

〈 要 望 課 題 〉

4月16日（木）

- I. 結核症の画像診断（HRCT, MRI その他）【9:00～9:40 B会場】
座長（倉敷中央病院内科） 石田 直
- II. 核酸診断と血清診断 【9:40～10:30 B会場】
座長（国立療養所東埼玉病院内科） 川城 丈夫
- III-1. 集団感染（I）【14:00～14:40 B会場】
座長（国立療養所千葉東病院呼吸器科） 山岸 文雄
- III-2. 集団感染（II）【14:40～15:20 B会場】 座長（結核予防会結核研究所） 阿部千代治
- IV-1. 新しい結核管理の試み（I）【15:20～16:00 B会場】
座長（国立療養所東京病院呼吸器科） 毛利 昌史
- IV-2. 新しい結核管理の試み（II）【16:00～16:40 B会場】
座長（結核予防会結核研究所） 大森 正子

4月17日（金）

- V. いわゆる初期悪化の病態と治療 【9:00～9:40 B会場】
座長（佐世保市立総合病院内科） 浅井 貞宏
- VI. ニューマクロライド剤とニューキノロン剤 【9:40～10:30 B会場】
座長（慶應義塾大学医学部内科） 河合 健
- VII. PZA を含む短期化学療法の成績と問題点 【14:50～15:40 B会場】
座長（結核予防会結核研究所） 和田 雅子
- VIII. 結核（関連疾患）と外科療法 【15:40～16:10 B会場】
座長（西神戸医療センター呼吸器外科） 青木 稔
- IX. まれな結核・非定型抗酸菌症 【16:10～17:00 B会場】
座長（国立療養所晴嵐荘病院） 斎藤 武文
- X. 肉芽腫症とサイトカイン 【16:10～16:50 D会場】
座長（国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御） 小林 和夫

要 I-B-I-1

乾酪性肺炎の臨床像とそのCT画像

○尾形英雄・吉山崇・伊藤邦彦・水谷清二・和田雅子
杉田博宣（結核予防会複十字病院・結核研究所）

【目的】乾酪性肺炎という用語はしばしば臨床の場で使われる。胸部写真で肺炎と診断される陰影を呈し、実際には起原因菌が結核菌であった場合を指している。しかし、その診断名が知られている割には、その臨床像は結核専門医であっても明確とはいえない。演者は過去に単純な肺炎と誤診され、約1年後に結核死した若年者の症例を経験している。最近では、マイコプラズマ肺炎との鑑別診断に苦慮することが多い。乾酪性肺炎の臨床像をまとめ、一般の肺炎との鑑別がCTで可能か否かレトロスペクティブに検討を試みた。

【方法】対象例は、平成4年～9年に当院に入院した肺結核患者のうち胸部単純写真から岡病型のⅢA型（＝気管支肺炎型）とⅢB型（＝大葉性肺炎型）で肺炎との鑑別が問題となる症例だけを選択した。岩崎によれば、ⅢA型は予後不良な病型で結核免疫の弱い個体に起き、ⅢB型はhyperergicな個体に一度期に多量な菌が散布され起こる病型という。検討の際はこの2病型を分けて検討することにした。ⅢA型は8例、ⅢB型は6例にみられたが、両者の移行型としかいえない症例もみられた。

【結果】乾酪性肺炎の多くは塗抹陰性培養陽性で、検査による鑑別困難例が多かった。ⅢA型は高熱・激しい咳嗽などの自覚症状は軽微で、CTスキャンでは均一な中心部に比べ、周辺には細葉性病巣の散布と肺胞隔炎や乾酪性細気管支炎の所見が認められた。ⅢB型は高熱を発した例が多いが、一部の高齢者は症状軽微だった。CTスキャンは広範な均一陰影で明瞭なエアープロンコグラムを伴い、内部に小空洞（Kb型）のある症例もみられた。同側杯のSGにしばしば撒布影を認めるもののⅢA型のような明瞭な細葉性病変ではなく、滲出性病巣と思われた。経気管支鏡生検例の病理所見は繁殖性の肉芽腫の所見だった。

要 I-B-I-2

胸部単純写真に異常がみられずCTにより診断がなされた小児肺結核の5例

○竹谷俊樹、玉田耕一（国立療養所晴嵐荘病院小児科）、
斎藤武文（同内科）

【はじめに】小児は、単純写真から得られる情報量が少なく、菌検出率も低いことから、肺結核の診断に困難を感じる場合がある。われわれは胸部CTを診断に活用し、単純写真では発見しなかった小児の肺結核を2年間で5例経験した。胸部CTの適応に関する考察を含めて報告する。

【症例1】12歳の女児。母方の父親がガフキー4号の肺結核で当院に入院した。家族検診でツベルクリン反応（ツ反）が強陽性（18×23/35×41、二重発赤）であったため、当科で精密検診を施行した。症状及び身体所見に異常なく、胸部単純写真は結核病学会病型分類の0、喀痰の塗抹は陰性、血沈は17mm（10.0±5.9）とやや亢進していた。胸部CTで左S9～10に粒状影の経気道散布を認めたため活動性の肺結核と診断した。

【症例2】7カ月の女児。母親がガフキー10号の肺結核で当院に入院した。胸部単純写真は胸腺陰影が目立ったが病型分類の0、ツ反は18×16/20×22で硬結を触れた。胸部CTで右肺門リンパ節及び縦隔リンパ節の腫大と右下葉に径1cmの肺野病変が認められ、primary complexを形成する活動性の肺結核と診断した。

【症例3】7歳の女児。母親が肺結核で当院に入院したため、家族検診を施行した。単純写真は病型分類の0であったが、ツ反は60mm、CTで左下肺に15×20mmの病巣を指摘され、6ヶ月間の治療を開始した。

【症例4】5歳の女児。症例3の妹。単純写真は病型分類の0、BCG接種歴がありツ反は23mmであった。胸部CTで右上葉に径7mmの結節性陰影を指摘され、治療を開始した。

【症例5】4歳の女児。母方の祖母がガフキー8号の肺結核。単純写真に異常なくCTで右胸膜直下に病巣を指摘され、治療を開始した。

【考案】今回の5例にみられた小さな初感原発巣または胸腺や横隔膜に重なった病巣の発見には胸部CTによる診断が必要であった。5例とも家族に排菌陽性者があり、接触者検診例であった点が注目される。

要I-B-I-3

CT検査からみた乳児胸腔内初期結核病巣の好発部位

○近藤 信哉、伊藤 真樹（都立清瀬小児病院呼吸器科）

〔目的〕 結核好発部位を知ることは診断の一つの目安となる。今回、胸部CT検査を用いて12カ月以下の乳児の胸腔内結核の初期病巣好発部位の有無を検討した。

〔対象〕 活動性肺結核患者との濃厚な接触とCT上胸腔内異常所見を有し、検査で結核菌が検出されるか、あるいはツ反硬結がBCG歴と無関係に12mm以上であった2～12（平均7）カ月歳の男17、女12、計29名を対象とした。この検討において粟粒結核、先天性（母子垂直感染）結核児は除外した。

〔方法〕 CT検査は1996年までCT-9200（横河）、以降CT-HSA-SGS（GE横河）を用いて行った。全例に単純、造影CT検査を行った。左右肺を右10、左8、計18肺区域、便宜的に右上、中、下葉、左上、舌、下葉、計6葉に分割した。前部肺は左右3、4、5、8、計8、中間肺は右1、7、左1+2、計3、背部肺は右2、左右6、9、10、計7肺区域とした。好発部位の検討において、各児の有するポイントを100とし、単独病巣においては該当肺区域に100ポイントを、複数病巣例では各肺区域に100を病巣を有する肺区域数で除したポイントを配した。肺区域は大きさにかかわらず、均等に扱った。各葉、各肺区域の有するポイントを比較して、病巣の好発部位を検討した。検定にはFisher exact testを用いた。

〔結果〕 29名中26名（90%）において縦隔リンパ節の腫脹、あるいは石灰化が認められた。このうち3名（12%）は肺野に何ら異常陰影を呈さなかった。肺病巣は26名（90%）において認められ、単独病巣を呈したのは9名（35%）であった。左右肺の間に有為差を認めなかったが、上葉（5肺区域）が中、舌葉（4肺区域）（ $p<0.05$ ）、下葉（9肺区域）（ $p<0.01$ ）より、前後において背部肺が前部肺より（ $p<0.05$ ）有為に高い病巣分布を示した。

〔結論〕 乳児における胸腔内結核の好発部位は縦隔リンパ節と上葉、背部肺である。これらの病巣は単純CXPで判読が難しい部位を含むため、疑わしい症例では積極的にCT検査を行うべきと考えられる。

要I-B-I-4

肺 *M.kansasii* 症の画像所見の検討

○橋本 徹・石田 直・有田真知子・伊藤功朗・大澤 真（倉敷中央病院内科）

〔目的〕 *M. kansasii* 症は1971年以前は非定型抗酸菌症の中の10%未満にすぎなかったが、近年発生頻度は増加しており、1986年度の統計では約3割近くに達している。非定型抗酸菌症の過半数を占める *M. avium* complex (MAC) 症においても、近年その発症頻度及び絶対数ともに増加が見られるが、それとともにこれまで典型的とされてきた臨床像と異なる報告が増加している。従来は、肺MAC症では肺に合併症あるいは既往の肺疾患による器質的変化を持つ患者に発生するいわゆる2次型が多く、画像所見に関しては肺結核症とは差異がないとされていた。しかし、近年明らかな基礎疾患を伴わない中年女性に発症し、胸膜直下の多発性小結節と灌流気管支壁の肥厚を特徴とする症例が注目されている。肺 *M. kansasii* 症の特徴的な画像所見は、これまでは、有空洞率が85%以上と高く結核に比し空洞が薄壁で撒布巣が少ない傾向を示すとされていた。肺 *M. kansasii* 症についても、症例数の増加等により肺MAC症に見られたような新たな臨床像の所見が認められるかどうか、画像所見を主にして本院の最近の症例を基に検討を行った。

〔対象と方法〕 91年から96年の間に、非定型抗酸菌症研究協議会の診断基準を満たした10症例、男性9例、女性1例、30才から、71才まで平均52.4才。胸部X線写真、胸部CT等をretrospectiveに検討した。

〔結果〕 10症例中5例に空洞を認めた。空洞性病変以外では、浸潤影、単発結節、気管支拡張、多発性小結節影等多彩な病変が認められた。

〔考察〕 今回の検討では症例数が少数のため確定的な結論を得るのは困難だが、これまでの報告と比較して、肺 *M. kansasii* 症において空洞性病変の割合の減少および気管支拡張、多発性結節影等の病変の多様化の傾向が認められた。一部はMAC症と類似の所見も見られ、両者に共通した要因の可能性も考えられた。

要Ⅱ-B-I-5

結核菌核酸増幅検査についての検討

- LCRおよび自動測定装置を用いたコバスアンプリコアによる結核菌検出成績 -

○大角光彦・豊田丈夫・川井千鶴・河村千春・高杉知明・青柳昭雄・川城丈夫(国立療養所東埼玉病院内科) 加藤康子・武田政雄・紺野新吉(同検査科)

【目的】結核症における結核菌核酸増幅検査による迅速診断の有用性については既に報告されている。核酸増幅検査は短時間で菌の検出が可能であるが、操作が煩雑で、時間的制約もあるため、精度管理および効率化のため自動化が強く望まれている。MTD、アンプリコアに続き、最近耐熱性遺伝子連結酵素による Ligase Chain Reaction (LCR) を応用した方法も開発された。われわれは LCR および自動測定装置を用いたコバスアンプリコアによる結核菌検出について従来法および MTD と比較検討した。

1. LCRによる結核菌検出成績

【対象】国立療養所東埼玉病院において結核を疑われ、または結核と診断された137症例から検査に提出された喀痰249検体を対象とした。【方法】検体を可溶化し、塗抹、小川培地、MTDおよびLCRに供した。【結果】各法における陽性検体数は、塗抹79、小川62 (NTMは除く)、MTD86、LCR96であったが、治療中の結核患者由来の検体を除いた99検体では、それぞれの陽性検体数は36、40、35、32であった。

2. コバスアンプリコアによる結核菌検出成績

【対象】喀痰94、BALF10、胸水12、その他8検体を対象とした。【方法】検体を可溶化し、塗抹、小川培地、MTD、アンプリコアおよびコバスアンプリコアに供した。【結果】アンプリコアとコバスアンプリコアの比較では、計124検体における結果の不一致は5検体にみられ、陽性および陰性一致率は119/124=96%と高率であった。

【考察・結論】LCRは従来法およびMTDに比し、陽性率は最も高率であったが、その傾向は特に既治療群で顕著であった。結核菌検出において核酸増幅法の間でも細菌学的あるいは臨床応用において何らかの差が存在する可能性が示唆された。また自動化装置を用いたコバスアンプリコアについては用手法とほぼ同等の検出成績であり、有用と考えられた。

要Ⅱ-B-I-6

結核症診断における全自動遺伝子検査装置
コバス アンプリコアの臨床的有用性○河原 伸・多田敦彦(国立療養所南岡山病院内科)
永礼 旬(同臨床検査科)

【目的】遺伝子工学の進歩により抗酸菌感染症に対する迅速診断法として核酸増幅法が日常検査に導入されている。今回、われわれは結核菌のPCR法による増幅から検出までの全工程を自動化した全自動遺伝子検査装置コバス アンプリコア:ロシュ(以下コバス)の臨床的有用性を確認すべく基礎的ならびに臨床的検討を行った。

【材料と方法】当院細菌検査室に抗酸菌検査の依頼のあった323検体(喀痰284検体、気管支肺胞洗浄液22検体、胸水9検体、その他8検体)を対象に、コバスと塗抹法、培養法およびアンプリコア マイコバクテリウム(以下用手法)を同時に行い比較検討した。コバスについては増殖阻害因子モニターであるインターナルコントロール(以下IC)の検出を全例に施行した。また、コバスではovernight後の増幅産物を翌日再検査し再現性を確認した。さらに、結核菌臨床分離菌株を7H9 brothで増菌後、希釈系列を作製し、コバスの最小検出感度を用手法および各種培養法と比較した。

【結果】(1)323検体のうち、いずれかの検査法に陽性であった検体は133検体で、塗抹法では70検体(52.6%)、培養法では100検体(75.2%)、用手法では124検体(93.2%)、コバスでは120検体(90.2%)が陽性を示した。(2)用手法とコバスの全体一致率は96.3%、陽性一致率は93.5%、陰性一致率は98.0%と良好であった。(3)ICは323検体中15検体が陰性を示し、そのうち増幅阻害が認められたのは6検体(1.9%)であり、追跡可能であった3検体の希釈確認ではICはすべて陽性を示した。(4)overnight後の再現性では陽性の6検体はすべて一致したが、吸光度は1検体を除いて著しく減少していた。(5)最小検出感度はコバスおよび用手法が数10個/mlまで検出可能であり、培養法と同等あるいは10¹程度感度が高かった。

【考察】コバスの最小検出感度は用手法と同等であった。コバスの陽性率は塗抹法、培養法より優れており、用手法との相関においても良好な結果が得られた。また、ICを用いることで、増幅阻害物質による偽陰性の確認が可能であった。コバスは増幅から検出までの全行程を自動化し、遺伝子検査の煩雑な操作を簡素化、省力化することにより人的効率化に寄与するものと思われた。

要Ⅱ-B-I-7

結核患者血清抗体(IgG)の糖脂質及びリン脂質抗原の疎水基に対する反応性

○矢野郁也、榎本京子、中 崇、藤原永年
(大阪市大・医・細菌)

【目的】結核患者血清中には、結核菌細胞壁の最も特徴的な成分である cord factor (trehalose 6,6'-dimycolate)に対する抗体 (IgG) が産生され、排菌陽性者はもちろん、排菌陰性者にも高率に抗体価の上昇が認められることから血清学的迅速診断法として利用される (1991, 1993, 1995)。今回これらの脂質抗原に対する IgG 抗体が認識するエピトープを解明するために、人型結核菌表層抗原として cord factor、sulfolipid (2, 3, 6, 6'-tetraacyl trehalose 2'-sulfate)、 α 、メトキシ及びケトミコール酸メチルエステルのほか、結核菌に特有のリン脂質として phosphatidylinositol (PI) 及びその dimannoside (PIM) に対する抗体の反応性を比較した。

【方法】40名の結核患者 (排菌陽性及び陰性) 血清及び20名の健常者血清について、既報のごとく抗原量 1.25~2.5 μ g/well (ミコール酸エステルの場合 2.5~50 μ g/well)、血清希釈 1/160 (ミコール酸エステルの場合 1/20~1/40) で ELISA 法により抗体価を測定した。抗原糖脂質及びリン脂質は *M. tuberculosis* A0YAMA-B 株 Sauton 培地培養加熱死菌より精製し、シリカゲル TLC により精製純化した。

【結果と考察】40名の結核患者はいずれも人型結核菌の cord factor に対して高い抗体価を示したが、sulfolipid に対する抗体陽性例は少なかった。ミコール酸 subclass のうちメトキシミコール酸に対して強く反応する抗体が最も多く、メトキシ> α >ケト-ミコール酸の順に抗体陽性率が低下した。一方、リン脂質のうち PI に反応する抗体は少なく、PIM に反応する抗体は多数例検出され特に抗 TDM 抗体価低値の症例に抗リン脂質抗体価の高い例が認められた。患者血清中に産生される IgG 抗体は各個人で極めて不均一ではあるが各種抗原中 TDM に反応するものが最も多く、また疎水成分 (ミコール酸やアシルマンノース) を認識することが明らかとなった。

要Ⅱ-B-I-8

肺結核の診断における気管支洗浄液の有用性の検討
—気管支鏡検査後の喀痰抗酸菌検査との比較—

○蒲原一之・石田智之・松村 壮・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】肺結核の診断において、通常の喀痰検査や胃液検査では菌が検出されず、気管支鏡検査が施行されることがある。このような場合、気管支洗浄液の結核菌 Polymerase Chain Reaction (以下 PCR) を検索することで肺結核の迅速診断に役立つことがあるが、気管支鏡検査後の喀痰抗酸菌塗抹検査が診断に役立つことも多い。今回、我々は気管支洗浄液の結核菌 PCR の結果と、気管支鏡検査後の喀痰抗酸菌塗抹検査の結果を比較し、それぞれの有用性について検討した。

【方法】1) 対象: 1995年10月から1997年9月までに当院で気管支鏡検査を施行した肺結核患者のうち、入院時の喀痰抗酸菌塗抹陰性かつ喀痰結核菌 PCR 陰性であった32名 (男女比21:11、平均年齢55.4歳 \pm 19.1) を対象とし、気管支洗浄液の抗酸菌塗抹および培養結果と結核菌 PCR の結果、さらに気管支鏡検査後の喀痰抗酸菌塗抹および培養結果を比較した。

【結果】32例中、気管支洗浄液抗酸菌塗抹陽性16例 (培養、PCR も陽性)、気管支洗浄液塗抹陰性かつ PCR 陽性6例 (うち培養陽性5例、培養陰性1例)、気管支洗浄液塗抹陰性かつ気管支鏡検査後の喀痰抗酸菌塗抹陽性6例 (うち培養陽性3例、培養陰性3例) であった。

【考察】気管支洗浄液結核菌 PCR や気管支鏡検査後の喀痰抗酸菌塗抹検査は、通常の喀痰検査では菌の証明ができない場合でもこれらの方法により菌が証明される場合があり、肺結核の診断の上で有用である。特に迅速診断という意味においてその価値が高いと考えられる。ただ、問題点として偽陽性症例を含む可能性があり、特に気管支鏡後の喀痰検査では、我々が今回経験した症例6例中3例は培養結果は陰性であった。気管支洗浄液結核菌 PCR では、陽性6例中で培養結果が陰性であったのは1例のみであり、検査の特異度に関しては気管支洗浄液結核菌 PCR の方が高いと考えられた。

【結論】気管支洗浄液結核菌 PCR と気管支鏡検査後の喀痰抗酸菌塗抹検査はともに結核の迅速診断に有用であるが、特異度の面で若干問題があり、特に気管支鏡後の喀痰偽陽性症例を多く含む可能性が考えられ、今後さらに検討を重ねる必要があると考えられた。

要Ⅱ-B-I-9

エイズ剖検症例からの抗酸菌DNAの検索

○大友幸二¹⁾, 王 魁 民¹⁾, 青木俊明¹⁾,
山田博之¹⁾, 菅 原 勇¹⁾, 増永敦子²⁾
結核予防会結核研究所 基礎研究部分子病理学科¹⁾
東京大学医科学研究所付属病院 検査部病理²⁾

〔目的〕 エイズ感染症は多種類の病原菌による合併症を伴う、特に抗酸菌の合併症は重篤である。

エイズ患者の剖検例から脾臓のパラフィン切片を用いてPCRによる抗酸菌DNAの検索をした。

〔材料と方法〕 1986年～1997年間、東京大学医科学研究所付属病院エイズ剖検例43例の脾臓パラフィン切片を用いた。患者の平均年齢38.95才、男女比40:3、日本人:40人、外国人:3人。感染経路はHemophilia 17人、Homosexual 12人、Hetersexual 7人、Bisexual 2人、Drug user 2人、輸血 1人、不明 2人。

使用したプライマーは、*M. tuberculosis* (*M. tb*) に対してTB1-2 (19KD antigen: 320bp) とIS6110 (541bp) を用い、*M. avium* (MAC) に対してAV11-2 (275bp) を用いた。

PCRの条件はプレヒート94℃ 10分、ディネーチャ94℃ 1分、アニーリング 60℃ 1分、エクステンション 72℃ 2分で40サイクルの条件で行った。

パラフィン組織切片はHEとZiehl-Neelsen染色を行い検討した。

〔結果〕 MACに対するAV11-2プライマーでは39.5% (17/43) の陽性率で、*M. tb*に対するTB1-2とIS6110では43例全て陰性。Ziehl-Neelsen染色の陽性率は16.2% (7/43)。その抗酸菌の分布は脾臓動脈あるいは中心動脈の周囲に集積するような傾向がみられた。

〔考察〕 今回検討したエイズ剖検症例ではZiehl-Neelsen染色7例の陽性検体と同検体のMACに対するAV11-2プライマーでのPCR陽性は一致していた。AV11-2の陽性の10検体ではZiehl-Neelsen染色陰性。このことは組織内の菌数が少なくZiehl-Neelsen染色の検索に限界があるものと考えられた。*M. tb*に対するTB1-2とIS6110プライマーでは全て陰性であること、MACの感染が多いことはHIV感染末期の病態に何らかの関係があるものと推測される。現在、臨床でデータとの関連を検討中である。

要Ⅲ-1-B-I-10

幼稚園の結核集団感染事例からみた

保健所の結核対策の一考察

○廣瀬浩美 (愛媛県松山中央保健所) 水野裕雄 (結核予防会愛媛県支部 松山健康相談所) 西村一孝 (国立療養所愛媛病院)

〔感染源〕 患者は20歳代の幼稚園教諭。平成8年2月丹原保健所へ届出、同日当保健所へ連絡。病型は、1Ⅱ2、菌所見が7キ-10号。初発症状は前年11月頃、市内の医療機関を受診、胸部X線等は実施されず、平成8年2月はじめより咳、発熱が再度増強し結核と診断。患者は入院前日まで幼稚園に勤務。家族検診では、患者発見以前に患者の姪(1歳7ヶ月)が定期7反にて強陽性(予防内服12月～)。他の家族は異常なし。

〔定期外検診〕 自覚症状や接触程度より定期外検診の対象者は在園児全員422名、退園児6名、園職員31名、退園職員4名、友人3名とした。検診は園児ならびに29歳以下の職員に対してはツベルクリン反応(直後と2ヶ月後)と胸部X線、その他の対象者は胸部X線を実施。なお、患者は年長組(5歳児)29名を担任。園児の検診結果は化学予防24名、健康観察129名、感染否定267名、未受診8名。発赤径の分布は担任組では、直後、2か月後とも二峰性分布。29歳以下の教職員の7反結果は、陽性者(13名)のうち5名が30mm以上もしくは強陽性(胸部X線、異常なし)、約6か月後に1名発病(rⅢ1)。他の者は異常なかった。現在までの状況は、園児感染者24名、教職員感染者4名、教職員患者1名、家族感染者1名。〔保健所の対応〕 園児の父兄に説明会と保健婦による個別の相談や訪問を実施。また集団感染について情報公開を行った(県の担当部局対応)〔考察〕 (1) 園職員の健康診断の未実施、受診・診断の遅れ、姪の最初の届出漏れと接触者検診漏れ。(2) 届出保健所と患者の生活場所、勤務地の相違。保健所の主体的で積極的な対応の重要性。(4) 感染と発病、化学予防と結核治療との混同。父兄や住民の恐怖心からの過剰反応。(5) 幼稚園、学校等の場合、差別、偏見、いじめへの配慮や感染源と感染者の人権やプライバシーの尊重。特に高齢者の結核への偏見と若い世代の結核への無知が見られた。(6) 社会への情報公開の重要性(時期、内容、対応) 地方の場合、過大な反響に対するメリットとデメリットがあるが、住民の結核に対する意識や関心の薄れへの啓発効果は大きい。

要Ⅲ-1-B-I-11

従業員の流動性の高い事業所における集団感染事例

○成田友代・永田容子・上間和子（板橋区立板橋健康福祉センター） 稲葉 裕（順天堂大学衛生学教室）
山下武子・森 亨（結核予防会結核研究所）

【目的】中高年齢層においても結核未感染者が増加していることを背景に、最近事業所での集団感染事例が増加傾向にある。今回、13名が所属する従業員の流動性の高い事業所において4年間に計7名の集団発生を経験したので報告する。

【事例】平成9年7月、47歳男性が労作時呼吸困難・体重減少を認め医療機関を受診、肺結核（bⅡ2・喀痰塗沫G8号）と診断。セールス活動を主とする事業所に勤務、1年前より咳を自覚していたとのこと。初回面接時の情報により、平成7年3月に当区保健所に登録されていた44歳男性と同一事業所に勤務していたことが判明。この症例は職場健診で発見され、喀痰塗沫・培養検査とも陰性であった。事業所の接触者健診の結果、肺結核（lⅡ2・喀痰塗沫G4号）の再燃が判明。他に従業員1名に対し化学予防を指示した。また、検診時の情報収集と都内他保健所の協力を得て、これまでに登録管理されている同事業所関係者を確認した。初発患者は、平成5年1月に肺結核（bⅡ2・喀痰塗沫G5号）と診断された41歳の男性。糖尿病の合併あり。当時同事業所に勤務していたが無職と称していた。平成7年には46歳男性従業員とその長男11歳が発病。さらに、平成9年に発病し入院加療中の従業員1名が明らかとなった。

平成9年に新たに発病した2名に関しては菌株を入手しRFLP法で同一パターンを確認した。

【考察】本事例では、接触者検診対象者が非協力的であり、検診の実施に時間を要した。少ない情報を元に他保健所と連携を取り合い集団感染の全貌が明らかとなった。更に、発病者と接触があり感染の可能性のある退職者は50名を越え、大多数が同業を転々としていることだが消息不明であった。退職者は結核発生の事実を認識しておらず、発病しても気づかず発見の遅れへとつながる。こういった退職者を介する感染経路から結核のまん延が予想され、行政として広域的な防止策を講じる必要がある。

今後、同業の事業所に働きかけ結核の知識の普及啓発、雇入れ時の健康状況の確認、定期検診の確実な実施を徹底していきたい。

要Ⅲ-1-B-I-12

一般病院における看護婦等結核院内感染の経緯と対策

○井澤豊春（国立横浜東病院）

〔目的〕結核病床のない一般病院で見られた職員の結核発生経緯と対策について報告する。〔経緯〕1997年3月内科医師が結核に罹患し専門病院に入院した。ただちに、接触のあった20歳代看護婦にツ反が施行され強い皮内反応が見られたが胸部X線には異常がなかった。5月中旬再度胸部X線撮影、異常なし。6月16日にツ反再施行、強陽性者多数につき、院内に結核対策委員会設置。硬結20mm以上の11名に予防的INH服薬勧奨と検診（1, 3, 6, 12ヶ月）を決定。6名が服薬に同意、他は拒否。1ヶ月検診時、非服薬で喀痰培養していた1名に結核菌コロニー1個が培養され胸部X線に病変が出現した。結核対策委員会は関係病棟の医療従事者に定期外健診（胸部X線とツ反）を決定し施行したところ、同一内科病棟の看護婦3名にも結核発症が確認された。定期外健診を全職員に拡大したところ、さらに1名の看護婦（3月末まで内科病棟勤務）と検査技師から結核発症が確認された。どの発病者も軽症であった。治療を専門病院へ依頼した。また3ヶ月検診で服薬を拒否した看護婦1名に結核発症が確認された。〔感染経路〕過去1.5年間短期間ながら、Gaffky陽性患者5名が内科病棟に入院した。初発医師との関係を含め、目下菌のDNA分析を依頼施行中である。接触者検診、入院患者、同室患者、前職員（アンケート調査）などからの発病者はなかった。〔対策〕当該内科病棟の看護婦にINH予防投薬。職員採用時に胸部X線に加えツ反の施行。小児、産科をのぞくどの患者も、入院時には原則として胸部X線と喀痰塗沫検査を施行して、陰性を確認の上入院させる。鑑別診断に結核も疑われ、塗沫結果の不明な緊急時には検疫的な部屋に一時的に収容して、結核菌塗沫陰性を確認した上で病室に入院させる。このため「結核診療ガイドライン」と「結核患者看護マニュアル」を作成して徹底した。発病者、ツ反強陽性者の追跡管理。採用時ツ反陰性者に対するBCGの勧奨、定期健康診断の100%受診などが対策として樹立された。

要Ⅲ-1-B-I-13

通勤バス内での結核集団感染事例の検討

○八木毅典・山岸文雄・水谷文雄・
佐々木結花・多田裕司・坂尾誠一郎
(国立療養所千葉東病院 呼吸器科)

【目的】最近、潜水艦や飛行機など比較的狭い閉鎖空間における結核の集団感染が問題となっている。今回我々は、電子機器工場で結核患者が発生し、その後2名の結核患者と3名の感染者が発見された、企業の通勤バス内での結核集団感染事例を経験したので報告する。

【事例】症例①(初発患者):22歳の女性で電子機器工場に勤務していた。1996年6月上旬から咳嗽を認め、同月施行された職場健康診断の胸部X線写真で異常影を指摘された。近医での喀痰塗抹検査でガフキー6号が検出され(r II 2)、7月下旬に当院に入院した。咳嗽の持続期間が約2ヶ月あり、感染危険度指数が12であった。1996年12月までに3回の職場の定期外検診が実施され、第1回定期外検診で患者2名が発見され、3名に予防内服の指示がなされた。

症例②:21歳の女性で、症例①と通勤バス内で席が常に隣り同士であった。1996年6月から咳嗽を認め、10月に施行された定期外検診でr III 1と指摘され、同月当院に入院した(喀痰塗抹・培養陰性)。

症例③:27歳の女性で、通勤バス内の席が常に症例①のすぐ前であった。10月に施行された定期外検診の胸部X線写真で異常影を指摘された。喀痰塗抹検査は陰性であったが、縦隔リンパ節結核の診断で同月当院に入院した。なお、後に喀痰培養陽性であることが判明した。

また、3名の化学予防対象者も企業の通勤バスを利用しており、毎日同じ座席に座って通勤していたことからバス内での感染が強く疑われた。

【考察・結論】企業の通勤バス内で発病者3名の結核集団感染事例を経験した。空調設備の整った作業場ではなく、比較的閉鎖された空間である通勤バス内で感染したと考えられ、感染防止策を考える上で示唆に富む事例と考えられた。

要Ⅲ-2-B-I-14

再感染発病が示唆された中高齢者の結核集団発症

○倉澤卓也、池田宣昭、佐藤敦夫、中谷光一、井上哲郎
池田雄史、吉松昭和(国療南京都呼吸器科)
金井廣一(京都府宇治保健所)

【目的】某建設会社の寮で発生した再治療の1例を含む12例の集団発症で、RFLP法にて9例の菌が同一のpatternを示した。結核再感染後の発症を示唆する稀な事例と考えられ、文献的考察を加え報告する。

【対象】97年1月に1例目が血痰を主訴に本院に入院。保健所の強力な指導の下、同年2-3月に従業員の定期外検診が実施され、新たに9名の要治療者が発見され、その後5月、11月に新たに各1名が発症した。この12例はいずれも排菌陽性で、11月発症の1例を除く11例の菌のDNA patternをRFLP法にて解析したところ、9例の菌が同一のpatternを示した。このRFLP法施行の11例を対象に検討した。

【結果】症例は全例、43-67歳(平均52歳)の男性、某土木会社の作業員で、会社の寮に居住する独居者である。寮は個室であるが、食堂と浴場は共同である。1例(症例4,46歳)は不十分な結核化学療法歴を有する(3HER)が、他は全例初回治療例である。発端者(症例1)と症例4の入院時の喀痰塗抹はGaffky 9号であり、症例2,3,6,11も塗抹陽性、症例10は気管支鏡下洗浄液の塗抹陽性、他は塗抹陰性、培養陽性例である。病型はII3 1例(症例4)、II2 3例、III2 3例、III1 3例、III1pl 1例で、画像はいずれも慢性肺結核症型である。菌の耐性検査成績はすべて全剤感受性であったが、RFP 5 γ で8例、10 γ で4例、CPM25 γ で7例の不完全耐性が認められた。RFLP法によるDNA分析では、症例7(62歳)、8(43歳)を除く9例で同一のpatternを示した。異なる2例の耐性成績は、症例7は全剤感受性、症例8はRFP 5 γ , EB 2.5 γ , CPM 25 γ 不完全耐性、他はすべて感受性であった。

【考察】近年多くの結核集団感染事例が報告されているが、その多くは結核未感染例と推測される若年者である。今回検討のDNA patternが同一であった9例のうち、重症で不完全治療歴のある症例4を集団感染の発端者、他の初回治療の8例をすべて症例4からの直接的/間接的感染による発病とも推定可能であるが、症例はすべて46-67歳の中高齢者であり、すべて画像上は慢性肺結核症型を呈し、また本邦の年齢層別結核既感染率から推測しても、全例を結核初感染発病と推測する事は困難であろう。結核の低蔓延化による若年未感染者の集団感染と同様に、高齢化に伴う既感染者の免疫防御能の低下に伴う再感染発病の増加も懸念される。

要Ⅲ-2-B-I-15

AP-PCR法による結核菌DNA解析
— 院内感染例における考察 —○油納善久、松井則夫
(奈良医大・細菌学)

【目的】近年、肺結核患者の増加が問題となっているが、特に院内感染に見られるような集団発生事例では、菌の疫学的検索が予防対策上重要と考えられる。biotypeに変化の乏しい結核菌においては、遺伝学的解析が有効であるが、多くの菌株を解析するためにはその手法が平易でかつ十分な分析能力が求められる。AP-PCR法は手技的に簡便で微量のDNAで十分なため、培養時間が短くて済み、迅速に結果を得られるメリットを有する。

EHEC O-157の解析ではAP-PCR法で十分に解析できることが判明したため、今回はこの方法が結核菌に有効であるか検討を加えた。

【方法】集団感染例及び家族内感染例を含む結核菌臨床分離株 22 株から Sepa Gene DNA 抽出キットにより得たDNAを材料として、種々のプライマーの組合せを用いてAP-PCR法を行なった。プライマーの種類としては1309F+92Rと、DKU44+49を用いた。再現性を高めるためにプライマーの選択、アニーリング温度、プログラムなど最適条件の設定を行なった。

【結果・考察】プライマー 1309F+92Rを用いて、改良を加えたところ、高い再現性と識別能が安定的に得られたため、これを応用して院内感染例、家族内感染例の解析を行なった。この方法は今後結核菌のフィンガープリンティング法として有効であると考えられる。なおこの方法を用いて、臨床から分離された非定型抗酸菌の一種、*M. avium*についても解析したところ、菌株のタイピングが可能であったので、現在、臨床的に応用可能か否か検討中である。

要Ⅲ-2-B-I-16

RFLP 分析を用いた沖縄県における結核の感染・発病
に関する研究○高橋光良、大角晃弘、森 亨、鹿住祐子、平野和重、
深澤 豊、阿部千代治、沖縄県結核サーベランス委員会

結核予防会結核研究所・沖縄県環境保険部予防課

【目的】結核の感染様式を調べるために疫学的に追跡容易な沖縄県で発生する結核患者の結核菌の RFLP パターンをそれ以前に登録された株のパターンと比較し、類似関係の見られた菌株について追跡調査を行い、患者間の接触者対策を検討した。【材料および方法】1996年6月から現在まで沖縄県で作成した患者の個人識別情報の明確な患者から分離された結核菌を用いて RFLP 分析を行った。DNA の抽出と精製は直接小川培地から菌を分取してベンジルクロライド法により調製し、プローブとして IS6110 由来 245bp の PCR 産物を用いた。【結果と考察】沖縄県の 128 株の IS6110 コピー数の分布は 1～19 個の間であった。このコピー数分布は 1987年(136株)と 1992年(941株)の結核療法研究協議会の研究で全国から集められたものと同様であった。一方、1987年(136株)と 1992年(941株)ではコピー数が 1本と 11本にピークが認められたのに対して、沖縄県の 128 株では 1本、14本、17本にピークが認められた。先の研究で、沖縄を除く 1992 年度療研株 941 株中クラスターを形成した 459 株(49%)に見られた 1群～4群に属するパターンが沖縄にも存在していることが分かった。また、沖縄県に特徴的なパターンからなるクラスターも存在していた。このことは沖縄県に固有の結核菌により発病が起こっていることを示唆している。さらに、これまでに分析した 46 例の小規模感染および集団発生事例の RFLP 分析 30 例が 1群～4群に属することが明らかになった。そこで次に 1群～4群に属する結核菌をハイリスク群として、沖縄県で検出された 10 例についてクラスター別解析を行った。その結果、10 例中 2 例が沖縄県に特異的なパターンであり、残る 8 例は日本の 1群～4群のクラスターに属する結核菌であった。これらのことから、沖縄県の結核感染は全国的に検出された日本に特徴のあるハイリスクパターンを保有している遺伝学的に類似性のある結核菌に影響されているが、沖縄県に特異的なパターンを示す結核菌によっても地域的な感染が生じていることが示された。

