

〈 一 般 演 題 〉

3月21日(木) 第1日

- A-I-1~3 肺外結核・特殊な結核Ⅰ [11:25~11:55 A会場] 座長(国立療養所東京病) 小松彦太郎
- B-I-1~5 在日外国人の結核・海外医療協力
[14:45~15:35 B会場]
座長(厚生省保健医療局エイズ結核感染症課) 岩尾總一郎
- B-I-6~12 肺外結核・特殊な結核Ⅱ [15:40~16:50 B会場] 座長(国立療養所晴嵐荘病) 渡辺 定友
- C-I-1~4 化学療法Ⅰ [9:20~10:00 C会場] 座長(川崎医科大学呼吸器内) 松島 敏春
- C-I-5~9 化学療法Ⅱ [10:05~10:55 C会場] 座長(長崎大医第二内) 河野 茂
- C-I-10~15 病態 [11:00~12:00 C会場]
座長(京都大胸部疾患研感染・炎症) 網谷 良一
- C-I-16~17 真菌症・サルコイドーシス・その他
[13:00~13:20 C会場] 座長(国立療養所東名古屋病) 三輪 太郎
- C-I-18~24 診断Ⅰ [13:25~14:35 C会場] 座長(国立療養所東京病) 佐藤 紘二
- C-I-25~29 診断Ⅱ [14:40~15:30 C会場] 座長(大阪府立羽曳野病) 高嶋 哲也
- C-I-30~36 診断Ⅲ [15:35~16:45 C会場] 座長(広島大医細菌) 田坂 博信

A - I - 1

乳幼児の初期変化群肺結核軽快後に
認められた気道変化

○伊藤真樹、近藤信哉、杉森光子（都立清瀬小児病院呼吸器科）、川崎一輝（慶大小児科）、雫本忠市（国立小児病院呼吸器科）

【目的】乳幼児肺結核に伴う気道変化と後遺症についての報告は少ない。今回、肺結核と診断された乳幼児において、気管・気管支変化を治療によって軽快した後から経時的に検討した。

【方法】対象は初期変化群肺結核として入院治療を行った、入院時2-42（平均18）ヵ月歳の男12、女6、計18例である。入院中の胸部単純X- γ に加え、全例で軽快退院時に気管支ファイバースコピー、気管支造影を全身麻酔下で行った。また、退院後9-50ヵ月の間に同様の検査を行った。

【結果】入院中の胸部単純X- γ の主要所見は、無気肺（10例）、傍気管・気管支リンパ節腫大（8例）、リンパ節穿孔と吸引によると考えられる肺炎像（9例）、consolidation（7例）、過膨張（3例）が単独あるいは重複して見られた。気管支ファイバースコピーの主要所見は、気管支粘膜壁の突出（8例）、気管支壁内の肉芽様突出（5例）、気管支壁全般の狭窄（6例）であった。病変は気管から区域気管支まで様々な部位に見られたが、右中葉枝の異常が6例と最多で、次いで左主気管支に5例認められた。気管支造影の主要所見は気管・気管支狭窄（13例）、気管支拡張症（16例）、造影剤充盈不全（7例）、気管支完全閉塞（3例）であった。ファイバースコピー所見と造影所見に病変部位の差異を認めなかった。2回以上行った検査で気管支狭窄は9例において明らかに改善し、4例において明らかに持続した。狭窄改善群9例の検査所見に一定の傾向はなかった。狭窄持続群4例の気管支ファイバースコピー所見は気管支壁全般の狭窄であり、経過中にリンパ節穿孔と吸引による肺炎像が全例に認められた。

【考察・結論】初期変化群肺結核と診断された乳幼児例は気道にも気管支結核を示唆する所見を含めて様々な変化を生じ、軽快したと思われた後もしばしばこれらの変化を残存させていた。特にリンパ節穿孔が示唆された症例では気管支壁全般の変化による気管支狭窄が高頻度に残存すると考えられた。

A - I - 2

過去2年間に経験した気管支肺結核の検討

○井上祐一、山下祐子、平 和茂、
（健康保険諫早総合病院内科）
古賀宏延、河野 茂、原 耕平
（長崎大学第2内科）

【目的】気管支肺結核は、症例数は減少しているものの、肺癌との鑑別を必要とする症例のみられること、気管支結核の進行例では、癒痕性狭窄による高度な機能障害を残す症例もみられること、さらに胸部X線肺病変の認められない症例を気管支喘息、慢性気管支炎などとして治療し、確定診断が遅れることなどから、現在もなお重要な疾患と考えられる。今回我々は、過去2年間に経験した気管支肺結核症例について、早期診断、治療上の問題点等について検討したので報告する。【対象】平成5年7月から平成7年4月までに当院にて気管支鏡にて気管支結核と診断され、入院治療を行った男3例、女6例計9例を対象に、初診時の症状、胸部X線所見、喀痰所見、気管支鏡所見、治療等について検討した。【結果】平均年齢61.8歳、近医にて肺炎、気管支喘息、慢性気管支炎などとして治療されていた例は7例、検診発見例2例であった。主訴は咳嗽8例、喘鳴3例、喀痰3例、発熱2例であった。胸部X線所見では、浸潤影5例、無気肺3例、無所見2例で空洞例はなかった。病変部位は、気管1例、右上葉支3例、右中葉支1例、右下葉支1例、左主気管支2例、左上葉支4例であった。小野分類にて、8例がⅢ型（潰瘍肉芽）、1例がⅡ型（浸潤増殖）であった。また1例はリンパ節性気管支結核で、リンパ節内の石灰化を気管支内腔に認めた。喀痰の結核菌塗抹検査陽性5例、陰性4例。培養は塗抹陰性例中1例のみ陽性であった。気管支洗浄または採痰にて全例塗抹陽性であった。治療はINH、RFP、EB、SM等の併用以外にSM吸入を6例におこなった。1例は治療中に狭窄による喘鳴が強くなり、バルーンによる拡張術にて症状は消失した。【考案】気管支結核は諸家の報告通り女性に多くみられた。医療機関で誤診される症例が多く、常に気管支肺結核を念頭に入れて、検査を行う必要がある。SM吸入を行った症例は、問題となるような狭窄に至らずに改善する例が多かった。

A-I-3

気管支結核の病理形態像：気管支鏡所見との対比

○田村厚久・蛇沢 晶・倉島篤行・小松彦太郎・毛利昌史・片山 透（国立療養所東京病院）

【目的】気管支結核の病理形態像については剖検材料を対象とした研究が多く、気管支鏡所見との関連を詳細に検討したものは少ない。今回我々は気管支結核の生検病理組織所見を、気管支鏡所見と対比しつつ解析した。

【対象と方法】1983年から1994年までに当院で経験した気管支結核96例のうち、気管支鏡所見と気管支鏡下生検材料の病理組織所見の両者を評価し得た32例（男性19例、女性13例、平均48歳）、34病変を対象に臨床病理学的検討を行った。

【結果】生検された34病変の気管支鏡所見はⅠ型（粘膜内結節）2例、Ⅱ型（潰瘍）12例、Ⅲ型（肉芽／ポリープ）12例、Ⅳ型（癒痕）8例に分類された。Ⅰ型の生検材料の病理所見では上皮内～上皮直下の類上皮細胞性肉芽腫（2例）が特徴的で、他に有意な所見は認められなかった。Ⅱ型の生検材料では5例で気道上皮が存在せず、残存していた7例中2例には扁平上皮化生がみられた。一方肉芽腫は8例に、壊死像は9例（うち3例には軟骨の壊死あり）に認められた。Ⅲ型の生検材料では10例に上皮が存在し、うち9例には扁平上皮化生を認めた。上皮下は非特異的肉芽組織が大部分を占め、肉芽腫や壊死像がみられたのは3例に過ぎなかった。Ⅳ型の生検材料の上皮（8例）には扁平上皮化生はみられず、1例で肉芽腫を認めた以外、有意な所見はなかった。なおⅡ、Ⅲ型の経過では生検材料の病理所見の如何に関わらず、大半が狭窄を伴うⅣ型となっていた。

【考察と結論】今回の検討から、気管支結核の潰瘍部は勿論、粘膜の小結節部でも生検による類上皮細胞性肉芽腫の証明が容易であるのに対し、肉芽／ポリープ部位の生検では扁平上皮化生と非特異的肉芽のみしかみられない場合が多いことが確認された。気管支結核の気管支鏡検査の際には、以上のような病理所見の特徴について、十分理解しておく必要がある。なお気管支鏡所見のみならず、生検材料の病理所見を以てしても将来の狭窄の有無を予測することは困難と考えられた。

B-I-1

氏名を偽り入院した外国人結核の2例

○矢野マサエ・駒込子ヨコ・新山咲子・宮田秀樹・和田雅子・水谷清二・杉田博宣
（結核予防会 複十字病院）

【目的】本邦の結核患者に占める外国人の割合は次第に増加しており入院後も種々問題が発生している。特に不法滞在者の結核患者は強制国外退去、入院中の支払いなどを基盤として外国人独特の問題が、発生しうる。今回我々は氏名を偽り入院した外国人結核の2症例を経験した。今後の外国人結核対策を考える上で貴重な経験をしたので報告する。

【対象と結果】

第1例：30歳の女性。不法滞在者。国籍はベル。保険なし。姉の名前を使用して入院。医療費が35条で保障されること、当面は国外退去はないことと分かり実名を告げた。第2例：36歳の男性。国籍は中国。不法滞在者。保険なし。借金が250万円あり。入院後も数回にわたって氏名を不正に変更す。前症例と同様医療費が35条で保障されること、国外退去の心配が当面ないことが理解され、ようやく実名を告げた。医療スタッフ一丸となり医療の継続に努力の結果共になんとか入院は継続可能であった。

【考察と結論】

不法に国内で労働する外国人は劣悪、慣れない環境、出身母国が結核の既感染率の高い国であることより結核発症の危険性が高い。事の善悪は別として、発症後は十分な医療を提供することが結核の感染蔓延を防止するためにも当然である。そのためには十分患者の社会的背景を理解して対応することが必要であろう。我々の経験は追いつめられた外国人結核を考える上で種々の問題を提起しており報告した。

B-I-2

欧米における外国人の結核：日本との比較

○山崎美和・小笹晃太郎（京都市立医科大学公衆衛生学教室）・下内 昭（京都市園部保健所）

【目的】欧米、主に英国と米国における移民の結核についてその疫学的背景と問題点、特に移民が各々の国々の結核疫学に与える影響を考察し、日本の状況と比較する。【方法】英国と米国における移民の結核に関して文献的に最近の日本の外国人の結核と比較考察した。【結果】英国及び米国の罹患率は日本と比較して対10万10以下と非常に低いが、両国ともに最近上昇の傾向が見られた。これらの理由の一つが移民の結核患者の増大である。英国では現在結核患者の約49%が、米国では29.6%が移民で占められおり、日本の1.2%と比較し非常に高率である。その他の要因としてHIVの影響や貧困などが挙げられるが、移民は特に最近の結核罹患率の上昇（1980年代後半から1992年までに米国で14%の増加、英国で12%）において最大の要因のひとつである。これは、近年の高蔓延国であるアジアからの移民の増大や移民後の貧困などに関連していると考えられている。また、各国で薬剤耐性が外国人の結核患者に多く認められる（英国で白人3%、インド系移民10%）、入国後早期に発症する（米国で移民の患者の58%が5年以内に入国したもの）など、共通点も多い。一方、英国や米国では肺外結核の割合が移民に高い（英国で全英16%に比し移民36%）が日本では大きな差は認められない等の相違点もある。また、移民の高い結核罹患率の理由として高蔓延国からの移住というだけでなく、過密な住宅環境や日照時間の不足など入国後の生活環境やビタミンD不足などの生活習慣の違いなども考えられている。【考察】欧米において外国人の結核は増大する傾向を示しており、日本でも同様の傾向がある。しかし、数的な問題だけではなく薬剤耐性の問題等、質的な面からも重要視されている。各々の国で結核疫学の状況、移民の定義や問題点は異なり単純に比較することは難しい。各々の国の結核対策はまだ十分なものとはいえず今後、移民に対する結核対策をどのように充実させていくかは大きな課題である。

B-I-3

バングラデシュにおける結核対策推進のためのアクションリサーチII

○石川信克・山田紀男（結核予防会結核研究所）

【目的】バングラデシュでは1992年より世界銀行とWHOの支援による新しい結核対策が始められ、段階的にWHO方式の対策が推進されてきた。この新方式の実践上の工夫や改善点等を明らかにし、他地域への拡大に役立つより妥当なシステムを開発することを目的として本研究がなされた。

【方法】現在プロジェクトが進行中のいくつかの亜郡（タ）を選んで、参加型アクションリサーチの方法を用いて研究を展開した。即ち研究者チームはプロジェクト実行上の問題点や工夫をモニターし、研究発表検討会（ワークショップ）では現場の実行担当者が成果を自ら分析発表し、自由に検討する。演者らは外国人外部研究者として参加し、全体の推進への支援、研究・検討内容の客観化、文章化に協力した。

【結果】1993-95年にかけて主に四つのタ（S,A,T,D）保健センターが参加し、2回のワークショップを通し、新しい結核活動の検討・分析をした。人口は、前二者が30万人弱、後二者が12万人程度である。新登録患者数は各91、230、20、26で男女比は2:1であった。治療コホート分析では、Aタを除き8割-9割の高治癒率であったが、実数は10人強と少ない。Aタは人数は75人だが治癒率は7割強とやや落ちる。死亡率は全体でやや高く、治療開始後二ヶ月以内の死亡が多い。DOT（直接監視下治療）では、レポートの報告では、殆どが毎日投薬になっているが、実際は様々な方式が工夫されており、週一回投薬（あとは家族ないし自己管理）が多かった。出てきた問題点は、業務の負担増加、患者訪問のためフィールドワーカー達の自転車や手当の必要、検痰システムの質管理の必要、患者発見がまだ不十分等である。

【考察及び結論】本研究を通して、タでの新しい結核対策が可能であることやそこでの弱点などが明らかにされた。タ保健センターはこの結核対策を通して住民への信用が増したことに自信が出てきている。ワークショップを通してタスタッフが自分の業務を分析発表する機会ができたこと、上部管理者や指導者がスタッフの意見を聞く機会が得られたことなど直接間接に業務の質向上に影響を与えたと思われる。重要な要素は、県衛生部長や保健センター所長の研修と動機づけ、薬剤の十分な供給、患者とスタッフの良いコミュニケーション等である。

B-I-4

タンザニア結核対策の成功要因に関する研究

○山田紀男・石川信克（結核予防会結核研究所）

【目的】現在のWHO方式の基礎となったタンザニア結核対策の成功要因を詳しく分析し他の国への適応に役立てる。【方法】タンザニア結核癩対策課年次報告書を中心として文献調査、及び実際に対策に従事した人からの直接の聞き取り調査を行った。【結果】背景因子：政策上保健対策の優先順位が高い。移住政策により保健施設へのアクセスがよい。抗結核薬は結核対策でのみ入手可能である。結核対策援助に関する要因：NGOとの協体制度が確立していた。海外からの援助の調整を国際結核連合に依頼し援助が有効に利用されるようにした。交通手段の確保・薬剤の安定供給のために維持費の援助も取り付けている。技術面でも国際結核連合からの定期的に専門家が活動のレビューと改善の助言を行っている。結核対策の運営上の要因：結核対策を癩対策と統合した事により、当時比較的成功していた癩対策にかかわっていた要員及びシステムを結核対策に利用することが出来た。保健施設はPHC施設を利用しながら、郡レベルまで結核癩対策専任官を置き、物資の供給・監督・記録報告等のプログラム運営の重要な活動はこの専任官によって行った。定期的な活動として、6ヶ月毎のワークショップを外国人コンサルタントの出席下で行うなど進行中の結核対策を評価するシステムを確立した。再訓練の機会も確保した。【考察】途上国で有効な結核対策を行うためには、国内外の援助を有効に活用すること及びそのための調整を行うことが重要で、開始時の援助だけでなく維持するための援助も必要な場合はこの援助団体間の調整は重要となる。この維持費用の中には、薬剤の確保に加え、定期的な監督のための交通手段の確保、初期訓練後の再訓練やレビューのための会議の費用を考慮する必要がある。診断治療の実際はPHC施設に統合すべきであるが、人員に関しては対策の主要な部分として、郡レベルまでは専任官を置くことが望ましい。さらにプログラム進行に際しては、問題点の把握と解決のための定期的なワークショップを通じた活動のモニタリング及びプログラム評価のシステムを確立することが重要である。このワークショップには外部からの専門家の参加と現場要員の主体的な問題分析と解決のための討議が重要である。

B-I-5

途上国における喀痰塗抹検査のための精度管理の意義

○藤木明子（結核予防会結核研究所）

【目的】WHOは結核対策の五つの新戦略パッケージにおいて、喀痰塗抹検査の重視を打ち出している。しかし多くの途上国では、その検査技術の質は必ずしも満足すべきレベルに達していないのが現状である。このため喀痰塗抹検査の質を上げるための精度管理の重要性が高まっている。ここでは、途上国のフィールドにおける精度管理実施の意義と問題点を明らかにし、結核国際協力の参考に供したい。

【方法】演者が関わっている国際協力フィールドで主にフィリピンセブ州の経験をもとに検討する。すなわち中央レベルと末端レベルの検査室から集められた塗抹標本知ステップの結果を中心に比較・検討した。

【結果・考察】抗酸菌鏡検技術の質をみると、鏡検一致率は、中央レベル、末端レベルでは、それぞれ89.4%、76%であった。また陽性に対する一致率は80.2%、75%であったが、陰性に対する一致率は、98.2%、97.1%で大きな差はみられなかった。更に菌の読み違いは、中央レベルでは6.1%で、末端レベルでは10%であった。これらのことから、中央レベルの技術の方が精度が高いことが示されているが、双方とも菌の見落としの傾向があることが言える。フィリピンでは、塗抹検査精度管理システムは存在している。しかし、月例報告による毎回の塗抹鏡検一致率が100%を示す事を見ると、塗抹検査精度管理システムが適切に稼働していない事がうかがえる。また中央レベルの精度管理結果から、精度管理を適切に行う事が、検査技術の質の向上につながる事が明らかにされた。今後の課題として精度管理システムの改善・強化、鏡検スーパーバイザー活動の強化などが重要と考えられる。

【結論】途上国において喀痰塗抹検査の技術の質は高いとは言いがたい。この質を低くしている要因には様々な背景因子がある。その向上のためには、「精度管理の実施・習慣化」が必須であるが、文化的、社会的、経済的要因があり、容易ではない。そのための国際協力の意義は更に検討を要する。

B-I-6

当院における結核性胸膜炎患者の検討

○笠松美宏・原 洋・橋本進一・平盛法博
(京都第二赤十字病院 呼吸器内科)

〔目的〕当院において胸水の精査を目的に入院した患者のうち結核性胸膜炎と診断された症例について臨床的検討を行った。〔方法〕1990年から1994年までに当科において胸水の精査を目的に入院した患者99人(男性68人、女性31人)についてその主訴、罹患期間、診断根拠などを検討した。〔結果〕胸水貯留患者のうち23人(男性16人、女性7人)が結核性胸膜炎と診断された。年齢分布は男性が若干高年齢化、女性は各年齢に分布していた。結核性胸膜炎に特異的な検査所見は少なく、結核菌検査も陽性例が少なく、胸膜生検を行わなければ確定診断は困難と思われた。〔考察〕結核性胸膜炎は決して減少傾向にはなく、当院ではむしろ増加傾向にあった。確定診断は種々の検査結果を総合的に判断しているのが実情であった。〔結論〕胸水貯留患者については肺癌と結核性胸膜炎を常に考慮すべきと考えられた。

B-I-7

急激な経過で発症あるいは悪化を示した肺結核の4症例について

○遠藤健夫、田嶋美香、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〕近年、immunocompromised hostに伴う結核が問題となっている。その発症経過は、健康人に発症する結核とは異なる可能性が考えられるが、詳細については明らかでない。最近、我々はimmunocompromised hostにおいて、急激な経過で発症あるいは悪化を示し、胸部レ線で見逃され得た肺結核の4症例を経験したので報告する。〔症例〕症例1:55才、男性。入院時、喀痰結核菌塗抹・培養は陰性。右中葉肺化膿症の診断で抗生剤の投与が施行され、陰影の改善が認められた。しかし、抗生剤による無顆粒球症を併発し、顆粒球減少の進行に伴い、7日間の経過で陰影の拡大が認められた。抗生剤変更後、顆粒球の回復が得られたにも拘らず、陰影がさらに拡大したため、難治性肺化膿症として右中下葉切除術が施行され、乾酪性肺炎と診断された。症例2:71才、男性。気管支喘息発作に対してプレドニン20mg/日の投与が施行されていた。経過中、胸部レ線上異常所見は認められず、喀痰結核菌塗抹・培養は陰性であったが、18日間の経過で左中下肺野に陰影が出現し、喀痰結核菌PCRが陽性で、肺結核と診断された。症例3:69才、男性。結核性胸膜炎の既往有り。肺血栓塞栓症で入院中、喘息様症状が認められたため、プレドニン15mg/日の投与が施行されていた。経過中、胸部レ線上陳旧性胸膜炎の所見以外異常は認められず、喀痰結核菌塗抹・培養は陰性であったが、9日間の経過で左中肺野に陰影が出現した。喀痰結核菌塗抹でガフキーIX号が検出され、肺結核と診断された。症例4:77才、男性。34才時、肺結核の既往有り。食欲不振による全身衰弱で入院。経過中、胸部レ線上陳旧性肺結核の所見以外異常は認められず、喀痰結核菌塗抹・培養は陰性であったが、17日間の経過で左全肺野に陰影が出現し、喀痰結核菌塗抹でガフキーII号が検出され、肺結核と診断された。〔考察〕今回報告した4症例は、7~17日と比較的急激な経過で結核が発症あるいは悪化を示し、細菌性肺炎との鑑別に慎重を要する症例であった。immunocompromised hostに伴う結核には、発症経過が急激である症例が存在し、注意を要するものと考えられた。

B-I-8

Kallmann Syndromeに併発した結核性頸部リンパ節炎、胸膜炎、腸結核の一例

○渡辺まどか、野口雅弘、渡辺 篤、西脇敬祐
(国立名古屋病院呼吸器科)

卵巣・黄体ホルモン剤を長期服薬中のKallmann Syndromeに発症した多臓器結核の1例を報告する。
<症例> 37歳女性、既往歴：昭和48年重症筋無力症、昭和51年胸腺摘出術、同年に原発性無月経(Kallmann Syndrome)と診断され、それ以降経口卵巣ホルモン剤と経口黄体ホルモン剤を内服中である。平成7年5月9日腹部膨満感を主訴に精査目的のため入院となった。

<経過> 腹部超音波にて腹水、胸部X線写真にて両側に少量の胸水を認めた。それぞれの試験穿刺では有意な所見を得られなかった。同時期に頸部リンパ節腫大を認め生検を施行、多数の結核結節を認め、結核性頸部リンパ節炎と診断し、RHEの3剤併用投与を開始した。入院後、胸水の増加を認めたが、抗結核剤投与後徐々に胸水の減少、頸部リンパ節の縮小を認めた。抗結核剤投与開始後時々腹部不快感や軽い腹痛を訴えていたが、約1カ月後強度の腹痛、嘔吐が出現、腹部単純X線写真にてニポーを認め、イレウスと診断した。注腸X線透視にて回盲部の著明な狭窄を認めた。大腸内視鏡では同部位まで到達できなかった。腹部の手術歴はなく、CTにて明らかな腫瘍は認められず、臨床経過から腸結核を疑った。絶食、中心静脈栄養、HSの非経口投与にて経過観察するも狭窄部位の改善は認められず、回盲部切除術を行った。病理所見では潰瘍を中心とした巨細胞と類上皮細胞を認め腸結核と診断した。術後経過は良好で、経口摂取、経口抗結核剤の使用が可能となり退院、以後外来通院治療中である。

<考案とまとめ> 本症例は、重症筋無力症の既往歴を有し、原発性無月経の治療中に結核性頸部リンパ節炎、胸膜炎、腸結核を合併した。Kallmann Syndromeに併発した頸部リンパ節、腸結核は稀である。胸水は確診は得られていないが、抗結核剤投与とともに減少し、結核性胸膜炎の可能性が高いと考える。経口卵巣、黄体ホルモン剤については副腎皮質ホルモン剤ほど免疫抑制効果は少ないと考えられるが、本症例のように長期にわたる場合は、結核(肺外も含めて)の併発にも注意すべきである。

B-I-9

最近の粟粒結核の病態(第2報)

— 肺外結核例の転帰 —
国療明星病院内科

○柏木秀雄・伊部敏雄・高橋好夫

目的：先回の本会では、最近の本症の病態を示したが、今回は肺外結核合併例の転帰を検討した。

方法：対象、粟粒結核20例(男13,女7)肺外結核合併10例、(うち手術例3例 尿路、腰椎、小腸)を対象とした。臨床病態を解析した。

結果：肺外結核例① 59才、女、bⅢ。重症、左腎、尿管、膀胱結核。HREで治療、10カ月後に右尿路造設、10年後も良好な生活可。

② 39才、男、bⅡ,Ⅲ。重症、腰椎カリエス、流注膿瘍。HREで治療、1年後カリエス手術、7年後就労中。

③ 43才、男、bⅡ,Ⅲ。重症。骨、結腸結核。HRSで治療、6カ月後、小腸穿孔、開腹術施行、小腸結核が判明。1年後良好。

④ 59才、男、bⅡ,Ⅲ。重症、足関節結核、皮膚瘻形成、HRSで治療、10後良好。

⑤ 33才、男、bⅡ,Ⅲ。重症、頸部リンパ節、骨、皮膚、皮下結核。HRSで治療、10年後良好。

結論：1. 粟粒結核では約半数に肺外結核を合併。

2. 合併例では重症である。

3. 肺外結核には手術を要することが多くの確かな病態解析を要する。

B-I-10

治療法と気道ステントの選択にヘリカルCT(3D画像)が有用であった気管支結核による左主気管支高度狭窄の1例

○関良二、蓑輪一文、山下英俊、佐伯裕子
(総合病院鹿児島協病院呼吸器内科)

【目的】気管支結核後の気管支高度狭窄例では、その末梢側を気管支内視鏡で観察できないため、狭窄の長さや程度を知ることができない。我々は左主気管支狭窄部より末梢の気管支の状態把握と気道ステントの選択にヘリカルCTが有用であった症例を報告するとともに、気道ステントの有用性と問題点について述べる。【症例】25歳女性、小学校教諭、既往歴、家族歴に特記すべきことなし。1993年8月に長引く咳と微熱のため当院受診。胸部レ線陰影を認めない。種々抗生剤投与にて改善せず、気管支内視鏡にて左主気管支に白苔を認め、擦過塗抹にてGaffky 3号検出し、気管支結核と診断した。1993年9月から1994年4月まで近医結核病棟へ入院加療した。1995年1月4日発熱、呼吸困難にて当院受診。胸部レ線にて左完全無気肺を認め入院となった。抗生剤投与にて肺炎及び無気肺は改善。その後気管支内視鏡を施行。左主気管支はビニール管状に高度狭窄しており、末梢の観察は不可能であった。3D-CT画像(GE社製)にて左主気管支入口部と2nd carina分岐部の2カ所に高度狭窄を認め、今後肺炎、無気肺を繰り返す可能性が高いと判断。狭窄部が2カ所あるため気管支形成術は困難と考え、気道ステント留置術を選択した。ステントはCook社製Gianturko型self expandable stainless steel Z-stentを用い、2カ所の狭窄が同時に開くよう径15mm、全長50mmのdouble stentを用いた。しかし、左主気管支入口部は拡張不良だったため、あらためてsingle stent挿入を試みたところ、プッシャーにてステント挿入時、左主気管支入口部でシースが折れて破損し、ステントの一部がシース外へ飛び出すトラブルが起きたため、中止となった。今後はステントによるシース破損を防ぐためsheath in sheathの手法で再度ステント留置を行う予定であるが、気道留置専用のステントは医療機器としていまだ承認されておらず、今回用いたステントも胆道用のものを応用している。PL法(製造物責任法)施行後はその応用も難しくなっている。【考察】①気管支内視鏡では観察困難な気管支高度狭窄症例も、3D-CT画像で狭窄部以降の状態が把握でき、治療法及びステントの選択に有用であった。②今後、安全で確実な気道ステントの医療機器としての承認と技術の確立が急がれる。

