

〈特 別 講 演〉

I. 21世紀の日本の医療を考える

(自治医科大学学長) 高 久 史 麿

[4月15日(木) 11:15~12:05 A会場]

座長 (自治医科大学呼吸器内科) 北 村 諭

II. 本邦における結核症の現状と課題—予防, 診断および治療—

(財団法人結核予防会) 青 木 正 和

[4月16日(金) 11:15~12:05 A会場]

座長 (国立療養所東埼玉病院) 青 柳 昭 雄

特別講演 I

21世紀の日本の医療を考える

高久 史麿 自治医科大学 学長

21世紀の我が国の医療を考えるとときまづ問題になる事は、より多くの高度先進医療技術の医療の現場への導入、高齢患者の増加、患者の権利の要求の増大であり、これらの問題の増加は、当然国民総医療費の増加を伴ってくると考えられる。

高度先進医療の医療の現場への導入が如何に急速に行われているかは、昭和60年に発足した新しい医療技術を用いる保険給付以外の診療を患者の負担で行う事を認めた高度先進医療制度によって現在までに81の施設で53の新しい医療技術の導入が行われている事(平成10年7月1日現在)からも明らかである。

新しい医療技術の導入が様々な生命倫理の問題を提起する事は、脳死患者からの移植の問題の我が国における検討の経緯から見ても明らかである。このほか、生殖補助、出生前診断など、人の生殖に関わる医療技術、遺伝子診断、遺伝子治療などのDNA導入の医療への応用等が同じ様に様々な生命倫理の問題を提起する事は、非配偶者間の生殖細胞による体外受精やヒトクローン人間の作成の可能性などが、最近の我が国のメディアの大きな話題になった事によっても示されている。生命倫理の問題に関連して生殖医療やDNA操作に関連する医療技術を法律で規制しようと言う考えが我が国の一部の法律関係の方々から聞かれる。しかしながら現在の脳死移植法案の成立の過程、内容、成立後の経過をみて、我が国で上述の様な医療技術を法律で規制する事には非常に危惧の念を抱いており、国のガイドラインの様な形で規制すべきだと言う考えられる。

高齢患者の増加、それに伴う医療費の増加の問題は、今までも数多く議論されてきた。高齢者のみを対象とした医療保険制度の創設なども提案されている。しかし2000年に始まる介護保険制度が、どの様に有効に機能するのかが、この問題に大きく関係してくるであろう。

今後の我が国の医療の中で、患者の権利を求める声は今後益々大きくなる事が十分に予想される。Informed consentは医療の現場のパスワードになっているし、患者の権利法を制定しようと言う動きもある。一方、一般の人達の医学・医療への関心も

高く、我が国では多くのメディアが医学・医療の問題を日常的に取り上げているが、informed consentを得るために医師が説明する場合、その内容が十分な医学的根拠に基づくものでなければ患者が納得しないと考えられる。又後日裁判になった場合でも科学的な根拠のない医療を行っていると、医療側は不利な立場に立たされる事が予想される。このような問題に対する対応の一つとして最近言われているのが、evidence based medicine (EBM)という考え方である。既に欧米では、この考えに基づいてメタアナリシスの結果が数多く報告され、医療の現場で利用されており、我が国でもEBMに基づく治療ガイドラインの作製が行われようとしている。EBMは従来個々の医師の個人的な経験に基づいて行われる事の多かった医療に、科学的な根拠を与えようとするものである。我が国の臨床医学研究では、病態の解明などの分野では優れた研究が数多く発表されているが、治療薬の評価、治療法の比較などに関するレベルの高い論文が少ないと言われてきた。EBMを推進するためには、質の高い臨床疫学的な研究が是非必要であり、我が国で今後その様な臨床医学研究をより一層推進する必要がある事を強調したい。

我が国の今後の医療に関連して述べてきた一連の方向は、いずれも今後医療費のより一層の増加を伴う可能性を示している。従って、21世紀の医療を考えると、その費用を如何にして賄うかが大きな課題である。厚生省、与党協議会、日本医師会から出された医療保険制度改革案では、定額制のより広い導入が提唱されている。しかし定額制の典型的な例と言えるアメリカのHMO制度に関しては医療者、患者の両方から様々な苦情が寄せられている事は周知の通りである。21世紀に我が国がどの様な医療体制を築き、その為の費用を国民がどの様にして負担していくのか、この問題に関して国民的な議論が必要であろう。