要Ⅲ-2-B-I-17

結核患者同時発症例のRFLP分析

○田丸亜貴・勝川千尋（大阪府立公衆衛生研究所微生物課）鈴木定彦（同病理課）

〔目的〕過去3年間に検査依頼のあった5件の結核患者同時発症例についてRFLP分析を行ったので報告する。

〔事例及び結果〕5件の同時発症例の内訳は、家族内1例、職場内2例、家族+職場1例、友人間1例であった。以下に各事例の経過とRFLP分析の結果を示す。

○事例1：初発患者（40才代男性）は自覚症状が出現してから2ヶ月後に結核と診断された。接触者検診で男性の妻（40才代）が、さらに1年後の検診で初発患者の同僚1名（40才代）が結核と診断された。RFLP分析の結果、初発患者とその妻は同じパターンであったが、同僚は異なるパターンを示し、同僚は異なる感染源からの感染発症であったと考えられた。○事例2：友人関係であった2名（ともに30才代）の男性、及びその共通の友人の父親（60才代）が同時期に結核を発病した。3名の分離株のRFLPパターンは一致せず、それぞれ異なる感染源からの感染発症であったと考えられた。○事例3：初発患者（40才代男性）は自覚症状があったにも関わらず1年半以上も勤務を続けていた。接触者検診で初発患者の同僚3名（全て男性、50才代、40才代、20才代）が結核と診断された。RFLP分析の結果、初発患者と同僚3名中2名（50才代、40才代）のパターンが一致した。残る1名のパターンは前述の3名と異なっており、異なる感染源からの感染発症であったと思われる。○事例4：職場検診で女性（20才代）が結核と診断され、以後の調査で、結核患者である男性（50才代）が同職場を頻りに訪問していたことが明らかになった。この2名のRFLPパターンは一致し、同一感染源からの感染発症と考えられた。○事例5：5人兄弟の内4名（女性3名：30才代2名、20才代1名、20才代男性）が同時期に結核を発症した。このうち女性3名からの分離株についてRFLP分析を行ったところ、3名のパターンは一致し、同一感染源からの感染発症と考えられた。

〔考察〕結核患者同時発症時の感染源調査にRFLP法は有用であった。中高年層の既感染率の低下に伴う集団感染の危険性が高まっていると言われており、今回の事例でも40代後半から50代にかけての年齢層の同時発症例2例（事例1、3）でRFLPパターンの一致が見られた。今回の5例全てについて、発症状況からは同一感染源からの同時発症が疑われたが、患者のRFLPパターンが一致しなかった例が3例あり、多くの結核感染源が存在することが示唆された。

要Ⅳ-1-B-I-18

医療従事者の結核について

○犬塚君雄（愛知県衛生部保健予防課）
船橋香緒里（同上）

〔はじめに〕愛知県（名古屋市を除く）では結核予防法第5条に基づく定期外検診を重視し、集団検生活を営む乳幼児・児童・生徒・教職員・医療従事者職場内等における患者並びに化学予防者の発生時には、県様式による詳細な対象者発生調査票を、県下各保健所から至急収集するように努めている。今回この調査票から医療従事者の結核発病について検討したので報告する。

〔対象及び方法〕平成6年から平成8年までに県へ報告された定期外検診対象者発生調査票から検討。

〔結果〕①職種別にみると看護婦等が最も多く年齢では20歳代が多かった。但し、医師については半数が60歳以上であった。②発見時の菌検査所見では、平成8年の県全体新登録患者のうち15～69歳の菌陽性率に比し、低率であった。③発見時に呼吸器症状があった者は半数あり、受診時期は県全体より悪く、受診の遅れが目立った。④医療従事者のうち、最も患者の多かった看護婦について発病率を検討した。平成8年末に行われた就業調査から名古屋市を除く県下の看護婦数を年齢階級別に推計し、検討した。女子人口全体と看護婦と比較してみると2倍以上の発病率と高かった。

〔考察〕上記の患者発生から定期外検診を実施したが、結核集団感染の定義に該当する集団感染はみられなかった。今回の調査から、看護婦はデインジャーグループであると共に、ハイリスクグループと考えられた。看護婦の感染源と思われる要素には、結核病棟勤務経験者、排菌患者との接触等がみられたため、結核患者と接触する場合の感染防止対策の徹底が必要である。さらに結核病棟以外から患者発生した場合にも的確対応できるように院内感染マニュアルを作成すべきと考える。

要Ⅳ-1-B-I-19

高知県における新規登録肺結核患者の検討

○高島正（高知県総合保健協会）、町田健一（高知県立中央病院）、森岡茂治（高知県中央保健所）、元木徳治（国療東高知病院）、青木正和（結核予防会）和田雅子・吉山崇・大森正子・森亨（結核予防会結核研究所）

【目的】高知県の結核罹患率は高率を維持しており高齢化等同様の状況下にある他県と比較しても顕著であるが、その理由については定かではない。

その理由の一端を解明する目的で、平成7年から新規登録肺結核患者の症例検討会を行い、平成7～8年の成績については、昨年の本学会総会（札幌）で報告した。今回は、平成9年の成績も含め若干の考察を加えて報告するとともに、この3年間の試みが結核診断精度へ果たした役割について考える。

【方法】平成7～9年の6月から8月の各3か月間に高知県で新規に登録された肺結核（胸膜炎を含む）237例について、高知県と結核研究所の医師7名を判定委員として症例検討会を行った。保健所から申請時とその後判明した資料の提供を受け、十分な討議の後「①菌陽性活動性、②組織学的結核、③微量菌陽性例、④胸膜炎、⑤菌陰性結核、⑥化学予防、⑦不活動性、⑧非定型抗酸菌症、⑨非結核の疑い、⑩無所見」の10群に判定した。各群ごとに性別、年齢、発見動機、症状、既往歴、感染源の有無等個人情報分析も行った。

【結果】3年間の症例の判定結果は①群87例(36.7%)、②群5例(2.1%)、③群22例(9.3%)、④群12例(5.1%)、⑤群31例(13.1%)、⑥群6例(2.5%)、⑦群22例(9.3%)、⑧群28例(11.8%)、⑨群23例(9.7%)、⑩群1例(0.4%)であった。①群から⑤群をActive Casesと考えたと肺結核活動性として登録されるべき症例は157例(66.2%)にすぎなかった。しかしながら、検討会が高知県における結核診断精度に果たした役割という視点で見ると、菌所見により判定された①③⑧群の割合は平成7～9年にかけて、49.0%、67.1%、60.2%と2年目から顕著に増加した。また、菌検査はすべて陰性で、かつXP上治癒または不活動性と考えられる⑦群の割合は16.3%、6.6%、1.6%、抗酸菌は陰性で、かつXP上結核と積極的にはいい難い⑨群の割合は13.3%、7.9%、6.3%と着実に低下した。3年間にわたる検討会の試みは、保健所において菌検査結果情報収集の重要性を再認識させる結果となり、地域の結核対策の中では診断精度の向上に寄与したと考える。

要Ⅳ-1-B-I-20

BCG接種の局所反応に関する検討

—ツ反陰性の中学生に対して—

○渡邊哲・小林研・猪狩英俊・藤野道夫・瀧澤弘隆（栃木県厚生連塩谷総合病院）

（目的）平成7年度よりBCG接種対象がツ反の発赤径5～9mmの旧疑陽性者にまで拡大された。しかし約9割が乳幼児期にBCG接種を行っているとは推定される児童、生徒への拡大は副反応出現が心配される。またツベルクリンアレルギーで接種対象を選んだ場合、本来接種の必要のない生徒にまで再接種される可能性がある。そこで、BCG接種後の局所反応（コッホ現象）をもとに現行のBCG再接種の安全性と妥当性について検討することにした。

（対象及び方法）栃木県内のある中学校の平成9年度の一年生で、ツ反陰性者のBCG接種後の局所反応を接種後1週目、2週目に観察した。局所反応は、A:僅かな発赤のみ、B:明瞭な発赤と硬結、C:著明な発赤・膿瘍・小さい潰瘍・一部には痂皮、D:痂皮を主とするが発赤・硬結も多少あり、E:痂皮・発赤は殆どない、の5段階に分類した。2回の観察の内、いずれかで膿瘍が観察された場合、コッホ現象ありと判定した。

（結果）(1) ツ反を実施した一年生は286名、そのうちツ反陰性者は176名(4mm以下 84名、5mm以上92名)で、陰性率61.5%であった。(2) 第一回判定時に膿瘍形成があった者は、全体では26名(13.1%)、4mm以下の群では12名(12.6%)、5mm以上の群で14名(13.6%)であった。第二回判定時に膿瘍がみられた者は全体で125名(65.8%)、4mm以下の群では54名(58.7%)、5mm以上の群で71名(72.4%)であった。(3) 重篤な副反応は認められなかった。

（結論）(1) ツ反発赤径5～9mmの者へのBCG接種に伴う重篤な副反応は認められなかった。(2) ツ反発赤径4mm以下の者(57名、58.2%)、5mm以上の者(72名、69.2%)にコッホ現象が観察された。(3) 乳幼児期のBCG接種により結核菌免疫が保持されている可能性があり、精度管理(接種率、接種技術)の向上を前提として学校でのBCG再接種の妥当性を再検討する必要があると思われた。

要Ⅳ-1-B-I-21

医療従事者のツベルクリン反応

当院職員のツベルクリン反応の検討

○川辺芳子・永井英明・長山直弘・赤川志のぶ・町田和子・四元秀毅・毛利昌史(国立療養所東京病院呼吸器科)

【目的】医療従事者の結核感染、発病が問題となっているが、BCG接種が行われている我が国では、成人ではツベルクリン反応(以下ツ反と略す)の結果から感染の有無を解釈することは難しい。一方、感染を強く疑う場合、その根拠は排菌者との接触状況とツ反であり、過去の反応値との比較ができれば判断にさいして有用である。従って職員のツ反を把握することは院内感染対策上重要であり、1997年9月に当院の職員全員を対象にツ反を施行したのでその結果を報告する。

【方法】当院職員および院内での就労者552名のうち、1997年9月またはそれに近い時期にツ反をうけたのは485名で、結果判定のできた481名を対象とした。一般診断用精製ツベルクリン0.05 μ gを用い48時間後に判定してその発赤長径を年齢、職場ごとに検討した。

【結果】1)年齢:20~29才は131名で、発赤長径28.6 \pm 18.7mm,10mm未満は17名(13%),40mm以上は30名(23%)、30~39才は98名で29.9 \pm 18.3mm,10mm未満11名(11%),40mm以上27名(28%)、40~49才は133名で31.5 \pm 17.0mm,10mm未満9名(7%),40mm以上41名(31%)、50才以上は119名で26.1 \pm 16.0mm,10mm未満17名(14%),40mm以上24名(20%)であった。2)職場:26の職場があるが、6つに分類して検討した。①看護婦(士)216名、33.4 \pm 17.6mm,10mm未満9名(4%),40mm以上70名(32%)、②医師33名、26.1 \pm 14.2mm,10mm未満5名(15%),40mm以上6名(18%)、③看護婦・医師以外の医療職50名、27.0 \pm 18.1mm,10mm未満7名(14%),40mm以上11名(22%)、④現場95名、25.5 \pm 16.6mm,10mm未満18名(19%),40mm以上22名(23%)、⑤事務系38名、27.5 \pm 18.2mm,10mm未満6名(16%),40mm以上7名(18%)、⑥学校と保育所49名、22.2 \pm 16.0mm,10mm未満9名(18%),40mm以上6名(12%)であった。看護婦以外の265名をまとめると25.5 \pm 16.8mm,10mm未満45名(17%),40mm以上52名(20%)であり、看護婦では10mm未満が有意に少なく40mm以上が有意に多かった。年齢毎に比較しても同様であった。【考案および結論】①看護婦(士)では他職種に比べ明らかにツベルクリンの反応が強かった。感染の機会が多いこと、ツ反やBCG接種の機会が多かったことによると考えられる。②陰性者と強陽性者には個別に判断して方針を決めていく予定である。

要Ⅳ-2-B-I-22

若年者結核対策について

地域における小児・青少年の結核を減らすために

○白井千香(神戸市東灘保健所)樋口純子(垂水保健所)高林弘の(灘保健所)片上祐子(中央保健所)平岡恭典(兵庫保健所)千原三枝子(西保健所)高橋進吾(保健福祉局健康増進課)松村陽右(長田保健所)

【目的】若年者の結核既感染率が低下している現在、若年者の集中する都市部では、排菌患者が発生すると、集団感染の危険が大きい。神戸市の新登録結核患者は年間約900人、うち0~29歳の若年者は1割強である。若年者の発病予防、重症化予防について、既存の対策は効果的か、また受診率などの実体が把握しにくい接触者検診について、神戸市の現状を検討した。

【方法】1994年1月~1996年12月に神戸市で登録された0~29歳の312人の登録時の排菌状況、小児(0~14歳)及び排菌者における予防可能例の検討、排菌状態による接触者検診の実施状況や問題点を調査した。

【結果】1)0~14歳の肺結核患者は3年間で21人、塗抹陽性患者は1人(14歳)、予防可能例は2人(BCG未接種で粟粒かつ結核性髄膜炎・予防可能例からの二次感染)。2)15~19歳の排菌例は肺結核46人中9人、予防可能例は3人(発見の遅れ・二次感染)20~29歳は排菌例が肺結核213人中58人、予防可能例16人(発見の遅れ・定期検診事後管理の不徹底)であった。3)感染危険度が重要以上の例では接触者検診は高率に行われていたが、100%の実施ではなかった。4)若年者において感染源の推測ができたのは18人。うち家庭内での感染9人は全て19歳以下、主に父親が排菌。職場での感染は5人、全て20歳以上。定期検診や接触者検診が問題で、集団感染(化学予防13人)あり。

【考察】予防可能例の要因の多くは“発見の遅れ”であった。が受診と診断の短縮を期待する王道はない。年代別にそれ以外の対応策を考察した。1)0~14歳で重症例は3年間で1例であったが予防可能であり、この年齢では発病予防の対策(BCG早期接種や接触者検診での感染の確認・化学予防)が必要。2)15歳以上さらに20歳以上で排菌率が上がるので、早期発見・重症化予防のために接触者検診、特に定期外集団検診は確実に行う。アルバイト・学生等は接触者の限定が困難な場合も多く行動範囲が一保健所管内にとどまらず、他機関との協力が必要。保健所はイニシアチブを持つ。3)職場の定期健診の事後管理が十分でない場合を考え、結核について職域と保健所の相互管理ができる体制を地域特性に応じて整える。

要Ⅳ-2-B-I-23

患者管理の評価(第2報)
-コホート調査による治療成績の評価-○山下武子・小林典子・山内祐子・森 亨
(結核予防会結核研究所) 青木正和(結核予防会)

〔目的〕コホート観察による治療成績の評価は、結核根絶に欠かせない対策の評価として注目されている。我が国の治療成績を評価し、結核対策の課題を探り今後役に立てる。〔方法〕平成3年1月1日から平成5年12月31日までに登録された「肺結核患者」について、全国(東京都・福岡市を除く)の100,238例を対象とし、結核登録票と予防法申請用紙から、服薬状況・菌所見等について、菌陽性は9ヶ月間、菌陰性は6ヶ月間観察し、WHOの判定区分を参考にした基準で評価した。〔結果〕肺結核患者100,238例の治療成績は、治療成功85,810例(85.6%)、治療失敗2,271例(2.3%)、治療脱落・中断3,947例(3.9%)、死亡8,210例(8.2%)であった。新しい活動性分類別では、肺結核喀痰塗抹陽性初回治療患者29,907例はそれぞれ80.9%、4.9%、3.6%、10.6%であった。また肺結核喀痰塗抹陽性再治療患者5,249例の治療成績は、それぞれ77.6%、7.5%、3.7%、11.2%であった。肺結核喀痰塗抹陰性患者65,082例では、それぞれ88.4%、0.6%、4.1%、6.9%であり、菌陰性は治療成績はよいが中断率が高く、菌陽性再治療は失敗率が高く、菌陽性初回・再ともに死亡率が高いことが分かった。喀痰塗抹陽性初回治療患者29,907例を0~59歳と60歳以上に分けて治療成績をみると、治療成功はそれぞれ86.8%、74.8%となり、死亡は3.9%、17.4%と60歳以上の死亡率が高いことが全体の治療成績に影響していた。死亡3,172例の内、結核死は1,263例(39.8%)であり、その内の52.5%は診断から1ヶ月以内に死亡していた。〔結論〕我が国の結核患者の治療成績は、全体では85.6%、喀痰塗抹陽性初回では80.9%、同じく再治療では77.6%、菌陰性では88.4%であった。WHOの目標95%には何れも達してはいないことが分かった。治療成績をあげるためには①PZAを含む4剤6ヶ月療法の普及徹底、②菌所見把握の強化等が必要である。

要Ⅳ-2-B-I-24

低蔓延化におけるわが国の結核対策の課題
-大都市の結核問題-○高鳥毛 敏雄
(大阪大学医学部公衆衛生学)

〔目的〕近年は大都市に偏在する傾向が顕著になっている。この大都市の結核対策は、わが国の結核罹患者の推移に極めて大きな影響を与える課題と考えられる。〔方法〕札幌市加藤誠也、東京都川口忠彦、中西好子、横浜市里見正宏、名古屋市山中克己、大阪市撫井賀代、神戸市石井昌生の各都市の保健所医師の協力のもとに各都市の地域別の結核罹患状況の推移ならびに発生患者の社会的な属性について分析した。〔結果〕検討した大都市の中で札幌市は結核罹患率、有病率とも全国平均以下であり、地域的偏在も乏しかった。浅草保健所管内は、罹患率、有病率とも全国有数の高率保健所管内であった。その背景として住所不定者の存在があった。住所不定の者だけで58%を占めていた(平成8年)。新宿保健所管内は結核高罹患地区は存在していなかった。しかし、住所不定者の結核患者が多い特徴がみられた。横浜市においては結核罹患率は、横浜市34.0、中区146.3、K地区約1,550で結核の高蔓延地域であった。名古屋市においては区別には結核罹患率、有病率とも中村区、南区が高い傾向にあった。大阪市の1995年の罹患率は99.3で、すべての区が全国平均を上回っていた。特に高罹患率の区は西成区、浪速区、中央区、天王寺区、港区であった。このうち、西成区と浪速区は、つねに市内1位、2位、全国1位、2位を占める区であった。神戸市の結核罹患率、有病率は中央区、兵庫区、長田区の3区に高かった。〔考察とまとめ〕札幌市を除く東京都、横浜市、名古屋市、大阪市、神戸市において高罹患率の地域がみられた。これらの地域の結核問題は、周辺地域に比し改善傾向が乏しく、周辺地域との格差が拡大していく傾向にあった。また患者の特徴としては、住所不定者の占める割合が高く、未就労者、低所得者、アルコール問題などの社会・経済的要因が関係する者の割合が高かった。そのために現状の患者管理方式では治療の中断・脱落、登録の不明削除扱いとなる者が多く、今後とも結核の蔓延解消が難しい状況にあった。これらの高罹患地域の結核対策のためには、保健所、医療機関、福祉機関等の関係者が協力し、D.O.T.S.の採用などの新たな結核対策の展開が強く求められる状況にある。

要Ⅳ-2-B-I-25

最近のわが国の結核感染状況

○大森正子（結核予防会結核研究所）

【目的】結核集団感染対策への資料を提供する目的で、最近のわが国の結核感染状況を検討した。

【方法】1947年まで感染危険率は4%、その後年10%減、1977年からは年5%減という仮定に年齢の重み付けをして求めた年次別年齢別既感染率を基に、1980年から2005年までの5年間隔で、1年未満感染、2年以上5年未満感染、5年以上前感染に分けて結核感染者数を推計した。また、この推計の妥当性を検討する意味で、結核菌検査状況による補正、非定型抗酸菌症の発生率による補正を加えた修正塗抹陽性罹患数から、最近感染を受けた者の数を推計し、理論的に求めた感染者数と比較した。

【結果・考察】最近1年以内に結核に感染した者の数では、1980年は12.7万人、1995年は7.6万人、2005年は5.0万人と推計された。この数は年齢の重み付けの影響もあり20歳代をピークとする分布をしているが、1980年から1995年にかけて、相対的に減少の大きかったのは39歳以下で44~69%の減少であった。これに対し40歳以上では、数は少ないものの実質的な増加となった。ちなみに1995年の1年以内結核感染者数の年齢別内訳は、10歳未満0.5万人、10歳代1.0万人、20歳代2.7万人、30歳代1.1万人、40歳代1.2万人、50歳代0.7万人、60歳代0.3万人、70歳以上0.1万人と推計された。

既感染発病数に影響する5年以上前感染者数は、70歳以上では、高齢化の影響で2005年に至っても引き続き増加すると推計された。以上の結果は、高齢者の間でも既感染集団と未感染集団が混在していくことを意味する。今後は、高齢者の集まる場所でも結核集団感染に十分な注意を払う必要があり、その対策は今後の重要な課題となるであろう。

要Ⅴ-B-II-26

初期悪化を示した粟粒結核に対しステロイド治療が奏功した1症例

○荒木 潤・泊 慎也・夫津木要二・浅井貞宏（佐世保市立総合病院内科）河野 茂（長崎大学医学部第2内科）

【目的】粟粒結核の治療中、症状及び画像診断上悪化を示し、開胸肺生検の結果、初期悪化と考えられ、ステロイド治療により改善をみた症例を経験したので報告する。

【症例】症例は63歳、男性。1985年7月頃より食欲不振、体重減少が出現し、10月31日より39℃の高熱、全身倦怠感が出現した。胸部X線上、びまん性の粟粒影を認め、喀痰結核菌検査にてGaffky2号検出されたため11月14日当科紹介入院となった。粟粒結核の診断で11月17日よりSM、RFP、INH、EBの4者で治療開始したところ11月19日より解熱し、食欲もでてきて全身倦怠感も改善した。しかし37℃台の微熱が続き、胸部X線上、次第に粟粒影の増大がみられ、動脈血液ガス所見の悪化がみられた。またCRP、 α_2 グロブリンなどの炎症所見は改善するが赤沈が亢進。またツベルクリン反応は弱陽性から中等度陽性となった。以上より結核の悪化を考え1986年3月2日気管支鏡下に肺胞洗浄したが、結核菌検査は陰性であった。洗浄液中の細胞数は増加し主体はリンパ球でリンパ球サブセットではOKT4の増加が目立っていた。血液ガス所見が悪化し、原因も不明のため3月28日試験開胸に踏み切った。その結果組織所見は凝固壊死を伴う類上皮細胞よりなる結核結節と診断された。しかし壊死内に抗酸菌染色で結核菌は染色させず、また生検組織を直ちにホモジュネートし、細菌及び結核菌培養をおこなったが陰性であった。以上より結核の増悪でなく初期悪化と診断しプレドニゾン投与開始した。その結果、胸部X線上、陰影は次第に消失し動脈血液ガス所見も改善した。

【考察】本症例は開胸肺生検の結果、明らかに真の悪化でなく初期悪化と考えられた。ツ反の経時的変化、組織所見、BAL所見より、その発症機序としてIV型アレルギーの関与が唆された。またこのような場合の治療にはステロイドの併用が有用と考えられた。

要V-B-II-27

初期悪化と思われる症例の検討

○桶谷典弘、土屋俊晶、田口洋子、斉藤泰晴、宮尾浩美、丸山倫夫、大野みち子、和田光一、近藤有好
 (国立療養所西新潟中央病院呼吸器科)
 小田純一(同放射線科)

【目的】結核治療開始後に、一時的に胸部X線上の悪化を認めることがあり、初期悪化と呼ばれているが、鑑別に苦慮することもしばしばみられる。そこで、当科で経験した初期悪化と思われる症例の臨床的検討を行った。

【対象と方法】1995年7月から1997年7月に当科で入院治療を行った結核患者で、画像上一時的な増悪がみられた例(陰影の最大増悪時が化学療法開始1ヵ月後)の9例を対象とした。原則として、入院時排菌陽性で排菌所見が改善している症例を対象としたが、排菌陰性で結核性胸膜炎と診断した1症例も含めた。

【結果】対象9例の内訳は、男性7例、女性2例であり、年齢は21歳～82歳であった。入院時、6例でGaffky4号以上の排菌を、6例で空洞を認め、病変の広がりや学会分類で2以上が8例であった。開始時の治療薬は、HREZが3例、HREが5例、HR→HRESが1例。胸部X線の変化は、肺野病変の出現を8例、胸水を3例(出現2例、増量1例、3例とも肺野病変例と重複)、リンパ節腫大を1例に認めた。陰影の最大出現時期は、1ヵ月後が1例、2ヵ月後5例、3～5ヵ月後3例で、陰影の現れかたは、入院時の基本病変が改善する一方で徐々に出現する例と、一旦改善した後、呼吸困難と発熱を伴って急速に出現する例(2例)に大別された。7例で抗結核薬が継続されたが、呼吸不全を伴った2例は、抗結核薬は一時中止され、ステロイド薬が使用された。経過中、塗沫陽性培養陰性は6例にみられた。組織学的検査を行った2例は、類上皮肉芽腫の所見であった。

【考案】初期悪化は、当初は一過性で抗結核薬の継続のみで軽快し予後良好という報告が多かったが、その後は急性呼吸不全を伴いステロイド治療を要する重症例の報告も散見される。今回の検討でも症例数は充分ではないが、無自覚例から急性呼吸不全例まで、いろいろな病態を呈していた。治療開始1～3ヵ月後に陰影の増悪を認めた時は、初期悪化を念頭におくが、結核の悪化、肺炎の合併、薬剤アレルギーなどの鑑別、抗結核薬は中止か、抗菌薬、ステロイドは使用するかなど、診断、治療に苦慮することも多く、初期悪化の診断の決め手となる所見が検討課題の1つと思われた。

要V-B-II-28

初期悪化の検討

—臨床像を中心として—

○石田智之・松村 壮・蒲原一之・斉藤武文・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】結核治療開始後に一時的に症状や胸部X線を含めた画像上の増悪が出現する初期悪化は、結核治療を行った全ての患者に起こるわけではなくその発症を予想することは困難である。我々は本院で入院治療を行った結核患者のうち画像的に初期悪化を呈した症例とそうでない症例との比較検討を行い、初期悪化の特徴を検討した。

【方法】1) 対象 平成5年から平成8年までに本院で結核の入院治療を行った患者131人を対象とした。2) 方法 結核治療開始後、画像上一時的な増悪が見られたものを初期悪化と判定し、他の症例と比較検討を行った。

【結果】平成5年から平成8年までに本院に入院した結核患者数は131人(男性99人、女性32人)であり、そのうち画像上初期悪化を呈した症例は16例(男性13例、女性3例)であった。発現は2週間から3カ月の間であり、全例ともその後改善を示した。初期悪化を呈した症例と呈さなかった症例を幾つかの項目に分けて比較を行った。年齢は初期悪化を呈した患者の方が比較的若く、 49.6 ± 15.7 歳と 56.7 ± 20.9 歳であった。身長、体重に差は見られなかったが(身長 164.3 ± 8.8 cmと 160.9 ± 10.2 cm、体重 50.1 ± 7.3 kgと 50.1 ± 10.3 kg)、やせの程度は初期悪化を呈した患者の方が強く認められた(-15.6%と-12.4%)。また、結核の重症度が高いほど初期悪化を呈する傾向が見られ、Gaffky号数では6.2号と3.5号、結核病巣の広がりや結核病学会分類のスコアで 2.4 ± 0.37 と 1.88 ± 0.50 であった。

【考案】初期悪化は治療により出現した結核菌の菌体成分に対する生体の過敏反応と考えられているが、どのような症例が初期悪化を呈するかは知られていない。我々は幾つかの初期悪化を呈した症例を検討し、その発現に結核の重症度、特に排菌量と関係があると推察したが、症例数が少ないこともあり今後さらに検討が必要であると考えられた。

要V-B-II-29

当院における過去5年間の初期悪化の検討

○杉田知妹¹・赤川志のぶ¹・田村厚久¹・永井英明
川辺芳子¹・町田和子¹・倉島篤行¹・四元秀毅¹・
毛利昌史¹・蛇沢 晶²
(国立療養所東京病院呼吸器科¹、同病理²)

【目的】肺結核の治療中、自覚症状及び細菌学的改善にかかわらず、胸部X線上一時的な悪化が出現する症例がある。このような初期悪化を呈した症例を集めて、臨床的検討を行った。

【対象と方法】'93年1月～'97年8月に当院に入院した排菌陽性の肺結核患者で、化学療法施行1ヶ月後より排菌は消失するか減少し、基本病変も改善しているにもかかわらず、新しい病変が出現した18例を対象とした。結核菌は全例で使用薬剤に対して感受性であった。

【結果】対象18例の内訳は、男性17例、女性1例であり、年齢は19歳～62歳(平均44歳)で40歳台が最も多く8例であった。合併症として糖尿病5例、アルコール性肝障害1例が見られた。初診時の胸部X線上、17例に空洞が見られ、全例で拡がりは2以上と重症例が多かった。初期悪化の出現時期は1ヶ月目が9例、2ヶ月目5例、3ヶ月目3例、4ヶ月目1例であり、その際に症状の増悪や新たな症状の出現を認めなかった。胸部X線の変化は基本病巣の対側への網状影の出現が2例、同側が4例、基本病巣の周囲の網状影陰影の出現が5例、同側胸水貯留が2例、胸水増量が3例、同側に結節影が2例であった。部位は左下葉が8例、左舌区が4例、右中葉3例、右下葉が2例であった。CRPは治療前に比べ全例改善していた。入院時のツ反は5例が強陽性、4例が中等度陽性、2例が陰性であった。治療薬はHREが11例、HRE+SMが2例、HR+LVFXが1例、HREZが4例で、全例でRFPが使われていた。基本病変と比較し、初期悪化の改善は速やかで、治療を変更せずに8例は1カ月後、また全例3カ月後には著明に改善した。

【まとめ】初期悪化は中年男性、重症例において、治療開始後1～2ヶ月に出現しやすい。陰影は、基本病変と同側に網状影、結節影、胸水として出現することが多い。抗結核薬の継続のみにて比較的速やかに初期悪化病変の改善がみられ経過は良好である。

要VI-B-II-30

新たに開発されたニューキノロン薬 CP-99,219、
CS-940、NM-394、HSR-903の
遅発育抗酸菌に対する*in vitro*抗菌活性

○河原 伸・多田敦彦(国立療養所南岡山病院内科)
永礼 旬(同臨床検査科)
土井教生(結核予防会結核研究所)

【目的】新たに開発されたニューキノロン薬CP-99,219、CS-940、NM-394、HSR-903の抗酸菌症治療薬としての可能性を推定すべく*in vitro*抗菌活性について検討した。

【材料と方法】(1)菌株：当院臨床検査科保存菌株のうちの*M. tuberculosis* 20株、*M. avium* 15株、*M. intracellulare* 15株、*M. kansasii* 20株を薬剤感受性試験に用いた。菌種の同定はDDHあるいはAmplicor PCRにより行った。(2)検討薬剤：CP-99,219はファイザー製薬より、CS-940は三共製薬から、NM-394は日本新薬より、HSR-903は北陸製薬より、対照薬としたofloxacin (OFLX)は第一製薬より純末の形で受領し、薬剤感受性試験に用いた。(3)薬剤感受性試験：7H9 broth 37℃でOD_{540nm}=0.1に達した培養菌を滅菌精製水で10⁶CFU/mlになるように調整し、その5μlを100～0.1μg/mlに至る2倍階段希釈濃度の薬剤含有7H11寒天培地にmicroplanterを用いてspotし、37℃5%CO₂環境下で14日間培養後に菌の発育を観察し、MICを判定した。

【結果】遅発育抗酸菌に対するCP-99,219、CS-940、NM-394、HSR-903、OFLXのMIC₉₀(μg/ml)はそれぞれ、(1)*M. tuberculosis*; 100, 0.39, 6.25, 3.13, 1.56 (2)*M. avium*; >100, 12.5, >100, 25, 100 (3)*M. intracellulare*; >100, 6.25, >100, 12.5, 100 (4)*M. kansasii*; 50, 0.2, 6.25, 3.13, 3.13であった。

【考察】今回検討したニューキノロン薬4薬の中ではCS-940が最も優れた*in vitro*抗酸菌活性を有しており、その抗菌活性はOFLXより明らかに勝り、臨床的には*M. tuberculosis*、*M. kansasii*のみならず、*M. avium*の一部にも有効である可能性が示唆される結果であった。これに次いで優れた抗菌活性を有するHSR-903は*M. tuberculosis*、*M. kansasii*に対してはOFLXとほぼ同等の抗菌活性を、*M. avium*、*M. intracellulare*に対してはOFLXよりやや優れた抗菌活性を示した。NM-394の抗菌活性はOFLXとほぼ同等あるいはそれよりやや劣る結果で、CP-99,219は他の薬剤に比し極めて弱い抗菌活性しか示さなかった。

要VI-B-II-31

実験的マウス結核症に対する new quinolone 剤の *in vivo* 治療効果 (第二報)

○ 土井教生 (結核予防会 結研)、河原 伸 (国療南岡山病 内科)、鈴木克洋 (京都大 胸部疾患研)、矢野 郁也 (大阪市大 医 細菌)

【目的】 増え続ける多剤耐性結核菌 (MDR-TB) に対する対策は 近年 世界的な問題と化している。今回は、4 種類の new quinolone 剤を用いて「薬剤感受性の結核菌」と「多剤耐性で既存のキノロン剤にも耐性を獲得した結核菌臨床分離株 (QR-MDR-TB)」とを対象に、フルオロキノロン剤の抗結核薬剤としての可能性について検討した。

【方法】 (1) 感染菌: 薬剤感受性の *M. tuberculosis* Kurono 株 10^6 cfu/mouse、臨床分離の QR-MDR-TB 菌 *M. tuberculosis* Hisaka 株 10^6 cfu/mouse。 (2) 感染経路: 経気道感染または尾静脈感染。 (3) 動物: BALB/c ♀ マウス。 (4) 薬剤: sparfloxacin (SPFX; 大日本製薬)、AM-1155 (杏林製薬)、Du-6859a (第一製薬)、levofloxacin (LVFX; 第一製薬)。 (5) 投薬治療: 各薬剤ともに 0.5% CMC soln. に懸濁させ、50、100、200mg/kg/day を週 6 日 3 週間経口投与した。治療は感染後 8 日目、または 22 日目から開始した。 (6) 肺内 cfu の測定: 治療終了後 3 日目のマウス肺を秤量後、段数希釈培養を実施した。

【結果】 薬剤感受性 Kurono 株: 肺内治療効果の優劣順位は いずれの投薬用量ともに SPFX \geq AM-1155 > Du-6859a > LVFX > 無治療対照群 であった。多剤耐性 (QR-MDR-TB) Hisaka 株: 肺内治療効果の優劣順位は いずれの投薬用量ともに Du-6859a >> SPFX \approx AM-1155 \approx LVFX \approx 無治療対照群 であった。SPFX、AM-1155、LVFX は QR-MDR-TB 株に対して殆ど治療効果を示さなかったが、Du-6859a は用量依存的に肺内の QR-MDR-TB 菌を減少させた。

【考察】 Du-6859a は 一般の感染症におけるキノロン耐性菌に対する治療薬を目的に開発されたフルオロキノロン剤のひとつで、他の 3 薬剤と異なり cyclopropane 環が 2 個結合した特異な化学構造を持っている。この Du-6859a の構造特異性が QR-MDR-TB 菌に対する抗菌活性に深く関与している可能性が推定された。

【結論】 多剤耐性で既存のキノロン剤にも耐性を獲得した結核菌臨床分離株に対し、Du-6859a は肺内で顕著な *in vivo* 治療効果を示した。結果、多剤耐性結核菌に対する有効な治療薬開発のひとつの可能性が示唆された。

要VI-B-II-32

肺 *Mycobacterium avium* complex 症に対するクラリスロマイシンを含んだ多剤併用化学療法の治療効果

○ 田中栄作、木本てるみ、渡辺勇夫、松本久子、露口一成、新実彰男、鈴木克洋、村山尚子、網谷良一
京都大学胸部疾患研究所呼吸器感染症科

【目的・方法】 1992年以來、肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症に対して、「クラリスロマイシン (CAM)+リファンピシン (RFP)+エタンブトール (EB)+カナマイシン (KM) 2ヶ月/以後レボフロキサシン (LVFX)、全治療期間18ヶ月~24ヶ月」という統一プロトコルに基づく治療を施行し、効果を prospective に検討した。対象は、1992年4月から1997年4月までの期間に、肺MAC症の診断基準 (協議会or 国療基準) を満たし、当科にて化学療法を6ヶ月以上受けた46症例である。

【結果】 46例のうち20例は治療開始時の全身検索ですでに肝機能障害・視神経障害・聴力障害などが存在し、protocolから脱落した (開始時脱落)。46例中10例は治療開始後、副作用のためにprotocolから脱落した (開始後脱落)。protocolに則った治療を施行できた16例のうち、5例で24ヶ月の治療を終了した。6ヶ月の時点での排菌消失は、初回治療6例中6例、再治療10例中6例で認められた。24ヶ月の治療終了時、初回治療例3例中3例、再治療例2例中1例で排菌消失が認められた。protocolから脱落した30例のなかで、6ヶ月の時点での排菌消失は、初回治療例14例中10例、再治療例16例中6例で認められた。治療終了時、初回治療例10例中6例、再治療例10例中1例で排菌消失が認められた。

【考察】 近年肺MAC症に対するCAMを含んだ多剤併用化学療法の効果が期待されている。当科のprotocolでも、開始後6ヶ月の時点で初回治療例100%、再治療例60%で排菌消失が認められた。しかし、開始時脱落例が43.5%、副作用のため開始後脱落例が21.7%と非常に多い事や、再治療例での排菌消失率が低いことなど、standard regimenとするには多くの課題が残されている。

要VI-B-II-33

非結核性抗酸菌のニューキノロン、クラリスロマイシンに対する感受性と治療効果

○石原俊樹・山中正彰・螺良英郎(結核予防会大阪支部大阪病院内科)樋口武史・丸井洋二(同臨床検査科)

[目的] 近年抗酸菌症に対するニューキノロン、クラリスロマイシン(CAM)の効果が報告されているが、そのMIC等の検討に関する報告は僅かである。我々はニューキノロン、CAMの、当院患者より分離された非結核性抗酸菌に対するMICを測定し、感受性と治療効果について検討した。[方法] 1997年当院に入院、外来通院中の非結核性抗酸菌症患者より分離、培養、同定されたM.avium40株、M.intracellulare14株、M.kansasii5株についてニューキノロン、CAMに対するMICをマイクロプレートによる微量液体培養法により測定した。[結果] ニューキノロン、CAMともに、未治療例より分離された菌株ではM.kansasiiが最も感受性が高かった。またCAM治療例より得られた菌株では未治療例に比し有意に感受性の低下が認められ、ニューキノロン治療例の菌株でも同様の傾向が認められた。治療効果に関しては、MIC低値群において効果のみられる症例を少数ながら認めた。[結論] 非結核性抗酸菌に対するニューキノロン、CAMの感受性はM.kansasiiが最も高かった。また治療例では未治療例に比し感受性が低い傾向が認められ、耐性を獲得している可能性が示唆された。治療効果に関しては大多数が無効例であったが、感受性群において有効例を認めた。