B-I-11

好酸球性肉芽腫症に類似した多発性骨結核の1例

○杉森光子、近藤信哉、伊藤真樹
(東京都立清瀬小児病院)

多発性骨融解像を呈した骨結核の1例を経験したので報告する。

【症例】8歳女児。入院2か月前から微熱、背部痛、左膝の疼痛・腫脹、頭部・右鎖骨部の腫瘍が出現、左大腿骨生検で巨細胞を伴う肉芽腫を認めたため当院に転院した。易感染性・発育遅延なし。BCGは2回済(1歳と6歳)。7歳(入院1年前)でツ反陽転。<入院時現症>頭蓋に3か所(最大30mm)・右鎖骨骨頭に35mmの腫瘍を触知。左膝関節に腫脹・熱感。<入院時検査>ツ反 21×21/20×17(36×29)(水疱+)。WBC 12000/mm³, CRP 5.9mg/dl, ESR 103mm/h, CD4/CD8 1.7, リンパ球幼若化試験(CoNA, PHA, PWM)正常。単純X線:肺野に異常所見なし。頭蓋・右鎖骨・右肩甲骨・左第1・2・6・7肋骨・左腸骨・左大腿骨遠位骨幹端・左脛骨骨頭に多発性の骨融解像。Gaシンチ:頭蓋・右肩関節・第三腰椎・左膝関節に異常集積。<経過>画像診断および組織所見からは好酸球性肉芽腫症を否定できないため、右鎖骨から再度生検を行い、ラ氏型巨細胞と乾酪壊死を伴う肉芽腫を証明した(ガフキー0号、抗酸菌PCR-)。SM+INH+RFP+EBの4者で治療を開始したが、左上下眼瞼にも腫脹が出現し、眼瞼及び頭蓋の腫瘍から次々と排膿した。37℃以下に下熱するまで2か月、CRPが1mg/dl以下となるまで6か月、赤沈正常化まで9か月に要した。大腿骨・鎖骨の生検標本と頭蓋の膿から培養でヒト型結核菌(DNAプローブ法結核菌群+, ナイアシンテスト+) (INH-RFP-SM-EB感受性、CS耐性、PAS不完全耐性)が検出され、診断を確定した。24か月間の抗結核薬治療、左大腿骨腫瘍・骨移植を行い軽快し、現在外来で経過観察中である。

B-I-12

多発結節性陰影を呈した肺結核の4例

○鈴木 光、藤田 明 (都立府中病院呼吸器科)
 大塚 十九郎、山本 弘 (同外科)
 徳田 均 (社会保険中央総合病院内科)
 陶山 時彦 (河北総合病院内科)

「目的および方法」多発性結節影を認め、転移性肺腫瘍を疑って精査され、肺結核と診断された4症例について、臨床像、胸部X線所見、組織所見、治療経過を中心に臨床的検討を行った。

「結果」男2人、女2人、全員無症状で、健診で発見された。胸部X線で多発性結節影を認めた。確定診断方法は開胸生検・VATSが3例、経皮的肺生検が1例であり、全例において組織学的にラ氏巨細胞を含む類上皮細胞肉芽腫を認めた。喀痰および肺組織から結核菌は証明されなかった。結核に対する化学療法は3例に行われ、2例に改善を認めた。

「考察」全例当初は画像所見から転移性肺腫瘍が疑われた。組織所見から腫瘍ではなく、炎症性肉芽腫であることは判明したが、結核菌が証明されていないので、本当に結核性としてよいか躊躇された。しかし、鑑別すべき疾患について、ヒストプラズマ症は3例は外国旅行歴がないこと、クリプトコッカス症についても、このような血行性に散布した例の報告のないこと、などから否定的と考えた。また2例では治療による陰影の改善からみて結核性を強く示唆した。

粟粒結核は無数の病巣を認めることが多いが、結核菌の血行性散布は必ずしも一挙に起こるとは限らない。少数の散布のみで終わってしまい、また免疫機能が保たれていて、病変が局所で抑えられそれ以上進展しないで済めば、このような画像を示す症例があってもよいと思われる。肺結核の胸部X線像の多様性を改めて感じた。

「結論」多発結節性陰影を呈する疾患の鑑別診断の一つに結核があげられる。

C-I-1

当院における結核治療期間の臨床的検討

○秋田裕子・山田由香・間瀬裕司・新美 岳・
 馬嶋邦通・吉川公章 (大同病院呼吸器科)

(目的) 結核患者治療期間については初回化学療法標準方式を完遂できた症例から逸脱する症例まで様々である。今回結核病床を有する一般総合病院である当院の結核入院患者を調査し、治療期間の実態を明らかにするため検討した。

(方法) 1992年から1993年までの2年間に当院へ入院した結核患者は86例で、そのうち治療終了時まで当院で経過を観察し得た初回治療例58例を対象としその臨床経過について検討した。

(結果) 男性48例(うち1例は外国人)、女性10例で、平均年齢は55.6±17.9歳であった。患者の職業は一般勤労者25例、日雇い労働者1例、無職32例であった。社会環境としていわゆる住所不定者が7例含まれていた。48例が塗末陽性であり、治療開始前の排菌量は平均ガフキー5.6±3.7号であった。入院日数は平均130±80日であり、治療期間は平均11.6±5.6ヶ月であった。治療薬剤はHRE43例、HRS5例、HREZ4例、HR4例、HRES1例、HRZ1例であった。不規則治療患者は8例(13.8%)あり、不規則治療患者の治療期間は平均16.9ヶ月であった。不規則治療の要因として肝障害、血球減少、皮疹などの副作用、治療脱落、不規則な服薬等が見られた。薬剤耐性は5例(8.6%)に見られSM耐性3例、RFP耐性2例、KM耐性1例で、薬剤耐性患者の治療期間は平均20.0ヶ月であった。2例に治療終了後2年以内に再排菌が見られ、再排菌率は3.4%であった。

(考察) 結核の治療期間については結核病学会で推奨されている期間に比べ、全国の実態調査では平均19ヶ月とされており、施設において治療期間に較差があることが示されている。当院では平均11.6ヶ月であり、結核の治療期間は標準方式による化学療法には準じていた。再排菌例は2例とも標準的治療を満たさない症例であった。標準方式による治療を行った症例では有効な治療成績であったが、標準方式による治療の完遂が困難な症例も見受けられ、今後より短期間で終了する治療の検討も必要であると考えられた。

C-I-2

退院後1年以内に再発した肺結核症例の検討

○黒須 功・福田英樹・小仲不二雄
(国立療養所兵庫中央病院)

〔目的〕 近年、十分な抗結核剤による治療後、退院したにもかかわらず、再排菌や病状の悪化のために再入院をきたす症例がある。今回は、再入院の原因となる要因について検討した。〔対象〕 5年間に当院に入院した肺結核症は845例であった。このうち明らかに排菌を認め、1年以内に再入院してきた7例(0.8%)を対象とした。

〔結果〕 症例は全例男性で、年齢は19才から72才で、平均 50.8 ± 18.5 才であった。初回入院時の胸部X線写真の学会分類は、両側例が5例でⅡ型が6例と多くひろがりも3が2例で2が5例であり、中等度から高度進展例であった。排菌量は、全例が培養所見で、++以上を示しており、排菌量が多いことも一要因であると考えられた。退院後再入院までの期間は約4か月から1年で、平均約 7.7 ± 2.9 か月であった。合併症としては肝障害が4例と多くを占めていた。初回入院時の投与薬剤はSM, INH, RFPが全例に5か月から12か月で平均 7.9 ± 2.3 か月と十分に治療がなされ、耐性例にはEB, PAS, KM, PZAが追加投与された。各症例における入院期間と排菌状況は4か月以上の排菌例を3例に認めており、これは入院時の排菌量の多さやレントゲン写真での空洞の存在や重症度とも関連していると考えられた。しかし治療により全例排菌が陰性化しており、平均 3.9 ± 0.7 か月、排菌のない状態で退院した。また再入院時の排菌量は規則正しく服薬した症例は耐性例を除けば、不規則な症例と比較し排菌量は少なかった。各症例における再発原因は、飲酒は全例に認め、肝障害、糖尿病、などの合併症のコントロールの不良、抗結核剤の投薬の中止や不規則、使用薬剤に対する耐性の出現、仕事の過労や感冒や高齢での一人暮らしなど、生活の不規則が考えられた。〔考察〕 再発例は入院時排菌量が多く胸部X線写真で中等度から高度進展症例で、排菌期間が長い症例は再発する可能性が高いと考えられた。これらの症例に対しては入院時よりPZA、抗菌剤を含めた治療が必要であると考えられ、よりいっそうの生活指導や管理や治療をするべきであると考えられた。

C-I-3

多剤耐性肺結核に対するPZA・OFLXを含む併用療法の治療効果

○尾形英雄・水谷清二・和田雅子・杉田博宣(結核予防会複十字病院)

〔目的〕 多剤耐性肺結核(INH・RFP両剤耐性)の治療は、化学療法と手術の併用が望ましい。しかし、実際には病巣が両肺に渡っていたり、既存の肺機能が著しく悪いため手術を断念せざるを得ないケースも多い。この場合、選択される薬剤としては、第63回結核病学会の“治療困難な肺結核の対策”で取り上げられたPZAとOFLXが有力である。当院ではこの両薬剤にアミノグリコシド系薬剤などを加え3~4剤で治療した多剤耐性肺結核例がこの10年間で20例あった。この治療成績をレトロスペクティブに検討したので報告する。

〔方法〕 対象症例は男性16例、女性4例で、年齢は22才から66才まで分布した。1例の未治療多剤耐性例を除いて19例は再治療例だった。胸部X線像はⅠ型が3例、Ⅲ型が1例でその他はⅡ型だった。薬剤感受性成績はINH0.1 γ とRFP50 γ に全例が耐性を示した。一方SMには9例が、EBには6例が感性を示した。今回の症例はPZA・OFLX使用歴がないことを条件とし、併用薬も薬剤感受性で感性があり、かつできる限り未使用薬を選択している。

〔結果〕 治療内容は15例が化学療法のみ、5例は治療数か月行った後に手術が実施された。化学療法15例のうち12例(80%)は菌陰性化し現在も再発はない。手術した5例も、術前に排菌停止し術後も治療を続け排菌はない。しかし、1例は術後呼吸不全にて死亡した。

〔結論〕 新薬の開発がないため、多剤耐性肺結核の治療は相変わらず困難である。しかしPZA・OFLXが未使用薬として残っていれば、排菌停止を期待しうる。

C-I-4

耐性菌結核症例の検討

○三戸克彦, 北川和生(健康保険南海病院), 後藤純(国立大分病院), 那須勝(大分医科大学第2内科)

【目的】近年、耐性菌の増加が問題となっている。私達は、当院での耐性菌結核患者について臨床像を非耐性菌患者と比較検討したので報告する。

【対象】1991年4月1995年9月までに経験した結核患者の内、耐性菌検査を施行し得た58例について検討した。

【方法】耐性の判定基準は、日本結核病学会の基準に従い判定した。

【結果】対象とした58例の内、一種類以上の抗結核薬に耐性を示した症例は23例であった。58例の平均年齢は、64.2歳であり、年齢構成は50歳台後半から60歳台前半が多かった。耐性菌患者の性差は、2例が女性でその他は全て男性であった。また23例の耐性菌患者の内、塵肺を合併した患者が14例あり、全て男性であった。耐性を示さなかった患者は、女性7例で、塵肺合併が15例に認められた。RFPに対して不完全耐性以上を示した患者は、15例で糖尿病、慢性C型肝炎、胃癌術後の合併が見られた。INHに耐性の患者は、10例であった。標準化学療法である、INH, RFP, EBまたはSM3者に耐性の症例は、7例に見られた。これらの内5例は、塵肺患者であり、難治性の塵肺結核であった。耐性菌患者で以前に外科的治療を含む何らかの治療を受けていた症例は4例で、その他は全て初回耐性であった。病型は、II, III型が多く、病変は左右、両肺にはほぼ同様の頻度であった。

【考察】耐性菌結核患者について、非耐性菌患者と比較検討した。病型、罹患部位については、差はなかったが、多剤耐性菌の患者は、塵肺合併が多く注意が必要と考えられた。

C-I-5

NCCLS M24-P Agar Proportion Method と 互換性をもつ小川培地マイクロプレート法 薬剤感受性試験の開発

○大久保華子・豊田耕一・塚田桂子・岡沢豊・丹野和信(極東製薬工業(株)研究開発部) 山根誠久(熊本大学医学部臨床検査医学講座)

【目的】結核菌薬剤感受性試験は、未だに世界的に標準化された試験方法がなく、相互に得られた成績を比較することができない。唯一、1992年、米国National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS)が提案するM24-Pが標準法に最も近いとされるが、この方法が採用するagar proportion methodはわが国の試験方法とはいくつかの点で異なる。今回我々は、このNCCLS M24-Pとの判定互換性を確保する目的から、現行のスペクトル法に改善を加えた。

【試験方法】現行のスペクトル法を、以下のように改変した：①前培養に Middlebrook 7H9 brothを採用し、均質な菌浮遊液を作成する、②菌浮遊液を正確に McFarland #1 濁度に調整する、③調整された菌浮遊液をさらに10倍希釈して接種する。④新たに1/100菌発育対照のウエルを設け、100倍希釈した菌液0.02mlを接種する、⑤判定にあたっては、この1/100菌発育対照を越える菌発育を陽性(耐性)とする。また、菌発育の有無をより容易に判定する目的から、酸化還元反応呈色色素、STCを添加した。

【試験対象】九州地区の8医療施設で分離された M. tuberculosis 372株を使用した。また、精度管理の目的からATCC標準菌株9株を使用した。

【結果および考察】①STC添加スペクトル小川培地(以下本法)での菌発育は、菌苔が紅色に呈色することから、ウエルに発育した微小な菌コロニーを容易に識別することが可能であった。②改善を試みた試験方法では、ATCC標準菌株(単一薬剤耐性変異株)を用いた精度管理試験で、再現性をもって精度高く薬剤耐性が判定された。また、③臨床分離株を用いたNCCLS M24-Pとの比較では76.1%(ethambutol)~91.3%(streptomycin)の判定一致率を示した。

以上の成績から、当面わが国でも採用でき、しかも国際的に互換性をもつ試験方法として、我々は本法を確立した。

本法は現行のスペクトル法と同程度安定であり、さらに非定型抗酸菌をも含めた応用検討結果を報告する。

C-I-6

Pyrazinamide類縁体のin vitroにおける
抗ミコバクテリア抗菌活性—第3報

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

[目的] 我々は先の結核病学会で第一報として39種類
のPZA類縁体についてのスクリーニングの結果を報
告し、その中でM. tuberculosis, M. intracellulareお
よび M. aviumの3菌種に抗菌活性のあった4薬剤につ
いてさらに第二報で報告した。今回は先のスクリー
ニングテストでM. tuberculosisおよびM. intracellulare
の2菌種に効果のあったN-hydroxy pyrazinamide
(No. 21) およびN-hydroxy pyrazinamide-4-oxide(No.
26)の2薬剤について報告する。

[方法] 菌種は M. tuberculosis, M. intracellulare
およびM. avium、培地はpH 6.0のMiddlebrook 7H9 液
体培地を用いた。薬剤濃度はM. tuberculosisで100,
50, 25, 12.5 μg/ml、M. intracellulareおよびM. avium
で200, 100, 50, 25 μg/mlで、3菌種の培養期間をそれ
ぞれ3週間、2週間、1週間とし、薬剤添加および非
添加のpH 6.0の7H9液体培地での濁度を比較検討した
(静菌活性)。さらに、3菌種におけるそれぞれの薬
剤濃度での培養期間経過後液体培地を10段階希釈
し、それぞれの0.1mlを薬剤非含有の1%小川培地に
培養し3週および4週間後に集落数を算定した(殺菌
活性)。

[結果] M. intracellulareに対しては、PZAは200
μg/mlで弱い静菌活性を示したが殺菌活性はなかつ
た。No. 21は200 μg/mlでほぼ完全な静菌作用と10⁵
orderの殺菌作用を示した。No. 26は200 μg/mlと
100 μg/mlで強い静菌活性を示し、それぞれ10⁶order
および5 × 10⁴orderの殺菌作用を示した。M. avium
に対してはPZAは200 μg/mlで全く活性が見られず、
No. 21, No. 26はともに50%程度の静菌活性を示したが
殺菌作用は殆ど認められなかった。M. tuberculosisに
対してPZAは100 μg/mlで弱い静菌活性を示すのみで
あったが、No. 21は100 μg/mlで完全な、50 μg/mlで
も5 × 10³orderの殺菌作用を示した。No. 26は100
μg/mlで完全な殺菌活性を示した。

[結論] N-hydroxy pyrazinamide およびN-hydroxy
pyrazinamide-4-oxideは今後検討に値する薬剤と思
われる。

C-I-7

ACCUPROBEを用いた結核菌の迅速薬剤感受性検査

○宮本潤子・大野秀明・福田美穂・小川和彦・
古賀宏延・河野茂・原耕平(長崎大学第二内科)

[目的] 昨年の本学会総会で、結核菌群の菌体内リボ
ゾームRNAを標的としたGen-Probe hybridization
systemを用いたINHおよびRFPに対する結核菌の薬剤
感受性検査について報告した。今回は検査日を早くし、
薬剤はEBおよびSMを追加して検討したので報告する。

[方法] 材料として、結核菌の臨床分離株を用い、
Middlebrook 7H9 brothで1週間培養した後、
McFarland No. 0.5に調整し、10倍希釈した菌液を
作成した。次に薬液を混入し、INHの最終濃度を0.1
と1.0 μg/ml、RFPを1と10 μg/ml、EBを2.5と5.0
μg/ml、SMを20と200 μg/mlとし、対照の薬液を含
まない菌液とともに培養した。培養開始日、1日、3
日および5日目に化学発光物質であるacridinium-
ester (AE)で標識したDNAプローブを用いた
hybridization protection assay (HPA)のプロトコ
ールに従い、各50 μlの菌液を以下のように処理した。
1) ビーズが入った溶菌チューブに菌液と溶菌試薬を
入れ、20分間超音波処理で溶菌させた。2) 95 ± 5℃、
10分間で煮沸して結核菌を不活化した。3) DNAプロ
ーブがコーティングされているプローブチューブに
2)の溶液100 μlを移し、60℃で15分間培養した。4)
加水分解酵素を加えて60℃で5分間培養し、未反応の
DNAプローブを失活させた。5) ルミノメーターで
relative light unit (RLU)を測定した。

[結果] いずれの薬剤を用いても、感受性菌では培養1
日目から薬剤無添加群と添加群の間にRLU比の有意差
が認められたのに対し、耐性菌では差はみられなかつ
た。

[結論] この方法は、菌が分離されていることが前提
であるが、菌液を調製してから早く1日で判定が可
能であること、AE-DNAプローブは非放射性で安全な
ことなどから、結核菌の迅速な薬剤感受性検査として
有用性が期待された。

C-I-8

新rifamycin誘導体 KRM-1648化合物の 実験的マウス結核症に対する *in vivo* 治療効果 —— 第五報 結核菌株の virulence により異なる治療効果

○土井教生・真田 仁 (結核予防会 結核研究所)

〔目的〕 私達はこれ迄 benzoxazinorifamycin (KRM-1648) と rifampicin (RMP) の *in vivo* 治療効果の比較において、実験系の目的に応じて異なる感染菌株を適用してきた。今回は「毒力の異なる菌株を用いた感染モデル系における投薬治療効果の違い」という視点で既報の実験結果を再検討した。

〔方法〕 (a) 治療実験系と感染菌株：①10日間連続投与系の臓器内CFUの経時変化；結核菌 Kurono 株、②3週間投与系（間欠投与実験）における治療効果；Kurono と H37Rv 株。※ 全て経気道感染モデル系。(b) 薬剤と濃度：KRM-1648 と RMP 2薬剤の10mg/kg 連日投与の結果を検討対象とした。(c) 比較の方法：治療開始直前と治療終了直後における肺内菌数の差 (mean \log_{10} CFU) を算出。Kurono 感染モデル系に対する RMP 3週間連続投与の結果を index 100 (指数) と仮定し、実験 ① ②の結果を相対評価した。

〔結果と考察〕 ① Kurono株10日間投与系：KRM (mean \log_{10} CFU 2.14, index 107), RMP (0.75, 37.5)。② Kurono株3週間投与系：KRM (3.14, 157), RMP (2.00, 100)；H37Rv 株3週間投与系：KRM (2.60, 130), RMP (1.03, 51.5)。同一薬剤についてみると、毒力の強い菌株の系において治療効果がより高くなる傾向が認められた。この結果は 化学療法剤が一般に分裂休止菌よりも対数増殖期の菌相に対し より効果的に作用する事実に対応している。KRM と RMP の治療効果の差については、毒力が弱く治療効果がより低くなる H37Rv 株感染モデル系の方が薬剤間の治療効果の差が大きくなる傾向が認められた。また（間欠投与実験の結果、Kurono 株 感染モデル系に対し、KRM は RMP 対比で週単位 1/3 の総投与量で同等の治療効果を示すことを昨年報告したが）Kurono 株感染モデル系に対する KRM10日間 連続治療と RMP 3週間治療の効果がほぼ等しい上述の結果は、KRM が RMP 対比で約半分まで治療期間を短縮し得る可能性を示唆している。

〔結論〕 単一薬剤の治療効果のみならず、複数の薬剤間の治療効果の差についても、適用する感染菌株の virulence の違いにより 投薬治療の成績が変動する。

C-I-9

Mycobacterium avium-intracellulare complex を対象とした抗結核剤および一般抗菌剤併用効果の検討 第2報 薬剤組合せの変更と菌の経時的变化に関する検討

○正木 孝幸 (財) 化学及血清療法研究所)
島津 和泰 (国療 熊本南病院)

〔目的〕 95年の本学会において、*Mycobacterium avium-intracellulare complex*

(以下、MAC) に対する抗結核剤ならびに一般抗菌剤の併用効果について報告したが、今回は薬剤の組合せをより治療に適したものに変更し再度検討した。併せて、薬剤に対する菌側の経時的变化についても検討したので報告する。

〔方法〕 抗結核剤として SM (12.5), INH (1.6), RFP (0.4), EB (1.6), KM (1.6) 及び一般抗菌剤として LVFX (0.8), SPFX (0.8), CAM (1.6), TC (1.6) を組合わせたミドルブルック 7H10 平板培地を作成した。

供試菌株は臨床材料より分離後、従来法で同定した MAC 42 株であり、 10^6 CFU/ml に調整した菌液を、マイクロプランターで接種し 5%CO₂ ガス下で14日間培養した。併せて、各薬剤のMIC 値も測定した。

括弧内は薬剤濃度 (単位はmcg/ml) を示す。また、本薬剤濃度設定は、各薬剤のインタビューフォームならびに論文より得られた薬剤の血中濃度、喀痰への移行濃度、臓器への移行濃度等の資料により決定した。

〔結果および考察〕 抗結核剤5剤の組合せでは、2剤より3剤組み合わせたものの方がより感受性を示した。

その組合せの中で最も感受性があつたものは INH + EB + RFP であり、平均67.5%の感受性率であつた。

一般抗菌剤の間で感受性の差は余りなかつたものの、TC が若干感受性傾向を示した。

また、各症例毎に3ヶ月から1年4ヶ月に渡って収集した菌株を使用し感受性の変化を検討した。その結果、若干時間の経過と共に耐性傾向を示す菌株があつたが、殆どの症例では分離初期の株と最近分離した株の間に、薬剤に対する感受性の差は認められなかつた。

C-I-10

マウス実験的*M. avium complex*肺感染症モデルにおける
ビタミンD欠乏の影響

○田中栄作・松本久子・露口一成・縄田隆平・李雲
柱・新実彰男・鈴木克洋・村山尚子・網谷良一・
久世文幸(京都大学胸部疾患研 感染・炎症)

【目的】従来*M. avium complex* (MAC) 症は、肺に何らかの器質的障害を持つ患者に発症するいわゆる二次型の患者が大部分を占めていたが、近年基礎疾患を持たない中高年女性での発症例が世界的に増加している。MACが環境中に広く生息することから、中高年の女性に共通する何らかの宿主側の因子が発症に関与するものと推測されている。一方、中高年女性の骨粗鬆症の原因としてビタミンD欠乏やビタミンD受容体遺伝子の異常が注目されている。ビタミンDはマクロファージからの活性酸素やTNF、IL-6などのサイトカインの産生を増強することが報告されている。以上の事から、MAC症の発症要因としてビタミンD欠乏が関与しているという仮説をたて検証を試みる事とした。【方法】Balb/Cマウス・3週齢・雌をビタミンDを含まない飼料で遮光下に飼育し、7週齢でビタミンD活性化酵素である1- α -hydroxylaseの阻害作用を持つketoconazoleの内服を加え、活性型ビタミンである1,25(OH)₂vitamin D₃の欠乏したマウスを作成した。8週齢で*M. avium complex*, 31F093T株を経気管支的に10⁴ cfu接種し、接種3日後、5週後で体重測定後、麻酔下に採血して屠殺し、肺と脾の臓器重量・菌量を測定した。【結果】MAC接種時、血中25(OH)vitamin D₃、1,25(OH)₂vitamin D₃はコントロール群の24%, 53%に低下していた。しかし接種3日後、5週後の体重・臓器重量・菌量にはコントロール群に比し有意差を認めなかった。【考察】少なくとも今回の実験系ではビタミンD欠乏の影響は認められなかった。今後観察期間・菌株等を変更し検討を追加する予定である。

C-I-11

肺結核における2-5A合成酵素活性

○今泉忠芳(ランドマーク・クリニック)

【目的】肺結核にウイルス感染が関連している例¹⁾が時として観察される。2-5A合成酵素活性(2-5AS)は、ウイルス感染時に上昇することが知られている²⁾。今回は肺結核における2-5ASを観察することを目的とした。【方法】対象：活動性肺結核36例(♂30, ♀6)(年齢 \bar{x} = 60.1)、非定型抗酸菌症9例(♂5, ♀4)(\bar{x} = 64.1)、ウイルス感染症18例(感冒12例、頸部リンパ節炎2例、肺炎3例、伝染性単核球症1例)(♂9, ♀9)(\bar{x} = 33.7)、対照30例(♂15, ♀15)(\bar{x} = 43.4)を対象とした。2-5AS：血清について測定(RIA2抗体法²⁾)した(基準値100 pmol/dl以下)。肺結核数例については臨床経過とともに経時的に観察した。【結果】2-5AS上昇例は、肺結核18/36(50%)、非定型抗酸菌症3/9(33.3%)ウイルス感染症18/18(100%)、対照0/30(0%)であった。肺結核の経時的観察では、当初より上昇する例、下降する例、当初基準値以下で、経時的に変化しない例の3つのグループがみられた。2-5ASの上昇する例では、経過が遅延する場合が多い。【考察】2-5ASの上昇が何らかのウイルス感染の状態を示しているとする、活動性肺結核では半数(50%)にウイルス感染が関連していることが示唆される。ウイルス感染が陳旧性病巣を活性化した場合、混合感染として発症した場合、結核病巣へのウイルス二次感染の場合などが考えられる。結核の病像を修飾する場合のあることも推測される。【要約】活動性肺結核においては、2-5ASの上昇が50%に観察された。【文献】¹⁾今泉忠芳他：肺結核とインフルエンザウイルス抗体、結核、68, 617, 1993. ²⁾垣花啓子他：RIAキットによる血清中2-5A合成酵素活性測定の基礎的および臨床的検討、東女医大誌、59, 199~205, 1989.