特別講演Ⅱ

本邦における結核症の現状と課題
— 予防、診断 および 治療 —

青木 正和 (結核予防会)

1. わが国の結核の現状

戦後順調に減少を続けてきたわが国の結核は、1997年に初めて増加した。増加と言っても新登録患者は243人増えただけなので、偶然変動の可能性が大きい。しかし、最近のわが国の結核まん延状況を見る時、次の諸点に注意しなければならない。即ち、①結核罹患率減少の鈍化は既に20年続いている。②50歳以上の中高齢者の結核罹患率は欧米の4~6倍も高く、全年齢の罹患率でも先進国では最下位グループに属している。③塗抹陽性肺結核罹患率は1980年以来微増を続けている。1997年には前年に比し932人(6.2%)増加し、しかも1975年に菌陽性罹患率統計が取られ始めてから最高の値となっている。④鈍化あるいは微増は、都市、農村、罹患率の高い地域、低い地域の何処でも認められ、⑤さらに地域格差は依然として解消せず、新たに罹患率の減少が特に鈍くなった地域も出てきているなどである。

2. 鈍化または微増の原因

①最大の理由は、戦前、戦中、戦直後の著しく高かった結核まん延状況と、当時結核感染を受けた人達の余命が延長し、わが国の人口構成が急速に高齢化したことにあることは間違いない。しかし、②20~29歳の塗抹陽性罹患率が最近20年間殆ど不変で、年間減少率は0.93%に過ぎないこと、これらの患者の大部分は最近感染し発病したものであることを考えると、わが国では感染危険率の減少が1980年以後1%未満と極めて遅くなっていると考えねばならない。③都道府県別地域格差とその順位変動をみると、過去のまん延状況と高齢化率、および、都市化と感染危険率の減少鈍化、の2要因が大きく働いていると考えられる。

3. 結核対策見直しの必要性

上述の結核疫学像の変貌と、事業所や病院での集団感染の多発、コンプロマイズド・ホストの結核の増加、非結核性抗酸菌症の増加などを考え、さらに最近20年間回復の兆しを見せないまま結核減少の鈍

化が続いていることを考えると、1980年頃まで極めて有効に働き世界一の減少速度を誇ってきた従来の対策は、最近では以前ほど有効に働かなくなった可能性も考えなくてはならない。

この場合重要なことは、地域格差が非常に大きいこと、地域により疫学的特徴が異なっていることである。従来の全国一律の対策から、罹患率の段階に応じ、地域の特性に合致させて重点を置いた対策に改めることが求められる。

4. 結核予防の問題

今後わが国で集団的に行う結核予防対策として、BCG接種は感染危険率が低いことから大きなインパクトは期待出来ず、化学予防は高危険群選定の困難さなどから大きな効果は望めない。BCG再接種が初回接種と同等の予防効果を与えると仮定しても、BCG接種で20~29歳の新発生患者1人の発生を防ぐには約1万人に接種しなければならないし、化学予防も「世界最大の規模で菌陰性肺結核例に化学療法(化学予防)を行ってきた(Dr.Enarson.D)」のに、塗抹陽性肺結核罹患率が最近20年間減少していないことを考えると、これより発病のリスクが低い者に集団的に化学予防を行っても患者が減るとは考え難いからである。新しい技術開発がない限り、集団的に一挙に発病を防ぐことは難しい。

これに対し、新たに感染した者の発病のリスクは極めて高いので、家族検診や集団感染時に感染が明らかになった者に対する化学予防など、個別のアプローチは今後ますます重要になる。

5. 結核の診断上の問題

抗酸菌の核酸診断法など、最近約10年間の細菌学的診断法の進歩は誠に目覚ましいものであった。これらの進歩は今後結核病学のあらゆる分野に大きなインパクトを与えると考えられる。

これとは別に、検査例中の結核の頻度が低くなると、各種の検査で陽性予測値が低下し、菌検査での「偽陽性」の問題が大きくなる。今後は、ツベルク

リン反応検査、各種の抗酸菌検査、X線検査などそれぞれの検査法の感度、特異度を従来以上に考慮しながら診断を進めることが求められる。例えば、BCG接種が行われていないでもツ反応の感度、特異度はそれぞれ94%、91%と報告されている。BCG既接種者ではこれらの値はずっと低いのである。

結核の診断では菌検査が重要であるが、検査の際の cross-contamination による偽陽性にもさらに注意することが今後求められる。特に、「塗抹陰性、培養1回のみ陽性 (Smear negative, one positive, SNOP)」例では偽陽性率が極めて高く、SNOP 例の55%が偽陽性だったという報告がある程だからである。SNOP 例で菌数が少ないとき、RFLP パターンが一致する時には特に注意が必要である。