要VI-B-II-34

非定型抗酸菌症におけるSPFX, CAMの体内動態と臨床効果の検討

国立療養所西新潟中央病院呼吸器科
和田光一, 高橋正明, 田口洋子, 宮尾浩美,
丸山倫夫, 桶谷典弘, 大野みち子, 土屋俊晶,
近藤有好

非定型抗酸菌症(AM症)においては、抗結核薬のほかにClarithromycin(CAM), Sparfloxacin(SPFX)などが有効とされており、特にCAMは米国などでAM症に対する治療薬として推奨されているが、本邦で一般に使用される400mgより大量で使用されている。

今回私達は、5例のAM症に対して、これらの薬剤を使用し、体内動態および起炎菌の薬剤感受性、臨床効果、細菌学的効果を検討した。

薬剤のブレイクポイントは、抗結核薬については日本結核病学会の基準、SPFX, LVFX, CAMについては日本化学療法学会の肺炎に対する基準を用いて検討した。

SPFXは就寝前200mg(1日1回)内服、CAMは800mg(分2)内服とし、内服前、1, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間後の血中濃度および喀痰中の濃度を測定した。

SPFX 200mg内服では、血中濃度は0.46~2.97 μ g/mlで推移し、ばらつきは少なかった。CAMは、低い症例では0.12~0.47 μ g/ml、高い症例では1.81~4.67 μ g/mlで推移し、ばらつきが認められた。喀痰中濃度は、CAMは血中濃度より高く、SPFXは血中濃度より低かった。

細菌学的効果は、5例のうち4例で菌量の減少を認めたが、培養による菌消失は認められなかった。臨床効果は、いずれも改善したが、1例は外科的切除を行った。薬剤感受性試験では、SPFXのMICは0.78~6.25 μ g/ml、CAMは0.78~100 μ g/mlで、1 μ g/ml以下の株はそれぞれ1株であった。

これらの結果より、症例により薬物の体内濃度はかなりばらついているうえ、薬剤感受性もかなり異なっているため、AM症の薬物治療は基礎的条件を吟味して考えなければならないと思われる。また、抗酸菌症に対する一般抗菌薬のブレイクポイントも考慮する必要がある。

要Ⅶ-B-II-35

PZAを含む初期強化短期化学療法の
実施状況について○船橋香緒里（愛知県衛生部保健予防課）
犬塚君雄（同 上）

〔目的〕平成8年4月から新しい医療基準として初期2ヵ月間にPZAを加えた初期強化短期療法が初回標準療法の一つとして加えられた。今回愛知県（名古屋市を除く）におけるPZAの普及状況を調査するとともに、その使用状況等を調査したので報告する。

〔対象及び方法〕平成6年1月から平成8年12月末までに登録された新登録肺結核患者を対象とし、患者の公費負担申請書及び登録票から調査した。

〔結果〕①普及状況は平成6年4.9%、平成7年12.2%、平成8年25.1%と増加の傾向にあった。②その治療内容をみると、HRを含む3剤併用が減り4剤併用が増加していた。

③PZAを使用している病院は、結核病床を持つ国公立病院で32.2%と多く使用されていた。④男女別、年齢別では、男性及び若年ほどよく使用されていた。⑤菌検査別では塗抹陽性患者のうち51.2%に使用されていた。割合は少ないが陰性患者にも使用されていた。⑥病型別では、I型に高く使用されていた。⑦2ヵ月未満に中止した患者はPZA使用患者のうち4.0%で、うち肝機能障害事例69.2%、肝機能障害以外早期死亡と思われる事例が30.8%でPZAによる肝機能障害死亡例はみられなかった。

〔考察〕今回の調査では、PZAの使用実態を中心に調査をし、その運用上特に問題はみられなかったが、PZAを使用する病院に偏りがみられた。今後、さらに平均有病期間の短縮、再発率の減少を進めるため、結核診査協議会等を通してPZAを含めた初期強化短期療法の普及の徹底を図りたい。

要Ⅶ-B-II-36

当科における肺結核症にたいするPZAを含んだ
化学療法の臨床的検討○権田秀雄・野田康信・大石尚史・谷川吉政
（豊橋市民病院呼吸器・アレルギー内科）

〔目的〕1996年からPZAを含む結核の短期化学療法が結核医療の基準に採用された。当院でもこうした治療法を取り入れて治療している。現在までの臨床的な効果、副作用などをretrospectiveに検討することを目的とした。

〔方法〕1996年5月から'97年9月の間に当科に入院した肺結核患者59例のうち、最初の2ヶ月間にPZAを含んだ化学療法を施行した34例を対象とした。治療の内容は、INH+RFP+SM+PZAまたはINH+RFP+EB+PZAであった。

〔結果〕肺結核患者全体は男性39例、女性20例の合計59例で、そのうちPZAを含む化学療法を施行したのは男性21例、女性13例の合計34例で、平均年齢は63±19歳であった。排菌陽性例は26例、気管支鏡採痰陽性例6例で合計32例が塗抹陽性であった。菌陰性に要した期間別症例数は、PZAを使用した群では1ヶ月以内が16例、2ヶ月が10例、3ヶ月が5例であった。2ヶ月までの菌陰性化率は81%、3ヶ月では97%であった。副作用としては、血中尿酸値10mg/dl以上の高尿酸血症を13例に認めた。肝機能障害は、軽度のものを含めると11例に認めた。重篤な例はなかった。その他では皮疹が5例、関節痛3例、好酸球増加1例等を認めた。高尿酸血症に対しては、allopurinolやbenzbromaroneなどが投与され、PZAの継続は可能であった。また、尿酸値はPZAの投与終了後には正常化した。

〔考察〕PZAを含んだ化学療法は有効で、副作用に関しては、我々の経験したかぎりでは重篤なものはないが、今後さらに症例数を増やしての評価が必要と考えられる。

なお、総会では同期間に入院し、PZAを含まない化学療法を施行した25例についても比較検討する予定である。

要Ⅶ-B-Ⅱ-37

肺結核に対するPZAを含む初期強化療法

○高原 誠・小林信之・鈴木直仁・吉沢篤人・川名明彦・川田 博・豊田恵美子・鈴木恒雄・工藤宏一郎(国立国際医療センター呼吸器科)

【目的】結核治療の最初の2ヶ月間は、酸性環境下で強力な滅菌作用を示すPZAを含む4剤投与が推奨されている。当センターでも1994年からPZAを加えた6ヶ月短期療法を開始しており、臨床成績をまとめることを目的とした。

【方法】対象は1994年10月から1996年9月の2年間に当センターに入院した肺結核初回治療例のうち、当初HRE(S)Zで治療された結核菌の排菌陽性例206例である。PZAは原則として1.2g/日、分1投与、投与期間は2ヶ月とした。以後はHRE(S)またはHRの4ヶ月投与としたが、薬剤耐性例は有効薬剤を7ヶ月以上投与した。これらの症例に関し、排菌陰性化に要した期間、副作用、現時点における再発率等について検討した。

【結果】対象例のうち当初PZAを使用した中止した症例は計17例(8%)で、中止理由は発熱7例、肝障害7例が多く、他は急性胃炎、痛風発作、腎障害が1例ずつであった。

以後の検討は、PZAを含む初回治療可能であった189例を対象とする。男性145例、女性44例で、平均年齢43歳(15~85歳)。有空洞例は78%で、拡がりは2以上が84%、排菌量は2+以上が63%であった。薬剤耐性例は14%で、SMやINHの頻度が高かった。治療により全例で排菌陰性化し、期間は6.5±4.1週を要し、入院日数は102±48日であった。副作用は高尿酸血症54%、肝障害26%が主であり、その他関節痛8%、発疹6%、急性胃炎2%等であった。現時点における再発例は4例で、そのうち糖尿病2例、INH耐性例1例であった。

再発例は189例中4例(2%)であったが、その数字は今後増える可能性がある。また、今後PZA非投与例との比較も行う予定である。

【考察と結論】初期強化療法が可能であった189例においては、全例が排菌陰性化し、再発率も2%と良好な成績であった。しかし、PZAを中止せざるを得なかった症例も8%存在し、そのうち1例は非可逆的肝障害を示した。

要Ⅶ-B-Ⅱ-38

6ヵ月短期化学療法の再発について
—糖尿病合併例と非合併例を比較して—

○和田雅子・尾形英雄・伊藤邦彦・水谷清二・野内英樹・吉山 崇・杉田博宣
(結核予防会結核研究所・複十字病院)

【目的】PZAを含む6ヵ月短期化学療法の有用性について治療終了後の成績について検討する。

【方法】1991年1月から1996年6月までに入院治療を受けた80歳未満の肺結核症を対象に、DM合併例52例と性・年齢・排菌量をマッチさせた対照102例について治療成績を検討した。

【結果】上記の期間内にPZAを含む治療を受けた肺結核症は577例であった。DM合併108例中52例が規定の期間で治療終了させた。合併例の男女比は5.5:1、平均年齢51.3歳。排菌量はG3以上35例、G1、2が7例、培養2+以上が2例、20コロニー以下が6例、陰性が2例。X線学会病型では広範囲空洞例が9例、その他の空洞例が26例、非空洞例が17例であった。対照群の男女比は5.4:1、排菌量はG3以上が63例、G1、2が13例、培養2+以上4例、培養1+が8例、20コロニー以下が9例、陰性5例、X線学会病型では広範囲空洞例が2例、その他の空洞例が53例、非空洞例が35例であった。これらにはDM群と対照群とでは有意差は見られなかった。治療開始2ヵ月後の菌陰性化率はDM群が96.1%、対照群が93.9%で両群に差は見られなかった。治療終了後の再排菌はDM群52例中6例(11.5%)に見られたのに対し対照群には再排菌例は見られなかった。

【結論】DM合併例において6ヵ月短期化学療法は不十分である。菌陰性化速度に差は見られなかったため、維持期の治療期間を長くする必要があると思われる。

要Ⅶ-B-II-39

初回治療における2HREZ/4HREと9HREの対照研究

国立療養所化学療法研究会：○町田和子、川辺芳子、赤川志のぶ、毛利昌史(東京)岸不盡彌(札幌南)川城丈夫(東埼玉)山岸文雄(千葉東)田辺清勝(南横浜)菊地敬一(神奈川)近藤有好(西新潟中央)矢守貞昭(中部)坂谷光則(近畿中央)森本忠昭(刀根山)河原伸(南岡山)重藤えり子(広島)西村一孝(愛媛)鎌谷真彦(福岡東)石橋凡雄(大牟田)久場睦夫(沖縄)他、24共同研究施設

〔目的〕PZAを用いた強化化学療法と従来の標準治療との有用性を比較検討した。〔方法〕全国の国立療養所の入院例(1994年6月～1996年3月)で、痰で塗沫陽性肺結核初回治療例384例を対象として、PZA群(2HREZ/4HRE)と標準群(9HRE)の対照研究を行った。なお80才以上、非定型抗酸菌症(AM症)、培養陰性、糖尿病、塵肺合併などの他主治区が不相当と考える症例は除外した。検討項目は、PZA群は197例(男/女:162/35)で平均45.9歳、標準群は187例(134/53)で48.6歳。対象除外は、PZA群/標準群:24例/30例で、理由はAM症17例、初回耐性15例、培養陰性20例、合併症2例。6ヵ月未満脱落例はPZA群/標準群:45例/42例。理由は、PZA群では副作用で処方変更28(PZA以外の薬剤もあり)、自己退院5、重症ないし初期悪化で処方変更2、早期死亡1、転院1など、標準群では副作用で処方変更18、自己中断4、転院4、早期死亡2、重症1などであった。従って治療期間中の脱落は、PZA群/標準群:26.3%/26.8%となった。所定の治療を完了したのは、PZA群/標準群:85例(49.7%)/69例(43.9%)。治療延長はPZA群/標準群:34例(19.9%)/43例(27.4%)。理由はPZA群でミス10、不安10、陰性化の遅れ5、重症1など、標準群でミス12、不安8、陰性化の遅れ7、重症3などであった。治療3ヵ月後の菌陰性化率(%以下略)は6ヵ月追跡例でPZA群/標準群:98.5/90.7、所定治療完了例ではPZA群/標準群:98.8/92.5とPZA群が菌陰性化率が高い傾向を示した。胸部X P所見は病型(I+II 2,3+III 3)が、PZA群/標準群:78.5/69.5と、PZA群が重症傾向だった。再発(再排菌)は、PZA群/標準群:5例/3例(1例は治療延長例)で、全て感受性菌であった。〔考察及び結論〕PZA群と標準群の間で、胸部X P所見以外には、脱落率、治療完了率、治療延長率、再発率に差はみられなかった。しかし治療3ヵ月後の菌陰性化率はPZA群が優れていた。従ってPZA加短期強化療法はより有用だと思われた。

要Ⅶ-B-II-40

粟粒結核に合併した両側気胸の1手術例

○藤原清宏(大阪府立羽曳野病院外科)・林 秀茂(大阪府立羽曳野病院内科)

〔はじめに〕肺結核による気胸の合併は、プラの破綻や空洞の穿孔により生じるとされている。粟粒結核と気胸の合併の報告は稀で、Ihmらは気胸を合併した活動性肺結核52例のうち1例のみ、粟粒結核であったとしている。粟粒結核に合併した稀な両側気胸に対し、手術を施行したので報告する。

〔症例〕20歳、男性。1996年4月頃より、全身倦怠感、咳、痰を自覚して、近医を受診し、当院を紹介され、5月27日に入院した。胸部単純X線像上、全肺野に米粒大の浸潤影を認め、粟粒結核と診断した。抗結核剤治療として、SM・INH・RFP・PZAを開始した。胸部X線像で、肺浸潤影は改善してきたが、7月31日より左気胸が発症し、持続吸引を施行した。8月8日より、右気胸も発症し、持続吸引を施行した。空気漏れが消失したため、一旦9月2日にドレーンを抜去した。9月6日より左気胸が再発し、吸引再開した。9月19日より、右気胸も再発し、吸引再開した。喀痰の結核菌の培養検査は、入院後陽性であったが、7月22日より陰性となった。また、胸水は左右とも陰性であった。胸部CT像では、両側の上葉を主体にプラが見られた。喀痰・胸水ともに陰性が確認され、両側気胸で再発性であるため、手術適応とした。97年2月3日に腋窩開胸によって、右肺のプラ切除を行った。次に、3月10日に左肺のプラ切除を行った。右・左ともに胸膜癒着は著しく、胸腔鏡下の切除は困難と考えられた。術後経過は良好で、喀痰・胸水とも排菌は認めず、現在、術後8ヵ月目であるが、健在で職場復帰をはたしている。

〔考察〕Narangらは、粟粒結核に合併した気胸の発生機序として、乾酪壊死果の胸膜への穿孔か、粟粒結節に接して形成された気腫性病変の破綻により気胸が発生すると述べているが、自験例は、胸部CT像より気腫性病変が著しく、後者と考えられた。

〔結論〕粟粒結核に合併した両側気胸症例に対し、排菌の陰性化を確認の上手術施行し、治癒せしめた。

要Ⅷ-B-II-41

肺切除術を施行した肺結核症例の臨床的検討

○藤山理世 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) 奥村典仁
 青木 稔 (同呼吸器外科) 橋本公夫 (同病理科)
 西口 光 山本 剛 阪下哲司 (同中央検査部)

【目的】抗結核薬の進歩により結核は治る病気となったが、様々な理由により難治化する例も存在する。それらの症例のなかで、観血的治療の適応となる症例がある。今後の治療に役立てるため、当院での手術症例の臨床的背景を調べた。

【方法】1994年8月の開院時より1997年7月までの3年間に当院で肺切除術を施行した肺結核症例を対象とした。ただし、腫瘍との鑑別がつかずに試験切除術を行った例は除外した。対象症例から検出された結核菌の薬剤感受性試験の結果、画像所見、経過などから手術に至った理由を検討した。

【結果】対象症例は9例。男性8例、女性1例。年齢は24歳が1例、36歳が1例、五十代が6例、64歳が1例。8例は長期にわたり排菌を反復していた。1例はRFP, INH, SM完全耐性で再排菌が予想されたため手術適応となった。RFP, INH, EB, SM, KM, の5剤のうち、3剤に完全耐性を示したのが4例、2剤が2例、1剤が2例。1例は直接法では2剤に完全耐性を示したが、間接法では全剤感受性であった。しかし、排菌を反復し、治療が長期化し、入退院を繰り返し、画像上空洞を認めたため手術となった。手術時の画像所見では全例空洞が残存。2例は病巣が右側全体に及び、7例は空洞とその周囲に病巣が局限していた。4例では対側肺にも異常影を認めたが、いずれも活動性が低いと評価されていた。即ち、上記主要薬剤に耐性を示し、排菌を繰り返し、治療にもかかわらず空洞が残存することが手術理由となっていた。

【考察】結核菌の耐性による難治化と、空洞に対する内科的治療の限界が外科的治療に至った主な理由であった。また、病巣が比較的局限し、投薬可能な感受性薬があることが手術の条件と考えられた。現在のところ、術後再排菌例は認めていないが、術後の経過期間が短いため、厳重に経過を観察をしてゆきたい。

要Ⅷ-B-II-42

YAGレーザー焼灼術が有効であった結核性癆瘵による強度気管・気管支狭窄の1例

○伊志嶺朝彦・久場達夫・新川佳江・仲宗根恵俊・宮城 茂
 ・喜屋武邦雄・照屋勝彦 (国立療養所神戸病院内科)
 源可圭一郎 (同外科)

【目的】気管支結核による癆瘵性気道狭窄に対し、YAGレーザー焼灼術を行い良好な成績を得たので報告する。

【症例】58歳男性、平成7年4月より咳嗽、嘔声出現し、増悪、寛解を繰り返していた。平成8年2月、咳嗽と発熱にて近医受診、ガフキー8号にて肺結核と診断され、当院紹介。12ヶ月間抗結核薬にて治療後、外来経過観察としていた。経過中、呼吸困難と左下葉無気肺出現し、平成9年6月には、左中葉の肺炎と無気肺を合併した。抗生剤投与にて画像上、肺炎と無気肺の改善十分でないため、気管支結核による癆瘵性気道狭窄のための肺炎、無気肺を考え、精査加療目的にて入院となった。

【主訴】嘔声、咳嗽、白色痰、呼吸苦、食思低下

【理学所見】嘔声を認める。左肺野の呼吸音減弱。左背部に吸気性ラ音聴取。

【一般検査所見】WBC 9600/mm³, CRP 2.27mg/dl, 血液ガス(PA)pH 7.426, PaCO₂ 42 torr, PaO₂ 65.9 torr, HCO₃⁻ 27.1 mmol/L, SAT O₂ 93%, 呼吸機能 %VC 62%, FEV1.0% 42.9%

【経過】気管支鏡所見では声帯直下は全周性に膜様の癆瘵性狭窄があり、5mm程度しか開存しておらず、挿入は不可能であった。胸膈断層、3DCTでは主気管も左右からつぶれるような形で狭窄しており、左主気管支入口部も閉塞していたが、その末梢は開存していた。手術室にて、急変時に対応できるよう、気管切開を行い、その後、気管支鏡的に声帯直下と左主気管支入口部に対し、YAGレーザー焼灼術を数回に分けて、約1週間かけて行った。気管及び左主幹入口部は開口し、術後は重篤な合併症もなく、呼吸困難、嘔声、左無気肺は改善した。約2ヶ月たった現在も再狭窄は認めていない。

【考察】気管支内肉芽腫性病変による気道の狭窄は良性、悪性を問わずYAGレーザー焼灼術の適応となることが多い。しかし、気管支結核による癆瘵性気道狭窄は、レーザー治療後、再狭窄を引き起こすため適応とならないとの意見もある。今回我々は気管及び左主幹入口部に著明な狭窄を来した気管支結核症例にレーザー焼灼術を行い、気道を開存せしめ、呼吸困難、嘔声、無気肺の著明な改善を認めた。術後まだ短期間で今後も注意深い経過観察が必要と思われるが、良好な経過を示している1例を報告する。

要Ⅸ-B-II-43

肺結核治療中に胸囲結核を発症した一例

○玉置明彦, 河原 伸, 岡田千春, 多田敦彦,
宗田 良, 高橋 清 (国立療養所南岡山病院内科)

【目的】近年, 胸囲結核の発症頻度は低下しているが, 時に肺結核・結核性胸膜炎とともに発症する症例を経験する. 今回我々は肺結核の治療中, 新たに胸囲結核を合併発症した症例を経験したので報告する.

【症例】58歳男性. 27歳時に肺結核の入院治療歴あり. 50歳時発症の気管支喘息にてプレドニゾロン5mg/日を内服治療中であったが, 喘息発作で入院した際の喀痰抗酸菌培養で結核菌が2colony検出されたため入院した. 入院時, 右肺炎に空洞を認め, 喀痰はGaffky10号であり, INH 0.4g, RFP 0.45g, EB 1.0gの3剤で治療を開始した. 治療開始約1ヶ月後より右前胸部に圧痛が出現し, 腫脹を伴うようになった. 胸部CT上, 中心部にnecrosisと思われるLDAを有し, 周囲がringed enhancementされる腫瘍を右前胸壁に認めた. 胸囲結核が最も疑われるため, 抗結核薬による治療を継続したが, 1ヶ月後には肺結核は改善傾向を示すにもかかわらず, 腫瘍はさらに増大傾向を示したため, 当院外科にて切開・搔爬術を施行した. 摘出した膿瘍は2.5x2x2cm大で, 瘻孔は大胸筋を貫いて筋膜に達していたが, 胸膜との交通は認めなかった. 術中に採取した膿はGaffky1号であったが, PCR法・培養上は結核菌陰性であった. 術後経過は良好で, 肺結核も治癒している.

【考案】胸囲結核はリンパ行性に胸膜病変から進行するものが多いが, 本症例はその連続性が明らかではなかった. 一方, 血行性としては他の病変を伴わず, その成因の検討を要すると思われた. また, 本症例の胸囲結核病変は結核治療中に新たに出現しており, この点からも貴重な症例と考えられた.

要Ⅸ-B-II-44

当院における胸壁冷膿瘍 (胸囲結核) の検討

○齋藤泰晴, 田口洋子, 宮尾浩美, 丸山倫夫, 桶谷典弘,
大野みち子, 和田光一, 土屋俊晶, 近藤有好
(国立療養所西新潟中央病院呼吸器科)
広野達彦 (同呼吸器外科)
小田純一 (同放射線科)

【目的】胸壁冷膿瘍は, 近年経験することの少ない病態である. 当院において経験した最近の症例について, その発症頻度と臨床像について検討する.

【対象】1995年7月より1997年10月までに当院に入院した結核症例505例 (男342, 女163) 中, 胸壁冷膿瘍を形成した4症例 (男1, 女3).

【症例】症例1: 52歳女性. 主訴は前胸部の無痛性腫脹. 結核の既往なし. 左第2肋骨と胸骨の前面に膿瘍を形成. 内科的治療を行ったが, 膿瘍の改善はみられず, 胸壁膿瘍切除術施行. 膿瘍と胸腔内との交通なし. 術後か月経過観察中. 症例2: 71歳女性. 主訴は前胸部の痛性腫脹. 25歳時に右結核性胸膜炎の既往あり. 右第6肋骨鎖骨中線上に皮膚瘻孔を伴う膿瘍を形成. 内科的治療を行ったが改善が得られず, 膿瘍切除術を施行. 胸腔内と病変の連続性なし. 術後 15ヵ月経過観察中. 症例3: 70歳男性. 主訴は右前胸部の痛性腫脹. 25歳時に左結核性胸膜炎の既往あり. 左第5肋骨鎖骨中線部に発赤を伴う膿瘍を形成. 内科的治療と膿瘍切除術施行. 皮膚瘻孔が再発し, 2回の再手術あり. 膿瘍は石灰化胸膜に接していた. 27ヵ月経過観察中. 症例4: 77歳女性. 主訴は前胸部違和感と腫脹. 24歳時に結核で左肺切除術. 左前胸部乳房下に膿瘍形成し, 胸腔内との交通がみられた. 切開排膿, 局所治療に加えて内科的治療で創は閉鎖. 15ヵ月経過した時点で再発なし.

【まとめ】3例は結核の既往があり, いずれも同側に膿瘍が発症. 発生部位はいずれも前胸壁で, 胸骨左縁から前腋窩線まで. 全例で膿より結核菌が分離され, 2例は耐性菌. 全例に内科的治療と外科治療 (根治的膿瘍切除術 3例, 切開排膿 1例) を行った. 3例は明らかな胸腔内活動性病変や胸腔との交通はなかった. 1例に再発あり.

成因は, 胸壁のリンパ系を介した発症が示唆される治療は, 十分な薬剤療法にもかかわらず増悪した症例もあり, 早期より外科的切除術を考慮すべきと考える.

要Ⅸ-B-II-45

当院で経験した流注膿瘍例の検討

国立療養所東京病院呼吸器内科

○立田秀生、川辺芳子、永井英明、倉島篤行、
町田和子、四元秀毅、毛利昌史

【目的】流注膿瘍とは、結核性の病巣（主に骨）から形成される多量の膿が、その重みによって抵抗の少ない組織に移動し遠隔部に貯留する状態と定義されるが、内科領域で診る機会は少ない。最近5年間に当院で経験した6例を検討した。

【対象】症例1：67歳男性。昭和22年に肺結核、昭和24年に腰椎カリエスを発症しSMで化療。平成4年に左下腹部腫瘤で当院入院。穿刺でGI号。HREで化療し軽快。症例2：70歳女性。平成元年から他院で白血病治療。その間咽頭、乳房下、臀部に腫瘤が出現し、冷膿瘍と診断されHRE内服。臀部の腫瘤が増大し平成4年4月に当院入院。臀部穿刺液の抗酸菌は陰性。坐骨大腿部膿瘍と診断。ドレナージで軽快。症例3：62歳女性。他院で昭和63年より悪性リンパ腫を治療中に胸水、胸部異常影が出現し、INH内服。平成4年4月より左肘部腫脹。穿刺液GVII号で当院に転院。肺結核、II₁、左肘関節結核、腰椎カリエス、腸腰筋膿瘍と診断し、手術目的で転院。症例4：71歳男性。糖尿病あり。平成5年8月より咳嗽、喀痰出現。他院で肺結核と診断されHREで化療。9月より右鼠径部腫瘤出現。喀血のため11月に当院に転院。鼠径部腫瘤穿刺でGII号。肺結核、II₁、腰椎カリエス、腸骨大腿部膿瘍と診断。ドレナージと内服治療で軽快。症例5：44歳女性。平成7年4月に腰痛、9月に鼠径部痛あり。平成8年1月より咳嗽出現。4月に他院で胸部異常陰影および後腹膜膿瘍と診断され当院紹介。胃液GI号。肺結核、II₂、腰椎カリエス、腸腰筋膿瘍と診断。手術目的で転院。症例6：37歳男性。平成7年1月の健診で胸部異常影。他院の開胸肺生検で結核腫と診断されINH6カ月内服。平成9年3月に右鼠径部腫瘤が出現し当院転院。腰椎カリエス、腸骨大腿部膿瘍と診断。手術目的で転院。

【考察】基礎疾患をもつ例が多く、また、6例中5例に腰椎カリエスがみられた。肺病変は比較的軽微で、ない例もあった。肺結核の症状出現前や治療終了後に流注膿瘍が出現することがあり、結核随伴病変の一つとして考慮すべきと思われる。

要Ⅸ-B-II-46

肝脾腫を呈した粟粒結核の2症例

○松村 壮・石田智之・蒲原一之・斉藤武文・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】粟粒結核に肝脾腫を合併することがあることは教科書的には知られているが、実際臨床の場において経験することは少ない。当院では昭和62年1月から平成9年11月までの9年間に粟粒結核を21例経験したがそのうち肝脾腫を2例に認めた。比較的稀な結核症例と考え、その2例をまとめて報告する。

【症例1】28歳、女性。発熱と呼吸困難を主訴に近医を受診、投薬にて解熱せず、胸部異常影を認めたため平成2年3月30日本院受診した。体温39.5℃、左右季肋下5横指に肝脾腫を認めた。肝、胆道系酵素の上昇、高ビリルビン血症を認めた。また、著明な低酸素血症を認めた。ツ反応は陰性であった。胸部X-Pでは両肺野に広がる浸潤影を認めた。骨髄穿刺にて組織中に抗酸菌を伴う微小肉芽腫の形成を認め粟粒結核と診断した。抗結核剤投与を行い、胸部X-Pや血液ガス所見の改善を認めたが解熱には約1カ月半を要した。肝脾腫はその後改善した。

【症例2】35歳、女性。平成9年4月初旬から咳嗽が出現、更に上腹部痛と発熱も出現し近医受診。抗生剤にて改善せず、胸部異常影を認めたため本院紹介された。体温39.7℃、肝を2～3横指触知、脾臓も触知した。頸部に異常を認めなかった。肝、胆道系酵素上昇を認めた。胸部X-Pで全肺野に小粒状影のびまん性散布を認めた。腹部CTでは肝、脾の腫大、肝臓内にlow density areaを認めた。胃液、尿の培養で結核菌が陽性であった。抗結核剤投与を開始し、症状軽快、胸部X-P所見も改善を認めた。しかし8月に右頸部の無痛性腫大が出現した。Gaシンチ像では全肺野、肝臓、脾臓、縦隔リンパ節、右頸部に集積をみとめた。頸部CTで右甲状腺内にlow density areaを認め、甲状腺結核と診断した。腹部CTで肝、脾はさらに腫大し、内部のlow density areaは増加していた。

【考察】症例はいずれも若い女性であり肝、胆道系酵素上昇を伴っていた。症例1では胸部X-P上、入院時認められなかった粒状影が化療開始後出現したこと、症例2では化療開始後に初期悪化と考えられる肝脾腫の増悪を認めたことから、病態にhypersensitivityが強く関与している事が推察された。

要Ⅸ-B-II-47

真菌症治療中に発症した肺結核の2例

○斎藤武文・蒲原一之・石田智之・松村 壮・渡辺定友・深井志摩夫・柳内 登(国立療養所嵯峨荘病院)
長谷川鎮雄(筑波大学臨床医学系呼吸器内科)

【はじめに】結核は免疫学的に異常を示さない健常人に発病する一方、AIDSを典型とする全身的な抵抗力が減弱した宿主にも発症する。健常人に対する結核対策が一応の成功を収めつつある現在、問題となるのは日和見宿主に発症する結核であり、結核対策のみならず実地臨床上也より一層の注意を、AIDSは勿論のこと、その他の日和見宿主にも向ける必要がある。今回、我々は免疫力を低下させる基礎病態を有する真菌症例治療中に発症した肺結核の2例について考察を加え報告する。

【症例】症例1(60歳、女性) 主訴：胸部異常陰影 現病歴：以前より汎血球減少を指摘されていたが、平成4年3月眼底出血を起し、その際著明な血小板減少を認めたため精査を受けた。その結果、何等かの免疫学的機序による汎血球減少症と診断され、ステロイド及び免疫抑制剤による治療を受け、血小板数は回復した。その後、右中肺野に陰影が出現し、当院へ紹介となった。経過：経気管支生検により肺クリプトコッカス症と診断され、抗真菌剤投与により軽快した。しかし治療終了を考え始めた頃、元の病巣の近傍に肺門リンパ節腫大を伴った陰影が出現したため、気管支鏡検査を再度施行したところ生検組織像、ツ反等から初感染結核と診断し得た。経過は順調であったが、その後胸水貯留を呈したことからSLEと診断された。

症例2(74歳、男性) 主訴：胸部異常陰影 既往歴：糖尿病、胃下垂全摘後 現病歴：平成7年8月腸閉塞となり、近医に入院し高カロリー輸液による治療を受けた。その後、眼の霞みが出現したため眼科受診し精査を受け、真菌性眼内炎と診断された。硝子体切除術施行され、その培養からカンジダが検出された。眼科受診時に認めた胸部異常陰影の精査のため紹介され、気管支鏡検査により肺結核と診断された。その後の経過は順調であった。

【考察】深在性真菌症は結核と同様に日和見宿主に発症しやすい傾向にあるが、真菌症治療中に発症した肺結核症例の報告は少ない。しかし日和見宿主の増加に伴い、このような症例は稀ではなくなると考えられる。今後、深在性真菌症を有する例は結核発症の高危険群として管理上注意すべきである。

要X-D-II-40

結核菌誘導肉芽腫におけるIL-1の役割

○山田 博之、青木 俊明、大友 幸二、金子 裕隆、鹿住 祐子、宇田川 忠、水野 悟、菅原 勇(財)結核予防会結核研究所)、浅野 雅秀、宝来 玲子、岩倉 洋一郎(東京大学医科学研究所)

【目的】結核菌感染における肉芽腫形成にIL-1がどのような役割を担っているかを調べるため、IL-1ノックアウトマウスを用いて感染実験を行い、病理組織学的検索ならびに各種サイトカインの発現を調べた。

【材料と方法】《マウス》BALB/c および C57BL/6 で作製されたIL-1 α / β ダブルノックアウトマウスを用いた。《使用菌株及び感染実験》ヒト型結核菌黒野株およびBCG-Pasteur株を $2 \times 10^6 \sim 6 \times 10^6$ cfu/animalの菌量でマウス尾静脈に接種した。BCG-Pasteur株を接種したマウスは7週後に解剖し、H.E.染色、Ziehl-Neelsen染色による病理組織学的検索を行った。また、ヒト型結核菌黒野株を接種したマウスは接種後7週目の解剖に加え、接種後1週から7週まで毎週解剖を行い、病理組織学的変化、生菌数、RT-PCRによるIL-1 β 、IL-12 p40、IFN- γ 、TNF- α 、iNOS、*Nramp1*などのmRNA発現を経時的に観察した。また、一部の動物にrIL-1を投与し、その治療効果を検討した。

【結果】7週まで放置したマウスは1匹を除き全て生存した。BCG-Pasteurを接種したIL-1 KOマウスでは肝臓、脾臓、肺に軽度の病変が認められたが、Ziehl-Neelsen染色では、抗酸菌はほとんど観察されなかった。一方、ヒト型結核菌黒野株を接種したマウスでは、ほとんどのマウスで肺、脾臓、肝臓に病変が認められ、肺の炎症部位には多くの抗酸菌が認められた。また、病変形成の経時的観察では、肝臓のグリソン鞘周囲に小さな病変が出現するのが最も早く(1週目から)、その後、3週目から脾臓、肺に炎症が現れた。脾臓では、類上皮細胞が浸潤し、構造の乱れが著明であったが、肉芽腫形成までは至らず、多核巨細胞も認められなかった。肺の炎症部位では、類上皮細胞もほとんど認められず、一部に非乾酪性の壊死が観察された。RT-PCRでは、IL-1 β 及びIL-12 p40 mRNAの発現は認められなかったが、IFN- γ 、TNF- α 、iNOS、*Nramp1* mRNAは野生型マウスと同様に発現されていた。

【結論】IL-1 KOマウスでは、類上皮細胞肉芽腫は形成されないが、IFN- γ 、TNF- α などのサイトカインの産生が正常に行われるため、結核菌感染に対する防御免疫が大きく損なわれることはないと考えられた。

要X-D-II-41

TNF- α の肉芽腫形成における役割

○金子裕隆・山田博之・大友幸二・青木俊明・鹿住祐子・菅原勇(財)結核研究所分子病理学科)・関川賢二(農林水産省家畜衛生研究所)

〔目的〕TNF- α は抗腫瘍免疫のみならず抗感染免疫にも重要な役割を果たしていることが示唆されている。我々は肉芽腫形成過程におけるTNF- α の役割を調べるためにTNF- α ノックアウトマウスを作製した。このノックアウトマウスはTNF- α 遺伝子のうち第3、第4エクソンが破壊されている。

〔方法〕1) TNF- α ノックアウトマウスに結核菌(Kurono株またはBCG Pasteur株)を 10^6 CFU(100μ l)で尾静脈注射した。7週後、主な臓器を摘出し形態学的観察を行った。

2) Kurono株を注射後、組み換えTNF- α (5×10^5 IU)を翌日および1週間後に投与し、1)と同様の観察を行った。

3) 脾臓に関してはRT-PCR法によりIL-1 β 、IL-12、IFN- γ 、iNOS mRNAの発現について検索を試みた。

4) Kurono株注射後1~7週までの脾臓と肺を培養し単位重量あたりの菌数を求めた。

5) 腹腔マクロファージをPPD、BCG、H37Rv刺激後のNO産生能を調べた。

〔結果〕1) Kurono株投与群では肉芽腫形成は見られず、膿瘍病変が著明で、膿瘍病変には多数の菌が存在していた。BCG投与群では膿瘍形成も典型的な肉芽腫形成も認められず、BCG菌はわずかに散在して認められた。

2) 組み換えTNF- α を注射後翌日と1週間後に投与したところわずかに病変が改善した。

3) RT-PCR法により菌体注射後7週の脾臓においてはIFN- γ 、iNOSの発現レベルの上昇が認められ、この傾向はBCG株を投与群に強く認められた。

4) 単位重量当たりの結核菌は著増した。

5) NO産生はTNF- α ノックアウトマウス腹腔マクロファージでは認められず、組み換えTNF- α を投与したとき中等度に増加した。

以上の結果から、TNF- α は結核菌感染免疫に重要な働きを示していることが示唆された。また、弱毒菌で典型的な肉芽腫が形成されないことから肉芽腫形成にも関与していることが示唆された。

要X-D-II-42

結核菌誘導肉芽腫形成機構の分子病理学的研究

1. IFN- γ ノックアウトマウスの場合

○菅原勇・山田博之・大友幸二・青木俊明・宇田川忠・水野悟・鹿住祐子(結核研究所分子病理・細菌)田川洋一・岩倉洋一郎(東大医科研究実験動物施設)

