入院時大量排菌の重症結核の症例がであった。

## [結論]

1. 各種臨床検体について、MTDの感度は従来法より優れていた。
2. 培養陰性でMTD陽性を示した全症例について臨床的検討を行った結果、明らかな偽陽性は認められなかった。
3. 化療開始後MTDを行った場合も培養結果と高い一致率を示し、MTDにより菌の陰性化を早期に判定できると考えられた。

## シンポジウムII

## 肺非定型抗酸菌症の化学療法 —ニューマクロライド剤とニューキノロン剤

座長 久世文幸 (京都大学胸部疾患研)

はじめに

近年、非定型抗酸菌症(AM症)の罹患数が徐々に増加していることが明らかとなり、AM症は、現在結核病学における極めて重要な課題として、多くの研究領域からの成果が次々と報告されている。

しかしながら、臨床に携わる者にとって、最も差し迫ったAM症の治療、中でも *Mycobacterium avium complex*(MAC)症をはじめとする難治疾患群に対する化学療法は、我が国、欧米を問わず、未だ consensus に基づいた確たる方針があるとは云えず、今までの臨床経験を踏まえ、現有の化学療法剤を用いたより良い治療術式を模索しているのが現状であろう。結核化学療法の進歩に大きく貢献した本格的な対照試験が未だ実施されていないのは、症例数が限られていたことも大きな要因ではあるが、日和見感染の多いMAC症に見られる如く、基礎疾患に修飾された病像の多様性、あるいは、宿主要因が複雑に絡む治療効果判定の複雑さも大いに関わっていると考えられる。しかしこれらの問題の底に蔽として横たわる壁は、難治AM症を制御するに足る化学療法剤が欠如していることである。

「肺AM症の化学療法」と題した本シンポジウムでは、肺 *M. kansasii* 症と肺MAC症に焦点を当て、現在までに到達した治療の現状を概観し、難治疾患群の代表であるMAC症の治療については、最も関心のある新しい薬剤、ニューマクロライド剤(NM)とニューキノロン剤(NQ)の治療への有用性についてある程度方向付けを得たいと考えている。これら両剤は抗酸菌感染症治療薬として正式に認可されたものではないが、専門施設を中心に、少しでもより良い治療を目指して、その効果を期待するのやむなきに至っているのが実情である。本総会で片山 透会長が本シンポジウムを企画された意図も、両剤使用の意義について現時点での可能な限りの回答を求められたものと拝察している。シンポジウムの先生による基礎、臨床の両面からの貴重な成績をもとにした討論を期待している。

肺 *M. kansasii* 症の治療は、AM症の中では治療し易い疾患であることが既に知られている。残された課題は、治療術式と治療期間である。これに関して、多数

例での成績を水谷清二先生に報告して頂き、INHあるいはRFP耐性例への対処、TH使用の位置づけ、NMとNQの使用に関わる難治例などについても触れて頂く予定である。

MAC症については、NMとNQの評価を含めた基礎的検討を富岡治明先生に担当して頂くが、新しい薬剤の開発を視점에置いた前臨床研究の各段階、in vitro 抗菌力、マクロフェージ内でのMICレベルの評価、実験感染を用いた in vivo での治療効果など、臨床治療効果との接点についても触れて頂き、宿主・薬剤相互間のみでなく、各種サイトカインの影響などの感染免疫動態も視点に入れた集約的なMAC症治療改善の必要性にも敷衍して頂きたいと考えている。

河原 伸先生には、NMとNQの臨床分離株に対する in vitro 抗菌力をお示し頂き、露口一成先生には、各種キノロン剤の同様 in vitro 抗菌力の比較検討を追加して頂く予定である。種々異なる培地でのMIC評価の問題点も話題になると考えている。

原田 進先生には、実際の臨床の場で肺MAC治療がどのように実施されているかの多数例での現状解析をお願いした。肺MAC症の治療には、抗結核薬の多剤併用が薦められており、菌の陰性化、微量化など短期的な効果については比較的良好な成績もみられるが、短期的な治療効果と共に長期観察例の成績から、肺MAC治療の有効性、あるいはその限界についての知識を新たに出来ればと考えている。

NMのクラリスマイシン(CAM)は、米国においてHIV感染に合併する播種型MAC症に対する併用薬剤の1つとして認可されたが、最近わが国で行われた non-AIDS 肺MAC症を対象としたCAM単独使用の多施設 pilot study の成績を坂谷光則先生に報告して頂き、合わせてNQの使用の現状を含めて近畿多施設での肺MAC症の治療状況もお示し頂く予定である。原田 進先生の報告と共に貴重な資料になると期待している。この主題に関連して、田中栄作先生に初回肺MAC症を対象とした併用化学療法(CAMを含む)の現時点での成績を報告して頂き、長期観察症例の呈示もお願いしている。



## シII-1

## 肺Mycobacterium kansasiiの化学療法

水谷清二 (結核予防会 複十字病院)

M. kansasiiは米国Kansas Cityにて第1例が報告されたことをその語源とし、近年日本全国で症例が報告されるようになった。またその頻度は次第に増加しており現在では20-30%と考えられ本邦での非定型抗酸菌症増加に大きく関与している。本症は結核で使用されている薬剤感受性試験の結果が薬剤選択に寄与する可能性を持つ数少ない菌種である。本症の化療予後はRFPを主体とした併用化療方式で概ね良好な成績が得られている。しかし近年少数ではあるがRFP耐性例の出現が報告されるようになり新たな問題を提起している。今回のシンポジウムでは近年非定型抗酸菌症の化療で注目を集めるようになったニューマクロライド剤とニューキノロン剤の本症化療における位置付けを検討してみたい。

本邦での本症の歴史は外国に比較してまだ浅いため緒外国の化療に関する報告をいくつか検討してみると以下の如き現状と考えられる。少なくともRFPの単独療法は獲得耐性が生じうるため行うべきではない。感受性試験の結果ではEB、RFPに感性であり、INH、SMは中間の成績、PZAは耐性を示す。治療期間に関しては次第に短縮する傾向がありRFPが入る場合15ヶ月を勧めるものから12ヶ月となりCambelにいたって9ヶ月の提案に至っている。本邦では結核病学会より12ヶ月の化療が勧告されている。

当院で経験された本症例は既に100例を超えているがその化療予後は他の非定型抗酸菌症に比較して明らかに良好であった(少なくとも90%以上で排菌陰性化する。)。主な化療方式は基本的には結核に準じたもので良いものと考えられRFPとINHを中心として、EBまたはSMを9ヶ月ないし12ヶ月使用するものである。INHの1γでの完全耐性例が約80%で認められ化療方式への影響が懸念されるところであった。しかしINH完全耐性例で使用継続した症例は少数であるものの幸いなことに観察期間内での再発例はなかった。INH1γ耐性の場合INHから他の薬剤への変更を考慮すべき症例は、排菌停止が3ヵ月以内に成出来ない症例、病変が高度の症例と考えられる。RFP耐性例も併せて薬剤はST合剤、OFLX、SPFX、THなどへの変更使用

が推奨される。我々の施設でのニューマクロライド剤ニューキノロン剤の経験は現時点では数例程であり筆者はわずか1例であった。この症例は薬剤の副作用のため使用不可の症例であり、その位置づけは副次的なものであった。

以上のごとく、M. kansasii症の化療は結核に準じて化療を行えばよく、ニューマクロライド剤、ニューキノロン剤は現状ではRFPなどKey Drugが使用不能の場合の補助薬と考えられる。しかしこの2剤は副作用が比較的少なく本症での使用に際し、Potentialを十分に見極めておくことが重要である。今回は本邦での上記2剤の使用状況をアンケートを行った上で諸外国の現状、薬理学的報告をふまえつつその結果を報告したい。

## シII-2

Mycobacterium avium complex症に対する治療薬剤の基礎的検討—  
ニューマクロライド剤とニューキノロン剤を中心として

富岡治明 (島根医大微生物・免疫学)

近年、HIV患者での全身播種性M. avium complex(MAC)症あるいは多剤耐性結核が問題になっているが、これらは極めて難治性であり、抗菌力に優れた新規治療薬剤の開発が急務になっている。特にMAC症については最近種々のニューマクロライド剤やニューキノロン剤が開発されその治療効果が大いに期待されているが、今回は免疫学的な側面からの新しい取り組みを含めこれらの薬剤開発の現状について紹介したい。

### 1. ニューマクロライド剤

Clarithromycin(CAM), azithromycin(AZM)並びにroxithromycin(RXM)が開発されてきている。これらは組織移行性に優れ且つ低毒性であり、MACをはじめとする多くの抗酸菌に優れた抗菌活性を有している。

#### 1) In vitro抗菌活性

諸種抗酸菌に対する抗菌力はCAM, RXM, AZM, erythromycin(EM)の順であり、またCAMの活性はsparfloxacin(SPFX)やrifampicin(RFP)のそれとほぼ同等である。更にCAMはM. kansasiiに対し優れた抗菌力を、M. scrofulaceum, MAC及びM. fortuitumなどにも比較的強い抗菌力を有するが、M. tuberculosisに対する活性は弱い。CAMのMBC/MIC比は8-64と大きくその活性は静菌的な色彩が強く、そのMIC値は測定に用いた培地のpHに依存しており酸性側では減弱する傾向が顕著である。またMACに対する抗菌活性は、CAMあるいはRXMとethambutol(EB), clofazimine(CFZ)及びRFPなどとの組み合わせ、並びにそれらの多剤併用により増強されることが知られている。さらにマクロファージ内に貪食されたMACに対する抗菌活性についても、RXMとRFPあるいはCFZさらにはそれらの多剤併用により増強されることが報告されている。

#### 2) In vivo抗菌活性

マウス実験的MAC感染症に対する治療効果については臨床投与量相当の用量では、(1)CAM, RXM, AZMの順であること、(2)CAMはstreptomycin(SM)やEBよりも優れ、更にCFZやbenzoxazinorifampicin, KRM-1648(KRM)などと同等かやや優れた活性を有することが知られているが、他方、M. kansasiiやM. simiaeなどによる非定型抗酸菌症に対してはCAMとAZMとがほぼ同等の治療効果を示すことが報告されている。我々のM. intracellulare感染マウスを用いての検討でも、CAM投与により肺での菌の増殖阻害と脾でのbacterial eliminationが認められてい

る。MAC感染症に対する併用効果については、CAMまたはAZMとRFP, rifabutin(RBT), CFZ及びEBとの組み合わせやそれらの多剤併用、例えばCAM+RBT, CAM+CFZ, CAM+RFP+CFZ, CAM+CFZ+EB, CAM+RBT+EB, AZM+CFZ+EB等の組み合わせ、さらに我々の検討ではCAM+KRM, CAM+KRM+CFZ, CAM+KRM+EB, CAM+KRM+CFZ+SMまたはCAM+KRM+EB+SPFXの2-4剤併用で治療効果の増強が認められている。

### 2. ニューキノロン剤

Ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX), SPFX, levofloxacin(LVFX)をはじめLFLX, TFLX, FLRX, TMFX, NDFX, GPFX, BLFX, PZFX, さらに最近ではAM-1155やDU-6859aなどの開発が相次いでいるが、これらは一般に優れた組織移行性・代謝安定性を有し、抗酸菌にも比較的強い抗菌力を有している。キノロンは既存の抗結核剤との間に交差耐性を示さず、多剤耐性結核などの難治性結核に対する併用療法への適用が期待されている。

#### 1) In vitro抗菌活性

我々の成績では、キノロンは抗酸菌にかなり優れたin vitro抗菌力を有しており、その活性は結核菌にはDU-6859a, AM-1155, SPFX > CPFX, LVFX > OFLX, GPFX > FLRXの順であり、M. aviumにはDU-6859a, AM-1155, SPFX > GPFX > LVFX > OFLX > FLRXの順であることが明らかになっている。これらキノロンは結核菌やM. kansasiiには比較的強い抗菌力を示すが、MACに対してはDU-6859a, AM-1155またはSPFXを除いては余り有効ではないようである。またOFLXとCPFXのMBC/MIC比は2-4と低く、キノロンの抗菌活性は比較的殺菌的な色彩が強い。

#### 2) In vivo抗菌活性

LVFX, SPFX, OFLX, CPFX, FLRXあるいはDU-6859aなどのキノロン剤には結核菌, M. kansasii, M. fortuitumさらにはM. chelonae感染マウスにやや優れた治療効果が認められている。特に結核症には現在のところSPFXとLVFXが最も有効と考えられ、M. fortuitum感染症にはCPFXが、またM. chelonae感染症にはDU-6859aがかなり優れた治療効果を示している。他方MAC感染症に対しては、元来そのin vivo抗菌力がやや低いこともあって、OFLXやSPFXさらにDU-6859aなどの何れのキノロン剤ともあまり有効とは言えないようである。

本抄録に記した教室の成績は斎藤肇前教授(現国立多摩研究所)のご指導によるものです。

## シII 2追加発言1

ニューキノロン剤を中心とした*in vitro*抗菌力の比較検討

露口一成 (京都大学胸部疾患研究所感染症学)

【目的】長年の研究にもかかわらず、*M. avium* complex症の有効な治療法はいまだ確立されていない。効果的な薬剤を求めて、種々の検討が行われており、ニューキノロン剤は、その中で有望視されているものの1つである。当教室の加藤が1988年に、nalidixic acid(NA), piromidic acid(PA)などの初期キノロン剤と、norfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX), enoxacin(ENX), ciprofloxacin(CPFX)のいわゆるニューキノロン剤の*M. avium* complexに対する試験管内抗菌力を比較検討しており、初期キノロン剤にはほとんど抗菌作用を認めなかったが、OFLX, CPFXの2剤にある程度の抗菌力がみられたことを報告している。以後、多くのニューキノロン剤が発売され、これらの*M. avium* complexに対する抗菌力も検討されているが、その活性はいまだ十分なものとはいえない。現在もなお新たなニューキノロン剤の研究開発は続けられており、より強い抗菌作用が期待されている。今回我々は、これら現在開発中のニューキノロン剤の*M. avium* complexに対する*in vitro*での抗菌活性を従来のニューキノロン剤と比較検討した。

【対象と方法】菌株として、当教室保存の*M. avium* 27株と、*M. intracellulare* 1株を用いた。ニューキノロン剤としては現在開発中のT-3761, CS-940, AM-1155, OPC-17116, NM394に加えて、OFLX, levofloxacin(LVFX), CPFX, sparfloxacin(SPFX), さらにこれらにisoniazid (INH), rifampicin(RFP), clarithromycin(CAM)を加えた

計12種の薬剤を用いてMIC測定を行った。MIC測定は、7H9液体培地を用いて行った。すなわち、まず、被検菌を、Modified Dubos Tween albumin液体培地に継代し、2週間培養したものを、肉眼的な比濁を用いて $10^6$ CFU/ml前後となるように生食で希釈して菌液を調製した。これを、100~0.025  $\mu$ g/mlに到る2段階希釈濃度の薬剤を含有するADC添加7H9液体培地2mlずつと、薬剤を含まない対照培地2mlに、それぞれ100  $\mu$ lずつ接種した。判定は、37°C培養2週後に行い、肉眼的に菌の発育の認められない管の最小薬剤濃度をもってMICとした。

【結果】各薬剤の*M. avium* complexに対するMIC<sub>90</sub>( $\mu$ g/ml)は、T-3761:100, CS-940:3.13, AM-1155:6.25, OPC-17116:12.5, NM394:12.5, OFLX:25, LVFX:12.5, CPFX:12.5, SPFX:3.13, INH:>100, RFP:50, CAM:25であった。

【考察】新しいニューキノロン剤は、CS940などにある程度の抗菌力が認められたものの、その作用は従来のニューキノロン剤を大きく凌駕するものではなかった。今後さらに、他薬剤との併用効果の検討等も必要と考えられる。

## シII 2 追加発言 2

ニューキノロン剤を中心とした *in vitro* 抗菌力の比較検討

○河原 伸・永礼 旬 (国立療養所南岡山病)

〔目的〕非定型(非結核性)抗酸菌症は徐々に増加する傾向を示しているが、その中でも最も頻度の高い *Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症に対して十分な効果を有する薬剤は未だ見当たらず、結核症とは異なり有効な標準的治療法が確立されていないため、治療に難渋する症例が多く認められる。

最近になり新リファマイシン誘導体KRM-1648がMACに対して優れた *in vitro*, *in vivo* 効果を有することが報告されているが、臨床応用には未だ程遠く、従って、現在入手しうる抗菌薬の中から既存の抗結核薬に交差耐性を示さない強力な抗菌力を有する薬剤を模索しなければならないのが現状である。そこで、今回われわれは新しい抗酸菌症治療薬として期待されているニューキノロン剤、ニューマクロライド剤のMACに対する *in vitro* 抗菌力について検討した。

〔対象と方法〕(1)菌株：当院を受診した未治療MAC感染症患者から分離された *M. avium* (MA), *M. intracellulare* (MI) それぞれの16株を薬剤感受性試験に用いたが、MA, MIの同定はDDHマイコバクテリアによって行った。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：ニューキノロン剤として norfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX), enoxacin(ENX), ciprofloxacin(CPFX), lomefloxacin(LFLX), tosufloxacin(TFLX), fleroxacin (FLRX), sparfloxacin(SPFX), levofloxacin(LVFX), grepafloxacin(GPFX), balofloxacin(BLFX), pazufloxacin(PZFX), AM-1155, DU-6859a, の計14剤、ニューマクロライド剤として clarithromycin(CAM), roxithromycin(RXM), azithromycin(AZM)の計3剤を検討薬剤とした。(3)薬剤感受性試験：7H9 broth中37℃でOD540nm=0.1に達した培養菌を滅菌精製水で

10<sup>6</sup>CFU/mlになるように調整した。その希釈菌液の5μlを100~0.39μg/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℃5%CO<sub>2</sub>環境下で14日間培養後にMICを判定した。

〔成績〕MAに対するニューキノロン剤、ニューマクロライド剤のMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>(μg/ml)はそれぞれ、NFLX: 50, 100, OFLX: 12.5, 25, ENX: 50, 100, CPFX: 6.25, 12.5, LFLX: 25, 50, TFLX: >100, >100, FLRX: 50, 100, SPFX: 1.56, 12.5, LVFX: 12.5, 12.5, GPFX: 6.25, 25, BLFX: 12.5, 25, PZFX: 50, >100, AM-1155: 1.56, 6.25, DU-6859a: 6.25, 12.5, CAM: 12.5, 25, RXM: 100, >100, AZM: >100, >100であった。一方、MIに対するMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>(μg/ml)はそれぞれ、NFLX: >100, >100, OFLX: 50, 100, ENX: 100, >100, CPFX: 25, 50, LFLX: 100, 100, TFLX: >100, >100, FLRX: 50, >100, SPFX: 6.25, 12.5, LVFX: 50, 50, GPFX: 12.5, 12.5, BLFX: 50, 50, PZFX: >100, >100, AM-1155: 12.5, 25, DU-6859a: 12.5, 25, CAM: 6.25, 6.25, RXM: 50, 100, AZM: >100, >100, であった。

〔考察〕ニューキノロン剤に対する感受性はMIに比しMAが良好であり、今回検討した14剤の中ではCPFX, SPFX, LVFX, GPFX, AM-1155, DU-6859aなどが優れた *in vitro* 抗菌力を有していた。ニューマクロライド剤の中ではCAMがMA, MIいずれに対しても優れた抗菌力を有していた。しかしながら、この結果を踏まえてMAC感染症治療薬としての可能性を検討するにあたっては、血中濃度、喀痰あるいはマクロファージへの移行などの薬剤体内動態のみならず、他の薬剤との薬物相互作用や長期投与による慢性毒性なども考慮して慎重なる判断が必要であろう。

## シII-3

## MAC症の治療の現状

原田 進(国立療養所大牟田病院)

(目的) MAC菌は弱毒で病原性は弱く、人から人への伝染はないと考えられている。また、ほとんどの抗菌剤に耐性を示すため、結核のような標準化された治療法もない。従って、MAC症に対しては、無治療から多剤併用まで様々な対応がなされていると思われる。そこで、第一に当病院に入院したMAC症の治療と経過を長期にわたって検討した。第二に九州地区の国立療養所14施設のアンケート調査を分析し、MAC症の治療の現状を明らかにしたい。

(対象) 国療大牟田病院に平成6年6月までに入院したMAC症99名(女55名、男44名、平均年齢 $69.2 \pm 11.0$ 歳)と九州地区の国立療養所に平成3年から5年までに入院したMAC症124名(女72名、男52名、平均年齢 $69.2 \pm 11.6$ 歳)を対象とした。

(結果) 当病院入院のMAC症長期観察例の分析: 初回治療例は92名、平均治療期間は19カ月(1~113カ月)であった。☆抗菌剤は28通りの組み合わせがあり、三剤投与が65例(70.6%)と最も多く、四剤以上の投与は12例(13%)であった。抗結核剤のみの組み合わせが79例(86%)を占め、HRS31例、HRE26例の組み合わせが主なものであった。☆初回治療の細菌学的効果は菌消失55例(59.8%)、持続または断続排菌28例(30.4%)、不明9例(9.8%)であり、菌消失のうち再排菌したのは20例(21.7%)であった。☆初回治療終了時の臨床経過は、軽快53例(57.6%)、不変18例(19.6%)、悪化17例(18.5%)、死亡4例(4.3%)であった。死亡した4例のうち3例は重症例であり、入院後4カ月以内に呼吸不全で死亡した。☆初回治療例の最終経過観察時(最長270カ月、平均47.5カ月)における排菌状況は、菌消失60例(65.2%)、持続排菌32例(34.8%)であった。この時点の病態は軽快26例(28.3%)、不変10例(10.8%)、悪化23例(25.0%)、死亡30例[原病死21例(22.8%)、他病死9例(9.8%)]、不明3例(3.3%)であった。この予後に影響を与える最大の因子は、初回入院時の胸写上の重症度であった。軽症17例では悪化5例(29.4%)、原病死2例(11.8%)、中等症50例

(内3名不明)では、悪化14例(29.8%)、原病死6例(12.8%)に対し、重症19例では悪化1例(5.3%)、原病死12例(63.2%)であった。排菌状況も、最終経過判定の時点で、持続排菌の頻度は軽症:30.8%、中等症:30.0%、重症:57.9%であった。

九州地区国立療養所14施設のアンケート調査結果: MAC症の初回治療85例、再治療39例の間に、入院期間や治療期間、治療効果に有意差はなかった。

以下初回治療例の結果について記す。☆入院期間は3カ月未満12例(14%)、3~6カ月61例(72%)と短期であり、治療期間は3カ月未満5例(6%)、3~6カ月31例(36%)、7~12カ月28例(33%)、1年以上21例(25%)であった。☆抗菌剤の数、組み合わせでは、抗結核剤のみの投与は59例(70%)、CAMが入った症例14例(17%)、ニューキノロン剤が入った症例11例(13%)であった。抗結核剤の組み合わせは、HRE36例、HRS22例、HR15例が主なものであった。☆9カ月以上治療された59例について治療効果を検討すると、菌消失42例(71%)、持続排菌17例(29%)で、菌消失したうちの4例は再排菌した。☆空洞の有無によって検討すると、学会分類によるI、II型39例では、菌消失24例(62%)、持続排菌15例(38%)、再排菌は2例、III型19例では菌消失18例(95%)、持続排菌1例(5%)と差がみられた。☆主治医判定による臨床効果は、軽快43例(73%)、不変12例(20%)、悪化4例(7%)であった。