診断の遅れを無くすと共に、過剰診断を少なくすることは困難な問題であるが、避けて通れない問題である。新しい技術の進歩が待たれることは勿論であるが、一つの検査に頼らず、総合的に診断を進めることが求められる。

6. 結核治療の問題点

1991年1月から93年12月までの3年間に46道府県、11市に登録された29,907例の9ヶ月までのコホート分析の結果では、治療成功80.9%、失敗5.0%、中断3.6%、死亡10.6%で、失敗、中断を合わせると8.5%にのぼること、死亡が10.6% (内結核死4.2%)

と高率であることが注目された。化学療法の進歩で治療が安易に考えられ勝ちであるが、実際にはなお多くの問題が残されているのである。

結核治療での最大の問題として、理論と実際との乖離、例外的事例への対応、わが国独自の方法への再評価の3つの問題が挙げられるであろう。例外的事例には、治療失敗例、脱落例、副作用での服薬困難、いわゆる good chronics の問題など種々な問題がある。わが国独自の方法の中には、入院長期化の問題や結核患者の部屋単位の収容の問題などが含まれる。

7. 結びに

戦後の著しい結核蔓延からの脱却と化学療法的光辉しい発展のため、多くの未解決の問題が隠されてしまった。再感染発病の頻度や条件、内因性再燃の要因、特に老人結核の発病要因など問題は多い。何れも免疫学的な解明が期待される。一方、薬剤耐性のDNA診断、ツ反応に代わる感染の診断法、新ワクチンの開発、さらに、より短期の治療法、分裂を殆ど休止した菌に有効な薬の開発など、基礎的研究に期待するところも大きい。

感染危険率の減少速度の鈍化で、わが国の結核根絶は2060年よりさらに遅れるだろう。結核の根絶はまだまだなのである。

〈招待講演〉

TUBERCULOSIS : Recent progress in basic immunity
and vaccine development

(Colorado State University) Ian M. Orme

[4月16日(金) 14:10~15:00 A会場]

座長 (喫煙科学研究財団理事長) 本間日臣

招待講演

TUBERCULOSIS: Recent progress in basic immunity
and vaccine development.Ian M. Orme, Ph.D.
Colorado State University

Tuberculosis continues to be the most prevalent cause of death from an infectious agent globally, and its interaction with HIV is having devastating effects, particularly in Sub-Saharan Africa. Over the past decade, my laboratory has developed small animal models of pulmonary infection, which have revealed new information regarding the nature of acquired immunity, and subsequent immunopathology, in the lungs. We propose that cell mediated immunity comprises two separate elements; protective immunity, driven by IL-12 and IFN γ ; and DTH, mediated by TNF and driven by chemokines. The generation of a CD4 response is critical to both processes, but other cells are also involved in the overall control of the infection. These include gamma delta T cells, which we believe control the inflammatory influx of cells; CD4+NK cells, which may play a role in focussing lymphocytes into lung granulomas; and CD8 T cells, which play a currently undefined role after initial expression of immunity and establishment of chronic disease in the lungs has ensued. Complex interactions between these populations of cells appear to control the influx of mediator cells into the lungs and then focus them at sites of infection. Prior to adequate expression of protective immunity the correct expression of chemokine and adhesion molecules is critical. A better understanding of these processes will hopefully in turn lead to better vaccine design; in this regard, I will conclude this presentation with a brief report on the progress of the NIH tuberculosis vaccine screening program.

〈会 長 講 演〉

急性肺損傷の病態と治療をめぐって

(自治医科大学呼吸器内科) 北 村 論

【4月16日(金) 13:40~14:10 A会場】

座長(東京通信病院) 原 澤 道 美

急性肺損傷の病態と治療をめぐって

北 村 諭 (自治医科大学呼吸器内科)

これは演者の持論であるが、良性肺腫瘍、肺形成異常、過換気症候群などの異常呼吸、原発性肺癌それ自体を除外すれば、種々の肺疾患およびそれに付随して起こる肺病変は、基本的にはacute lung injuryである。その典型的なものとして、吸引性肺炎、各種細菌性・ウイルス性肺炎、ARDS、間質性肺炎の急性悪化などがある。これに対して、慢性気管支炎、肺気腫、肺線維症などは、chronic lung injuryである。一方、気管支喘息のLAR（遅延型喘息反応）は、気管支収縮のみではなく、気管支粘膜の炎症性浮腫がその病態の主体となっており、これもやはりacute lung injuryといえよう。