〔目的〕結核菌誘導肉芽腫形成機構を明らかにし効果的な治療方法を見いだす。「方法」IFN- γ 遺伝子エクソンIを破壊して得られたマウスに種々の結核菌株(Erdman, Kurono, H37Rv, H37Ra, BCG Pasteur)(10^6 c.f.u.)を静注し7週後に病理組織、各種サイトカイン遺伝子 mRNA の発現、感染組織での菌の増殖状態を調べた。また治療の試みとして組み換え IFN- γ 50 万単位を一週間隔で二回投与した。また正常マウス由来腹腔マクロファージ 5×10^6 を一週間隔で二回ノックアウトマウスに投与した。ノックアウトマウス由来腹腔マクロファージの NO 産生能を *in vitro* で調べた。「結果」強毒結核菌は肉芽腫を誘導できなかったが、弱毒結核菌は多核巨細胞を伴い、中心性壊死を欠く肉芽腫を誘導できた。病変部では IFN- γ mRNA は発現しなかったが、TNF- α , IL-12, iNOS mRNA は中等度に発現していた。脾臓の結核菌は週を追うごとに増加した。IFN- γ 、腹腔マクロファージは病変を改善したが完全治癒にまで至らなかった。ノックアウトマウス腹腔マクロファージ NO は弱毒結核菌で誘導されたが、強毒結核菌では誘導されにくかった。「まとめ」我々の実験データから IFN- γ は主としてマクロファージの活性化に作用し、肉芽腫形成に関与しないらしい。肉芽腫治療には期間、投与量を含めて治療上の工夫が必要である。

要X-D-II-43

肉芽腫炎症制御におけるサイトカインネットワーク

○小林和夫（国立感染研 ハンセン病研究センター
生体防御）、吉田 彪（中外製薬研開統轄）

〔目的〕肉芽腫病変は発症機序により、過敏性と異物性肉芽腫に分類される。過敏性肉芽腫は免疫反応により、異物性肉芽腫では惹起物質が、直接、炎症性細胞を刺激することにより誘導されるが、抗酸菌性肉芽腫炎症病変制御におけるサイトカインの役割を解明することを主な目的とした。

〔方法〕純系マウス（免疫あるいは非免疫）に異物性（dextran beads）、過敏性（抗原結合beads）や抗酸菌性（BCGやMAC）肉芽腫病変を作成し、病変局所の活動性、細胞集積反応やサイトカイン発現パターンを解析した。さらに、抗酸菌性肉芽腫モデルにおいては生菌数を計測し、サイトカインによる免疫学的介入を試みた。

〔結果〕異物性肉芽腫は免疫および非免疫マウスに認められたが、過敏性病変は免疫マウスにのみ出現した。抗酸菌性肉芽腫は免疫および非免疫マウスの両群にみられたが免疫>非免疫であった（混合性病変）。肉芽腫病変部にマクロファージ（類上皮細胞と多核巨細胞を含む）やT細胞浸潤（特に過敏性）が認められ、病変活動性に一致してマクロファージ由来炎症性サイトカイン（IL-1、TNF- α やMIFなど）が存在した。さらに、IL-1、TNF- α やMIF結合beadsは受け身肉芽腫病変を惹起した。マクロファージ抑制物質（IL-4、PGE、corticosteroid）やIFN- γ は肉芽腫形成を抑制した。抗酸菌感染における宿主遺伝因子（*Nramp1*）は肉芽腫形成と感受性/抵抗性に関与し、感受性マウスではTh1（IFN- γ ）やTh1/IFN- γ 誘導性サイトカイン（IL-12やIL-18）発現不全を認めたが、Th2サイトカイン（IL-4）発現は両群マウス共に認めなかった。IL-12補充療法は感受性マウスを抗酸菌感染抵抗性へと形質転換させ、しかし、肉芽腫炎症病変を増強させた。

〔考察〕肉芽腫炎症制御や宿主防御機構には遺伝子、細胞やサイトカインなどが関与している。サイトカインは肉芽腫誘導性と抑制性に大別される。抗酸菌性肉芽腫形成は感受性>抵抗性であり、この炎症病変が感受性宿主における感染防御として必須であることを示している。ヒト抗酸菌感染症においても肉芽腫病変が特徴的所見であり、この概念を支持している。抗酸菌性肉芽腫炎症は宿主と抗酸菌の壮絶な生存競争を反映している。しかし、90%以上のヒト宿主は抗酸菌感染症の発病に対して抵抗性を有し、防御にサイトカインが寄与している。すなわち、サイトカインは炎症病変形成と感染防御の両者に関与し、“諸刃の剣”である。サイトカイン投与などの免疫学的介入は抗酸菌感染症の治療や予防に新戦略を提供するが、“諸刃の剣”であることも充分留意されるべきである。

〈一般演題〉

4月16日(木)第1日

- C-I-1~3 疫学・管理 I 【9:00~9:30 C会場】
座長(金沢医科大学呼吸器内科) 梅 博久
- C-I-4~6 疫学・管理 II 【9:30~10:00 C会場】
座長(国立療養所明星病院) 柏木 秀雄
- C-I-7~10 免疫 I 【14:00~14:40 C会場】
座長(大阪府立羽曳野病院) 藤原 寛
- C-I-11~13 免疫 II 【14:40~15:10 C会場】
座長(奈良県立医科大学第二内科) 米田 尚弘
- C-I-14~17 免疫 III 【15:10~15:50 C会場】
座長(国立感染症研究所村山分室感染研) 山本 三郎
- C-I-18~21 免疫 IV 【15:50~16:30 C会場】
座長(久留米大学医学部第一内科) 本田 順一
- D-I-1~4 細菌 I 【9:00~9:40 D会場】 座長(新潟大学医学部細菌) 河村伊久雄
- D-I-5~7 細菌 II 【9:40~10:10 D会場】
座長(国立感染症研究所細菌部) 山崎 利雄
- D-I-8~11 診断・鑑別診断 I 【14:00~14:40 D会場】
座長(国立療養所東埼玉病院) 大角 光彦
- D-I-12~15 診断・鑑別診断 II 【14:40~15:20 D会場】
座長(国立療養所西新潟中央病院) 土屋 俊晶
- D-I-16~18 病態・病理 I 【15:20~15:50 D会場】
座長(自治医科大学呼吸器内科) 石井 芳樹
- D-I-19~23 病態・病理 II 【15:50~16:40 D会場】
座長(長崎大学医学部第二内科) 朝野 和典

C-I-1

名古屋市における結核死亡

○小田内里利(名古屋市中村保健所主査) 今泉佐智子(同中川保健所主査) 山田敬一(同緑保健所主査) 神谷けい子(同港保健所係長) 渡邊俱之(同北保健所所長)

[目的及び方法] 名古屋市に結核登録されている者で、平成7年中に死亡により登録除外となった203名について、登録票と死亡小票をもとに、結核死亡者の特徴を明かにした。また、結核管理上の問題点を検討し、死亡小票の利用方法について考察した。

[結果] 死亡小票が不明であった15名を除いた188名を死亡小票の「死亡の原因I」により分類すると、結核死亡者は41名であった。その特徴は、若く登録され、長期間罹患するか、短期間の治療で若く死亡し、登録時は排菌しており、学会分類のI・II型が多く、再治療が多いことであった。また、死亡時も排菌しており、RFPを含む結核治療中であり、その死亡把握は医療機関からの届出による場合が多かった。

[考察] 問題点として、死亡から登録除外までの期間が長いこと、登録時の保健婦による面接、特に本人との面接の実施率が低いこと、家族検診の実施率が低いことがみられた。また、死亡小票による死因と結核サーベイランス上の死亡除外理由の一致率は約8割であり、人口動態による結核死亡者の登録率は約7割であることから、死亡小票の利用方法、結核の届出状況にも問題が見られた。

C-I-2

特別な地区の結核患者の過去
15年間の耐性菌の動向

○今村昌耕・福田良男・高瀬 昭
(結核予防会 渋谷診療所)

[目的] 超高度蔓延地区の耐性菌頻度の増加傾向が懸念されている。15年間の推移と、将来の研究の基礎資料のために、この研究を実施した。[方法] 山谷の東京都立城北福祉センター内の健康相談室は一般診療に1975年より週2回結核専門外来を設け、今日まで20年余続けられている。この開始から受診者中検体が得られそうな患者に協力を得て、結核研究所で標準法を用いて、INH, RFP, SM, KMについて結核の医療基準の耐性濃度で感受性試験を実施した。10年目の成績は第62回総会で報告したが、その後5年間の成績をまとめて報告する。[結果] 検体総数538例から菌株308を得たが、非結核性抗酸菌2株を除外し308例(57.2%)について分析した。全体では最初の5年間は98例中耐性29例(29.6%)、次の5年間は126例中20例(15.9%)、最後の5年間では84例中12例(14.3%)と減少傾向が見られた。既治療例では38.8%、27.3%、20.0%と減少傾向が見られ、未治療例では9.7%、7.2%、10.3%と中間の期間では低めながら横這い状態で、15年間全体では未治療例151例中13例(8.6%)、既治療例157例中43(30.6%)。前者では全て1剤耐性で、後者では1剤耐性10例、2剤耐性10例、3剤耐性8例、4剤耐性5例であった。[考案] 全国的な調査は療研の成績で、未治療耐性は61年の14.6%をピークにして63年から横這い状態にあり、既治療例では63年の54.8%をピークに減少傾向にある。年代のずれ、率の差はあるが、今回の報告も未治療例では横這い状態、既治療例では減少傾向となっており、同様であった。[考案] 75年から15年間、超高度蔓延地区の定点観測的要素のある健康相談室を通過した受診者の耐性菌の頻度と傾向を報告した。東京都のサーベイランスの結果が注目される。

C-I-3

間質性肺炎と肺結核の合併頻度とその特徴

国立療養所中央研究：

間質性肺疾患の疫学、病態生理及び治療に関する研究班の結果より

○阿部聖裕、平山猛、西村一孝
国立療養所愛媛病院・呼吸器内科

【目的】じん肺と結核とは密接な関係が知られており、また間質性肺炎と肺癌の合併例の報告が問題になっている。しかし日本人に多い肺結核と間質性肺炎の合併例に関する報告はほとんどなく、間質性肺炎の長期治療にステロイドなどが用いられる事を考えると、この両疾患のかかわりを調査し、検討することは意義があると思われる。

【対象および方法】1、本研究の研究班に所属している17施設の平成8年7月1日から7月31日の1カ月間の活動性肺結核患者（非定型抗酸菌症も含む）の合計数、およびその間の間質性肺疾患患者の合計数を集計した。2、また平成6年1月から平成8年12月に肺結核と合併した間質性肺疾患患者も年齢、性別、肺抗酸菌症の状況、間質性肺疾患名、診断方法、治療方法、合併症、肺結核症と間質性肺疾患の因果関係の調査結果を集計した。

【結果】1、活動性肺結核患者数は944例（肺結核852例、非定型抗酸菌症92例）であり、その中間質性肺疾患患者の合計は8例で全体の0.8%であった。2、間質性肺疾患の合併の報告は33例（肺結核27例、非定型抗酸菌症6例）であり、IIP急性型2例、BOOP2例、IIP慢性型17例、膠原病肺10例であった。膠原病の中では、RA3例、SLE2例、PSS2例であった。その他では薬剤性肺炎が2例認められた。間質性肺疾患先行例の多くはその原疾患の治療薬としてステロイドが使用されていた症例であった。

【考察・結論】活動性肺結核患者数における間質性肺疾患患者の合併頻度は0.8%であり、あまり高率ではなかった。個々の間質性肺疾患の合併例の検討ではIIP慢性型と膠原病肺で80%以上を占めていた。発症に関しては、間質性肺疾患先行例がほとんどであり、その約60%が肺結核発症前にステロイド薬が使用されていた。肺結核先行例での発症では薬剤性の関与が強く疑われた。また肺癌や糖尿病の合併例も認められた。全体としては年齢、ステロイド薬の使用、基礎疾患などの免疫能の低下が誘因になっている可能性が考えられ、今後さらに症例の積み重ねと、詳しい個々の症例の検討が必要と思われた。

C-I-4

当センターの一般病棟で発見された結核症

○小林信之・豊田恵美子・高原 誠・鈴木直仁・川名明彦・吉澤篤人・川田 博・鈴木恒雄・工藤宏一郎（国立国際医療センター呼吸器科）

【目的】当センターは病床数925床（結核80床）の総合病院であり、内科は臓器別に9つの診療科に分かれている。結核病棟は4年前に開設され、そこに入院する患者の多くは他施設からの紹介によるが、当センターの一般病棟に入院中の患者に結核が発症した場合は、早急に隔離する必要がある。そこで今回は、当センターの一般病棟で結核患者が発見された場合の対応について、結核病棟に転棟した患者を対象に検討した。

【方法】過去3年間で、当センター一般病棟入院後に結核症と診断され、結核病棟に転棟した患者について、その診療科、基礎疾患、肺病変の診断とその根拠、排菌量、遺伝子診断、治療、転帰について検討した。

【結果】呼吸器科を除く一般病棟に入院し、結核症と診断されて隔離された症例は26例であった。そのうち培養陽性の肺結核は17例、培養陰性の肺結核は2例（1例はPCR陽性）で、基礎疾患は糖尿病4例、膠原病4例、慢性腎不全3例、エイズ2例、橋本病1例、アレルギー性血管性紫斑病1例、中耳炎手術後1例、盲腸癌1例、肝硬変1例、なし（エイズ疑いで入院）が1例であった。診療科別では内分泌代謝科、膠原病科、腎臓内科、消化器科、感染症科が多かった。肺結核診断の根拠は塗抹陽性が13例で最も多く、塗抹陰性PCR陽性は2例、リンパ節の塗抹陽性が1例、塗抹陰性培養陽性が2例、胸部X線所見による診断が1例であった。塗抹陽性例のうち10例中9例はMTD、PCR陽性であり、PCR陰性の1例はガフキー1号培養1コロニーであった。入院時に肺結核を発症していたものが16例、院内発症と考えられるものは3例であった。ステロイド投与中の症例は6例であった。肺結核の診断の遅れた症例は、一般細菌による肺炎を合併している例が多かった。死亡は4例（21%）であり、死因は他の肺感染症3例、癌死1例であった。肺結核以外では頸部リンパ節結核が3例、肺非定型抗酸菌症が3例、コンタミ疑いが1例であった。

【考察】内科以外の診療科からの結核発症もみられ、排菌患者の結核病棟への転棟隔離は迅速かつ的確に行うべきである。その際に遺伝子診断（MTD、PCR）はとくに有用と思われた。

C-I-5

粟粒結核症例の検討—予防的見地から—

○佐々木結花, 山岸文雄, 水谷文雄, 八木毅典,
多田裕司, 坂尾誠一郎 (国立療養所千葉東病院
呼吸器科)

[対象と方法] 1987年から1997年9月までに当院で治療した粟粒結核症例46例を対象とし, 患者背景, 合併症, 確定診断までの問題点, 予後等を検討した。
[結果] 性別は, 男性28例, 女性18例であった。国籍は日本人45例, タイ人1例で, タイ人はAIDSを発症していた。年齢分布は, 29歳以下が10例, 30~39歳が5例, 40~49歳2例, 50~59歳11例, 60~69歳4例, 70~79歳9例, 80歳以上5例で, 平均年齢は52.4±20.9歳(18-88)であった。発見動機は, 有症状受診27例, 他病外来受診中9例, 他病入院中8例, 検診指摘放置後有症状受診2例であった。有症状受診例の50%受診日は10.3日, 50%診断日は12.8日, 50%診断確定日は25.3日であった。合併症では, 膠原病7例(SLE 4, RA 2, PSS 1), 糖尿病4例, 悪性疾患3例, 気管支喘息2例, 胃切除2例, HIV感染1例であった。ツベルクリン反応を施行された23例中10mm未満であった症例は15例であり, 入院時喀痰結核菌陽性者は24例であった。発症時の問題点は, 症例側の問題として①1か月以上の受診の遅れ5例, ②検診にて胸部異常影を指摘されながら放置し, 増悪後有症状受診した症例2例。医療機関側の問題として①医療機関が他疾患として加療していた症例14例, ②合併疾患の増悪として副腎皮質ホルモン剤を増量し悪化させた症例5例, ③誤診し副腎皮質ホルモン剤を投与開始し悪化させた症例3例, ④先行した胸膜炎を放置した症例2例, ⑤20mg以上の副腎皮質ホルモン剤長期投与に予防的にINHを投与していなかった症例2例。であった。肺以外の臓器における結核症は, 検索した範囲であるが, 中枢神経結核15例, 腎・尿路結核19例, 頸部リンパ節結核5例, カリエス3例, 肝結核1例であり, 粟粒結核発症時汎血球減少症2例, DICが2例認められた。予後は, 結核死12例, 他病死2例であった。

[まとめ] 比較的迅速な進展を来す粟粒結核においても診断確定までに多くの問題を有する症例が多数認められ, 今後, compromised hostの増加も予想されることから, さらに結核に対する十分な理解, 対応が必要であると考えられた。

C-I-6

結核病棟並び一般病棟の患者より分離された緑膿菌に対する臨床細菌学的考察

○正木孝幸¹⁾, 島津和泰²⁾, 蝦原桃子²⁾
1)財)化学及血清療法研究所, 2)国立熊本南病院

<はじめに>抗酸菌感染者において, 細菌等の二次的な呼吸器感染症は患者の予後やQOLに大きく影響する。今回は, 緑膿菌を対象として, 結核病棟患者からの分離例と, 他の一般病棟からの分離例に対して臨床細菌学的な考察を加えたので報告する。

<材料および方法>1996年11月から1997年10月の1年間に一回以上緑膿菌が分離された, 結核病棟患者15名ならびに一般病棟患者35名である。原則として, 同一人より分離された菌は一菌株とした。

検討方法は, 提出された喀痰・気管支洗浄液よりの推定起炎菌の分離率とそれに占める緑膿菌の割合, 鏡検所見によるグラム陰性細菌の食食の有無および微量液体希釈法による薬剤感受性を比較した。

<成績>1)推定起炎菌の分離率とそれに占める緑膿菌の割合・・・推定起炎菌として, 結核病棟では910株中199株(21.9%), 一般病棟では2136株中419株(19.6%)が分離され, 緑膿菌の占める割合は17.6%と33.2%であった。2)グラム陰性菌の食食の有無・・・結核病棟より提出された検体では, 15名中3名(20%), 一般病棟では35名中13名(37.1%)において食食所見が得られた。また, 食食像が得られた患者より分離された緑膿菌は, 統計学的有意差はなかったものの感受性傾向の菌が大部分であった。3)薬剤感受性・・・24薬剤の感受性を検討した結果, アミノグリコシド系の薬剤は, いずれの病棟とも感受性を示す株が多かった。他の薬剤では, 統計学的有意差はなかったものの, CAZ, CFS, CPM, CPR, 1PM, PAPMおよびニューキノロン系の薬剤に関しては結核病棟より得られた緑膿菌の方が耐性傾向を示した。

<まとめ>今回の検討では, 緑膿菌の分離頻度ならびに食食像(感染の重要な指標)に関しては, 一般病棟の方が優位であったが, 薬剤感受性に関しては結核病棟の方が耐性傾向が強い成績であった。

今回の検討では, 個々の患者の臨床的背景まで考察することができなかったが, 発表時には臨床的背景ならびに他の菌種についてまで報告する予定である。

C-I-7

Mycobacterium avium complex 感染マクロファージにおけるサイトカイン mRNA の発現動態に関する研究

○佐野千晶^{1,2}・清水利朗¹・佐藤勝昌¹・赤木竜也^{1,3}・富岡治明¹ (島根医大¹微生物・免疫,²耳鼻咽喉科,³皮膚科)

【目的】結核菌をはじめとする抗酸菌感染症に対する宿主側の防御システムにおいてはTh1やNK細胞に由来するサイトカインのみならずマクロファージ (Mφ) 自らの産生する多様なサイトカイン (CK) 並びにそのカスケードが深く関与している。今回は *M. avium* complex (MAC) と宿主 Mφ との関わり様の相を調べるため、これらの菌の感染により刺激を受けた Mφ 内における各種 CK および iNOS, さらに ICAM-1 mRNA の発現動態について比較検討した。【方法】1) 供試菌: MACN-260 SmT 株 (強毒株) 並びに SmD 株 (弱毒株)。2) Mφ: BALB/cマウスより腹腔細胞を回収し、径60mm の dish 上に細胞をまき、5%FBS を含む RPMI 1640 培地中で 37°C, 24 時間培養し、さらに 2%FBS-HBSS で洗浄後の付着細胞を用いた。3) mRNA 発現: マウス腹腔 Mφ を MAC (1.0×10^7 CFU/ml) で刺激後 48 時間に亘って培養し、これより経時的に total RNA を調製後、RT-PCR を行い、2%アガロースゲル電気泳動分析を行った。

【結果と考察】MAC 感染 Mφ における各種 CK の mRNA 発現について検討したところ、以下の成績が得られた。(1) TNF- α mRNA 発現は SmT, SmD 菌による刺激後 3~6 時間においていずれも同程度のピークが認められた。(2) IL-10 mRNA 発現にも同様に 3~6 時間をピークとする亢進がみられたが、SmD 菌の方がより強い誘導能を示した。(3) TGF- β mRNA には SmT, SmD 両菌による刺激後 48 時間に亘り同程度の亢進が持続して認められた。(4) IL-1 α mRNA については菌体刺激後数時間の lag をもって SmT 株では 3 時間後より、SmD 株では 6 時間後よりの発現が認められたが以後は徐々に低下した。(5) IL-12 (p40) mRNA は SmT, SmD を問わず菌体刺激後 3 時間の lag をもって、3~6 時間をピークとする発現がみられたが以後は徐々に低下した。(6) iNOS mRNA 発現は SmT, SmD 何れの菌体刺激でも有意に亢進したが、強毒株の SmT 株の方がより強い誘導能を示した。(7) ICAM-1 mRNA については MAC 刺激後の発現の亢進が何れの株でも 3~12 時間で認められた。以上の成績はビルレンスの異なる MAC 集落変異株 (SmT, あるいは SmD 株) による感染により刺激された Mφ での CK 産生能を中心とする免疫応答さらには殺菌機構発現プロフィールには何らかの差異があることを示唆するもののように思われる。

C-I-8

肺結核患者における喀痰中サイトカインの検討及び TNF- α 反応との相関

○立石欣司、来栖博、石井光、入江利明、小野完二、中島秀嗣 (国立療養所東宇都宮病院) 本島新司 (獨協医科大学アレルギー-内科)

【目的】結核は細胞性免疫における代表的疾患であるが免疫学的解明は充分にはなされていなかった。また近年サイトカインの測定法も簡便となり以前よりは免疫学的アッセイが容易となった。そこで今回我々は肺結核患者の喀痰中サイトカインを測定し、併せて TNF- α 反応との相関も検討した。

【方法】当院入院患者 15 名を対象とした。内訳は男性 11 名、女性 4 名平均年齢は 64 歳であった。入院時に TNF- α 反応検査を行った。抗結核剤の投与前に喀痰を採取し、喀痰中 IL-4, IL-12, IFN- γ 濃度を測定した。

【結果】TNF- α 反応の最大径の平均値は 26 ± 12 mm であった。喀痰中 IL-4 濃度は全員測定感度以下であった。喀痰中 IL-12 濃度の平均値は 1.161 ± 0.91 pg/ml であったが、測定感度以下が 7 名見られた。喀痰中 IFN- γ 濃度の平均値は 379 ± 438 pg/ml であった。

TNF- α 反応の最大径と喀痰中 IFN- γ 濃度の間には有意な正の相関が認められた。 ($p < 0.05$)

【考察】結核患者において喀痰中に Th1 由来のサイトカインが見られたが、Th2 由来のサイトカインは認められなかった。このことは細胞性免疫の機序が局所でも起きていることを示している。また TNF- α 反応の最大径と喀痰中 IFN- γ 濃度との間に有意な正相関が認められたことより TNF- α 反応の程度により細胞性免疫の強弱も推察できるのではないかとと思われる。

C-I-9

*In vitro*結核菌刺激による肺結核患者末梢血単核球からのIFN- γ 、IL-12、IGIF産生

○川澄浩美、上田千里、藤原寛、露口泉夫（大阪府立羽曳野病院第5内科）岡村春樹（兵庫医大・生体防御）

〔目的〕昨年度の本学会において我々は、新生児臍帯血リンパ球（CBMC）を用いた*in vitro*培養系での検討により、IGIFが未感作での結核菌感染によるIFN- γ 産生に関与していることを報告した。今回我々は、IGIFが*In vitro*結核菌刺激による排菌陽性肺結核患者の末梢血単核球（PBMC）からのIFN- γ 産生にどの程度関わっているかを検討した。

〔対象と方法〕当院入院中の排菌陽性肺結核患者、及びツベルクリン反応陽性健康成人を対象とした。結核菌はH37Rv株の加熱死菌を用いた。PBMCは比重遠心法を用いて分離した。培養上清中IFN- γ 、IL-12、IGIF活性はELISA法を用いて測定した。

〔結果〕1、PBMCを結核菌と培養後4-6日目をピークとしてその上清中にIFN- γ を認めた。2、PBMCを結核菌と培養後その上清中IL-12、IGIFは経時的に増加し4-5日目でプラトーに達した。3、結核菌刺激による肺結核患者PBMCからのIFN- γ 、IL-12、IGIF産生はツ反陽性健康人と比べ有為に低下していた。4、肺結核患者での低下した結核菌刺激によるIFN- γ 、IL-12産生は、培養の際にIGIFを加えることで増強された。

〔結論と考察〕肺結核患者では、ツ反陽性健康人と比較してIFN- γ 、IL-12、IGIF産生が低下していた。IL-12、IGIFは単球から産生され、IFN- γ 産生を増強するとの報告より考え、肺結核患者でのIFN- γ 産生低下は、結核菌刺激による単球からのIL-12、IGIF産生低下が原因であり、ひいては結核症の発病につながる可能性が示唆された。

C-I-10

結核および悪性胸水中のsICAM-1、sE-selectin濃度についての検討

○内藤隆志・石川博一・村上統（筑波メディカルセンター病院呼吸器内科）・佐藤浩昭・大塚盛男・長谷川鎮雄（筑波大学臨床医学系呼吸器内科）

〔目的〕

結核性胸膜炎胸水中には多数のリンパ球が認められ、リンパ球遊走因子が結核性胸水中に存在すること、また結核性胸水中に各種サイトカインが増加することを報告してきたが、今回はリンパ球の細胞接着に関与していると考えられる胸水中の可溶性接着分子であるsICAM-1、sE-selectinを測定し検討した。

〔方法〕

対象はいずれも未治療で、細菌学的あるいは病理学的に診断された結核性胸膜炎15例、悪性胸膜炎16例、あるいは漏出性胸水8例である。胸水におけるsICAM-1、sE-selectinをELISAキットにて測定し比較検討した。

〔結果〕

sICAM-1の濃度は、結核で 458.7 ± 101.7 ng/ml、悪性で 612.4 ± 275.3 ng/ml、漏出で 132.6 ± 72.7 ng/mlで、結核および悪性は、漏出より有意に高値を示した。sE-selectin濃度は、結核で 27.5 ± 14.1 ng/ml、悪性で 23.0 ± 15.9 ng/ml、漏出で 8.8 ± 7.2 ng/mlで、結核および悪性で有意に高値を示した。

〔考察〕

ICAM-1およびE-selectinは、血管内皮細胞上の接着分子としてリンパ球や白血球の接着・遊走に関与している。ICAM-1は、血管内皮細胞以外にも発現するが、E-selectinは、血管内皮細胞のみにサイトカインの刺激により発現が誘導される。これらの一部は細胞から遊離し可溶性分子として炎症疾患や悪性疾患の血液中や慢性関節リウマチの関節液、あるいは炎症性呼吸器疾患の気管支肺胞洗浄液中にも存在が報告されている。胸水中の濃度について悪性や炎症性胸水で漏出性胸水よりsICAM-1が上昇していると少数報告されているが、sE-selectinについてはない。今回結核性胸水中に、sICAM-1およびsE-selectinの上昇を認めた。また両者間には、有意な相関関係は認められなかった。

〔結論〕

結核および悪性胸水中のsICAM-1およびsE-selectinは、漏出性より上昇していた。結核および悪性の間には、有意な差は認められなかった。

C-I-11

Mycobacterium intracellulare 菌体成分による
IL-10誘導能の解析

○小林 厚, 反田恒一, 塚口勝彦, 吉川雅則, 夫彰啓, 岡本行功, 山本智生, 竹中英昭, 岡村英生, 福岡篤彦, 生野雅史, 米田尚弘, 成田亘啓 (奈良県立医科大学第二内科) 松井則夫, 芳川伸治, 喜多英二 (同細菌学)

【目的】 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 感染において, IL-10に代表される抑制性サイトカインの存在がMAC難治性を進展するとされており, この抑制機序の解析がMAC難治性の病態解明及び治療に重要と考えられる。今回我々は, MAC感染におけるIL-10誘導機序を解析した。

【方法】 *Mycobacterium intracellulare* 31F093T株 (京大胸研: 久世文幸教授より分与) から超音波破砕と超遠心により菌体成分を抽出した。菌体成分をSephadex G-100カラムで3分画 (A; 15~103kDa, B; 13kDa, C; 5kDa) に分離し, さらに分画AをSephadex G-200カラムで2分画 (A₁; 50kDa, A₂) に分離した。C57BL/6 (*Bcg^r*) マウスより脾細胞を採取し, 各分画を添加の上48時間培養後これら脾細胞におけるIL-10, IL-12 m-RNAの発現をRT-PCR法により検討し, また同時に回収した培養上清中の各種サイトカイン産生量をELISA法で測定した。分画A₁ (50kDa蛋白) をMAC感染A/I (*Bcg^r*) マウスに腹腔内投与し脾重量と脾臓内MAC菌数を測定し, A₁投与なしのマウスと比較した。

【結果及び考案】

IL-10産生能は分画Aで分画B, Cよりも有意な高値を認め, 分画Aの中ではA₁がA₂よりも高値であった。IL-12産生能は分画Cが分画A, Bよりも高値で, 分画Aの中ではA₁がA₂よりも低値であった。以上から分画A₁によるIL-10産生能亢進及びIL-12産生能低下がMAC難治性に関与していることが示唆された。A₁投与A/IマウスではA₁投与なしのマウスに比して, 脾重量の有意な増加と脾臓内MAC菌数の有意な高値を認め, *in vivo*においてもMAC難治性を進展すると考えられた。

【結論】 *Mycobacterium intracellulare* 菌体成分由来50kDa蛋白はMAC難治性に大きく関与していることが示唆された。

C-I-12

マクロファージに於いてIL-12産生を高値に誘導する結核菌体成分の解析

○樋口一恵・原田登之 (結核予防会結核研究所) 内山隆司 (結核予防会複十字病院) 藤原寛・上田千里 (大阪府立羽曳野病院) 中村玲子 (日本BCG研究所) 小林和夫 (国立感染症ハンセン病センター)

【目的】 結核菌感染に対する生体防衛反応を高めるためには, ヘルパーT細胞亜集団のTh1細胞に依って担われている細胞性免疫を増強することが必須であり, このTh1細胞への分化にはマクロファージが産生するIL-12の関与が重要であることが明らかにされてきた。この点について我々は, IL-12産生を高値に誘導する結核菌体成分の解析を行い, 細胞性免疫増強のための成分因子としての可能性を検索した。

【方法】 ① *in vitro*でマウス肺胞マクロファージとヒト肺胞マクロファージをH37Rv又はH37Raの菌体及び菌体成分あるいは結核菌培養上清で一定時間刺激し, 各々のマクロファージ培養上清を回収後, 上清中のIL-12 (マウスはp40/p70を, ヒトではp70のみを測定した) 産生量をELISAで測定した。② IL-12を高値に誘導した菌体成分について, FPLCを用い種々のカラムクロマトグラフィーによる精製を検討した。【結果】 H37Rv又はH37Raの生菌及び死菌でヒトあるいはマウス肺胞マクロファージを刺激した結果, H37Rv生菌で最も高いIL-12産生誘導が見られた。また, ヒトマクロファージは菌体では反応性が低かった為, 通常のアッセイにはマウスマクロファージを用いた。次に結核菌を破砕後, 細胞壁および可溶性分画で刺激した結果, 両分画共にIL-12産生を誘導したが, 可溶性分画により強い活性が見られた。この可溶性分画にある活性は, 分子ふるいフィルターにより分子量は3万以上であった。また蛋白分解酵素処理により活性がほぼ失活したことから蛋白質であることが強く示唆された。また, 部分精製したものは, ヒトマクロファージでp70の産生を高値に誘導した。この菌体成分をイオン交換カラムで分画した結果, 活性は単一のピークとして溶出した。【考察】 肺胞マクロファージからIL-12産生を誘導する結核菌体成分は, 分子量3万以上の可溶性蛋白質で構成されていると考えられる。【結論】 マウス, ヒト肺胞マクロファージよりIL-12産生を誘導する結核菌体成分を解析した結果, 菌体内可溶性分画にその活性が認められた。今後, さらに種々の方法を駆使し, この菌体成分の精製を進めていく。

C-I-13

結核性胸膜炎のinterleukin18(IL-18)値に關する検討

兵庫医科大学第3内科

○戸川直樹 中野孝司 松井 聖 兵頭泰子
眞城美穂 山下博美 河野純朗 外村篤志
三宅光富 二宮浩司 波田寿一 東野一彌

【はじめに】

結核性胸膜炎において血清及び胸水IFN- γ 値が上昇することが知られている。今回我々はIFN- γ の産生誘導活性を有することが明らかとなったIL-18について、まずその血清及び胸水中の値について、肺腺癌胸水貯留例との比較した。

【対象及び方法】

対象は結核性胸膜炎16名である。胸水細胞診陽性の肺腺癌23名及び健康人5名と比較をした。IL-18測定はELISA法である。

【結果】

①正常人血清のIL-18は50pg/ml以下であった。②IL-18のcut off値を50pg/mlとすると、結核性胸膜炎の血清では16例中9例(56.3%)、胸水では13例中6例(46.2%)、肺腺癌胸水貯留例の血清では23例中12例(52.8%)その胸水では22例中11例(50.0%)に上昇を認めた。cut off値を300pg/mlとすると、結核性胸膜炎の血清及び胸水のIL-18値の陽性率はそれぞれ43.8%、46.2%、肺腺癌での陽性率はそれぞれ21.7%、4.5%であった。③血清及び胸水IL-18値は、有意ではなかったが結核性胸膜炎に高い傾向を認めた。

C-I-14

Recombinant結核菌 α 抗原(MPT59)の結核生菌感作動物における皮膚反応活性

○芳賀伸治・山崎利雄(国立感染研・細菌)鈴木定彦(大阪府公衛研)松尾和浩(国立感染研・エイズ研究センター)田坂博信(広大・細菌)

【目的】 α 抗原は、結核菌やBCGが分泌する主要抗原群85コンプレックスの85Bに相当する。感作モルモットにおいて強い遅延型アレルギー惹起能を有し、最近その感染防御抗原としての可能性も示唆されてきた。この α 抗原をrecombinantとして分離精製し、さらに皮膚反応活性をnativeMPT59(nMPT59)と比較検討したので報告する。【方法】recombinant α 抗原(rMPT59)の調製:MPT59遺伝子をpTrx-Fusベクターに導入し、大腸菌で発現、封入体として精製後、可溶化、巻き戻しを行い、可溶性蛋白を得た。モルモットの感作:下腹部皮下にH37Rv生菌を 5×10^6 CFU注射した群とBCG-Tokyo株生菌を0.5mg注射した群について6週又は8週後に皮膚テストを行った。皮膚反応:永井定博士より分与いただいた凍結乾燥nMPT59を秤量し、水溶性rMPT59を280nmの吸収でnMPT59と比較調製後、段階希釈して動物の両側に皮内注射した。測定は3、8、12、24時間後及び2、3、4日後に行い、平行線定量法により両者を比較検定すると共に、反応部位を写真撮影した。なお対照として市販PPDと比較した。皮膚反応発現部位の病理学的検討を行った。【成績】反応発現の経時的観察はH37Rv感作動物ではrMPT59及びnMPT59共に3時間目から薄い発赤が認められ徐々に増強し、12時間から24時間後に発赤を伴う硬結の最大反応を示した後、徐々に弱まっていった。PPD反応も同様に観察されたが、反応発現の最大は24時間後であった。24時間後の反応径の平均値(n=4)は0.2、0.05、0.125、0.003 μ gの順にrMPT59は15.9、12.2、10.5、6.6mmであった。nMPT59は16.8、13.5、9.8、7.3mmであり、PPDは0.05、0.125、0.003、0.0008 μ gの順に19.5、12.5、7.8、5.4mm(n=5)であった。BCG感作動物では、0.8、0.2、0.05 μ gの順にrMPT59は12.0、10.4、6.5mm(n=5)であった。rMPT59及びnMPT59共に反応24時間目の皮膚組織学的検討では単核性細胞が増加していた。【考察・結論】rMPT59はnMPT59と同等の活性を示した。両抗原ともPPDによる反応より明らかに弱かったが、PPD反応と同様の硬結を認めた。H37Rv感作動物に比べBCG感作動物の反応活性は両抗原とも約1/20であった。このことは、MPT59が分泌型抗原のため、BCGに比べ結核菌が生体内において増殖が激しく抗原を多量に分泌し、より強く生体を感作した結果ではないか。rMPT59が作製されたことにより結核菌培養濾液を準備することなくMPT59を調製できる。

C-I-15

結核患者におけるツベルクリン蛋白質抗原
MPB64 に対する細胞性免疫応答(2)

○山本三郎¹, 重藤えり子², 山本十糸子¹, 種市麻衣子¹, 芳賀伸治³, 田坂博信⁴ (1) 感染研・細菌製剤,³ 細菌,² 国療広島病院,⁴ 広島大)

目的 MPB/MPT64 抗原は BCG 日本株や *M. tuberculosis* が分泌するツベルクリンたんぱく質であり、生菌免疫モルモットに PPD に匹敵する遅延型皮膚反応を惹起する。しかしマウスやヒトにおける同抗原による遅延型皮膚反応はモルモットほど明確な結果は得られていない。これまでにわれわれはマウス、ヒトにおけるリコンビナント MPB64 の細胞性免疫応答を解析する一環として、遅延型皮膚反応及びマウス脾細胞またはヒト末梢血リンパ球の細胞増殖反応について検討した。今回は、結核患者末梢血リンパ球が MPB64 または PPD 抗原刺激によって分泌するサイトカインとくに IFN- γ 産生について健常人由来リンパ球と比較検討した。

方法 皮膚反応は MPB64 は 0.02 μ g、PPD は 0.05 μ g を皮内注射 48 時間後に測定した。細胞増殖反応は末梢血リンパ球を抗原と 5 日間培養し、³H-チミジンの取り込みを測定した。リンパ球と抗原を 24 時間培養後の上清中の IFN- γ は ELISA 法で測定した。

結果と考察 遅延型皮膚反応：結核患者 41 例中 39 例は MPB64 皮膚反応が陰性であった。末梢血リンパ球が MPB64 特異的な細胞増殖反応を示したのは、PPD 抗原に増殖反応を示した 36 例中 23 例であった。健常者では PPD に反応した 44 例中 32 例で MPB64 特異的細胞増殖反応を呈した。末梢血リンパ球が PPD または MPB64 刺激により産生した IFN- γ は 1ml あたり 100pg 以上が、結核患者 19 例のそれぞれ 11 例、8 例であった。しかし、MPB64 刺激による産生量は PPD に比べて低く、MPB64 の IFN- γ 産生誘導能は弱いことが示唆された。

C-I-16

家兔抗 cord factor 抗体はミコール酸を認識する

○藤原永年、韓 由紀、榎本京子、矢野郁也
(大阪市大・医・細菌)

【目的】 結核（排菌陽性及び陰性）の診断に結核菌の最も特徴的な細胞表層糖脂質成分である cord factor に対する IgG 抗体の検出が有用であることは既に報告した。これらの抗体は cord factor のミコール酸部分を認識し、多くの抗体はメトキシミコール酸と特異的に反応することも報告した。ミコール酸は疎水性が強く抗原エピトープとしてはなじみ難いが、最近これらの脂質抗原がペプチド抗原とは異なる抗原提示分子を介して認識されることが報告されつつあり、これを確認するため cord factor で免疫した家兔血清中の抗体の各種 cord factor 及びミコール酸 subclass との反応性を検討した。

【方法】 抗 cord factor 抗体の作成は体重 2 kg の日本種白色雄性家兔（日本 SLC）を用いて行い、*M. tuberculosis* AOYAMA-B 株より精製して得た cord factor 300 μ g/匹を w/o/w ミセルとして家兔背部皮下より 4 回（1 週 1 回）投与し、心臓より全採血したのち ELISA 法（二次抗体として peroxidase labeled anti-rabbit IgG (Cappel Organon Teknico) を使用）により抗体価を測定した。吸収実験は抗原量（cord factor 又はメトキシミコール酸）をかえて反応曲線を作成し、抗体の吸収が最も効率的に行われる条件下で各抗原を反応させたのち、残存抗体力価を cord factor 又はメトキシミコール酸を抗原として測定した。

【結果と考察】 4～6 週間で作成した家兔血清においても患者血清と同様に cord factor で免疫して得た血清は人型菌 cord factor と高い反応性を示したが、*M. avium* cord factor とは低い反応性しか示さなかった。一方 *M. avium* cord factor で免疫して得た血清は *M. avium* cord factor と高い反応性を示したが人型菌 cord factor とは低い反応性しか示さなかった。又、人型菌 cord factor 反応家兔血清も患者血清と同じく結核菌のメトキシミコール酸と高い反応性を示した。抗 cord factor 抗体はミコール酸により吸収された。家兔抗体も患者血清と類似の反応性を有することが明らかとなった。

C-I-17

QuantIFERON-TB: a blood test of cell mediated immune reactivity to tuberculosis

Jim S Rothel: CSL Limited, 45 Poplar Road, Parkville, Victoria 3052, Australia.