C-I-12

ニボー像を有する肺結核症例に関する臨床的検討：
症例の追加

○小橋吉博，岸本寿男，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〕最近ニボー像を有する肺結核症例が散見されるようになり，肺膿瘍との鑑別を要する。前年2症例を報告したが，更に症例を追加して報告する。
〔対象と方法〕対象は，過去21年間川崎医科大学呼吸器内科および過去10年間同川崎病院内科で経験した肺結核症例の中で明らかなニボー像を有した空洞影と浸潤影があり，画像上肺膿瘍と診断できる4症例である。これらの症例に関してretrospectiveに検討した。〔結果〕症例1は76歳，男性。家族内感染の事例で胸部X線上，右上肺野に不均等な浸潤影がみられ，右下肺野にニボー像を有する嚢胞が3個存在していた。この嚢胞内の貯留液から結核菌が証明されたが，CT上壁が極めて薄く，整で緊満性もみられた。症例2は76歳，男性。23年前に肺結核の治療歴があり，発熱を主訴に入院した。2年前の胸部X線上も右上肺野に嚢胞が存在しており，結核の再発とともにこの既存の嚢胞にニボー像を有する肺膿瘍様陰影を呈したことが判明した。症例3は76歳，女性。胸部異常影精査で入院し，胸部X線上左中下肺野にニボー像を有する空洞影と浸潤影が混在してみられた。入院後施行した気管支鏡検査にて結核菌が証明され，肺結核と診断しえたが，本症例ではCT上数個の嚢胞が他の部位にみられた。症例4は63歳，男性。発熱を主訴に入院し，胸部X線上左肺尖部から上肺野にかけてニボー像を有する嚢胞が1個認められ，周囲に浸潤影がみられていた。喀痰から結核菌が証明されたが，CT上壁が薄く，整で緊満性もみられた。〔考察〕4例のうち3例はいずれも既存の嚢胞に結核性病変が波及し，結核性感染性嚢胞になったものと考えられ，他の1例も胸部CT上数個の嚢胞がみられたことから，同様の機序によるものも考えられたが，新たに形成された結核性空洞内に液性成分が貯留したことも否定できなかった。臨床所見では，ニボー像を有する嚢胞であるにも拘わらず排菌に乏しい点が，所謂結核性空洞とは異なっていた。今回の検討から，最近7年間に限ってニボー像を有する肺結核が出現しており，このような肺結核が存在することを覚えておくべき，と考える。

C-I-13

胸水消失後に肺内結節性病変が出現した
結核性胸膜炎5例の臨床病理学的検討

○赤川志のぶ・永井英明・川辺芳子・倉島篤行・
蛇沢 晶・毛利昌史・片山 透（国立療養所東京病院）

〔目的〕結核性胸膜炎の治療過程において，胸水消失後に肺内結節性病変が出現し，治療上問題となることがある。その原因と対処のしかたを明らかにすべく，最近経験した症例について検討した。

〔対象・方法〕1988年以降に当院で経験した5例について臨床的病理学的に検討した。

〔結果〕症例は全例男の結核性胸膜炎初回治療例で，症例1は25才で粟粒結核，症例2は31才でrⅢ，肺病変，症例3は31才で胸水のみ，症例4は62才でrⅡ，肺病変，症例5は76才で陳旧結核がみられた。INH，RFP，EBまたはSMで治療され，耐性はみられず，経過は順調であった。症例1，2，4は治療中で胸水消失1～2か月後に，症例3は治療終了2年，症例5は終了2か月後に，全例胸水貯留側に結節が出現した。症例4，5は上葉に単発性，症例1，2は全肺野，症例3は下肺野に多発性にみられた。CTでは結節は肺外層にあって気管支血管系と関与がみられ，胸膜とは接するか，線状影でつながっていたが，コメントサインを欠いていた。結節は径1.5～5cm大で，多発例では大きさがそろっていた。炎症反応亢進や好酸球増多はみられず，悪性腫瘍等が疑われ，精査が施行された。症例1はTBLB，症例4は経皮肺生検にて類上皮細胞肉芽腫を得，症例1，3，4，5は気管支擦過および洗浄で結核菌陰性であった。結節は出現1～2か月後に最大となり，次第に縮小消失した。全例治療を変更せずに経過をみたが，再燃はない。

〔考案〕肺生検した2例に類上皮細胞肉芽腫がみられたが，臨床的に結核の増悪や再燃は考えにくく，画像所見から胸膜結核腫やrounded atelectasisも否定的である。3例が治療中，2例が治療終了後と，異なる時期に結節の出現をみた点で機序が同一でない可能性もあるが，臨床像とその後の経過が類似している。一般の肺結核に比べ出現は遅いが，胸膜炎に関連して肺内に発生した一種の初期増悪と理解するのが妥当と思われる。なお，このような病変の発生は極めて少ないので，肺生検等の精査にて他疾患を除外する必要がある。

C-I-14

膠原病患者の肺感染症に関する検討

○森田純仁・佐藤篤彦・千田金吾・早川啓史・秋山仁一郎・源馬均・岩田政敏・中野豊・安田和雅・白井正浩・八木健・青木秀夫・山田孝（浜松医大2内）本多淳郎（静岡県立総合病院）

【目的】ステロイド剤（以下ス剤）の投与機会が多い膠原病患者は、しばしば感染症を合併し、時には致命的となることもあるため臨床的に問題となることが多い。これは、膠原病患者がもつ免疫異常とス剤の副作用である感染防御力の低下が相加相乗的に作用して生じるものと考えられる。グルココルチコイドと感染症の検討は過去に種々な形でなされているが膠原病患者において臨床背景とス剤に関わる様々な因子について詳細に検討した報告は少ない。前回我々は当学会において、肺結核に焦点を置いてス剤との関係を論じた。今回、肺結核を含め肺感染症全般にわたり膠原病患者におけるス剤全身投与の影響を検討したので報告する。

【対象と方法】当院及び関連施設の主に呼吸器科で診療を受けた膠原病患者146例（慢性関節リウマチ（RA）26例、SLE19例、RA+SLE1例、男性50例、女性96例、平均年齢63.9±11.8歳）を対象とした。各々の肺感染症の既往とその起因菌を調査し、ス剤投与群と未投与群および、肺感染症の合併群と非合併群を比較し、感染症が生じた患者の背景を統計学的手法で検討した。

【結果】1) ス剤投与群と未投与群の間に肺感染症の発症の有無に有意な差はなかった。2) 起因菌はス剤投与歴の有無に関わらずグラム陰性桿菌、抗酸菌、真菌が多く認められた。3) 感染合併群と非合併群の間にス剤の総投与量・投与期間・開始量・維持量について有意な差はなかった。これは各起因菌ごとに検討しても同様であった。4) 感染合併群は非合併群に対し有意に高齢（ $P < 0.05$ ）で、膠原病の罹病期間が長い傾向にあった。これは一般細菌感染の合併群で顕著であった。5) 膠原病肺の合併は結核の合併群に少なく一般細菌感染の合併群に有意に多く（ $P < 0.05$ ）認められた。6) 膠原病の基礎疾患では一般細菌感染の合併はRA患者に多く、結核の合併はSLE患者に有意に多く（ $P < 0.05$ ）認められた。7) ス剤に対する予防投与がなされた群では感染合併が少ない傾向にあった。

【考察】膠原病患者の肺感染症発症の危険因子として、ス剤投与に関わる因子よりも、年齢・罹病期間・基礎疾患などの宿主の状態による因子がより重要であると思われた。

C-I-15

呼吸同調型携帯酸素と運動負荷

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

【目的】慢性呼吸不全患者にとって携帯酸素は不可欠であり、軽くて長時間使える携帯酸素への需要は多い。そこで吸気時のみ少量の酸素を供給する呼吸同調型携帯酸素（DODS）の、安静時及び運動時の有用性を検討した。次に室内気吸入下（RA）の運動負荷を実施した症例ではDODS使用時と比較検討した。

【研究方法】対象はDODS導入を検討したHOT例136例で、安静時試験及びDODS携帯下の6分間通常歩行試験によりDODS（サンソーセーバー、帝人社製）使用の可否を検討した。経過中パルスオキシメータ3740で動脈血酸素飽和度（SpO₂）と脈拍数をモニターした。安静時には、空気下、同調酸素下、持続酸素下の3条件下で呼吸数、同調率、動脈血ガスを測定し、6分歩行後動脈血を採取し、BorgのRPEを聴取した。更にDODS導入と同時期に室内気吸入下に12分（6分）歩行試験を実施した症例についてDODSと比較検討した。

【結果】同調不良、酸素流量過多で5例をDODS不適と判定し、後の検討はDODS使用HOT例131例（男88, 女43, 平均65.8才）について行った。基礎疾患は結核後遺症86例, 肺炎腫19例, 間質性肺炎9例, 肺癌6例, 他11例であった。肺機能は%肺活量39.5%, 1秒率65.2%, 空気下の動脈血ガスはPao₂63.3torr, Paco₂53.5torr, pH7.38であった。安静時において同調酸素吸入により連続吸入と同様に酸素化が改善し、同調率は92.6%であった。通常速度の6分歩行後6MD253m, RPE13でSpO₂は97.9%から89.9%に, Pao₂は71.2torrに低下したが許容し得る範囲だと思われた。一方RAでの6分歩行試験施行40例では6MD315m, RPE14, SpO₂は88.1%から82.7%に, Pao₂は64.0torrから49.1torrに低下した。また12分歩行試験施行26例では12MD694m, RPE14, SpO₂は93.8%から83.8%に, Pao₂は67.7torrから53.9torrに低下した。どの負荷試験でもDODS携帯下と較べて有意に酸素化が悪く、脈拍数の増加、Borg Scaleの増加がみられた。

【結論】呼吸同調型携帯酸素は、在宅酸素療法において有用な役割を担うと思われた。また導入の際にはDODS携帯下の通常速度の6分歩行試験が酸素化、呼吸困難度、運動耐容能の評価に役立つと思われた。

C-I-16

サルコイドーシスおよび過敏性肺臓炎患者における血中可溶性ICAM-1測定の有用性について

○重原克則¹⁾、四十坊典晴²⁾、今井浩三³⁾、阿部庄作²⁾ (結核予防会北海道支部¹⁾、札幌医科大学第三内科²⁾、同第一内科³⁾)

【目的】サルコイドーシス(以下、サ症)および過敏性肺臓炎(以下、HP)患者における血中可溶性ICAM-1を測定し、各種臨床上の指標と比較検討した。【方法】組織学的に確診されたサ症患者62名(男性30名、女性32名)とHPの診断基準を満たす13名(男性8名、女性5名)を対象とした。健常者として48名を対象とした。可溶性ICAM-1の測定はICAM-1に対する2種の異なるモノクローナル抗体HA58とCL207を用いたサンドイッチELISA法によって測定した。1UはICAM-1精製抗原2ngに相当する。【結果】血中可溶性ICAM-1の値はサ症患者 62.5 ± 4.2 (Mean \pm SEM) U/ml、HP患者 108.2 ± 27.6 U/ml、健常者 50.9 ± 1.8 U/mlとサ症($p < 0.05$)とHP患者($p < 0.01$)で健常者と比較し有意な上昇を認めた。また、サ症においてはstageがすすむほど上昇する傾向を認めた。各種臨床上の指標との検討では、サ症では、Gaシンチで肺野に取り込みのある群(84.4 ± 11.0 U/ml)は取り込みのない群(47.3 ± 2.8 U/ml)に比較し有意な上昇を認めた($p < 0.01$)。また、胸部CT上の粒状影、血管気管支壁肥厚等の所見のgradeともよく相関した。一方、HP患者においては可溶性ICAM-1値は%DLcoと有意な負の相関($r = -0.70$)をまた、A-aDO₂とは有意な正の相関($r = 0.66$)を認め、HPにおける重症度をよく反映していた。【考察】血中可溶性ICAM-1はサ症やHPにおいて臨床的活性や重症度をよく反映し、有用な指標となりえる。

C-I-17

結核性遺残空洞に発症する肺アスペルギルス症の診断について

○佐伯 篤・小川賢二・本多康希・安藤隆之・大石尚史・笹本基秀・原 通廣・三輪太郎(国立療養所東名古屋病院)
高木健三(名古屋大学医学部第二内科)

【目的】結核性遺残空洞にアスペルギルス症の発症を疑った場合、どのような症例を治療対象と診断するかを過程を検討した。【対象】1994年4月より1995年3月までの1年間に当院に受診した外来または入院の結核性遺残空洞を有する患者のうち、空洞に変化を認め、アスペルギルス症が疑われ、なおかつ抗真菌剤による治療歴のない21例(A群)を対象とした。喀痰培養および免疫学的診断法の対照群として、画像上安定した空洞を有する14例(B群)と非空洞性の肺疾患17例(C群)を対象とした。【方法】(1)画像所見による分類：A群のうち菌球像を呈するものをFB(Fungus ball)、空洞壁の不整肥厚を認めたものをMT(Mural thickness)とした。(2)オクタロニー法により*Aspergillus fumigatus*に対する血清沈降抗体の測定(3)血清中のパストレックス-アスペルギルスの測定(4)喀痰中のパストレックス-アスペルギルスの測定：1+~3+の3段階評価(5)喀痰中のアスペルギルスの培養【結果】A群において21例中12例を治療対象群(診断陽性群)とした。12例中FBが2例、MTが7例、FBとMTの混合型が2例だった。残りの9例(診断陰性群)の中にもMTとしたものが4例あった。診断陽性群12例中、喀痰培養陽性が9例(75%)、沈降抗体陽性が8例(67%)、診断陰性群9例では喀痰培養陽性が2例あった。血清中パストレックスは全例で陰性。喀痰中パストレックスは12例全例とも陽性で3+だった。しかし診断陰性群9例中でも4例で3+、2例で2+だった。B群14例では、喀痰培養陽性が1例、喀痰中パストレックス陽性が5例、このうち3+が2例、2+が1例、1+が2例だった。C群17例では、喀痰培養は全例で陰性、喀痰中パストレックスは6例で陽性、このうち3+が1例、2+が3例、1+が2例だった。【考察】菌球像を認めない症例では、画像だけで診断するのは困難だった。診断には喀痰培養、沈降抗体に加えて、喀痰中パストレックスが有用だった。喀痰中パストレックスは感度はよいが、特異度に問題があった。しかし、半定量することにより、喀痰培養に近い有用性があると考えられた。

C-I-18

PCR法による臨床検体からの抗酸菌迅速検出

○鈴木克洋・松本久子・露口一成・新実彰男・田中栄作・村山尚子・網谷良一・久世文幸(京都大胸部疾患研感染・炎症)

<目的>PCR法(アンプリコア)による結核菌並びにM. avium complex (MAC)の臨床検体からの迅速検出の有用性を検討した。<方法>平成7年6月以降当院を受診した患者の中で画像上肺抗酸菌感染が疑われた31症例の37検体(気管支洗浄液17、喀痰9、胃液6、切除肺病巣1)を対象とした。全ての検体はキットの説明書に従い前処理、PCRによるDNAの増幅、特異的プローブによる結核菌とMACの検出を行った。全ての検体は同時に通常の塗抹・培養検査も実施した。培養後の抗酸菌の同定はDNAプローブ法(アキュプローブ)を用いた。肺結核症の診断は結核菌の培養法での検出か臨床経過を総合的に判断して行った。結核性胸膜炎の診断は胸水中のADAが50以上で細胞の多数が成熟リンパ球であり抗結核薬の投与で胸水の改善が認められた場合に行った。MACに関しては同時検体の培養結果とPCRの結果との比較を行った。<結果>肺結核症もしくは結核性胸膜炎と診断された症例の13検体中PCR陽性5検体、陰性8検体であった。また同時検体培養法でMACが検出された7検体中PCR陽性5検体、陰性2検体であった。最終的に抗酸菌感染が否定された症例17検体では全てPCR陰性であった。検体を気管支洗浄液に限ると肺結核症と診断された2症例は両者PCR陽性、また同時検体の培養法でMAC陽性であった6検体中PCR陽性4検体、陰性2検体であった。<考察>今回の検討では偽陽性は全くなく特異度は100%であったが、感度は50%と既存の報告よりかなり低い結果となった。しかし検体を気管支洗浄液に限ると感度は75%に上昇した。検体の選択や前処理法の工夫がさらに必要であると思われる。症例を追加してさらに検討し、PCR法の臨床的位置付けを考察する予定である。

C-I-19

結核菌DNA増幅キットによる喀痰の結核菌検査成績について

○岸田一則 鶴岡佳久 水口康雄(千葉県衛生研究所)

【目的】近年、PCR法を用いた臨床検体からの結核菌DNA検索が行なわれているが、各施設ごとに独自の方法がとられているため臨床検査では応用しにくい等の問題が指摘されている。今回PCR法を利用したDNA増幅検出キット(アンプリコア:日本ロシュ)が開発されたので、われわれは、喀痰から結核菌DNAを検出し、培養法による成績と比較し、その有用性を検討した。

【方法】千葉県内の医療機関受診者の喀痰85検体を検査材料とした。検体はチールネルゼン法による塗抹鏡検、3%小川培地による培養法を実施した後、アンプリコアで検査した。

【結果】85検体中結核菌培養陽性は17例(20%)アンプリコア陽性は22例(26%)であった。両者の成績が一致しなかったのは7例(8%)で、培養陰性でアンプリコア陽性例は6例(7%)、喀痰中の反応阻害物質によると考えられる培養陽性アンプリコア陰性例は1例(1.2%)であった。培養陰性でアンプリコア陽性の6例は、培地融解による培養不能1例、化学療法中の患者喀痰5例であった。PCRで問題となる偽陽性と考えられた例はなく、本キットで使用されているUNGによるキャリアオーバー防止が有効であったと考えられる。

【考察】アンプリコアは、感度は培養法とほぼ同等であり、偽陽性が少なく、迅速性に優れるが、反応が阻害される場合があるので塗抹検査や培養法と併用することで有用性が高いと考えられた。本キットでは、化学療法で菌が分離されなくなった後、1~6ヵ月の期間陽性を示す例があり、死菌であるのか、小川培地に培養困難な薬剤耐性菌であるのか今後検討が必要である。

【謝辞】喀痰の採材等本研究に協力頂いた結核予防会千葉県支部の皆様へ深謝致します。

C-I-20

当院におけるPCR法による抗酸菌の迅速診断についての臨床的検討

○山口理世 大西 尚 多田公英 富岡洋海
桜井稔泰 坂本廣子 岩崎博信 中井 準
(西神戸医療センター 呼吸器科)

〔目的〕近年、PCR法による抗酸菌の迅速診断が普及し、当院でも本年2月より喀痰・胸水・気管支洗浄液・髄液・肺穿刺液等の各検体に対し、PCR法による迅速診断を行ってきた。実際の臨床での有用性を考える上で現時点での検査成績を検討した。

〔方法〕当院で、本年2月以降、10月までにPCR法を用いて迅速診断を行った喀痰・胸水・気管支洗浄液・髄液・肺穿刺液等の各検体について従来法との一致率について検討した。〔結果〕PCR法でM. Tbcが陽性となった検体は喀痰では89例中22例、胸水では32例中1例、気管支洗浄液では3例、肺穿刺液で3例中1例であった。そのうち、喀痰8例については培養後の同定検査結果と一致、2例は塗抹・培養とも菌が検出されず、胸水の1例については一致、気管支洗浄液の3例中、1例は一致、1例は検出されず、肺穿刺液での1例では菌は検出されなかった。培養陽性でPCR陰性であった例は喀痰では2例、胸水では4例、気管支洗浄液では2例であった。

〔考察〕当院ではPCR法による迅速診断を開始してからまだ8カ月であり、手技的にも試行錯誤の段階である。特に胸水について培養陽性例でのPCR陰性例が多かった。しかし、PCR法によってのみ診断し、治療が奏効した症例もあった。今後さらに検出率を高め、また、偽陽性、偽陰性症例についても検討していく必要があると考えられた。

C-I-21

遺伝子増幅法による結核菌検出と従来抗酸菌培養法との比較

○石原俊樹、樋口武史、丸井洋二、榎野富彌、山中正彰、螺良英郎
(結核予防会大阪府支部大阪病院)

〔目的、方法〕結核菌検出のため、遺伝子増幅法(MTD法、PCR法)と従来抗酸菌培養法との、同一検体(喀痰、胸水、BALF)を用いての比較検討を行った。〔結果〕培養法とMTD法との比較では、総検体数100例中74例(74%)で結果が一致(両者とも陽性20例、両者とも陰性54例)したが、MTD陽性培養陰性が24例(24%)存在し、そのうち22例が臨床的に結核性疾患と診断されたが、2例(2%)は非結核性疾患であった。PCR法との比較においても、総検体数221例中162例(73%)で結果が一致し、PCR陽性培養陰性が55例(25%)、PCR陰性培養陽性が4例(2%)とほぼ同様の結果が得られた。〔考察、結論〕MTD、PCR両法とも感度において抗酸菌培養法をはるかに凌いでいたが、その臨床的有用性については問題もあるので、それらの点を考察する。

C-I-22

結核病棟の入院管理における結核菌迅速診断法の有用性についての検討

○小林信之・豊田恵美子・高原 誠・田川 漢子・鈴木恒雄・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】結核病棟は、排菌患者を排菌している期間だけ入院させるのが本来の目的であり、PZAを加えた近代的短期化療が主流となる時代において、不必要な長期入院や活動性肺結核でない患者の入院は極力避けるべきであろう。今回我々は、結核病棟の入院管理という点で、肺結核症の早期鑑別および菌陰性化の早期診断における、迅速診断法の有用性について検討した。【方法】活動性肺結核(疑い)として当センター結核病棟に入院した過去半年間の患者を対象に、入院時の喀痰について、結核菌のrRNAを増幅するGen-Probe *M. tuberculosis* Direct Test(MTD)をBMLに依頼して行い、塗抹培養の結果と比較した。また、化学療法後の喀痰についても同様に検討した。さらに、同一の喀痰検体について、MTDのほかに、PCRを利用した抗酸菌DNA検出法(アンプリコア)により菌検出を試み、両法の有用性について比較検討した。

【結果】結核病棟入院時にMTDを施行した147例のうち、結核菌培養陽性(小川培地)でMTD陽性は93例、培養陰性MTD陰性は43例で、一致率は92.5%であった。培養陰性MTD陽性は2例(うち1例はMAC症)で、培養陽性MTD陰性は9例(すべて塗抹陰性で、培養では1-100コロニー)であった。培養、MTDとも陰性例のうち非定型抗酸菌症は17例で、そのうち8例はアンプリコアによりMAC症と診断された。また、塗抹陰性となった時点でMTDを施行し、MTD陰性の場合には殆どが培養陰性であり、培養結果を待たずに退院可能と思われた。さらに、MTDとアンプリコアを同一の喀痰で施行した53例中、両者の結果が一致しなかった例は4検体のみであり、結核菌検出の感度、特異性については両法ほぼ同等と思われた。

【考察】結核症の迅速診断法(MTD)は、入院時に結核症の診断を確定し、特に活動性結核でないという診断や、アンプリコアと組み合わせることでMAC症の迅速診断に有用であるが、時にMTDが偽陰性にすることもある。また、化学療法後に塗抹陰性でMTD陰性の場合、退院可能で入院期間を短縮できると思われる。

以上のごとく、結核病棟の入院患者を効率よく管理するうえで、迅速診断法は有用である。

C-I-23

MTD法による肺結核の迅速診断法の検討

○岸 不盡彌・鎌田有珠・網島 優・別役智子・室谷光治・佐藤俊二(国立療養所札幌南病院内科)
今井直木(同検査科)

【目的】肺結核患者における初回入院時喀痰検査ではしばしば排菌の有無が確認されないことがあり、また近年非定型抗酸菌症の増加も見られるため、排菌状況の早期診断が必要とされている。MTD法は結核菌のrRNAを増幅することにより、容易に結核菌の存在を判定することが出来る。そこで当院における初回入院時肺結核患者の喀痰検査で、塗抹、培養検査と同時にMTD法を施行し、その臨床的有用性を検討した。

【方法】1995年1月から同年8月末までに当院に入院した肺結核新規入院患者157名を対象とした。入院当初の喀痰について、従来の塗抹(蛍光染色)、培養検査と同時にMTD法を施行し、比較検討した。MTD法は、喀痰にNaOHを加えて液化化した培養液の一部をミキサーで攪拌し、リン酸緩衝液を添加した遠心沈渣液を-45℃で凍結保存し、使用時に解凍し測定した。

【結果】(1)入院時塗抹陽性患者は54名、陰性は103名であった。塗抹陽性患者のうち培養陽性患者は53名、塗抹陰性患者のうち培養陽性患者は28名であった。(2)塗抹陽性患者54名中MTD法陽性患者は41名、塗抹陰性患者103名中MTD法陽性患者は34名(33%)であった。MTD法の結核菌に対する感度は97.6%、特異度は67.0%であった。(3)培養陽性患者81名中MTD法陽性患者は65名、培養陰性患者76名中MTD法陽性患者は8名(11%)であった。MTD法の結核菌に対する感度は94.2%、特異度は89.5%であった。(4)抹陽性患者のDDH法による菌種同定では、結核菌41名、非定型抗酸菌群12名で、内訳はM. avium 7名、M. kansasii 5名であった。

【結語】当院における新規入院肺結核患者157名の入院時喀痰検査で、MTD法の結核菌に対する感度は97.6%、特異度は67.0%で、本法は迅速診断として有用と考えられた。

C-I-24

抗酸菌迅速検査法 (MTD および
AMPLICOR MYCOBACTERIUM)

の臨床評価

○一山 智、下方 薫 (名古屋大1内)
飯沼由嗣、矢守貞昭 (国療中部病院)