(考案) 長期経過の検討によると、死亡例では治療開始時より既に重症である場合が多い。一方、初回治療で、短期的観察では化学療法もかなりの効果が得られている。再治療(再悪化時)の化学療法の効果についても述べる予定である。この様な重症例を作らないためには、MAC症を完治することが出来ない現時点では、MAC症のnatural courseを明らかにし、早期診断と長期にわたる細心の管理を行う事が必要と考える。

## シII-4-(1)

肺 *Mycobacterium avium* complex症に対するニューキノロン剤とニューマクロライド剤による治療の試み

## (1) 持続排菌例を中心とした治療の試み

坂谷光則 (国立療養所近畿中央病院)

*M. avium* complex は抗結核薬に対して感受性が低い場合が多く、現在行われている数種の抗結核薬の併用治療においても、本症に対する治療効果は結核に比べて十分とは言えない。今回、我々は結核病学会非定型抗酸菌症対策検討委員会、非定型抗酸菌症研究協議会の両会合同で、ニューマクロライド系抗生物質のクラリスロマイシン (Clarithromycin: CAM: クラリス、クラリッド) の本症に対する効果について、全国規模の臨床的な検討を行ったので報告する。

今回の研究に参加した全国30施設から報告された、CAM投与を受けた肺 *M. avium* complex 症の97例の中で以下の条件を満たす例を解析対象例とした。①起炎菌が *M. avium*、*M. intracellulare*、または *M. avium* complex と同定されているもの。②排菌が CAM投与3ヶ月前、2ヶ月前、1ヶ月前の3ヶ月間に2回以上あったもの。この間に菌検査のないものは4ヶ月前および投与直前の2回の排菌状態で代用する。③菌検査成績が投与開始4ヶ月後、5ヶ月後と6ヶ月後の3ヶ月間に2回以上あるもの、この間に検査のないものは7ヶ月後ついで2ヶ月後の2月の成績で代用する。

効果判定基準は、菌陰性化および再排菌の有無について以下の基準で判定した。(1) 除菌効果 ①有効 (菌陰性化): 投与開始4ヶ月後、5ヶ月後および6ヶ月後の3ヶ月間が全て (3回共) 菌陰性化したもの。この間に検査のないものは7ヶ月後ついで3ヶ月後の2月の成績で代用する。②やや有効 (菌減少): 投与開始4ヶ月後、5ヶ月後および6ヶ月後の3ヶ月間に2月 (2回) 陰性となったもの。この間に菌検査のないものは、7ヶ月後ついで3ヶ月後の2月の成績で代用する。③無効 (菌陰性化せず): 投与開始4ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後の3ヶ月間に2月 (2回) 以上陽性となったもの。この間に検査のないものは、3ヶ月後、7ヶ月後の2月の成績で代用する。④判定保留: 上記に該当しないもの。(II) 再排菌の有無 ①再排菌なし: 菌陰性化後3ヶ月以上陰性を保ち、以後も排菌のないもの。②再排菌あり: 菌陰性化後再排菌したもの。③判定保留: 上記に該当しないもの。

報告症例97例中で、解析対象の基準を満たさず除外

された26例を除いた71例について臨床効果を検討した。*M. avium* 症が28例、*M. intracellulare*症が17例および *M. avium* complex とのみ同定された例が26例であった。基準を満たす71例中で判定基準では無効であるが、8ヶ月以降に菌陰性化となりそれが持続している2例は判定保留とした。残る69例中18例 (26.1%) が有効、11例 (15.9%) がやや有効、40例 (58.0%) は無効と判定された。*M. avium* と *M. intracellulare* の菌種別の有効率の検討では、両者に差はなく約30%であった。レントゲン所見別に見ると、III群 (21例) とII<sub>1-2</sub>群 (33例) では29%と27%の有効率であるが、II<sub>3</sub>群とI群 (計14例) では14.3%となり、重症例では奏効し難いことが推測された。CAM投与以前の化学療法期間別の検討では、化療6ヶ月未満の症例 (7例) での有効率は42.9%で、7ヶ月以上の症例 (64例、約23%) と比較すると有効率が高い傾向を認めた。また、それまで未使用の抗結核薬をCAM投与と同時に併用した6例でも、有効率が高い (67%) 傾向を認めた。CAM投与量別の比較では、400mg/日投与例 (37例) では16.2%の有効率であったのに対し、600mg/日以上投与を受けた32例では37.5%と高い有効率を示した。体重1kgあたりの投与量に換算すると、12mg/kg 以上の投与例では、それ以下の例に比べて臨床効果が高い傾向が認められた。再排菌の有無については、有効 (菌陰性化) 例の18例の中で、その後の観察期間不十分の6例を除いた12例中、再排菌なしと判定されたのは、5例 (41.7%) である。これらの結果、厳密な意味での有効率は除菌効果での有効率26.1%に再排菌なしの41.7%を乗じた10.9%と言える。

集積された97例中でCAM服用に起因すると思われる副作用は、中等度または軽度の下痢、食欲不振、吐気、口中の苦みなどが6例 (6.2%) に、血液生化学検査で軽度の肝機能値異常が2例 (2.1%) で認められたのみである。本研究の結果より、*M. avium* complex 症の持続排菌例に対しても、CAMを600mg/日 (12mg/kg) 以上の用量で、他の抗結核薬と併用して投与することにより有効性が期待でき、試みるべき療法と思われた。

## シII-4-(2)

肺 *Mycobacterium avium complex* 症に対するニューキノロン剤とニューマクロライド剤による治療の試み

## (2) 初回治療例を中心とした併用化学療法を試み

田中栄作 (京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学)

*M. avium complex* (MAC) 症は、病態が多様であり化学療法の効果が限られているために、治療が困難である。初回治療例に対しては、日本結核病学会・米国胸部疾患学会から標準治療術式に関する見解が提示されているが、治療効果は十分とはいえないのが現状である。当科におけるこれまでの治療法は、第1期：3剤～4剤以上の抗結核薬（主にイソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、カナマイシン）の併用療法（1986年以前）、第2期：抗結核薬の効果が不十分な症例にオフロキサシンを加えて使用（1986年～1992年）、第3期：統一プロトコールに基づき、リファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシン、カナマイシン（6ヶ月以降クラピッドに変更）の4剤を18～24ヶ月併用（1993年以降）、と変遷してきた。1986年以前の第1期に治療を開始し10年以上の経過を観察し得た症例13例（男性4例、女性9例、発症時平均年齢60歳）のretrospectiveな検討では、10例（77%）は化学療法にも関わらず徐々に悪化し、うち3例は呼吸不全により死亡した。悪化がみられず病態が安定していた3症例のうち2例は化学療法に手術療法を併用した症例である。

1986年以後、主に再治療例に対して抗結核薬にタリピッドを加えた治療を施行したが、併用薬剤・期間ともに個々の症例で異なっている。この時期に治療を開始した症例のうち治癒あるいは以後安定した症例は手術症例を除いてみられない。このような不十分な治療結果をふまえて1993年、in vitro で優れた抗菌活性を有するニューキノロン剤とニューマクロライド剤を含む4剤併用療法を18ヶ月～24ヶ月間継続するというプロトコールを決め、prospectiveな長期予後の検討を開始した。現時点では9症例（男性1例、女性8例、5例が初回治療例）がエントリーしたにすぎないが、うち2例で24ヶ月の治療を終了した。この2例を含めた7例（78%）で排菌の陰性化が達成されている。1例で手足のしびれ感が出現した以外は、副作用は認められなかった。しかし、たとえ化学療法により、一旦は排菌が陰性化してもしばらくすると再排菌する例が多く、年余の一進一退を経ながら10年以上の経過で結局肺は荒廃し呼吸不全による死に到るというMAC症の経過を考えると、当プロトコールの評価には、症例の蓄積とともに少なくとも10年間の経過観察が必要と思われる。

## シンポジウムⅢ

## 肺抗酸菌症の外科療法

座長 荒井他嘉司 (国立国際医療センター)

外科療法が肺結核治療に重要な役割を果たしていた時代は1960年代で終わり、その後は急激に手術数が減少し、今日ではほとんど忘れられた感があります。しかし、限られた施設で一定の数の手術が今も尚続けられている事実も忘れることは出来ません。当シンポジウムでは肺結核とともに最近問題となって来ている非定型抗酸菌症を含めた、肺抗酸菌症の外科療法についての適応と成績を見直し、今日的な外科療法の役割を明らかにすべく検討する予定であります。シンポジストには今尚、外科療法に取り組んでいる代表的な施設から選ばせていただいたが、外科医のみならず、内科医にも参加をお願いし、内科の立場からも意見をいただくこととしました。

ここでとりあげた主題は多剤耐性肺結核症、慢性膿胸、気管支結核、非定型抗酸菌症の4つの問題であります。

多剤耐性結核については対象症例が最も多く、問題も大きいものと考えて、中島由槻先生と矢野真先生の2人に検討をお願いしました。多剤耐性結核、特にRFP、INH、を含む主要薬剤に耐性を持った症例は内科的には根治が難しく、かかる症例に対して外科が手助けするとすれば、いかなる適応で、どの時期に外科療法を考慮すべきかというタイミングの問題、術後遠隔期の排菌あるいは慢性呼吸不全などの問題を検討していただく予定であります。この点では外科に症例を送る立場の内科医からの発言もぜひお聞かせいただきたい。

結核性慢性膿胸は外科的適応を検討する対象が多いが、対象患者の年齢層が既にかかなり高齢化してきております。そこで、いろいろな制約の中で手術療法を行わなければならないのが実状であります。ここではこのような背景を鑑みた上で、特に術後のQOLを考慮した術

の選択、工夫について井内敬二先生に検討していただく予定です。

気管支結核は治療が早くから適切に行われることによって狭窄を残さずに治癒する可能性が高いが、それでも尚ときに瘢痕狭窄が問題となることが多い。内視鏡的治療も試みられているが難渋する場合が多く、これも外科療法の検討対象となる病態の一つであります。末梢肺の感染予防と機能回復を目的とした気管支形成術がどのような対象に適応となり、その安全性と遠隔成績はどうかなどについて菊池功次先生に検討していただく。

非定型抗酸菌症は最近増加の傾向にあり、化学療法の効果が低いため、内科的治療でどこまで治癒せしめ得るか明らかにされていない。一方、外科療法の適応とその成績についてもあまり検討が進んでいない。そこでこの分野では、外科の立場からは積極的に外科療法に取り組んでいる小松彦太郎先生には外科療法の適応と限界を示していただくとともに、内科の立場から内科的治療の限界と、もしも外科療法へ回すとしたら、どのような症例がどのくらい存在するのかという点を前倉亮治先生に指摘していただき、非定型抗酸菌症の外科療法の適応と限界につき明らかにしたいと考えています。

このシンポジウムを通じて外科療法の適応と限界を明確が明らかにし、ともすると忘れられつつある外科療法の役割、即ち必要性和安全性を内科医により深く理解していただくとともに、この分野に対し興味を失いつつある若い呼吸器外科医に奮起するきっかけを与えることが出来れば、このシンポジウムの目的を達成したことになると考えています。内科医にも多数参加していただき外科療法への提言を多く寄せていただきたく思います。



## 耐性肺結核の外科治療

中島由槻(結核予防会複十字病院呼吸器外科)

初回治療肺結核患者の約1%が慢性排菌例に移行し、その主な原因として、多剤耐性結核菌の出現が挙げられている。このような場合排菌源となる肺結核病巣に対して、切除を含む外科的治療を加えることの有効性は過去度々報告されてきた。RFPが治療に導入されて20年を越えた今、改めてRFPを中心とした多剤耐性肺結核慢性排菌患者の最近の外科治療成績を、自験例にて検討した。

[対象と方法]術前約半年以内の喀痰結核菌検査にて培養陽性となり、直接又は間接耐性検査の結果、INH, RFP, EB, SM, KMの主要5剤の内、①INH, RFPの2剤に完全耐性、又は②RFPを含む3剤以上に不完全耐性以上を示した症例を、耐性肺結核外科治療例とした。ここで培養及び耐性検査の判定は小川培地を用いて行い、耐性の濃度基準は結核病学会の新基準に従ったが、INH, EBについては排菌停止困難例であることを考慮してそれぞれ $0.1\mu\text{g/ml}$ ,  $2.5\mu\text{g/ml}$ の濃度を耐性基準とした。当院では1983年～1994年の12年間に、多剤耐性、持続排菌、XP上硬化性空洞有り、副作用による服薬困難、咯血、治療期間の短縮を目的とした社会的適応等の理由で、難治性肺結核に対し54例60回の外科治療が施行された。この内上記①②に該当するのは46例52回であり、今回これらの外科治療例について、その有効性を排菌の推移から術式別に検討し、併せて術後再排菌例についての問題点を考察した。ここでは排菌無しを術後最低1年以上追跡出来たものを、術後排菌停止と評価した。なお46例の不完全耐性以上の耐性薬剤数は、平均主要5剤で3.9剤、その他の薬剤で1.7剤であった。また何らかの化学療法が外科治療例全例の術前術後に併用されていた。

[結果]肺結核の外科治療は、排菌のメカニズムから、当然のごとく硬化性空洞を含む結核病巣がその対象であるが、耐性肺結核外科治療例とした46例全例に硬化性空洞が存在した。これら46例52回の手術例の術式別内訳は、全切、葉切、区切の病巣切除例が37例40回、胸郭成形が7例7回、空洞切開が4例4回、横隔神経捻除が1例1回である。(1)切除例：切除例は右上切又は上切+s<sup>6</sup>部切9例、右上切+中部切・右上中切・右下中切・右下切各1例、右全切3例、右上切+s<sup>6</sup>部切→右全切1例、左上切又は上切+s<sup>6</sup>部切8例、左上大区切1例、左全切9例、左上切+s<sup>6</sup>部切→左全切1例、右上切→左s<sup>3</sup>区切1例である。切除成績を見

ると、全例術後一時的に排菌停止が得られたが、6例7回の切除術後に再排菌を認めた。その詳細は全切時に認められた対側肺小空洞の術後悪化が2例、難治性糖尿病で上切後対側肺小空洞が悪化→区切をも行うも周囲肺に結核が再燃→微量排菌の繰り返し1例、上切+s<sup>6</sup>部切後の残存s<sup>6</sup>又は下葉に空洞出現が2例、全切後XP上不変の対側肺空洞から再排菌、咯血で死亡が1例であった。但し残存s<sup>6</sup>又は下葉に空洞が出現した2例は、その後全切を行い排菌は停止した。この結果、最終的に排菌停止が得られなかったのは4例となり、術後1年以上追跡できた区切以上の切除39回の再排菌率は17.9%(7/39)、同じく切除36例の最終的な排菌停止率は88.9%(32/36)であった。ところで切除時対側肺に硬化性空洞を認めたのが6例、空洞を認めなかったのが31例あるが、前者では6例中3例にXP上空洞影の悪化を認め4例に再排菌を認めた。一方後者では再排菌に対して同側残存肺全切除を追加した2例を含めて、追跡し得た30例全例に排菌停止を得ており、対側肺空洞の有無が切除成績に関与していると思われた。

(2)胸郭成形例：胸成例は7例有り、術式選択理由は、肺機能上切除は不可能、病巣の広がりや両側広範囲であるが空洞は肺尖部に限局、等であった。7例とも術後一時的に排菌が停止したが2例に再排菌を認めた。内1例では空洞の虚脱不十分と、対側肺結核腫の洞化が再排菌の理由と推測された。一方排菌停止に成功した5例の内4例では、術前に排菌量の著明な減少が得られていた。排菌停止率は71.4%(5/7)であった。(3)空洞切開例：空切例は4例有り、切除を前提として空洞内菌量の減少を目的としたのが2例、喀痰内排菌量の減少のみを目的としたのが2例であった。4例中3例で術前喀痰塗抹G7～8号が空切後2カ月以内に塗抹陰性となっており、空切は根治手術ではないが、喀痰内排菌量の減少という点は有効であった。

[結語]自験46例52回の耐性肺結核症例に対する外科治療の有効性を検討した。切除36例の最終的排菌停止率は88.9%であり良好であった。対側肺空洞の存在が切除後の再排菌に関与していると思われた。胸郭成形7例の排菌停止率は71.4%で、術前菌量を減らしかつ空洞の虚脱を十分行えば胸成も有効な術式と思われた。空洞切開は4例有り、3例で喀痰内の排菌量減少の目的が達せられた。

## シIII-2

## 肺結核外科療法不成功例の検討

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

【はじめに】排菌を制御するために外科治療を選択せざるを得ない肺結核症例は、他に有効な治療法がないということで手術が期待されることが多く、必ずしも手術のよい適応症例ばかりではない。したがって、期待どおりの結果が得られない不成功例が時として見られる。そこで今回は手術不成功例を中心に肺結核手術症例を臨床的に検討した。

【対象】1979年1月から1994年12月までの16年間に国立療養所中野病院および国立国際医療センターにて結核菌の排菌を制御するために施行した手術症例52例を対象とした。術後も排菌が続いたか、一時排菌はなくなったが再排菌を認めた手術不成功例は12例(23%)であった。

【術式】全摘は13例に行われ、4例(31%)が不成功、葉切あるいは葉切+部切は32例中不成功6例(19%)、区切あるいは部切2例は2例とも成功、胸郭成形4例のうち不成功1例(25%)、空洞切開は1例に行われ、微量再排菌が一度認められ、不成功とした。葉切あるいは葉切+部切を行った32例のうち6例に同時にあるいは1か月後に胸郭成形を追加したが、2例(33%)が不成功であった。

【手術直前喀痰培養】手術直前の喀痰培養で結核菌陽性を40例に認め、そのうち11例(28%)が手術不成功であった。結核菌陰性は12例で、不成功は1例(8%)であったが、この症例の摘出病巣内の結核菌はG10号、培養4+であった。

【薬剤耐性】術前の薬剤耐性検査でSM、KM、INH、RFP、EB5剤のうち5剤すべてに耐性のあった症例が全体で7例あり、そのうち4例(57%)が不成功であった。4剤耐性18例のうち5例(28%)、3剤耐性17例のうち2例(12%)、2剤耐性7例のうち1例(14%)が不成功であった。1剤のみの耐性3例は全例成功した。

上記5剤にPAS、CS、TH、EVM、CPMの5剤を加えた10剤の耐性検査を術前に行ったのは44例で、10剤あるいは9剤に耐性のある3例は全例(100%)が不成功であった。6剤から8剤に耐性のあった11例のうち2例(18%)が、3剤から5剤に耐性の

あった23例のうち6例(26%)が不成功であった。1剤または2剤耐性の7例に不成功はなかった。

感性剤であっても副作用のため使用できない、あるいは感性剤であってもSM、KMは同時に投与できないといった点を考慮して、SM、KM、INH、RFP、EB5者のうち同時に投与できる抗結核薬の数を不成功例について検討すると、2剤使える症例が1例、1剤のみ使える症例が6例、残りの5例は5者のすべてが使えなかった。

【残存病巣】胸部レントゲン写真上術後も結核病巣が残存した可能性のある症例は21例で、そのうち9例(43%)が不成功であった。明らかな残存病巣はないと考えられた症例は31例で、不成功は3例(10%)であった。

【摘出病巣培養】摘出した病巣の結核菌培養を22例に行った。18例が培養陽性、4例が陰性であった。陽性例のうち4例は手術直前の喀痰培養は陰性であった。病巣培養陽性18例中6例(33%)、陰性4例中1例(25%)が不成功であった。

## 【不成功例の経過】

不成功例12例のうち、5例再手術を行い、4例が最終的に菌陰性化した。追加手術を行わない7例のうち4例は微量排菌で外来通院中、1例は再治療で菌陰性化、2例は予後不明である。

## 【結論】

手術後残存病巣がなく、かつ有効な抗結核薬を2剤以上投与できる症例が再発率も少なく、手術適応としては理想的であるが、オール耐性例や両側肺に病巣のある症例も対象としているのが現実である。1回の手術が不成功であっても再手術あるいは長期の化学療法で菌陰性化し、あるいは微量排菌となり、社会復帰している症例が多く、内科的治療では効果が期待できない場合、積極的に外科治療を検討する価値はあると思われる。また、通常の内科的治療期間で菌陰性化しない場合、より長期の内科的治療を継続するか、有効な感性薬があり病巣が限局しているうちに手術を選択するか、常に考慮することが重要と思われる。

## 高齢者慢性膿胸の外科治療

井内敬二(国立療養所近畿中央病院)

現在われわれがみる慢性膿胸は人工気胸術や結核性胸膜炎に起因し、病態的には胸腔を占める Space Occupying Lesion として長期の潜在期間を経て顕性化したもので、新たな感染が加わったり、急激な容積の増加によって重篤な症状をきたし外科治療の対象になる。呼吸機能が低下している慢性膿胸では感染の制御と同時に機能温存に留意した術式の選択が重要である。近年、患者の高齢化により手術術式も一例一例、より綿密な吟味が必要となってきた。今回、最近開胸手術を施行した70歳以上の結核関連慢性膿胸症例を対象にしてQOLの面から適応、術式につき検討した。

対象症例：高齢患者の比率の増加した昭和55年～平成7年の間の手術時年齢70歳以上の手術総数20例を対象とした。年齢は70～80歳までで(平均74.4歳)。男女比は15:5。この間の全手術施行例140例の14.3%に相当した。原因は人工気胸術8、結核性胸膜炎11、不明1であった。手術適応の基準は有症状のもので手術によって根治ないし症状の軽減～改善を望めると判断したもので、術式の選択では可及的に機能温存を優先した。

検討項目：1)潜在期間。2)術前状況(症状、全or部分、有or無菌、有or無瘻、H-J分類、既往症、喫煙習慣、合併症)。3)手術術式および術後経過。4)社会復帰の有無。

結果：1)潜在期間は25～58年(平均39.3年)。2)症状：咳、痰、発熱、血痰など有瘻、有菌症状が19例と最も多く血痰は7例にみられた。胸壁腫瘤が2例。全膿胸10、部分膿胸10。膿胸腔内有菌13(結核菌7、真菌3、一般細菌9)無菌7。有瘻9、無瘻11例。H-J分類I:2、II:6、III:11、IV:1。合併症及び既往症：脳血管障害2、呼吸不全1、糖尿病1、気管支喘息1、胃潰瘍1、悪性腫瘍や虚血性心疾患の既往はなかった。喫煙者男性6/15(Ex-smokerは除く)。

術式は全摘1、剥皮術7、骨膜外空気充填術4、膿胸腔内搔爬4(3例で胸腔鏡を使用)、胸廓成形術1、予定開放術3(開放一大網充填1、開放中1、

死亡1)。なお、有瘻有菌例では開胸術に先立ちドレナージで排膿、減圧処置をおこなった。

手術時間は1時間48分～9時間58分(平均6時間)。出血量は150～2260cc(平均900cc)で何れも通常の慢性膿胸の手術と大差はなかったが肺切除術よりはおおかつた。肋骨切除は開放創作成時2～3本の部分切除以外は極力避けた。