では、どのような病態がacute lung injuryを引き起こすのだろうか。その原因としては、例えば吸引性の肺障害、肺炎（細菌性、真菌性、ウイルス性）、有毒ガス吸引、肺血栓・塞栓症など多彩である。生理学的変化としては、肺のコンプライアンスの低下、ガス交換障害、肺血管抵抗増大、気道抵抗増大がみられる。病理所見としては、BAL液中に多形核白血球が多量にみられ、蛋白質を多く含み、肺胞が赤血球、好中球、マクロファージ、セルフラグメントなどを含む液で満たされることなどが特徴的である。

ARDSで死亡した患者の解剖検肺組織やARDS症例のBAL所見から、肺内への好中球の著明な流入が確認されている。これらの所見から、好中球から産生される物質が、ARDSの病態の発症・進展に重要な役割を演じているとする仮説が支持される。このようなacute lung injuryの初期には、肺内の種々な細胞から好中球に対する走化性物質が産生・放出される。これらの走化性物質は主として肺胞マクロファージから産生・放出されるが、その主要なものはインターロイキン1 (IL-1)、IL-8、tumor necrosis factor alpha (TNF- α)、platelet-derived growth factor (PDGF)、platelet activating factor (PAF) である。一方、肺胞上皮細胞もPDGF、IL-8、リポキシゲナーゼ代謝産物を産生する。また、血管内皮細胞はIL-8やIL-1を産生

する。このように、肺の種々の細胞から産生・放出されるさまざまな走化性物質が全身循環から肺血管床へと好中球を集積させる。肺血管床に集積した好中球は、種々のadhesion moleculeの作用を介して肺毛細血管壁に接着する。接着した好中球からは、ロイコトリエンB4 (LTB4)、エラスターゼ、PAF、O₂ラジカルなどが産生・放出され、これらが肺組織を破壊する。この際に放出されたLTB4、PAFなどのメディエーターが、さらに好中球を肺に呼び寄せるといった悪循環が成立することになる。

活性酸素にはfinal mediatorとしての組織傷害、抗細菌・抗ウイルス作用の他に、second messengerとしての作用のあることが解明された。TNF α を例にとると、TNF α が受容体に結合してreactive oxygen intermediatesを産生し、これがNF- κ B経路にsecond messengerとして作用し、ICAM-1やサイトカインを産生・放出する。

N-acetyl cystein(NAC)はムコフィリンという商品名で、以前から去痰剤として使用されてきた吸入剤である。近年、NACに新しい薬理作用のあることが解明されてきた。ラットの肺胞マクロファージをLPSで刺激すると、TNF α が産生されるが、NACで前処理することにより、TNF α 産生が有意に抑制される。同様にグルタチオンも肺胞マクロファージからのTNF α 産生を抑制する。また培養TNF α 刺激によるヒト気管支上皮細胞からのIL-8産生、ICAM-1の発現も、10mM以上の濃度のNACで有意に抑制された。

特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonia:IIP) は、原因不明の予後不良の疾患であり、本症の急性悪化も急性肺損傷と考えられる。未知の刺激がTリンパ球と肺胞マクロファージに加わり、線維化が進行する一方で、肺胞マクロファージから産生・放出されるIL-1やTNF α により血管内皮細胞に接着分子が発現され、最終的には好中球からエラスターゼ、オキシダントが産生・放出されて肺組織の損傷が惹起される。

近年、好中球エラスターゼ阻害剤が開発され、全

国の40施設により二重盲検試験が実施された。IIPの急性悪化症例78例を解析対象としたが、78例中75例はステロイドパルス療法が施行されている。placebo(P)群27例、low dose(L)群(0.05mg/kg/hr)26例、high dose(H)群(0.20mg/kg/hr)35例の3群よりなる。

全般改善度には有意差は認められなかったが、H群で高い傾向がみられた。血液ガス改善所見では、P群に比し、L群、H群で高値を示す傾向がみられた。しかし、 PaO_2/FiO_2 でみるとH群で有意な改善が認められた。血中エラスターゼ値が ~ 200 ng/ml、 $201\sim 300$ ng/ml、 301 ng/ml \sim の3群に分けてみると、 300 ng/ml以上の群でH群の死亡率が低い傾向がみられた。以上の結果より、好中球エラスターゼ阻害剤はIIPの急性悪化に有効である可能性が示唆された。