【目的】喀痰よりの抗酸菌迅速検査法 (MTD および AMPLICOR) の検出感度と特異度を調べ、臨床的有用性を検討すること。【方法】国立療養所中部病院呼吸器科に入院中の結核および非結核の患者170名より得られた喀痰422検体を用いた。上記2法の迅速検査法に加えて、標準法として蛍光塗抹法と液体培養 SeptiChek法を行なった。臨床診断はカルテを参照して行なった。【結果】422検体のうち89検体が塗抹陽性、137検体 (TB 121, MAC 14, その他の抗酸菌 2) が培養陽性であった。培養結果を基準にするとMTDの感度は100%、特異度は90.1%であった。AMPLICORでは感度97.8%、特異度87.0%であった。培養陰性で迅速法陽性の検体についてカルテを調べ、既往に排菌を認める例を真の陽性とすれば、迅速法2法の特異度はそれぞれ99.3%、98.9%となった。2法の検査結果の一致率は98.7%であった。またコンタミネーションなどによる明かな偽陽性はいずれの検査法においても認めなかった。【考察】抗酸菌迅速検査法はいずれも優れた感度と特異度を有しており、日常検査に有用であると考えられた。従来検査法との併用については、迅速法の不一致例 (とくに培養陰性で迅速法陽性) の解釈だけでなく、コストの面からも臨床側と検査側の議論が必要であろう。

C-I-25

小範囲の陰影を呈し肺抗酸菌症が疑われた症例に対するPCR法による診断

○菊池典雄¹ 渡辺励子¹ 大森繁成² 猪狩英俊²
坂井康郎³ (千葉市立海浜病院¹ 千葉大学呼吸器科² 三菱油化ビーシーエル³)

【目的】学会分類で、病巣の範囲1と一部は病巣の範囲2の小範囲陰影で肺抗酸菌症の疑われる症例の臨床検体 (主に気管支鏡検体) に対してPCR法による抗酸菌同定を施行し、従来の培養同定結果と比較検討した。

【対象と方法】対象は51例 (範囲1: 44例、範囲2: 7例) より得られた57検体 (気管支鏡検体47、胸水は除いた。) で、症例の内訳は最終的な総合診断で、結核菌検出例14例、肺結核治療の診断例2例、非定型抗酸菌 (AM) 症8例、AM検出例5例、肺癌5例、中皮腫1例、その他16例である。PCRはdna j遺伝子を増幅し、種特異的なオリゴヌクレオチドプローブを用いたドットハイブリゼーションで *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* の4菌種の抗酸菌を同定した。

【結果】1) 57検体中14検体でPCR法により抗酸菌が陽性であった。菌種別の菌陽性例 (PCR/従来法) は、*M. tuberculosis*: 9/8、*M. avium*: 2/7、*M. intracellulare*: 2/3、*M. kansasii*: 0/0であった。2) PCR法と従来法の一致状況は、全体では一致は11件、不一致は9件であり、*M. tuberculosis* においては一致が7件、PCR陽性・従来法陰性が2件、PCR陰性・従来法陽性が1件、菌名不一致が1件であった。3) *M. tuberculosis* のPCRのみ陽性の3例中1例のみが治療を要し、PCR陰性・従来法陽性の1例 (検体は喀痰) は治療を要した。なお治療的診断の2例はともに陰性であった。4) AM症8例中4例がPCR陽性であり、従来法のみ陽性は3例であった。5) 従来法のみで少数のAMが検出された症例は4例であった。6) その他 (菌陰性例) にはクラリスロマイシンなどの抗生剤で陰影の改善がみられた症例が多かった。

【考察】PCRは小範囲陰影を呈した肺抗酸菌症の迅速診断には有用であることも多いが、従来法にとってかわるべきものではない。PCRのみ陽性の症例の臨床的意義は不明である。

C-I-26

喀痰以外の呼吸器検体における polymerase chain reaction 法を用いた抗酸菌症診断

自治医科大学呼吸器内科

○渋谷泰寛、小林 淳、菅間康夫、北村 諭

【目的】 喀痰以外の呼吸器検体に polymerase chain reaction (PCR)法を用いて抗酸菌症の診断を行い、その有用性・結果解釈上の注意点などについて検討した。

【対象・方法】 1992年10月から1995年5月までの間に当科で採取した喀痰以外の呼吸器検体(気管支鏡検体・胸水など)794検体について検討した。検体保存は 0°C で行い、蒸留水に一度洗浄後に検査を行った。PCR法は、アンプリコア™マイコバクテリウム(日本ロシユ)を用いて指定の方法で実施した。気管支鏡検体 (brushing, washing, pumping 液, 気管内採痰) について

Mycobacterium tuberculosis complex, *M. avium*, *M. intracellulare* の DNA を検索した。同時に抗酸菌塗抹培養検査を行いPCR法の結果と対比した。

【結果・考察】 全検体の陽性率は塗抹 0.6%、培養 4.0%、PCR 3.8%で培養・PCR間に差はなかった。塗抹陽性例では全例 PCR 陽性であった。一方、塗抹陰性例 (n=789) では PCR 陽性が 25 例あった。培養陽性 (n=32) のうち PCR 陽性は 24 例で、感度 75%、特異度 98.6%であった。PCR 法の検体別陽性率は brushing 3.4%、washing 5.1%、pumping 液 1.5%、胸水 2.3%であった。また、培養・PCR 結果解離例が 14 例存在した。

【結論】 PCR 法は、培養と比較した場合、特異度はよいが感度が良好とはいえない。しかし、塗抹陰性の症例に対して結核症の早期診断への有用性が期待される。今後は、結果解離症例の詳細の検討(臨床所見との対比・気管支鏡による汚染の可能性)、培養陽性のみならず臨床的診断を含めた総合的な検討を行い、感度・特異度の検討を行う予定である。

C-I-27

PCR法による各種パラフィン包埋臨床検体からの抗酸菌の検出に関する検討

○揚 兵、古賀宏延、大野秀明、小川和彦、福田美穂、宮本潤子、平 和茂、平沼洋一、朝野和典、田代隆良、河野 茂、原 耕平(長崎大医2内)

(目的) リンパ節をはじめとする各種組織における結核症の診断は、乾酪壊死や肉芽形成像などの病理学的所見でなされることが多いが、実際に菌が観察できた例は極めて少ない。また近年、非定型抗酸菌感染症の増加が報告されているが、病理組織所見のみからでは結核菌による感染症か、非定型抗酸菌によるものなのかの鑑別は困難で、培養結果を待たなければならない。今回、私たちはリンパ節などの各種組織における抗酸菌感染症に対し、PCR法を用いた診断および起因菌の同定に関して、すでにパラフィン包埋された検体を使用して検討した。

(対象および方法) 病理学的に結核性リンパ節炎と診断された患者より得られたリンパ節10検体、ならびに肺結核あるいは肺結核腫と診断された肺組織5検体のパラフィン包埋標本を対象とした。各標本より5μmの厚さの切片を5~10枚作成し、脱パラフィン処理後ミキサーにて組織をホモジネートし、フェノール・クロロフォルム法によりDNAを抽出しPCRに供した。Primerは抗酸菌に共通の16SrRNA geneを検出するもの他に、結核菌群に特異的なprotein antigen b gene (Pab)およびIS6110を検出するものを使用して計3種のPCRを行い、PCR法の結果と病理組織所見、臨床的背景とを比較検討した。またPCR陽性例については結核性か非結核性かを区別するために、すでに橋本らが報告した方法を用い、非結核性のものについてはMACもしくはnon-MACとを鑑別した。

(結果) 結核性リンパ節炎と診断されたリンパ節においては、全例乾酪壊死などを認めたが、PCR法では6例(60%)のみが3種類すべてのPCR法で陽性であり、一方他の4例ではすべて陰性であった。また肺組織においてはほぼPCRが陽性で結核菌と同定されたが、中には肺結核腫と診断された症例で、PCR法によりMACが原因菌と判明した例が1例みられた。

(考察) 今回の検討では、特に結核性リンパ節炎において、PCR法での陽性率が約60%程度と予想を下回る結果であった。陽性例と陰性例における臨床的背景として、陰性例では発症から生検までの期間が数ヶ月と長期間にわたる例が多くみられたことから、早期の生検組織を用いた遺伝子診断が必要であると思われた。

C-I-28

抗酸菌検出に対する気管支洗浄液と胃液の比較
—特に、気管支鏡の抗酸菌汚染の経験を踏まえて—

○平岡仁志・藤原寛樹・平田篤子・山井庸扶・
本村一郎・奥山 俊・長尾光修・内山照雄
(獨協医科大学越谷病院呼吸器内科)

〔目的〕TB診断に対し、気管支鏡の有用性が報告される一方、気管支鏡の抗酸菌汚染の報告も毎年各施設から継続している。当院でも汚染を経験し、対策を行ってきた。最近ではTB菌の遺伝子診断が可能となり、気管支洗浄液(L)も有用と報告されているが、洗浄不足では、抗酸菌汚染の生じる危険性が考えられる。そこで、過去に重視されていた胃液(G)に注目し、その有用性についてLと比較検討したので報告する。

〔方法〕94年以後95年6月末までに、当院でTBが疑われ、喀痰排出困難な症例で、Gと、気管支鏡(特にL)が並行して行われた、59症例を対象に、特に培養個数に注目して検討した。

〔結果〕59症例中、抗酸菌検出は15例(M.Tbc:12, M. Kansasii:2, MAC:1)、そのうち14例は、塗沫陰性培養陽性で、1例のみ気管支鏡後の喀痰が塗沫陽性培養陽性であった。培養個数でG=L; 9例(気管支鏡後の喀痰が塗沫陽性培養陽性; 1例)で、両者の培養個数はほぼ同等であった。一方、Gのみ陽性; 2例、Lのみ陽性; 4例であった。なお、気管支鏡(5本)の各部位について、PCRでTB菌汚染を検討したが、全検体で陰性であった。

〔考察〕気管支鏡の抗酸菌汚染は、少なくとも全国15施設以上で経験されている。当院の経験では、汚染には2種類の状況があり、洗浄、消毒が不十分であった時期には、患者からの抗酸菌による汚染が考えられ、汚染対策後には、水道蛇口に存在するM. Gordnaeなどが問題であった。結核病学会予防委員会から気管支鏡検査による排菌例の扱いについて勧告(結核; VOL, 69, 8, 535-536)がなされていることも銘記すべきである。特に、遺伝子診断に於けるLは、潜在的に誤診の危険性を有している事に留意すべきである。TBの細菌学的診断率向上は、薬剤耐性菌の点からも考慮されるべきであり、汚染の可能性の無いGは、再評価される必要がある。

〔結語〕GとLは、抗酸菌診断に、ほぼ同等の意義であった事から、Lに先立ってGを行うべきと考える。また、Lも有用ではあるが、抗酸菌汚染の生じる危険性があり、画像診断などとの総合診断が必要である。

C-I-29

気管支鏡検査時汚染の核酸増幅法による検討

○井上 修一 倉島 篤行
(国立療養所東京病院呼吸器科)

＜目的＞ 結核菌および非定型抗酸菌の検出には、主に塗沫検査と培養検査がおこなわれている。近年、核酸増幅法が抗酸菌検索に導入されつつあるが、その臨床評価は未だ確立してはいない。実際の臨床では、その高い感度を期待して診断困難例の気管支洗浄液などに利用されている。しかし、気管支鏡に付随する汚染の問題もたかまじり診断に混乱をもたらす恐れもある。今回我々は、気管支鏡検査前より気管支鏡使用後までの鉗子通過水、検査当日の水道水などを従来の抗酸菌検査法と核酸増幅法を使った検査法とで行い、核酸増幅法による結果の臨床的信頼性について検討した。

＜方法＞ 当院の結核・非定型抗酸菌症を含む種々の疾患18例の気管支鏡検査時に1症例につき①うがい水②気管支鏡施行前の滅菌水③気管支鏡施行直後の水道水④当院のルーチン洗浄後の滅菌水を鉗子孔より通したものを、検査当日の水道水、洗浄操作に使用した滅菌水、自動洗浄器にて洗浄後の洗浄水を検体とし104例にて検討した。検体は従来法(塗沫蛍光法、小川培地にての培養法)とPCR法にマイクロエルプレートハイブリダイゼーション法を併用したアンプリコアマイコバクテリウム(以下アンプリコア)にて行った。

＜結果＞ 従来法にて以下の結果をえた。

4W培養陽性: 結核菌 1検体
非定型抗酸菌 1検体
8W培養陽性: 結核菌 2検体
非定型抗酸菌 5検体

アンプリコアは現在分析中、培養陽性の非定型抗酸菌は同定中であり、その結果について考察予定である。

C-I-30

抗cord factor抗体はミコール酸を認識する

○潘 炯偉・韓 由紀・藤原永年・岡 史朗・
矢野郁也
(大阪市立大学医学部細菌学教室)

結核患者血清中に検出される抗cord factor (trehalose 6,6'-dimycolate) IgG抗体は排菌陽性(及び陰性)患者の診断に高い感度と特異性を有し、結核の新しい血清学的診断法として利用されつつあるが、この抗体が認識するエピトープの解析は全く行われていない。一方この抗体を検出するためのELISA法では人型結核菌から抽出精製したcord factorの反応性が最も高く、ミコール酸種の異なる合成品や人型結核菌以外の抗酸菌から抽出したcord factorでは反応性が低下することから抗体との反応にミコール酸の構造が重要と考えられた。抗cord factor抗体がどの構造部分(糖又はミコール酸)を認識するかを明らかにして反応機構を解明すると共に実用面でもより感度及び特異性の高い抗原を調製する目的で、結核患者(人型菌排菌陽性)及びMAC患者(*M. avium*排菌陽性)の血清について種々の抗酸菌cord factor、sulfolipid及び単離したミコール酸subclass等を抗原として反応性を比較検討した。IgG ELISAは抗原量0.63~40 µg/well、血清希釈度40~640倍の範囲で解析を行い、各患者血清の各抗原に対する反応性を詳細に解析した。その結果、*M. tuberculosis*排菌陽性結核患者の血清は*M. tuberculosis*より抽出単離したcord factorに高い反応性を示したのに対して、*M. avium* cord factorには低い反応性を示した。一方、*M. avium*排菌陽性抗酸菌症患者の血清は*M. avium* cord factorに高い反応性を示したのに対して*M. tuberculosis* cord factorには低い反応性を示した。このことから、患者血清中の抗体はcord factor中の特定subclassのミコール酸を認識している可能性が考えられたため、ミコール酸を単離してそのメチルエステルを抗原として反応させたところ、結核患者(*M. tuberculosis*排菌陽性)血清は人型結核菌の三つのsubclass(α, methoxy及びketo)mycolic acidのうちmethoxy mycolic acidに高い反応性を示し、methoxy>>α>>ketoの順に反応性が低下することが明らかとなった。即ちcord factor抗体は、cord factor中のmethoxy mycolic acidに対して高い親和性を有し、特異的に反応することが判明した。このことは家兎を各cord factorで免疫して得た抗体でも同様で、さらに吸収実験の結果からも抗cord factor抗体はミコール酸を認識することが明らかとなった。

C-I-31

Cord factorを用いた非定型抗酸菌症の血清学的診断法におけるdot ELISA法の検討

○韓由紀・藤次京子・潘炯偉・丸本一彰*・矢野郁也
(大阪市立大学医学部細菌学教室
*日本バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社)

〔目的〕結核菌及び類縁抗酸菌に特徴的な細胞壁成分であるcord factor(trehalose 6,6,-di-mycolate, TDM)に対する抗体が、結核患者血清中において健康人に比べて有意に上昇し、plate ELISA法による抗cord factor抗体価の測定が結核の迅速診断に有用であるだけでなく、PVDF(polyvinylidene difluoride)膜を用いたより簡便なdot ELISA法もplate法と同等に結核の診断に有用であることは既に報告している。今回は結核と並みAIDSの合併症として注目されている非定型抗酸菌症のPVDF膜を用いた血清診断法について検討した。

〔方法〕人型結核菌*Mycobacterium tuberculosis* AOYAMA株、非定型抗酸菌*Mycobacterium intracellulare*の各菌は定法に従い培養し、菌体を超音波破碎後、chloroform-methanol混合液で脂質を抽出し、粗脂質をTLCを用いて分離しTDMを精製単離した。またMACの標準菌株よりGPLを抽出して精製し、FAB/MS分析で血清型を確認した。これらの抗原脂質は、chloroform-methanol溶液に溶解し、0.5~2 µgをPVDF膜上に0.8mmのdotとなるようにspotした。非定型抗酸菌症患者からの分離菌はDDHキットを用いたDNA hybridization法によりMAC菌であることを判定後、TLCおよびFAB/MS分析により血清型を判定した。患者血清は200~1600倍に希釈し、抗原と反応させた後alkaliphosphataseラベルの抗ヒトIgGヒツジ抗体を2次抗体として発色させた。

〔結果と考察〕非定型抗酸菌症患者血清は*M. intracellulare*由来のTDMと抗原量0.5~2 µgの範囲で反応し、positiveの発色を呈した。しかし血清の希釈倍率200~1600倍の範囲では希釈倍率による差は認められなかった。これは非定型抗酸菌症患者血清中の抗TDM抗体価が人型結核患者のcaseに比べ遥かに高くなっているためと考えられる。plate ELISA法による抗cord factor抗体価の測定の場合でも、人型菌感染結核の血清診断法に比べて遥かに高い血清希釈倍率(1280~5120倍)でもcontrol血清に比べ有意に高値を示した。*M. tuberculosis*のTDMに対する非定型抗酸菌症患者の血清は高抗体価を示すgroupと反応を示さないgroupに分かれたが、これらはplate ELISA法による結果と一致した。またhealthy control血清は何れの場合もnegativeであった。*M. tuberculosis*と*M. intracellulare*のcord factorとのPVDF膜ELISAの反応性の違いから、またGPL抗原とのPVDF膜ELISAの反応性によりMAC症の血清学的診断が可能になると考えられる。

C-I-32

結核菌青山B株のCord factor(CF)を抗原としたDot Blot ELISA法による結核患者の抗CF抗体検出率の検討

○佐藤^{さとう}紘^{こう}二・片山透(国立療養所東京病院), 丸本一彰・大林貞由美(日本バイオラッドラボラトリーズ) 矢野郁也(大阪市立大学医学部)

[目的] 結核菌の細胞壁成分であるCord factorを抗原とした抗CF抗体が結核患者に存在し、それは血清診断に有用であることが既に報告されている(矢野郁也、他)。そこで結核菌青山B株のCFを抗原とした場合の血清中の抗CF抗体陽性率を、多数の臨床検体について検討し、その検出がどの程度まで可能なのかを知ることが目的とした。

[方法] 青山B株のCFを抗原として用い、バイオ・ラッド社製PVDF膜をプロット用膜とした。次に、結核患者の被検血清を200倍希釈し、37℃で1時間反応させた後、家兎抗ヒトIgGアルカリフォスファターゼ標識抗体を加え、室温で30分反応させ、洗浄後BCIPおよびNBTを基質として加え、その後の発色を観察するDot Blot ELISA法によって検討した。判定は発色の程度によって行った。

[結果] イムノプロット法でも強度発色のものから弱い発色、更には全く発色のないものまで種々の程度がみられたので、確実な陽性例だけを採り上げることを目的として、今回の判定は-及び土群、+群と2+群の3群に分けて検討した。1か月目では順次各々36.4%、27.3%、36.3%、2か月目は22.2%、22.2%および55.6%、6か月以上の群では33.3%、40.0%、26.7%であった。即ち結核患者血清の全てが必ずしも陽性反応を示したわけではないが、経過中ほぼ60から75%の抗CF抗体陽性率がみられた。

[考察と結論] PVDF膜を用いたDot Blot ELISA法は、土判定例をどう扱うか問題もあるが、簡便法として有用と思われる。しかし、当検討で抗体陽性率が60%から75%程度であったことから考えると、更に高感度の抗原が必要になる。従来矢野は患者血清には各種TDMに対して反応性の異なる少なくとも2種以上の抗体が産生されており、結核菌も抗原的には不均一であると推測している。このことを考慮すると、これだけでは診断にとって不十分な抗体陽性率の値ではあるが、青山B株のCFを抗原とした場合、今回の結果は妥当な抗CF抗体陽性率であるのかもしれない。

C-I-33

抗TDM抗体及び抗GPL抗体Plate ELISA法による結核及びMAC感染の血清学的鑑別診断

○藤次京子、韓由紀、潘炯偉、藤原永年、岡史朗、矢野郁也(大阪市立大・医・細菌) 岡本隆司、前倉亮治(国療刀根山病院)

Cord Factor (trehalose 6, 6'-dimycolate, TDM) は結核菌を始めとする各種抗酸菌細胞表面に存在する最も特徴的な成分で、抗酸性や疎水性に寄与するばかりでなく、宿主細胞と菌が最初に出会う成分であることから、病原因子としても、又、抗原物質としても重要な分子である。すでに我々は、結核患者血清中に抗TDM抗体が産生され、結核の血清学的診断に有用であることを報告してきたが、今回人型結核菌と非定型抗酸菌(MAC)感染とで各種TDMに対する血清抗体の反応性が明らかに異なることを見だし、更に、MACに特徴的なglycopeptidolipid (GPL) 抗原を併用することにより結核とMAC感染症の血清学的診断が可能であると考えられた。

[方法] cord factorは人型結核菌M.tuberculosis Aoyama B株又はM.intracellulareより既法に従い抽出し、Silica gelの薄層クロマトグラフィーにより純化精製した。TDMを水解後ミコール酸を抽出し、subclassに分離して各々を同定した。MAC血清型特異GPLはMAC菌体より抽出した脂質を弱アルカリ処理した後、アルカリ安定脂質を得、GPLを単離精製したのち糖鎖構造を決定した。ELISAには、各抗原糖脂質1.25~5.0 µg/wellで microplat をコートし、患者血清 80~5120 倍希釈で peroxidase ラベル抗ヒトIgGウサギ血清を二次抗体として用いることにより抗体価を測定した。

[結果と考察] 人型結核菌感染患者及びMAC患者から分離された抗酸菌は、DDHキットを用いたDNA hybridization法により菌種を同定し、さらにMAC菌株についてはGPLのTLC(及びFAB/MS)分析の結果から各血清型を同定した。40名のMAC患者及び20名の結核患者(培養陽性)の血清は、各々排出された菌のcord factorに高い反応性を示したのに対して、菌種の異なるcord factorに対しては低い反応性を示し、明らかな差が認められた。このことは、潘らが報告しているように抗TDM抗体が認識するcord factorのepitopeはミコール酸であることから理解される。MAC各血清型菌については血清型特異GPL抗原のELISA法を併用することにより、さらに確実的な診断が可能となるものと考えられる。

C-I-34

TB-GL抗体・LAM抗体を用いた肺結核症の血清診断

○前倉亮治、平賀 通、奥田好成、伊藤正巳、
小倉 剛
(国立療養所刀根山病院)

〔目的〕 Cord factor 抗体を用いた肺結核症血清診断の有用性について以前より報告してきた。今回は、Trehalose di-mycolata(TDM)を主成分とする糖脂質抗原を用いたTB-GL抗体測定キットが完成し、又、Lipoarabino-mannan(LAM)抗体測定キットを使用する機会が得られたので、これらのキットを用いた肺結核症血清診断の有用性について報告する。

〔方法〕 排菌陽性肺結核(TB+群)48例、排菌陰性肺結核(TB-群)21例、非定型抗酸菌症(AM群)20例、Control(C群)20例(肺炎7例、肺癌3例、結核後遺症5例、健常者3例、その他2例)を対象に、TB-GL抗体測定キット・LAM抗体測定キットを用いて、抗体価を測定した。判定は、TB-GLキットは、2U未満を陰性、2-4Uを弱陽性、4U以上を陽性とし、LAMキットは、(-)を陰性、(+)を弱陽性、(2+以上)を陽性とした。

〔結果〕各キットの陽性率は、以下の通りである。

	TB-GLキット		LAMキット	
	弱陽性	陽性	弱陽性	陽性
TB+群	17	69 =86%	44	38 =82%
TB-群	24	29 =53	38	33 =71
AM群	15	60 =75	20	30 =50
C群	5	0 =5	10	0 =10

両キットを用いた血清診断の陽性率は、どちらかの判定が陽性であるか、または、両者が弱陽性であれば陽性と判定すれば、TB+群 85%・TB-群 62%・AM群 85%・C群 0%となった。

〔考案〕肺結核患者の喀痰より分離された肺結核菌の細胞壁構成成分の組成は、多様である。また、肺結核患者の血清中には、各種細胞壁構成成分を抗原とする抗体が、産生されており、これら数種類の抗原を組み合わせて血清診断を構築してゆく必要がある。

〔結論〕TB-GL抗体測定キット・LAM抗体測定キットを併用することにより、肺結核症の血清診断は、より正確に有用な診断法になり得ると考えた。

C-I-35

MPB64軟膏を用いたパッチテスト法の基礎的検討

○芳賀伸治¹・山崎利雄¹・中村玲子²・河尻克秀²・本田育郎²・新沼佐代子²・永井定¹・戸井田一郎²(国立予研細菌¹・日本BCG研²)

〔目的〕MPB/T64は結核菌群に属する生菌が産生する抗原性の強い分泌型蛋白である。しかし、非結核抗酸菌やBCG Pasteur株などいくつかのBCG亜株ではこの蛋白を産生する遺伝子を持たず、この蛋白を産生しない。又この蛋白による遅延型皮内反応は生菌感動物にのみ発現し、死菌感動物では発現しない。以上の成績をふまえて、活動性結核の診断がパッチテスト法で実施可能か否かを実験動物を用いて検討したので報告する。〔方法〕モルモットの下腹部皮下にH37Rv 3×10⁶又は7×10⁶ CFUを注射した各群を、3週又は6週間飼育後、動物の横背部を抜毛、又は毛を注意深く刈り取りテストに用いた。MPB64軟膏の調製：基礎軟膏として親水軟膏1gにトラガカントゴム粉末0.04gを混ぜたものを用いた(室橋ら、結核35,794~1,960)。これにMPB64を15mg/PBS2ml加え瑪瑙の乳鉢でよく混合した。このMPB64軟膏を直径8mmのプラスチック製扁平容器内に約5μl塗り付けた後、動物にバンドエイドとビニールテープで固定した。MPB64の添加量を増減した軟膏も調製した。すなわちPBS2mlに含まれるMPB64を1/2,1/4,1/8,1/16,1/32と2倍,4倍にしたものである。パッチテストの判定は、貼付後24時間又は48時間目に剥がして軟膏を取り去り、直後及び剥がした後4日間毎日観察した。反応部位はデジタルカメラにて接写し電子ファイル化した。又皮膚の組織学的検討も行った。〔結果及び考察〕皮膚反応部位は扁平な硬結を含む発赤を主体とした反応であった。皮膚の組織学的検討では単核性細胞が増加していた。MPB64の添加濃度の検討では、いずれの濃度でも同様の反応を示し、高濃度にしても強い反応を惹起しなかったが、一方で1/16以下では無反応であった。毛を刈り取った部位の反応は明らかに抜毛部位より反応が弱く4倍量のMPB64を添加(100μg/反応部位)しても増強されなかったことから、MPB64が抜毛後の毛穴から効率よく皮膚に浸透することが示唆された。人に応用する場合はより効率の良い基材が必要なので現在その検討を行っている。経時的観察では、48時間貼付後に剥がし、さらに48時間目に判定するのが最良であった。以上の動物実験の成績から活動性結核の診断がパッチテスト法で可能と思われた。

C-I-36

MPB64を用いる結核診断法の検討：

ヒトにおける予備的研究

○中村玲子¹・芳賀伸治²・毛利昌史³・M.ベルモンテ⁴・河尻克秀¹・本田育郎¹・和田雅子³・永井定¹・戸井田一郎¹（日本BCG研¹・国立予研細菌²・国療東京病院³・フィリピン大学⁴・結核予防会結研³）