手術失敗例は剥皮術の2例で何れも感染が遅延したもので開放後筋弁充填で治癒した。唯一の全摘例は他院で初回手術失敗後膿胸腔開放状態、H-JIV度の呼吸不全状態であったがQOLをめざして手術した。前回手術時に使用した大網が温存されており断端閉鎖に利用した。順調に経過しリハビリテーション中術後6ヵ月食後窒息で在院死した。

膿胸腔内の搔爬のみを4例(1例のみ有菌、有瘻)におこなった。3例に死腔が残存、うち1例は気管支瘻も残存しているがすべて症状は改善した。

開放中1例が腎不全で死亡したが他はすべて術後重篤な合併症なく、また手術に起因する呼吸不全例もなくすべて退院社会復帰した。

まとめ：人工気胸や、胸膜炎に起因する慢性膿胸症例は高齢化してきた。平均余命10年前後の高齢者に対する手術、特に良性疾患である慢性膿胸の開胸手術の適応基準の設定は困難である。しかし見方をかえると潜在性膿胸の状態で40年間、日常生活をつづけたことは生命力が平均以上とも考えられる。喫煙習慣や、糖尿病、循環器疾患などの合併症をもつものが少なく、悪性腫瘍の既往例もなかった。

侵襲の少ない手術をこころがけ全摘や肋骨切除を可及的に避けたが手術手技、手術時間、出血量等からみても通常手術が可能であった。術後合併症も少なく呼吸不全をつくったものもなかった。特に根治を追求せず膿胸腔内を搔爬により清浄化し悪循環を断つことによって腔残存のままでも症状の改善とQOLの増加をはかり良好な結果を得た例もあった。なお70歳以上に6例の慢性膿胸合併悪性リンパ腫をみとめた。

## シIII-4

## 気管気管支結核の外科療法

○菊池功次、小林紘一（慶應義塾大学医学部外科）

結核性気管気管支狭窄に対し、末梢肺機能を温存するために気管気管支形成術やステント治療を行ってきたのでこれらの治療の成績について報告する。

（対象）1995年10月までに慶應義塾大学病院外科に入院し、結核性気管気管支狭窄のために気管気管支形成術あるいはステント治療を行った39例を対象とした。年齢は22歳から53歳で、平均32歳であった。性別は女性31例、男性8例であった。主な狭窄部は気管が3例、気管分岐部が2例、右主気管支が6例、左主気管支が25例、右中間気管支が2例、右下葉支が1例であった。原則として全例抗結核剤で治療を行った後に外科的治療を行った。

治療の内訳は気管分岐部形成術2例、気管スリーブ切除+左肺摘除+Tチューブ挿入1例、レーザーによる狭窄部開大+Tチューブ挿入2例、Gebauer法による気管支開大術1例、左上葉スリーブ切除13例、左主気管支スリーブ切除9例、左主気管支スリーブ切除+左上葉切除2例、右上葉スリーブ切除5例、右上葉楔状切除1例、右中間気管支幹スリーブ切除2例、右S6スリーブ区域切除1例であった。

（結果）気管気管支形成術を行った36例中術後の経過が良好であった31例では末梢の肺機能が温存できた。合併症は術後肺水腫が1例、吻合部狭窄が4例に発生した。吻合部狭窄に対しては再手術やブジーによる開大術が行われた。Tチューブを挿入した3例は1例が4年7ヵ月間の留置の後抜去した。この症例はその後も再狭窄をきたすことなく、日常生活に復帰している。他の2例はTチューブを1～2年間留置後抜去したが再狭窄をきたしたため現在も挿入治療中である。

（考察）結核性気管気管支狭窄で末梢肺機能を温存を目的として気管気管支形成術やステ

ント治療を行った。対象となった症例は39例中31例(79.4%)が女性でそのうち半数以上が20歳代であった。これらの症例では狭窄部位より末梢の肺機能の温存が可能であった。しかし、吻合部狭窄が4例に発生した。この吻合部狭窄の原因は結核性病変が気管支断端に遺残したためと考えられた。このため結核性気管気管支狭窄の症例に対し気管気管支形成術を行う際は吻合部に病変が遺残しないよう気管支の切除することが肝要と思われた。また気管狭窄症例では外科的治療の限界を越えていたため、外科療法やレーザー治療にシリコンTチューブを併用して気道確保を行った。Tチューブによる治療は4年7ヵ月間の長期に留置した症例では再狭窄をきたさなかったが1～2年間の留置で抜去した2例では再狭窄をきたし再度のTチューブの留置を必要とした。このため気管結核に対してTチューブによる治療を行う場合は通常の炎症性狭窄に対するTチューブの留置期間よりも長期に留置する必要があると思われた。

## 非定型抗酸菌症の外科療法

○小松彦太郎, 片山透, 福島鼎, 相良勇三, 佐藤伸之, 宮島邦治, 田中慶太  
(国立療養所東京病院呼吸器外科)

【目的】当院では昭和40年より肺非定型抗酸菌症 (AM症) の外科療法に取り組み、その成績を報告してきた。第Ⅲ群M. avium complex (MAC) 以外の手術例は少なく、化学療法が主体になっている。MACは、ほとんどの抗結核薬に耐性のため化学療法の効果は少ない。当院の手術例の大部分もMAC症例であり外科療法が最も期待される一群である。そこで、AM症の中でとくにMAC症例を中心にその成績と問題点について報告する。

【対象】MAC手術例のうち、患者の資料が保存されており、術後の経過観察が可能な31例を対象とした。

【結果】性別では、男性18例女性13例と男性がやや多い。年齢別では、39歳以下10例、40歳代11例、50歳以上10例とMAC症全体に比較しやや若年になっている。結核の既往歴を有しているものが12例である。MAC症の発見動機は、大部分が自覚症状で、とくに血痰喀血が9例と多い。MAC症発症から手術までの期間は、1年未満が12例、2年未満が7例、5年未満が3例、10年未満が5例、10年以上が4例と大部分は2年未満である。排菌状況は、塗抹陽性が14例で、培養は全例陽性である。抗結核薬は、11例でCSに感受性がある以外は耐性で、その多くは完全耐性である。胸部X Pでは空洞が18例、浸潤または顆粒状陰影が11例、膿胸が2例である。対側肺に陰影の見られたものが14例で、12例は、広がり1の浸潤影である。手術術式は右22例、左9例で、肺摘除3例 (左2例、右1例)、肺葉切除20例 (右上葉11例、左上葉2例、中葉4例、右下葉2例)、区域切除6例 (舌区4例、右上葉2例)、膿胸腔閉鎖および胸郭成形が2例である。切除後成形は9例である。術後に排菌の見られた症例は8例である。これらの症例は病巣が他肺葉にもある進展例多く、術前の排菌量も多い症例が多い。術直後にのみ排菌の見られた症例が3例、残存した病巣は安定していたが術後6年まで年に1から2回の微量排菌が見られその後排菌の見られなくなったものが1例、術後に対側にシュウブをおこし化療により菌が陰性化したものが1例、現在持続排菌の見られているものが3例である。排菌持続例は、1例目は46歳男性で右上葉に空洞性病

変、S6に浸潤影が見られ、右上葉切除とS6の部分切除を行った。術後5年目に右S6の残存陰影が悪化し、その1年半後から排菌がみられている。2例目は59歳女性で右中葉とS6に浸潤影の見られ、右中葉切除とS6の部分切除を施行した。術後1年半後に再排菌し、右上葉と左上葉に陰影が見られ右上葉の陰影は空洞化している。3例目は49歳男性で、右上葉に空洞性病変、S6に浸潤陰影が見られ、右上葉切除とS6の部分切除を施行した。術後5年半後から排菌し、現在両肺野に浸潤性の陰影が見られている。手術による排菌陰性化率は87%である。

【考察】AM症の手術による排菌陰性化率は、85%前後と高率で、手術を有用とする報告が多い。古賀らは、AM症の外科適応として以下のものを上げている。1. 多量排菌の持続するもの。2. M. kansasii症では感受性剤があっても、副作用なので化学療法が十分行えないもの。3. M. avium intracellulare complex症では有効性薬剤がなく、化学療法に期待がかけ難いもの。4. X線写真上しばしば憎悪、進行などのみられるもの。5. 病巣が限局のもの。6. 比較的若年者で、肺機能的にも手術に耐えられ、かつ機能が温存できるもの。この適応基準のうちMAC症については4. は必ずしも考慮する必要はなく、5. に関しては、主病巣以外に小撒布巣を認める程度のものは適応と考えられる。しかし、肺気腫や気管支拡張症などの背景因子の見られる例では術後に病巣の悪化、再排菌が見られるものがあることから手術適応は慎重でなければならない。また、今回の症例の様に術後5年以上してから再排菌が見られる例のあることから長期の経過観察が必要である。

【結論】化学療法がほとんど期待出来ないMAC症に対する外科療法の意義は大きい。しかし、術後長期経過後に再排菌の見られる症例があることから、外科療法の評価は慎重に行い、術後長期の経過観察が必要である。

## シIII-6

## 非定型抗酸菌症に対する外科療法の適応について

前倉亮治 (国立療養所刀根山病院)

当院にも、結核後遺症・呼吸不全病棟(50床)があり、常時30数名以上の酸素吸入患者が入院中であり、この中にならざる多量持続排菌をしている *M. avium complex* (MAC) 症患者が数名はいる。これらのMAC症患者は、約3から5年の経過で病状が悪化し各種内科的治療に反応せず、毎年2-3名が死亡している。

[1] まず、内科的治療に反応せず、病状が悪化し死亡した症例を対象にretrospectiveに外科的治療が適応となった時期があったのかを検討した。過去5年間に当院にてMAC症の診断を受け死亡した症例は39例であった。このうち明らかにMAC症の増悪にともなう呼吸不全にて死亡したのは、14例であった。超高齢者の2例を除き、12例について、その外科的治療の時期を検討した。しかし、外科的治療を考慮し得た例は1名のみで、他の11例については、MAC症の診断を受けた時点で外科的治療の適応のない症例であった。これら14例中7例は、初回治療より菌が陰性化しない持続排菌例であった。

[2] 死に至らぬまでも、長年の経過で内科的治療に反応せず排菌は持続し、徐々にX線所見が悪化する例があることも事実である。1989年に130例の非定型抗酸菌症患者について、retrospectiveにX線所見を検討したが、X線所見が悪化していた例は、MAC症103例中36例(35%) *M. Kansasii* 症20例中1例(5%) *M. chelonae* 症5例中2例(40%)であった。MAC症44例に菌の同定がしてあり *M. avium* 症37例中15例(41%)でX線所見が悪化していたが、*M. intracellulare* 症7例中1例もX線所見が悪化していなかった。*M. avium* 症の中でX線所見が悪化していた例について、糖尿病をはじめとする合併症・年齢・一般的な臨床所見および検査所見には、特徴は見い出せなかった。そこで、持続排菌しているMAC症63例にserotypeの同定を行った。63例中37例でserotypeが同定され、4型20例・6型1例・8型6例・12型2例・14型4例・16型5例であった。このうちX線所見が悪化していた例が、4型が20例中14例(70%)であり、現在までに9例が死亡しており、1例の肝臓癌を除き8例全例がMAC症が増悪し呼吸不全にて死亡した。4型以外の血清型17例中4例(24%)でX線所見が悪化していたが、死亡例5例中1例もMAC症が増悪し呼吸不全にて死亡した例を認めなかった。当院における、非定型抗酸菌症のデータは以上です。

内科医として、非定型抗酸菌症患者に対して手術の必要性を説明する場合に、この手術をすることによる見返りとしてのメリットを十分に説明出来ないことが問題である。しかし、外科的治療を絶対に必要とする内科的治療に反応しない悪性のMAC症が存在することも事実である。そこで、外科的治療を考慮すべきMAC症例として、以下の提案する。

(1) 初回治療より排菌が持続し、6か月以上の内科的治療に反応せず、X線所見が改善しない例。

(2) 初回治療により菌が陰性化しX線所見が改善しても、約半年から1年後に再排菌しX線所見が悪化し、この後、再度の内科的治療に反応せず多量排菌が持続する例。

(3) いまだ診断法が確立されていないが、患者より分離された菌種が *M. avium* serotype 4型であれば、嚴重に内科的に観察し外科的治療を考慮する。我々の非定型抗酸菌症に対する研究は、途についたところであり、これからも先輩諸先生方の教えを受け、よりよい非定型抗酸菌症の治療を目指し努力して行く覚悟です。

## シンポジウムIV

## 肺アスペルギルス症の診断と治療

座長 米田良蔵（国立療養所東京病院）

## はじめに

肺アスペルギルス症は、古くから知られている疾患とはいえ、わが国の呼吸器臨床で注目され始めたのは1970年代後半の頃からであり、肺結核化学療法との進歩とともに肺結核後遺症としての菌球型肺アスペルギルス症であった。その後さまざまな病型の肺アスペルギルス症が臨床の場に出現し、その病型は拡大され、いまや日常的な疾患となりつつあるとあってよいであろう。

アスペルギルスは病原性の弱い真菌であり、しかも抗原性を有するという特徴から、肺においてさまざまな病態・病型を呈し、またそれぞれの病型とのあいだに移行性を示すことがある。このことは他の感染症などに比べ肺アスペルギルス症の興味ある点であり、それぞれの病型の殆どは病原因子よりも、むしろ宿主の局所性あるいは全身性の防御機構のさまざまな低下状況に深くかかわっているものと考えられている。従来肺アスペルギルス症、アレルギー型（喘息・過敏性肺炎・ABPA）、腐生型（菌球型）、侵襲型（肺炎型）の三型に分類されていた。腐生と侵襲は病理学的に菌糸が組織内に侵入するかしないかで区別した単純な分類であり、アスペルギルスによる炎症のための組織破壊所見を考慮に入れていない。また菌球型では既存の空洞性遺残病変に腐生的増殖をしたという極めて狭い概念にとらわれすぎたきらいがあったと言えよう。その後、腐生型（NON-INVASIVE）に対してSEMI-INVASIVE typeの存在が提唱され、更にはほぼ同じものと解されるがCHRONIC NECROTIZING PULMONARY ASPERGILLOSISの病型が提唱され、病型用語の解釈と分類にいささかの混乱がみられる。一方、アレルギー型のABPAについても、近年症例の増加とともにSafirsteinとRosenbergの診断基準に合致しないものが多数みられることからその再検討が問題となっている。

肺アスペルギルス症の診断にさいしては、いずれの病型においても病原真菌の検出は困難なことが多く、血清中の抗体証明によって診断の補助とされていたが、

これには感度の問題がいまだに解決されておらず、また侵襲型では抗体証明は不可能である。そこで菌体成分の血清・喀痰中からの検出法、さらにはPCRによる遺伝子診断法の開発がされつつある。これらの新しい検査法といえども診断を決定的なものになしえないという問題が残されているように思われる。

一方、治療に関しては有鉤薬剤も少なくそれぞれの病型において難渋しているのが現状であり、アレルギー型においてはステロイド以外に抗真菌剤の使用の可否、ことにいわゆる菌球型に対する抗真菌剤治療の有効性の低いことが問題とされている。これに対して内科的に新しい治療の試みが行われ、また外科的にも肺切除不能例に対する複合的空洞縮小術が行われているが、いずれにしても今後の課題は大きい言わねばならない。

本シンポジウムにおいて、診断・各病型の臨床・病理・治療にわたり上気した諸問題をふくめて各演者に検討いただき、広く今日の肺アスペルギルス症を把握したい。

## 肺アスペルギルス症の診断—遺伝子診断を中心として—

村山 琮明 (帝京大学医学部細菌学講座)

易感染宿主の増加とともに、こうした患者に好発する主要な日和見感染症として真菌感染症はますます重要な問題となっている。従来から行われている培養については、深在性真菌症の多くの症例では原因菌の分離自体が困難なことやたとえ分離成功したとしても菌種を同定するまでにかかなりの時間を要するという欠点がある。これに代わって近年急速に進歩した血清学的診断法に関しても、検査時間こそ大幅に短縮できるものの、感度および特異性のいずれの点でも問題がある。このような問題点を克服して迅速にしかも感染早期に正確な診断を行うために、細菌感染症やウイルス感染症の場合と同様、真菌症とくに深在性真菌症の診断および疫学的研究に分子生物学的な技法を導入することが検討され始めている。

そこで本報では、最近注目されているPCRによる遺伝子診断を中心に述べるが、*Aspergillus* 菌体成分のガラクトマンナンに対するモノクローナル抗体をラテックス粒子に結合した *Pastrex* *Aspergillus* による肺アスペルギルス症の喀痰からの抗原の検出についても触れる。

著者ら<sup>1)</sup>は、接合菌を除くほとんどすべての深在性真菌症起因菌の検出を可能にするPCR法による系を開発した。以下その概要を述べる。これは18S rRNA遺伝子を標的とするPCRの系であり、表1に示すような多数の医学的に重要な真菌菌種を検出することができる。この方法による広範囲の病原真菌の血液よりの検出は、東洋紡ジーンアナリシスにより受託検査がすでに行われている。

本PCR法は抗真菌剤療法の適応の可否を判断するために、臨床検体から多様な病原真菌を検出することを目的とした。しかし、喀痰、気道分泌液など常在菌が存在する中で、アスペルギルス症を診断するためには、種レベルでの同定が必要になる。そこで、このPCRによる産物に特異的なプローブをあてて、菌種同定まで可能な系を新たに確立した。したがってPCRの産物を検出すると同時に、一部の真菌については菌種同定まで可能となる。同定可能菌種は①*C. albicans*、②*C. tropicalis*/*C. parapsilosis*、③*C. krusei*、④*C. glabrata* / *S. cerevisiae*、⑤*C. lusitanae*、⑥*Cryptococcus neoformans*、⑦*Aspergillus* 属/*Penicillium* 属、⑧

*Pneumocystis carinii*、であり、本邦で臨床に遭遇する深在性真菌症のほとんどの起因菌が同定可能と考えられる。さらに、*Aspergillus* 属/*Penicillium* 属のみを特異的に検出するPCR法による診断法も開発した<sup>2)</sup>。

PCR法は適切に利用されれば、感染症の迅速診断にきわめて有用である。迅速診断はとりも直さず早期治療につながり、医療上大きな利益を持つ。コストを考慮してもその予後改善度、高価な抗真菌剤の使用量等、社会的に充分見合うものがある。今回著者らが紹介した方法は、DNAの調製法などに簡略化の余地があるものの、真菌症の診断のみならず、真菌あるいは真菌感染症の基礎的な研究にも応用されていくものと考えられる。こうしたPCR法による診断法が広く実用に供されるためには、手技の簡略化や、臨床試験に基づく有用性の確認が不可欠であることはいうまでもない。今後さらに基礎的検討を進める一方、複雑な病態をとるアスペルギルス症すべてに対応できるように、一日も早く実用化したい。

文献：1) Makimura K, Murayama SY, Yamaguchi H. *J. Med. Microbiol.* 40:358-364, 1994.

2) Makimura K, Murayama SY, Yamaguchi H. *Jpn. J. Med. Sci. Biol.* 47:141-156, 1994.

表1 病原真菌遺伝子検出PCR法により検出可能な真菌菌種

<i>Candida albicans</i> serotype A	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>C. albicans</i> serotype B	<i>A. flavus</i>
<i>C. albicans</i> var. <i>stellatoidea</i>	<i>A. niger</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>A. nidulans</i>
<i>C. parapsilosis</i>	<i>A. oryzae</i>
<i>C. glabrata</i>	<i>A. terreus</i>
<i>C. guilliermondii</i>	<i>A. versicolor</i>
<i>C. kefyr</i>	<i>Penicillium marneffei</i>
<i>C. krusei</i>	<i>P. commune</i>
<i>C. lusitanae</i>	<i>P. notatum</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>P. expansum</i>
<i>Hansenula anomala</i>	<i>P. citreo-viride</i>
<i>H. polymorpha</i>	<i>P. crustosum</i>
<i>Trichosporon beigelii</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
<i>Malassezia furfur</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	

データベース上検出可能な塩基配列をもつ真菌菌種

*Blastomyces dermatitidis*  
*Coccidioides immitis*  
*Histoplasma capsulatum*  
*Trichophyton rubrum*  
*Schizosaccharomyces pombe*



## シIV-2

アレルギー性アスペルギルス症  
- ABPAを中心に -

工藤 宏一郎 (国立国際医療センター)

## 【I】概念

アスペルギルス属の菌体成分やその産生物がアレルゲンとしてひきおこすと考えられている肺疾患は多様である。まず喘息(単純性)、過敏性肺臓炎、ABPA (allergic broncho-pulmonary aspergillosis)、PE (pulmonary eosinophilia)、BCG (broncho-centric granuloma)、MIB (mucoid impaction of bronchi)が挙げられる。またABPAに類似した、喘息の有無や病因をアスペルギルスに限定しない allergic broncho-pulmonary fungal diseaseや allergic broncho-pulmonary mycosisという、より広汎な概念も提唱されている。これらの多彩な形態をとる背景はアトピー薬因と喘息、APBAの関連以外は、現在のところ多くが不明である。病因として主要なものは *A. fumigatus* であるが他に、*A. oryzae*、*A. niger* 等も同定されている。我国ではみそ、醤油を調味料として使用する食習慣があり、その製造に *A. oryzae* が使用されている。*A. oryzae* が病因菌性と同定された例ではこれらの調味料の製造業に関係することがあり、職業病的要素を有する点も指摘されている。本題では列挙した疾患の概念を整理し、ABPAを中心に論ずる予定である。

## 【II】ABPA

ABPAの診断基準の代表的なものにSafirsteinとRosenbergによるものがある。特に後者が採用されている。つまり一次基準として1.発作性呼吸困難(喘息) 2.末梢好酸球増加 3.アスペルギルス抗原に対する即時型皮膚反応陽性 4.アスペルギルスに対する沈降抗体陽性 5.血清IgE高値 6.移動性または固定性の肺浸潤(既往歴) 7.中心性気管支拡張、二次基準として1)繰り返し喀痰からアスペルギルスが検出されること 2)茶褐色の粘液栓子を喀出した既往 3)アスペルギルス抗原に対するアルサス型皮膚反応陽性を挙げ、確実例は一次基準をすべて満たすもの、ほぼ確実例は一次基準のうち6項目を満たすもので、更に二次基準のいくつかを満たせば確実性を増すとしている。特に喘息を必須項目に挙げる意見が強かったが、最近では喘息症状を欠くが、他項目を満たす例の報告が国内外で相次いでいる。我施設でもその様な例を経験している。APBAの診断基準を提唱した原論文では喘息を必須には挙げていない。その後多くの解説論文にこの項目

が必須のように記述されてしまった経緯がある。従って喘息の有無にとらわれない診断が本筋であろう。また、この弊害からのがれることと、ABPAに類似している病菌がアスペルギルスとは限らない他の真菌属に由来する疾患が多数報告されていることから合わせて、これらを総括して allergic broncho-pulmonary fungal disease (mycosis) という概念が提唱されている。この名称がより総括的で適当と考えられる。ABPAに特有だとされている中枢側囊状気管支拡張の成因はアルサス反応等による免疫学的機序も想定されているが、アスペルギルスから産生される種々の外毒素、酵素類の影響も考えなければならない。またABPAに続発してmycetomaをきたす例も報告されている。このような点を考慮するとABPAが感染症の要素も有する、あるいは進展し得る疾患であることも念頭におく必要がある。