Ph:+61 3 9389 1088; Fax:+61 3 9389 1224;

email: jrothel@csl.com.au

OBJECTIVE: We have developed a new blood test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection. The assay, *QuantIFERON-TB*, is based on the *in vitro* determination of a cellular immune response by measuring release of the cytokine interferon- γ (IFN- γ) in blood cultured with tuberculin PPD.

METHOD: The assay involves the overnight incubation of 1mL aliquots of whole blood with stimulation antigens (Nil, Human, Avian, and Bovine PPDs and Mitogen). If PPD reactive T cells are present in the blood (ie. if the individual is infected with Mycobacteria) they respond to PPD stimulation by secreting IFN- γ . The next day, plasma is collected from the incubation wells and the amount of IFN- γ present is determined using a simultaneous enzyme immuno-assay. Based on the profile of an individual's IFN- γ response to the antigens, a diagnosis of *M.tuberculosis* or *M.avium* infection can be made.

RESULTS: Extensive clinical trials (n>2000) of the assay have determined sensitivity and specificity for detecting *M.tuberculosis* infection to be 89.2% (95% CI:85.1-94.0) and 97.6% (96.1-99.0) respectively. Major benefits of the *QuantIFERON-TB* assay over the tuberculin skin test (TST) are the requirement of only one visit by the individual compared with two for the TST; removal of reliability and subjectivity problems related to administration and reading of the TST, and a superior sensitivity for diagnosing Mycobacterial infection. Additionally, data collected to date, demonstrates that BCG vaccination has little or no influence on the diagnosis. The assay is currently marketed in Australia and New Zealand and an extensive clinical trial is presently being conducted by the Centre for Disease Control in the U.S.A.

C-I-18

抗酸菌菌体刺激マクロファージの殺菌エフェクターに関する研究(第3報):各種殺菌エフェクターの sequential な作用について

○赤木竜也^{1,2}, 佐藤勝昌¹, 清水利朗¹, 富岡治明¹, 斎藤 肇³ (島根医大¹微生物・免疫学,²皮膚科学,³広島県環境保健協会)

【目的】 先に我々はマクロファージ (M ϕ) の結核菌 (MTB) や *M.avium* complex (MAC) に対する殺菌機構のエフェクターとしては RNI (活性酸化窒素) と遊離脂肪酸 (FFA) の協同作用が重要であることを見出したが³, これらの菌で刺激した M ϕ からは 6~12 時間をピークに 24~48 時間までに亘っての FFA 産生が, また 3 時間以降 36~48 時間に至る RNI 産生の亢進が認められることから, 両殺菌エフェクターは抗酸菌感染 M ϕ 培養初期から中期において協同的な抗菌作用を発揮し得るものと考えられる. 今回は 3 種の殺菌エフェクター (RNI, FFA, ROI) についてこれらを sequential に供試菌に作用させた場合の MTB と MAC に対する協同作用について検討した. **【方法】** 1) 供試菌: MTB H₃₇Ra 株, 同 H₃₇Rv 株, MAC N-260 株, 同 N-265 株. 2) 殺菌エフェクターの抗菌活性: 酢酸緩衝液中 (pH 5.5) で NaNO₂, アラキドン酸 (AA) あるいは H₂O₂-Fe²⁺ 依存ハロゲン化反応系を順次または同時併用下で所定時間供試菌に作用させた後, 生残菌数を 7H11 寒天培地上で計測した. **【結果】** 1) RNI と AA との同時併用により MTB と MAC に対する抗菌活性は相乗的に増強されたが, 両エフェクターを RNI, AA の順に sequential に作用させた場合にも同様の抗菌作用の増強が認められた. 2) ハロゲン化反応系と AA の同時併用下ではこれらのエフェクターの抗菌活性は相殺されたが, ハロゲン化反応系, AA の順に sequential に作用させると抗菌活性の相加的な増加がみられた. 3) ハロゲン化反応系と RNI との同時併用により MTB に対する抗菌活性は相加的に増強されたが, MAC に対する抗菌活性は逆に相殺された. 他方, ハロゲン化反応系, RNI の順に sequential に作用させた場合ではこれらのエフェクターの抗菌活性は相加的に増強された. **【考察】** MTB, MAC の菌体刺激後の M ϕ よりの各エフェクターの産生動態については, ROI の産生時間と RNI, AA の産生時間との間にはほとんど重なりがみられないのに対して RNI と AA の産生時間については 24 時間程度の重なりがみられている. 従って MTB や MAC に感染した M ϕ 内の殺菌には RNI と AA との協同作用が重要であることに変わりはないが, 今回の成績はこうした産生時間の重なりが少ない ROI と RNI ならびに ROI と AA との組み合わせでも sequential な協同作用がある程度は期待できることを示唆している.

C-I-19

活動性結核患者における末梢血中 $\gamma\delta$ Tcell receptorおよびrepertoireの解析

○猿渡直子、本田順一、草場珠郁子、米光純子、北島寛元、大泉耕太郎（久留米大学第一内科）

【目的】種々の免疫応答について、Tcellが中心的役割を果たしている。リンパ球中のT細胞には、 $\alpha\beta$ T細胞と $\gamma\delta$ T細胞の二つが存在し、近年、minor populationである $\gamma\delta$ T細胞が細胞内寄生菌による感染において活性化され抗菌的に働いていることが、マウスの実験で報告されている。今回我々は、活動性結核患者における末梢血を用いて $\gamma\delta$ T細胞割合、V領域repertoire (V γ 9、V δ 2)の偏りについて、検討した。

【対象】1996年と1997年に当結核病棟に入院した未治療の活動性結核患者（10名）を対象とし、8例の健常者を対照とした。

【方法】治療前（活動期）から、排菌陰性化（治療期）まで経時的に末梢血単核球を回収し、一次抗体として、抗CD3.4.8.抗 $\gamma\delta$ Tcellレセプター（以下 $\gamma\delta$ TCR）抗体、抗V γ 9、V δ 2抗体を用いフローサイトメーターにて解析した。

【結果】1、入院時、未治療の活動性結核患者の末梢血中 $\gamma\delta$ TCRは、健常人と比較して明らかな差はみとめなかった。2、repertoire発現については活動性結核患者のV γ 9/ $\gamma\delta$ TCRにおいて、健常人と比較して有意に発現が低下していた。V δ 2/ $\gamma\delta$ TCRについても、活動性結核患者において発現が低下している傾向が認められた。

【考察】今回、活動性結核患者の治療前末梢血を健常人と比較したが、 $\gamma\delta$ TCRに関しては、検体につきばらつきがあり、有意差はみとめなかったが、repertoireに関しては、V γ 9/ $\gamma\delta$ TCRの発現が、活動性結核患者で健常人と比較して有意に低下していた。結核の発症機序としてrepertoire発現の減弱が関与している可能性が推察された。

C-I-20

肺結核患者CD4⁺ $\alpha\beta$ T細胞および $\gamma\delta$ T細胞による細胞傷害能と糖尿病との関連の検討

○塚口勝彦・岡村英生・生野雅史・小林厚・生駒行広・仲谷宗裕・斧原康人・福岡篤彦・友田恒一・竹中英昭・山本智生・夫影啓・岡本行功・徳山猛 吉川雅則・米田尚弘・成田亘啓（奈良県立医科大学第二内科）

【目的】前総会において糖尿病合併の有無と程度で肺結核患者を分類し、CD4⁺ $\alpha\beta$ T細胞（CD4⁺T細胞）と $\gamma\delta$ T細胞の各サブセット別のIFN- γ 、IL-12、IL-10産生能と患者の病態との関連を検討した。今回、各サブセットのT細胞によるBCG食マクロファージに対する細胞傷害能を測定し、糖尿病の影響をIFN- γ 産生能との関連を含め検討した。

【対象と方法】対象は合併症のない肺結核患者（TB）10例、糖尿病合併肺結核患者（DM）8例、コントロールとして健常人（CON）10例、更にDM群を空腹時血糖140mg/dlで高度、軽度糖尿病に分類した。BCGで増殖したT細胞をビーズ法でCD4⁺T細胞と $\gamma\delta$ T細胞各サブセットに純化した。純化したT細胞（effectors;E）をあらかじめBCG生菌と反応させた自己単球（targets;T）に添加し、その細胞傷害活性を⁵¹Crリリース法にて測定した。IFN- γ 産生能はT細胞、自己単球をBCG生菌とともに24時間培養、上清中のIFN- γ 量をELISA法で測定した。

【結果】E/T=40の最大細胞傷害活性はCD4⁺T細胞CON 53.4%、TB 27.8%、DM 16.8%でTB群はCON群と比較し有意の低値、DM群と比較し有意の高値を示した。 $\gamma\delta$ T細胞CON 49.4%、TB 14.3%、DM 15.7%でTB群はCON群より有意の低値であったが、TB群とDM群間には有意差を認めなかった。IFN- γ 産生はCD4⁺T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞ともCON、TB、DM群の順で低下し、各群間で有意差を認めたが、CD4⁺T細胞ではIFN- γ 産生能と細胞傷害能が、各群間で相関する傾向を示した。 $\gamma\delta$ T細胞ではこのような傾向を認めなかった。

糖尿病の程度と細胞傷害能の程度には一定の傾向を認めなかった。

【考察】T細胞による結核菌食マクロファージに対する直接傷害融解作用は結核菌コントロールの重要な一機序である。今回糖尿病合併例で傷害能が最も低下していた結果は、糖尿病が結核発症のより大きなリスクファクターである可能性を示している。CD4⁺T細胞のIFN- γ と傷害能との相関は両者の密接な関係を示唆するが、このような相関のない $\gamma\delta$ T細胞では傷害能に影響を与える他の要因の関与も大きいと推測された。

C-I-21

肺結核症におけるBIA法を用いた栄養評価と免疫能の検討(第2報)―治療の影響

○生野雅史、米田尚弘、塚口勝彦、吉川雅則、夫彰啓、岡本行功、山本智生、竹中英昭、友田恒一、福岡篤彦、生駒行弘、斧原康人、岡村英生、小林厚、成田亘啓(奈良県立医科大学第二内科)

[目的] 以前に肺結核患者にしばしばやせが認められ、やせ型の人に肺結核症の発病率が有意に高いことが報告されている。我々は、種々の呼吸器疾患に対して栄養状態を正確に把握する栄養アセスメントの必要性を報告してきた。今回、肺結核患者の栄養状態を体成分を含め評価し、抗結核治療前後における変化について検討を行った。

[対象] 当院結核病棟に入院中の肝疾患、糖尿病などの合併症をもたない活動性肺結核症患者男性10例(平均年齢、57.6歳)。

[方法] 身体計測として、体重を測定し標準体重に対する比率である%ideal body weight(%IBW)で評価した。上腕囲(AC)、上腕三頭筋皮下脂肪厚(TSF)を測定し、上腕筋圍(AMC)を算出し、金らの標準値に対する比率である%TSF,%AMCで評価した。体成分はBIA(bioelectrical impedance analysis)法によりfat mass(FM),fat free mass(FFM)を測定し、それぞれ標準体重に対する比率FM/IBW,FFM/IBWで評価した。血清学的栄養評価として総蛋白値、アルブミン値、ChE値、血漿アミノ酸(BCAA/AAA比)、免疫能としてPHA及びCon-A反応を測定した。以上の項目を抗結核薬治療前後で行った。また身体計測と体成分分析については年齢を一致させた健常群との比較を行った。

[結果] 肺結核患者の身体計測と体成分では、1)健常群に比して%IBWが有意に低値であった。2)体成分では健常群に比してFFM/IBWは有意に低下しており、FM/IBWは低下傾向を認めた。3)身体計測と体成分の関係では、%AMCはFFM/IBWと、%TSFはFM/IBWと有意な正の相関を認めた。抗結核治療前後での栄養状態では、4)体成分でFFM/IBW、免疫能はPHA反応及び血漿アミノ酸(BCAA/AAA比)の有意な増加を認めた。

[考案] 肺結核症の客観的栄養評価としてBIA法による体成分分析が有用であり、治療による変化を認めた。

D-I-1

MPB64抗原を指標としたイムノクロマトグラフィーによる結核菌の同定

○富山哲雄・阿部千代治
(富山研究所・結核研究所)

[目的] 結核菌の同定にはナイアシンテストをはじめとする生物学的、生化学的性状などが常用されているが、特異性、迅速性、簡便性など問題が多い。私共は、簡便で迅速な結核菌の同定法として、MPB64抗原に対する単クローン抗体を用いたイムノクロマトグラフィーを開発し、反応の特異性、感度などを検討した。

[方法] 抗原としてMPB64を使用してマウスを免疫し、その脾細胞とミエローマ細胞P3U1を融合させて7系の単クローン抗体を得た。ゴールドコロイドにこの単クローン抗体を感作して、ニトロセルロースメンブレンの一端に吸着させ、約2cm上方にエピトープを異にする第2の単クローン抗体を固定し、乾燥してイムノクロマトグラフィー試薬とした。結核菌培養液または菌懸濁液約0.1mlをメンブレン下端に滴下し、10分後に赤色ライン発現の有無を判定した。反応は全て安全キャビネット中で実施した。

[結果] 結核菌培養液または菌懸濁液約0.1mlをこの試薬のメンブレン下端に滴下した場合、10分後に明瞭な赤色ラインが発現し、長期間安定であった。日本およびタイで分離された*M. tuberculosis* 80株、*M. bovis* *M. africanum* は全て陽性を示した。これに対し、*M. avium* をはじめとする17菌種の非結核性抗酸菌はすべて陰性であった。BCGについては、Tokyo, Moreau, Russia, Swedenが陽性、Pasteur, Ticeが陰性であった。また小川培地上の1mmの1コロニー懸濁液で陽性を示した。

[考察] 抗MPB64単クローン抗体を用いたイムノクロマトグラフィーは結核菌群に対して特異的で、メンブレンに菌液を滴下させるだけの非常に簡単な方法なので、すべて安全キャビネット中で実施でき、しかも高感度で迅速な方法なので臨床検査に最も適した同定法と思われた。

[結論] 抗MPB64単クローン抗体を用いたイムノクロマトグラフィーは非常に簡便で、10分間の反応で結核菌群に対して100%の特異性を示した。

D-I-2

結核菌の生死迅速鑑別法における
FDA/BB染色標本の保存について

○木ノ雅通・荒川宜親(国立感染症研究所細菌・血液製剤部)・中村玲子(日本BCG研究所)

【目的】結核菌の生死を迅速に鑑別する方法として蛍光基質/Fluorescein diacetate(FDA)とEthidium bromide(BB)を用いる染色法を検討し、本学会に報告してきた。その際、従来の方法では染色標本を長時間保存できないことがひとつの問題点であった。今回この点を解決するための改良法を検討したので報告する。【材料と方法】実験材料として弱毒結核菌*M. bovis* BCG 浮遊液を用いた。染色液は従来同様、FDA 5mg/mlアセトン溶液およびBB 2mg/ml PBS 溶液を保存原液とし、使用時にPBSでFDAは10倍に、BBは、50倍にそれぞれ希釈し、この両希釈液を等量に混合して染色液とした。染色方法は、マイクロスライドガラスに塗抹した実験材料を半乾燥させ、その上に、染色液を十分に含ませた濾紙片を置き、濾紙が乾燥するまで室温あるいは37°C 孵卵器に静置し、染色した。次いで乾燥した濾紙を除去し、塗抹面にのせたカバーガラスの周辺を封入剤で固着し、染色標本とした。観察は、蛍光顕微鏡(オリンパスBH2-RFL)でブルーフィルターをかけ、室温に保存した同一標本を染色直後から数日にわたり鏡検した。なお、同一材料は、抗酸性染色を施し観察した。【結果】染色標本は、従来同様、生菌は菌体内のesteraseが染色液のFDAを分解することにより、菌体が黄緑色に蛍光を発し、死菌は核酸がBBで染色されて赤橙色に鏡検されることから、両者を容易に識別できた。さらに本法の目的である長時間保存染色標本は、染色直後と同様に生菌は黄緑色、死菌は赤橙色にその染色性が維持されていた。【考察】我々は、FDA/BB染色法を結核菌の生死迅速判別法に適用する目的で検討を重ねてきたが、これまでの方法では、液中のFDAが自然に分解するため、染色標本を長時間保存できない欠点があった。本改良法では、染色標本は少なくとも数日間、その染色性を変化させずに保存できるため、日常の臨床検査にも導入できる、より実用的な方法と考えられる。【結論】結核菌のFDA/BB染色標本を長時間保存する方法について検討し、良好な結果を得た。

D-I-3

生物発光を用いた結核菌の薬剤感受性試験法

(その1) アデノシン三リン酸(ATP)測定法の結核菌標準株による基礎的検討

○佐藤直樹¹、山崎利雄²、芳賀伸治¹、小林和夫²、柏原嘉子²、林 公子³、田村俊秀³、岡沢 豊⁴、丹野和信⁴ (¹国立感染研・細菌、²同・ハンセン病研究センター、³兵庫医大細菌、⁴極東製薬工業)

【目的】生きている微生物の数は、そのAdenosinetriphosphate(ATP)量を測定することにより知ることができる。近年、螢のルシフェラーゼを用いた生物発光によるATP測定キットは、厨房などでは、衛生管理に使われている。われわれは、生菌の指標としてのATP測定を、結核菌の薬剤感受性試験に応用するために、標準株であるH37Rv株を用いてATP測定方法の基礎的検討をおこなった。【方法】供試菌液：H37Rvの小川培地2~3週間培養菌をホモジナイズしMiddlebrook 7H9液体培地にて懸濁液を作り、MacFarland#1に調整した。また、懸濁液を37°Cで4~7日培養し、必要濃度に希釈した。ATP測定：菌液100 μ lに抽出試薬100 μ lを加えてATPを抽出した。この100 μ lに25mM HEPES緩衝液100 μ lを加え、ルシフェリン・ルシフェラーゼ(キッコーマン社)100 μ lを加え直ちにルミテスターK200(キッコーマン社)にて発光量(RLU)を測定した。薬剤含有培地におけるH37RvのATP量測定：RFP, INH, EB, SM, KMのそれぞれをMiddlebrook 7H9液体培地5mlに含有させ、H37RvのMacFarland#1の菌液0.1mlを接種し、5%CO₂下、37°Cで培養し、0, 1, 3, 5, 7日目にそれぞれ0.1mlについてATP量を測定した。【結果と考察】ATP抽出条件：H37Rvの菌液を用いたATP抽出液の検討では、キッコーマン社製の抽出液が最も高いRLU値を示したので、同社の抽出液を用いることにした。温度は、100°Cが最も効率よく、抽出時間は、3分間でほぼATPが抽出され、8分間までは一定のRLU値を示した。ATPは、菌体より抽出されるとATPaseにより直ちに分解が始まるため、抽出時間は、3分間とした。薬剤含有培地におけるH37RvのATP量測定：薬剤未含有の対照培地と、各薬剤0.01 μ g/ml含有培地では培養とともにATP量も増加したが、INH0.1, RFP0.1, EB10, SM1.0, KM1.0 μ g/mlの含有培地では、培養5日から7日目では、対照に比べて明らかに低いATP量であった。【結論】生菌の指標として生物発光を用いたATP測定法は、結核菌薬剤感受性試験法に応用可能である。

D-I-4

生物発光を用いた結核菌の薬剤感受性試験法

(その2) ATP測定法の薬剤感受性試験への応用

○山崎利雄^{1,2}, 佐藤直樹^{1,4}, 芳賀伸治¹, 小林和夫², 柏原嘉子², 林 公子³, 田村俊秀³, 山下研也⁴, 豊田耕一⁴, 岡沢 豊⁴, 丹野和信⁴ (¹国立感染症・細菌, ²同・ハンセン病研究センター, ³兵庫医大細菌, ⁴極東製薬工業)

【目的】 現行の結核菌薬剤感受性試験法は、時間がかかり、判定にも熟練を要し、個人差が生じ易い。さらに、判定時期を遅らせると耐性と判定され易いなどの問題がある。これらの問題を解決する一方法として、われわれは、前演題でATP測定法が、結核菌の薬剤感受性試験に応用可能であることを報告した。本演題では、より詳細な薬剤濃度、判定基準、現行法との相関を検討し、結核菌薬剤感受性試験の時間短縮、数値化による客観的な判定が可能な薬剤感受性試験法の確立を目的とした。【方法】 供試菌：H37Rv とINH, RFPの各薬剤耐性結核菌標準株および研究室保存の臨床分離株の対数増殖期の菌の懸濁液を用いた。薬剤感受性試験：主要5薬剤の1/2希釈系列濃度に調整したMiddlebrook 7H9液体培地5mlに、濁度調整済み菌液0.1mlを接種し、5%CO₂下、37℃で培養し、0, 1, 3, 5, 7日目に各々0.1mlについて、前演題に示したATP測定方法によってATP量を測定した。薬剤含有菌液のRLU値を対照培地菌液のRLU値で割った割合(RLU ratio)を計算し、RLU ratio ≤ 0.5を感性、RLU ratio > 0.5を耐性とした。ATP法によって得られた結果を現行法(ピットスペクトル法、MIC測定法)を行った成績と比較した。【結果と考察】 INH 1.0, RFP 1.0, EB 10, SM 1.0, KM 5.0 (μg/ml)に各々含有させたMiddlebrook 7H9液体培地に、H37RvをMacFarland#0.5～2.5の濁度に調整した菌液を接種し、判定基準到達日に及ばず供試菌濁度の影響を調べた。いずれの濁度菌液を接種した場合でも、RLU ratioが ≤ 0.5に到達するまでに要した日数には大差なく、RFPは3～5日、INH, SM, KMは5日、EBは7日以内に感性菌として判定可能であった。INH耐性標準株とRFP耐性標準株は、該当薬剤含有培地では、7日のRLU ratio > 0.5なので耐性と判定された。現在、本法に適切な薬剤濃度や判定基準作製のため、研究室保存の臨床分離株を用いて現行法と比較検討中なのでこれらの結果も併せて報告する。【結論】 ATP測定法は、結核菌の薬剤感受性検査の迅速化を可能にする。

D-I-5

1%小川培地には発育せず工藤P D培地には発育を示す結核菌1例の検討

○伊藤弘幸¹ 黒田俊吉¹ 佐藤紘二² 坂谷光則³
戸井田一郎¹ 工藤祐是¹

(¹日本BCG研究所, ²国立療養所東京病院内科
³国立療養所近畿中央病院第二内科)

【目的】 多剤耐性結核菌についての検討中、協同研究施設より送付された菌株95株を1%小川培地(以下小川培地)と工藤P D培地(以下工藤培地)で継代培養したところ、工藤培地には発育するが小川培地には発育しない菌が1株見つかった。分離培地として工藤培地の使用頻度が多くなるにつれて、このような結核菌の検出報告が少しずつではあるが行われるようになってきた。しかし、これらの菌株についての基礎的検討はほとんど行われていない。そこでこの菌株について若干の検討を行ったので報告する。

【方法】 ①いずれかの抗結核薬について依存株になっている可能性を考えて通常的感受性試験培地を用いて感受性試験を行なった。② *M. bovis*は小川培地に発育しやすく、工藤培地はその発育を促す処方になっているといわれており、*M. bovis*の可能性もあるため人型結核菌の確認として、結核菌とBCGを対照にTCH感受性試験とピラジナミダーゼ試験を行なった。③小川培地とは処方もpHも若干異なるため、小川培地での感受性試験成績とは一致しない可能性もあるが、工藤培地にて10薬剤の感受性試験用培地を作成し試験した。④工藤培地は発育支持能を高めるため小川培地の組成にクエン酸マグネシウム、可溶性澱粉、ピルビン酸が加えられている。そこで、上記3成分のうち1成分、2成分、3成分を除いた培地8種類を作り、その培養成績をみた。

【結果】 ①CPMにのみ低濃度に弱く、高濃度にやや強い耐性があった。またpH6.0のPZA対照培地にも若干の発育があった。②両試験とも結核菌と同じ結果となった。③10剤中RFP, KM, EB, INH, CPM, CSに耐性となった。④ピルビン酸が最も発育を支持し、次いで可溶性澱粉、クエン酸マグネシウムは発育支持にはほとんど影響していなかった。

【考察】 今回検討した菌株は、抗結核薬6剤に耐性を持つ多剤耐性結核菌であった。またTCA回路に関係する物質であるピルビン酸はこの菌の発育支持に深くかかわっていた。また可溶性澱粉も発育支持に貢献していた。CPMに薬剤依存性を示唆する結果が得られたが、この点に関しては今後の検討課題と思われた。

D-I-6

MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube)
の評価に関する10施設での共同研究

○齋藤肇¹、螺良英郎²・山中正彰²、青柳昭雄³・大角光彦³、阿部千代治⁴、小倉剛⁴・前倉亮治⁴・中川勝⁵、河合忠⁶、久世文幸⁷・鈴木克洋⁷、坂谷光則⁸、高嶋哲也⁹、森三樹雄¹⁰
(¹広島県環保協、²結核予防会大阪、³国療東埼玉、⁴結研、⁵国療刀根山、⁶国際臨床病理、⁷京大胸部研、⁸国療近畿中央、⁹大阪府立羽曳野、¹⁰獨協医大)

〔目的〕MGIT法と小川法による抗酸菌検出の評価をわが国の10施設で行う。

〔方法〕平成7年6月から同8年2月までに得られた主として肺結核患者喀痰681例を供試した。検体は塗抹後、2等分し、半量是小川法処理後その0.1mlを直接3%小川培地へ、また他の半量はNALC-NaOH処理後、希釈、遠心し、沈渣浮遊液の0.5mlをMGITに移植後、37℃、8週間培養、その間、前者では週1回、後者では毎日観察した。MGIT法ではテスト試験管をトランスイルミネーター(365nm)上に立てて観察し、管底と液面にオレンジ色の蛍光が見られたものを発育陽性と判定した。分離菌はZ-N法により抗酸菌であることを確認後、*M. tuberculosis complex* (MTC)および*M. avium complex* (MAC)のAccuProbe ConfirmationキットまたはDDHマイコバクテリアキットを用いて菌種を同定した。

〔結果〕1) 681検体中塗抹陽性は303例(44.5%)であった。培養陽性はMGIT法で329例(48.3%)、小川法で250例(36.7%)、両法で330例(48.5%)であった。2) 分離抗酸菌中、MTC(237例)ではMGIT法が小川法よりも21.1%多く、また非結核性抗酸菌(NTM)(93例)ではMGIT法が小川法よりも31.2%多く検出された。3) 塗抹陽性MTC(192例)ではMGIT法が小川法よりも11.5%多く、また塗抹陰性MTC(45例)ではMGIT法が小川法よりも62.2%多く検出された。他方、塗抹陽性NTM(64例)ではMGIT法が小川法よりも17.2%多く、また塗抹陰性NTM(29例)ではMGIT法が小川法よりも62.1%も多く検出された。4) MTC(187例)の発育日数はMGIT法が小川法よりも平均14日早く、またMAC(40例)ではMGIT法が小川法よりも平均24.7日早かった。5) 塗抹陽性MTC(170例)ではMGIT法が小川法よりも平均13.4日早く、また塗抹陰性MTC(17例)ではMGIT法が小川法よりも平均20.5日早く検出された。他方、塗抹陽性MAC(33例)ではMGIT法が小川法よりも平均23.1日早く、また塗抹陰性MAC(7例)ではMGIT法が小川法よりも31.7日早く検出された。

〔結語〕MGIT法は小川法に比べて抗酸菌検出感度が有意に高く、かつ迅速性にも優れていた。

D-I-7

結核菌群単一と思われるコロニーのPNB培地接種により確認し得た非定型菌の混在

○鈴木周雄 高橋宏 高橋健一 吉池保博
小倉高志 綿貫祐司 庄司晃 西山晴美
戸田万里子 小田切繁樹(神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科) 岡岡敏明(同 検査科)

〔目的〕近年、基礎疾患を持たない原発性の肺MAC症を含む非定型抗酸菌症が増加しており、当科における非定型抗酸菌培養陽性数は結核菌培養陽性数の1.5倍以上となっている。我々は、結核菌の耐性検査に先立ち、先ず小川培地上に発育したコロニーを注意深く観察して、異なるコロニーの存在より非定型菌の同時排菌が推定される場合には、複数のコロニーの夫々を慎重に小川培地に再接種して増菌をはかり、ここで発育したコロニーが単一コロニーであることを確認後DN Aprobe法により結核菌群であると同定する。次いで、結核菌の耐性検査に入る際に、PNB培地に接種して、ここでの発育のなきことを再確認するが、時にPNB培地に発育する例があることを散見してきた。この非定型菌の混在は、一過性を含めての同時排菌と考えられる。近年液体培地の使用頻度が高いが、本培地では、コロニーの観察ができないため非定型菌の混入発育を見る可能性はより増す筈である。そして、この混入時の耐性検査成績は非定型菌のそれを反映したものとなり、結核菌の真の耐性度はマスクされてしまう。こうした危惧をふまえ、今後への警鐘のために当科における非定型菌混在の実態を報告する。

〔方法〕当科の'95年1月より'97年10月までの耐性検査に際して、DN Aprobe法で結核菌群と同定したコロニーでPNB培地に発育した件数を調査した。

〔結果〕'95年は207例中4例(4/207) 1.9%、同様に、'96年(5/218) 2.3%、'97年(8/187 9月末迄) 4.3%と微増傾向にある。

〔結論〕単一コロニーと思われる結核菌群と同定されたコロニーから非定型菌の同時排菌を認める頻度が微増している。感受性試験における高度耐性や急速な耐性化の場合には、例え結核菌群と同定されたものでも非定型菌混在の可能性をふまえ、PNB培地への接種を試みる価値があると考えられる。

D-I-8

アルカリプロテアーゼを用いたPCR法の
阻害物質の除去の試み

○坂下哲司(西神戸医療センター中央検査部) 佐藤明正(神戸市環境保健研究所)

【目的】PCR法は喀痰、気管支洗浄液から直接結核菌を検出する有用な方法である。しかし、蛋白を多く含む胸水等からの検出は阻害物質の影響によりあまり検出率は高くない。今回、我々は蛋白などの阻害物質を除去するためにアルカリプロテアーゼ(栗田工業)で処理した方法を試みた。

【方法】1) 材料: 結核症を疑った患者の喀痰や胸水を用いた。2) 方法: 臨床検体をNALC-NaOH法で処理し室温で20分間放置後pH6.8の磷酸緩衝液を加え、遠心後上清を捨て、さらに滅菌水を加え再び遠心した。この沈渣に滅菌水500 μ lを加えた。その200 μ lにWash solution 1000 μ l加え、試験項目数に応じて分注したものを試験材料とした。アンプリコア(日本ロシュ)の溶菌剤(Lysis Reagent)を使用した現行法とアルカリプロテアーゼ(カゼインを基質にした時の至適分解pHは11.0、至適温度は60 $^{\circ}$ C)で処理(pH10.5、60 $^{\circ}$ C10分間蛋白分解、100 $^{\circ}$ C10分間酵素失活)した酵素法による阻害物質の影響を観察した。【結果】喀痰を用いた試験では酵素法と現行法はよく一致するものが多かったが、胸水を用いた試験では塗抹陽性の検体で何れの方法でも陽性を示し、内部コントロールを用いて阻害物質の影響を調べると、少数例においてはアンプリコア法で陰性を示し、酵素法だけが陽性を示したものが認められ、真の陰性と偽陰性とを明瞭に区別することができた。【考察】現在、阻害物質としてヘモグロビン蛋白、ヘパリンなどが知られているが共にポリメラーゼの不活化が原因と考えられている。その対策としてアルカリ処理や熱処理、~~酵素~~処理、界面活性剤処理、およびそれぞれを組み合わせた処理法などが試行されているが手間のかかる方法である。そこで、私達はアルカリプロテアーゼを用いた一段階処理法を試みた。しかし、この酵素を失活させるための熱処理も必要であった。現行法のLysis Reagentの60 $^{\circ}$ C45分間加熱では分解できない阻害物質がある。偽陰性を示したものがあがるが、このアルカリプロテアーゼを用いた方法では分解できポリメラーゼの本来の作用を活かせるものと思われた。【結語】①阻害物質の酵素的な働きをアルカリプロテアーゼで分解できた。②アルカリプロテアーゼを用いることにより溶菌時間も短縮可能であった。

D-I-9

一般病院におけるMTD, Septi-checkによる
抗酸菌検査の実施状況

^{ミモイデヒサオ}
○下出久雄・村田嘉彦(立川相互病院)
安斉栄子(病体生理研究所)

【目的】抗酸菌検査はPCRや液体培地の時代に入ったが、検査法の特徴が理解されていないと目的が果たせず、無駄も多い。東京でのこれらの検査法の実施状況から問題点を検討した。【方法】96年に病体研に委託されたMTD, Septi-check検査の検体別、病院別実施数、菌検出率を検討し、小川培地とMTD, Septi-Cを比較した。【成績】①1年間でMTD 407件、Septi-C 265件で、いまだ極めて少ない。特にSepti-Cが少なく、1病院が殆ど(207)を占めている。実施病院はわずか6で、これに比し、MTDの未実施は $\frac{1}{10}$ のみで、Septi-C未実施病院の方が件数が多い傾向がみられた。②Septi-Cの陽性率の良いA、B、C病院(8.1%、17.4%、18.8%)ではMTD陽性率も良く(21.1%、9.6%、10%)Septi-C未実施のG、H、I、J病院ではMTD陽性率が低い(3.9%、0%、2.4%、2.3%)③MTD検体がともに83件のBと1病院の検体の種類を比較すると、Bは、過半数がBALF(33.7%)と胸水(18.1%)で痰(14.5%)だが、Septi-C未実施のIは各々が14.5%、8.4%、50.6%で、痰が過半数を占めていた。④Septi-Cと小川培地の陽性率(同一検体)はAで8.2%、3.9%、Bで17.4%、0であり、明らかに前者が高率で、胸水では約5倍高い。⑤MTD(-)で小川培地(+)とSepti-C(+)が各3例(人型菌)あった。⑥Septi-C(+)で小川培地も(+)は胸水では $\frac{1}{241}$ (MAC)のみ。⑦MTD(-)でSepti-C(+)は3、Septi-C(-)でMTD(+)は1。⑧塗抹(+)のMTD(+)11例は全例人型菌、(-)は4例前例NTM。【結論】①MTDに比しSepti-checkは、極めて普及していない。②MTDの陽性率の低さは検査対象の選択に問題があると思われる。③Septi-checkは、小川培地はもとよりMTDより感度が良い。④MTDは、塗抹陽性例のTB・nonTBの早期鑑別に役立っている。

D-I-10

各種臨床検体における MTD の有用性の検討

○宮本潤子・橋本敦郎・水兼隆介・佐々木豊裕・木谷崇和・中富昌夫(国立療養所長崎病院内科内科) 平井久己(同検査科) 河野 茂(長崎大学第2内科)

【目的】近年、核酸増幅法による抗酸菌の迅速な検出が盛んに行われるようになり、一般の検査室にもキット化された検査法が普及している。当院では Gen-probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (以下 MTD) が導入されているが、MTD の結果の意義について判断に迷う場合が少なくない。今回、塗抹・培養検査と MTD の結果を比較し、MTD の有用性について検討した。

【方法】当院に MTD が導入された 1995 年 7 月から 1997 年 6 月までに提出された 403 検体について、同時に行われた塗抹・培養検査の結果および最終診断を照合した。