〔目的〕ツベルクリン反応は特異的かつ鋭敏な結核診断法であるが、BCGによる陽転や自然感染による免疫保持者を結核患者と区別することは出来ない。われわれは結核菌特異抗原MPB64を用いて、皮膚反応により結核患者を見出すことを目的としてパッチテストを開発中である。モルモットによる実験結果をふまえて行ったヒトにおける予備テストの結果を報告する。〔方法〕*Mycobacterium bovis* BCG (Tokyo 172)の培養上清より分離したMPB64を7.5mg/mlの抗原液とし、等量の親水軟膏(日本薬局方)と混ぜて抗原軟膏を作成した。これを約5 μ lとってプラスチックのカップに入れバンドエイドで内腕に貼付し、24～48時間後にとりはずす。さらに24～48時間後に出現する発赤をもって陽性又は陰性の判定を行った。発赤の大きさは判定には無関係とした。〔結果〕テスト人数：日本人 30人(結核患者 17人、健常者 13人)、フィリピン人98人(結核患者を含む外来及び入院患者 78人、結核患者接触健常者 20人)。日本人結核患者 17人中 パッチテスト陽性 9人(53%) 陰性 8人(47%) 日本人健常者 13人中 パッチテスト陽性 0人(0%) 陰性 13人(100%) フィリピン人患者 98人中 パッチテスト陽性 20人 弱陽性 23人 計43人(43.8%) 陰性 21人(21.4%) 結果不明(判定に來なかつた) 14人(14.3%) フィリピン人患者接触健常者 20人中 パッチテスト陽性 1人 (5%) 陰性 19人(95%)〔考察〕日本人の健常者で陽性が0%ということは、この方法が診断法として有望であることを示唆する。フィリピン人の結果は、患者の認定に疑問の点もあるので、日本人の結果と同列には考えられないが、ほぼ半数が陽性であることからパッチの抗原軟膏を改良する事により診断が確實になる可能性が考えられる。現在軟膏の成分を検討中である。

〈 一 般 演 題 〉

3月22日(金)第2日

- B-II-13~16 非定型抗酸菌症 I [14:05~14:45 B会場] 座長(名古屋大医第一内) 一山 智
- B-II-17~20 非定型抗酸菌症 II [14:50~15:30 B会場] 座長(国立療養所西新潟中央病)土屋 俊晶
- B-II-21~26 細菌 I [15:35~16:35 B会場] 座長(産業医科大微生物) 谷口 初美
- B-II-27~30 細菌 II [16:40~17:20 B会場] 座長(宮崎大農学部家畜微生物)後藤 義孝
- C-II-37~40 免疫 I [9:00~9:40 C会場] 座長(北海道大免疫科学研) 東 市郎
- C-II-41~45 免疫 II [9:45~10:35 C会場] 座長(新潟大医細菌) 光山 正雄
- C-II-46~48 肺外結核・特殊な結核Ⅲ
[10:40~11:10 C会場] 座長(国立療養所沖繩病) 久場 睦夫
- C-II-49~54 疫学・管理 I [14:05~15:05 C会場] 座長(京都府園部保健所) 下内 昭
- C-II-55~60 疫学・管理 II [15:10~16:10 C会場] 座長(千葉大保健管理センター)長尾 啓一
- C-II-61~66 予後・後遺症・病理解剖
[16:15~17:15 C会場] 座長(国立療養所南福岡病) 広瀬 隆士

B-II-13

パルスフィールドゲル電気泳動法による
Mycobacterium kansasii のゲノタイピング

○飯沼由嗣・矢守貞昭・高木憲生・大浜仁也(国療中部病院呼吸器科) 一山智・長谷川好規・下方薫(名古屋大一内) 河原伸(国療南岡山病院呼吸器科) 松島敏春(川崎医大)

【目的】パルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)法による*Mycobacterium kansasii* ゲノムDNAのRFLPを調べ、subtypingの手段としての有用性を検討した。

【材料】臨床分離株53株(岡山県にて分離された28株を含む)及び基準株2株(ATCC 12478, NIHJ 1619)。

【方法】Tween 80の入った液体培地に2~3週間培養後、cycloserineを入れ更に24時間培養した。菌体をアガロースゲル内に包埋後溶菌処理し、抽出したDNAを制限酵素Vsp Iで消化後、PFGEを10→45sec, 180V, 22時間の条件下で行った。エチジウムブロマイド染色後写真撮影を行い、バンドパターンを検討した。

【結果】臨床分離株53株の検討では、*M.kansasii* 50株は5つのゲノタイプに分別された。その他の3株はこの5つのタイプには当てはまらず、それぞれ固有のパターンを示した。

岡山県にて分離された28株中25株は同一のゲノタイプに集中していた。また基準株の2株もそれと同一タイプとなった。

【考察および結論】*M.kansasii* のsubtypingの手段としてのRFLPは、現在までのところ結核菌におけるIS6110の様な識別に有効なプローブが見つからない。今回我々が行ったPFGEによるsubtypingは、やはり識別能が高いとはいえないが、限られた条件の中では、疫学的調査における有用な指標となりうるものと考えられた。

B-II-14

MTDによる肺非定型抗酸菌症患者の喀痰検査成績

○高嶋哲也、露口泉夫(大阪府立羽曳野病院)

【目的と対象】肺非定型抗酸菌症は肺結核後遺症に続発する二次型が多く、非定型抗酸菌と結核菌との同時排菌の可能性が考えられる。最近発売されたDNAプローブ「中外」-MTD(以下MTD)は臨床検体から直接結核菌群の検出・同定が可能である。そこで、我々は肺非定型抗酸菌症患者の喀痰の塗抹、培養(小川培地)およびMTDを同時に行い、結核菌排菌の有無について検討を行った。対象は国療共研診断基準に合致する肺非定型抗酸菌症15症例で、*M. avium*症8例、*M. intracellulare*症4例、*M. kansasii*症2例、*M. abscessus*症1例である。15症例中12例が二次型の肺非定型抗酸菌症で、うち9例に肺結核の既往があり、残り3例はそれぞれ胸膜炎の既往、気管支拡張症の合併ならびに肺癌術後であった。

【結果】喀痰19検体中の陽性率は、塗抹4(21.1%)培養11(57.9%)、MTD5(26.3%)であった。培養陽性の11株はPNB培地での発育等から非定型抗酸菌と判定された。培養・MTDともに陽性は1検体あったが、DNAプローブ法による結核菌群同定は陰性であった。しかし、MTDが陽性であった4症例のうち非定型抗酸菌が陰性化した2例は、その後培養で結核菌が検出された。うち1例は、一過性の微量排菌でレントゲン所見の変化も見られないことから肺結核再発とは診断されなかった。しかし、残りの1例は半年後に結核菌の多量排菌が認められた。

【考察と結論】MTD陽性の4症例は肺結核の治療歴のある二次型の肺非定型抗酸菌症で、いずれもINH完全耐性などの理由によりINH・RFPを主軸とした標準化学療法が実施できていなかった。しかも、うち2例はそれぞれ慢性関節リウマチと乳癌術後のために免疫抑制剤を服用中であった。このような二次型非定型抗酸菌症の中には相当な高率で結核菌の同時排菌例が存在するものと思われ、その検出にMTDは有用であると考えられる。しかし、MTD陽性の臨床的な解釈、特に結核再発の診断は胸部レントゲン上の変化や培養結果を参考にして慎重に行う必要がある。

B-II-15

臨床分離非定型抗酸菌ならびに耐性結核菌に対する
抗結核薬以外の抗菌薬の*in vitro*抗菌力

○大戸春美・田上祥子・宮田佳奈・永井英明・倉島篤
行(国立療養所東京病院)

【目的】*M. avium* complex(MAC)を始めとする非定型抗酸菌(AM)は、結核菌に比較し、抗結核剤を含めた各種抗菌薬に感受性が低くかつ耐性株も多いことから、AM症は臨床的に難治性である。私共はMAC症に対して4剤以上の抗菌薬の併用投与が臨床的に効果があると報告した(結核60:585,1987)。近年、ニューキノロン(NQs)や14,15員環の新マクロライド剤の本症に対する有用性が注目されてきた。また、耐性結核菌に対してもNQs,新マクロライド剤の投与が試みられている。今回私共は各種抗菌薬のこれらの抗酸菌に対する*in vitro*抗菌力を測定し、臨床応用の可能性を検討したので報告する。

【対象と方法】国立療養所東京病院受診患者の喀痰より臨床分離した菌株を供試菌株とした。患者1人につき1菌株を選択し、*M. avium* 50株、*M. intracellulare* 6株、*M. kansasii* 11株、*M. fortuitum* 5株、*M. chelonae* subsp. *chelonae*, *abscessus* 5株、*M. goodii* 4株、*M. szulgai* 2株、*M. nonchromogenicum* 1株、*M. xenopi* 1株、RFP耐性・INH耐性*M. tuberculosis* 13株、計98株のMICを批発半流動寒天培地を用いて測定した。

【結果】*M. avium*に対しては、DU-6859aとAM-1155がSPFXと同様の比較的高い*in vitro*抗菌力を示し、CAMとMINOの抗菌力も優れていた。*M. intracellulare*に対する抗菌力は、CAMが最も優れ、NQsの抗菌力は、全般的に、*M. avium*の場合よりも、低い傾向を示した。*M. kansasii*に対しては、CAM, DU-6859a, Q-35, SPFX, AM-1155, およびLVFXがRFPと同程度の*in vitro*抗菌力であった。*M. fortuitum*に対しては、AM-1155, SPFX, DU-6859a等のNQs, *M. chelonae chelonae*および*M. chelonae abscessus*に対しては、DU-6859aとCAM, *M. goodii*に対しては、Q-35, SPFX, LVFX等のNQsおよびCAMの*in vitro*抗菌力が優れていた。RFP耐性・INH耐性*M. tuberculosis*に対しては、SPFX, DU-6859a等のNQsの*in vitro*抗菌力が優れていた。

【考察】今後のAM症・耐性結核の治療において、従来用いられてきた抗結核薬や一部のNQsに加えて、今回得られた成績に基づき、*in vitro*抗菌力の高い抗菌薬の併用によって臨床的有用性が高まることが期待される。

B-II-16

岡山県下で分離された*Mycobacterium kansasii*の諸種抗菌薬に対する感受性

○河原 伸・多田敦彦・永礼 旬(国立療養所南岡山病)
松島敏春(川崎医科大学呼吸器内)

【目的】岡山県下で分離された*M. kansasii*株の諸種抗菌薬(抗結核薬, ニューキノロン剤, ニューマクロライド剤)に対する感受性ならびにその年代別差異について検討した。

【対象と方法】(1)菌株:1977年~1994年の18年間に国立療養所南岡山病院, 川崎医科大学呼吸器内科ならびに関連施設において分離された菌株のうち25株ならびに基準菌株NIHJ 1619, ATCC 12478の計27株を薬剤感受性に用いた。(2)薬剤:抗結核薬としてINH, RFP, SM, EB, TH, KM, PAS, CS, EVMを, ニューキノロン剤としてOFLX, CFX, SPFX, LVFXを, ニューマクロライド剤としてCAM, RXMを用いた。(3)薬剤感受性試験:7H9 broth中37°CでOD540nm=0.1に達した培養菌を滅菌精製水で10⁶CFU/mlになるように調整し, その5μlを薬剤(100~0.1μg/ml)を含有する7H11寒天培地にspotし, 37°C 5%CO₂環境下で14日間培養後にMICを判定した。

【成績】諸種抗菌薬に対するMIC₅₀, MIC₉₀(μg/ml)はINH:6.25, 12.5, RFP:0.1, 0.39, SM:50, 100, EB:3.13, 12.5, TH:0.2, 0.39, KM:>100, >100, PAS:>100, >100, CS:>100, >100, EVM:>100, >100, OFLX:0.78, 1.56, CFX:1.56, 3.13, SPFX:0.39, 0.39, LVFX:0.39, 0.78, CAM:0.78, 0.78, RXM:1.56, 3.13であった。27株のうち, 1977年分離株1株がINHに, 1983年分離株2株と1984年分離株1株がSMに, 1989年分離株1株, 1993年分離株1株がOFLX, LVFXに低感受性を示した。

【結論】(1)岡山県下で分離された*M. kansasii*は, RFP, EB, TH, ニューキノロン剤およびニューマクロライド剤に対して良好な感受性を示した。(2)各株の薬剤感受性は概ね等しく, 年代別にも大きな差異を認めなかった。

B-II-17

当院における肺非定型抗酸菌症の予後の検討

○真島一郎・和田光一・土屋俊晶・近藤有好
(国立療養所西新潟中央病院)

〔目的〕当院における肺非定型抗酸菌症の予後と、予後に影響する因子について検討した。

〔方法〕1992年に、当院において肺非定型抗酸菌症と診断され入院治療が行われた患者25例(男性12例、女性13例)を対象に、年齢、性別、既往歴、合併症、症状、胸部x線所見、菌種、塗抹・培養所見、治療経過について検討した。

〔結果〕菌種については、*M. avium* 4例、*M. intracellulare* 6例、MAC 4例、*M. nonchromogenicum* 1例であった。全例の平均観察期間は15.9ヶ月で、治療開始後排菌が停止した例は12例(48%)、再排菌例は13例(52%)であった。なお、菌陰性化に要した期間は平均5.8ヶ月であった。両者の性別、年齢、菌種、既往歴、合併症などについては明らかな差は認められなかった。しかし、塗抹陽性例については排菌停止例が4例(33.3%)、再排菌例が9例(69.2%)と差が認められた。また、x線所見については、改善10例(40%)、不変7例(28%)、悪化4例(16%)、不明4例であった。

〔考察〕治療開始前の排菌量が予後に影響する可能性が考えられる。

〔結論〕塗抹陽性例については治療開始後の再排菌例が多く認められた。

B-II-18

当院結核病棟における非定型抗酸菌症の現状

○中村美加栄、柳瀬賢次、豊田高彰、土手邦夫、
角南 明、久岡直子、丸山貴子、鹿内健吉
(聖隷三方原病院 聖隷呼吸器センター内科)

〔目的〕非定型抗酸菌症は全国的に増加傾向にあり当院でも同様である。今回、当院の結核病棟における非定型抗酸菌症の実態を明らかにする為検討を行った。

〔対象〕1992年1月から1995年9月末までに、当院の結核病棟に抗酸菌塗抹陽性で入退院した450例中、非定型抗酸菌が検出されたものは64例。このうち、国立療養所肺非定型抗酸菌症共同研究班と非定型抗酸菌症研究協議会の診断基準を用いて非定型抗酸菌症と診断した症例44例につき臨床的検討を行ったので報告する。

〔結果〕44例の内訳は男性18名、女性26名。年齢は25歳から90歳で、平均67.8歳。菌種別内訳は*M. avium* 17例、*M. intracellulare* 22例、*M. kansasii* 1例、*M. chelonae* subsp abscessus 4例。発見動機は検診発見6例。自覚症状としては咳嗽24例、喀痰29例(血痰7例)、発熱14例が多かった。肺に基礎疾患を有さない1次感染型が24例(54.5%)。2次感染型は20例で、陈旧性肺結核17例、気管支拡張症3例。また、何らかの合併症を有するものは31例あった。入院時検査所見では、体重が標準体重の80%以下のりそうが認められる症例が22例(53.7%)。ツ反は陽性25例(69.4%)、陰性11例。胸部X線所見では有空洞例が32例(72.7%)で、病巣は両肺が32例、右肺のみが8例、左肺のみが4例。病変の広がりは1が9例、2が27例、3が8例であった。治療は、当初結核としての入院のためINH、RFP、EBが43例に投与され、転帰は、軽快32例(72.7%)、不変11例、死亡1例であった。

〔結語〕当院の結核病床における非定型抗酸菌の割合は14.2%で増加傾向にある。非定型抗酸菌症例の菌種は*M. avium*、*M. intracellulare*が大半を占め*M. kansasii*は1例のみであった。患者は比較的高齢者で、りそうが強く、1次感染型が約半数で、有空洞例が多かった。治療効果は比較的良好で、その理由として初回治療例が多かった為と考える。

B-Ⅱ-19

当院における *Mycobacterium Chelonae* 症16例の臨床的検討

○田上祥子、倉島篤行、宍戸春美、永井英明、毛利昌史

(国立療養所東京病院)

〔目的〕今回、当院で経験した *M. chelonae* 16例の臨床的検討を行った。〔方法〕調査期間1985～1995年。対象症例は、この期間に入院した *M. chelonae* 16例。診断は、国立療養所診断基準に基づいて行い、各症例の臨床所見、塗抹・培養結果、画像所見の推移と治療について検討した。

〔結果〕1. *M. chelonae* 16例のうち、亜型別では、subspecies *abscessus* 10例、subspecies *chelonae* 6例。性別は、男性9例、女性7例。先行基礎疾患は肺結核の既往のあるものが8例で最も多く、他は肺癌合併3例、気管支拡張症1例、じん肺症1例が認められた。2. 画像所見では、陳旧性肺病変が基盤になった3例の他は、新たな空洞形成が1例。局所の淡い浸潤影から進展し、結節影を形成したものが1例。肺炎様の浸潤影1例、慢性気管支炎様所見2例で、*M. chelonae* 感染症としての特徴は、特に見られなかった。3. 排菌量はガフキーV号(II～III号が多い)、培養も100集落以下と比較的少ない傾向が見られたが、臨床経過では、化療により一時的にも比較的早く菌が陰性化するものや、長期化療でも菌が陰性化しないものなど、*M. chelonae* 感染症としての一定の傾向は特に見られなかった。しかし手術例では4例中1例を除くと再発はなく、この菌の弱毒性が関与するものと思われた。尚、本症で死亡した症例は観察されなかった。

〔考察〕*M. chelonae* 症は、化学療法で一時改善を示しても再悪化するものが多く、可能な症例には外科的治療も考慮すべきと思われた。しかし、肺の既存構造が破壊されているものが大部分で適応は限られる。今日、BB, KM, CAM, IPM/CS, AMK等が推奨されているが、今後さらに検討していく必要があると思われた。

B-Ⅱ-20

気管支洗浄液中に、*Mycobacterium avium complex* を検出した中葉舌区症候群に関する検討

○木本てるみ・河村哲治・中原保治・望月吉郎
(国立姫路病院内科)

〔目的〕中葉舌区症候群と *M. avium complex* (以下MAC) 感染との関連性を検討する目的で、同症候群患者の気管支洗浄液中抗酸菌検索を行った。

〔対象〕対象は1988年～1995年の8年間に本院を受診した、中葉あるいは舌区に陰影を有する"中葉舌区症候群"患者で、気管支鏡検査を施行した106症例。(男性29例、女性77例)

〔方法〕陰影の存在部位を気管支鏡下に洗浄を行いその検体の培養、同定を行った。

〔結果〕①非定型抗酸菌検出者は19例で、すべて女性であった。平均年齢は57.1歳(40歳～75歳)であった。②同定された菌はすべてMACであった。③受診動機は、健診で胸部X線写真の異常影を指摘されたものが10例、血痰5例、咳嗽3例、微熱1例であった。いずれの症例にも基礎疾患はみられなかった。④気管支洗浄後、喀痰検査でMACが検出されたのは7例で、うち1例が国立療養所非定型抗酸菌症研究班の診断基準を満たしていた。

〔考察〕中葉舌区症候群の17.9%にMACが検出された。中葉舌区症候群の原因の一つとしてMAC症が考えられ、積極的に気管支鏡検査を行う必要があると考えられる。また、気管支洗浄よりMACの検出された症例については、今後、注意深く経過観察を行うべきだと考えられる。

B-II-21

結核菌青山B株整列クローニングの作成

○林公子・陵本功子・田村俊秀（兵庫医科大学細菌学教室）

【目的】整列クローニングとは、単離したDNA断片を染色体上の順番通りに並べなおしたもので、1)DNA断片の再現性のあるresourceとなり、染色体全塩基配列を決定する基礎となる。2)クローニングの困難な発現制御などの機能的遺伝子の検索。3)他の株、種とのゲム単位での進化学的な比較などに応用できる。私たちは、結核菌染色体の機能と構造を調べるために、本邦の標準株である結核菌青山B株を用いて、整列クローニングの構築をした。

【材料及び方法】1)ライブラリーの作製：結核菌青山B株(NIHJ1635)DNAを制限酵素MboIで部分消化し、コスミドベクター-SuperCos1のBamHI部位にクローニングした。2)クローニングの整列は、挿入遺伝子両端プライマーを用いたドットハイブリッドで重なり合う遺伝子断片を持つコンティグ(contig)に分け、さらにサブクローニングで重複断片を確認する方法で行った。3)パルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)断片上のcontigの位置付けは、DraI,あるいはAseI消化断片をPFGEで分離し、contig両端のクローニングをプライマーに用い、サブハイブリッドで決定した。

【結果及び考察】1)14万個のコスミドライブラリーから、ラムダに抽出した760クローニングのうち、212回のハイブリッドで、713クローニングが21contigにまとめられた。2)それぞれのcontigに含まれる110コスミドのoverlappingを確認した。これらの挿入遺伝子の総長は2400kbで結核菌染色体の約80%に相当する。3)21contigのうち、contigがPFGE上の同一断片にハイブリッドした3つのcontigを抽出し、gapを染色体歩行法で充填し全長約400kbのcontigにまとめた。4)いままでに単離された主要な遺伝子の相互関係について、遺伝子のcontig上の位置づけをPFGE断片と対応させつつ配置する作業を進めている。

B-II-22

結核の分子疫学のためのArbitrarily Primed PCRの評価

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

【目的】近年、結核の集団発生事例が数多く報告されており、その細菌学的証明をRFLP分析で行なってきた。しかし、ISタイピング法は、操作が煩雑で結果が出るまでに数ヶ月を要することから感染源追跡を迅速に行なうことはできなかった。今回、我々はArbitrarily primed PCR (AP-PCR)法による結核菌の分別の成績をISタイピングと比較した。

【材料・方法】当研究所に依頼のあった集団発生・小規模感染事例31件、非結核性抗酸菌23株、結核菌H37Rv、種々M. bovis BCG株を使用した。ミドルブルック7H9液体培地で培養した結核菌からDNAを調製してPCRを行なった。PCR mixは全量で50μlにした。各 primer 1.5 μM、鋳型DNA 1ng、Taq polymerase 2.5U、10xbuffer (100mM Tris-HCl pH8.3: 500mM KCl; 15mM MgCl₂; 0.01% W/V gelatin) 5μl、各dNTP 200 μMでPCRは40サイクル行なった。プライマーは、Palittongarnpimらの使用したIS6110の一部からなる5'-CCGGGGCGGTTC-3'ならびに同一のG+C含量のarbitrarily primer 5'-CCGCCGACCGAG-3'のmix primerを使用した。検出は2%アガロースゲルで泳動後、エチジウムブロマイド染色で行なった。

【結果と考察】AP-PCR法の検出感度は精製されたDNAで1fgであった。バンド数は1~7本であった。非結核性抗酸菌の数株、一般細菌の数種にバンドが検出された。AP-PCR法を用いた集団発生・小規模感染間での分析において、RFLP分析で1本のバンドの違いのみの株は同一パターンを示した。これらの株は同じクラスターに属しており、類似度の高い株の分別は不可能であることが示された。また、RFLP分析で類似したパターンであっても4本以上のバンドの異なる結核菌とH37Rv株は分別可能であった。一方M. bovis BCGについてはRFLP分析で認められた株間の違いはみられなかった。標的として一般細菌を用いたときにもバンドがみられることから純培養が必要であることが分かった。本法は再現性もあり、分子疫学への導入の有効性が示唆された。

B-II-23

結核菌rRNA検出セットと抗酸菌DNA検出セットを用いた迅速診断法の臨床的検討

- 佐藤明正、園部俊明（神戸市環境保健研究所¹）
岡崎美樹、梅田文一（神戸市立中央市民病院²）

〔目的〕 結核菌rRNAの検出セット(MTD)と、結核菌や*Mycobacterium avium*(M.av)、*M. intracellulare*(M.in)の抗酸菌DNAの検出セット(Amplicor)が開発された。従来法の塗抹・分離培養の結果と比較し、その特徴を検討した。

〔方法〕 1) 結核菌陽性検体の10倍希釈系列試料を作製し、NALC-NaOH処理・中和処理・遠心濃縮を施した後、MTDとAmplicorの各プロトコールに従って核酸を増幅した。またAmplicorの増幅産物の一部を用いて7ガロース電気泳動をした。2) 病院の臨床検体156件、及び保健所からの結核登録患者や患者家族等の検体125件、合計281検体について試験した。

〔結果および考察〕 1) ガフキーII号の喀痰においては分離培養では希釈系列 10^{-3} ~ 10^{-4} まで陽性、Amplicor増幅産物の電気泳動法では 10^{-2} ~ 10^{-3} まで陽性であった。Amplicorの検出系はほぼ培養と同等の感度であった。MTDはAmplicorよりほぼ10倍高かった。2) 臨床検体では、MTDとAmplicorで共に喀痰、BAL、胸水、膿、肺穿刺液、血液、リンパ節膿に陽性を認めた。3) 結核菌を対象にした比較では、塗抹陽性検体37件中培養陽性20、MTD陽性24、Amplicor陽性22であり、塗抹陰性検体244件中の陽性は培養19、MTD20、Amplicor18であった。感度はMTDの方が若干高いと思われた。しかし希釈実験で見られた差ほどは、臨床材料では認められなかった。4) Amplicorの特徴はM.avやM.inも検出できるところにあるが、塗抹陽性検体の培養でM.avium complex陽性が8件、AmplicorでM.avが7件、M.inが1件陽性であった。近年MAC症が増加しているため結核症との迅速鑑別の必要性が高まると思われるが、この点ではAmplicorの有用性が高まると思われる。

B-II-24

肺結核症における核酸増幅法による抗酸菌迅速検出法の臨床的検討

- 永礼 旬・河原 伸・多田敦彦・玉置明彦
谷本 安・竹内 誠・岡田千春・三島康男
宗田 良・高橋 清・木畑正義(国立療養所南岡山病)

〔目的〕 肺結核症における核酸増幅法による抗酸菌検出法であるGen-Probe *Mycobacterium Tuberculosis Direct Test*(以下MTD)とPCR-microwell plate hybridization method(Amplicor™ *mycobacteria*: 以下Amplicor)の臨床的有用性について、従来法(塗抹法、培養法)と比較検討した。

〔対象と方法〕 1995年4月~8月まで当院外来あるいは入院患者のうち、臨床症状、画像診断、各種臨床検査などにより肺結核症と確定診断された45例より得られた喀痰54検体を用いてZiehl-Neelsen染色による塗抹検査、小川卵培地(2%変法培地、ビット培地)を用いた培養検査、MTD、Amplicorを行った。

〔成績〕 (1) 塗抹陽性・培養陽性30検体、塗抹陽性・培養陰性3検体においてMTD、Amplicorはすべて陽性であった。(2) 塗抹陰性・培養陽性11検体のうち、7検体がMTD陽性、6検体がAmplicor陽性であった。また、3検体はMTDのみ陽性、2検体はAmplicorのみ陽性で、2検体はMTD、Amplicorのいずれもが陰性であった。(3) 塗抹陰性・培養陰性10検体のうち、5検体がMTD陽性、6検体がAmplicor陽性であった。また、1検体はMTD、Amplicorいずれもが陽性で、4検体はMTDのみ陽性、5検体はAmplicorのみ陽性であった。(4) 塗抹法、培養法、MTD、Amplicorの感度はそれぞれ61.1%、75.9%、83.3%、83.3%であった。