## 【III】Allergic broncho-pulmonary fungal disease

*candida*による喘息を伴う例や我国でも注目されその病因が同定されてきたエノキダケによる2例を提示する。(我施設例)

## 【IV】画像診断(CXR,CT)

気管支系病変(気管支拡張、mucoid impaction、無気肺等)と肺実質系病変(浸潤、consolidation等)に分けられる。いくつかの症例を呈示する。

## 【V】治療・予後

ABPAは病期によって予後と治療が異なる。一般には終末期を除けば診断と治療が適切になされれば悪くない。Pattersonらによる病期分類と治療法が一般的である。急性期はステロイドの全身投与で(プレドニゾン0.5mg/kg/日4週)血中IgEや胸部レ線を指標とする。臨床症状増悪に先立って血中IgE、特異的IgG抗体の上昇が指摘されており、これらが治療の指標になろう。抗真菌剤AmphBの吸入、5-FC全身投与の有効例の報告もある。これらの薬物療法に加え、mucoid impactionが存在する例では気管支鏡下でのdrainageを積極的に行うことも有効な治療法であることを強調したい。

## 腐生性・侵襲性肺アスペルギルス症の臨床

永井英明(国立療養所東京病院呼吸器科)

腐生性肺アスペルギルス症(ア症)、侵襲性肺ア症、最近報告例の増加してきた半侵襲性あるいは慢性壊死性肺ア症の臨床像について述べる。

①腐生性肺ア症:ほとんどは基礎疾患を有し、肺結核・肺化膿症・肺癌などによる空洞性病変、肺嚢胞症・サルコイドーシス・塵肺症などによる嚢胞性病変、種々の疾患に伴う気管支拡張性病変等の病理形態学的な変化を基礎として、二次的に発生する。当院で肺抗酸菌症から肺ア症へ移行する全経過を観察できた20例(21病変)では、抗酸菌が陰性化し空洞病変が安定化した後、肺ア症が発症するまでの期間は3月から185月であった。1年以内発症例が8病変(38.1%)、3年以内が17病変(80.9%)とほとんどの病変は3年以内に出現していた。肺ア症の胸部X線写真の初期所見は、空洞壁の肥厚による空洞の縮小が14病変(66.7%)と最も多く、その後の経過をみると空洞壁がさらに肥厚し空洞が縮小したものが6病変、縮小した空洞内に多数の結節影(おそらく真菌塊)が出現したものが5病変、縮小した空洞が拡張すると同時に内部に菌球が出現したものが2病変、縮小した空洞が拡張し空洞壁が薄くなったものが1病変であった。その他の初期所見としては、空洞壁が肥厚せず菌球が出現したものが2病変、空洞の胸膜側のみ肥厚し後に菌球が出現したものが2病変、空洞壁の胸膜側の一部のみ肥厚1病変、空洞周辺の浸潤影と空洞内のニボー形成1病変、拡張した気管支の末梢の胸膜直下に浸潤影が出現し、拡張した気管支が徐々に結合し空洞形成したものが1病変であった。空洞壁の肥厚から真菌塊の出現までの期間は、追究できた7例中6例は8か月以内に出現しており、1例のみ56か月と長期であった。以上から、経過としては胸膜と接した空洞壁から肥厚が始り、空洞壁全体が肥厚し空洞は縮小、その後内部に真菌塊が出現する型が最も多かった。臨床症状では、血痰、咳・痰の増加、発熱などがみられた。

②侵襲性肺ア症:免疫能低下時に続発性感染症として発症する場合はほとんどである。米国では臓器移植後の合併症(骨髄移植後の3.6%、肝移植後の1.5%に合併)として致死率が高いため問題となっている。白血病な

どの血液疾患、抗癌剤投与中、ステロイド剤投与中、慢性肉芽腫症などの合併症としても重要である。肺に吸入された胞子に対する防御は一次的に肺胞マクロファージが担っており、それを逃れて菌糸となった場合は、二次的に好中球が菌糸を攻撃する。特に、好中球がアスペルギルスに対する防御因子として重要であるため、好中球減少症では侵襲性肺ア症に罹患する可能性が高い。胸部X線写真では、病初期では浸潤影が一般的であるが、白血球数が回復し治療過程に入ると、空洞形成とその内部に真菌球に似た壊死物(lung ball)を認めるのが特徴的である。

アスペルギルス感染症は、CDCのAIDSの診断基準(1983年)に取上げられていたが、症例数が少ないために1987年からはずされという経緯がある。しかし、最近、好中球減少症、ステロイドや広域スペクトルムの抗真菌薬の使用などの危険因子を持たないHIV感染者にも侵襲性肺ア症が増加している。その理由として、HIV感染症におけるマクロファージや好中球自体の食能の低下・細胞内の殺菌能の低下などが指摘されている。

③半侵襲性あるいは慢性壊死性肺ア症: Gefter(1981年)の半侵襲性肺ア症あるいはBinder(1982年)の慢性壊死性肺ア症は、最近、一つの疾患単位として確立されつつある。Binderによれば、73%に肺に基礎疾患があり、27%がステロイドの投与を受けていた。経過は1か月から2年以上までの慢性経過をとり、発熱・咳・痰・体重減少を伴い、白血球数の増加を認め、培養で高率にAspergillus属を検出する。胸部X線写真では浸潤影と真菌球を高率に認め、抗真菌剤の反応は良い。Gefterはこの肺ア症を腐生性肺ア症と侵襲性肺ア症の中間に位置付け、宿主の軽度の免疫不全状態に起因するとした(1992年)。しかしながら、腐生性肺ア症の症例でも、経過中に増悪が起こり、同様の臨床所見を呈することが稀ならずある。宿主の防御能と真菌の病原性との間のバランスが崩れると、当然起こり得る病態と考えられ、あえて、③のような独立した疾患名を与える必要はないともいえる。今後さらに検討が必要な疾患単位である。

## シIV-4

## 気管支肺アスペルギルス症の病理

蛇 沢 晶 (国立療養所東京病院)

気管支肺アスペルギルス症 (以下、肺ア症) は、  
 (1) 既存の破壊性病変に感染したいわゆる腐生性および  
 (2) 既存の病変のない肺に感染する侵襲性、  
 (3) アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (以下、ABPA) に代表されるアレルギー性の3型に分類される。しかし、どの病型についても病理形態学的検討がいまだに少ない状況にある。

【対象と方法】 (1) いわゆる腐生性肺ア症：結核もしくはM. kansasiiの発病歴を有する症例 (28例：以下、結核後例) および自然気胸に対する開胸手術後の症例 (2例)、肺膿瘍の既往を有する症例 (2例)、気管支拡張症を有する症例 (5例)、計37例の切除例を対象とした。以上のうち、手術時に抗酸菌の排菌をみる症例はなく、7例に糖尿病を認めたが、明らかな免疫不全を有する症例はなかった。

(2) 侵襲性肺ア症：白血病 (5例)、悪性リンパ腫 (2例)、皮膚筋炎に大量ステロイド療法が行われた症例 (1例) の計10例を対象とした。どの症例も肺ア症発病以前に肺病変を有しておらず、臨床面からみて著明な免疫不全状態に陥っていた。

(3) ABPA：Boskenらの病理形態学的基準に合致した5肺葉切除例を対象とした。

【結果】 (1) いわゆる腐生性肺ア症：空洞内アスペルギルス (以下、Asp) の肉眼形態を確認できた25例のうち、明らかな菌塊を作らず空洞内面の滲出が著明な所見が6例、板状の菌塊が重なり合う所見が1例に見られた。他の症例では複数の菌塊が空洞内を充填し、うち3例では径5mm以下の小菌塊が主体をなしていた。空洞から末梢にのびる気道が結核後例の65.5% (非結核後例の63.6%) に見られた他、空洞から周囲に不規則にのびる潰瘍を結核後症例の82.7%に認めた (非結核後例では45.4%) 。

組織学的にAspの組織侵襲を認めなかったが、滲出をとまなう組織学的潰瘍性病変が全症例の空洞内面に見られたほか、凝固壊死を13例に、類上皮細胞性肉芽を17例に認めた。糖尿病の有無と凝固壊死の頻度とに関連性を認めなかった。

空洞末梢気道支配領域および他の末梢肺組織にもA

spによる病変が形成されており、好酸球性肺炎、巣状肺炎、器質化肺炎 (1例は肉芽腫をとまなう)、異物型肉芽腫などが見られた。誘導・非誘導を問わず、気道壁にはリンパ濾胞形成をとまなう小円形細胞浸潤が著明で、内腔にAspを認めた。

(2) 侵襲性肺ア症：大きく分けて3種類の主病変が見いだされた。結節性凝固壊死巣および所謂lung ballをとまなう空洞性病変、膿瘍であり、前2者に、生きている組織に対するAspの侵襲を認めた。個々の肺にはそのうちの1種類の病変が散見され、他の種類の病変が混在することがなかった。他の組織に経気道の散布巣が認められ、巣状肺炎の像を呈していた。

(3) ABPA：好酸球・変性好酸球塊 (一部縦の木様構造を呈する)・線維素からなる硬い粘液栓子が気道内に嵌頓する像 (mucoïd impaction of bronchi) が全症例に見られ、その末梢に、好酸球浸潤をとまなう気管支中心性肉芽腫症 (BrCG) (5例) および好酸球性肺炎 (2例)、xanthogranuloma様肉芽組織 (3例)、器質化肺炎 (3例)、巣状壊死 (1例) をに認めた。BrCGは組織破壊性が強く、膿瘍形成をとまなう症例もあった。BrCG・好酸球性肺炎・xanthogranuloma様肉芽組織内にAspをとまなう大小の変性好酸球塊が見られ、粘液栓子内と同様の縦の木様構造を呈するものもあった。

【考察】 いわゆる腐生性肺ア症も組織破壊をとまなう慢性感染症であると結論づけられる。半侵襲性肺ア症 (semi-invasive aspergillosisなど) の多くとは、病勢の違いがあるだけで、質的な違いはないものと考えられた。侵襲性肺ア症は、既存の病変のない肺に発病し、肺組織への侵襲する点にいわゆる腐生性肺ア症との質的な差を認めた。

ABPAの一義的病変は粘液栓子であり、これから散布されたAspにより末梢病変が引き起こされるものと考えられた。一般にアレルギー性機序が強調されているが、感染症の側面があることを考慮しなければならない。

## 肺アスペルギルス症の内科的治療

○小川賢二, 本多康希 (国立療養所東名古屋病院)

肺アスペルギルス症は、大きく、NON-INVASIVE TYPE, SEMI-INVASIVE TYPE, INVASIVE TYPE の3型に分類され、さらにそこにアレルギー反応の有無が加味される。治療に際しては、これらの点に臨床症状を考慮し、方針決定を行う。

当院は、原発性に加え肺結核後の遺残空洞や、慢性に経過する線維嚢胞化疾患に発生する、菌球形、壁在型のアスペルギローマが大半を占める。一般に、アスペルギローマはNON-INVASIVE TYPEに属するが、多くの場合、何らかの機転により、周囲組織への浸潤、破壊が始まり、発熱、咳嗽、血痰、咯血等の臨床症状を呈するようになった時に治療が開始される。今回我々は、AMPHの局注療法の効果と限界、血痰、咯血を呈する症例に対してのプロテアーゼインヒビター(以下PI)併用療法の有効性について検討を行った。

AMPHは現在でも、アスペルギルス症に対する最も有効な薬剤である。投与経路としては、静注、経口、吸入、局注と様々であるが、当院ではAMPHの組織内濃度を高めるため、局所注入療法を行っている。AMPHの局所注入は発熱、喘息発作等の重篤な副作用を誘発することが多く、当院では事前にAMPHの吸入を施行し安全性を確認してから局注を開始している。吸入により呼吸困難、強い咳嗽等が誘発される症例がかなりの頻度で見られ、このような症例に対しては局注は施行していない。投与経路としては経皮的、経気管支的とあり前者では患者の苦痛も少なく局注頻度も多くすることができる。後者では内視鏡所見が得られる利点がある。咳嗽の防止のため出来るだけ高濃度で少量の局注液を用いている。

腎障害等の全身的副作用も重要な問題である。20~40mg/日の空洞内又は気管支内局所注入では、個人差はあるが、0.15 $\mu$ g/ml以下の値でプラトーに達しており、全身的副作用の出現の危険性はないと考えられる。局注療法が有効な症例では1~2カ月で排菌は陰性化

するが、10年以上も固着している症例では再排菌することもあり、この事がこの治療法の限界ともなっている。

次に、アスペルギルス属の持つ組織障害性因子の1つと考えられているアルカリプロテアーゼを不活化することにより、菌の組織への侵襲性を抑制し、抗真菌治療の効果を高める目的で、抗真菌剤にPIを併用した。投与方法は静注で、1日2回、1回に5万~15万単位、7日~30日の投与を行った。なお、個々の症例で病態は様々であり、さらに保険上、PIの使用量、使用日数に強い制限があるため、以下に述べる評価は、あくまでも臨床経験に止まる。まず、大咯血例よりも小咯血、血痰例の方が症状消失までの期間が短かった。しかし、大咯血例でも、PI未使用時に比べ併用時の方が、早く症状の軽減を認めた例もあった。小咯血、血痰症例では、少なからず早期の症状消失を認めた。なお併用抗真菌剤は、大咯血例の場合MCZ, FCZのいずれか静注、小咯血血痰例ではITZ内服が多かった。同一例におけるON-OFF効果をみたところ、PI併用開始による症状消失、中止後の再発、再併用後の症状消失という効果も経験した。しかしながら、病態に即時型アレルギーが強く関与していると考えられる症例では、症状の改善が乏しかった。これは、菌体よりも、アレルギー反応の結果動員される好酸球等の炎症細胞が引き起こす組織破壊に、より関係が深いためと思われる。総じて、PIを高用量、長期間投与した時の方が、抗真菌剤治療に対する上乘せ効果があるように思われた。

アルカリプロテアーゼ以外にも、グリオトキシンのような毒素が、組織障害性に強く関与していると考えられ、研究されている。21世紀に向け、難治性感染症として残るであろうアスペルギルス症に対し、より有効な治療法が開発されることを望む。

## シV-6

## 肺アスペルギルス症の外科的治療

○山本 弘(都立府中病院), 小山 明, 安野 博, 荒井他嘉司, 稲垣敬三, 井村价雄  
 奥井津二, 片山 透, 菊地敬一, 菊地功次, 小林紘一, 小松彦太郎, 佐藤孝次  
 中島由槻, 深井志摩夫, 水野武郎, 柳井 登(結核療法研究協議会外科的療法研究科会)

## A. はじめに

演者と肺アスペルギルス症(以下肺ア症)との係わりは20年前に遡る。当時RFPの出現と、それに引き続く初期強化療法の登場によって、肺結核の治療戦略は大きく変貌を遂げつつあり、外科畑では手術適応が排菌持続陽性例に限定される中で、恩師塩沢・安野は菌陰性空洞に寄生する菌球型肺ア症を、新たな治療対象として認識し、演者はそのX線初期像を発表した。

## B. 手術適応

アスペルギルス属に高い感受性を有する抗真菌剤は少ないと考えられるものの、外科医に委ねられる肺ア症例は少なく、血痰・咯血の治療ないし予防の目的で限局性菌球型の一部と、時に侵襲型が手術に回って来るのが現状である。即ち、前者は陳旧性肺結核(特に開放性治癒空洞)、気腫性肺嚢胞、気管支拡張症などの基礎疾患を伴っているもので、しばしば肺機能上の適応限界があり、さらに強固な癒着による術中大量出血や、術後気管支瘻発生の危険を内臓する。他方後者は、白血病などの血液疾患や、糖尿病、肝腎機能障害といった全身的抵抗減弱状態を背景にしているため、手術適応は一層限定されることとなる。

## C. 検討対象

(1) 小山は療研傘下の11施設で、1985年から1990年までの6年間に手術された37例の肺ア症を集計して、1993年に発表した。現在その遠隔予後を調査中である。(2) 今回はさらに、1991年から1994年までの4年間の手術症例を新たに集計中である。(3) 加うるに、上記10年間に、当施設で非除的空洞縮小術を施行した26例をも検討の対象とした。

大多数は肺結核治療歴、遺残空洞を有し、胸部X線上、真菌塊を認める症例は8割を越えるが、それ以外には、肺野の浸潤影や胸膜(空洞壁)肥厚のみを呈する症例があり、肺ア症の初期X線像として重要である。病巣部位は殆どが上葉および上葉切除後のS6が中心で、肺結核の好発部位と一致した。術前にアスペルギルスを証明出来たものは、僅か3割に過ぎなかった。

## D. 手術術式

初回手術例は肺切除、特に肺葉切除が主体であるが、再手術例では肺剔除をはじめ、胸成、空洞切開などがある。また一部の施設では、低肺機能例や大量の術中出血が予想される症例には、初回手術時においても、胸成・空洞形成・瘻閉筋充などの組み合わせによる複合的空洞縮小術を適用している。因みに空洞形成とは、単なる空洞切開と異なり、真菌塊摘出のために開放した空洞を一期的に閉鎖することの他に、空洞壁自体を誘導(流注)気管支閉鎖後の被覆補強に利用し、かつ空洞閉鎖のための充填物として活用する手技である。

## E. 手術成績

療研37例の手術近接成績を述べる。手術死は1例のみで、右上葉切除後に気管支断端瘻を併発し、術後第11病日に死亡した。さらに、目下集計中の切除例の中に術中出血死の1例があり、切除術式を施行する際の問題点と考える。術後合併症は11例に発生し、うち9例は肺切除術後の気管支、肺瘻(6例)、膿胸(1例)、血胸(1例)、排菌陽性(1例)などで、決して低率とはいえない。次に術後菌が陰性化し、患者の社会復帰が得られたものを手術成功とすると、成功率は86.5%と比較的良好であった。

他方、当施設の空洞縮小術26例の中に術死例は皆無であるが、遺残空洞へのMRSA感染の増悪が急性呼吸不全へと進展した手術関連死が2例あり、術式絡みの問題点である。空洞再開はこの他にも9例あり、そのうち2例はXP上明らかな菌塊を認め、肺ア症が再発した。残りの15例は、他病死の1例を除いて、空洞再開もなく、社会復帰を遂げているものの、初回手術のみで済んだ症例は9例と少ない。

## F. 結 語

肺ア症に対する手術適応は現在、咯血などの重篤な合併症を有するものに限定されており、手術成功率は比較的高いが、手術合併症は高頻度に見られており、基礎疾患や肺機能、病巣の状況に応じた手術術式の選択が重要と考える。

## 〈要 請 講 演〉

### I. C型肝炎と肺結核 (国立療養所東京病院) 原 田 英 治

〔 3月21日 (木) 16:50 ~ 17:05 C会場 〕

座長 (国立療養所東京病院) 川 辺 芳 子

### II. 薬物性肝障害とその病態 —イソニアジド肝障害をどう考えるか?—

(順天堂大学医学部) 北 見 啓 之

〔 3月22日 (金) 10:45 ~ 11:00 B会場 〕

座長 (国立療養所東京病院) 片 山 透

## 要請講演 I

## C型肝炎と肺結核

原 田 英 治 (国立療養所東京病院消化器科)

輸血技術の完成は医学の到達しうる可能性を飛躍的に増加させた。しかし、一方では輸血に伴う副作用が新たな問題として出現したことも事実である。その中でも特に、輸血後感染症は多くの患者と医師を悩ませてきた問題であった。とりわけ、血液を介して肝炎が伝播する輸血後肝炎は半世紀前には輸血を受けた患者の半数に発生し、肝炎の傍証である黄疸を引き起こし、その源となった血液は「黄色い血」として恐れられた。

輸血後肝炎を引き起こす確率の高い売血を廃止し、献血制度が導入されるにいたりようやく輸血後肝炎の発生率は減少に転じた。1964年B型肝炎ウイルスの発見とそれに続く、献血者へのHBs抗原のスクリーニングの導入は輸血後肝炎を皆無に導くものと期待され、事実、一定の成果を修めた。しかしながら、後に同定されたA型肝炎ウイルス、そしてB型肝炎ウイルスの感染の証拠の無い、いわゆる非A非B型輸血後肝炎がその後も一定の割合で発生し続けた。B型肝炎発見から約25年もの間、多くの肝炎研究者の努力は徒労に帰し、非A非B型肝炎ウイルスの姿はおろか、間接的に検出する方法すら見いだされなかった。

1988年、遺伝子操作により、非A非B型肝炎起因ウイルスの核酸が抽出され、1989年には遺伝子組み替え技術により、感染者を特異的に同定しうる抗体測定系がコマーシャルベースにのり、我が国においても日本赤十字血液センターにいち早く導入された。このC型肝炎ウイルスを検出する抗体アッセイ系は初期の第一世代抗体から出発し、特異性、検出感度に改良を加え、現代は第三世代のHCV抗体が使用されている。結果として、輸血後肝炎発生率は第一世代抗体によるスクリーニングにより3%台に低下し、第二世代抗体を導入した1992年以降来限りなく0に近づいている。

輸血により高度で困難な手術が安全・確実におこなわれた結果、患者の多くは原因疾患から解放された。

にもかかわらず、多くの患者がC型肝炎ウイルスによる輸血後肝炎を発症し、キャリア状態となり、その後、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の道のりをたどることになったのである。厚生省の指標「国民衛生の動向」によると、肝細胞癌死亡率は未だに増加しており、そ

の中でもB型肝炎ウイルスの占める割合は減少の一途をたどりC型肝炎ウイルスによるものが今や70-80%を占めている。C型慢性肝炎から肝細胞癌の発症までの期間は15-35年であることを考えると、この肝疾患の終末像である肝細胞癌の死亡率増加は、過去の輸血のつげが回ってきた結果といえるかもしれない。

ふりかえって肺結核患者の治療の変遷のなかで抗結核薬による化学療法が確立される前後の昭和20-30年代においては肺切除が盛んにおこなわれ、大量の輸血が行われた歴史がある。当院の肺結核後遺症患者でC型慢性肝疾患（慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌）患者の輸血時期を調査したところ昭和25-40年がピークであった。

当院の輸血歴のある結核後遺症患者の内、非B型の228例のretrospectiveな検討からみると、HCV抗体陽性率は50%であった。約半数が輸血によりC型肝炎ウイルスの暴露をうけたことになる。このHCV抗体陽性患者の内75%がHCV-RNA陽性であり現在もC型肝炎ウイルスキャリア状態にあることを示している。しかし、HCV-RNA陽性であっても経過観察中に肝炎の指標であるALTがまったく正常なものが18%、正常値前後の軽微な上昇にとどまったものが55%にみられた。経過観察中にALTが正常から異常に転じたものは38%あり、輸血後13-26年目に集中していた。逆にALTが異常から正常に改善したものは無かった。この結果はC型肝炎ウイルスキャリアの自然歴を反映していると考えられる。つまり、病変の進行は緩徐であり、3-4割の患者は慢性肝疾患として潜行性に進行し、自然経過における治癒は皆無に近いことである。1992年以來本格的に導入されたIFN療法はこのC型慢性肝炎の3-4割を治癒に導く画期的な治療法として確立された感がある。残り6-7割の無効例の患者に対する治療法の確立が急務である。