【結果】検体は喀痰をはじめとして、胸水、BALF、胃液および尿が主であった。喀痰 332 検体では塗抹陰性・MTD 陽性が 14 症例 17 検体、塗抹陽性・MTD 陰性が 14 症例 16 検体であった。塗抹陰性・MTD 陽性検体のうち、培養で結核菌陽性であったのは 10 検体、培養陰性が 5 検体、不明 2 検体であった。塗抹陽性・MTD 陰性検体のうち、培養で非結核性抗酸菌陽性は 11 検体、結核菌陽性は 4 検体、不明 1 検体であった。胸水 25 検体では塗抹陰性・MTD 陽性が 3 検体で、2 検体は培養陽性であったが、1 検体は癌性胸膜炎であった。

【考察】喀痰の MTD 陽性・塗抹および培養陰性であった 5 検体のうち 2 検体 (2 症例) は陳旧性肺結核の所見がみとめられ、MTD のみで病変の活動性を判断することはできないと考えられた。喀痰の MTD 陰性・塗抹および培養陽性であった MTD 偽陰性 4 検体 (4 症例) のうち 2 検体は RLU 値がカットオフ値をわずかに下回ったため MTD 陰性と判定されていた。MTD では真の偽陰性も存在するが、手技上の問題も含めて今後も検討する必要があると思われた。

D-I-11

結核感染診断キットの評価

○原田登之・樋口一恵・森 亨(結核予防会結核研究所) 吉山 崇(結核予防会複十字病院) 青木正和(結核予防会)

【目的】現在、結核感染の判定法としては、唯一ツベルクリン反応が存在するのみである。しかし、このツベルクリン反応は投与に用いる PPD が他の菌種との間に免疫源としての交差性を持つため、特異性はあまり高くない。例えば、BCG ワクチン接種あるいは非定形抗酸菌感染などによっても、ツベルクリン反応が陽性になる。この点について、より特異性の高い結核感染判定法が望まれている。今回我々は、オーストラリアで開発された結核感染診断キットである *Quantiferon-TB* の日本における特異性および感受性を検討した。本キットは、採血された全血を PPD で刺激し、その時のインターフェロン- γ (IFN γ) 産生量を測定することにより、結核感染を診断するものである。【方法】ヘパリン処理した採血管に健常者あるいは結核患者の血液を採血し、1ml の全血をキットに含まれるそれぞれの PPD あるいはマイトージェンで刺激した。18 時間培養後、上清を採取し、使用時まで -80℃ で保存した。IFN γ 産生量は、*Quantiferon-TB* に含まれる ELISA キットにより測定した。【結果】健常者 33 名および結核患者 18 名について、ツベルクリン反応並びに *Quantiferon-TB* で結核感染の診断を行った。健常者に関してツベルクリン反応では 10 名が強陽性と判定されたが、*Quantiferon-TB* ではこの 10 名中 5 名が結核感染と判定された。一方、結核患者に関しては、約 50% が結核感染と判定された。【考察】ツベルクリン反応により強陽性、*Quantiferon-TB* により結核感染陰性と判定された 5 名の背景を調べると、ツベルクリン反応強陽性は、BCG ワクチン接種によるものと思われた。より正確さを高めるため、今後さらに例数を増やしていく予定である。また、結核患者で陽性と判定された人は、ヒト型およびウシ型 PPD 刺激による IFN γ 産生量が、同程度見られたことから、ヒト型とウシ型 PPD は免疫学的に交差反応を持つと考えられる。【結論】結核感染の判定法として *Quantiferon-TB* は、ツベルクリン反応より特異性、感受性共に優れていると考えられる。今後、より多くの施設での検討が望まれる。

D-I-12

活動性結核の診断法に関する研究(1)

○河尻克秀・中村玲子・本田育郎・戸井田一郎
(日本BCG研究所)

[目的] ツベルクリン皮内反応試験は、簡便かつ特異的であるが、活動性結核患者と、感染しているが発病していないヒトやBCG接種により陽転したヒトとを区別する事はできない。MPB/T64は結核菌群が産生するタンパク抗原で、結核菌群に特異的である事から、診断に用いることの可能性が検討されて来た。しかし、ヒトに於いてMPB/T64の皮内注射は、結核患者を検出しないという報告がある。そこで我々は、貼付試験(パッチテスト)によりこの抗原に対する遅延型皮膚反応(DTH)が結核の診断に用いられるか否かをモルモット及びヒトで検討した。

[材料と方法] 抗原:MPB64はM. bovis BCG Tokyo172の培養上清から精製した。BCGの濾液の全タンパクをPPD-eTとし、これを対照のパッチテスト抗原とした。パッチ材料:市販のパッチテスト用絆創膏を用いた。貼付時間:モルモットでは24時間、ヒトでは72時間後に剥がして陽性又は陰性を判定した。ヒト集団:フィリピン大学病院の協力を得て、マニラの診療所の塗抹陽性結核患者をテストし、ツベルクリン反応陽性の健常者と比較した。

[結果] 1. モルモット:BCG Tokyo株で免疫したモルモットは免疫後4~8週ではMPB64のパッチに強いDTHを示したが、15~23週ではその反応は消失した。しかし、PPD-eTに対しては免疫後4週から25週まで、変わりなく強いDTHを示した。

2. ヒト:MPB64のパッチが剥がれてしまった場合を除き、患者53名中52名がMPB64に対し陽性の反応を示した。健常者43名はすべて陰性であった。PPD-eTのパッチテストに陽性のヒトは、PPD皮内注射も陽性であった。

以上の結果から、MPB64の活動性結核に対する特異性は97.7%、感度は98.1%であった。

[考察] MPB64のパッチテストは活動性結核の診断に有用な方法であると思われる。今後、抗原量やパッチの材料などについて検討する必要がある。

[謝辞] 御協力頂いたフィリピン大学医学部のベルモンテ教授およびアング講師に深謝致します。

D-I-13

MTD陽性培養陽性症例の検討

○福島一雄・本田 泉・直江弘昭(国立療養所再春荘病院呼吸器科・臨床研究部) 園田敏雅・蘇我 錠(同 検査科)

[目的]Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (MTD)はrRNA増幅による結核菌の迅速検査法であり、結核症の早期診断法として臨床的に有用とされている。昨年の本学会においてMTD陽性・塗抹培養陰性症例の一部に、非結核性疾患が存在することを報告した。今回MTD陽性・抗酸菌培養陽性例におけるMTD値の意義を検討した。

[方法] 1995年10月から1997年7月までの検体にて、MTD検査と抗酸菌塗抹・培養を同時に実施し培養同定結果が判明している症例中、MTD陽性かつ抗酸菌培養にて陽性とされた症例を対象に検討した。症例の大半は初回治療前検査として検体が提出されていた。抗酸菌塗抹はチールネルゼン染色、培養は小川培地、同定はDNA⁺ローブ法にて行った。MTD測定は市販キットを行い、化学発光強度で3万 RLU以上を陽性とし、RLU値で3万~10万未満を+, 10万~100万未満を2+, 100万以上を3+とした。

[結果] 期間中のMTD陽性・培養陽性例は26症例であり、男13例、女13例で平均年齢62.9歳(27~91歳)であった。検体総数は27検体で内訳は喀痰20、気管支洗浄液3、針生検2、胸水、心嚢液が各1であった。このうち塗抹陽性例は14検体(51.9%)であり、ガフキー2号~8号であった。培養コロニー数は1~1000コロニー以上であり、23例が結核菌、3例が非定型抗酸菌(1例は結核既往)であった。MTD値は1+;0件(0%), 2+;4件(14.8%), 3+;23件(85.2%)であり全例が2+以上であった。MTD値とガフキー号数またはコロニー数間には直接の相関は認めなかった。

[考察および結論] 従来MTD値と排菌量とは関係しないと報告されている。今回は少数例での検討ではあったが、同一検体にて培養陽性となる場合のMTD値は高値となる可能性が高いと考えられた。

D-I-14

アンプリコキットによる胃液を用いた
肺抗酸菌感染症診断に関する検討

○御手洗聡, 杉田知妹, 杉原栄一郎, 田村厚久, 坪井知正, 佐藤紘二, 川辺芳子, 長山直弘, 倉島篤行, 永井英明, 町田和子, 宍戸春美, 毛利昌史 (国立療養所東京病院呼吸器科)

【目的】近年呼吸器抗酸菌感染症は新たな注目を浴びており、検診等にも無あるいは軽度の症状ながら肺結核疑いとして当院に紹介される例が見受けられる。そのような患者の場合、喀痰が検体として得られ難い場合があり、胃液にて代用される場合も多くある。抗酸菌感染症診断のためPCR法を用いた抗酸菌検出法が幅広く臨床応用されるようになっており、今回、一般臨床検査室レベルで最も汎用されていると思われるアンプリコマイコバクテリウム検出キットを用いて、胃液におけるPCRによる抗酸菌検出の臨床評価を行うことを目的とした。【方法】1995年12月から1997年9月までの22ヵ月間に肺抗酸菌感染を疑われ当院に入院した患者のうち胃液にてアンプリコキットによる抗酸菌検出を施行した116名（男性74名、女性42名：平均年齢53.3歳）につき検討した。肺抗酸菌感染症の診断は基本的に細菌学的あるいは病理組織学的診断に基づいて行った。胃液でのアンプリコキットによる抗酸菌検出は添付の説明書にしたがって施行している。各検体は同時に塗沫（蛍光法）及び小川培地による培養検査を施行している。【結果】対象のうち83名が肺結核あるいは肺非定型抗酸菌症であり、その他の33名は肺外結核、肺炎、肺癌、陳旧性肺結核等であり、喀痰での塗沫陰性結果を受けて胃液を用いた例が最も多かった。従来法による肺抗酸菌感染症診断の感度は49.4%であり特異度は100%、Positive Predictive Value (PPV)は100%、Negative Predictive Value (NPV)は44%であった。同様にアンプリコキットでは感度34.9%、特異度96.97%、PPV 96.7%、NPV 37.2%であった。各検査法間に有意な差はなかったが、迅速性の点からはアンプリコに有用性が認められた。【考察】胃液によるアンプリコも診断に有用と考えられたが、同時期における喀痰を用いたアンプリコの診断感度が58.7%、特異度は96.1%であることから、やはり呼吸器由来検体を得るよう努力したほうが良いものと考えられた。

D-I-15

空洞性肺病変の診断治療における胸腔鏡の応用
と有用性

○石井芳樹, 北村 諭 (自治医科大学呼吸器内科)

【目的】胸腔鏡の新しい応用としてアスペルギルスおよび非定型抗酸菌症の空洞性病変の内腔観察を2例に施行した。

【方法】空洞の接する胸壁の皮膚に局所麻酔を施行し、皮切を加えフレキシブルトコカールを空洞内に挿入した。先端フレキシブルの胸腔鏡（オリンパスLTF）を挿入して内腔を観察したのち鉗子孔より生検を施行した。

【結果】症例1は重症肺炎治癒後に形成された大空洞内にアスペルギルス感染を併発した症例で、平滑な空洞内壁に白色の菌塊が結節上に認められ、比較的初期病変と思われる部分、脆い白色壊死物質に覆い尽くされ進行した病変と考えられる部分、さらに黄白色の壊死物質が空洞内に突出し菌球を形成しかけている部分などが観察され、生検検体より細菌学および組織学的にアスペルギルスが証明された。空洞内に16GのIVH用チューブを留置し、アンホテリシンBの空洞内注入を繰り返した。2ヵ月後に再度空洞内を観察したところ病変は、初回より改善を認めたが長期の治療が必要と考えられたため外科的治療を行った。症例2は、肺結核罹患後右肺尖の空洞内に菌球が出現、抗アスペルギルス抗体陽性のため肺アスペルギルス症との診断で抗真菌剤が投与されていた症例であるが、その後左肺尖部にも空洞性病変が出現した。空洞内を経皮的に胸腔鏡で観察したところ空洞内腔は不正な黄白色壊死物質で覆われていた。生検検体からは、アスペルギルスは検出されず、非定型抗酸菌が検出された (*M. avium*)。

【結論】空洞内に二次的に感染したアスペルギルスの壁在型増殖過程を示唆する所見が認められた。胸腔鏡は空洞性病変の正確な診断に有用であった。

D-I-16

肺結核における急性期活性蛋白Haptoglobinの上昇

○今泉忠芳(ランドマーク・クリニック)

〔目的〕 Haptoglobinは肝実質細胞や細網内皮系組織で生合成され、肝Kupper星細胞、その他の細網内皮系細胞で分解されている物質で、感染症においては急性期活性蛋白の一つとしてみられることが知られている。

肺結核は慢性感染症であり、急性期活性蛋白の変動が予測される。今回は肺結核においてHaptoglobinを観察したので報告する。

〔方法〕 肺結核20例(男性16例, 女性4例, 平均年齢63.0 Gaffky 陽性), 対照27例(男性17例, 女性10例, 平均年齢53.0)を対象とした。対象より採血し、血清Haptoglobinの測定を行った。基準値はHaptoglobin2-1型103-341mg/dl, 2-2型41-273mg/dlとした。肺結核例は、治療開始前、開始後1ヶ月毎にHaptoglobinの測定を行った。肺結核の治療評価として、1ヶ月目の胸部X線平面写真上、肺結核陰影の改善のみられたものとみられないものにわけて観察した。

〔結果〕 肺結核例治療開始前では20例中10例(50%)にHaptoglobinの上昇がみられた。対照は全例(100%)基準値範囲内であった。Haptoglobin上昇例は1~2ヶ月目には基準値内に低下する例がみられた。Haptoglobin非上昇例は1~2ヶ月目に低下のした例及び、低下していたHaptoglobinが多少上昇した例もみられた。

治療開始後1ヶ月目の胸部X線所見改善のみられた例は、Haptoglobin上昇例が10例中7例(70%)、改善のみられない例ではHaptoglobin上昇例は10例中0例(0%)であった。

〔考察〕 肺結核においてHaptoglobinが上昇する例のあること、また、上昇のみられる例では臨床経過の良好な例の多いことが示された。Haptoglobinは炎症の場において肺マクロファージやリンパ球に働いてその機能を調節すると云われている。本成績はこの様な動きが肺結核病巣において働きこれが臨床評価にも反映していることが示唆された。

D-I-17

肺結核症における血清KL-6値の検討

○早川啓史・内山啓・白井正浩(国立療養所天竜病院内科)須田隆文・千田金吾(浜松医科大学第二内科)佐藤篤彦(京都予防医学センター)

〔目的〕 血清KL-6値は、間質性肺炎の診断的マーカーとして知られているが、肺結核症における高値例の報告もみられる。我々は、肺結核症におけるKL-6値上昇の臨床的意義を検討した。

〔対象〕 国立療養所天竜病院にて、入院加療を受けた肺結核症患者85例(男:女=56:29、平均年齢62歳)を対象とした。

〔方法〕 Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)法で測定した血清KL-6値と各種パラメーター(年齢、性、PS、胸部X線所見上の拡がりや空洞の有無、白血球数、LDH、アルブミン、CRP、赤沈、PPD、動脈血酸素分圧、ガフキー号数、予後)の関係を検討した。

〔結果〕 カットオフ値を500 U/mlとした場合、47%(40例/85例)の症例で陽性所見が得られた。KL-6の上昇と関連するパラメーターとしては、PSの低下、胸部X線所見の広範な拡がり、LDH高値、アルブミン低値、動脈血酸素分圧低下および予後不良(死亡)が有意なものであった。次いで、特に結核死亡とKL-6上昇との関連が注目されたため、予後因子としてのKL-6の意義をさらに検討した。結核死亡は17/85例(20%)にみられた。死亡例は、KL-6値が著しく高い例に集中しており、999 U/ml以下群(72例)と1,000 U/ml以上群(13例)の死亡率は、おのおの11%、69%と明らかな差が認められた。ロジスティック回帰分析によると、KL-6値の1,000 U/ml以上の上昇に寄与するパラメーターは、LDH高値と動脈血酸素分圧の低値であり、KL-6高値例における高度な病変の存在が反映されていると考えられた。

〔結論〕 肺結核症におけるKL-6値は、病変の進展度をあらわし、予後を推定する上で有用な指標になると思われた。

D-I-18

肺結核後遺症における肺高血圧症
—血漿中ANP, BNP値の臨床的意義—

○坂東政司・石井芳樹・北村 諭
(自治医科大学呼吸器内科)

【目的】心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)および脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は、慢性および急性心不全、急性心筋梗塞で重症度に応じ増加する。今回、肺結核後遺症による慢性呼吸不全患者の血漿ANP, BNP値を測定し、肺循環動態把握における臨床的意義について慢性閉塞性肺疾患(COPD)およびDPBによる慢性呼吸不全患者と比較検討した。

【方法】1995年4月～1997年3月に当科で経験した慢性呼吸不全患者で、同時期に血漿ANP, BNP値および心臓超音波検査の施行可能であった28例(肺結核後遺症7例, COPD14例, DPB7例)を対象とし、ANP値とBNP値、ドブラ法による収縮期肺動脈圧推定値および肺性心の合併の有無との関係について検討した。

【結果】肺結核後遺症群は7例(男性5例, 女性2例)で、平均年齢68.3歳であった。7例中5例は在宅酸素療法施行例であり、4例で肺性心の合併を認めた。肺性心合併4例のANPおよびBNP平均値はそれぞれ86.0, 81.1 pg/dlで、肺性心非合併3例の平均値21.6, 8.7 pg/dlと比べ有意な上昇を認めた。COPD群, DPB群との比較においては、患者背景や血漿ANP, BNP値は各群間で有意差を認めなかった。また、これら3群の慢性呼吸不全患者においては、BNP値はANP値($r=0.69$)および収縮期肺動脈圧($r=0.54$)と有意な相関を認めた。

【考案】これまでの報告では、肺結核後遺症における肺高血圧症の頻度は約80%と高率であるが、侵襲性のある心カテテル検査を繰り返し施行することは困難である。近年、肺高血圧症の評価において非侵襲的なドブラ心エコー法の有用性が認められているが、今回の検討において血漿中ANP, BNP値は肺性心を合併した慢性呼吸不全患者において高値を示し、収縮期肺動脈圧推定値と相関を認めたことから、肺結核後遺症をはじめとする慢性呼吸不全患者における肺性心の補助診断法として有用であるものと考えられた。

D-I-19

当院における透析中に発症した肺抗酸菌症患者の
検討

○合原るみ・末安禎子・古野浩秋・木下正治・力丸
徹・大泉耕太郎(久留米大学附属病院第一内科)

【目的】近年の慢性腎不全の増加により透析患者における感染症としての抗酸菌症は重要な位置をしめている。当院においても透析中に呼吸器症状を呈し肺抗酸菌症の診断が得られるようにいたった例を何例か経験したため今回はその臨床的特徴について検討した。【方法】当院に入院した過去5年間約500名の抗酸菌症患者のうち透析中に発症した5例を対象とした患者背景、画像所見、治療経過を中心に検討を行った。【結果】全体で男性4例、女性1例、年齢は45歳から79歳(平均64歳)であった。透析導入にいたった原疾患は、糖尿病性腎症1例、ネフローゼ症候群1例、その他3例であった。肺抗酸菌症の診断は4例が喀痰、気管支洗浄液いずれかの検体で菌が培養同定され、1例は骨穿より非乾酪性肉芽腫を同定した粟粒結核だった。PCR法は施行した4例中1例M.intracellular(+), その他M.tuberculosis(+)だった。入院時のガフキーは1例で喀痰塗沫にて4号であり、その他は洗浄液にて陽性だった。ツ反は4例が弱陽性であった。治療は全例でRRPを使用し、その他2～3剤の抗結核薬の併用を行った。死亡退院は2例であり、うち1例はアスペルギルス症を合併していた。【考察および結論】一般に透析患者は導入後早期に抗酸菌症に罹患した場合重篤化するといわれるが、今回我々が経験した5例は1例をのぞきいずれも導入後2年以上経過していた。また死亡例は抗酸菌症の悪化より多疾患の合併により多臓器不全をきたした例が多かった。以上より文献的考察を加え報告する。

D-I-20

非侵襲的陽圧人工呼吸を導入した著しい高炭酸ガス血症を呈する肺結核後遺症の臨床経過

○坪井知正・川辺芳子・長山直弘・林 孝二・立田秀生・松永伸一・町田和子
(国立療養所東京病院呼吸器科)

【目的】近年、非侵襲的陽圧人工呼吸 (Non-invasive Positive Pressure Ventilation: NPPV) は、換気不全に対する確立した治療法となってきた。進行した呼吸不全症例におけるNPPVの有効性を検討した。

【方法】1) 対象：1996年4月から1997年9月までにNPPVを導入した著しい高炭酸ガス血症を呈する肺結核後遺症15例を対象とした。2) 方法：急性期導入症例と安定期導入症例にわけて、NPPV療法の継続状況を調査し、中断症例に関しては中断理由を調べた。

【結果】急性期/安定期導入は7/8例であった。全症例の導入時の平均年齢は66才であり、平均のPaCO₂は全症例で87.7mmHg、急性期症例で93.1mmHg、安定期症例で82.3mmHgであった。急性期導入7例中1例がARDSの増悪で7時間後に気管内挿管下人工呼吸に変更され1ヶ月後に死亡した。他の6例は急性期を脱したが、うち3例はNPPVを中断し(家庭の事情1例・改善しNPPV不要となった1例・精神疾患のため長期NPPV療法に移行できず再び呼吸不全増悪し死亡1例)、残り3例が在宅人工呼吸中であった。一方、安定期導入8例中5例はNPPVを継続中で、うち4例は在宅人工呼吸を行っており、1例は入院中であった。残り3例がNPPVを中止するか、一時中断していた(前立腺肥大による30分おきの排尿1例・早朝の全身倦怠感の出現1例・不整脈の出現1例)。急性期・安定期あわせた継続8症例では、平均PaCO₂が導入前の86.0mmHgから1ヶ月後に64.9mmHgと改善した。

【考察および結論】急性期導入7症例中6症例がNPPVにより急性期を脱することができた。NPPVを継続した症例では、血液ガスの改善と明らかなQOLの改善がみとめられ、著しい高炭酸ガス血症を呈する症例に対してもNPPVは有効な治療法と思われた。

D-I-21

拘束性肺機能障害のみの結核後遺症と混合性肺機能障害の結核後遺症の運動能の比較

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

肺結核後遺症は種々の呼吸障害を残す。あるものは、肺活量の低下だけの拘束性肺疾患であり、あるものは肺活量の低下のほかに代償性の肺の気腫化を合併し、混合性肺機能障害と呈することがある。【目的】我々は、結核後遺症を拘束性肺障害だけの群と混合性肺障害の群に分け、運動に対する換気応答、循環応答、酸素化能を比較検討した。【対象および方法】10例の拘束性肺障害の結核後遺症と10例の混合性肺障害の肺結核後遺症を対象とした。拘束性肺障害の肺機能は%VC 57.4%、FEV_{1.0} 85.2%であった。混合性肺障害例の肺機能は%VC 45.0%、FEV_{1.0} 50.4%であった。血液ガスは拘束性肺障害群でPH 7.40, PaO₂ 70.9 torr, PaCO₂ 38. torr 混合肺障害群でPH 7.40, PaO₂ 61.4 torr, PaCO₂ 46.2 torrであった。年齢は拘束性障害例で平均57.3歳、混合性肺障害例で平均63.5歳と混合性障害でやや高齢であった。運動方法はモーガン社製ベンチマーク型エクササイズテストを使用しRAMP負荷を行わせ、被検者が運動を継続できなくなるまで行った。この間、Breath by breathで呼気、吸気ガスを分析し、酸素摂取量、分時換気量、一回換気量、呼吸数を測定し同時に心拍モニター、パルスオキシメーターをつけ心拍数、O₂-Pulse, SPO₂を計測し、VO₂, VE, TV, O₂-Pulse, HRを測定した。評価は各々の値の最大値と最大負荷と安静時との差、および最大負荷時と安静時のと比で検討した。

【結果】拘束肺障害のみの群と混合性肺障害の群でVO₂ max 1.09 vs 0.96, ΔVO₂, 0.57 vs 0.47, VO₂ 2.13 vs 2.0 VE max 35.3 vs 28.9 ΔVE 19.1 vs 14.5, VE比2.21 vs 1.83 TV max 1143.4 vs 949.5, ΔTV 509 vs 391 TV比 1.73 vs 1.51, O₂-Pulse max 9.03 vs 7.72, HR max 127.2 vs 136.9 ΔHR 31.2 vs 38.7であった。

【結語】混合性肺障害群の方が年齢が高く、%VCに差がありより重症と考えられ、それらと同様に、運動能、換気能は拘束性肺障害群の方が良かったが循環能も拘束肺障害のみの方で良かった。

D-I-22

HIV感染者における結核症の病理
—剖検例の検討—

○蛇沢 晶 (国立療養所東京病院・病理)・永井
英明・倉島篤行・田村厚久・佐藤紘二・杉田知妹
(同呼吸器内科)

〔目的〕 HIV感染者における結核症 (HIV結核症) に関する臨床的研究は多数報告されているが、形態学的な検討はいまだに少ない。今回、HIV結核症の病理形態学的特徴を明らかにするため、剖検例を検索した。

〔対象〕 当院で剖検されたHIV陽性者11例のうち、結核症が合併していた6例を対象とした。すべて男性で、日本人5例、韓国人1例であった。平均年齢は44.8歳 (SD±9.8) であり、HIV感染の危険因子は同性性交渉が4例、不明が2例である。6例中2例は、粟粒結核の診断で生前に治療を受けた結果、結核症はおおよそ治癒していた (結核症略治例)。他の4例は剖検時に活動性結核病変を有していた (活動性結核症例)。

〔方法〕 肺および縦隔リンパ節を検索し、結核初期変化群の有無、再燃巣の有無、活動性結核性病変の特徴を検討した。さらに、他臓器の結核性病変についても検討した。

〔結果〕 4例の肺内と縦隔・肺門リンパ節、1例の肺内に、石灰化した結核性病変が確認された。また、5例中1例は後腹膜リンパ節にも石灰化病巣が見られた。

活動性結核症例4例のうち3例に再燃像、すなわち厚い被膜を有する乾酪巣 (径1.5mm大まで) の軟化融解像を認めた。他の肺内病変は融合傾向に乏しく、亜小葉大までの病変がほとんどであった。1例については腸結核からの再燃が疑われた。結核症略治例2例については再燃巣を確認できなかった。

6例中5例は粟粒結核症を有し、うち活動性結核症例では肝・脾・肺・腎・骨髄などに病変が認められた。6例全例に縦隔・後腹膜リンパ節病変が見られた。腸結核は3例に確認された。

〔考察〕 今回の検索から、HIV結核は1) 既感染病巣の再燃から発病する症例が多い、2) 再燃病巣や散布性病変が小さいにも関わらず、リンパ行性・血行性進展をきたしやすい、などの特徴を有しているものと考えられた。

D-I-23

肺アスペルギローマ44例における予後因子

○福田美穂・川村純生・佐々木英祐・掛屋 弘・前崎
繁文・朝野和典・田代隆良・河野 茂 (長崎大学第二
内科)

〔目的〕 肺アスペルギローマは肺結核や術後の遺残空洞に菌球を形成する疾患である。本症の治療は原則として外科的切除が望ましいが、残存肺機能や高齢などの理由で内科的治療を余儀なくされる症例も多い。しかしアスペルギルス症に有効な抗真菌薬は少なく、数年から数十年の経過で呼吸不全をきたす症例も多い。今回われわれは肺アスペルギローマの予後に関する因子を臨床的に検討し、若干の考察を加えて報告する。

〔対象および方法〕 当科および関連施設における肺アスペルギローマ44例を対象として、生存例および死亡例について臨床症状、胸部X線、検査所見、治療に関して比較検討した。

〔結果〕 44例中生存例は28例、死亡例は16例であった。臨床症状では発熱を伴った症例が死亡例で44%、生存例で21%に認められた。原因真菌は*A. fumigatus*が最も多く、死亡例の56%、生存例の36%に菌が培養され、死亡例に多い傾向を示した。胸部X線所見の比較では壁在型が死亡例に多く認められ(38%)、また両側性に病変を有する症例の予後は不良であったが、左側のみの症例に死亡例は認めなかった。沈降抗体陽性例は死亡例に69%、生存例に64%と差を認めなかった。血液生化学検査では死亡例に白血球上昇、CRP高値、貧血を示す症例が多い傾向を認めた。治療では抗真菌薬の全身投与に局所投与を加えたもの(生存例82%)が全身投与のみ(生存例63%)や局所投与のみ(生存例25%)より予後が良好であった。

〔結論〕 今回の検討で陳旧性肺結核に合併した肺アスペルギローマの予後因子は症状として発熱、胸部X線所見で壁在型、両側性病変、血液生化学検査では炎症反応や貧血の有無などが大きく影響していると考えられた。

〈 一 般 演 題 〉

4月17日(金)第2日

- C-II-22~24 肺外結核 I 【9:00~9:30 C会場】
座長(国立療養所沖繩病院内科) 久場 睦夫
- C-II-25~27 肺外結核 II 【9:30~10:00 C会場】
座長(国立療養所神奈川病院) 藤野 忠彦
- C-II-28~30 薬剤感受性 【10:00~10:30 C会場】
座長(国立療養所大牟田病院) 高本 正祇
- C-II-31~35 化学療法 I 【14:50~15:40 C会場】
座長(結核予防会結核研究所) 高橋 光良
- C-II-36~39 化学療法 II 【15:40~16:20 C会場】 座長(国立高田病院) 来生 哲
- C-II-40~43 化学療法 III 【16:20~17:00 C会場】
座長(大阪府立羽曳野病院) 高嶋 哲也
- D-II-24~27 非定型抗酸菌症 I 【9:00~9:40 D会場】
座長(京都大学胸部疾患研究所呼吸器感染症科) 田中 栄作
- D-II-28~32 非定型抗酸菌症 II 【9:40~10:30 D会場】
座長(国立療養所東京病院呼吸器内科) 倉島 篤行
- D-II-33~36 結核と腫瘍 【15:00~15:40 D会場】
座長(東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍分野) 渡辺 彰
- D-II-37~39 外国人結核・海外医療協力 【15:40~16:10 D会場】
座長(国立国際医療センター呼吸器科) 小林 信之

C-Ⅱ-22

当院における粟粒結核症の6例の検討

○渡辺浩司、森本剛、城所望、金地研二、松村理司
(市立舞鶴市民病院内科)

〔目的〕一般内科病棟に入院し診断された粟粒結核患者の臨床像をまとめ、主に診断過程について検討した。〔方法〕当院で、1988年から1994年の7年間に経験した粟粒結核症6例について診療記録を基に検討した。〔結果と考察〕年齢は51才から84才(平均68才)。男性4名、女性2名。ステロイド投与、糖尿病合併などの免疫機能低下状態が3名に認められ、特別な既往のない3名は74~84才と特に高齢であった。全員に発熱を認めたが、咳嗽は2名、喀痰は1名、呼吸困難は1名に認められた程度で、発熱以外の症状は乏しかった。胸部レントゲンで異常を認めたものは5名で、経過中に全例でびまん性粒状影を認めたが、うち3名は入院時には広範な浸潤影、網状影あるいは間質影が重なっており、粒状影は当初不明瞭であったが治療とともに明瞭となった。排菌は2名に認めた(ガフキー3号、4号)。臨床像と画像により予測的に、あるいは抗酸菌の検出や組織学的診断を待って5名に治療が開始され治癒。残り1名は不明熱として検査が続けられたが第56病日に死亡し、剖検で粟粒結核症と診断され、後日胸水から結核菌が培養された。死亡例を除くと、検査開始から診断・治療開始までにかかった期間は2~15日(平均9.2日)で、治療はINH、RFPを含む2~4剤が使用され、入院日数は32~247日(平均109.8日)であった。入院長期化の要因は基礎疾患(気管支喘息、急速進行性腎炎)や合併症(結核性膿胸、下肢廃用性筋萎縮など)の存在などに基づく。診断検査は、喀痰塗抹陽性2名、気管支洗浄液塗抹陽性およびTBLB1名、肝生検1名、骨髄生検1名であった。骨髄生検(4件)、骨髄穿刺(3件)両者を併せて1件のみ陽性であり、諸家の報告とは異なった。喀痰塗抹陽性例は広範な浸潤影や網状影を示し、当初典型的な粒状影を指摘し難かった2例であるが、結核症の疑いを持って検査にあたることで早期診断に結びついた。死亡に至るまで診断し得なかった1例は初期に肺野陰影を認めず、一般細菌による尿路感染症として初期治療が行われ、診断が遅れた。

C-Ⅱ-23

当院における気管・気管支結核症例の臨床的検討

○新川佳江、久場睦夫、仲宗根恵俊、宮城 茂、
喜屋武邦雄、伊志嶺朝彦、照屋勝治(国立療養所沖繩
病院内科) 源河圭一郎(同外科)

気管支結核は、排菌をみることが多いが、肺野病変が比較的軽微な事が多いこともあり看過され易い。今回我々は最近7年間に経験した気管支結核症例について臨床的検討を行った。対象および方法：1990年1月から1996年12月までの7年間に当院にて本症と診断した症例について頻度、臨床所見、気管支鏡検査所見、予後等について検討を行った。結果：過去7年間の本症症例は12例で、これは同期間に入院した結核患者総数1226例中0.98%の頻度であった。年齢は22歳~83歳、平均51.4歳、男女比は4対8と女性に多かった。初発症状は無症状の1例を除く全例に咳嗽がみられ、次いで喀痰が5例、血痰2例、喘鳴2例、他発熱、倦怠感、食思不振等であった。診断時12例中10例が喀痰の結核菌塗抹陽性であり、ガフキー2号が3例で他の7例はガフキー4号以上の大量排菌者であった。症状発現から医療機関受診まで2週~18カ月(平均3.2カ月)、受診から結核の診断まで4日~330日(平均40.8日)であった。肺野病変は学会分類Ⅲ型が9例、Ⅱ型1例、0型2例であり、肺野病変有り10例の広がりは2が3例で、他の7例は1であり比較的軽微の症例が多かった。気管支鏡検査所見は、病変部位は左主幹；3例、気管~左主幹；2例、左主幹~舌区；1例、気管~右主幹；4例、右上幹；1例、右B⁶；1例であり、左右別には同数であった。病変の病型は荒井の分類で表在性潰瘍型；5例、隆起性潰瘍型；5例、結節隆起型；2例であった。治療は9例でHRE、2例でHREZ、1例でHRSが行われ、9例が2カ月以内に菌陰性化し、他の3例も3~5カ月で排菌は停止した。気管支病変は2例は各々右上幹、右B⁶に比較的高度の癒痕狭窄を残したが、呼吸困難や無気肺等の所見はなく、また他例は病変の改善をみ、特に外科的処置を要せず軽快した。今回の自験症例では化学療法のみで概ね予後良好であったが、いわゆるpatient's delayやdocter's delayの長い症例が多く、結核菌伝播の観点からも患者側および医療者側双方への本症早期診断の啓蒙を要するものと考えられた。

C-II-24

気管支結核の臨床的検討

○豊田恵美子・工藤宏一郎・鈴木恒雄・川田博
小林信之・高原誠・吉沢篤人(国立国際医療センター
呼吸器科)・稲垣敬三(同 呼吸器外科)

〔目的〕気管支結核は初期には胸部異常陰影が現れず診断の遅れとなりやすい。早期診断・治療開始が予後決定因子として重要と思われる。レトロスペクティブではあるが、発症から診断までの経緯と吸入療法を併用する意義や治療期間について検討した。

〔対象と方法〕対象は1993年10月から1997年9月の4年間に当センター結核病棟に入院治療した気管支結核症例30例(男性7:女性23,年齢20~82才)で、とくに発症・診断・治療・予後について検討した。

〔結果〕気管支鏡による病変部位は気管2例、右主気管支14例、左主気管支14例、右上葉4例、左上葉2例、右中間幹3例で、病型(荒井の分類)はII型8例、III型18例、IV型4例で、1例にリンパ節の穿破を認めた。発症から診断までの期間は1週~15か月:平均5.2か月、初診から診断まで0週~15か月:平均2.8か月で自覚症状は咳29例、痰12例、喘鳴3例、呼吸困難5例、熱5例であった。聴診で21例に何らかの狭窄音を認め、診断前2週以上治療を受けていた18例のうち7例が気管支喘息、5例が気管支炎とされていた。29例は塗抹陽性で、60%は7キ-4号以上であった。治療はPZAを含む標準方式で22例はINH(うち1例SM)の吸入療法を併用した。概ね1週~1か月以内に症状消失し早期に菌陰性化した3例に治療後の狭窄により外科療法を実施し、1例は窒息死した。治療期間は標準治療に準じ6~12か月(肺外結核としては短く)にて経過観察しているが、現在のところ再発例はない。

〔考察〕症状として慢性の咳が多くレ線所見に乏しいため、長期にわたり気管支炎や気管支喘息として治療される可能性がある。診断には喀痰検査と気管支鏡検査が必要である。INHなどの吸入療法併用を試みたが後遺症としての狭窄防止への有用性は明らかでない。感染源としてのリスクも大きく早期診断治療が重要と思われる。

C-II-25

結核性胸膜炎における
胸膜肥厚発生に関連する因子

○長山直弘, 御手洗聡, 杉田知妹, 田村厚久, 永井英明, 川辺芳子, 町田和子, 倉島篤行, 佐藤紘二(国立療養所東京病院内科), 林孝二(同外科)

〔目的〕結核性胸膜炎における胸膜肥厚発生と関連する因子について検討する。〔対象〕1986~96年に当院に入院し、結核性胸膜炎と診断された人のうち、胸部X P上胸膜所見が安定するまで経過の追えた58名(男40名, 女18名。平均年齢41.8±17.2歳(18~87歳))。〔方法〕胸部X P上肋骨横隔膜角(CP角)が正常ないしほぼ正常に回復した群(I群), CP角は鈍化又は消失したが横隔膜より上のレベルでは胸膜肥厚(2mm以上)を残さなかった群(II群), 胸膜肥厚を残したか又は外科手術(Air plombage法)が施された群(III群)に分けて、3群の胸水性状, 血液検査所見などを比較検討する。