〔結論〕 MTD、Amplicorの結核検出感度は塗抹法、培養法より有意に高く、優れた迅速検出法と思われる。しかしながら、菌量の少ない塗抹陰性・培養陽性検体に対してはMTD、Amplicorが陰性を示すことがあることには注意を要する。

B-II-25

Streptomycin 耐性結核菌の遺伝子学的検討

○福田美穂¹⁾・大野秀明¹⁾・小川和彦¹⁾・楊兵¹⁾・
宮本潤子¹⁾・平和茂¹⁾・朝野和典¹⁾・古賀宏延¹⁾・
田代隆良²⁾・河野茂²⁾・原耕平²⁾

1)長崎大学第二内科

2)長崎大学医療技術短期大部

[目的]結核症の治療において、薬剤耐性菌感染は臨床上非常に重要な問題である。SM耐性結核菌における耐性機序として、16S rRNAやribosomal protein S12内のpoint mutationなどがあり、SM耐性結核菌の75%に同部位でのmutationがあると報告されている。

今回われわれはPCR-SSCP法を用いて、ribosomal protein S12におけるSM耐性結核菌の迅速検出法について検討した。

[対象および方法]当科および関連施設における結核菌臨床分離株41株を対象とし、controlとして結核菌H37Rvを用いた。SM耐性菌検出のためのPCR法には、Meierらが報告したribosomal protein S12内の360bpを増幅するprimerを用い、PCR-SSCP法(Pharmacia PhastSystem 銀染色法)で検討した。

[結果]結核菌41株中、SM耐性株は計16株であった。PCR-SSCP法では計9株にribosomal protein S12における変異が検出された。これらの株はすべてSM耐性株で、MICが256 $\mu\text{g/ml}$ であったものが1株、2048 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が8株であった。

[考案]今回PCR-SSCP法を用いてribosomal protein S12内のmutationを検出した。SSCPによる耐性菌の検出率は56% (16株中9株)と低率であったことから、今後はPCR-direct sequence法による塩基配列の決定や、他の遺伝子の変異の有無などについても検討が必要であろう。

B-II-26

結核菌臨床分離株におけるRFP感受性と*rhoB*遺伝子内の変異との関係

○大野秀明、小川和彦、柳原克紀、山本善裕、福田美穂、宮本潤子、朝野和典、古賀宏延、田代隆良、河野茂、原耕平(長崎大医2内)
黒板敏弘(東洋紡ジーンアナリシス)

(目的) 結核菌のRFP耐性化に関与する遺伝子としてRNA polymerase β subunit (*rhoB*) geneが報告されており、RFP耐性結核菌の90%以上で、この*rhoB*遺伝子内のある特定部位に変異がみられることが広く知られている。今回、私たちはRFP耐性の程度と*rhoB*遺伝子内の特定の変異との関係について検討した。

(対象および方法) 結核菌臨床分離株84株を対象とした。RFP感受性試験は、Middlebrook 7H9 brothを用い、マイクロタイター法により、0.063 $\mu\text{g/ml}$ ~512 $\mu\text{g/ml}$ の14段階でRFPのMICを測定した。*rhoB*遺伝子内の69bpの領域について、PCR direct sequence法を用いて変異の有無を検出し、MICと変異のみられた部位(アミノ酸部位)との関係を検討した。さらにこれらの基礎的な検討をもとに、各種臨床検体中に含まれる結核菌から直接DNAを抽出し、PCR法を用いて*rhoB*遺伝子内の変異の有無が確認できるか否かも併せて検討した。

(結果) 結核菌臨床分離株84株中、30株はMIC=0.063 $\mu\text{g/ml}$ 、15株は0.125 $\mu\text{g/ml}$ \leq MIC \leq 32 $\mu\text{g/ml}$ 、39株はMIC \geq 64 $\mu\text{g/ml}$ 、であった。*rhoB*遺伝子内の69bpの領域にpoint mutationなどの変異が認められた株は計49株であった。変異部位とMICとの関係では、Ser-531(*E. coli* numbering systemを使用、以下同様)に変異が認められた27株と、Gln-513にみられた2株の計29株はすべてMIC \geq 64 $\mu\text{g/ml}$ であり、そのうち25株はMIC \geq 128 $\mu\text{g/ml}$ と高度耐性を示した。一方、Leu-533に2株、Met-515に1株変異が認められたが、これら3株はMIC \leq 1 $\mu\text{g/ml}$ であった。さらに喀痰や胃液、生検組織など臨床検体20検体を用いた検討でも、*rhoB* geneのsequenceから推測された耐性度と従来法による感受性検査成績との間に良好な相関がみられた。

(結論) 今回の検討により、結核菌のRFP耐性化に関与する*rhoB*遺伝子内の変異の部位がある程度特定できる可能性が示唆された。将来的にPCR法を用い臨床検体から直接結核菌を同定するだけでなく、RFP耐性の情報も短時間の内に得られると考えられた。

B-II-27

全自動抗酸菌培養システム, MB/BacT (Organon Teknika) の評価

○斉藤 宏・長友 雅彦・蓑田 節夫

(国立療養所宮崎病院)

山根 誠久(熊本大学医学部臨床検査医学講座)

霜島 正浩・金田 光稔(株)ビー・エム・エル)

【目的】¹⁴Cを用いる Bactec 460 TB System を使用できないわが国では、抗酸菌の培養は専ら全卵を主成分とする小川培地が採用されている。しかし分離培養に日数を要することから、わが国においても液体培地, Middlebrook 7H9 broth での培養が望まれてきた。今回我々は、抗酸菌発育に伴い産生される CO₂ をカラー・インディケーターから判定する全自動抗酸菌培養システム, MB/BacT(Organon Teknika, Durham, NC, USA) を国内第 I 相試験として評価したので報告する。

【材料と方法】(1) 検体の前処理: 喀痰検体をスプータザイム, NaOH 処理の後, 遠心し, その沈渣を 0.2%ウシ血清アルブミンに再浮遊して接種検体とした。(2) MB/BacT での培養: 10mL の Middlebrook 7H9 broth を入れる MB/BacT Process Bottle に 5 種類の抗菌剤(MB/BacT Antibiotic Supplement) を添加し, これに 0.5mL の濃縮検体を接種した。培養装置にセットし, 37°C で最長 56 日間培養した。システムは培養ボトル底面のカラー・インディケーターの色調を連続的にモニターし, pH の変化(酸性への変化)から培養陽性を自動的に判定する。(3) 比較参照法: 1%小川培地および Middlebrook 7H10 寒天培地を用い, 培養した。

【結果】現在までに約 400 件の喀痰検体について培養結果の比較を行っている。いずれかの方法で陽性となった検体が 67 件, この内 65 件が MB/BacT で陽性に判定された。偽陰性となった 2 件は Middlebrook 培地のみで陽性に判定された。小川培地法, Middlebrook 培地法ではそれぞれ 13 件, 3 件が偽陰性に判定された。MB/BacT での陽性判定時間は平均 17 日(2.2~49 日)で, 対照法とした固形培地に比べ約 7 日間早い判定結果であった。

【考察とまとめ】迅速な抗酸菌培養という意味で, MB/BacT は極めて有効な培養システムであると考えられる。陽性となった broth より直接, 薬剤感受性試験, 同定試験も現在検討しており, 抗酸菌検査全体での迅速化が将来的に提案される。

B-II-28

Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) による患者材料からの抗酸菌の分離

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

【目的】塗抹陽性・培養陰性例が増加していること, エイズ例においてはより早い結果が要求されることから, 迅速で有効な分離培養法の開発が望まれていた。今回菌の検出に工夫を凝らした MGIT システムを入手し抗酸菌の検出の割合と検出までに要する日数を従来からの培養法と比較したので報告する。

【材料と方法】MGIT 培地には Middlebrook 7H9 液体培地が分注されており, 試験管の底にルテニウム金属化合物がシリコンのなかに埋め込まれている。この物質は溶存酸素に鋭敏で, 365 nm の紫外線を照射したとき陽性例ではオレンジ色の蛍光を発する。MGIT 培地はベクトン・ディッキンソン社より分与された。比較のために用いた Septi-Chek はベクトン・ディッキンソン社より, 2%小川変法培地は極東製薬より購入した。試験には肺結核の疑いで複十字病院を訪れた患者の喀痰を用いた。喀痰の前処理には N-アセチル-L-システイン/NaOH 法を用いた。得られた喀痰に 2 倍量の前処理剤を加え均等化後, 室温に 15 分放置した。その一部を直接 2%小川変法培地(以下小川法)に接種した。残りの材料に約 10 倍量のリン酸緩衝液を加え希釈後, 遠心濃縮した。沈渣を緩衝液に懸濁し, MGIT, Septi-Chek, 2%小川変法培地(以下小川変法)に接種した。

【結果および考察】4 種の培地を用いて 305 喀痰材料からの抗酸菌の分離を試みた。4 種のいずれかの培地で結核菌群 39 株, 非結核性抗酸菌 44 株の計 83 株が培養できた。これらの 84.3% は MGIT または Septi-Chek で検出できたが, 卵培地(小川変法で 75.9%, 小川法で 60.2%)では検出率が低かった。塗抹陽性材料のみならず陰性材料からも液体培地を基礎とした MGIT と Septi-Chek で高率に結核菌を分離できたが, 卵培地を使用したときには塗抹陰性材料の分離率が低かった。結核菌の検出までに要する平均日数は MGIT で 16.3 日, Septi-Chek で 25.6 日, 卵培地で約 22 日であり, MGIT を使用することにより従来からの小川法より約 6 日早く報告できることが分った。この MGIT は小試験管を使用していることから培養に場所を取ることなく, 検出感度が高くしかも迅速に結果がえられることから, 将来広く利用されるものと思われる。

B-II-29

WI-38に対する結核菌のinvasion能と毒力との関係について

○樋口一恵、山田博之、山本節子、原田登之（結核予防会結核研究所）
戸井田一郎（日本BCG研究所）

【目的】現時点における結核菌の毒力評価は、動物と菌との組合せによる毒力判定で、菌自身の性状としての毒力については明確な位置づけがなされていない。これに関して、近年、菌自身の性状と考えられるhost細胞への侵入能についての報告が幾つか出されている。我々は、結核菌自身の性状である毒力の第一段階は細胞侵入機構であり、第二段階は侵入細胞内における菌のsurvival能力と考え、これらの2点について毒力との関係を証明するためにprofessional phagocyteではないWI-38細胞をhostにしてin vitroの細胞培養系で検討を行った。

【方法】Host細胞にはヒト女性肺由来正常2倍体線維芽細胞WI-38を使用した。結核菌は当所で継代保存しているH37Rv(KK11-20)、H37Ra(KK11-05)、BCG東京株(KK12-02)及びBCGフランス株(JATA12-02)を使用した。WI-38に結核菌(生菌)が能動的に侵入するのか、或いはWI-38に貪食能が保持されているのかを確認するために、H37Rvを含む4種の菌についてオートクレーブ滅菌したものと生菌とを準備し、それぞれWI-38と共に1, 2, 3, 4時間培養した。細胞内侵入能は電子顕微鏡観察と、Ziehl-Neelsen染色による観察を行いそれぞれの時点で確認した。使用した4種の菌の既知毒力と侵入能との関連は細胞内に侵入した菌数により評価した。Survival能力に関しては、confluentのWI-38に対して 1×10^6 /mlになるように結核菌(生菌)を添加し、2時間培養した後に使用した培養メディウムMEM(p/s不含)で3回洗浄して1, 3, 5, 7日間培養を行い、それぞれの培養日数で生菌培養を行って評価した。我々が毒力の第一段階と考えている菌の侵入能力に関する分子レベルでの解析は、Rileyらによって報告されたH37Raの細胞内侵入能を規定するDNA断片の塩基配列を用いて現在進行中である。

【結果】WI-38の貪食能力の有無については、死菌では4種の菌全てにおいてどの培養時間のものも細胞内での存在は認められなかったが、生菌では能動的細胞内侵入が確認された。毒力との関連では、H37Rvが測定した細胞400個に対し2時間で12%、3時間で16%、4時間で23%侵入し、他の3種の菌は4時間時点で0.5~4%侵入したに過ぎなかった。生菌培養とDNA解析は検討中である。

B-II-30

空気遮断状態で長期保存した結核菌の形態学的検討

○山田博之、鹿住祐子、高橋光良、河端美則、阿部千代治、岩井和郎（結核予防会結核研究所）

【目的】結核症の再燃の要因とされている乾酪病巣内結核菌のdormant persisting tubercle bacilliのモデルとして、空気遮断状態で約30年間37℃で保存した結核菌について、形態学的に検討した。

【材料と方法】約30年前にソートン培地に接種し、表面に流動パラフィンを重層して酸素の侵入を妨げて37℃で保存した結核菌数株を、ピペットで採取した。これらの菌について、培養による生菌数の確認、塗沫標本でのZiehl-Neelsen染色およびAuramine OとRhodamine Bによる蛍光染色の染色性の観察、並びに透過、走査電子顕微鏡による観察を行った。

【結果】1%小川培地での生菌数の計数では、 $10^2 \sim 10^3$ CFU/mlレベルの生菌が確認され、さらに、これら菌液をpore size 1.2 μ mのMilliporeフィルターでろ過した後も 10^1 CFU/mlレベルの生菌が確認された。

Auramine OとRhodamine Bによる蛍光染色では、その染色性は多様(染色される色について)で、Ziehl-Neelsen染色は染色性に乏しく、ごくわずかの抗酸性の菌が見られるにすぎなかった。

透過電子顕微鏡による観察では、死菌の塊と思われる電子密度の低い残渣のほか、細胞壁が断裂し、菌体内部の電子密度が低くなった菌なども見られたが、一部に新鮮分離株と同様な構造を持った菌も観察された。

走査電子顕微鏡では、新鮮分離株と同様の菌も見られたが、菌体長の短縮したものも見られ、一部に菌体長が1.0 μ m以下のものも観察された。

【結論】結核菌は、空気を遮断し酸素の侵入を妨げるようなin vitroの条件下で、菌体長の短縮などを来しながら、約30年にわたり生存していることが示された。

C-II-37

結核菌の菌株間における表層糖脂質の多様性とその構造及びvirulenceに関わる生理活性について

○藤原永年、南英利、中崇、藤井平、上田定男、
韓由紀、矢野郁也(大阪市大・医・細菌)

[目的] 人型結核菌のvirulenceの異なる3菌株(強毒株 *M. tuberculosis* H37Rv, Aoyama B株及び弱毒株 *M. tuberculosis* H37Ra株)について細胞表層脂質成分のパターンを分析し、抗原性糖脂質の菌株間の違いを明らかにし、特徴的な糖脂質の構造を解析した。さらに、各糖脂質の肺・脾臓に対する肉芽腫形成能及び人末梢血単球に対する食食活性に及ぼす影響について比較検討し、virulenceとの関係を明らかにした。

[方法] 各菌体を超音波処理した後、chloroform:methanol (4:1, 3:1, 2:1, v/v)で細胞表層脂質成分を抽出し、crude lipidを調製し、2次元TLCを用いて脂質成分のパターンを分析した。次にsilica gel TLCにより特徴的糖脂質を単離精製し、FAB/MS, GC/MS等により構造を解析した。肉芽腫形成能については、各糖脂質をW/O/Wミセルの形でICRマウス尾静脈より投与し7日後の各臓器の重量を測定した。また、食食活性については、人末梢血単球と各糖脂質をcoatしたブドウ球菌死菌体をincubation後、メチレンブルー染色し食食された菌数を顕微鏡下で数えた。さらに、アクリジンオレンジで標識した単球を用いてP-L fusionについて調べた。

[結果] 3菌株の脂質成分の2次元TLC分析の結果、菌株間で糖脂質の分布に違いがあり、共通して含まれる結核菌に特有なTDM, TMMについても菌株により含量が異なっていた。また、強毒株に特徴的に多く含まれる糖脂質も存在し、構造解析の結果3種類のsulfolipid, 2種類のpenta-acyl trehaloseの存在が明らかとなった。生理活性については、TDM, TMMは共に肉芽腫形成能を有し、phagocytosis, P-L fusionを共に抑制した。sulfolipidは肉芽腫形成能が低く、phagocytosisの促進、及びP-L fusionの抑制を示した。また、penta-acyl trehaloseは肉芽腫形成能がなく、phagocytosisの促進を示した。

[結論] 結核菌が宿主に感染して最初に接触する細胞表層脂質成分については菌株間でvarietyがあり、TDM, TMMは最も普遍的に分布していたが、強毒株のみに特徴的に多く含まれる糖脂質も存在した。これらの各糖脂質は肉芽腫形成能、食食活性の結果から細胞内寄生性細菌の病原因子としての特徴を示すものであり、結核菌のvirulenceの発現に極めて重要な因子であることが明らかとなった。

C-II-38

非定型抗酸菌 *Mycobacterium avium* complex (MAC)の glycopeptidolipid (GPL)抗原のヒト末梢血単球食食の促進及び殺菌の抑制

○南英利、藤原永年、松田淳、岡史朗、
矢野郁也(大阪市大・医・細菌)

[目的] 非定型抗酸菌 *Mycobacterium avium* complex(MAC)には少なくとも28種類の血清型の glycopeptidolipid(GPL)が存在する。各GPLの構造とビルレンスとの関連性を明らかにする目的で、13種の血清型GPLについて系統的にヒト末梢血単球の食食ならびに食食胞-ライソソーム融合(P-L fusion)に対する作用を調べ、さらに抗酸菌生菌の in vitroにおける細胞内殺菌に及ぼす影響についても検討した。

[方法] MAC血清型4,5,6,7,8,9,10,12,13,14,16,17及び19の各菌体より、GPLを単離・精製し、各血清型GPLをブドウ球菌死菌にコートし、健常ヒト末梢血より分離した単球とともに37℃で培養し、単球をメチレンブルー染色し、食食菌数を数えて食食指数(PI)を算出した。P-L fusionについては、アクリジンオレンジで標識した単球を用い、蛍光顕微鏡下で単球内で発色した菌数を数えて融合指数(FI)を算出した。また、金コロイドゾルでライソソームを標識した単球を用い、P-L fusionを電顕で観察した。さらに、*M. avium*生菌を無刺激ならびに4型GPLで接触刺激した単球と培養後、抗酸染色して食食菌数を数え、また単球を破壊後上清を平板に培養しコロニー数を算出して単球内生菌数とした。

[結果] 血清型4,12および17型GPLにおいて、PIの上昇ならびにFIの低下がみられ、FI/PI比が著明に減少した。6および14型GPLでは、PIは変わらなかったがFIが低下し、その結果FI/PI比は減少した。電顕による観察で、死菌を取り込んだ食食胞がライソソームと融合してライソソーム内の金コロイドゾルが食食胞へ移行する像がみられた。4型GPLで刺激された単球は、無刺激のものに比べてより多くの *M. avium*生菌を食食しており、また単球内で生存している菌数も増加していた。

[結論] 1)血清型GPLの糖鎖構造の違いによってヒト単球の食食促進あるいは殺菌効果に差が認められた。2)GPLによる単球の食食促進・殺菌抑制作用はMACの病原因子として関与している可能性が示唆された。3)GPLによる単球の食食促進・殺菌抑制作用は生菌に対しても同様に認められた。

C-II-39

BCG HSP64 の構造

○佐々木基一(弘前大細菌)

[目的] 原核細胞から真核細胞にいたるまで、外界のストレスに対応して細胞が生き延びるためにストレス蛋白質(HSP)を産生することは明らかになっている。ここ数年来、HSPの構造についての研究はGroELを中心に急激に進展し、HSPの分子構造が提示されるまでになり、その構造を基にして蛋白質のfoldingの機構についてのモデルが出され始めた。BCG HSP64は腫瘍細胞に発現されていて、腫瘍関連抗原の一つである可能性を演者らは報告してきたが、今回はBCG HSP64の構造について報告する。

[方法] BCG HSP64はストレス条件として、亜鉛欠乏培地を使用して培養し、培養液よりDEAEカラムを用いて精製したものをを使用した。精製HSPは、SDS-PAGE, western blotで確認した。またHSPを非還元条件下で泳動し解析した。さらにHSPの形態は、電子顕微鏡で観察した。

[結果] BCG HSP64を非還元条件下で電気泳動したところ、分子量の異なる二つのバンドが認められた。一つは65kDa付近で、もう一つは10kDa付近であった。二次元の電気泳動を行い、BCG HSP64に対するmAb XVIIIG1を用いてwestern blotを行ったところ、二つのスポットが混在する可能性が示唆された。電子顕微鏡で形態を観察したところ、形態の異なるパーテクルのあるらしいことが判明した。

[考察] ストレス蛋白質には、分子量の異なる種類が存在し、構造に関してはHSP60の研究が進んでいる。大腸菌では、GroEL, GroESとして知られている。機能発現には、両者がATP存在下で複合体を形成することが必要であるとされている。BCG HSP64に関しては、構造の解明がほとんどされない。BCG HSP64にも分子量の異なる二種類の粒子の存在が示唆された。基本的には、BCG HSP64の構造はドーナツ状で、大腸菌のシャペロニンと類似しているものと推測された。

(共同研究者: M. Dejeansart, J. De Bruyn.
Institut Pasteur-Brussels)

C-II-40

CGモチーフを含むBCG由来オリゴDNAのメチル化

○山本 三郎、山本 十糸子、種市 麻衣子
徳永 徹(国立予防衛生研究所)

[目的] われわれは1984年以来、BCGの核酸画分(MY-1)が抗腫瘍活性、インターフェロン(IFN)産生誘導、NK細胞増強作用等の強い免疫生物活性を有することを報告してきた。またBCGを含めた細菌DNAは一般に動物・植物DNAに比べ著しく活性が高く、さらに多数の合成DNAの活性を調べることにより、活性は5'-CG-3'モチーフを含むパリンδροーム配列を含む非アンチセンスDNAに基づくことを明らかにした。今回は、動物DNAに多いが、BCGなどの細菌DNAには少ないメチル化DNAがIFN産生誘導に影響を及ぼすか否かを検討した。

[方法] メチル化DNA: (1)大腸菌DNAまたはBCG由来核酸画分MY-1をCpGメチラーゼによりメチル化した。(2)合成DNAのメチル化はシトシンまたはアデニンに導入した。マウス骨髓細胞をDNAと培養したIFN力価:VSVのCPE阻止活性またはELISAで測定した。

[結果と考察] CpGメチラーゼでメチル化した大腸菌DNAまたはMY-1のIFN誘導活性は非メチル化DNAと同様に高い誘導能を示した。パリンδροーム配列中の5'-CG-3'モチーフのメチル化やアデニンのメチル化はIFN誘導活性に影響しなかった。

[結論] 細菌DNAと動物DNAの活性の差異はメチル基には基づかないことが示唆された。最近大腸菌DNAによるB細胞の活性化がメチル化により著しく減弱することが報告された。彼我の差異につき検討を続けている。

C-II-41

肺結核患者での血清 IL-1ra, sTNFR の検討

○斧原康人・米田尚弘・塚口勝彦・吉川雅則
友田恒一・仲谷宗裕・岡本行功・夫 彰宏
徳山 猛・成田巨啓 (奈良県立医科大学第二内科)

<目的>IL-1ra (Interleukin-1 receptor antagonist) は代表的な炎症性サイトカインのひとつであるIL-1に対して抑制的に作用することが知られている。一方, sTNFR(soluble tumor necrosis factor receptor) は抗酸菌感染症の病態形成や生体防御に重要な働きを担っていると考えられているTNF- α に対する調節因子として注目されている。サイトカインの作用調節因子としてのこのようなレセプター系の関与は興味深い結核症でのその動態は不明な点も少なくない。以前我々は抗酸菌感染症に対し血清IL-1濃度, TNF- α 濃度が有意に上昇していることを報告した。前回の本学会総会では肺結核患者における血清TNF- α と血清sTNFRとの関連性について報告した。今回は肺結核患者における血清IL-1raを測定し, 血清sTNFRとも併せてその臨床経過などとの関連性について検討したので報告する。

<対象>1992年から1993年まで当院結核病棟に入院した活動性肺結核患者を対象とした。いずれも全身性基礎疾患の合併を認めない。また年齢をほぼ一致させた健常者の血清を対照とした。

<方法>IL-1ra, sTNFR の測定

いずれもenzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)法を用いて測定した。sTNFRはAmersham社製, IL-1raはSynergen, Inc.社製の測定キットを用いた。

<結果>

1) 活動性肺結核患者は健常者に比べ有意に血清IL-1ra, sTNFR濃度が高値であった($p<0.05$, $p<0.01$)。
2) IL-1とIL-1ra, TNF- α とsTNFRにおける血清濃度には一定の傾向を認めた。

3) 治療後, IL-1raは上昇傾向を示しsTNFRは低下傾向を示した。

<結論>肺結核患者においてIL-1ra, sTNFRは各々IL-1, TNF- α の調節因子として作用していることが推測されたが両者の作用動態には差異がある可能性も否定できない。

C-II-42

M. avium complex感染で誘導される免疫抑制性マクロファージのメディエーター:TNF- α , IFN- γ およびTGF- β の果たす役割

○富岡治明, Win Win Maw, 佐藤勝昌
(島根医大微生物・免疫学)

[目的] 先に我々は, TNF- α , IFN- γ 及びTGF- β がMycobacterium avium complex (MAC) 感染で誘導される免疫抑制性マクロファージ(M ϕ)のメディエーターとして働いている可能性を報告したが, 今回はM ϕ によるこれらのサイトカイン(CK)の産生動態並びに免疫抑制性M ϕ のサブレッサー活性発現に及ぼすこれらCKの作用について検討した。

[方法] 1) MAC-M ϕ : MAC感染2週後のマウス脾細胞(SPC)より付着細胞またはその単層培養を得た。2) SPCのConA応答: SPC (2.5×10^5)を2 μ g/ml ConA加5% FBS-RPMI培地中で3日間培養し, 3 H-TdRの取り込みを測定した。3) CK産生: MAC-M ϕ 及びSPCの培養上清中の各CK量をELISA法で測定した。

[結果と考察] 1) TNF- α とIFN- γ はSPCのConA応答には見るべき影響を及ぼさなかったが, MAC-M ϕ のConA応答に対するサブレッサー活性を有意に増強した。2) TGF- β はSPCのConA応答のみならずMAC-M ϕ のサブレッサー活性の発現をも抑制した。3) ConA刺激を受けたMAC-M ϕ の培養上清中へのTNF- α とTGF- β の産生は検出限界以下であったが, TNF- α の大部分は細胞に結合した形で産生されていることが分かった。4) ConA刺激を受けたMAC-SPCでは多量のIFN- γ 及び膜結合型のTNF- α , 更には少量のIL-6, IL-10, TGF- β の産生が認められた。

以上の成績はMAC-M ϕ のサブレッサー活性発現におけるTNF- α とIFN- γ の重要性を示唆している。

C-II-43

抗酸菌感染症の発症要因としての免疫抑制性サイトカインの意義：IL-10ならびにTGF- β の果たす役割の解析およびその制御の試み

○佐藤勝昌¹、富岡治明¹、斎藤肇²（¹島根医大微生物・免疫学、²国立多摩研）

【目的】抗酸菌感染症に対する宿主抵抗性発現においてはマクロファージ（M ϕ ）が主要な働きを演じている。他方、*M. avium* complex (MAC) 感染症における難治性は、M ϕ によるMACの貪食後に誘導されるM ϕ の過度の活性化に起因したIL-10、TGF- β などの免疫抑制性サイトカイン産生によるものであることがこれまでの中和抗体を用いた一連の研究から示唆されている。そこで、今回我々は、MAC感染M ϕ からのこれらのサイトカインの産生を抑制する薬剤の検索を試みた。