今や輸血によるC型肝炎ウイルスの感染経路は断ち切れ、残り半数の輸血によらない感染経路も医療や公衆衛生環境の向上で減少の一途を辿ると考えられる。

C型肝炎を歴史上の過去の疾患へと葬り去る努力は着実にその成果を挙げつつある。

## 要請講演Ⅱ

## 薬物性肝障害とその病態—イソニアジド肝障害をどう考えるか?—

北見啓之(順天堂大学消化器内科)

薬物性肝障害は、日常の診療に際して遭遇する機会はそれほど稀ではなく、予後は良好ではあるが、時には薬物性劇症肝炎により致命的経過をとることがあり、投薬中の患者では本疾患の存在を常に考慮する必要がある。薬物性肝障害の予後を左右する因子として最も重要であるのは、早期発見による起因薬物の早期中止であるが、そのためには薬物性肝障害の発症機序とその病態を十分に把握しておく必要がある。

薬物性肝障害は、発症機序から薬物自身あるいはその代謝産物の肝毒性により発症する中毒性肝障害、薬物の代謝異常により産生された肝毒性代謝産物により発症する薬物代謝異常性肝障害、薬物自身あるいはその代謝産物に対する過敏性反応により発症する薬物アレルギー性肝障害とに分類され、臨床病型

からは肝細胞障害型(肝壊死型、肝炎型、脂肪肝型などを含む)、胆汁うっ滞型、両者の特徴が加味された混合型とに分類される。前者の分類は薬物性肝障害の診断に重要であり、後者はその治療方針の決定に有用である。

ここでは、各発症機序による薬物性肝障害の診断とその特徴について述べ、さらにその病態に応じた治療についても述べたい。また、全身麻酔薬であるハロタンによる肝障害には、薬物アレルギー機序による薬物性劇症肝炎と中毒性機序による肝炎型肝障害とが存在することが知られている。同様に肝炎型の臨床病型を呈する代表的なイソニアジド肝障害においても、その病態の解析により異なる発症機序による肝障害の存在が示唆されることから、これらについても言及したい。



## 〈要 望 課 題〉

### 3月21日(木)

- Ⅲ. 肺結核と肺癌の接点－診断上の問題と治療上の問題  
[ 9 : 20～10 : 45 B会場] 座長(国立療養所晴嵐荘病) 深井志摩夫
- V. 治療脱落例とその対策 [10 : 50～11 : 50 B会場] 座長(結核予防会結研) 和田 雅子
- I. 結核症とサイトカイン [13 : 00～14 : 15 A会場] 座長(大阪府立羽曳野病) 藤原 寛
- Ⅱ. 非定型抗酸菌感染とツベルクリン反応  
[16 : 45～17 : 00 A会場] 座長(国立療養所広島病) 重藤えり子
- Ⅵ. 院内感染・職員感染 [13 : 00～13 : 25 B会場] 座長(国立療養所千葉東病) 山岸 文雄
- Ⅶ. 来日外国人結核対策への提言 [13 : 30～14 : 40 B会場] 座長(結核予防会結研) 石川 信克

### 3月22日(金)

- Ⅷ. 抗酸菌感染症とHIV [ 9 : 00～ 9 : 50 B会場] 座長(国立療養所南横浜病) 藤野 忠彦
- Ⅳ. 抗結核剤の副作用－診断と対策 [ 9 : 55～10 : 45 B会場] 座長(順天堂大医) 北見 啓之
- Ⅸ. 脳結核 [14 : 05～14 : 55 A会場] 座長(国立療養所東埼玉病) 川城 丈夫

## 要Ⅲ-1

肺Tuberculomaの<sup>201</sup>Tl-SPECT所見の検討  
—肺癌との鑑別と活動性—

○塩出昌弘、西村一孝（国立療養所愛媛病院）

【目的】我々の施設では<sup>201</sup>Tl-SPECTを施行し、肺癌診断における有用性を検討してきた。その過程において24例のTuberculomaの症例を経験した。これらの症例からTuberculomaの<sup>201</sup>Tl-SPECT所見の特徴を肺癌との鑑別および活動性から検討し報告する。

【対象】肺結節影に対して<sup>201</sup>Tl-SPECTを施行した患者のうちTuberculomaと診断した症例24例を対象とした。排菌が証明された症例は24例中12例で、ガフキー陽性者は6例、他は培養のみ陽性であった。排菌の認められなかった12例の診断は、手術またはTBLBによる組織学的診断7例、治療的診断3例、結核の既往2例であった。この内、排菌症例およびTuberculomaの診断前2年以内での増大または治療後1年以内の縮小を認めた15例を活動性群とした。

【方法】<sup>201</sup>Tl-SPECTによりEarly uptake ratio (EUR), Delayed uptake ratio (DUR), retention index (RI)を測定した。

【結果】1. Tuberculomaの<sup>201</sup>Tl-SPECT：腫瘍径20mm未満の6例は、全例検出不能であり、腫瘍径20mm以上の18例のうち、Early imageでの検出可能例は14例、Delayed imageでの検出可能例は11例であった。測定可能症例でのEUR:  $1.47 \pm 0.08$ , DUR:  $1.39 \pm 0.01$ , RI:  $-4.0 \pm 12.0$ であり、Delayed imageでのwash outが特徴的であった。2. 肺癌との鑑別：肺癌ではEUR:  $173 \pm 0.40$ , DUR:  $2.14 \pm 0.49$ , RI:  $20.3 \pm 16.1$ であり、Tuberculomaは各指標共に有意に低値を示した。3. Tuberculomaの活動性（径20mm以上）：Early imageとDelayed imageの検出症例は、排菌群（9/11, 7/11）、非排菌群（5/7, 4/7）、活動性群（12/14, 9/14）、非活動群（2/4, 2/4）であった。

【結語】<sup>201</sup>Tl-SPECTは、肺癌とTuberculomaを鑑別する上で有用な検査手段であると考えられた。Tuberculomaでは、<sup>201</sup>Tl-SPECTのuptakeが弱く、Delayed imageでwash outされる傾向が認められた。この特徴は、非活動群に強く認められ、<sup>201</sup>Tl-SPECTによりある程度の活動性の評価が可能と考えられた。

## 要Ⅲ-2

## 肺結核と肺癌の接点—最終的な鑑別診断の方法としての胸腔鏡下肺生検の意義

○川村光夫・草なぎ芳明（秋田中通り総合病院）

【目的】肺結核と肺癌の最終的な鑑別診断方法としての胸腔鏡下肺生検の役割について検討した。

【対象】1992年11月より1995年10月までの当院における胸腔鏡下手術例は110例であった。疾患別内訳は、診断目的の例が58例（未確定診断肺腫瘍影に対する生検48、胸膜生検他10）で、治療目的の例が52例（自然気胸や良性縦隔腫瘍など）であった。未確定診断肺腫瘍影に対する生検48例の中で特に、肺結核と肺癌症例について臨床的に検討を加えてみた。

【結果】未確定診断肺腫瘍影48例の内訳は、良性疾患22（肺結核9、非定型抗酸菌症2（*M. kansasii*, *M. avium*）、器質性肺炎4、過誤腫4、他3）、悪性疾患26（原発性肺癌24、転移性肺癌2）であった。

肺結核、非定型抗酸菌症と診断された11例は、男2女9、年齢34-74歳（平均54歳）で、全例部分切除のみで終了し、術後に抗結核剤（INH, RFP）の投与を6ヵ月間追加された。腫瘍径は2cm以下の例が8例と大部分を占め、切除標本の結核菌検査は、塗抹陽性が4例、培養陽性が3例であった。

原発性肺癌24例の組織型は、末梢性病変であることから腺癌が18例（75%）と最も多く、臨床病期もI期症例が20例（83%）であった。13例は、通常の後腹方切開に移行し、肺葉切除ならびにR2aリンパ節郭清を追加した。残りの11例は、低肺機能や合併症より、部分切除R0のまま終了した。

【考案】胸部CTの導入により、直径2cm以下の小型の腫瘍影が発見される機会が増えているが、thin section CT、気管支鏡、CT下針細胞診などを行っても肺結核と肺癌の鑑別がつかない場合がある。こういった場合、以前のレントゲン写真を参考にし、結核化学療法を行い経過をみるか、開胸肺生検を行うかのどちらかであったが、最近では胸腔鏡下肺生検が開胸生検に代わり、侵襲が軽くかつ確定診断が得られることから、他の検査で確定されない時の最終的な鑑別診断の方法として有用と考えられた

【結論】肺癌と肺結核の鑑別診断において、胸腔鏡下肺生検は従来の開胸生検にとって代わり、最終的な鑑別診断手技として有用である。

## 要Ⅲ-3

## 肺結核と肺癌の合併例の6例の診断過程の検討

○笹井光子・小林知加子・浜田泰伸・小河原光正・岡田達也・土山哲生・坂谷光則・上田英之助（国立療養所近畿中央病院 内科）・山本暁（同 病理）

〔目的〕肺結核と肺癌の合併例の診断過程を検討した。〔方法〕1990年から1994年の過去5年間に、当院で肺結核と肺癌の合併が明らかとなった症例のうち6例につき検討した。〔結果〕6例のうち4例は肺結核加療中に加療前からあったと思われる肺癌の合併が明らかとなり、2例は肺癌診断時、同時に肺結核の合併が明らかとなったものである。前者4例の診断過程を以下に記す。症例1：52歳、男性。血痰があり喀痰でLarge cell ca.を認めた。気管支鏡（BF）によるTBBでは命中せず、経皮肺針生検で抗酸菌を検出した。肺癌（LC）の確診つかず、抗結核剤で加療中に血痰は消失し喀痰細胞診も陰性となった。以後、頻回に喀痰細胞診を行ったところ、経過観察中に病巣が増悪しBFにてLCの確診がついた。症例2：61歳、男性。下咽頭癌術後観察中、胸部X線異常を指摘され、喀痰より抗酸菌検出され、抗結核剤投与を開始した。加療前の喀痰細胞診がclassⅢであったため頻回に再検したところSquamous cell ca.を認め、BF施行しLCと確診された。症例3：73歳、男性。喀痰でGaffky 7号認め、抗結核剤投与を開始した。加療前の喀痰細胞診がclassⅢであったが再検では陰性のため精査はせず。しかし、増悪しBFにてLCと確診された。症例4：82歳、男性。喀痰でGaffky 7号認め、抗結核剤を開始したが増悪し、喀痰細胞診にてSquamous cell ca.を認めBFにてLCと確診した同時診断の2例の診断過程を以下に記す。症例5：79歳、男性。糖尿病で加療中、胸部X線異常を指摘され、LCが疑われたが、喀痰にてSquamous cell ca.と抗酸菌培養陽性を同時に認めBFにてLCと肺結核と確診した。症例6：79歳、男性。背部痛があり胸部X線よりLCが疑われ、喀痰よりSquamous cell ca.を認めたが、BFにてSquamous cell ca.と抗酸菌（Gaffky 5号）を検出した。〔考察〕肺結核加療中あるいは肺癌の診断には、両者の合併も念頭においた精査が重要であることが、再認識された。

## 要Ⅲ-4

## 当院における肺結核と肺癌の合併例の検討

○鈴木恒雄・高原 誠・田川溪子・小林信之・豊田恵美子・工藤宏一郎・可部順三郎（国立国際医療センター）

【目的】1993年10月より1995年7月までの1年10か月間の肺結核と肺癌の合併症例について臨床的検討をおこなった。【対象】この間に入院した活動性肺結核は602名で原発性肺癌は211例であった。肺結核と肺癌の合併例は12例でありこれらの症例について検討をおこなった。【結果】合併例12例は肺結核症例の2.0%（12/602）、肺癌症例の5.7%（12/211）に合併したことになる。男女別では男10例女2例である。癌の組織別分類では、扁平上皮癌8例、腺癌3例、小細胞未分化癌1例であり、合併例では扁平上皮癌が8例66.7%をしめた。これを原発性肺癌と対比すると原発性肺癌211例の内訳は腺癌120例56.9%、扁平上皮癌52例24.4%、小細胞癌23例10.9%であり、合併例の肺癌は扁平上皮癌の比率が高い。診断は、入院時に肺癌と肺結核がほぼ同時に発見された例が8例であり、結核の加療中に胸部X線にて増大する陰影の出現に気づき、細胞診にて診断された例が1例、結核の加療中に細胞診にて発見された例が1例、肺癌の加療中に新たな陰影が出現し発見された例が1例、肺癌の加療中に検痰にて発見された例が1例であった。肺結核が先に診断されて後に肺癌が診断された2例の両疾患の診断の間の期間は3か月と7か月であった。肺癌の診断が先行した2例で結核が診断されるまでの期間は共に約3年であり、1例は手術と放射線治療と化学療法がなされており、1例は手術と化学療法がなされていた。この12例の喫煙係数の平均値は1202と高値であり、肺癌全例の喫煙係数は922.5、扁平上皮癌だけの喫煙係数1129に比べて高値の傾向があった。治療に関しては、肺結核の治療は全例でなされているがその内3例は陰性化前に死亡していた。肺癌の治療は腔内照射2例を含み5例で放射線治療が行われていた。手術は4例に行われており、その内1例は化学療法との併用、1例は化学療法、放射線療法の併用であった。この2例は共に肺癌先行例であった。4例は全身状態の悪化等で肺癌に対しては無治療であった。【結語】肺結核は肺癌の合併率が高く、喫煙係数の高い例に多く、肺癌および肺結核の合併例の診断には、頻回の検痰検査が必要であり、肺癌の治療は肺癌が扁平上皮癌が多く、内腔照射は有効な手段と思われた。

## 要Ⅲ-5

## 肺癌を合併した肺結核症例の臨床的検討

○内山 啓・白井正浩・井手協太郎（国立療養所天竜病院）八木 健（島田市民病院）岩田政敏（榛原総合病院）佐藤篤彦・千田金吾・早川啓史・森田純仁（浜松医科大学第二内科）

【目的】肺癌と肺結核の合併は以前には稀とされていたが、今では一般集団に較べ20倍以上も発生頻度が高いなど、両疾患の密接な関連が指摘されている。そこで我々は近年経験した肺癌・肺結核合併症例について、他疾患を基礎病変に持つ肺癌症例の発生頻度との比較も加え検討した。

【方法】平成2年から平成7年9月にかけて国立療養所天竜病院・島田市民病院・藤枝市立総合病院の各施設に入院した活動性肺結核患者1,020名中肺癌を合併した6例（男性4例・女性2例、平均年齢68.5歳）を対象とし臨床的に検討を加えた。

【結果】肺結核患者における肺癌合併頻度は0.59%であった。この頻度は浜松医科大学第二内科関連施設にて調査検討した特発性肺線維症における肺癌合併率17.0%（63/370）および膠原病肺における肺癌合併率4.2%（4/94）と比較すると有意に少なかった。発見時期は6例中4例を同時発見例が占め肺癌先行例・肺結核先行例は各1例ずつであった。肺結核の病型は0型（胸水貯留のみ）、Ⅱ型が1例ずつであり、Ⅲ型が4例であった。肺結核と肺癌の病巣部位の関連では同一肺葉内が3例、肺葉の異なる同側肺が2例、対側肺が1例であった。肺癌の組織型は腺癌が4例、扁平上皮癌・小細胞癌が各1例であり、従来の扁平上皮癌が多いとする報告とは異なった傾向であった。Stage別では4例がⅠ期で、残り2例もⅢa期であり比較的早期に発見された例が多かった。喫煙については非喫煙者・喫煙者が各々3例で分かれたものの喫煙者3例は全てBrinkman Index 400以上の重喫煙者であった。肺癌の治療および予後では、肺癌先行の1例ならびに同時発見例中2例の計3例において手術が施行された。化学療法を施行した1例のみが肺癌の悪化にて死亡していたが、保存的治療のみ施行されている2例も含めて残り5例は生存している。

【まとめ】肺結核における肺癌の合併頻度は特発性肺線維症や膠原病肺といった疾患群に較べれば低いものの一般集団に比較して有意に高く、早期発見・早期治療の実践のためにも両疾患の合併を念頭に置いた診療が重要であると思われた。

## 要Ⅲ-6

## 陳旧性肺結核合併肺癌の集学的治療と、結核の再燃に関する臨床的検討

○村上純子，玄同淑子，一宮朋米，河野宏，後藤純（国立大分病院呼吸器科）

【目的】現在、日本の肺結核は、1950年代以前に感染した中高令既感染群からの再燃が増加している。また、これらの群は肺癌好発年令に一致している。そこで、結核既感染群が肺癌治療経過中に再燃をきたす可能性があるか、又、これらの群が肺癌治療に影響を与えるか否かを検討した。

【方法】1995年1月～9月に当院入院の原発性肺癌患者87例（男性65例，女性22例）、うち陳旧性肺結核合併例24例を対象に、臨床的検討を行った。

【結果】肺癌症例のうち陳旧性結核を合併していたのは男性32%，女性14%で男性に高率であった。平均年令は肺癌単独群が、69.3才，陳旧性肺結核合併群67.1才と、ほぼ一致していた。以下、陳旧性肺結核合併肺癌24症例について検討した。肺癌の組織型は、腺癌が60%を占め、従来報告に比べ腺癌が増加していた。臨床病期はⅢ<sub>a</sub>以降の非手術例が大多数であった。合併結核の結核病学会型分類では、Ⅳ型，Ⅴ型，Ⅱ型が24例中22例で、肺気腫或いは肺気腫との合併例が10例だった。肺癌に対する集学的治療は全例に行われ、その経過中にみられるNadir時の臨床検査所見は、平均がWBC 3410，リンパ球数898で、リンパ球数の低下した症例が多くみられた。抗結核剤投与は8症例に行われ、うち喀痰培養陽性1例，BFにてG2号陽性4例の活動性結核と精査後判明した5例は治療的投与であり、予防的投与は3例に行い、珪肺合併2例，胸郭形成術後1例であった。これらの症例は肺癌の治療に無関係に良好に経過した。

【結論】中高令者結核の再燃の増加が懸念される今日、抗癌治療経過中の免疫能低下時期に発症する肺結核の存在に充分留意する必要がある。

## 要Ⅲ-7

肺癌症例に合併する肺結核に係わる問題について  
—終末期感染症の観点から—

○田嶋美香, 遠藤健夫, 大瀬寛高, 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】以前, 私たちは本学会において肺癌に菌陽性肺結核が合併する頻度は1.3%, 菌陰性肺結核に肺癌が合併する頻度は0.9%であったこと及び合併例の診断上の問題点について報告した。その中で, 肺癌症例に合併する肺結核の診断が遅れる原因として胸部X-P上, 明らかな陰影を示さない症例があること, 結核による陰影を肺癌の進行に伴う転移や局所再発と考えてしまいがちであること等を指摘した。また逆の場合の原因としては喀痰塗抹検査で陽性となったこと, 胸部X-P上, 両者の陰影が重なりを示したこと等が指摘された。今回, 私たちはこの問題について, 肺癌の終末期感染症として肺結核が合併してきたと考えられる症例を対象として検討し, さらに終末期感染症としての肺結核が治療, 予後に与えた影響についても調べたので報告する。【対象及び方法】当院において平成元年以降, 肺結核診断(発症)後1年以内に死亡した菌陽性肺結核合併肺癌7例を対象にその診断過程の分析から診断上の問題点を, 肺結核診断(発症)後の経過から肺結核が治療, 予後に与えた影響について検討した。尚, 参考のために, 同一調査期間内に当院で経験した肺結核診断(発症)後1年以内に死亡した菌陽性肺結核症例と比較した。【結果及び考察】今回対象とした肺結核合併肺癌症例(7例)は, 前述した菌陽性肺結核43例の16%を占めていた。男性5例, 女性2例で年齢は71±6歳であった。基本的には全例, 肺癌の進行に伴う終末期感染症として発症したと理解されたが, 診断時期は肺癌先行3例, 肺結核先行3例, 両者同時1例であった。胸部X-P病型上, 空洞を示すものはなく, 明らかな肺野病変を示さない例が2例あった。肺結核の治療上, 問題になることは少なく, 基本的に予後は肺癌によったが, 発症時に肺結核が診断できなかった1例において予後をさらに悪化させたと考えられた。呼吸不全や衰弱により肺結核診断1~3ヶ月に死亡した症例に比し, 肺癌合併例は栄養状態を含めた全身状態は良好であり, また肺結核そのものも比較的軽症であることから, 臨床では診断の遅れをきたさないことが重要であると考えられた。

## 要V-1

肺結核による治療脱落例  
の検討

○徐中字, 町田和子, 川辺芳子, 坂本恵理子,  
赤川志のぶ, 長山直弘, 大塚義郎, 毛利昌史,  
片山透  
(国立療養所東京病院)

【目的】肺結核は短期治療とはいってもまだ依然として6ヵ月以上の長期の治療を要する疾患であり, 常に治療脱落例が問題になる。そこで私たちは, 1993年に入院した肺結核症例の治療の経過をたどって治療脱落例の問題点を検討した。

【方法】対象は1993年に入院した肺結核症例で, 検討項目は年齢, 発見理由, 治療歴, 菌検査と耐性, 胸部レ線所見, 治療, 菌陰性化期間, 入院期間, 副作用, 合併症, 転帰, 退院後の経過, 治療期間, 最終観察期間である。更に治療脱落例についてその背景と脱落理由について検討を行った。

【結果】当院の肺結核による入院症例は1986年から92年まで293例から357例の間にあり, 大きな変動はなかったが, ある社会的な事情から93年には464例(3つの病棟)の入院となった。病棟による入院患者の分布の差はないと思われたので今回は2つの病棟の入院患者294例を対象とした。男233例, 女62例であり, 年齢は40才台が56例と最も多く, 次いで50才台, 20才台の順となった。初回治療は207例, 継続治療は29例, 再治療は38例で, 再治療は高齢者に多かった。死亡は13例であった。44例(初回治療が26例)が培養陰性で, 215例が培養陽性(初回173例)であった。187例(初回154例)が3ヵ月以内に菌陰性化した。生存281例中情報を得られなかった43例を除くと238例となった。このうち主治医指示により治療を完了したのは176例であり, 退院時及び治療途中の転院は39例であった。脱落症例は23例となった。培養陽性16例, 耐性あり3例, 初回治療14例, 再治療4例, 継続治療3例, 13例が3ヵ月以内に菌陰性化した。脱落理由は自己退院4例, 強制退院2例, 退院後受診せず5例, 外来中受診せず2例であったが5例では治療期間が充分と考えられた。入院後の治療期間は初回治療では2~16ヵ月(6ヵ月以上9例), 再ないし継続では1~19ヵ月(12ヵ月以上2例)であった。糖尿病, アルコール依存症の合併が多くみられた。

【結論】治療脱落を防ぐには, 入院による短期治療完了(特に初回治療時の)が重要だと思われた。

## 要V-2

## 治療脱落例とその対策

○和田雅子・大菅克知・吉川正洋

(結核予防会結核研究所)

尾形英雄・杉田博宣・水谷清二

(同複十字病院)

【目的】肺結核の治療効果を妨げる要因には早期死亡、副作用、治療中断、耐性菌感染、治療終了後の再発などがある。結核医療において患者の社会的背景から今後治療継続が困難な患者の対応が必須となると考えられる。治療中断例の実態を明らかにし、その対策について検討する。