〔結果〕I群(20名), II群(20名), III群(18名)の平均年齢はそれぞれ40.7±18.6, 34.7±14.7, 51.1±18.1歳(I:II p<0.05, II:III p<0.005); 肺野病変のない胸膜炎は8名(40%), 11名(55%), 6名(33%)(NS)。症状出現から入院までの期間1.7±1.6, 2.0±1.6, 3.6±5.4ヶ月(NS)。化療はHRE48名, HRES7名, その他3名。ステロイド使用7名, 胸腔ドレナージ施行28名(I群8名, II群12名, III群8名, NS)。胸水性状: LDH, TP, ADAに有意差なく, 糖はそれぞれ96±13, 86±21, 32±32mg/dlで, I, II群とIII群の間に有意差があった(p<0.001)。血液検査: 赤沈は45±23, 61±34, 77±30mm/hr, CRPは4.1±5.4, 6.5±4.1, 8.4±4.3mg/dlで, 共にI群とIII群の間に有意差(p<0.05)あった。WBC, TPは有意差なし。アルブミン, グロブリン, A/G比はそれぞれ3.9±0.5, 3.8±0.2, 3.2±0.6g/dl; 3.4±0.4, 3.6±0.6, 4.1±0.8g/dl; 1.15±0.16, 1.10±0.22, 0.78±0.17で, I, II群とIII群の間に有意差(p<0.001)を認め, 肺野病変の有無には無関係であった。血液TPと胸水TPの間に相関があった。〔結論〕I, II群に比べIII群では赤沈亢進, CRP高値, 胸水中糖濃度低下, 血中アルブミン減少, グロブリン上昇, A/G比低下を認めた。胸膜肥厚発生には全身の炎症所見亢進と血液蛋白成分, 恐らく胸水蛋白成分が関係することが推論された。

C-II-26

当院における結核性腹膜炎症例の臨床的検討

○杉原栄一郎、川辺芳子、永井英明、倉島篤行、佐藤紘二、四元秀毅、毛利昌史（国立療養所東京病院呼吸器内科）蛇沢晶（同病理）

【目的】結核性腹膜炎は、今日希な疾患であると考えられているが、最近当院において結核性腹膜炎症例6例を経験したので、その臨床像の検討を行った。

【対象と方法】1995年から1997年に当院に入院した結核性腹膜炎患者6例（男性3例、女性3例、21～77歳）を対象とした。これらの患者の初発症状、診断、臨床経過について検討を行った。

【結果】（症例1）23歳女性、初発症状は発熱、腹部膨満感で卵巣腫瘍の診断をうけた。前医での腹水にて結核菌培養陽性、ADA,CA-125高値で結核性腹膜炎の診断で当院に転院。入院中イレウスをおこし緊急開腹手術を行い腹膜に結節性病変を認め、病理組織でも結核性腹膜炎と診断された。

（症例2）35歳インド人女性、腹部膨満感を主訴とし前医入院。卵巣腫瘍として開腹の結果、腸管の癒着を認め腹膜組織より結核性腹膜炎と診断され当院に転院。（症例3）24歳男性、腹部膨満感にて受診。回盲部の腫留を指摘、開腹の結果、腫瘍は結核腫で腹膜にも小結節を認めた。（症例4）24歳タイ人女性、発熱、腹痛、腹水、頸部リンパ節腫脹を認めリンパ節生検により結核と診断。腹水からは結核菌陰性であったが、化療により腹水の改善をみた。（症例5）77歳男性、胆石の手術目的にて入院。開腹時、腹膜に白色米粒大の結節を認め、この組織より結核性腹膜炎と診断された。

（症例6）67歳男性、重症肺結核にて入院となったが、12日めに死亡。剖検にて腹膜に播種性結核病巣を認めた。また対象患者6例中、症例1,3,5,6の4例に肺結核を認めた。

【考察】結核性腹膜炎は、全結核症の0.3%程度といわれている。我々の経験した症例の初発症状は腹部膨満感、腹痛、腹部腫瘍などであり、3例が開腹手術で診断された。また胸部レントゲン異常のない例を2例認めた。本症は特異的な所見を呈することは少なく、診断に苦慮することが多い。腹部症状を呈する患者においては本症を鑑別の一つとして念頭におく必要があると考えられた。

C-II-27

当院における脊椎カリエス以外の結核性骨関節炎の11例

○赤羽真木子、川辺芳子、長山直弘、倉島篤行、四元秀毅、毛利昌史、（国立療養所東京病院）

（目的）肺結核における脊椎カリエス以外の結核性骨関節炎の発生に関連する因子について検討を行なった。

（方法）対象：1988年から1997年に当院に肺結核で入院し、脊椎カリエス以外の結核性骨関節炎を合併した11例。年齢は21歳から88歳で、20代3例、30代2例、40代1例、60代3例、80代2例、男性8名、女性3名。

方法：基礎疾患の有無、結核治療歴、肺結核の程度、罹患部位、について比較した。

（結果）基礎疾患はSLEが1名、糖尿病2名、子宮頸癌術後1名、結核治療歴のある患者は1例であった。肺結核の病型はⅡ6例、Ⅲ5例、広がりは2が3例、3が8例であった。その内粟粒結核は5例、胸膜炎を伴う者が2名いた。骨関節罹患部位は膝関節が4名、骨盤1名、股関節1名、仙腸関節2名、肘関節1名、手関節1名、下顎骨1例であった。初発症状は骨関節炎による疼痛が9例、発熱が9例、呼吸器症状は1例であった。診断は喀痰または胃液より結核菌を検出した例が7例、骨関節結核の診断は関節液、膿より結核菌を検出した例が4例であった。結核発症より治療開始までの期間は1年4カ月から5カ月、一年以上の例が9例であった。

（考察）11例中、基礎疾患が無い者が7例、63.6%。好発年齢は認めなかった。脊椎カリエス以外の結核性骨関節炎を合併する例の45.5%は粟粒結核を認め、全例が両側に肺病変を認めた。症状出現時より診断がつかず、不治症で一年以上経過している例が9例、81.8%であった。罹患部位はさまざまであったが、膝関節が4例、36.4%と比較的に多かった。脊椎カリエス以外の骨関節炎を合併した肺結核例は全例が重症結核であった。骨の症状で発症し、呼吸器症状が比較的乏しく、胸部レントゲンを撮っていないため診断が遅れた。

（結論）難治性の骨関節の疼痛が続く場合、本症を念頭において胸部レントゲンを検索することが必要と考えた。

C-II-28

小川培地とLöwenstein-Jensen卵培地（以下L-J培地）における結核菌の薬剤感受性成績の比較検討

○田上祥子・大泉耕太郎（久留米大学第一内科），
 穴戸春美・倉島篤行・永井英明・御手洗聡・
 毛利昌史（国立療養所東京病院），
 斎藤 肇（広島県環境保健協会）

〔目的〕現行の結核菌の感受性試験には BACTEC 460TB System や Middlebrook 7H10 寒天培地を用いた1%耐性比率法を採用するNCCLS M24-P勧告案が普及しつつある。しかし、わが国では鶏卵をベースとした1%小川培地が広く用いられているため、将来的には寒天培地あるいは液体培地が用いられるようになるとしても、現況では広く普及している小川培地を用いる試験法についての検討を加えることが実際的であろうと思われる。今回は前回の報告にさらに解析を加えたので報告する。〔方法〕（1）供試菌：1996年7月から同年9月の間に国療東京病院で分離され結核菌と同定された100株を用いた。

（2）培地：1%小川培地の従来法、結核菌感受性ピットスペクトル（極東）、並びにL-J培地を用いた。（3）薬剤：従来は1薬剤につき低濃度と高濃度の2～3濃度を用いた試験が行なわれてきたが、今回は米国でのL-J培地の薬剤検査濃度を参考にして、SM 4.0、PAS 0.5、INH 0.2、1.0、KM 20、TH 20、RFP 40、EVM 20、CPM 20、EB 2.0、CS 30、LVFX 0.5、1.0、SPFX 0.5、1.0（ $\mu\text{g/ml}$ ）のものを用いた。

（4）検討事項：①小川培地とL-J培地における菌の薬剤感受性の比較。②1%小川培地とL-J培地におけるINH、RFP、EB、SMのMICの比較。③小川培地の従来法と簡便法の比較。〔結果〕（1）従来法の小川培地とL-J培地の成績一致率は90%以上におよんだ。この中でINH、RFP、EB、SMに関する不一致例では全て小川培地で耐性、L-J培地で感受性と判定された。（2）小川培地間の従来法と簡便法では、従来法のほうが耐性度が高くでる傾向がみられた。（3）INH、RFP、EB、SMに対する小川培地とL-J培地の相関関係は、Spearmanの順位相関による検定で相関係数 r_s 値はRFP 0.952、INH 0.923、SM 0.879、EB 0.825といずれの薬剤でも両培地間には相関関係がみられたが、特にINH、RFPの相関関係が強いことがわかった。

（4）小川培地とL-J培地を用いた主要4剤中MIC値はINH、RFP、SMではほぼ一致したが、EBでは小川培地のほうがMIC値が高くでる傾向がみられた。

C-II-29

微量液体希釈法による抗酸菌薬剤感受性試験法の開発

○豊田耕一・山下研也・岡沢豊（極東製薬工業（株）研究開発部）山根誠久（琉球大学医学部臨床検査医学講座）

〔目的〕我が国の薬剤感受性試験は鶏卵を主成分とする小川培地法が標準的な方法として長く採用されている。本法は、長年の実績から検査室で採用できる簡便な試験法であるが、菌が分離されてから2～4週間の培養日数を要すること、抗菌剤が培地に吸着し、失活していくことからあらかじめ高い濃度を設定しなくてはならないことなど試験培地性能に問題を抱えている。今回、我々はこれらの課題点を解決できる方法として一般細菌と同様にMIC測定ができ、培養7日で判定可能なMiddlebrook 7H9brothを基礎培地とする、マイクロプレートによる微量液体希釈法を開発したので報告する。

〔材料・方法〕1.抗菌剤:Streptomycin (SM), Isoniazid (INH), Rifampicin (RFP), Ethambutol (EB), Kanamycin (KM), ニューキノロン剤:Levofloxacin (LVFX), Sparfloxacin (SPFX), マクロライド剤: Clarithromycin (CAM), の8薬剤を対象としその2倍希釈系列を96穴マイクロプレートに充填後、乾燥固着した。2.測定方法:Middlebrook 7H9brothに前培養した菌浮遊液をMcFarland#1.0濁度に調整し、試験培地で100倍に希釈して、薬剤固着マイクロプレートの各ウエルに200 μl 接種、 $36\pm 1^\circ\text{C}$ 、5～10%CO₂条件下で培養した。4.判定:培養7日、10日の2回判定を行い菌発育を認めない最小薬剤濃度をMICとした。5.使用菌株:精度管理用菌株としてATCC標準株5株を用いた。また、臨床材料より分離された*M. tuberculosis* (TB)160株、非定型抗酸菌114株を使用しMICを測定した。

〔結果および考察〕施設間再現性試験:ATCC標準株を用いた成績は ± 1 管(3log₂)以内のMIC頻度はSM89.3%、INH97.1%、RFP99.3%、EB92.9%、KM100%、LVFX100%、SPFX96.4%、CAM95.7%。以上の成績から、本法は迅速にMICの測定ができ、施設間再現性が高いことから日常検査に導入すべく有用な方法と考える。臨床分離株の成績はTBでSM、INH、RFP、EB、KMに対しMIC90はいずれも $\leq 4\mu\text{g/ml}$ であった。非定型抗酸菌ではRFP、LVFX、SPFX、CAMで高い抗菌活性が認められた。

C-II-30

液体培地を用いた迅速なPyrazinamide薬剤感受性試験法の開発

○山下研也・豊田耕一・岡沢豊(極東製薬工業(株)研究開発部)山根誠久(琉球大学医学部臨床検査医学講座)

【目的】Pyrazinamide (PZA) は初期強化短期治療に加えられ、検査室においても薬剤感受性試験への要望が高まっている。さらに、短期間の投与薬であることから、迅速な感受性試験法が望まれる。しかしながらPZAは酸性条件下で抗菌活性を示すため、小川培地での感受性試験は困難であり、また培養に日数も要する。今回我々は、酸性条件下 (pH6.0) において7日の培養で判定可能な、液体培地を用いた試験法を新しく開発したので報告する。

【試験方法】①PZA100 μ g/mlおよび400 μ g/mlを添加した変法Middlebrook7H9broth (pH6.0, 4ml) を試験培地として用いた。②McFarland#1濁度に調整した菌液を1/10に希釈し、それぞれの試験培地に100 μ lずつ接種した。③通常大気にて7日間培養後、試験管底部の菌発育の有無から判定を行った。

【試験対象】*M. tuberculosis* の臨床分離株65株を使用した。精度管理用標準株としてPZA感性および耐性の*M. tuberculosis*2株を用いた。

【結果及び考察】①精度管理用標準株を用いた反復試験では再現性をもって期待される感性、耐性の結果が得られた。②対照法としてMiddlebrook7H10培地 (pH5.9)を用いたagar propotion法を行った結果、95.4%の一致率を示した。またPyrazinamidaseの検出による判定では90.8%の一致率を示した。以上の成績から本法は迅速で精度の高い実用的なPZA薬剤感受性試験法であると結論した。

C-II-31

結核菌における *r r s* 遺伝子上の点突然変異とカナマイシン耐性

¹鈴木定彦、¹勝川千尋、¹田丸亜貴、²阿倍千代治、³水口康夫、⁴牧野正直、⁵谷口初美
(¹大阪府公衛研、²結核研、³千葉県衛生研、⁴国療呂久光明園、⁵産業医大)

セカンドライン抗結核剤のひとつであるカナマイシンは蛋白質合成におけるペプチジル tRNA のトランスロケーションに作用することが知られている。大腸菌では修飾酵素をコードする遺伝子の存在あるいは16SリボゾームRNA (*r r s*) 遺伝子上の点突然変異による耐性獲得機構が知られている。最近スメグマ菌における耐性獲得が *r r s* 遺伝子上の点突然変異によることが明らかとなった。そこで本研究では臨床分離結核菌の *r r s* 遺伝子上の変異とカナマイシン耐性の相関性について検討した。

方法

菌株：標準株4株、臨床分離カナマイシン耐性菌株43株および感受性菌株71株を用いた。
PCRおよび塩基配列決定：*r r s* 遺伝子の3'近傍 (*r r s* 遺伝子1250番目から *i v s* 338番目まで) を増幅させた。得られたアンプリコンをアガロースゲル電気泳動を用いて精製した後、蛍光標識プライマーを用いたダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した。
PCR-RFLP：上記PCRにより得られたアンプリコンを制限酵素 *B s t* U I、*T s p* 45 I、*T a i* I および *D d e* I により消化した後4%アガロースゲル電気泳動にて分析した。

結果および考察

塩基配列を決定し、比較を行った結果、カナマイシン耐性菌株のうち29株においてこの領域にスメグマ菌で見い出されたものと同様の変異が見い出された (1400A→G, 1401C→T, 1483G→T)。またこれらの変異は *B s t* U I、*T s p* 45 I、*T a i* I および *D d e* I 消化によるPCR-RFLPより容易に検出できることも確認した。残り14株のカナマイシン耐性菌については *r r s* 遺伝子の他の領域あるいは *r r s* 以外の遺伝子の研究が必要であろう。

C-II-32

ピラジナミダーゼをコードしている *pncA* の変異は結核菌のピラジナミド耐性の主要な機構である

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

[目的] ピラジナミド (PZA) は主要な抗結核薬の一つであり、半休止期の結核菌に殺菌的に働く。治療後に出現した耐性結核菌はピラジナミダーゼ (PZase) 活性を欠いている。通常 PZase 活性の消失と PZA 耐性発現の間に相関がみられる。PZase の役割は細菌細胞内で PZA を殺菌活性を持つ pyrazinoic acid に変換することにある。PZA に対する結核菌の MIC 値は pH より大きく左右されることもあり、感受性試験法はまだ確立されていない。近年結核菌の PZase をコードしている遺伝子 *pncA* がクローニングされた。主にアジア諸国で分離された結核菌の *pncA* の塩基配列を調べ、PZase 活性の消失と PZA 耐性発現の関係を検討した。

[材料と方法] バングラデシュ、カナダ、インドネシア、インド、韓国、マレーシア、ミャンマー、ネパール、フィリピン、タイ、イエメンで分離された 168 株の結核菌を用いた。PZA を含む液体培地で継代することにより 3 株の PZA 耐性結核菌変異株を分離した。また実験には結核菌 H37Rv と鹿由来 *M. bovis* および BCG 6 株も用いた。PZase 活性は Wayne らの方法を用いて測定した。PZA に対する感受性は 7H11 寒天を用い、pH 6.0 で試験した。*pncA* の塩基配列は Sreevatsan らにより報告されたプライマーを用い測定した。

[結果と考察] 168 株の臨床分離株の 135 は PZase 陽性であり、33 株は陰性であった。結核菌 H37Rv は陽性であった。驚くべきことにインビトロで分離した PZA 耐性変異株は PZase 陽性を示した。*M. bovis* と BCG は陰性であった。PZase 陰性株は 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示したが、陽性株は 200 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。陰性株の多くは他の主要抗結核薬にも耐性であった。しかし 3 株は主要 4 剤に感受性を示した。PZase 陰性 33 株の 32 は *pncA* に変異を示した。変異は遺伝子全般に広がっており、26 部位に起こっていた。PZase 陽性株には変異がみられなかったことから *pncA* の変異は PZase 活性の消失と関連していると考えられる。インビトロで分離した変異株は PZase 活性を持ち *pncA* に変異もみられないこと、さらに PZase 陰性 33 株の 1 株は *pncA* に変異を示さなかったことは *pncA* の変異以外の PZA 耐性機構が存在することを示唆している。

C-II-33

PCR-direct sequence 法を用いた臨床分離結核菌株の *pncA* gene の変異の検討

○帆足茂久¹・玉利真由美^{1,2}・田井久量¹・牛尾龍朗¹・秋山一夫¹・石井慎一¹・竹田宏¹・岡島直樹¹ (¹東京慈恵会医科大学内科学講座第 4 (第三病院), ²東京大学医科学研究所ゲノム解析センター)

[目的] 現在、in vitro では薬剤感受性検査が困難なピラジナミド (PZA) について、感受性検査及びその迅速診断法として昨年引き続き臨床分離結核菌株を用いて *pncA* gene の変異の有無を検討した。

[方法] 肺結核患者の喀痰より分離培養された結核菌 (66 株) のコロニーより DNA を抽出し、*pncA* 遺伝子内に primer を作成し PCR 反応後、cycle sequence 法を用いて塩基配列を決定した。得られた塩基配列と既知の遺伝子との塩基配列を比較して変異の有無を検討した。66 株の内訳は PZA 投与前 35 株、PZA 投与 1 ヶ月後 25 株、PZA 投与 2 ヶ月以降のもの 6 株である。

[結果] 66 株のすべての菌株において *pncA* 遺伝子の変異は認めなかった。

[考察] PZA は初期 2 ヶ月間の投与が行なわれていることより PCR-direct sequence 法を用いて迅速に PZA の薬剤感受性を調べることは有益であると思われる。今回の検討において *pncA* 遺伝子の異常は経過を通じて検出されなかった。この理由として本邦においては PZA は近年に至るまで積極的に投与されていなかったことが考えられる。

C-II-34

クラリスロマイシン耐性 *Mycobacterium avium-intracellulare* complexの23S rRNA 遺伝子変異の検出

○楊兵・大野秀明・小川和彦・福田美穂・前崎繁文・朝野和典・田代隆良・河野茂（長崎大学第二内科）
 古賀宏延（三俊会宮崎病院）

【目的】 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC)は皮膚、軟部組織および肺の各種のヒト非定型抗酸菌症の原因菌である。また、MACの感染はAIDSにおける最も一般的な合併症のひとつである。New macrolideであるclarithromycin (CAM)はin vitro およびin vivoにおいてMACに対して活性を示す数少ない薬剤のひとつである。しかし、患者のおよそ半数に耐性株の出現を認めると報告されている。MACのmacrolide耐性はmethylaseによって変化する23S rRNAのpeptidyl transferase領域のpoint mutationのみが関連していると考えられている。今回、我々は長崎の複数の施設で分離されたCAM耐性株の割合を観察し、CAMのMICと遺伝子の変異に関連があるかどうかを検討した。

【方法】 1) 対象：胸写上の異常陰影と喀痰のMAC陽性より診断された慢性の肺MAC感染症患者から分離された20株について検討した。2) 方法：薬剤感受性試験はWallaceらの方法に準じ、微量液体希釈法により薬剤のMICを測定した。基本的にCAMに対して32 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示す株を耐性株とした。PCR direct sequence法は大野らの方法に準じ遺伝子変異を検出した。

【結果】 20株のうち3株(1001、0601、985)はCAM耐性であると判明した。その他の17株はCAM感受性であった。三つの独立したCAM耐性株のひとつ(0601株)は23S rRNAのdomain Vにsingle point mutationが認められた。その位置は*E. coli*の2058番に相当する。この位置のadenineがcytosineに置き換わっていた。残りの2株とCAM感受性のすべての株ではpoint mutationは認められなかった。

【結論】 今回の実験によって15%の株がCAM耐性と判明した。しかしながら、これらの耐性株と23S rRNA遺伝子の変異との間には関連性は認められなかった。

C-II-35

Multidrug-resistant *M. tuberculosis* の Isoniazid (INH) 耐性機構について

○藤村茂（宮城大学看護学部基礎医学）
 渡辺彰、徳江豊、貫和敏博
 （東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野）

【目的】 最近、本邦で多剤耐性結核菌による集団感染が報告され問題になってきている。*M. tuberculosis* におけるisoniazid (INH)耐性機構について、臨床分離株の約半数は、カタラーゼ・ペルオキシダーゼ活性遺伝子 (*KatG*) の欠損もしくは変異、及び *inhA* 遺伝子の変異が報告されている。今回我々は、臨床分離された多剤耐性の *M. tuberculosis* の INH 耐性機構について菌体内 INH 動態について検討したので報告する。

【方法】 1996年に東北大学加齢医学研究所関連施設より臨床分離された多剤耐性の *M. tuberculosis* 5株と対照としてH37RV標準株1株を用いた。菌液に1MIC (10 $\mu\text{g/ml}$) になるようINHを添加し水洗後、播漬法で菌体粉碎し抽出溶媒中のINHをmass spectrometryで確認した。また培養液中INHを3濃度(10, 50, 100 $\mu\text{g/ml}$)に各々設定し菌体内INH濃度の経時変化をVIS・UVスペクトル法で測定した。

【結果】 今回使用した株では、INH添加培養一週間後では、H37RV標準株菌体内からはINHが検出されたが、多剤耐性菌では標準株より低濃度で検出された。また経時変化から耐性菌では全て、INH接触3hr後から菌体内濃度に減少傾向がみられた。

【考察】 結核菌のINH耐性機構は、*KatG* 遺伝子の欠損や *inhA* 遺伝子における変異が関与していると考えられているがまだ解明されない株が存在する。INH耐性菌では標準株と比較して菌体内INH濃度が極めて低いとの報告がある。しかし今回の我々の検討では耐性菌中にINHがいったん取り込まれたのち菌体外に放出され、その後菌体内濃度が低値を示すactive effluxが示唆される結果を得た。今後、その機構について検討を行う予定である。

C-II-36

肺結核再治療症例の臨床的検討

○久場睦夫、仲宗根恵俊、宮城 茂、喜屋武邦雄、伊志嶺朝彦、照屋勝治、新川佳江（国立療養所沖繩病院内科）源河圭一郎（同外科）

近年、肺結核の治療はINH,RFPを主軸に、さらにはPZAを加えた短期強化療法化が進んでいるが、少数例ながら再排菌し再治療を余儀なくされ、さかには難治化する例もみられる。今回、我々は自験例における肺結核再治療例について、頻度、臨床所見、耐性検査、予後等に関し検討を行った。〔対象〕平成6月1月から平成8年12月までに当院に入院した肺結核再治療例。〔結果〕肺結核の治療歴を有する者で、新たに排菌をみ入院した患者は28例で、同時期の入院肺結核患者535例中5.3%、男女比22:6、年齢は26歳~85歳（平均63.1歳）であった。初回治療後の再発時期は、1年以内2例、1~5年が3例、6~20年が3例で他の20例は21年以上経過していた。胸部X線所見は学会分類Ⅱ型：15例（53.6%）、Ⅲ型：13例（46.4%）、広がり1:3例（10.7%）、2:21例（75.0%）、3:4例（14.3%）であった。合併疾患を有する例は14例と半数にみられ、喘息3例、胃切除（胃癌）2例、アルコール中毒症2例、心疾患2例、その他精神疾患、肝硬変等であった。職業別には無職13例、労務7例、自営業3例等であった。治療のレジメンはHREが13例、HREZが10例と多かった。既治療にINH,RFPが投与されていた例は6例で、男性が5例、女性1例、平均年齢54.7歳（26歳~71歳）。胸写所見は学会分類Ⅱ型3例、Ⅲ型3例、広がりは全例2であった。前治療がら再発までの期間は1年以内2例、2年が2例、7~10年が2例であった。合併疾患は精神疾患（鬱病）1例、慢性肺炎1例であり、他にアルコール多飲者が1例あった。耐性検査では1例でINH耐性、1例でINHおよびRFP耐性がみられた。INH耐性例はHREで軽快し1年余りの現在再発はみられていないが、INH,RFP耐性の1例は排菌が持続している。全28例の予後は26例が軽快退院、1例は再治療2カ月目に心筋梗塞により死亡、1例が持続排菌している。今回自験症例における再治療例は大部分が軽快したが、未だ観察期間が短く注意深いfollow upが必要と思われる。

C-II-37

初回より多剤耐性であった肺結核の2例

○杣 知行・豊田恵美子・鈴木恒雄・川田博・小林信之・高原誠・吉澤篤人・工藤宏一郎（国立国際医療センター呼吸器科）・稲垣敬三（同 呼吸器外科）

〔緒言〕近年米国をはじめとして多剤耐性結核が問題となっている。HIV感染や免疫不全、過去の結核治療歴が最も大きな関連因子とされるが、やはり初回多剤耐性例は少い。最近INH,RFPを含む4剤、および3剤が耐性の2症例を経験した。

〔症例1〕34才 男性、咳嗽及び喀痰の訴えで受診し、右上葉に異常陰影と結核菌を検出し入院治療となった。4剤を開始したが、H,R,E,Sが耐性と判明し、PZA,TH,KM, LVFXに変更し菌陰性化し外来治療に切り替えた。12カ月めに再排菌し悪化したため、右上葉切除および胸郭形成術を行った。

〔症例2〕28才 女性、咳、痰で発症し他院にて3剤を開始したが改善せず、H,R,E耐性と判明し、当センターへ転院となった。H,R,E,S,TH,SPFXに変更し減菌はしたが、予後考慮し左上葉切除術を実施した。

〔考察〕2例とも免疫不全もなく初回治療であり、はじめから多剤耐性結核菌に感染し発症したものと考えられる。感染経路は不明だが、結果的に治療が困難で危険が大きい。2例とも病巣が限局していたため外科療法を行い、感受性のある残りの抗結核剤を投与し経過観察中である。最近の小児結核でも多剤耐性結核が多いことが報告されている。米国ではHIVが大きな関連因子とされているが、本邦では治療の失敗や中断による耐性の獲得が原因と思われる。

〔結論〕今後このような多剤耐性結核の増加する危険を十分警戒しなければならない。耐性菌を作らないとともに、新しい抗結核剤の開発が望まれる。

C-II-38

臨床分離結核菌のPZA感受性検査の検討

○勝川千尋、田丸重貴（大阪府立公衆衛生研究所微生物課）、牧野正直（国立療養所邑久光明園）、鈴木定彦（大阪府立公衆衛生研究所病理課）

【目的】PZAは結核症の短期化学療法に用いられる重要な薬剤であり、患者から分離された結核菌のPZA感受性試験を確実に行うことは有効な治療を行う上で非常に重要である。しかしPZAは酸性環境でしか抗菌力を現さないことや卵培地中での効力が不明確なことから、わが国では耐性の基準が示されていない。そこで卵を使用した培地、液体培地、寒天培地を用いて感受性試験を実施し、さらにPZA耐性に関連するピラジナミダーゼ活性の消失や関与する遺伝子の変異を調べ、耐性菌を検出する最適な方法を選ぶことを目的とした。

【方法】臨床分離結核菌40株について、PZA感受性検査を下記の5種類の培地を用いて測定した。

1、小川培地を基礎培地としたもの。市販品を用い、判定は完全耐性を耐性とした。2、液体培地(Middlebrook 7H9 broth, pH5.6およびpH6.0)を基礎培地としMICを測定。3、寒天培地(Middlebrook 7H10 agar, pH5.6およびpH6.0)を基礎培地としMICを測定。つぎにピラジナミダーゼ活性の測定をWayneの方法に従って測定し、さらにピラジナミダーゼおよびニコチンアミダーゼをコードする遺伝子(*pncA*)の変異を直接塩基配列決定法により検出した。

【結果考察】検査した40株中10株がピラジナミダーゼ活性陰性であり、小川培地では1000 $\mu\text{g/ml}$ または3000 $\mu\text{g/ml}$ 耐性を示し、pHの低いPZA不含対照培地(7H9および7H10)に発育しない5株を除いてMiddlebrook培地では500 $\mu\text{g/ml}$ に発育した。これらの10株はPZA耐性菌と推測された。残りのピラジナミダーゼ活性陽性の30株はすべてPZAを50 $\mu\text{g/ml}$ 含むMiddlebrook 7H9 broth(pH5.6)に発育せず感受性菌と推測された。これらの30株の小川培地での成績は感受性、300 $\mu\text{g/ml}$ 耐性、1000 $\mu\text{g/ml}$ 耐性に分かれた。*pncA*遺伝子の変異はピラジナミダーゼ活性陽性菌では認められず、ピラジナミダーゼ活性陰性菌4株中2株に変異が認められた。

【考察】PZA感受性試験はpHを低くした卵を含まない培地で実施することが望ましいが、Middlebrook培地ではpH5.6で対照培地に発育しない菌株もあり、PZA感受性試験の難しさを再確認する結果となった。しかし、今回供試した菌株の中でPZA耐性菌と推測された菌株はすべてピラジナミダーゼ活性が陰性であり、この活性の有無を調べることが結核菌のPZAに対する感受性の有無を調べるための補助試験となる可能性を再確認できた。

C-II-39

抗結核剤により著明な好酸球増多を呈した2例

○大久保 洋・渡邊 尚・末安禎子・矢野秀樹・白石香・白石恒明・木下正治・力丸 徹・大泉耕太郎（久留米大学第一内科）

【目的】結核加療中、抗結核剤により著明な好酸球増多を呈した2例を経験した。2例とも発熱、発疹、肝障害と共に好酸球増多をきたし、治療にステロイド剤を必要とした。結核治療中、抗結核剤による発熱、発疹、肝障害等の副作用はしばしばみられるが、今回のように治療にステロイド剤を必要とする程の激しい臨床症状を呈することは稀であり、改めて注意を要すると思われたので報告する。

【症例】1例目は65才男性。他院にてBOOPの診断にてプレドニゾン内服中、肺結核、結核性胸膜炎を発症し当院に入院。INH、RFP、SM、PZAにて治療開始1カ月後より発熱とともに全身に播種性の紅斑が出現した。抗結核剤による中毒疹と判断し薬剤を中止したが、鼻、口腔、眼、陰囊の粘膜にびらん形成し、Stevens Johnson症候群と診断した。メチルプレドニゾン250mg/dayを3日間投与したところ臨床症状は改善した。リンパ球刺激試験にてSM陽性であったため原因薬剤と判断した。2例目は33才男性。結核性胸膜炎の診断にて入院。INH、RFP、SM、PZAにて治療開始1カ月後、39℃台の発熱をきたし、その3日後より全身の発疹と肝機能障害が出現。抗結核剤によるものと判断し薬剤を中止したが、中止後も高熱、肝障害は改善せず肝予備能の低下、胸水貯留、全身浮腫、尿量減少とともに腎機能の低下をきたした。発熱から8日目の末梢血にて好酸球1824/ μl と著明に増加しており、好酸球による多臓器障害と判断し、プレドニゾン60mg/dayより開始したが解熱傾向ないため、ステロイドパルス療法を行った。以後症状の改善を認めた。リンパ球刺激試験にてINH陽性であったため、同薬剤が原因と判断した。【考察】抗結核剤によるStevens Johnson症候群の報告例は稀である。また2例目では末梢血中のIL-5、ICAM-1の増加、骨髓所見でも好酸球増多が認められ、Hypereosinophytic syndromeに類似の病像を呈し興味深かった。好酸球増多による臓器障害についての文献的考察を加え報告する。

C-II-40

マウス実験的 *M. avium* complex 感染症に対する
KRM の治療効果発現に及ぼすヨクイニン及び
麻黄附子細辛湯の影響

○清水利朗¹・佐藤勝昌¹・赤木竜也^{1,2}・佐野千晶^{1,3}・
富岡治明¹ (高根医大¹微生物・免疫,²皮膚科,
³耳鼻咽喉科)

【目的】ハトムギ抽出成分として知られるヨクイニン、または麻黄附子細辛湯は抗炎症作用や免疫応答の賦活化、マクロファージ (Mφ) の IL-1 産生能の増強などといった作用を有することが知られており、これらの薬剤により宿主 Mφ の殺菌活性が増強される可能性が考えられる。そこで今回はこれらの生薬が *M. avium* complex (MAC) 感染マウスの宿主 Mφ の諸種細胞機能に及ぼす影響について検討した。

【方法】BALB/c マウス (雌, 6週令) に 1×10^7 CFU の MAC N-444 株を i.v. 感染させ、ヨクイニン、あるいは麻黄附子細辛湯を 50mg/kg で 8週に亘り週1回、実験によっては週5回の割合で経口投与し、肺・脾内細菌数の推移について検討した。また RT-PCR 法により、MAC 感染マウスの肺における各種サイトカイン mRNA の発現、さらには in vitro 培養系においてマウス腹腔 Mφ 内での細菌数の推移、および MAC 感染 Mφ の NO 産生 (Griess 法で測定) に及ぼすこれらの薬剤の作用について検討した。

【結果と考察】両薬剤の週1または5回投与を受けたマウスの感染8週後の肺・脾内の細菌数には非投与の対照群と比較して有意な差は認められなかったが、KRM-1648 週1回投与マウスに麻黄附子細辛湯を週5回併用投与したところ KRM の治療効果の有意な増強が認められた。またこれらの薬剤投与により MAC 感染マウスの肺での炎症性サイトカイン (TNF- α , IFN- γ) ならびに抗炎症サイトカイン (IL-10, TGF- β) の mRNA 発現の増強が認められた。さらに in vitro 実験ではヨクイニン及び麻黄附子細辛湯による Mφ 抗 MAC 殺菌能の増強が認められたが、NO 産生能には低下がみられ、この場合の Mφ 殺菌能の増強には活性酸化窒素以外の殺菌エフェクターの関与が考えられた。以上の成績は両薬剤が MAC 感染 Mφ の細胞機能に対して何らかの作用を及ぼし得ることを示唆するもののように思われる。

C-II-41

朝食前30分服用時の RFP 血中濃度について

○鈴木周雄・高橋宏・高橋健一・吉池保博・小倉高志・綿貫祐司・庄司晃・西山晴美・戸田万里子・小田切繁樹 (神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科)

【目的】最近の AIDS に於ける RFP 耐性症例の海外研究より、RFP 耐性化は、耐性菌感染に因るのではなく、RFP 服用下の患者側の諸条件により誘導されるとの考え方が示され、不規則な服薬や服薬中断などによるほか、AIDS に伴う胃腸症による薬物の吸収障害が耐性誘導の一因として注目されるに至った。これらに依れば、対照群の RFP 服用後の最高血中濃度は $10 \mu\text{g/ml}$ 程度であるのに対し、AIDS のある一群においては $2 \sim 4 \mu\text{g/ml}$ 程度に低下しており、これを RFP 耐性誘導の一因として捉えている。一方、我が国に於ける RFP 服用後の血中濃度については、いくつかの一定しない報告があり、早朝空腹時の服用でも極めて個人差があり、ケースによっては最高血中濃度が $2 \mu\text{g/ml}$ 程度の症例も見られる。斯様な症例では、通常用量投与でも耐性化が誘導される危険がある。そこで、当科入院中の肺結核症患者の RFP 血中濃度の実態を調査した。

【方法】当科入院中の肺結核症患者で RFP 服用者 20 名を対象として、本剤 0.45g を食前 30 分に服用し、服用後 1、2、4、8 時間後に採血して *S. aureus* 209P JC-1 を用いた Disk 法による Bioassay で血中濃度測定を行った。

【結果】Tmax は、1 時間 1 名・2 時間 4 名・4 時間 3 名であり、Cmax は 10 、 $7 \mu\text{g/ml}$ から 3 、 4 、 $7 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し、 $8 \mu\text{g/ml}$ 以上 1 名・ $6 \mu\text{g/ml}$ 以下 5 名であった。血中濃度が高い群の Tmax は早く、Cmax $8 \mu\text{g/ml}$ 以上の群は全例 2 時間以内なのに対し、Tmax 4 時間の 3 例は夫れも Cmax $6 \mu\text{g/ml}$ 以下の群であった。

【結論】食前 30 分の RFP 0.45g 服用では、Cmax は $8 \sim 10 \mu\text{g/ml}$ 、Tmax は 1 時間前後が多い。しかし、一部に低吸収群があることも確認された。本検討に於ける低吸収症例群は順調に菌陰性化し、耐性誘導はなされなかったが、Cmax $4 \mu\text{g/ml}$ 台以下に於いては RFP の耐性が誘導される危険があるので、更に症例を増やし検討する必要がある。

C-II-42

プロテアーゼインヒビターを含む3剤併用抗レトロウイルス療法を行った活動性肺結核合併AIDSの2例

○豊田丈夫・河村千春・川井千鶴・大角光彦・高杉知明・青柳昭雄・川城丈夫（国立療養所東埼玉病院内科）

【目的】 HIV感染の治療には、最近プロテアーゼインヒビターを含む3剤併用療法が行われるようになり、優れた効果が認められている。ただし、プロテアーゼインヒビターは薬剤相互作用が多く、結核の治療に用いるRFPも併用禁止薬となっている。活動性結核合併AIDS例ではプロテアーゼインヒビターとRFPのどちらを優先的に使用すべきか一定の見解はまだない。今回我々は、プロテアーゼインヒビターを含む3剤併用抗レトロウイルス療法を行った活動性肺結核合併AIDSの2例を経験したため報告する。

【症例1】 26歳男性、'96年10月近医で活動性肺結核合併AIDSと診断され、当院に入院。HIVの感染経路は、麻薬の注射、入院時CD4数 $108/\mu\text{l}$ 、G1号、培養陽性、同定はM.tuberculosis、肺結核学会分類bⅢ3。INH+RFP+EBの3剤で結核の化学療法を開始、'97年2月よりZDV+3TCを開始、3月には視力低下のためEBを中止、5月よりRFPを中止し、ZDV+3TC+indinavirによる抗レトロウイルス療法を開始した。2月のCD4数 $56/\mu\text{l}$ 、HIVRNA $10^{4.5}$ copies/m μl 、7月のCD4数 $218/\mu\text{l}$ 、HIVRNA $<4.0 \times 10^2$ copies/m μl 。肺結核も順調な改善がみられている。