【方法】BALB/c系マウスからのpeptone-starch誘導腹腔渗出細胞由来のマクロファージの単層培養を24 well plate上に調製し、これにMAC N-260T株（ 1×10^7 cfu/ml）を感染させ、各種抗炎症剤を含むRPMI培地中で3日間培養し、経時的に培養上清を採取し、IL-10、TGF- β 産生量をELISA法で測定した。

【結果と考察】（1）薬剤非添加対照群では、培養1～3日目にかけてMAC刺激に应答してのIL-10、TGF- β の産生が認められた。（2）ステロイド系、非ステロイド系を問わず、メフェナム酸、ロキソプロフェンNa、コハク酸ヒドロコルチゾンNaなどの抗炎症剤の添加により、M ϕ のIL-10産生は有意に増強された。（3）M ϕ のTGF- β 産生については、多くのステロイド系抗炎症剤（デキサメタゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンNaなど）には濃度依存性の抑制作用が認められたが、他方、アスピリン、メフェナム酸などの非ステロイド系抗炎症剤では、そのような作用は特に認められなかった。3）非ステロイド系抗炎症剤の一つであるジクロフェナクNaはM ϕ のIL-10、TGF- β 産生能のいずれをも抑制することが分かった。以上、上記の薬剤の抗炎症作用はM ϕ からのIL-10産生の亢進にそのメカニズムの一端があるものと考えられるが、これらは同時にM ϕ のMAC殺菌能をdown-regulateするTGF- β の産生を逆に抑制しており、興味深い現象である。

C-II-44

*M. intracellulare*由来ミコール酸による γ/δ T細胞活性化及びその活性化におけるモノカインの関与

○川澄浩美・上田千里・藤原寛・高嶋哲也
鳥羽宏和・露口泉夫（大阪府立羽曳野病院）
矢野郁也（大阪市大医細菌）

【目的】我々は、本学会において既にヒト γ/δ T細胞が、*in vitro* ミコール酸含有糖脂質刺激により活性化されることを報告した。今回各種ミコール酸含有糖脂質に共通の構造であるミコール酸刺激により γ/δ T細胞が活性化されるかどうかを検討した。

【対象と方法】健康成人末梢血単核球（PBMC）はFicoll-Hypaque比重遠心法により分離した。細胞表面マーカーは、抗TcR γ/δ 、抗CD3、抗CD25抗体を用いFACScanにて解析をおこなった。ミコール酸刺激による γ/δ T細胞の活性化は、PBMCを*M. intracellulare*由来ミコール酸と培養、培養第5日目にIL-2（5U/ml）を加え培養第8日目にFACScanにて解析をおこないCD3陽性細胞中 γ/δ T細胞の割合で示した。

【成績】（1）*In vitro*でのミコール酸刺激によりCD3陽性細胞中 γ/δ T細胞の割合が増加した。この γ/δ T細胞の増加にはdish付着細胞を必要とした。（2）ミコール酸刺激による γ/δ T細胞の増加は抗TNF- α 抗体あるいは抗IL-12抗体を培養系に加えることで部分的に抑制された。（3）リコンビナントIL-12刺激によりCD25陽性 γ/δ T細胞の割合は増加した。

【考察】TNF- α 、IL-12は結核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*M. intracellulare*由来ミコール酸刺激により γ/δ T細胞が活性化されることを示した。その活性化にはTNF- α 、IL-12が関与していると考えられた。

C-II-45

M. avium complexのマクロファージ内殺菌にかかわるエフェクターに関する研究

○佐藤勝昌¹, 梶谷浩子¹, 富岡治明¹, 齋藤肇²
(¹島根医大微生物・免疫, ²国立多摩研)

〔目的〕結核菌や*M. avium* complex (MAC)などの抗酸菌は一般にマクロファージ(MΦ)の殺菌メカニズムに対して強く抵抗する。MΦの殺菌メカニズムのエフェクターとしては活性酸素分子種(ROI), 特にH₂O₂依存ハロゲン化反応系, 活性窒素酸化物(RNI)または遊離脂肪酸などが知られている。今回はこれらエフェクター分子のMACに対する抗菌活性並びにそれらの協同作用について検討した。

〔方法〕(1)供試菌: MACの6菌株及び*Listeria monocytogenes* (Lm) EGD株を用いた。(2)エフェクター分子の抗菌活性: MACあるいはLmをpH 5.5の酢酸緩衝液中で, H₂O₂-Fe²⁺依存ハロゲン化反応系, NaNO₂ (RNI, 特にNO供与体)あるいはリノレン酸(C_{18:3})各単独あるいはそれらの併用下で一定時間処理し, 生残菌数をそれぞれ7H11寒天またはトリプトソイ寒天平板上で測定した。

〔結果と考察〕(1)供試MAC菌株の上述のエフェクター分子の殺菌作用に対する感受性とそれらのマウスに対するvirulenceとの間には特に相関はみられなかった。(2)C_{18:3}とRNIとの併用により抗MAC及び抗Lm殺菌活性は各単独よりも相乗的に増強された。(3)C_{18:3}とH₂O₂ハロゲン化反応系との併用では後者の抗MAC殺菌活性はC_{18:3}のレベルにまで低下してしまうことが分かったが, 同様な現象はLmを供試菌とした場合も認められた。(4)MACに対するH₂O₂ハロゲン化反応系の殺菌活性はRNIの併用により阻害されたが, Lmに対する殺菌活性は両系の併用で相乗的に増強された。

以上の成績は, MACのMΦ内殺菌においては, ROI依存性殺菌機構よりもRNIと遊離脂肪酸がかかわる殺菌メカニズムがより重要な役割を果たしている可能性を示唆しているものと思われる。

C-II-46

上強膜炎で発症し胸部CTにより発見された早期活動性肺結核の1例

○本田泰人, 森田祐二, 田中裕士, 阿部庄作
(札幌医科大学第三内科)

「はじめに」今回我々は, 上強膜炎で発症し胸部単純X線写真では異常を認めなかったが, 胸部CTにより診断可能であった早期活動性肺結核の1例を経験したので報告する。

「症例」56歳女性, 看護助手

「主訴」球結膜の充血

「現病歴」1994年7月上旬より球結膜の充血のため近医を受診。上強膜炎の診断でステロイド治療を受けたが改善がみられず当院眼科を紹介, さらに肺結核を含めた上強膜炎の原因精査のため当科を紹介された。

「経過」胸部単純X線写真では異常を認めなかったが, 胸部CTで散布性の大小の小葉中心性陰影と気管支壁の軽度の肥厚像を認めた。看護助手として結核菌排菌患者との接触歴があること, ツベルクリン反応が強陽性であること, 膠原病などの上強膜炎の原因となる他疾患がみられないことから肺結核およびそれに伴う上強膜炎と診断した。INH, RFPの二者治療により肺野病変は速やかに消滅し, 上強膜炎もステロイド治療との併用で改善した。

「考察」本症例は, 結核の合併症としてはまれな上強膜炎で発症し, 眼科的な診断は困難であった。また, 胸部単純X線でも異常を認めなかったが, 胸部CTにより肺結核の診断が初めて可能であった。最近のHelical CTの普及に伴い, 検診の領域においてもCTの導入が行われつつある。このため, 胸部単純X線では指摘困難な早期の肺結核がスクリーニングCTにより発見されるようになると思われる, 本症例はその意味でも貴重な症例と考えられた。

C-II-47

頭蓋内結核腫の1例

○普天間光彦, 久場睦夫, 古波蔵紀子, 喜屋武邦雄,
宮城 茂, 仲宗根恵俊(国立療養所沖縄病院内科)
宮里明子(浦添総合病院), 原国 毅(琉球大学脳
神経外科)

頭蓋内結核腫の報告は比較的少ない。我々は最近、肺結核の化療中、痙攣発作を契機に本症を認めた1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

【症例】38歳男性。居酒屋。【既往歴】平成3年：肺炎。【生活歴】酒：3合/日・2年間。【現病歴および経過】平成6年3月、数年来の左膝関節で前医受診時胸写異常発見。喀痰の結核菌検査でガフキー2号検出し、3月11日当院へ紹介入院。胸写は学会分類b III2。INH, RFP, EBにて化療開始。しかし無断外泊、飲酒を繰り返し第21病日希望退院。化療4ヶ月目以後は度々内服を自己中断。家族や保健婦を通し指導するも1~3ヶ月毎に断続的に内服していた。胸写上は陰影の吸収が認められ、平成6年9月の検痰では塗抹、培養陰性であった。平成7年4月、肝機能障害(GOT 248 IU/L, GPT 126 IU/L, ALP 406 IU/L, γ -GTP 1723 IU/L)が発現していたため、INFとRFPを休止し、EBとOFLXにてfollowとしていたが、その2週間後から自己中断しほとんど観察不能であった。平成7年9月4日、突然痙攣発作をきたし意識消失、他医の救急病院へ入院。頭部MRIのGd-DTPA造影後T1強調画像にて右頭頂葉、後頭葉に約15~10mm径のリング状および均一に造影された結節影を認めた。また右側頭葉、左側頭葉、左前頭葉にも5mm以下の小結節影が認められた。胸写陰影はほとんど不変であったが、右上葉病変部の擦過にて抗酸菌検出し10月2日当院へ転院。10月17日右頭頂部の結節を生検し結核腫の確診を得た。【考案】本邦報告例の頭蓋内結核腫は、大多数が肺結核や粟粒結核あるいは結核性髄膜炎等にて化療中に神経症状を呈し発見されている。自験例も肺結核の化療開始後1年6ヶ月の時点で本症が発見された。化療中の本症発見あるいは憎悪の機序については結核腫や髄膜内への薬剤移行性の問題、支配血管の血流障害、初期悪化等が言われているが、自験例については患者のcomplianceが不良で十分な化療が成し得ていなかったことが大きな要因として考えられる。ただ胸写上の悪化は認めておらず、頭蓋内の病変については諸家が述べているような腫々の機序も考慮すべきものと思われる。発表時は治療経過についても述べる予定である。

C-II-48

最近経験した結核性髄膜炎症例の検討

○斎藤武文, 田嶋美香, 遠藤健夫, 大瀬寛高,
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】結核性髄膜炎の髄液所見において、リンパ球優位の細胞数増加が、細菌性髄膜炎との鑑別診断上重要とされている。しかし、結核性髄膜炎においても好中球優位の細胞数増加を示すことがあり、鑑別診断上そのような症例の存在に注意すべきと思われる。

今回、我々は、当院で経験した結核性髄膜炎4症例において、細菌性髄膜炎との鑑別診断上有用な所見、及び予後に影響を与える因子などについて検討した。

【対象及び方法】過去7年間に経験した結核性髄膜炎4症例について臨床症状、ツベルクリン反応、末梢血ならびに髄液検査所見、胸部X線所見、頭部CT所見について検討した。更に、後遺症を残さず治癒した2例を予後良好群とし、意識障害が残った1例と死亡した1例を併せた予後不良群との間で比較検討した。

【結果と考察】4症例はいずれも発熱や頭痛などの症状で急性~亜急性の発症を呈し、ツベルクリン反応は3例で陰性であった。末梢血では、白血球増加はいずれも軽度にとどまり、分画ではリンパ球比率の減少を認めた。髄液検査では、4例とも結核菌培養陽性で細胞数、蛋白の増加、糖の減少を認め、ADA値は測定されたものはいずれも上昇を認めた。細胞分画は、3例で好中球優位であった。胸部X線では4例とも何らかの所見を認め、頭部CTでは、2例で脳底部異常造影像を認めた。

髄液所見に関して予後良好群と不良群の2群間で比較すると予後不良群は、細胞数、およびその好中球分画、そして蛋白が多く、糖が低い傾向が認められた。

【結論】当院で経験した結核性髄膜炎4例中3例は髄液の細胞分画上、好中球優位を示した。抗酸菌塗抹検査やPCR法を代表とする結核菌迅速検査法により菌が証明されない場合、初診までの経過、末梢白血球数、髄液の外観やADA値、胸部X線所見、および頭部造影CT所見などが細菌性髄膜炎との早期鑑別上、重要であると考えられた。予後良好群、および不良群の比較から、髄液検査上細胞数、分画における好中球比率、蛋白が多いほど、また糖については低いほど予後が不良となることが示唆された。

C-II-49

近年の日本におけるBCG再接種の効果の推定

○森 亨（結核予防会結核研究所）

〔目的〕モデル分析から最近の日本のBCG再接種の効果について推定を試み、その継続に関して問題を提起する。

〔モデル〕モデルは1990年生まれのコホートの子供たちが感染を受け、発病していく時に、感染に先だって1～2回BCGを接種して発病を防ぐという状況を考え、この子供達が生まれてから30歳になるまでどのように感染を受け、発病するかみる。感染にひきつづく発病率は年齢と感染後の期間によって定まる推定値を用いる。BCGの予防効果については、その機序について「感染後の発病を一定年数の期間にわたり抑制する」（モデル1）、「一定後の年数の間に起こった感染に起因する発病を永久に抑制する」（モデル2）の2通り仮定する。また再接種は有効期間を延長する効果があるものとし、その幅は再接種時から起算して初接種の場合と同じとする。効果率の水準は80%、その持続期間を10年、15年の2通り仮定する。感染危険率については、30年間一定、年間3%ずつ低下、の2通り、また15歳以上では水準が倍増する場合と一定の場合を想定する。効果の指標としては、BCG接種によるコホートの0歳から30歳までの間の発病件数の増減幅（%減少率）で評価する。

〔結果〕1回だけ接種をする場合の効果は、モデル1では、感染機会が15歳以上で高くなるような場合には12歳頃の初接種が、そうでなければ0歳時が有利である。この差は効果持続が15年の時ほど顕著である。モデル2では0歳時接種が概ね最も有効である。0-29歳をとおして見た1回接種の最大の効果はの仮定により20%から50%の間にある。再接種については0歳時に初接種、その後6歳または10歳で30%の未感染者に再接種すると、効果率はいずれのモデルでも初接種のみに比して10%から50%の幅で上昇するが、一般に10歳時の再接種がわずかながらより有効である。

〔結論〕最近の結核の罹患率の傾向から、感染機会の改善について悲観的な想定の下での模擬では、BCG初接種、再接種とも遅い接種が比較的有効なことがあり得ることが知られた。しかし乳幼児期にある程度以上有効なBCG接種をした場合には、6歳あるいは10歳で再接種を行ってもその全体的な効果の改善はかなり限定されている。

C-II-50

小・中学生精密検査該当者の選択について

○北見 篤四郎・水戸市医師会・水戸市保健センター

〔目的〕

結核予防法及び学校保健法の改正に伴い従来の間接撮影は廃止され、ツ反成績によってのみ精密検査該当者を決定することとなった。この結果小学校の精密検査率は、S50年、S55年、S60年、H4年は0.5%以下であったものがH5年には5.1%に、中学校のそれは0.75%以下であったものが20.6%と飛躍的に増加して、法改正の意に反する結果となった。この実態に鑑みH6年は、演者の独断と偏見によって精密検査該当者を小学校は0.4%に、中学校は3.3%に審査したが、この対応は今後継続すべきものではないと判断した。そこで水戸市医師会長に諮り、委員10名をもって「水戸市ツ反事後措置判定委員会」を設置し市内小・中学校から精密検査該当者として内申のあった児童・生徒について書類審査によって、いわゆる旧来の精密検査者、即ち直接撮影等を必要とする者を決定することとした。

〔方法〕

まず各学校1年生のツ反成績度数分布表を作成し、次にこれによってヒストグラムを作成し、更にマニュアルに従ってツ反強陽性の者、結核患者や予防内服をした者及びツ反30ミリメートル以上の者の精密検査該当者名簿並びにこれらの者の「ツ反強陽性者等問診票」を保護者の協力によって作成する。この問診票にはツ反成績のほか家族歴、BCG接種歴、既往歴、現症、前回のツ反成績と実施年月日、その他を記載することになっている。上記4類の提出を受けた水戸市保健センターではこれらを整理点検し、コピーして委員会資料とする。

〔結果〕

小学校31校2,569名、精密検査該当者211名、中学校15校2,854名、精密検査該当者454名について委員会で審査し、その結果、直接撮影等をする者は小学生17名、0.7%、中学生81名、2.8%であった。

〔考察及び結論〕

ツ反の成績は地域や学校によって大きな差異があり、従って各学校毎のツ反成績によって各校医が精密検査該当者を決定するよりも市郡医師会単位で「ツ反事後措置判定委員会」方式による審査により、より均一性のある精密検査該当者が決定されれば、時代の流れにもそうものと考えられる。

C-II-51

新規登録者に対する肺結核診断の精度の検討

○吉川正洋・徳留修身・大森正子・森 亨・青木正和
(結核研究所)・高島 正(高知県総合保険協会健診
センター)・町田健一(高知県立中央病院)・森岡茂
治(高知県佐川保健所)・渋谷貢一(渋谷内科胃腸科)
・元木徳治(国立療養所東高知病院)

【目的】結核罹患率は結核予防法による登録情報に基づいた結核サーベイランス情報から算出される。結核罹患率と国民一人当たりのGNPは強い負の相関を示す(古知)とされるが本邦はこの傾向から外れており、登録症例数の20-30%の診断過程に問題ありとされてきた。しかし研究は多くはないため、登録履歴情報の分析より診断精度の検討を行った。

【材料と方法】対象は罹患率の高いA県、人口面積を同じながら罹患率の低いB県、長期にわたり罹患率の低いC県、罹患率が大きく改善したD県の4県とした。1994年1月から同年12月までに新規に登録された全症例の登録情報と保健所の履歴情報を比較分析した。また診断過程の問題点を検討をするために、A県で1995年6月から8月までに新規登録された症例の各主治医に調査票を配布し、肺結核診断の根拠とした病歴や診断方法、胸部X線写真やCTの所見の記入を求め、登録情報と履歴情報を検討しながら各例1枚以上の胸部写真を7人の医師が協同で読影した。

【結果】1994年の新規登録者数は肺結核に限定するとA, B, C, D県でそれぞれ374名, 211名, 314名, 528名, 男女比は1.49, 1.79, 1.75, 1.54となりA県は、他県に比し男が少なかった。発見時症状率は47.3%, 80.1%, 64.6%, 63.6%であり他3県に比し有症状者は少なかった。結核菌塗抹または培養陽性の割合は40.2%, 44.1%, 44.6%, 53.8%, 塗抹陽性と培養陽性数の比は4.21, 1.66, 4.60, 6.68で、後者はB県が低いことを除き他県と大きくは違わなかった。学会分類でI+II型は25.6%, 33.6%, 30.3%, 42.8%に対しIII型は64.2%, 51.7%, 56.1%, 47.3%となった。I+II型で排菌有りの割合は64.6%, 66.2%, 71.6%, 73.0%, III型で排菌有りの割合は35.8%, 39.4%, 38.1%, 45.6%となった。登録情報からはA県では相対的に軽症例が多く有空洞非排菌の者がやや多い傾向が観察された[診断精度に関してはA県での読影会の結果を加えて報告する]。

C-II-52

間接写真IV・V型とは何か? -車載型高速らせんCTによる集団検診からの検討-

○小野崎郁史・志村昭光(結核予防会千葉県支部)
山本司・長尾啓一(千葉大学保健管理センター)

【目的】住民検診において「胸部X線間接写真IV・V型と読影される症例とは何か」を検診車に搭載した高速らせんCTを用い集団的に検討した。

【方法】千葉県内で住民検診受診率が80%と比較的高率な2町村で、1995年度の結核・肺癌検診胸部X線間接撮影にてV型と判定された364名(受診者の5.4%)のうち文書による呼び掛けに応じた285名(78.2%:以下Vと省略)にらせんCT検査を実施した。また間接写真IV型66名(1.0%)のうち55名(83.3%:以下IVと略)にらせんCTを追加した結核精密検診を実施した。

【結果】問診にて結核治療の既往はIVの11名(20.0%)とVの44名(15.4%)にあった。CTでの結核性所見の有無は①確実・ほぼ確実:IV33, V171、②疑い:IV12, V56、③可能性あり:IV3, V26、④他所見:IV3, V9、⑤無所見:IV0, V23であり、疑い以上のものはIV81.8%、V79.6%であった。最終判定は、a)活動性病変疑い:IV4, V3計7(2.1%)、b)治癒・安定性病変:IV41, V224計265(77.9%)、c)他疾患のみ:IV6(肺癌疑い), V19計25(7.4%)、d)正常範囲IV4, V39計43(12.6%)であった。c)では嚢胞性疾患とその随伴影、d)では肺尖や背側のわずかな繊維化や肋骨影を捉えたものが多かった。CT上の結核性所見としてはIV・Vをあわせて、石灰化は肺野121、肺門・縦隔リンパ節37、胸膜65に明らかで、胸膜の軽度の癒着・肥厚は211、肝臓の形成など重度の胸膜所見は25に認めた。肺野の結節は128に認め、うち石灰化のある結節を有する者は62であった。初感染原発果の可能性のある胸膜直下の小病変は80、結核性と思われる空洞疑いは17、果門結合を含む肺門より病巣に連続した繊維化・気管支拡張などは54に認めた。IV・V間では、活動性疑い、浸潤ないし淡い器質性、肺尖以外の領域の有所見率でいずれもIVがVを統計学的に有意に上回っていた。

【結論】V型も必ずしも明らかな石灰化・繊維化病巣のみで構成されていない。再発・再燃の早期発見や、有所見者に対する化学予防実施のための基礎調査として集団的らせんCT検査の有用性は検討されるべきである。

C-II-53

結核患者に関する情報の処理方法の地域較差

○徳留修身・大森正子・吉川正洋・青木正和
(結核予防会結核研究所)

【目的】結核罹患率は地域の結核蔓延の状況のみならず、患者発見や登録の過程での情報の取扱い方法によっても左右されると考えられる。このことは罹患率の地域較差を検討する上でも無視できない要因であろう。今回4県の新登録患者について情報の発生・記載・報告の過程に関する調査を実施したので報告する。

【方法】罹患率の高いA県、これと人口や面積がほぼ等しく罹患率の低いB県、長期にわたり罹患率の低いC県、および罹患率が大きく改善したD県において、1994年の1年間に新たに登録された者全員を対象とし、保健所で収集・管理・更新されている結核サーベイランス履歴情報を打ち出し分析した。

【結果と考察】調査対象者の1995年4月30日の調査日までの観察期間は4～16ヶ月(平均10ヶ月)であり、この間の1人当たりの情報把握回数はB県の1.90回からA県の2.31回という分布を示し、情報更新の平均間隔はA県の4.32ヶ月からB県の5.26ヶ月と計算される。個々の履歴情報を観察すると、6ヶ月に一度、予防法申請時に情報の更新をじている者が多い。このことは、多くの日数を要する培養検査の情報に大きく影響すると考えられる。転入および化学予防を除く新登録肺結核患者の登録時の情報では、塗抹検査が4県合計で94.2%実施され、結果把握率も92.0%と高い。一方、培養検査は87.8%実施されているが、結果把握率は22.8%に過ぎない。これは培養検査件数のうち結果が検体採取時期の履歴に遡って更新されるものの割合が低いことを示していると考えられる。また、この割合はD県の13.6%からB県の35.5%という広がりを示し、県間の較差も大きい。初回の情報の資料が「患者発生届」とされる者の割合はA県の47.1%からB県の79.1%という広がりがあり、A県では「結核予防法申請書」が過半数を占めた。また、定期検診発見がA県の24.3%からC県の8.9%と大きく異なることに加え、定期検診発見の中で菌陽性の者の割合もA県の29.7%からD県の58.7%と異なることから、診断に至る情報の収集過程だけではなく、定期検診の結果の扱い方や事後指導にも地域差があることが示唆される。

C-II-54

わが国と先進諸国における結核蔓延状況の変貌の比較

○大森正子・徳留修身・吉川正洋・青木正和
(結核予防会結核研究所)

【目的】1980年代に入り世界の結核問題は、人口増加、HIV感染の影響等で大きな変化をみせている。日本を含む先進諸国でも同年代に結核を取り巻く環境は大きく変化してきた。しかし、他の先進諸国の罹患率減少傾向の鈍化あるいは増加が主に移民やHIV感染に起因するのに対し、わが国における結核問題再浮上の要因は既感染人口の高齢化がその背景にあり、その影響が大きいと考えられる。他の先進諸国でも結核が非常に蔓延していた時代に結核に感染した既感染者がおり、その既感染者が高齢化してきたという事実があるはずである。にもかかわらず、その影響はほとんど言及されていない。本研究では、主な先進諸国での結核蔓延状況の変貌をわが国と比較することで、先進諸国における結核蔓延の歴史の変貌をまとめた。

【方法】先進諸国の分析は文献調査を中心に行ったが、地域別年齢階級別等の詳細なデータの得られた国については、記述疫学を中心とした分析を行った。

【結果と考察】先進諸国の分析としては、これまでのところ主にオランダと米国について分析を行ってきた。この中で特に米国での罹患率の低い減少あるいは増加については、移民とHIV感染の影響がとくに言及されている。しかし、米国のなかでも州別年齢階級別データを詳細に検討した結果、その背景にわが国のような既感染者の高齢化の影響も観察された。特にHIV感染の問題が大きいNewYork州では、25-44歳の罹患率は65歳以上のその2倍以上になっているが、1783年独立あるいは1783年の独立時にイギリスより割譲された古いアメリカで地理的に隣接し、US-Bornが90%以上の8州(Alabama, Georgia, Kentucky, Mississippi, North Carolina, South Carolina, Tennessee, West Virginia)では、65歳以上の罹患率はそれより若い年齢層より極端に高く、25-44歳の3倍以上であった。ただし、1987年と1992年の年齢分布の比較から、この高齢者発病も終息期に入っている様子が観察された。US-Bornが10～20%台と低く、Asianが90%以上のHawaii州では、高齢者の罹患率はわが国よりは低いものの、上記8州に比べ非常に大きかったが、これには過去における移民の影響があるものと思われた。

C-II-55

名古屋市における長期結核登録例の検討

○小田内里利^{#1}・山田敬一^{#2}・神谷けい子^{#3}・近藤博恒^{#4}（#1名古屋市瑞穂保健所・#2同東保健所主査・#3同港保健所係長・#4同緑保健所所長）

【目的】名古屋市内16保健所に5年以上登録されている結核患者のうち、現在もお治療中のケースについて、公衆衛生的検討を行った。

【方法】平成6年12月31日現在、名古屋市内16保健所に5年以上登録されている結核患者320名のうち、治療中のケース164名について、その登録票を元に152例を調査し、長期治療となるリスクを探るために、集計、検討を加えた。

【結果】調査を行った152例は、男性103例（68%）、女性49例（32%）、平均年齢66.1才、平均治療継続期間13.1年（最長治療継続期間37年）、肺結核147例、肺外結核5例であった。この152例のうち、非定型抗酸菌を合併している18例を除いた134例について、結核の既往、胸部レントゲン上の空洞、糖尿病、肝疾患、肺疾患、慢性疾患を中心とした合併症、肺の手術歴、転居歴、放置・治療中断歴、受療医療機関、治療薬剤などを比較、検討し、治療が長期に渡るリスクを探る。また、最近1年以内（平成6年中）の排菌の有無に注目して分けると、最近1年以内（平成6年中）に排菌している慢性排菌のケースは38例（28%）、治療開始時の排菌は様々であるが、最近1年以内（平成6年中）に排菌のないケースは96例（72%）となる。これらについて、その特徴を検討する。また、慢性排菌例については、保健婦の訪問等の保健所のアプローチや薬剤耐性の獲得状況についても考察を行う。