【方法】'91.1から93.12までに複十字病院で治療を受けた肺結核初回治療659について中断例を治療終了例と比較し中断例の実態についてretrospectiveに臨床的諸事項を検討し、その対策について検討する。

【結果】659例中46例7.0%が治療中断していた。平均年齢は48.0歳男女比は4.8:1で、治療終了例に比較すると2倍男性が多かった。年齢分布には特徴は見られなかった。職業では治療終了例と比較すると、常用労務者28.3%、学生13.0%と多い傾向がみられた。発見方法では両群に差はみられなかった。脱落例には悪性疾患の既往または合併6.5%、その他の合併症あり例が30.4%に見られ治療終了例に比較すると多い傾向にあったが、飲酒歴や糖尿病合併率には差はみられなかった。また治療開始時の排菌量には両群に差はみられなかった。治療開始時のX線学会病型分類でも両群に差はみられなかった。45.7%は空洞例であった。当初使用薬剤ではPZAを含んだ治療を受けた例が治療終了例に比較すると低かった。(37.0%、50.9%)薬剤の副作用の頻度では治療終了例は25.2%に何らかの副作用が見られたが、中断例では10.9%と低かった。入院期間は中断例では平均78日、治療終了例では97日で、中断例の方が短かった。中断の時期は2カ月未満21.7%、2から6カ月未満63.0%、6カ月以上が15.2%であった。中断時の排菌状態は全例菌陰性であった。中断例中10例は最終的に治療終了させた。そのうちの2例は中断を繰り返した。残りの36例中3例は中断を繰り返しながら治療を受けたが最終的に脱落した。再排菌は2例にみられた。2例ともPZAが使用されたが、4カ月目に中断した。再排菌時の菌は全例に感性で菌陰性化がえられ治療終了した。

【結論】中断例は大多数は6カ月未満に中断していることから治療初期の強力な治療が望まれる。また治療期間の短縮化で後期に起こる脱落は防ぐことができる。

## 要V-3

当院における初回治療肺結核患者の  
治療完遂状況の検討

○佐々木結花、山岸文雄、鈴木公典、斉藤正佳

小泉健一、泉崎正彦

(国立療養所千葉東病院呼吸器科)

【目的】再発予防のために、治療途中に脱落する症例を生じさせないことは結核対策上重要と考えられる。今回、当院における初回治療肺結核患者の治療脱落例の現状について検討した。

【対象】平成5年に当院を退院した抗酸菌症例405例中、再治療例、継続治療例、肺外結核、膿胸症例、非定型抗酸菌症例を除いた初回治療肺結核患者186例を対象とし、入院時の病状から判断した標準治療を完遂できずに脱落した症例を抽出した。標準治療は結核医療の基準に従った。

【結果】対象は男性132例、女性54例で、転帰は外来治療移行149例、退院時あるいは退院後転院25例、死亡11例、帰国(外国人)1例であった。外来治療移行例中外国人は8例、自己退院は5例であった。脱落症例は、男性9例、女性4例の計13例で、外国人2例、自己退院例2例を認めた。年齢は20歳台3例、30歳台4例、40歳台3例、50歳台1例、60歳台1例、70歳台0例、80歳以上1例であった。入院前の職業は、女性は4例全例主婦であり、男性は常用労務者4例、日雇労務者2例、会社員1例、なし1例(以前は日雇労務者)、不明1例と、9例中6例が勤労労務者であった。脱落率は外来治療移行例149例中13例(8.7%)であり、外国人症例、自己退院例を除いた場合136例中9例(6.6%)であった。治療中断時期は治療開始から4ヵ月3例、5ヵ月3例、6ヵ月4例、7ヵ月3例で、いずれの症例も治療中断時は排菌は陰性であった。また、退院直後から中断した症例が1例存在した。なお、当院では退院指導として、退院前に担当医師による面談、病棟看護婦による指導を行い、平成7年4月から治療終了時『終了届』を県下担当保健所に提出し、脱落例を予防している。

【まとめ】①初回治療肺結核症例186例の治療完遂状況について検討した。外来移行149例中、治療脱落例は13例(8.7%)であった。②治療中断例の入院前の職業は、男性は勤労労務者が多数であり、女性は主婦であった。③治療中断時期は開始から6ないし7ヶ月という時期が7例(53.8%)と、PZAを含む短期治療の導入でさらに脱落例の減少が期待できると考えられた。

## 要V-4

## 当院の結核患者のコンプライアンスの検討

○豊田恵美子・可部順三郎・工藤宏一郎・鈴木恒雄・川田博・小林信之・田川溪子・高原誠・吉澤篤人  
(国立国際医療センター呼吸器科)

【目的】結核患者の服薬管理の重要性とその十分な対策が期されている。その問題点を把握し、解決法を見いだすため過去1年間に治療した結核患者の予後を通して服薬状況とコンプライアンスの評価を試みた。

【対象と方法】対象は1994年1月から12月に当院結核病棟に入院治療開始した活動性結核症例 277例(男性 202:女性 75,年齢16~94才)で、治療経過とくにコンプライアンスの視点で予後を検討した。【結果】入院治療開始した 277例のうち死亡16例、自己退院 8例、転院(帰国を含む) 16例を除く 237例が菌陰化し退院の後、42例が他院で、195例が当院外来治療となった。そのうち 1例(47才男性会社員)は退院後受診なし、その後 3例中断・10例脱落、136例治療終了、46例治療中である。自己退院は男性 5例・女性 3例(年齢 18~59)全例排菌あり、DM 4例、住所不定者 4例・外国人 3例、入院期間10日~7カ月、退院時7例に排菌あり。退院治療後に中断 3例(男性 1例・女性 2例、開始後 3~7カ月で中断、再開し治療終了)、脱落例男性 9例・女性 2例(年齢25~79)全例排菌あり、菌陰性化 1~3カ月、薬剤耐性なし、重要な合併症なし、4~8カ月で脱落、中断脱落の理由は仕事が多忙・軽度の副作用・予約日に受診し損なった・自己判断で終了等、PZAを含む治療 3例、もう一歩で治療終了のものも認めた。中断・脱落例のうち入院中にコンプライアンスを懸念するカルテ記載が4例にみられた。概して服薬状況は問診ではほとんどの例で欠かさず服用していると答えているが、前回長期投薬されながら再燃して入院し服薬していなかったことが2例で判明した。何らかの副作用のため抗結核を一部中止・減量している症例を約20%に認めた。治療中に再燃し再入院治療しているものが4例あった。【考察】治療の完了は結核対策の要であり、患者のコンプライアンスが問題とされ最近ではDOTが推奨されている。当院で過去1年間に治療を全く出来なかった22例と再燃した4例について検討し、その要因と対策について考えた。【結論】脱落の要因として住所不定者・外国人・副作用・医療者側の説明不足などが考えられた。

## 要V-5

## 国療広島病院における結核患者教育と治療脱落例

○重藤えり子、佐藤裕恵、林 浩二、重藤紀和、鎌田達(国立療養所広島病院)

【目的】治療脱落は治療失敗の最大の要因であり、再発時耐性菌である危険性も高いことは以前に当院での再治療患者についての調査で示した。このことより国療広島病院では、治療脱落防止のため入院中に看護部門を中心とした患者教育を行い、外来は予約制にして受診状況を把握するなどしてきた。これらの対策下でも少数の脱落例は出ているが、今回はその発生頻度と脱落要因を明らかにし、これまでの対策の効果とこれからの問題点・対策を考える。

【対象および方法】1993、94年の2年間に当院で入院または外来で治療を開始し、入院中死亡または治療途中で他院に紹介転院となった者を除いた肺結核患者を対象とした。これらについて耐性の有無、初回治療・再治療の別に治療脱落数を調べ、脱落例についてはその要因と対応を検討した。

【結果】調査対象例数と治療中断者数は初回治療耐性なし 115例、うち中断 6例(5%)、再治療耐性なし 15例中 1例、初回または再治療耐性あり 9例中にはなしであった。この他に服薬率80%未満が2例あったが、期間を延長して治療は終了した。脱落した患者7例の入院期間は5例が2カ月以内のうち3例は自己退院であった。中断時期は2例が治療開始間もなく、5例は退院後の外来受診回数0-1回であった。7例は全員男性でありその背景および脱落理由(重複あり)は、合併症あり 6、独居 3、大酒 3、住所不定 1、生活不安あり入院・通院継続困難 2、結核という疾患を受容できない(高齢者) 2であった。最終転帰は死亡 3、悪化または他疾患のため再入院 2、不明 2である。

【考察】治療脱落率は低く、対策の成果はあがっていると考えられた。しかし、退院時また治療開始時に脱落が予想され、保健所との連絡協力など種々の対応によっても治療完了出来ない例がある。このような例では入院を含め3-4か月がpatient adherenceの限界であり、PZAを加えた6カ月処方も完了しにくい。治療中断による再発を更に減少させるには、より短期で効果が期待できる強力な処方が必要であろう。

## 要 I - 1

モノカインによるヒト $\gamma\delta$ T細胞の活性化

○上田千里、川澄浩美、藤原寛、高嶋哲也、  
露口泉夫（大阪府立羽曳野病院）

＜目的＞ヒト末梢血中 $\gamma\delta$ T細胞は抗酸菌感染の有無に関わらず抗酸菌菌体刺激により増加する。そして細胞内寄生菌感染に対し特に初期防御に働いていると考えられている。我々は、本学会に於て既に臍帯血中 $\gamma\delta$ T細胞が、単球*in vitro*抗酸菌菌体刺激培養上清により増加することを報告した。今回この単球由来可溶性因子の解析を試みた。

＜対象と方法＞ヒト末梢血単核球（PBMC）は、健常成人よりヘパリン採血し、Ficoll-Hypaque比重遠心法により分離した。リンパ球幼若化反応はPBMCを*in vitro*培養後、 $[^3\text{H}]$ ーチミジンの細胞への取込みを測定しcpmで表した。モノカインはIL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$ 、GM-CSFを用いた。細胞表面マーカーは、抗CD3、TcR  $\alpha\beta$ 、TcR  $\gamma\delta$ -1、CD25、CD56抗体を用いFacscanにて解析をおこなった。

＜結果＞1、検討したモノカインの中で唯一IL-12の存在下*in vitro*培養によりわずかではあるが有意のPBMCによる $[^3\text{H}]$ ーチミジンの取込みを認めた。このときにCD3陽性細胞中 $\gamma\delta$ T細胞の割合が増加した。2、IL-12刺激により $\gamma\delta$ T細胞は活性化され、cell sizeは大きくなりまた細胞表面上のCD25、CD56の発現量は増加した。

＜考察＞ヒト $\gamma\delta$ T細胞は、感作の有無に関わらず抗酸菌感染により活性化、増加する。いっぽうIL-12は抗酸菌菌体刺激によりヒト末梢血単球より分泌される。今回我々は $\gamma\delta$ T細胞がそのTcRを介さずに単球由来の可溶性因子IL-12により活性化されることを示した。このような活性化経路が未感作の個体に於ける感染防御に関与していると考えられた。

## 要 I - 2

肺結核患者におけるCD4+ $\alpha\beta$ T細胞と $\gamma\delta$ T細胞の結核菌貪食マクロファージに対する細胞傷害性とIFN- $\gamma$ 産生能に関する検討

○塚口勝彦・米田尚弘・吉川雅則・徳山 猛・夫 彰啓・岡本行功・山本智生・竹中英昭・岡村英生・友田恒一・仲谷宗裕・小林 厚・成田巨啓(奈良医大二内)

【目的】結核におけるひとつの抗菌作用として、結核菌貪食マクロファージに対するT細胞の直接融解作用があげられる。今回我々は、肺結核患者のCD4+ $\alpha\beta$ T細胞と $\gamma\delta$ T細胞の各サブセットの細胞傷害作用について調べ、同時にIFN- $\gamma$ 産生能についても検討した。

【対象と方法】対象は未治療の肺結核患者8例とツ反陽性健常者8例。PMBCをBCGで培養、増殖したT細胞をマグネティックビーズを用いてネガティブセレクション法で各サブセットに純化した。細胞傷害能はクロミウムリリースアッセイで、IFN- $\gamma$ 産生能はELISA法によった。

【結果】結核菌貪食マクロファージに対する細胞傷害能は、CD4+ $\alpha\beta$ T細胞、健常群55.9 $\pm$ 1.5%、患者群16.9 $\pm$ 2.3%( $p < 0.0001$ )、 $\gamma\delta$ T細胞、それぞれ54.2 $\pm$ 5.2%、12.5 $\pm$ 0.9%( $p < 0.0001$ )と両サブセットとも患者群で有意に低値を示した。患者群のCD4+T細胞傷害能は更に、非常に低値群(A群)9.9 $\pm$ 1.2%と中程度低下群(B群)22.8 $\pm$ 3.3%の二群に分かれたが、 $\gamma\delta$ T細胞に関してはこのような傾向を認めず、傷害能は一樣に低下していた。IFN- $\gamma$ 産生能は、健常群CD4+ $\alpha\beta$ T細胞2910 $\pm$ 340(pg/ml)、 $\gamma\delta$ T細胞2830 $\pm$ 610であり、両サブセット間で有意差はなかった。患者群のCD4+ $\alpha\beta$ T細胞では健常群と比して低下群[=A群;1140 $\pm$ 220( $p < 0.0001$ )],と正常群[=B群;3035 $\pm$ 410( $p > 0.1$ )]の二群に分かれ、細胞傷害能中等度低下群(B群)ではIFN- $\gamma$ 産生能は正常であった。患者群の $\gamma\delta$ T細胞ではIFN- $\gamma$ 産生能は一樣に低下[1408 $\pm$ 360( $p < 0.0001$ )]しており、患者間で大きな差を認めなかった。

【考察】T細胞による結核菌貪食マクロファージに対する細胞傷害作用は、結核における防御免疫反応のひとつとされている。今回の検討で患者群で傷害能の低下が認められたことは、肺結核の発症、進展にこの傷害能の低下が関与している可能性を示唆していると考えられる。この傷害能とIFN- $\gamma$ との関係は明らかでないが、患者群でIFN- $\gamma$ 産生能は二群に分かれており、何らかの影響をおよぼし合っている可能性もあり、更に検討中である。



## 要 I - 3

結核性胸膜炎におけるTNF $\alpha$ 、IFN $\gamma$ 、IL-5濃度の検討  
-癌性、細菌性胸膜炎との比較を含めて-

○ 小川和彦・大野秀明・福田美穂・楊兵  
宮本潤子・平和茂・朝野和典  
古賀宏延・田代隆良・河野茂・原耕平  
(長崎大学医学部第二内科)

[目的] 前回我々は、結核性胸膜炎患者の胸水中においてTumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )、Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ )が癌性胸膜炎と比較して有意に高値を示すことを報告した。今回は確定診断のついた結核性、癌性胸膜炎の症例数を増やし、さらに細菌性胸膜炎患者も検討に加えた。また、胸水中のサイトカインのうち、TNF $\alpha$ 、IFN $\gamma$ およびInterleukin-5 (IL-5)の濃度を測定し補助的診断法としての有用性を検討した。

[方法] 平成5年4月より平成7年7月までの2年4ヵ月間に当科および関連施設に入院した結核性胸膜炎患者13例、癌性胸膜炎患者17例、細菌性胸膜炎患者7例を対象とした。患者の胸水および末梢血を採取し、TNF $\alpha$ 、IFN $\gamma$ 、IL-5の濃度をenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法にて測定した。

[結果] 胸水中のTNF $\alpha$ の平均値は結核性で391.5 pg/ml、癌性33.7、細菌性240.5と結核性と細菌性で高く、IFN $\gamma$ の平均値は結核性で61.2 IU/ml、癌性0.2、細菌性1.1と結核性で高値を示した。末梢血中ではTNF $\alpha$ の平均値は結核性16.8pg/ml、癌性13.7、細菌性16.2と有意差はなく、IFN $\gamma$ の平均値は結核性1.2 IU/ml、癌性0.2、細菌性0.2と結核性でわずかに高値を示した。IL-5は結核性、癌性、細菌性とも、胸水中、末梢血中ではほとんど測定限界以下であった。

[考察] IL-5は肥満細胞、CD4陽性T細胞などにより産生され、好酸球の増殖分化などの他、B細胞の増殖、キラーT細胞の誘導、Interleukin-2レセプターの発現誘導などの機能も持つ重要なサイトカインであるが、結核性、癌性、細菌性の各胸膜炎患者の胸水中では濃度の上昇は認められなかった。

一方、TNF $\alpha$ とIFN $\gamma$ の測定は結核性、細菌性、癌性胸膜炎の鑑別に有用であると考えられた。

## 要 I - 4

肺結核患者末梢血単核球のinterferon- $\gamma$ 、inter-leukin-10産生パターンと治療による変動

○ 仲谷宗裕・米田尚弘・友田恒一・塚口勝彦・  
吉川雅則・徳山 猛・夫 彰啓・岡本行功・  
山本智生・竹中英昭・斧原康人・白山玲朗・  
小林 厚・成田亘啓 (奈良県立医大第二内科)  
生駒行弘・林 功・島田永和 (島田病院)

[目的] 肺結核症における生体防御機能には細胞性免疫能が重要である。近年マウスにおいてはそのサイトカイン産生のパターンの異なるTh1細胞とTh2細胞が存在し、両者が互いに影響を及ぼし合い免疫状態を調節していると考えられているが、ヒトの肺結核症でのサイトカイン産生調節の動態はあきらかでない。今回我々はヒト肺結核症において末梢血単核球のIFN- $\gamma$ およびIL-10産生能を活動期、治癒期でそれぞれ測定し、その産生パターンの変動について検討したので報告する。

[対象、方法] 1994年3月より1995年3月までに当科および関連病院に入院した未治療の活動性肺結核患者を対象とし、年齢をほぼ合致させた健常人を対照とした。対象は全例全身性基礎疾患を認めず、薬剤耐性を認めなかった。

治療前(活動期)、および排菌陰性化後(治癒期)に末梢血単核球非付着分画を分離、 $10^7$ /mlに調製し、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ のPPD抗原を添加し24時間培養後上清中のIFN- $\gamma$ 、IL-10濃度をELISA法で測定し産生能とした。

[結果]

- 1) 活動期の肺結核患者のIFN- $\gamma$ 、IL-10産生能は共に健常者に比べ亢進が認められた。
- 2) 治療前および治癒期のIFN- $\gamma$ 、IL-10産生能の変動
  - a) IFN- $\gamma$ 産生能は治癒期には活動期に比べ有意に減少していたが、治癒期でもIFN- $\gamma$ 産生能は健常者に比べ亢進する傾向がみられた。
  - b) IL-10産生能も同様に治癒期に減少する傾向がみられたが有意差は認めなかった。治癒期にはIL-10産生能は健常者のそれとほぼ同じレベルとなった。
- 3) 活動期および治癒期のIFN- $\gamma$ /IL-10比の変動  
活動期、治癒期でIFN- $\gamma$ 、およびIL-10産生能の比を求め両者を比較した。この比は活動期に比べ治癒期では有意に低下していた。

[考案] 今回我々の得た活動期、治癒期での両サイトカインの変動パターン、およびその産生能の比の変動に関する知見はヒトの結核感染症進展治癒過程においてもTh1/Th2様細胞の相互作用により、免疫状態が調節されている可能性を示唆しているものと思われた。

## 要 I - 5

## 結核菌刺激ヒト末梢血単核球のchemokine動態

○桂 隆志、笠原慶太、中島宏昭、足立 満  
(昭和大 医 第1内科学)、小林 和夫、島村 忠勝  
(昭和大 医・細菌学)

【目的】大腸菌感染などによる急性炎症病変部は好中球浸潤が主であり、他方、結核菌感染などによる慢性肉芽腫炎症病変部は単核細胞(マクロファージやリンパ球)浸潤が主であり、形態学的に炎症細胞浸潤は各々の炎症に特徴的である。炎症細胞浸潤にはchemokineであるinterleukin 8 (IL-8), macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)が重要な役割を演じているが、急性および慢性炎症過程におけるchemokine動態はほとんど不明である。そこで、演者らは急性および慢性炎症病変における細胞浸潤機構をchemokine動態から解析した。

【方法】PPD皮内反応陽性正常ヒト末梢血単核球をlipopolysaccharide (LPS, *Escherichia coli*由来)および加熱結核死菌(H37Ra)で刺激し、各種chemokineの遺伝子発現(mRNA, Northern blot analysis)、培養上清の蛋白量(enzyme immunoassay)について検索した。

【結果】chemokine遺伝子発現および培養上清の蛋白産生のいずれにおいても、LPS刺激単核球は持続的なIL-8優位パターン(IL-8 > MCP-1)を示したが、*M. tuberculosis*刺激単核球はMCP-1優位パターン(IL-8 < MCP-1)を示した。MIP-1 $\alpha$ 遺伝子発現はLPS刺激で早期そして短時間の発現を認め、*M. tuberculosis*刺激で晚期そして持続性発現を認めたが、MIP-1 $\alpha$ 蛋白産生は両者間において有意な差異は認められなかった。

【考察】これらの成績から末梢血単核球由来chemokine動態は刺激により異なった制御を受けていること、さらに、炎症局所における選択的細胞浸潤機構にchemokineが役割を演じていることが考えられる。すなわち、急性炎症における好中球浸潤にはIL-8が関与し、慢性炎症における単核細胞浸潤にはMCP-1やMIP-1 $\alpha$ が関与している可能性がある。また、chemokineは炎症細胞走化能のみならず、活性化能も有していることから、炎症局所において生体防御に貢献していると考えられる。演者らの成績は“刺激(感染など)→炎症性細胞→chemokine axis”が急性および慢性炎症反応局所における細胞集積/浸潤や起炎菌に対抗する生体防御機構を決定する可能性を示唆している。

## 要 I - 6

マウス*Mycobacterium avium*症のinterleukin 12療法

○小林 和夫、島村 忠勝(昭和大 医 細菌学)、  
桂 隆志、笠原慶太(昭和大 医 第1内科学)、  
山崎 利雄、芳賀 伸治(予研 細菌)、  
中村 玲子(日本BCG中央研)、吉田 彪(中外分子  
医学研)

【目的】*Mycobacterium avium* complex (MAC)は薬剤抵抗性を有し、菌根絶や治療は困難である。抗酸菌感染に対する宿主防御には細胞性免疫が貢献している。Interleukin 12 (IL-12)はマクロファージから産生され、細胞性免疫発現のinitiation cytokineである。演者らは宿主の抗MAC活性を増強させることによるMAC感染症の新しい治療戦略の開発を目的とした。

【方法】*M. avium* Mino (1 x 10<sup>8</sup> CFU)を抵抗性(DBA/2)および感受性(BALB/c)マウスに静注し、1-20週後に屠殺し、脾臓を摘出した。脾homogenateを用いて、Middlebrook 7H10上で8日間培養し、生菌コロニー数を、RT-PCR法を用いて組織IL-12 mRNA発現を検索した。組織反応はHEおよび抗酸菌染色標本を用いて観察した。感受性マウスはcontrol群およびrmIL-12(Genetics Inst.)投与群とし、投与量は10  $\mu$ g ip/kg/日(6日/週 x 5週)とした。直接抗酸菌効果はin vitro *M. avium*培養系にIL-12を添加し評価した。IL-12毒性は血清を用いて臨床検査を施行した。