【症例2】 32歳男性、97年6月某大学病院で活動性肺結核合併AIDSと診断され、当院に入院。HIVの感染経路は同性との性行為、入院時CD4数 $69/\mu\text{l}$ 、HIVRNA $10^{4.5}$ copies/m μl 、G0号、培養陽性、同定はM.tuberculosis、肺結核学会分類rⅡ2。当初INH+RFP+EBの3剤で結核の化学療法を開始したが、18日後よりRFPを中止、ZDV+3TC+indinavirによる抗レトロウイルス療法を開始した。抗レトロウイルス療法開始約3カ月後CD4数 $338/\mu\text{l}$ 、HIVRNA 4.2×10^2 copies/m μl 。肺結核も順調な改善がみられている。

【考察】 結核を合併したAIDS患者において、症例によってはRFPを除いた抗結核療法でも結核病変は十分な改善がみられ、プロテアーゼインヒビターを含む強力な抗レトロウイルス療法を行っても少なくとも短期的には問題が起こらないことが示唆された。

C-II-43

当院における過去10年間の薬剤性高度肝機能障害の臨床的検討

○高嶋哲也、露口泉夫（大阪府立羽曳野病院）

【目的】 近年の結核初回治療におけるPZAの再評価に伴い、当院での抗結核薬の年間使用量はINHならびにRFPの減少とは逆にPZAは10年前に比べ約2倍に増加した。しかし、PZAを含む処方では肝機能障害が多いとの報告があり、当院においても最近PZA服用中の薬剤性肝機能障害による死亡2例を経験した。そこで過去10年間の薬剤性高度肝機能障害の臨床的検討を行った。

【対象】 対象は、1987年4月1日から1997年3月31日の10年間に、当院で抗結核薬によりGOT値、GPT値の何れかが500 IU/L以上あるいはT-bilが10 mg/dl以上を呈した症例とした。

【結果】 薬剤性高度肝機能障害は、INH予防内服2例、結核初回治療73例（肺結核67例、胸膜炎5例、頸部リンパ節炎1例）、結核再治療21例（肺結核20例、髄膜炎1例）ならびに非定型抗酸菌症10例の合計106例で、男性は75例（ 53 ± 15 歳）、女性は31例（ 47 ± 21 歳）であった。再投与等によって起因薬剤が明らかなのは、INH 9例、RFP 2例、PZA 2例およびTH 1例の合計14例であった。HBs抗原陽性率は5.3%、HCV抗体陽性率は13.8%で、肝疾患の合併は106例中18例（16.7%；肝炎12例、肝硬変6例）に認められた。

1987年からの年次別発生数は、PZA非服用中（58例）は、5例、6例、9例、3例、6例、4例、6例、6例、6例、7例で、この10年間横這いであった。一方、PZA服用中（48例）は、2例、2例、4例、4例、1例、5例、8例、10例、7例、5例であり、近年増加が見られた。

薬剤性高度肝機能障害106例の中で抗結核薬に起因する肝不全死はPZA非服用中1例、PZA服用中5例の合計6例で、全て92～96年度間に発生していた。その平均年齢は 66 ± 11 歳で、残り100例の 50 ± 16 歳に比べ有意に高かった。なお、肝不全死6例中65歳以下はPZA服用中の2名（51歳と54歳）で、いずれも代償性肝硬変を合併していた。

【考察】 近年、当院ではPZA服用中の薬剤性高度肝機能障害例が増加し、これはPZAの年間使用量の推移と関連していた。また、薬剤性肝機能障害による死亡例はPZA服用中の高齢者に有意に多かった。今回の結果は改めてPZAの強い肝毒性を裏付けるものであり、高齢者や肝疾患合併例等でのPZA使用は制限すべきであると考えられた。

D-II-24

肺結核治療中に喀痰から非定型抗酸菌を検出した症例の検討

○多田公英 藤山理世 大西 尚 桜井稔泰
富岡洋海 坂本廣子 岩崎博信 中井 準
(西神戸医療センター呼吸器科) 西口 光
山本 剛 阪下哲司 (同 臨床検査技術部)

【目的】肺結核治療中に喀痰から非定型抗酸菌(以下AM)を検出する症例を少なからず経験するが、一時的排菌なのか将来AM症に至るのか同時期発症なのか判断に迷うことも多い。そこで、過去7年間の症例をretrospectiveに検討し肺結核治療中のAM検出の頻度、意義につき報告する。

【対象および方法】H2年からH8年までの7年間に西神戸医療センター(H6年8月以降)および神戸市立玉津病院(H6年7月以前)に入院した排菌陽性肺結核症患者は913例であった。このうち肺結核治療中に喀痰からAMを1回でも検出した31例(男性20例、女性11例)を対象とした。菌同定はH4年までは生化学的同定法、H5年以降はDDH法により行った。

【結果】菌種別に検討する。

1) MAC 12例(男9例、女3例)。平均年齢63.5歳(17~88歳)。M.avium 5例、M.intracellulare 1例、未同定MAC 6例。気管支結核合併2例。肺結核既往あり3例。合併症はDM 2例、SLE 1例、肝硬変1例。国療AM症診断基準をみたま肺MAC症は2例で、(1)結核治療開始翌月よりM.intracellulareを多量頻回に排菌、結核治療終了後に増悪した同時期発症例と、(2)IPF経過中肺結核発症し翌月にM.avium 5コロニー検出、結核治療9か月目にM.avium多量排菌した肺MAC症早期発症例であった。その他の10例は2回以内の一時的排菌であった。2) M.abscessus 男2例。2例とも国療AM症診断基準をみたま。1例は結核菌と交替性に持続多量排菌した同時期発症例。1例は排菌続くが陰影不変。以下の4菌種は全て一時的排菌。3) M.gordonae 13例(男7例、女6例)。平均年齢51歳(19~81歳)。気管支結核合併3例。肺結核既往あり5例。DM合併3例。4) M.fortuitum 女2例。気管支結核合併1例。5) M.chelonae 6) M.kansasii 男各1例。

【考察】過去7年間の当院での肺結核治療中の患者の3.4%がAMを排菌し、4例(0.4%)がAM症として発症した。AM排菌の多くは一時的であるが少量排菌から発症した症例もあり、持続排菌する症例(特にMAC、M.abscessus)はAM症発症の考慮を要する。

D-II-25

空洞性陰影を呈し開胸肺生検にて診断し得た肺非結核性抗酸菌症の検討

○中村美加栄¹⁾、柳瀬賢次¹⁾、豊田高彰¹⁾、土手邦夫¹⁾、角南 明¹⁾、若原建二¹⁾、粟津 希¹⁾、石本修久¹⁾、鹿内健吉¹⁾、丹羽 宏²⁾、山田 健²⁾、可児久典²⁾、水野武郎²⁾
(聖隷三方原病院 呼吸器センター内科¹⁾、外科²⁾)

【目的】最近内科的に診断困難な、早期の肺非結核性抗酸菌症(NTM)を経験する機会が増加している。なかでも孤立性小空洞影を呈する症例は診断が困難な場合が多いが、開胸肺生検の対象となることは少なかった。今回我々は開胸肺生検し得た症例で、その臨床像、経過、治療を検討した。

【対象】1997年5月から1997年9月末までに、胸部X線で孤立性空洞影を呈し、内科的に確定診断に至らず開胸肺生検を行った4例を対象とした。

【結果】症例は男性3例、女性1例。年齢は27歳から40歳。全例検診発見で、自覚症状、肺局所あるいは全身の基礎疾患、合併症は無し。検診での発見時より開胸肺生検までの期間は、11か月から53か月。この間3例で診断的治療として抗結核剤が投与されていたが、全例陰影は悪化傾向にあった。開胸時の胸部X線で空洞は径1×1cm 1例、2×2cm 1例、1×4cm 2例。胸部CTでは、全例に胸膜の肥厚、3例で空洞周囲、胸膜直下の浸潤影、1例で同一葉内に結節陰影を認めた。部位は、右上葉が3例、左上葉が1例で、他肺葉に陰影は無かった。ツ反は陽性、陰性が各2例。血液検査は、1例で血清アスペルギルス沈降抗体価が陽性であった以外は特異的な所見を認めなかった。全例気管支鏡検査にて確認に至らず、画像及び臨床経過より肺抗酸菌症や真菌症を疑い、確定診断の為に開胸肺生検を施行した。術中迅速塗抹にてGaffky陽性、組織診にて抗酸菌症との診断を得、治療目的で3例で右肺上葉、1例で左肺上大区切除術を施行した。切除組織の病理組織診では、全例で乾酪壊死を伴う肉芽腫を認め、培養ではM.avium 1例、M.intracellulare 1例、M.avium + intracellulare 1例が確認された。1例は培養中である。

【結語】全症例早期の1次感染型NTM症で外科的切除を施行した。限局した孤立空洞影を認めた場合、本症も鑑別に入れ、内科的に診断困難な場合は早期に外科的診断治療を考慮すべきと考える。

D-II-26

Idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopeniaの診断基準を満たす肺*Mycobacterium avium complex* 症2例の検討

○木本てるみ、渡邊勇夫、松本久子、露口一成、新実彰夫、鈴木克洋、田中榮作、村山尚子、網谷良一
(京都大学胸部疾患研究所呼吸器感染症科)

[目的・方法] Idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia (以下ITL) は、HIV抗体陰性のAIDS様症状を呈する症例に対して、1992年に提唱された後天性免疫不全症候群で、非定型抗酸菌を含む種々の感染症を合併するとの報告が散見されている。我々は、1993年1月から1997年10月まで当院を受診した肺*Mycobacterium avium complex* (以下MAC) 症患者のうち、リンパ球サブセットを測定した30例(男性6例、女性24例、平均年齢64.8才)についてretrospectiveに検討した。

[結果] 30例中2例(6.7%)がITLの診断基準(i)2回以上の検査でCD4⁺Tリンパ球が絶対数で300/ μ l未満、または全Tリンパ球の20%以下、ii) HIV感染が全てのHIV検査で否定される)を満たした。症例1; 61才、女性。1989年胸部異常影指摘、肺MAC症の診断のもと加療され、1991年より無投薬にて経過観察されていた。1997年陰影の増悪を認め、CD4⁺Tリンパ球数の減少(263/ μ l、275/ μ l)も認められた。HIV(p24, ELISA, PCR)陰性であった。症例2; 61才、女性。1987年頃咳嗽出現、同時期に胸部異常影を指摘される。1995年MAC症と診断、加療されるも改善せず。1997年当院受診時にCD4⁺Tリンパ球数の減少(285/ μ l、260/ μ l)を認めた。HIV(p24, ELISA, PCR)陰性であった。骨髄抗酸菌培養は陰性であった。2症例とも病変は肺に限局しており、またMAC以外の感染合併はみられなかった。胸部単純写真・胸部CT上、気管支拡張像・結節影、もしくは空洞形成を認め、従来の肺MAC症と変わらない病像を呈した。[考案] 肺MAC症患者の中には、少なからずCD4⁺Tリンパ球数の減少を認め、ITLの診断基準を満たす症例が存在しており、何らかの因果関係が示唆される。1) MAC感染によりCD4⁺Tリンパ球が減少した、もしくは、2) CD4⁺Tリンパ球の減少によりMAC感染が生じた、の二つの可能性が考えられるが、そのいずれによるものかは今後の検討課題と考えられる。

D-II-27

10年間以上経過を追跡できた*Mycobacterium avium-intracellulare complex*肺感染症について

○倉島篤行・川辺芳子・長山尚弘・町田和子(国立療養所東京病院呼吸器内科)

[目的]72回総会にて我々は初診時より5年間の*Mycobacterium avium-intracellulare complex* (以下MAC)肺感染症経過につき検討し、病変が逐次進展拡大する群と排菌が持続しながらもあまり進行しない2群に分かれ、またこれは化学療法強度と必ずしも並行しないことを報告したが、今回我々は、初診時より10年間以上の経過を追跡可能なMAC肺感染症を対象に同様の検討を行った。

[方法]自施設で10年間以上経過を追跡できた肺MAC感染症31例を対象とし、排菌経過、化学療法内容、画像所見の推移の追跡検討を行った。

[結果]31例中男性は9例、女性は22例であった。また、気道進展型は17例であった。

31例中本疾患による死亡は6例、排菌持続は12例、排菌停止は13例であった。

[考察]10年間以上追跡可能症例という点で、既に急速進展例は除外され初診時比較的軽症例であるが、5年間追跡可能症例検討と同様、進展群と非進展群に大別される傾向を示し、またこの経過全体は必ずしも化学療法強度と相関するものではなかった。

生命予後に関係する最も大きな要素は画像上での病変の進展と考えられたが、これは、排菌経過そのものと必ずしも一致しなかった。

[結論] MAC肺感染症長期経過の検討では逐次進展する群と長期にわたり安定な群に大別されたが、排菌経過のみでは予後と一致しなかった。

D-II-28

”一次感染型肺 *M. avium complex* 症”の胸部CT変化
—短期観察中に病変は悪化するか?—

○伊藤穰、佐々木信、渡辺茂樹、河村哲治、中原保治、望月吉郎（国立姫路病院呼吸器内科）

〔目的〕近年”一次感染型肺 *M. avium complex*(MAC) 症”につき様々な検討がなされているが、軽症例に対する治療についてはまだ結論が出ていない。今回我々は種々の理由で無治療で3年間経過観察した症例を検討したので報告する。〔方法〕1) 対象：国立姫路病院呼吸器内科に通院中で喀痰もしくは気管支洗浄液よりMACを証明し、胸部CTで陰影を認める”一次感染型肺MAC症”15例（年齢52歳～74歳，男0例女15例）2) 方法：3年の間隔をあけて撮影した胸部CTを3人の呼吸器内科医が読影し、病変の進行度を評価した。右上葉、中葉、下葉、左上区、舌区、下葉の6部位に分け、それぞれについて陰影の改善/消失は-1点、不変は0点、増悪/出現は+1点、として6部位の合計点を算出した。〔結果〕合計点は-2点から6点、平均0.6点、-1点以下5例（平均年齢68.8歳、平均撮影間隔3年9か月）、0点4例（同66.3歳、同3年11か月）、+1点以上6例（同63.8歳、同5年3か月）だった。〔考察〕今回の検討では大多数が軽快もしくは不変であり、治療を必要とする症例は少数と思われた。

D-II-29

肺MAC症死亡例の検討

○井上哲郎・佐藤敦夫・池田宣昭・倉澤卓也・中谷光一・池田雄史（国療南京都呼吸器科）網谷良一（京大胸部研一内）種田和清（天理よろづ呼内）西山秀樹（日赤和歌山呼吸器科）岩崎博信（西神戸医療センター呼吸器科）坂東憲司（済生会中津呼内）

〔目的〕肺 *Mycobacterium avium complex* 症（以下MAC症）死亡症例の、死因・経過などに関する臨床的検討を行うこと。（対象）上記6施設において、1993年7月から1997年6月までの4年間に死亡した活動性肺MAC症30例を対象とした。（方法）各施設のカルテ、X線、CTなどを借用し、各症例ごとに主治医のコメントとあわせてretrospectiveに検討した。（結果）30例中21例はMAC症そのものが死因（MAC死=A群）と考えられ、内訳はMAC症の進行に伴う呼吸不全死が15例、緑膿菌やMRSA等の混合感染による死亡が5例、気胸による死亡が1例であった。他の9例（非MAC死=B群）の死因の内訳は、悪性腫瘍3例、脳血管障害2例、消化管出血・肺梗塞各1例、突然死2例であった。性別は男性11例（A群8例）、女性19例（A群13例）で女性に多く、死亡時年齢は54歳から95歳で、平均死亡年齢はA群73.3歳、B群76.7歳でB群がやや高かった。30例中、検診異常で受診した1例（A群）の他はすべて有症状受診であった。基礎疾患の全くないものはA群に2例あったが、陈旧性肺結核がA群13例B群4例に、悪性腫瘍がA群3例B群3例に、糖尿病がA群1例B群3例に認められた。肺MAC症としての平均観察期間はA群5.0年、B群3.3年でB群の方が短い傾向にあった。画像所見はA群21例中17例でいずれかの時期に空洞の拡大進展を認めた。治療成績は、排菌量、画像所見の一時的な改善が、A群B群ともに20-30%にみられたが、B群の1例を除いて、のちに治療抵抗性となった。（結論）肺MAC症による死亡例はMAC死21例、非MAC死9例であった。MAC死の症例においては画像上、有空洞例が多く、治療抵抗性で平均観察期間約5年で死亡していた。肺MAC症において、このような予後不良な一群が存在することに十分注意する必要があると考えられた。

D-II-30

栄養状態からみた肺非定型抗酸菌症の増悪因子についての検討

○岡村英生、塚口勝彦、吉川雅則、夫彰啓、岡本行功、山本智生、竹中英昭、友田恒一、福岡篤彦、生駒行拡、斧原康人、小林厚、生野雅史、米田尚弘、成田亘啓（奈良県立医科大学第二内科）

〔目的〕近年、肺非定型抗酸菌症（以下AM症）は増加傾向にあり、また非定型抗酸菌は結核菌と比べて毒力は弱い抗結核剤に対して耐性を示すことも多く治療に難渋することも少なくない。今回、我々はAM症患者について臨床的背景因子および増悪因子として栄養状態の関与について検討を行った。

〔対象〕1993年4月より当院結核病棟に入院したAM症患者30例。

〔方法〕年齢、性別、身長、体重、比体重、菌種、入院日数、総蛋白質値、アルブミン値、CHE値、細胞性免疫の指標となるPHA値、Con-A値、動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血二酸化炭素分圧（PaCO₂）について検討した。また、AM症治療期間中に排菌が陰性化した症例（排菌陰性化群、19例）と排菌が持続した症例（持続排菌群、11例）の2群に分けて検討した。

〔結果〕全症例の平均年齢66.7歳、男性16例、女性14例であった。菌種別ではM.avium 11例、M.intracellulare 12例、M.kansasii 4例、M.szulgai、M.xenopi、M.scrofulaceumが各々1例であった。身長、体重、比体重の平均値は157.8cm、45.0kg、81.0%で、平均入院日数は141日であった。また総蛋白、アルブミン、CHEの平均値は7.2g/dl、3.8g/dl、398IU/lで、PHA、Con-Aの平均値（SI）は213.6倍、163.3倍（対コントロール比）であった。PaO₂、PaCO₂の平均値は82.6mmHg、40.8mmHgであった。次に排菌陰性化群（A群）と持続排菌群（B群）の2群間の平均値の比較では比体重 A群 84.1%、B群 75.6%（p<0.05）、アルブミン値 A群 4.04g/dl、B群 3.48g/dl（p<0.01）、CHE値 A群 437.3IU/l、B群 329.7IU/l（p<0.05）とそれぞれ有意差を認めた。

〔考察〕今回我々の検討によりAM症患者のうち持続排菌し肺病変が悪化傾向にあった症例は排菌が陰性化した症例に比べて栄養状態（比体重、アルブミン値、CHE値）が有意に低下していた。以上のことからAM症患者において栄養状態を改善することは予後を改善する可能性が示唆された。

D-II-31

在宅酸素療法を施行した肺非定型抗酸菌症の臨床的検討

○水谷文雄・山岸文雄・佐々木結花・八木毅典
多田裕司・坂尾誠一郎
（国立療養所千葉東病院呼吸器科）

肺非定型抗酸菌症（肺AM症）は、近年増加傾向にあるといわれている。種々の治療にもかかわらず、進行し、呼吸不全状態に至る症例をしばしば経験する。今回、当科において、呼吸不全状態に至り、在宅酸素療法（HOT）を施行した肺AM症について、臨床的に検討したので報告する。

（対象・方法）1986年より1997年10月まで、当科にてHOTを導入した283例のうち、基礎疾患が肺AM症である21例（7.4%）を対象とし、臨床的諸事項について解析を加えた。

（結果）21例の内訳は男性9例、女性12例で、HOT導入時の年齢は、平均68歳であったが、40歳台2例（9.5%）、50歳台4例（19%）と若年者症例もみられた。AM症の菌種は、M.avium complex 19例（90%）、M.scrofulaceum 1例、M.szulgai 1例であり、排菌が認められた症例は、14例（67%）であった。胸部X線上、空洞を有する症例は19例（I型4例、II型15例）で、非空洞例は2例であった。導入時の肺機能は%VC 43%、FEV_{1.0x} 88%と著明な拘束性障害を認め、血液ガスは、PaO₂ 61 Torr、PaCO₂ 47 Torrであった。安静時の血液ガスが良好であっても（PaO₂ 60 Torr<）自覚症状等が強いため導入した例は13例（62%）にのぼり、導入時PaO₂ 55 Torr以下の症例は5例（24%）にすぎなかった。HOT導入よりの施行期間は114ヶ月より1ヶ月までと幅広く、平均26.2ヶ月+であった。予後は10例（48%）が死亡で、死因はAM症の悪化6例、他の肺感染症3例、心不全1例であった。PaO₂ 55 Torr以下で導入した5例の施行期間は18.4ヶ月+と短く、4例は死亡しており、早期導入が必要と思われた。（まとめ）当科のHOT導入の肺AM症は、MAC症が90%を占め、また半数以上の症例がPaO₂ 60 Torr以上で、自覚症状等により導入されていた。死亡例は、AM症の悪化によるものが多く、導入時の血液ガスのDataも悪い傾向にあった。

D-II-32

サイクロセリンの一つの有用性について

○佐藤紘二・毛利昌史（国立療養所東京病院呼吸器科）

【目的】サイクロセリンとカプレオマイシンが薬価取載から削除されたが、復帰を望む医師が多い。そこでサイクロセリンの有用性について検討した。

【方法】*M. avium-intracellulare* complex 101株の小川培地上で施行された薬剤感受性パターンから見た鑑別とPCR法による*M. avium*と*M. intracellulare*との関連性を検討した。更に、迅速発育菌についても簡易同定を試みた。

【結果】EBとCSは、*M. intracellulare*および*M. avium*とにかなり特異的な耐性パターンを呈した。CS 20mcg/mlの感受性検査において、*M. avium*症例では、0.1%の危険性をもって有意に感受性を有していた。一方、*M. intracellulare*症例では0.1%の危険性をもって有意に不完全耐性以上であった。即ち、両者は、逆の傾向を示した。EB 5 mcg/mlに対しては、*M. avium*は0.1%の危険性をもって有意に完全耐性を示した。しかし、*M. intracellulare*症では、一定の傾向を示さなかった。（ χ^2 検定）

【考察】結核症では、抗結核剤の感受性の成績に基づいた治療を行うが、MAC症については、耐性検査成績によるのではなく、今までの経験に基づいた治療がなされる。しかし、耐性検査を行うと上記の様な利点もある。

【結論】これらの耐性パターンを組み合わせ考慮すると*M. avium*と*M. intracellulare*をかなり効率良く鑑別出来て、それらはPCR法の成績と一致することが多かった。迅速性と厳密性を問わなければ、簡便な*M. avium*と*M. intracellulare*の一種の鑑別法となりうる可能性がある。

D-II-33

肺癌に合併した抗酸菌症：肺癌切除後の抗酸菌症診療の問題点

○田村厚久・白石裕治・林 孝二・相良勇三・福島 鼎・四元秀毅・毛利昌史（国立療養所東京病院呼吸器科） 蛇沢 晶（同病理）

【目的】肺癌に合併した抗酸菌症症例の臨床病理学的詳細を明らかにし、特に抗酸菌症診療上の問題点について検討した。

【対象と方法】過去10年間の当院の肺癌切除例の中から手術時に塗抹、培養、あるいは切除材料で抗酸菌陽性の抗酸菌症を合併していた5例を対象に、臨床像、病理所見、抗酸菌症と癌の関係や術後の経過等を解析した。

【結果】対象5例は全例男性で平均70歳、肺癌の組織型は腺癌3例、扁平上皮癌2例、病期は期3例、III期2例、癌の部位は右上葉、下葉各2例、左上葉1例であった。抗酸菌症の内訳は結核症が3例、非定型抗酸菌（*M. intracellulare*と*M. chelonae*各1例）症が2例で、その部位は癌と同一肺葉が3例、他葉が2例であった。5例中2例（同一肺葉例）ではX線画像上、抗酸菌症の存在が不明瞭であった。5例全例において、術後HREを中心とした治療が行われていた。結核症ではいずれも菌陰性化し、早期癌死の1例を除き治療終了、その後の結核症の再発がみられなかったのに対し、非定型抗酸菌症ではともに排菌が続き、さらに新陰影も出現、気管支鏡検査により1例は非定型抗酸菌症、他の1例は肺癌再発と診断された。

【考察】肺癌術後の抗酸菌症の診療において、結核症では治療終了後の肺癌再発の観察が主体となる。しかし薬物療法の効果が期待し難い非定型抗酸菌症では非定型抗酸菌症再燃と肺癌再発の両者の可能性を念頭においた対応が肝要である。

D-II-34

膿胸に合併した肺癌症例の検討

○相良勇三・福島 鼎・林 孝二・白石祐治
(国立療養所東京病院呼吸器外科) 田村厚久
(同呼吸器内科) 蛇沢 晶 (同病理)

1988年より1997年までの期間で膿胸に合併した肺癌症例に対して検討を加えた。期間内に膿胸を合併した症例は5例でこの内、検査可能であった4例を対象とした。

症例1: 68歳男性。26歳の時、左肺結核にてブロンベージ術施行。44歳の時、抜球術+胸成術施行。68歳の時、胸痛と血痰を主訴に入院。左膿胸の診断にて手術を施行したが、胸腔内よりガーゼと扁平上皮癌が発見される。切除不能の為、放射線治療を行うも術後1年半で死亡。

症例2: 68歳女性。13歳の時、左結核性胸膜炎。65歳の時、左乳癌にて手術。66歳で有癭性膿胸を発症。68歳の時、左胸膜肺全摘術を施行。術後病理標本で切除肺に2カ所カルチノイドが発見された。術後4年半の現在、非担癌生存中。

症例3: 70歳男性。28歳の時、左肺結核にて人工気胸術施行。その後、時々咯血を繰り返す。68歳の時、左出血性膿胸の診断にて入院。膿胸掻爬術後、エアブロンベージ術施行。術後2年で白血球増加、全身倦怠感出現。胸部CTにて膿胸腔の拡大を認めた。膿胸術後2年で死亡。剖検にて遺残肺より発生した肺癌と診断された。

症例4: 70歳男性。30歳の時、肺結核にて右肺上葉切除術施行。68歳の時、右膿胸入院。肺剥皮術施行。70歳の時、膿胸術後陰影に接した腫瘤様陰影を指摘され入院。細胞診にて、腺癌。胸膜肺全摘術施行。病理にて肺大細胞癌と診断。術後1年担癌生存中。

膿胸に合併した肺癌4例に検討を加えた。全例に肺結核の既往を認めた。術前に診断の得られた症例はなかった。カルチノイドの1例を除き全例、癌の再発を認めた。

結語: 慢性膿胸の診断と治療の際には、肺癌の合併及びその術前診断が困難であることを考慮する必要があると考える。

D-II-35

悪性リンパ腫に合併した結核の臨床的検討

○永井英明、立田秀生、倉島篤行、町田和子、四元秀毅、毛利昌史(国立療養所東京病院呼吸器科)、蛇澤晶(同病理科)

【目的】悪性リンパ腫患者は疾患自体あるいは治療により免疫能が低下している可能性がある。したがって、結核感染のhigh risk groupに属するが、結核を合併した症例に遭遇する機会は少ない。両者合併例についてその特徴を明らかにするために検討した。【方法】1985年から1997年の13年間に当院にて入院治療を受けた結核患者のうち、両者合併例は8例あり、これらの症例につき臨床的検討を加えた。【成績】男女比は7:1と男性が多く、結核発病時の平均年齢は 62.1 ± 12.0 才(39~75才)と高齢であった。全例non-Hodgkinリンパ腫であった。病期はI期3例、II期2例、III期1例、IV期2例であった。結核の発病が悪性リンパ腫の発病より先行した例が1例(8か月先行)、ほぼ同時が1例、悪性リンパ腫が先行した症例が6例と、悪性リンパ腫の経過中に結核を発病した症例が多かった。この6例中4例は放射線療法・化学療法中あるいは治療終了3か月以内に結核を発病しており、治療が結核発病の原因と考えられた。他の2例は胃原発の悪性リンパ腫で胃切除によりCRとなり、胃切除後45か月、72か月後にそれぞれ結核を発病しており、危険因子としては悪性リンパ腫よりも胃切が重要と考えられた。結核の家族歴ありが3例、結核の既往歴ありが2例であった。BCG歴はありが2例で他は不明であった。結核発病時の症状は、発熱7例、咳嗽・咯痰3例、息切れ1例、胸痛1例、腰痛1例、リンパ節腫脹1例であった。ツ反陰性例は2例であった。結核の学会分類では、II型が4例、III型が4例であった。1例に脊椎カリエス、流注膿瘍を認めた。7例は咯痰培養で結核菌を認め、SM耐性菌1例、INH耐性菌1例であった。結核の治療はHREあるいはHRESが行われ、全例結核は治癒したが、2例は悪性リンパ腫のため死亡した。

【考案および結論】悪性リンパ腫に合併した結核は、臨床症状、胸部X線写真、治療経過等いずれも基礎疾患のない結核と同様であり、標準治療で順調に治癒した。

D-II-36

CTガイド下経皮肺生検で結核菌 PCR 法陽性であった肺腫瘍の2例

○阿部知司 八木文子 白井泰三 佐宗春美
(静岡済生会総合病院 呼吸器内科)

(はじめに) 近年、PCR 法を用いた抗酸菌の迅速診断が普及し臨床に広く応用されているが、偽陽性、偽陰性症例の解釈をどうすべきか等の問題もある。今回我々は、CT ガイド下肺生検で得られた検体で結核菌 PCR 法偽陽性と考えられた肺腫瘍を2例経験したので報告する。

(症例1) 78歳、女性。平成4年直腸癌手術の既往あり。平成9年2月咳嗽を主訴に来院。胸部CTで左上葉S1+2に直径3cmの空洞を伴う腫瘍影を認めた。3月7日CTガイド下肺生検を施行。得られた検体では、結核菌塗抹陰性、培養陰性、結核菌PCR法陽性、細胞診class Iであった。肺結核として、HRE投与を開始。しかし腫瘍影は徐々に増大したため9月19日再びCTガイド下肺生検を施行。結核菌塗抹陰性、培養陰性、結核菌PCR法陰性、細胞診class V。直腸癌の肺転移と診断した。(症例2) 69歳、女性。昭和61年より多発性骨髄腫でcyclophosphamide50mg/dayの投与を受けていた。平成9年1月より咳嗽出現したため胸部X線撮影を行ったところ左上肺野に陰影を認めたため胸部CTを施行。縦隔リンパ節腫大と左上葉S1+2に直径4cmの腫瘍影を認めた。2月19日CTガイド下肺生検を施行。結核菌塗抹陰性、培養陰性、結核菌PCR法陽性、細胞診class V。肺小細胞癌と診断した。CBDCA+VP-16で化学療法を開始。結核菌PCR法陽性のためHR投与も行った。途中、吐気がひどく6週間でHR投与を中止。骨髄抑制をきたしたため1クールで化学療法も中止した。その後長期間にわたり白血球減少症が続いたがHR投与を中止したにもかかわらず結核の発症はなく、画像上も肺結核を示唆する所見は無かったためPCR法の結果は偽陽性と考えられた。

(まとめ) 2症例とも結核菌培養陰性、結核菌PCR法陽性の不一致例であり結果的には偽陽性と考えられた。今後肺癌の増加もありこのような不一致例に対しては画像診断を含めた総合診断が必要と考えられた。

D-II-37

外国人結核の臨床的検討

○柏木秀雄・伊部敏雄・高橋好夫(国立療養所明星病院内科)

目的: 過去12年間に治療した外国人結核例の病態、治療方法および対応を検討した。

方法: 対象、外国人結核8例(男4, 女4, 20~46才)。発症因子と免疫能、肺機能を検討し、特異例の経過を解析した。

結果: (1) 職業 単純労働3例、学生2, 芸能、飲食業2,

(2) 重症度, 重症4例(うち粟粒結核2) 中等症2, 軽症2。病型, I型1例, II型5, III2。

(3) 発症因子, 過重労働5例(深夜業3), 既感染の再発3, 過飲酒1, 食事摂取不足4。受診の遅延, 患者側3例, 医療側1, 双方1。

(4) 臨床検査, 末梢血リンパ球数, >1000, 6例, <1000, 2例。PPD皮内反応 強陽性3例, 陽性3, 陰性2。血清Alb. <3.5 g/dl 4例, 総コレステロール. <150mg/dl 5例。肺機能, VC<80% 4例, PaO₂<80 Torr 4例。

(5) 免疫能, 末梢血リンパ球サブセット(LST), T細胞<1000, 3例 CD₄細胞<800, 5, CD₈細胞<600, 4,

(6) 転帰, 治癒および軽快7例, 右上切治癒1。

(7) 副作用, RFP 3例, INH 1, KM 1, SM 1。

(8) 特異例, 症例4, 20才, 女, ジャズダンサー, III₂, 中等症。大規模遊園地施設のショウに深夜まで出演。痰中 M. tbc C(+). H.R.Sにて治療。1.5カ月後, 乳房有痛性肥大。H.R中止, PZAに変更。乳房痛減少, 6カ月後軽快帰国。症例7, 32才, 女, ホステス, II, III₂, 重症粟粒結核, 腎障害合併。痰G10号。2年前に結核を指摘されたが放置。H, R, S+ペルサンチン, ステロイドにて治療し軽快。接触者7名中, 感染者は3名(いずれも同郷者)。追跡不能。

結論: 外国人の往来が頻繁になり、結核発病者も増加している。健康管理と治療費の公費負担等の問題が生じている。

D-Ⅱ-38

「中国四国地区における在日外国人結核症例の臨床的検討」

○小橋吉博・松島敏春・河原 伸・多田敦彦・穴戸眞司・矢野修一・重藤えり子・横崎恭之・富岡治明・竹山博泰・藤田次郎・西村一孝・塩出昌弘・上田暢男・倉岡敏彦(中国四国抗酸菌症研究会)

〔目的〕中国四国地区に在住する外国人に発症した結核症例で、地域的な特徴的臨床所見が見い出せないか検討すること。〔対象と方法〕中国四国地区における10施設にアンケートを依頼し、うち6施設から各施設毎に1985年から1997年3月までに経験した在外日外国人結核と診断しえた計45例が回収された。この45例に対し、背景因子、検査所見、治療、転帰等に関して県別の地域性も考慮し、臨床的検討を行った。〔結果〕対象患者の年齢は17～64歳(平均29.1歳)、男性が19例に対し、女性は26例と女性が多く、特に岡山県では13例中12例を占めていた。出身国は、フィリピンが15例と最も多く、次いで広島県で集団感染をきたしたペルー8例、中国6例の順で、入国目的は大半が就労で、留学、結婚が次いでみられた。職業は、広島県が工員、主婦、学生が多いのに対し、岡山県では芸能プロダクション関係が大半を占めていた。発見動機は、45例中30例が発熱、咳嗽、血痰といった自覚症状で、その他は検診発見。最終診断名は肺結核37例、結核性胸膜炎8例、頸部リンパ節結核3例、脊椎カリエス1例、喉頭結核1例であった。抗酸菌検査は、塗抹、培養ともに陽性が19例、培養のみ陽性が11例、両者陰性が15例あり、耐性検査が施行できた22例中3例が1剤、3例が2剤、2例が4剤、1例が9剤の計9例(41%)に抗結核薬耐性が認められ、広島県と島根県、山口県での発症例であった。転帰は、多くの症例で国保もしくは健保が有効であったため、十分な抗結核療法が行え治癒も確認できたが、岡山県では自己負担例が多く、治癒も確認できず帰国した症例が多くみられた。〔考察〕中国四国地区の在外日外国人結核においてはアジア出身者が多くみられたが、推察していたほどの高度進展例の比率は低かった。広島県では南米出身労働者を中心とした集団発生があり、保険が有効なため、十分な抗結核療法が施行でき、治癒しえたが、岡山県ではフィリピン出身の芸能プロダクション関係を主とした女性結核が多く、保険が無効なため、抗結核療法が施行できず帰国したという対象患者の地域差が認められた。

D-Ⅱ-39

イエメンの結核対策におけるDOTS成功の要因

○下内昭・須知雅史・吉山崇・石川信克(結核予防会結核研究所)

〔目的〕イエメンの結核対策において、DOTS(直接監視下短期治療法)を4地域に導入し、治癒率を向上させたが、その成功の要因を地域別に検討し、今後どのようにDOTSを全国に拡大できるかを考察した。

〔方法〕95年9月にタイズに、96年にアデン、ホデイダ、サナアのそれぞれの都市部にDOTSが導入された。即ち、新登録塗抹陽性患者に対して、短期治療法として、最初の2ヶ月間、休日を除いて、毎日、結核センターあるいは診療所に通院して、INH,RFP,PZA,SM(E)の投与を保健スタッフから受ける。その後の6ヶ月は毎月1回、通院して、INH,THを受け取り、毎日、自宅内で服する。2ヶ月後に塗抹陰性になる率を、「塗抹陰性化率」とし、治療が完了し、塗抹が陰性であれば「治癒」とする。

〔結果〕タイズでは、95年の治癒率の55.2%(239/433)から、96年は、60.0%(245/409)とやや改善した。アデンでは53.0%(202/381)が79.8%(91/114)、ホデイダでは、52.3%(495/947)から85.4%(35/41)と大幅に改善した。2ヶ月後の塗抹陰性化率は、95年は実施されず、96年では、タイズ:84.8%(210/248)、アデン:89.2%(107/120)、ホデイダ:81.5%(194/238)、サナア:78.3%(90/115)とサナア以外いずれも高い値を達成した。

〔考察〕各地域のDOTS成功の要因を検討した。アデンは、一人の保健従事者を治療中断者のフォローアップ専任とし、治療再開に成功すれば報酬が受けられる。ホデイダでは、各診療所に訪問看護婦が3人ずつ常駐し、治療中断者のフォローアップが十分なされている。タイズでは、農村部からの患者が多く最初の2ヶ月は、入院あるいは市内から通っているが、それ以後は、帰郷し、地域で治療を受けられず、治癒率が下がった。サナアでは、2ヶ月以内から治療中断者が多く出た。その原因は、比較的遠い場所から通っている者に最初の2ヶ月間も週1回の通院を認めており、自宅での治療の監督が十分なされていないからである。