第II相試験で、14日間静脈内持続投与での有効性および安全性が確認され、至適投与量は1時間当たり 0.20 mg/kgと確定されたので、今回、IIP急性増悪患者を対象に、 0.20 mg/kg/時間での有効性、安全性および有用性について検討した。総症例34例のうち、解析対象例は28例であった。その結果、全般改善度の改善率は25.9%であった。呼吸困難度、息切れ、乾性咳では28日後に有意な改善を認めた。血液ガス検査所見では PaO_2/FiO_2 が28日後に有意に改善した。投与開始から3ヵ月後の生存率は33.3% (9/27例)であり、18例が死亡した。今回の試験はオープン試験であり対照群がないため、明確なことは言えないが、投与期間中、すなわち1ヵ月後までの生存率は63.0% (17/27例)であり、10例の死亡にとどまったことは本剤の有効性を示唆するものと

思われた。因に、IIPの急性増悪例の死亡率は増悪後1ヵ月以内に65.7%、3ヵ月以内に94.3%との報告がある。したがって、本薬はIIPの急性増悪時の治療薬の一つとなり得ることが示唆された。

演者らは、IIPの慢性型にNACの吸入療法を試みた。その背景として、IIP患者においては気道炎症細胞からの活性酸素産生が亢進しており、主要なantioxidantである気道上皮被覆液中のGSH濃度が低下していることが指摘されている。そこでBAL液中のGSH量を測定してみると、健常者に比し、IIP、膠原病性間質性肺炎症例で有意な低下を示していた。NACはGSHの前駆体であり、GSH増加作用を有し、glutathione redox cycleを介してantioxidantとして作用している。

そこで、慢性型IIP9症例(男性5例、女性4例)にNAC(352.4mg \times 2日)を超音波ネブライザーを用い吸入させ、吸入前および吸入2週間後に誘発喀痰を採取し、喀痰中GSH濃度を測定した。GSHは、健常者(平均 $250\mu M$)に比し、IIP症例では平均 $100\mu M$ と有意な低値を示していた。GSH連日吸入2週間後には、誘発喀痰中のGSH値は平均 $250\mu M$ と有意な上昇を示した。また9例中1例で2週間後に胸部X線とCT所見上で明らかな改善を認めた。以上の結果より、IIP症例で低下したGSH濃度をNAC吸入により補充し得たことにより、有用な治療法となる可能性が示唆された。

急性肺損傷に関与する物質は数多くあるが、やはり、プロテアーゼとoxygen radicalsが最も重要と考えられる。近年、此の両者に有効な薬物が開発されており、本症の病態解明の進歩とあいまって、近い将来に有効な治療法が確立されるものと確信している。

〈今村賞受賞記念講演〉

小児結核の予防と治療に関する研究

(大阪府立羽曳野病院小児科) 高 松 勇

[4月16日(金) 13:20~13:40 A会場]

座長(国立療養所千葉東病院) 山 岸 文 雄

小児結核の予防と治療に関する研究

高松 勇 (大阪府立羽曳野病院小児科)

90年代に入り、大阪では母子の結核死が2組存在し、また、予後不良の乳幼児の結核性髄膜炎が未だ跡を絶っておらず、結核対策上憂慮すべき状態が続いている。また、医療者の結核への関心の低下から、診断の遅れ、不適切な治療、集団発生につながる事例も少なからず存在し、小児結核への関心を喚起する必要がある。当科は大阪府下で感染性結核小児を収容し得るほとんど唯一の施設であるが、最近22年間に当科で診療した結核患児394例の診療経験と大阪地区におけるBCG早期接種キャンペーンの経験から小児結核の治療と予防上の問題点を検討した。

小児結核の診断:胸部X線とツ反が主要な診断手段であるが、まず感染源の確認が必要で当科症例では3/4に確認が可能で、両親や祖父母等の身近な親族が大多数であった。ツ反は肺結核患者では通常陽性を示すが、乳幼児の肺結核である初期肺結核症では、慢性肺結核症よりツ反は有意に小さく、髄膜炎ではさらに小さい。ツ反陰性の場合には必ずしも未感染を意味せず、前アレルギー期や髄膜炎や胸膜炎での減弱も考慮しなければならない。初診時の喀痰、胃液、胸水、胸膜の菌検査で、結核菌が証明されたのは、初期肺結核症で32.5%、慢性肺結核症で49.3%、胸膜炎で22.2%であった。小児においても治療に先立ち菌の分離に必要な検体を取るよう努力しなければならない。胸部X線所見は、縦隔や肺門リンパ節の腫脹、初感染巣の石灰化などが特徴的所見である。BCG接種歴は病歴聴取時に母子手帳などで直接確認し、BCG接種による獲得免疫の程度を考慮することが必要である。実際にBCG接種歴を有する者は慢性肺結核症や胸膜炎では約半数であったが、初期肺結核症では10%程度に過ぎなかった。乳幼児、とりわけ0歳、1歳は発病リスクが大きく、発病した場合重症化しやすいことの配慮が必要である。