【結果】感受性マウスに比して抵抗性マウスにおいて、臓器生菌数は著減し、IL-12 mRNA発現は増強し、肉芽腫炎症などの組織反応は軽微であった。感受性マウスにIL-12を投与したところ、control群やIL-2投与群に比し、約1/20-30に激減し、著効を示した。組織反応はIL-12投与群において他群に比して浸潤細胞(主に類上皮細胞)数の増加、すなわち、肉芽腫炎症反応は増大した。IL-12の直接抗酸菌抑制効果は全く認めなかった。臨床症状(胸腹水など)や生化学検査(LDH, CK, AST, ALT, BUN)では各群に有意な変化を認めなかった。

【考察】IL-12はNKやTh1細胞を活性化し、interferon  $\gamma$ 産生を促進し、マクロファージ活性を亢進させ、その結果、細胞性免疫の発現に寄与している。これらの細胞やinterferon  $\gamma$ は抗酸菌感染における宿主防御機構であり、感受性(BALB/c)マウスではIL-12発現に欠陥があり、宿主の抗MAC活性が低下していることが示唆される。この欠陥はIL-12投与により是正され、宿主の抗MAC活性は増強した。さらに、IL-12毒性は殆どなく、従って、IL-12はMAC感染症の治療戦略になると期待される。

## 要II

Mycobacterium avium complex症における非定型  
抗酸菌ツベルクリンPPD-Bの検討

○原田泰子、原田 進、北原義也、加治木章、  
高本正祇、石橋凡雄  
(国立療養所大牟田病院)

〔目的〕我々は、これまで当院のM. avium complexによる肺非定型抗酸菌症(以下MAC症と略)入院患者の検討から、従来の考え方と異なり、既存の肺疾患を有しない一次型感染が多数を占め、その殆どが健常中高齢者への感染である事、また数年から十数年の単位で非常に緩徐に進行し、著明な気管支の拡張性変化に至るため、長期にわたって肺結核症や他疾患として治療されている例が多い事を報告してきた。MAC症は感受性薬剤が少なく、非常に難治の疾患であるため、早期に疑い、診断、治療を開始することは重要であると考えられる。しかし、その一方で早期ほど喀痰からのMAC菌の検出は困難であり、画像診断と共に、非定型抗酸菌ツベルクリンPPD-Bによる補助診断は有用性が有ると考えられる。(方法)田坂博信先生により作成され、供与いただいた凍結乾燥PPD-Bは溶解液 2mlで溶解し、0.1mcg/0.1mlを皮内注射した。またPPD-Sによる皮内反応(0.01mcg/0.1ml)も同時に行ない比較検討した。判定は、発赤及び硬結の長径と短径、水泡、壊死の有無を観察した。高齢者においては反応の最大径が48時間以降に遅れるものもあったため、1週間測定を行なった。一次型MAC症36名、肺結核症48名、慢性気道感染症32名を対象とし、各各50~69才、70~89才の二群に分けて検討を行なった。(結果)PPD-Bに対する反応:MAC症においては50~69才、70~89才の両群共、肺結核症、慢性気道感染症の各々の年代群に比べ反応の平均最大径が有意に高値を示した。PPD-Sに対する反応:肺結核症が最も高値を示し、次いで慢性気道感染症の順であった。MAC症は最も低値を示した。

各疾患におけるPPD-BとPPD-Sの反応の比較:肺結核症、慢性気道感染症ともPPD-S > PPD-Bであり、MAC症においてのみPPD-B > PPD-Sであった。(考察、結論)MAC症の補助診断として、PPD-Bに対する皮内反応は有用と考えられる。更にMAC症患者末梢血リンパ球のin vitroでのPPD-Bに対する増殖反応を行ない、皮内反応と比較検討の予定である。

## 要VI-1

医療従事者からの結核  
-特に検査技師、看護婦症例-

○鈴木公典・山岸文雄・佐々木結花・斎藤正佳  
泉崎雅彦・小泉健一(国立療養所千葉東病院)

〔目的〕医療従事者は結核のハイリスク・グループと同時にデンジャー・グループであり、結核罹患率は、特に検査技師、看護婦に高いといわれている。今回その発病の実態について検討した。

〔方法〕当院にて1981年より95年までの15年間に勤務していた検査技師29名(95年の平均年齢39.1歳)と看護婦(士) 596名(95年の平均年齢35.9歳)からの結核発病症例を対象とし、臨床的に検討した。

〔結果〕症例は検査技師 4例、看護婦 5例の計 9例であった。診断時の年齢は20~29歳 5例(看護婦 3例)、30~39歳 3例(看護婦 1例)、40~49歳 1例(看護婦)で、平均は30.0歳であった。発病年は1985年 2例、86年 1例、88年 2例、90年・91年・94年・95年各 1例であった。診断名は全例肺結核で、病型はII型 2例、III型 7例であった。菌成績は塗抹陽性 4例、塗抹・培養陰性 5例であった。発見動機は検診発見 4例、有症状受診 5例で、有症状受診のなかの 1例は当院から他院へ転職時の検診の見落とし例であった。薬剤耐性検査(4例)は耐性なしが 2例で、INH・RFP・SM・EBに完全耐性 1例(看護婦)、INH・SM・EBに不完全耐性 1例(検査技師)であった。治療は全例INH・RFPを開始時に用い、耐性検査結果に応じて薬剤を変更していた。7例が入院し、その期間は110.9±74.9日であった。当院採用時年齢は平均25.0歳であった。採用時から診断時まで平均5年経過していた。看護婦の診断時の勤務病棟は結核病棟 3例、非結核呼吸器病棟 1例、重症心身障害児病棟 1例であった。15年間の平均罹患率は人口10万対、検査技師が3810、看護婦が178であった。

〔まとめ〕①1981年より95年までに検査技師 4例、看護婦 5例の計 9例の肺結核発病が認められた。②症例は若年層に多かった。③多剤耐性例が 9例中 2例に認められた。④罹患率は検査技師、看護婦とも高率であった。

## 要VI-2

医療従事者に発症した肺結核3症例とその感染源についての検討

○河端 聡, 岸本 寿男, 佐々木 隆,  
窪田 好史, 宮下 修行, 小橋 吉博,  
中島 正光, 二木 芳人, 川根 博司,  
松島 敏春(川崎医科大学 呼吸器内科)

【目的】最近, 同一施設内の医療従事者にはほぼ同時期に発症した肺結核3症例を経験した。臨床検体からの結核菌を取り扱う検査室内における発生であったことから, 感染源を同定する目的で, 集団発生時の感染源の疫学調査に有用とされるRestriction fragment length polymorphism (RFLP)分析を行い比較した。また3症例の臨床像についても検討した。

【対象及び方法】株の検討は3症例中2例からの分離株2株と, これらがいずれも抗結核剤すべてに感受性であったことから, 同時期に扱われた臨床分離株のうち, 同じく全感受性の3株を選び, RFLP法を結核予防会結核研究所(阿部千代治先生)に依頼した。

【結果及び考察】症例1は40歳男性で1995年1月12日胸痛が出現し当院外来を受診, 胸部X線にて右上肺野の浸潤影を認めた。当初肺炎の治療を行ったが陰影の増強と空洞形成を来し, 喀痰の塗抹・培養陽性から結核と診断した。症例2は25歳の男性。1995年1月17日に胸痛が出現し増強するため1月28日当院受診, 胸部X線にて右上肺野に浸潤影を認めた。その後の気管支肺胞洗浄液のPCR, 喀痰の塗抹・培養陽性で結核と診断した。症例3は25歳女性で1995年2月中旬の検診時, ツ反が強陽性であったため2ヵ月後再検をしたところ左上肺野に浸潤影が出現した。排菌は認めなかったが結核と診断した。3症例はいずれも抗結核剤の投与で経過良好であった。次に分離株のRFLP分析では, 症例1と2のパターンは同一であったが, 他の臨床分離株はいずれもそれぞれ異なるパターンを呈し, 症例1, 2については感染源が同一と思われた。2症例中いずれかが感染源となったものと思われるが確定は困難であった。以上から分離株のRFLP分析は施設内発生例が同一の菌によると同定するのに有用であった。

## 要VII-1

東京都の在日外国人結核対策  
- 「生活者としての外国人」の視点から -

○前田秀雄(東京都東久留米保健所)・大木幸子・水口都季子・桜山豊夫(東京都衛生局結核感染症課)

【はじめに】1988年に日本語学校就学生結核検診を開始して以来, 東京都では継続的に在日外国人の結核対策に取り組んでいる。その経験から, 自治体の外国人結核対策のあり方について検討した。

【検討方法及び結果】次の3つの資料より検討した。

## 1) 在日外国人結核患者調査(1992)

対象者は, 1992年新規登録患者190人。年齢は, 20~39歳92.7%と青壮年期の集中していた。発見方法は, 有症状受診38.9%, 検診発見41.6%, その他19.5%と, 日本人の74.4%, 23.1%, 3.5%と比して有症状受診が少なく, 医療へのアクセスの少なさが示唆された。喀痰塗抹検査は, 陽性27.9%, 陰性51.6%, 検査中20.5%と重症度は日本人より低かった。

## 2) 日本語学校就学生結核検診結果集計(1988~95)

対象者数は各年平均約1万人。患者発見率は, 0.43~0.48%と常に0.5%前後だった。1988年発見患者の治療開始後12ヶ月の治療脱落率は13.3%, 完了率は, 69.4%と同じく1.7%, 93.9%の日本人と有意差があったが, 治療完了期間には有意差は認められなかった。

## 3) 小規模事業所検診実施状況実態調査(1992~93)

対象事業所は回答の得られた29,175件。外国人を雇用している事業所は, 建設・製造業6.5%, 飲食・小売業12.2%だった。外国人従業員の結核検診への対応は, 常勤扱50.5%, パート扱14.2%, その他・不明35.3%だったが, 日本人を含めた従業員の結核検診実施率は53.9%, パートタイマーを検診対象とする事業所は50.1%にすぎなかった。

【考察】在日外国人は結核の発見率, 脱落率の高いハイリスク集団であるが, 早期の発見され, 治療が継続すれば, 治療効果は日本人と大差がない。そして, そのリスクの要因は, 単に外国人ということで単純に規定されず, 保健医療へのアクセスの不良等, 日本人のハイリスク集団と共通するものである。このため, 外国人結核患者への特殊な施策を実施することよりも, リスクの高い集団への結核対策を全体的に向上させることが, 在日外国人結核対策の前提にかなる。

## 要Ⅶ-2

## 外国人結核の臨床像と薬剤耐性の検討

○川辺芳子・永井英明・宍戸春美・町田和子  
毛利昌史・片山透(国立療養所東京病院)

【目的】外国人結核の治療に際しては、治療歴の有無、出身国の結核治療の状況、薬剤耐性の頻度、退院後の治療継続場所などを特に考慮して治療方針を決めることが重要である。臨床像および薬剤耐性を検討して治療方針への提言をしたい。【対象】当院で1983年～1995年に入院治療を行った外国人結核69例を対象とした。男34例、女35例、平均年齢は30.5才であるが、29才以下が43例である。出身国はフィリピン15例、中国12例、韓国10例、インド、ベトナム、ミャンマーが各4例、パキスタン3例、その他17例であった。【結果】病型はI型7例、II型42例、III型11例であり、肺外では(合併を含む)粟粒結核5例、リンパ節結核6例、胸膜炎2例、胸腺腫瘍2例、脳結核2例であった。排菌は52例で陽性であった。治療歴のあるものは18例(26%)で、29才以下では8/43(19%)、30才以上では10/26(38%)であった。フィリピン6例、中国4例、韓国4例、パキスタン2例であった。1剤以上の薬剤耐性を有するのは12例であったが、耐性検査の結果のある例で治療歴別にみると再治療では9/14(64%)、初回治療例では3/36(8%)であった。耐性薬剤はINH1例(フィリピン4、中国3、韓国2)、RFP8例(フィリピン2、中国3、韓国3)SM6例(フィリピン1、中国3、韓国0)、EB2例(フィリピン1、中国1、韓国0)であった。使用薬剤はINH63例、RFP61例、EB62例、SM18例、PZA8例、OFLX7例、TH6例、KM5例であった。入院期間は3カ月以内が25例(37%)、3～6カ月が26例(39%)、6カ月以上が16例(24%)であった。死亡2例、悪化1例を除いて軽快してはいるが、自己退院5例、退院後すぐに帰国16例、強制送還3例とfollow upが困難な状況にある例が多かった。【結論および考察】重症例、肺外結核が多いこと、再治療、薬剤耐性例が多いこと、自己退院や退院後すぐ帰国する例が多いこと、SMとEBは比較的耐性頻度が低いことがあきらかになった。初回治療では治療期間を短縮するためにPZAを含む4剤、再治療例では耐性菌の可能性が高くPZAを含む4～5剤で治療を開始するのが望ましいと考える。他施設の症例もあわせて検討する予定である。

## 要Ⅶ-3

## 在日外国人結核患者登録台帳を用いた患者管理の試行

○大角晃弘・吉山崇・山田紀男・石川信克  
(結核予防会結核研究所)

【目的】近年、在日外国人の新登録結核患者数は全体の1%強であり増加傾向にある。種々の報告例より、在日外国人の治療完了率が日本人のそれに比し低い事が明らかにされている。治療中断のハイスケール<sup>®</sup>である在日外国人の治療管理を強化するための一方策として、在日外国人結核患者登録台帳を用いた保健所における患者管理を試みたので報告する。

【方法】全国の保健所の中から、過去に数名以上の外国人結核登録を扱った事のある57カ所の保健所に、在日外国人結核問題に関する質問票及び外国人結核登録台帳の素案を送付し、本試行への参加を求めた。

1993年1月以降各保健所に登録された外国人結核患者の情報を台帳の一覧表に記入し、6ヶ月ごとに台帳のコピーを結核研究所に郵送して集計した。

【結果】39保健所から本試行への参加の意向が得られ、その内32保健所より回答を得た。得られた在日外国人結核患者数は全部で260人、年齢階級別では20歳代から30歳代までの若年層が多く、出身国別では韓国、中国、フィリピン、ブラジルの順に多かった。病型では肺結核が殆どを占めていた。結核診断時喀痰塗抹検査結果が得られた221名の内、陰性が57%、Gaffky3号未満が17%、Gaffky3号から6号までが16%、Gaffky7号以上が10%であった。治療完了率は1993年新登録患者で51%、1994年新登録患者で43%と、1991年の日本の治療完了率83%と比し著しく低い傾向を認めた。

【考察】今回集計した外国人結核患者数は260名であったが、得られた結果は1993年に実施された全国在日外国人結核患者実態調査と同様の傾向を認めた。

台帳を用いた外国人の結核患者の管理は、外国人結核患者の実数が少ないため保健所職員の負担は少く、治療結果の統計が容易に得られると共に、従来のビジュアルカード<sup>®</sup>を用いた患者管理よりも管理業務の強化に繋がると思われる。但し、単なる台帳の導入が外国人結核患者の治療完了率を上げるかは未だ不明である。

数年毎の大規模な外国人結核患者に関する実態調査では、除外患者の漏れや職員の負担が大きいので、外国人結核登録台帳の使用は患者管理の強化に役立つと考えられる。

## 要Ⅶ-4

## 外国人登録台帳の意義（保健所での試行より）

○中野匡子・川畑和代・前田孝弘（東京都豊島区池袋保健所）

在日外国人の結核患者管理の問題点として、治療を終了して治療登録除外となっている割合が低いことが挙げられている。厚生省の全国調査でも、治療除外及び治療終了し経過観察中行方不明をあわせても半数以下という。そこで、とくに重要な治療終了まで綿密に追跡することによって治療の現状を把握し、治療率の向上をはかることを目的に、結核研究所と保健所によって、「外国人登録台帳」の作成が試みられている。

豊島区池袋保健所には、都内保健所でも多数の短期滞在在日外国人結核登録者が登録され、毎年の新規登録者のうち15%前後を占めている。平成6年末の外国人登録者22名中、治療中断または状況不明6名、また、除外者19名の内訳は、治療7、帰国5、転出4、不明3であった。

保健所で外国人結核登録者と関わるなかで、保健婦が痛感しているのは、登録者やその関係者と十分な情報交換をする必要があるということである。その結果結核についての理解が得られ、治療完了が可能になると考えているが、登録後のフォローは十分とはいえない状況である。

日本語学校検診、就職・就学のための健康診断での発見で関わり合う例では、区外在住者が半数以上を占めることで状況がつかみにくなっている。また、区内在住者（保健所登録者）についても、言葉や生活習慣の違い、単身、就学・就職中などで連絡がつきにくいこと、滞在資格の問題に加えて、転出がしばしばであることが状況把握、フォローを困難にしている。その結果、登録後に関係がつかれず、十分な相談・情報交換ができないでいる。

相互扶助や支援のネットワークはあるとはいえ、在日外国人には十分な医療情報が届いているとはいえない。在日外国人は、保健所で行う結核対策の重要な対象として位置づけられるのみならず、「日本で健康に生活するため」の情報提供の対象としても意識すべきである。

以上のことをふまえ、保健所での結核対策のなかで外国人への効果的なアプローチのための、「結核外国人登録台帳」の利用法について検討し、提案したい。

## 要Ⅶ-5

## 超過滞在外国人労働者の治療の問題と今後のあり方

○沢田 貴志（神奈川県勤労者医療生協港町診療所）

【目的】近年世界的な労働人口の流動化が進行し、開発途上国出身労働者の結核対策が極めて重要となってきた。当院でも健康保険を所持しない外国人結核患者を多数経験しており、治療継続に関わる因子を検討し、今後のあり方について提言を行なう。

【方法】1991年11月から1995年10月までに診断した外国人結核症例41人のうち、開発途上国出身で健康保険を持たない29人(男23人 女6人)につき治療継続状況を追跡調査した。

【結果】出身国はフィリピン12、パキスタン 6、インド 3、ネパール 2、ナイジェリア 2、スリランカ・イラン・ガーナ・マリ各 1人である。女性は全員フィリピン人であった。排菌状況は、塗沫陽性が 9人、塗沫陰性肺結核症例が 6人、肺外結核が14人であった。入国時期の明かな例のうち、入国後発病までの期間が1年以内 3人、1~3年10人、3年以上 7人であった。現在治療中の 5人を除く24人中、治療完了者は13人(54%)にすぎず、中断 6人(25%)、不明 3人(12%)中途帰国者2人(7%)である。患者の居住地別では当院のある横浜市内居住者は 5人全員、神奈川県居住者では6人中5人(83%)が治癒しているのに対し、他県居住者では13人中 3人(23%)と極めて悪かった。出身国別では、英語・タガログ語で充分意志疎通のできたフィリピン人では治療率が良かった(80%)のに対し、複雑な会話に困難を感じた南アジア諸国(インド・パキスタン・ネパール・スリランカ)では、30%と低値であった。生計の術を維持しながら治療が可能であった 7人のうち 6人(86%)で治療完了したのに対し、入院を必要とした17人のうち治療完了は 7人(41%)のみであった。

【考察】健康保険のない開発途上国出身者は、治療中断が極めて多い。治療完了率を向上させるためには、言語理解の可能な医療機関が身近にあること、経済的な負担を軽減することの必要性が示唆された。また、母国での結核医療の体制や一般の人々の認識が不十分であることも考えられ、継続的内服の必要性、耐性菌の危険性などについて繰り返し説明を行うこと、粘り強い患者フォローを行う事などが必要と思われる。

## 要Ⅷ-1

経過中に骨髓より *M. avium* を検出した AIDS の 1 例

○大瀬寛高, 田島美香, 遠藤健夫, 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),  
石井幸雄 (筑波大学臨床医学系呼吸器内科)

[目的] 免疫機能が保たれている一般健常人に発症する非定型抗酸菌症は、肺病変、リンパ節病変、皮膚病変と部位の違いがあっても基本的には病変は局所に留り、他部位に進展波及することはないとされる。しかし、AIDS に代表されるような全身的な免疫機能低下、特に細胞性免疫が減弱したような宿主に発症する非定型抗酸菌症は容易に全身散布することが報告されている。最近、我々はニューモシスチス・カリニによると考えられた肺炎の経過中に、骨髓穿刺液の培養から *M. avium* を検出した AIDS の 1 例を経験した。症例を呈示するとともに、その意義について若干の考察を加えて報告する。[症例] 46 歳, 男性 職業: タクシー運転手 主訴: 咳嗽, 労作時息切れ 既往歴: 42 歳時よりインシュリン依存性糖尿病 生活歴・海外渡航歴: 特記すべきことなし 喫煙歴: 20 本/日×26 年 現病歴: 平成 5 年 12 月下旬頃より咳嗽, 労作時息切れ出現し徐々に増強するため、前医初診となる。同医において間質性肺炎の診断のもとにステロイド治療が施行され一時軽快傾向にあったが、3 月中旬ステロイド減量とともに発熱し、咳嗽、呼吸困難などの症状が再増悪したため、当院へ紹介され入院となる。身体所見: 呼吸数、脈拍数頻数 胸部聴診上、吸気呼気ともに捻髪音が認められた。検査所見: 胸部 X 線写真上、全肺野にスリガラス状陰影を、一部に雲絮状陰影を認めた。血算では WBC 7510/ul (Lym4.2%) CD4-T Lym 0% であった。臨床経過: CD4-T リンパ球数が 0 であったことから HIV 感染を疑い確定診断に至った。肺病変の鑑別診断上、粟粒結核も考えられたため骨髓穿刺を施行したところ、後日穿刺液の培養から抗酸菌が証明され、DDH 法により *M. avium* と同定された。肺病変は臨床経過からニューモシスチス・カリニ肺炎と考えた。[考察] HIV 感染において非定型抗酸菌の全身散布は CD4-T リンパ球数が 100/ul 前後に低下した際に起きるとされている。本例においても CD4-T リンパ球の著明減少が *M. avium* の骨髓への到達を可能にしたことは明らかであった。

## 要Ⅷ-2

結核を合併した AIDS 5 症例の臨床的検討

○永井英明、宍戸春美、宮田佳奈、井上修一、赤川志のぶ、倉島篤行、佐藤藤二、毛利昌史、片山透 (国立療養所東京病院呼吸器科)、蛇沢晶 (同病理科)