C-II-56

当院における若年者結核の臨床的検討

○向山敦子¹²・広尾祐二¹²・白井厚治²³・川島辰男³・鏡味 勝³・富岡玖夫³（三菱化学ピーシーエル¹・東邦大学医学部付属佐倉病院臨床検査部²・同内科³）

【目的】近年結核罹患率の減少鈍化が指摘され、ことに若年者ではその傾向が著明であり、20才代ではその前後の年齢よりも、罹患率が高い傾向が指摘されている。そこで今回我々は、結核病棟を持たない総合病院である当院における若年者結核について臨床的検討を行った。

【対象と方法】1991年9月より1995年8月までの4年間に於ける、29才以下の若年者結核7例（肺結核5例、胸膜炎2例）を対象として、性別・年齢・病型・職業・発見動機・接触歴・栄養状態等の発症因子、受診及び診断の遅れ等につき、検討を行った。

【結果】症例の内訳は、男3例女4例。肺結核5例中、全例培養陽性、内3例塗沫陽性であった。胸膜炎2例の内、1例は胸水培養陽性、他の1例は胸水PCR陽性であった。年齢は21才～29才。病型はI型1例、II型1例、III型3例、胸膜炎2例であった。発見動機は咳嗽・発熱・胸痛等、有症状の為自己受診5例、検診発見例2例であった。発症因子としては、友人の結核罹患1例、不規則な生活・偏食1例、検診発見例2例を除く5例で、受診の遅れは1例のみであったが、診断の遅れは2例にみられた。

【考察及び結論】①若年者結核は7例（24%）であった。②医療従事者は2例であった。③肺結核5例の内、塗沫陽性者3例であった。④塗沫陽性者3例の内、1例に不規則な生活及び偏食を認め、1例に診断の遅れを認めた。以上より、当院においても塗沫陽性若年者結核の増加を認め、その要因として、生活の不規則及び受診、診断の遅れが考えられ、個人及び医療従事者に対する啓蒙が必要であると考えられた。

C-II-57

最近10年間の菌陽性肺結核患者の推移
—2地域病院の比較—

○下出久雄, 安齊栄子 (病体生理研究所)
村田嘉彦, 草島健二, (立川相互病院)
高野智子, 佐藤信英, (大田病院)

〔目的〕最近結核患者発生数は僅かながら減少しつつづけているが、菌陽性肺結核患者は1982年以降増減をくりかえし横這いの状況である。これらの数値は届出による新登録患者数であって実態は明らかでないので、極めて限られた成績だが、自験例について年次的推移を検討した。〔方法〕東京大田区のO病院と立川市のT病院で85~94年に発見された菌陽性肺結核患者(含再発例)272名(O:109名,T:163名)を対象とし病院別、年齢別、病型別、喀痰中菌量別に年次的推移を観察し、同時期、同地域の新登録患者と対比した。また薬剤耐性菌の推移をみた。〔成績〕前半後半各5年に分けて比較すると、①発見患者数は、O病院は5%減(延内科外来患者数は14%増)、T病院は55%増(延内科外来患者数は18%増)であった。②O病院でも40~59才は15%増(23/20)、有空洞例も22.7%増(27/22)で、T病院ではXP病型Ⅲ₂₋₃(2.5倍)、I(3.7倍)、60才以上(92%),39才以下(58%)などの増加が目立っていた。③検査手法による菌陽性者数への影響をさけるため、喀痰中菌(+)例についてみても、T病院では蛍光法Ⅶ号以上の例が2.2倍(24/11)、Ⅳ~Ⅵ号が1.4倍(11/8)、60才以上が2倍(40/20)、39才以下が33%増であった。④月平均内科外来延患者数に対する菌(+)肺結核患者総数の比をみると前半はO病院が56/6946(0.81%)でT病院の64/8903(0.72%)より高かったが、後半はT病院が99/10494(0.94%)でO病院の53/7947(0.67%)より高率となった。⑤未治療薬剤耐性菌例を前半後半で比較すると、O病院では14.0%と13.0%で著差なく高率であったが、T病院では10.5%から5.4%へと減少した。RFP耐性例は前半にT病院(2例)、後半にO病院(3例)でみられ、両病院ともSM、INH耐性が主であった。〔考察と結論〕患者増がみられたT病院のある立川保健所管内では、罹患率、登録患者数ともに不変、患者数がほぼ横這いのO病院のある大田区でも罹患率、患者数ともに不変であった。管内の新登録数中のT病院の患者の比率は極めて高く(20~50%)、とくに後半で高いのは、病院の特殊性か、登録に問題があるのか検討を要する。

C-II-58

一般病院における過去10年間の菌陽性肺結核症患者の検討

○渡辺励子、菊池典雄(千葉市立海浜病院内科)、大森繁成、猪狩英俊(千葉大学呼吸器内科)、川島辰男(東邦大学佐倉病院)、小野崎郁史(結核予防会千葉県支部)、白沢卓二(東京都老人総合研究所)

〔目的〕一般病院における肺結核症診療について考察するため、当院における過去10年間の肺結核症例について検討した。〔対象と方法〕1985年4月から1995年3月までの10年間に、千葉市立海浜病院内科で肺結核症と診断された活動性肺結核患者201例のうち結核菌培養陽性患者151例(75.1%)を対象とし、性別、年齢、受診動機、基礎疾患、塗沫陽性、胸部X線写真について検討した。〔結果〕1)年度別患者数の変化:1985年4月から1990年3月までの前5年間の患者数64例に比べ、1990年4月から1995年3月までの後5年間の患者数は87例と増加していた。2)性別:男性92例(60.9%)、女性59例(39.1%)と男性に多かった。3)年齢:全体の平均年齢は、50.31才±18.97才(標準偏差)であった。全体で最も患者数が多かったのは60才台の30例、次いで20才台の26例であった。4)受診動機:検診異常は32例(21.2%)であり、有症状受診例が多かった。5)基礎疾患:結核以外の基礎疾患保有率は、23.8%であった。これは前5年間では18.7%であったのに対し、後5年間では27.6%と増加していた。結核症の既往歴を持つ率は22.5%であったが、前5年間では34.4%であったのに比して後5年間では13.8%と減少していた。6)塗沫陽性率:喀痰、胃液を合わせた塗沫陽性率は47.7%であった。喀痰もしくは胃液で培養陽性になったものは151例中140例(92.7%)であった。7)胸部X線写真:最も多いのはⅢ型で81例であった。病変の範囲では2が58例、次いで1が49例と多かった。胸膜炎を合併していたものは16例であった。〔考察〕患者構成は全国統計の傾向を反映し高齢者とともに若年者増加が目立った。また基礎疾患を持つものが増加していることも高齢者の増加とともに注目すべきだと考えられた。活動性結核の75%で培養陽性であったこと、とりわけ喀痰、胃液培養陽性例が菌陽性例の92.7%を占めたことは喀痰胃液培養が肺結核症診断の基本であることを再認識させた。

C-II-59

ホームレスの結核の臨床的検討

○生駒行拡・林 功・島田永和（島田病院）
米田尚弘・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・岡村英生・友田
恒一・仲谷宗裕・小林厚・成田巨啓（奈良県立医科
大学第二内科）

〔目的〕最近、米国ではホームレスが急増し、その結核罹患率が高く、多剤耐性菌が高頻度に検出されることが報告されている。当病院（島田病院）には大阪市内のホームレスを対象とした結核病棟があり、これらの患者の薬剤耐性、栄養状態等の臨床的特徴を検討した。〔対象と方法〕対象は1995年7月1日現在で当院入院中のホームレスの排菌陽性肺結核症患者43例。全例男性で、年齢は39～79才（平均56.8才）栄養状態は%標準体重（%ideal body weight : %IBW）血清アルブミン（Alb）を指標とし、ツベルクリン反応は前例に施行した。排菌状況、主要4薬剤（INH, RFP, SM, EB）に対する耐性、結核治療歴、合併症について検討した。〔結果〕①胸部X線写真ではI、bII₃、bIII₃が16例（30.2%）と重症例が多く、ツベルクリン反応陰性例が11例（25.6%）と高率であった。②%IBW 81.1%、Alb 3.5 g/dlと栄養障害を認めた。③排菌量は最高で塗抹Gaffky 7号で、8例に持続排菌がみられた。④初回治療例が26例（58.1%）治療歴を有する例は17例（41.9%）でみられた。⑤4剤のうち1剤以上に薬剤耐性を示す例が30例（69.8%）このうち、INH, RFP 耐性例が16例（37.2%）4剤全てに耐性を示す例が12例（27.9%）みられた。⑥4剤耐性例12例のうち10例（83.3%）が治療歴を有していた。持続排菌例は全例治療歴があり、7例は4剤耐性であった。⑦初回治療例のうち14例（53.8%）に1剤以上の耐性を認めた。〔考察〕今回検討したホームレスの肺結核症患者の特徴は栄養障害、ツ反陰性例、多剤耐性例を高頻度に認めた点である。治療歴のある症例に多剤耐性結核の頻度が高いことは知られているが、今回の検討でも治療歴を有する症例に多剤耐性例、排菌陰性例を高頻度に認めた。その原因として、自己退院例、通院中断例が多く、薬剤服用のコンプライアンスの低下が推測される。また、初回治療例でも53.8%と高率に薬剤耐性を認め、ホームレス社会の人間間での耐性菌感染が推測された。

C-II-60

当院における肺結核死亡症例の検討

○坂本恵理子 川辺芳子 町田和子 毛利昌史
片山 透（国立療養所東京病院）

〔目的〕抗結核剤の進歩により肺結核死亡は減少している。しかし現在でも入院時から全身状態不良、重症結核で、治療を開始しても悪化し早期に死亡する症例や、薬剤耐性のため長期治療の後死亡する症例がある。今回私たちは当院における肺結核死亡症例について検討を行った。〔方法〕1989年から1993年までに当院に入院した肺結核患者1789例中、死亡した症例117例を対象とし、性別、年齢、死因、臨床経過について検討を行った。〔結果〕5年間に入院した肺結核患者1789例中、死亡例は117例（6.5%）で男性96例/1357例（7.1%）、女性21例/432例（4.8%）であった。年齢は33歳～92歳で平均66.6歳。年齢別の死亡率は30歳台2.2%、40歳台3.9%、50歳台6.3%、60歳台6.2%、70歳台12.6%、80歳以上23.1%であった。入院から死亡までの期間は1か月未満29例（24.8%）1～3か月46例（39.3%）、3～6か月22例（18.8%）6か月以上20例（17.1%）であった。死因は肺結核死が92例（78.6%）、他病死25例（21.4%）であった。悪性腫瘍の合併は13例（11.1%）に認めた。病型はI型26例、II型57例、III型26例、病巣の拡がりは1が4例、2が44例、3が64例と広範囲例が多かった。治療歴は初回治療71例、再治療14例、継続治療14例であった。入院時排菌陽性例は99例で、そのうち59例（59.6%）は排菌陽性のままの死亡であった。薬剤耐性は25例（25.2%）に認めた。入院1か月未満の死亡例29例（男23例、女6例）についてみると、70歳以上が13例と高齢者が多く、20例に合併症を認め、入院時のAlb値は平均2.1g/dlと低値であり、死因は肺結核死25例、悪性腫瘍1例、肺炎1例、消化管出血1例、脳出血1例であった。一方、入院6か月以上の死亡例20例についてみると、13例が耐性菌であり、18例が肺結核死であった。〔結語〕結核入院例の6.5%が死亡退院で、そのうち78.6%が結核死であった。特に早期死亡する症例は低栄養状態、全身状態不良で、高齢者、合併症をもつ症例が多かった。入院6か月以上の死亡例には耐性菌の症例が多かった。

C-II-61

肺結核診断（発症）後1年以内に死亡した症例の検討

○大瀬寛高, 田嶋美香, 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),
長谷川鎮雄 (筑波大学臨床医学系呼吸器内科)

【目的】肺結核に対する標準的短期化学療法は、合併症のない症例の殆どを治癒せしめるとされるが、一部の症例は積極的な治療にもかかわらず不幸な転帰をとることがある。この理由として最近の結核症例が以前に比し、日和見宿主に偏って発症する傾向にあることや、高齢者の発病が多いため結核以外の疾患の合併や、疾患以外の要素も関連している可能性が考えられる。今回我々は最近の結核死の動向を明らかにすることを目的に臨床的検討を行った。

【対象及び方法】平成元年以降当院で経験した菌陽性の肺結核症例325例の内、肺結核と診断（発症）してから1年以内に死亡した43例を対象に検討を行った。死因別に衰弱死、呼吸不全死、咯血死、癌死、他病死、薬剤による副作用死、原因不明に分け各群間で年齢、性別、病型分類、死亡までの期間、栄養状態などについて比較検討した。

【結果と考察】1年以内に死亡した43例の内訳は衰弱死13例、呼吸不全死8例、咯血死2例、癌死10例、他病死4例、薬剤による副作用死3例、原因不明3例であった。死因別の年齢を比較してみると衰弱死が他の群より高い傾向が認められた。男女比では43例中36例が男性で圧倒的に多く、女性は衰弱死、癌死で2例ずつと原因不明3例の計7例を認めたのみであった。病型分類では、咯血死の2例と呼吸不全死の殆どが両側性、拡がり3の広汎な病変及び空洞を有した。衰弱死も同様の傾向を示したが、病変の拡がりは2にとどまるものが多かった。その他の群では病型に関しては一定の傾向を示さなかった。死亡までの期間をみると3か月以内に6割以上が死亡しており、特に呼吸不全死、衰弱死、他病死、薬剤による副作用死でその傾向が強かった。栄養状態に関しては血中TP、A1b、ChE、T-Choの低下が衰弱死で目立った。

【結論】肺結核と診断（発症）してから1年以内に死亡した症例は同時期の菌陽性の肺結核症例の13%を占めた。高齢で低栄養の患者では、排菌が停止しても衰弱死する症例が多く、呼吸不全死、咯血死は空洞を有し病変が広汎な症例に認められた。

C-II-62

肺結核後遺症患者の予後についての検討

○平賀 通・前倉亮治・伊藤正巳・小倉 剛 (国立療養所刀根山病院)

【目的】我々は、すでに肺気腫症患者の予後は、運動に伴う Pao_2 低下の傾きが大きな例で不良であることを報告してきたが、今回、肺結核後遺症患者の予後について安静時肺機能検査、動脈血ガス所見および運動負荷試験成績から検討し、また、酸素吸入効果および胸郭形成術などの外科的治療の予後に及ぼす影響についても検討を加えたので報告する。

【対象と方法】対象は運動負荷試験時、安定した経過をとっていたH-J2度以上で、その予後を3年以上観察できた肺結核後遺症患者40例とし、うち10例が以前に外科的治療を受けていた。運動負荷はトレッドミルを用いた3分毎の多段階漸増負荷を施行し、呼気ガス分析および動脈血ガスの測定を行った。最大運動時に低酸素血症を生じた例では、30分以上の安静の後、再度、同試験を施行した。生存曲線はKaplan-Meier法にて求め、各因子についてほぼ同数となるように上下2つの群に分け、生存率の差をlogrank法で検定した。

【結果】対象の平均年齢は 62.3 ± 9.8 (mean \pm 1SD)歳であり、%FVCは $40.0 \pm 10.8\%$ 、FEV_{1.0}は 823 ± 278 ml、FEV_{1.0}%は $70.2 \pm 18.2\%$ 、安静時の Pao_2 は 74.8 ± 12.8 Torr、 $Paco_2$ は 45.7 ± 7.8 Torrであった。運動負荷試験成績ではpeak $\dot{V}o_2/BW$ は 14.1 ± 5.0 ml/min/kg、最大運動時の Pao_2 は 53.7 ± 14.0 Torrであった。肺機能検査と予後との関係では、%FVCが低下した例で予後不良の傾向を認めたが、安静時の動脈血ガス所見には有意な関係は認めなかった。運動負荷試験成績の各因子についても予後との間に関連は認めず、運動に伴う Pao_2 の低下の傾きとも有意な関係は認めなかった。酸素吸入効果との関係では、最大運動時の Pao_2 および運動持続時間が増加している例で予後は良い傾向にあった。外科的治療例では安静時、最大運動時の Pao_2 は低下傾向にあったが、予後はむしろ良好の傾向を認めた。

【結論】肺結核後遺症患者の予後は、安静時の肺機能検査、動脈血ガス所見および運動負荷試験の各因子と有意に関係せず、酸素吸入により運動中の Pao_2 および運動能力が改善される例では、予後も改善されることが示唆された。また、外科的治療例では、運動時の低酸素血症が強いながらも予後は比較的良好であった。

C-II-63

結核後遺症患者における肺循環動態の検討—短期死亡例と長期生存例の比較—

国立療養所千葉東病院呼吸器科

○佐々木結花, 山岸文雄, 鈴木公典, 斉藤正佳
小泉健一, 泉崎雅彦

【はじめに】在宅酸素療法(以下HOT)の施行により結核後遺症患者における予後は改善された。しかし短期に死亡する症例も多く、その予後を検討することを目的とし、HOT施行後1年以内に死亡した症例と5年以上生存した症例におけるHOT施行前の室内気吸入下動脈血ガス値、肺循環動態を検討した。

【対象と方法】1985年6月から1995年10月までに、呼吸困難を自覚し、症状安定期に右心カテーテル検査を施行した結核後遺症症例中、右心カテーテル検査後HOTを施行し、1年以内に死亡した11例(short survivor:SS群)と5年以上生存した15例(long survivor:LS群)の比較した。

【結果】平均年齢は、SS群は62.9歳、LS群は63.5歳と有意差はなかった。肺機能では、%FVCはSS群 $36.5 \pm 6.6\%$ (n=9)、LS群 $54.2 \pm 10.8\%$ (n=11)と有意にSS群で低値であり、FEV_{1.0}はSS群 0.70 ± 0.19 l(n=9)、LS群 0.74 ± 0.31 l(n=11)と有意差はなかった。室内気吸入下PaO₂はSS群 54.2 ± 7.8 mmHg、LS群 54.9 ± 7.5 mmHg、PaCO₂はSS群 53.4 ± 8.6 mmHg、LS群 52.5 ± 5.8 mmHgと有意差は認めなかった。肺循環諸量は、mPAはSS群 25.6 ± 8.2 mmHg、LS群 26.9 ± 6.9 mmHg、PARはSS群 337.8 ± 100.3 dyne·sec·cm⁻⁵、LS群 338.6 ± 164.0 dyne·sec·cm⁻⁵、CIはSS群 2.88 ± 0.57 L/min/m²、LS群 3.00 ± 0.40 L/min/m²と有意差は認めなかったが、PvO₂はSS群 31.7 ± 1.8 mmHg、LS群 34.3 ± 2.7 mmHgとSS群で有意に低値であった。100%酸素10分間吸入後、mPAにおいて5mmHg以上低下した症例は、SS群11例中1例、LS群15例中4例、PARにおいて100%酸素吸入後前値の10%以上低下した症例は、SS群11例中2例、LS群15例中6例と、有意差は認めなかった。

【まとめ】短期死亡例と長期生存例において、室内気吸入下動脈血ガス値に有意差はなく、肺機能では短期死亡例で有意に%FVCが低値であった。肺循環諸量では、短期死亡例においてPvO₂が有意に低値であった。100%酸素10分間吸入によるmPA、PARの変化において2群間に有意差は認めなかった。

C-II-64

肺結核後遺症によるHOT症例の検討

○毛利昌史・町田和子・川辺芳子・片山透(国立療養所東京病院)・廣瀬隆士(福岡南病院)・北原義也(大牟田病院)・藤田紀代(長崎病院)・久場睦夫(沖繩病院)・西村一孝(愛媛病院)・西野聡(高山病院)・柏木秀雄(明星病院)・川城丈夫(東埼玉病院)

【目的】肺結核後遺症によるHOT症例の治療内容と予後の検討:外科的治療群と内科的治療群の比較

【対象と方法】対象は肺結核後遺症を基礎疾患とし、全国国立療養所67施設で1987年-1993年の期間に在宅酸素療法(HOT)を開始した症例とし、厚生省呼吸不全調査研究班の追跡調査項目以外に、1)結核発病時年齢、2)人工気胸療法、および/もしくは、胸郭形成術などの既往、有りの場合は、3)その部位および回数、を新たな調査項目として追加した。転帰は1993年12月現在とし、I群(内科的治療群)、II群:気胸療法群、および、III群:手術群、の3群に分類した。ただし、III群には人工気胸療法と手術の併用例も含めた。生存率曲線(Kaplan-Meier法)の比較は、症例数が多いI、III群間で行い、有意差検定にはWilcoxon検定を用いた。死亡例は死因が呼吸不全の症例に限定し、悪性腫瘍、その他の死因の症例は除外した。

【結果】全国国立療養所67施設から1537例(男:1001例、女536例)についての以下の調査結果を得た。

I群(内科的治療群):346例(男:219例、女:127例)結核発病時年齢:36.6±17.6歳、HOT開始時年齢:66.2±10.9歳、結核発病からHOT開始までの年数:29.8±16.2年

II群(人工気胸群):91例(男:63例、女:28例)結核発病時年齢:23.0±7.2歳、HOT開始時年齢:65.4±5.8歳、発病からHOT開始までの期間:42.2±6.6年(3群中最長)

III群(外科治療群):436例(胸郭形成術:328例、区域切除:19例、肺葉切除:64例、一側全摘は45例)、結核発病時年齢:26.8±9.6歳、HOT開始時年齢:65.5±7.1歳、発病からHOT開始までの期間:38.1±8.6年

I群とIII群のHOT開始後の生存率曲線はI群が低く、両群間に有意差を認めた(P<0.0001)。この差はHOT開始後2年以内に生じたものであり、3年以後の生存率の勾配はほぼ等しかった。

【考案】I、III群間の差は、結核発病時期の相違と残存肺機能の差(手術群で残存肺機能保はより良好)によるためと思われた。

C-II-65

活動性肺結核による呼吸不全例の検討

○鶴谷秀人・岸川禮子・岩永知秋・横田欣児・池田東吾
・廣瀬隆士・西間三馨(国立療養所南福岡病院)

【目的】肺結核後遺症による呼吸不全は在宅酸素療法等により予後の改善及びQCLの向上が見られているが、活動性肺結核による呼吸不全はその予後は慢性感染症としての肺結核の治療経過に左右され、患者背景を含め後遺症例とは異なると思われる。そこで活動性肺結核例による呼吸不全例について臨床的検討を行う。【対象と方法】1983年から1992年までの十年間に入院加療を行った肺結核による呼吸不全(準呼吸不全を含む)320例のうち活動性肺結核によるもの101例を対象とした。これを肺結核初回発病時の57例と再発時の44例にわけ、その背景及び呼吸不全の原因、罹病期間、発症時の動脈血ガス値、肺機能所見、予後等を検討する。【結果】肺結核による呼吸不全例のうち活動性例は31.6%を占める。男女比は初回例で42:15、再発例で34:10と共に男性が多い。平均年齢(呼吸不全発症時の)は初回例61.9±16.8歳、再発例66.9±12.6歳であった。肺結核を発病してから呼吸不全発症までの期間はそれぞれ8.8±5.1ヶ月、28.5±12.4年である。呼吸不全の原因は両群共に基礎疾患、呼吸器感染、心不全、手術の順である。初回例は基礎疾患が80.7%、感染7.0%であるが、再発例はそれぞれ59.1%、18.2%である。動脈血ガス値は初回例、再発例の順に室内気でPaO₂ 58.0±11.0、57.8±8.8 Torr、PaCO₂ 39.3±7.6、41.4±7.5 Torr、酸素吸入下でPaO₂ 68.4±19.7、67.1±16.5 Torr、PaCO₂ 39.3±7.3、46.1±14.3 Torr、酸素流量3.2±2.4、1.9±1.5 L/分であった。肺機能成績は同じく%VC77±27、59±22%、FEV_{1.0} 1840±730、1300±620 ml、FEV_{1.0}/FVC 76.0±10.5、71.1±18.0%であった。予後については追跡困難な例が多く、発症年度内の死亡でみると初回例15例(26.3%)、再発例18例(40.9%)で、死亡原因はいずれもその2/3が呼吸不全によるものであった。【考察と結語】活動性例の呼吸不全発症は経年的に減少しており、この数年特に再発例の減少がみられる。初回例は再発例より低年齢であり、罹病期間は1年以内で呼吸不全の原因も肺結核が多い。又、酸素吸入下でもI型呼吸不全であり、呼吸機能は再発例よりよく、予後も再発例より良好と思われるが長年月経過後の状況把握が必要である。今後は初回例の発症を少なくする努力即ち早期発見が重要である。

C-II-66

最近5年間の新発生呼吸不全例の予後
についての検討

国療呼吸不全研究会：広瀬隆、鶴谷秀人(南福岡)
○町田和子(東京)、岸不盡彌(札幌南)、鈴木公典(千葉東)、三輪太郎(東名古屋)、前倉亮治(刀根山)、島谷武昭(松江)、北原義也(大牟田)他、26共同研究施設

【目的】1988~92年新発生の呼吸不全例の基礎疾患別に見た予後の検討を行い若干の知見を得たので報告する。

【方法】全国の国立療養所32施設において1988~92年の5年間に新しく発生したPaO₂が70 torr未満(室内気吸入)の症例3485例('88-713例、'89-715例、'90-598例、'91-699例、'92-760例)を対象として、基礎疾患、性・年齢分布、発病から呼吸不全発症までの期間、悪化原因、臨床症状、心電図、肺機能、動脈血ガス所見、治療、予後について検討を行った。生存曲線の検定はWilcoxon法によって行いP<0.05を有意とした。

【結果】まず基礎疾患別に群分けすると、結核群1284例(男/女:866/418)、COPD群860例(590/270)、他呼吸器疾患1194例(806/388)、非呼吸器疾患147例(94/53)となった。更に結核群は、活動性肺結核症(TB群)458例、結核後遺症(PTB群)741例、非定型抵抗菌症(AM群)83例；COPD群は慢性肺気腫(CPE群)485例、気管支喘息(BA群)229例、慢性気管支炎(CB群)89例、びまん性汎細気管支炎(DPB群)54例；他呼吸器疾患群は肺癌(LK群)388例、間質性肺炎ないし肺線維症(IP群)284例、肺炎(PNMNI群)143例を主要な疾患として予後について検討した。PTB群は、TB群、DPB群、BA群に較べて高齢で、AM群、CB群、CPE群より若かった。またPTB群の、安定期の室内気吸入下のPaO₂はTB群、IP群より低く、PaCO₂は他のどの疾患群より高かった。累積生存率は、BA群が最もよく、ついでDPB群>CPE群>PTB群=CB群>TB群=AM群=IP群>LK群の順となった。

【結論】TB群、AM群を別とすれば累積生存率は、在宅酸素療法に関する、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班の成績と同様な傾向を示した。TB群、AM群の予後が悪かったのは呼吸不全のみならず感染症としての影響が大きいと思われた。

【国療呼吸不全研究会共同研究施設】札幌南、西群馬、東京、千葉東、南横浜、西新潟、天竜、東名古屋、金沢若松、宇多野、近畿中央、刀根山、兵庫中央、松江、山陽庄、南福岡、福岡東、大牟田、田川新生、東佐賀、長崎、熊本南、再春庄、宮崎、南九州、霧島、