[目的] 結核を合併した AIDS 患者が徐々に増加しているが、当院では 1992 年以來 5 症例となったので、臨床的に検討し報告する。[対象] 全例男性。日本人 4 例、ミャンマー人 1 例。年齢は 26-47 (平均 38.4±8.4) 才。HIV の感染経路は bisexual 1 例、homosexual 1 例、heterosexual 1 例、静注薬物使用 1 例、不明 1 例であった。HIV 陽性と判明したのは、4 例は結核で入院した時点であり、1 例は結核発病の 6 年前であった。この症例はすでに AZT や d4T などの投与を受けていた。入院時に全例肝機能障害・貧血を認め、血中蛋白・アルブミン値も低値であった。3 例の白血球数は 4000/μl 以下と低値であった。CD4 細胞数は 15-74 (平均 44.4±26.8)/μl と全例 100/μl 以下であった。1 例は肺結核、4 例は粟粒結核であった。粟粒結核の 1 例は髄膜炎を合併していた。胸部 X 線写真では、bII3 が 1 例、粟粒結核 (bIII3) 4 例のうち 2 例は縦隔リンパ節の腫脹を認めた。粟粒結核 3 例に表在リンパ節を触知し、リンパ節穿刺を施行した 2 例で、穿刺液中に結核菌を認めた。粟粒結核 4 例中 3 例では喀痰塗抹陰性、培養陽性であり、これらの症例では早期に行なわれた経気管支肺生検・肝生検・尿やリンパ節穿刺液の塗抹検査・髄液の結核菌 rRNA 増幅などで抗酸菌感染が確認された。治療経過では、粟粒結核 1 例は治癒、肺結核例は治癒しつつあったが播種性のクリプトコッカス症を合併して死亡した。粟粒結核 3 例は現在治療中であり、その 1 例には PZA による肝機能障害および DIC の合併を認めたが、順調に回復している。[考察] HIV 感染者に合併した結核でも、治療に対する反応は良好という印象を得た。5 例中 4 例が結核の発病により、HIV 陽性が確認されており、それ以前は医療を受けていない。結核の罹患率の高い日本では、潜在的な HIV 感染者が結核の発病を契機に医療機関を受診し AIDS と診断される場合が、今後増加すると考えられる。また、HIV 感染者として経過観察されている患者に、INH の予防内服を始めるべきかどうか、始めるとしたらどの時点 (CD4 細胞数) からが適切か定かでない。米国のようにツ反を基準とした予防内服方法は、BCG 陽転の多い日本ではやや困難と思われるが、早急に基準をもうける必要がある。

## 要Ⅷ-3

## HIV 抗体陽性抗酸菌症 6例の臨床的検討

○豊田丈夫、大角光彦、高杉知明、菅野郁子、長沼誠、青柳昭雄、川城丈夫（国立療養所東埼玉病院内科）

〔目的〕当院で経験したHIV 抗体陽性抗酸菌症 6例の臨床的検討を行ったため報告する。

〔方法〕1989年から1995年までに当院で入院治療を行ったHIV 抗体陽性抗酸菌症患者 6人の診断の動機、画像所見、臨床経過について検討した。

〔結果〕性別は 6例全例が男性、年齢は16歳～51歳であった。HIV 感染を疑った動機は、3例は血清梅毒反応陽性、HBs 抗原陽性であったことで、そのうち 1例はHIV 蔓延地域のタイ出身でもあった。他の動機は、血友病を合併していたこと、年齢・本人の社会的状況の割に重症な結核であったこと、結核として非典型的なX線像がみられたことがそれぞれ 1例ずつであった。画像所見では、空洞が 6例中 4例に、縦隔・肺門リンパ節腫大が 6例中 2例に、下肺野結核が 6例中 1例にみられた。入院時CD4 数は血友病の 1例が800/ $\mu\text{l}$ 、他の 5例は200/ $\mu\text{l}$  以下であった。抗酸菌の同定は 1例は*M. kansasii*、他の 5例は*M. tuberculosis*であった。抗酸菌症の予後は良好で全例排菌が陰性化、画像所見も改善がみられた。抗結核剤にて 6例中 4例に過敏反応がみられた。

〔考案〕HIV 感染症も早期に診断し、適切な時期に抗HIV 薬、カリニ肺炎の予防薬の投与を行うことなどで明らかな予後の改善がみられるようになっている。また、HIV 感染を早期に診断することは二次感染を予防する上でも重要である。HIV 感染症の初発症状としては呼吸器感染症がみられることが最も多く、呼吸器科医は今後多数のHIV 感染者に遭遇すると予測される。抗酸菌症の診療に当たる場合も、HIV 感染のハイリスクグループに属する症例や非典型的な画像所見を呈する症例などでは積極的にHIV 感染の合併を念頭に置く必要があると考えられた。HIV 感染者でも抗酸菌症の予後は良好であるが、薬剤過敏反応を示す例が多く注意が必要であると考えられた。

## 要Ⅷ-4

## 結核病棟におけるHIV感染者の診療の実態と問題点

○藤田 明、鈴木 光（東京都立府中病院）、浜岡 朋子（東京厚生年金病院）、戸島洋一（東京労災病院）

〔目的〕日本国内における肺結核合併のHIV感染者は、全国集計および症例報告から少なくとも30例以上に達していることが確認されている。排菌患者の多くは結核病棟で治療を受けているが、今回、都立府中病院結核病棟におけるHIV感染者の診療の実態を報告し、その問題点を探った。〔方法〕1993年2月から95年10月までに当院結核病棟に入院した肺結核合併HIV感染者6例を対象に、①患者背景②HIV抗体陽性判明と肺結核診断との時間的關係③結核の経過④合併症⑤入院期間と予後、などを検討した。〔結果〕①年齢30～65（44±13）歳、全例男性で、2例は外国人。HIV感染経路は3例が同性間感染、3例が異性間感染。入院時のCD4+リンパ球数は21±22/ $\text{mm}^3$ 。②6例中5例は他院で抗体陽性および喀痰抗酸菌塗抹陽性が判明し紹介された。2例が抗体判明先行で、肺結核診断はその2週後と15週後、一方、3例が肺結核診断先行で、抗体判明はそれぞれ10日後、10週後、15週後、同時は1例であった。3例では紹介元でHIVに関する説明が不十分と思われた。③3例が粟粒結核で、4例に縦隔リンパ節腫大を認めた。5例では当院入院1カ月後までに菌は陰性化した。④入院期間は110±49日で、入院中病状悪化の原因となった合併症は、細菌感染6件、カリニ肺炎（含む疑い）4件、末梢神経炎等による歩行障害4件、消化器系合併症2件、等であった。⑤死亡退院は3例、軽快退院は3例（2例はその後他院にて死亡）。結核死は2例（肺結核1、結核性髄膜炎1）。〔結論〕入院時すでに全例が進行したAIDS患者であった。抗体検査結果のカウンセリング等に関して紹介元との連携が必要であると思われた。菌陰性化が得られた後も、結核以外の合併症の治療や管理のために入院継続の必要な例が多く、入院が長期化した。この場合、当院では結核治療中という理由で結核病棟入院（個室）のまま対応しているが、AIDS診療には多領域が関係するので院内外の診療網を整備し、結核病棟への隔離の方法やその期間に関しても検討する必要があると思われる。



## 要IV-1

## PZAを加えた肺結核初期強化療法の臨床的検討

○高原 誠・豊田恵美子・鈴木恒雄・小林信之・  
 工藤宏一郎・可部順三郎（国立国際医療センター  
 呼吸器科）

【目的】PZAは酸性環境下で強力な滅菌作用を示し、RFPとの併用によって効果は増す。従って結核治療の最初の2ヶ月にPZAを含む4剤を用いた初期強化療法が再認識され、WHOも推奨している。更に初回耐性例にも有効である。当センターでも1994年より肺結核患者に対しPZAを含む6ヶ月短期化学療法を開始したが、現段階における臨床成績をまとめることを目的とした。

【方法】1994年10月から1995年9月の1年間に当センターに入院した肺結核患者の内、最初の2ヶ月にHRE(S)Zで治療された初回治療例40例を対象とした。これらの症例に関し、菌陰性化に要した期間、現段階における再発率、副作用等について、検討した。PZAの投与量は1.2g/日に統一し、分1または分3投与とし、菌陰性化の有無に関わらず、投与期間は2ヶ月。以後は状況に応じてHRE(S)またはHRの4ヶ月投与とした。但し耐性例は有効薬剤を7～10ヶ月投与。

【結果】対象40例中男性33例、女性7例で、年齢は21歳から71歳、平均43±14歳。治療開始時のX線病型は有空洞例36例(90%)、非空洞例4例(10%)であった。排菌は全例が陽性。薬剤耐性を認めたのは4例で、INHやSMに耐性を示した。菌陰性化に要した期間は1ヶ月以内6例、2ヶ月以内22例、3ヶ月以内11例で、残る1例も4ヶ月以内に陰性化した。95年11月現在の段階で再発は1例も認められず。副作用としては、尿酸10mg/dl以上の上昇例は24例だが、いずれも投与中止後に正常化。GOTまたはGPTが50U/l以上に上昇した例は13例だが、PZAの投与継続は可能であった。関節痛は7例に認められ、肩関節周囲炎が多かったが、PZA投与中止後も続く傾向にあり、もともとの炎症が悪化した可能性もある。いずれもADLに差支えない程度であった。

【結語】肺結核に対するPZAを含む初期強化療法は有効で安全な方法であった。総会では上記症例のその後の推移、及び従来の標準療法との比較も追加報告する予定である。

## 要IV-2

## PZAを含む化学療法の副作用についての臨床的検討

○小林知加子・笹井光子・原 英記・坂谷光則、  
 上田英之助（国立療養所近畿中央病院）

【目的】一般的にPZAは副作用が多く使用の難しい薬というイメージがもたれているが、当院でのPZA副作用について検討した。【方法】1994年1月から1995年10月までに当院に入院した抗酸菌症患者のうち、治療当初よりPZAが開始されていた症例を対象とし、副作用を中心に臨床的検討を行った。【結果】該当症例は35例（男性16例、女性19例）であった。年齢は20才から70才（平均45.1才）であった。胸膜炎3例を除けば全例排菌陽性例（うち非定型抗酸菌2例）であった。PZA投与量は1.5g/dayが26例、1.2g/dayが3例、1.0g/dayが6例であった。化学療法の内容は再治療の1例を除き、INH + RFP + EB + PZA（16例）またはINH + RFP + SM + PZA（18例）であった。副作用のために投薬中止（PZAのみ、またはPZA + 他剤）した症例は35例中、14例（40%）であった。うちPZAが主因と考えられる症例は11例（31.4%）であった。副作用の内訳は関節痛4例、嘔吐・嘔気 + 肝障害3例、嘔吐・嘔気、肝障害、皮膚症状、高尿酸血症が各1例であった。全例、投薬中止後すみやかに症状は改善した。投薬中止の有無にかかわらず肝障害（GOT or GPT > 100IU/l）を認めたのは35例中9例（25.7%）であった。肝障害で投薬中止した4例中3例は、投与20日以内の中止であった。投与2カ月後に投薬中止した例も1例あった。関節痛は35例中6例（17.1%）に認め、全例投薬開始1カ月以上経過してから出現した。血中尿酸値は26例で追跡可能であった。PZA開始時より14例でallopurinol(200～400mg/day)が、5例でbenzbromarone(100mg/day)が併用されていた。allopurinol併用群の平均尿酸値は11.3mg/dl、benzbromarone併用群の平均尿酸値は8.5mg/dlで、benzbromaroneが高尿酸血症により効果的であった。しかし、併用薬の有無・種類や尿酸値と、関節痛出現率とは全く相関性がみられなかった。【考察】PZAの副作用は、投与初期には肝機能と消化器症状、1カ月後からは関節痛に留意すれば、使い勝手の悪くない薬と考えられた。投与量と副作用の相関性、関節痛対策が今後の課題である。

## 要IV-3

## 各種因子からみた抗結核剤の副作用の検討

○白井正浩・内山 啓・井手協太郎（国立療養所天竜病院）・佐藤篤彦・千田金吾・早川啓史（浜松医大第二内科）・八木 健（島田市民病院呼吸器科）

【目的】結核の治療には抗結核剤の長期投与が必要である。しかし抗結核剤は副作用が出現しやすく、その対策は重要である。今回当科に入院した肺結核105例を対象に副作用の発現について、年齢、化療、要治療等の観点より検討を加えたので報告する。

【方法】平成1年から平成6年の6年間に入院治療した105例（男59、女46、平均65.2才）を対象とした。年齢については70才以上と69才以下に分類した。治療歴では、初回治療と再治療の観点から検討した。治療内容では、PZAを含んだ化療をした群と含まない化療をした群に分類した。それぞれについて副作用の頻度、内訳、出現時期、対処方法について調査した。

【結果】全症例105例中なんらかの副作用が出現した症例は72例68.6%であり、1件であったものが30例、2件以上であった症例は42例であった。自他覚症状で多いものは、皮膚症状15例（14.2%）、消化器症状12例（11.4%）、発熱7例（6.7%）であった。検査値の異常は、好酸球の増多34例（32.3%）、肝機能異常27例（25.7%）、高尿酸血症23例（21.9%）であった。副作用の出現時期は一カ月以内80件（71%）で二カ月以内は100件（88%）であった。副作用出現時の対処として薬剤の投与を中止した件数は33件（28%）、一次中止後再開は14件（12%）、投与継続69件（59%）であった。また70才以上の群は69才以下の群と比較して、副作用の出現率では差を認めないが、その内訳ではやや消化器症状が多く、投与中止となった症例も多い傾向が認められた。PZAを含む治療をした群の中で副作用の出現した症例は36例（80%）であった。高尿酸血症が合併した例は22例と、PZAを含む治療をした症例の約半数に認められた。再治療例中副作用の出現した症例は21例（72.4%）と初回治療例よりも高い傾向が認められた。

【結論】今回我々は肺結核症例の治療に伴う副作用について検討を加えた。その結果副作用は化療開始後2カ月以内に出現することが多く、十分な経過観察を要することが示唆された。

## 要IV-4

## 抗結核薬による薬剤性肝障害と薬剤刺激による単核球のネオプテリン産生試験の検討

○川辺芳子・坂本恵理子・井上修一・田村厚久  
永井英明・長山直弘・大塚義郎・赤川志のぶ  
倉島篤行・町田和子・片山 透（国立療養所東京病院）

【目的】結核治療中に肝障害が出現する頻度は比較的高く、治療に支障をきたすことも少なくない。肝障害の臨床経過により起因薬剤が推定できるか否かを検討した。また、薬剤刺激による単核球のネオプテリン産生試験は有用か否かを検討した。【対象と方法】対象は1994年12月から1995年10月に経験した抗結核薬による肝障害23例である。12例については順天堂大学消化器内科に依頼し、薬剤刺激による単核球のネオプテリン産生試験を行った。肝障害はGPT、直接ビリルビン、ALPのいずれかが正常上限値の2倍を越えるものとした。International Consensus Meeting (1990)の定義に基づいて肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型に分類した。ネオプテリン産生試験は末梢血から単核球を分離し、超音波処理した抗結核薬各々について数段階の濃度の薬剤を添加して7日間培養し、培養上清中のネオプテリンを高速液体クロマトグラフィーで測定した。【結果】症例は結核20例と非定型抗酸菌症3例で男13例、女10例、19~92才であった。肝細胞障害型（肝細胞型）17例、胆汁うっ滞型1例、混合型4例、該当せずが1例であった。薬剤開始から肝障害出現までの期間は2w以内12例、2w~4w3例、4~8w4例、8w以上4例であった。臨床的に起因薬剤が1剤に特定できたのは14例で、RFP7例、INH2例、PZA3例、TH2例、EBなしであった。RFPは6例が肝細胞型で6例とも4w以内の発症、INHは2例とも肝細胞型で2w以内、PZAは3例とも肝細胞型で2例が4w以上、THは2例とも混合型で8w以上であった。ネオプテリン産生試験は12例で行い、1剤以上で陽性が7例、陰性が3例、判定不能が2例であった。RFP陽性が2例、INHが2例、PZAなし、THが1例、EBが5例であったが、臨床と一致したのは2例であった。【結論】①RFP、INHによる肝障害は肝細胞障害型が多く早期に出現していた。②PZA、THによる肝障害は1~2カ月以上たって出現しており、THは2例とも混合型であった。③ネオプテリン産生試験ではEBが5例で陽性であったが、臨床的にEBと推定した例はなく検討を要す。④ネオプテリン産生試験は今回の結果からは、さらに検討を要すと考える。

## 要IX-1

## 久留米大学病院における脳結核症例の検討

○渡邊 尚, 近藤夕美子, 猿渡直子, 上村知子, 清水知巳,  
綾部光芳, 古野浩秋, 木下正治, 力丸 徹, 市川洋一郎  
大泉耕太郎 (久留米大学第一内科)

【目的】当院 (久留米大学病院) における脳結核症例 7例に関して検討をおこなった。【方法】過去5年間に於いて入院治療を行った脳結核患者7人 (男3人, 女4人) を対象とし, 患者背景, 髄液所見, 画像所見, 治療について検討をおこなった。【結果】脳結核を示唆された初発症状は意識障害, 髄膜炎症状であった。全例結核性肺病変を有し, 内4例は胸部X線上粟粒影を呈していた。髄液中に結核菌が証明されたものは2例のみであり, 髄液結核菌PCR法を施行した症例は全例陰性であった。髄液所見において, 細胞はリンパ球が優位に増加していた。髄液中ADA値は抗結核剤投与前は平均16.8IU/Lであったが, 投与数週間後には10IU/L以下となった。脳における結核病変の有無については脳MRIが有用であった。治療は抗結核剤 (3~4剤) が投与された。水頭症を呈した症例ではステロイド投与がなされた。【考察】脳結核の診断において髄液中ADA値は重要である。また髄液中ADA値の経過は治療的診断および治療効果判定する上で重要な指標となる。頭部MRIは病変の局在判定に有用であると考えられた。

## 要IX-2

当院過去10年間 (1985-1995) における  
脳結核腫の臨床的検討

○大菅克知 尾形英雄 水谷清二 早乙女幹郎  
和田雅子 杉田博宣 (結核予防会複十字病院)

我々は過去10年間に脳結核腫と考えられる5症例を経験したので, 臨床的検討を加えて報告する。

症例1: 59歳男性. 1985年12月より膠原病疑いにてステロイド剤内服中, 翌年2月に両側肺に広範な浸潤影が出現, 喀痰塗抹よりG3号. 重症肺結核症としてHRS(E)Zにて11ヶ月治療. 1987年5月より左不全麻痺出現. 7月頭部CT上結節影あり. 11月開頭術にて脳結核腫の診断.

症例2: 26歳女性. 1993年5月より咳, 頭痛が出現. 胸部X線上粟粒結節影, 頭部CT上多発結節影あり. HRSZにて治療2ヶ月後, CT上改善を認めた.

症例3: 45歳男性. 1993年6月, 意識消失, けいれん発作にて発症. 頭部CT上結節影あり. 喀痰塗抹よりG6号. HREZにて治療後, CT上の陰影は縮小した.

症例4: 19歳男性. 1995年5月, 学校健診にて胸部異常影を指摘される. 6月, 奇妙な行動が出現し, 意識障害にて緊急入院. 頭部CT上占拠性病変認めずも, MRIにて多発結節影あり. HRS(E)開始後, 神経症状改善.

症例5: 56歳男性. 1995年8月より頭痛あり. 9月頭部CT上結節影, 頸部リンパ節腫脹認め, リンパ節生検, 開頭術にて脳結核腫の診断. HREにて治療を開始した.

考察: 脳結核腫は先進国ではまれな疾患と考えられているが, 頭部画像診断等の検索が十分になされているとは限らず, また画像診断上の問題点も残されている. さらに治療との関連において, その病態上解明すべき点を有すると考えられる.

## 要IX-3

結核性髄膜炎10例の臨床的検討  
—画像診断を中心として—

○野崎博之, 福内靖男, 厚東篤生, 天野隆弘,  
棚橋紀夫, 田中耕太郎, 小張昌宏  
(慶應義塾大学神経内科)

【目的】近年中枢神経系結核は化学療法の進歩とともに発生頻度は激減したが, その死亡率は依然として高率である. 一方最近の画像診断の進歩により, 脳内病変を高度に検出できるようになった. そこで今回当院で経験した結核性髄膜炎症例につきその画像診断を中心に検討したので報告する.

【方法】対象患者は1987年以降当科に入院し, 結核性髄膜炎と診断し治療を行った患者10例. これらの患者について神経学的所見および頭部CT, MRI所見を検討した.

【結果】対象患者10例のうち頭部CTあるいはMRIにて異常所見を認めた症例は4例あった. 74歳(男性)では両側の錐体路・錐体外路徴候を認め, 画像診断では多発性脳梗塞の所見が得られた. 67歳(女性)では明らかな神経学的巣症状を認めなかったが, くも膜下腔の異常造影像と鞍上部の結核腫を認め, 抗結核療法により約1ヶ月で消失した. また経過中に右基底核に小梗塞巣が出現した. 53歳(女性)では左末梢性顔面神経麻痺を伴い, 橋にT2強調画像で高信号域を認めた. 24歳(男性)では意識障害を伴い, MRI上大脳の腫張を認め, 症状の改善とともに消失した. 一方明らかな右不全片麻痺および運動失語を認めた17歳(男性)や外転神経麻痺を認めた21歳(男性)を含めて, 他の症例では画像検査上明らかな異常を認めなかった.

【考案】今回検討した10症例のうち3例では, 髄液の結核菌検査(培養もしくはPCR法)が陽性であったが, 他の7症例は抗結核療法以外に反応しないなどの臨床診断で結核性髄膜炎と診断した. 多発性脳梗塞像を呈した74歳(男性)を除き, 画像検査上異常所見を示した3例では治療経過とともにその所見は軽快しており, 結核性髄膜炎に伴うものと考えられた.

【結論】①結核性髄膜炎10例につき画像診断を中心に検討した. ②結核性髄膜炎では臨床症状に合致した画像所見を示すこともあるが, 時に局所神経症状が明らかであっても病巣を検出できない症例もあることが示唆された.

## 要IX-4

## 脳結核症例の臨床的検討

○永野優子 堀部光子 田上祥子 宮島邦治  
佐藤鉦二 赤川志のぶ 蛇沢晶 毛利昌史  
片山透(国療東京病院)

【目的】脳結核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に, 当院にて経験した9症例の検討を行った.

【対象と方法】当院において過去17年間に経験した脳結核は9例であった. 同期間に経験した粟粒結核95例のうち8例(8.4%)結核性髄膜炎23例のうち5例(22%)が脳結核であった.

【結果】男5例対女4例で, 年齢は23歳から89歳まで広く分布していた. 基礎疾患を有するものはステロイド長期投与中のサルコイドーシス1例のみであった. 脳結核発見時の症状は, 意識障害4例, 複視2例, 失見当識, 歩行時ふらつき, てんかん, 同名半盲が各1例に認められたが, 1例は全く無症状であった. CTは全例, MRIは4例に施行されていた. 病変はCT単純像では不鮮明で, 造影にて鮮明に描出され, 3例に単発結節が, 6例は多発結節としてみられ, 多い例で20個以上確認された. 病変の径は数~20mmでいずれも周囲に浮腫を伴っていた. MRIではT1強調にてより微細な病変も鮮明に描出された. 治療は, HRESで開始されたもの5例, HRE+PZA2例, HRE2例であった. ステロイドは6例で使用された. 発見時全身状態極めて不良の2例は, 各々2日目, 21日目と短期で死亡した. 7例は, 治療により全身状態は順調に改善した. しかし, 脳底部病変が高度な2例では脳病変の改善は明らかでなく, 一部増悪もみられ, 3年以上の化療を要した. うち1例は外科的に主病変を切除した. 一方脳症状を欠く1例は経過良好である.

【結論】多くの症例では中枢神経症状が発見の動機となったが, 全く無症状でCT施行にて発見された例もあった. 脳底部病変高度例は, 治療に難渋しやすい傾向があった. 発見時全身状態極めて不良例では, 短期間に死亡した.