肺結核の短期治療:INH(H)、RFP(R)、PZA(Z)を用いた小児肺結核の6カ月治療が小児科領域においても世界の標準的薬療法となっている。当科では1992年から小児肺結核の治療法として初期2カ月のHRZ連日、残り4カ月のHR連日の6カ月治療を取り入れている。現在までの症例は約40例であるが、うち治療完了者は全例治癒を認めており、投薬を中止せざるを得ない肝機能障害を示すことは

少ない。初期肺結核症では患児の菌陽性率は低いが、感染源発見率が極めて高く、治療の細菌学的評価のために、感染源の特定とその菌の感受性情報の入手努力が要請される。

結核性髄膜炎の治療:抗結核化学療法の進歩によって、死亡率は改善したが、後遺症を残さずに治癒する率は過去に比べて決して改善したとはいえない。我々が経験した28例中8例(29%)に中枢神経後遺症を残し、5例(18%)が死亡している。強調されるべきは予防であり、乳児期早期におけるBCG接種が重要である。治療では、米国小児科学会感染症委員会の勧告は、HRZ、SMの4剤併用療法2ヶ月+HR10ヶ月、合計12ヶ月の治療を勧めている。我々も原則的にこの方式を採用し、4剤による初期治療期間を2ヶ月、または髄液細胞数が $30/\text{mm}^3$ 以下に改善の、いずれか長い方にしている。

小児結核の予防上の要点:小児結核の根絶に重要なことは、第1に、成人結核患者発見時に遅滞なく適切な接触者検診を実施し、感染小児の早期発見と適切な化学予防による発病予防である。化学予防の実施に際しては、適応者の選択基準を機械的にあてはめることなく、各症例毎に感染機会、ツ反の大きさ、BCG接種状況、年齢などを参考にして個別的に発病の危険性を判定していくことが必要である。接触者検診では重点目標は、感染小児を早期に発見し化学予防を実施することであるが、乳幼児では、感染源発見後即刻の一次検診と2カ月目の二次検診の2本立て検診の実施が大切である。第2に、全身性結核の予防のための乳児期のBCG早期接種である。我々の早期接種キャンペーンの経験では行政の積極的介入で府下の0歳児接種率はX年で70%から90%に上昇した。また、保育所等の集団生活を開始する前にBCG接種を終了しておくことも必要である。一方、初回BCG接種の技術評価はほとんど実施されておらず評価が必要であるが、今後、再接種の検討が進み初回接種の比重が高まってくる中、重要となってきている。第3に、多剤耐性菌による髄膜炎をはじめ、初回耐性例が少なからずみられ、耐性菌に対する感染防止策が必要である。これらのことは、単に臨床的努力だけでなく、行政的取り組みを必要とする問題が多く、積極的な行政の取り組みが求められる。

〈シンポジウム〉

4月15日(木) A会場

Ⅲ．結核症の発症要因・増悪要因 [9:15 ~ 11:15]

- 座長(国立療養所刀根山病内) 小倉 剛
座長 (長崎大医第二内) 河野 茂
1. 細菌学的にみた結核の発症と増悪の要因
(長崎大医第2内) 朝野 和典
 2. 生体防御からみた結核の発症と増悪の要因
(琉球大医第一内) 川上 和義
 3. 結核の発症と増悪に関する臨床的要因 a. 幼小児, 若年者
(大阪府立羽曳野病小児) 高松 勇
 4. 結核の発症と増悪に関する臨床的要因 b. 中高齢者
(国立療養所刀根山病内) 中川 勝
 5. 免疫不全, 特に HIV 感染者からの結核の発症と予後
(国立療養所東京病呼吸器) 永井 英明
 6. 最近の結核の社会医学的特徴と展望
(結核予防会結核研) 大森 正子

I．呼吸器疾患への内視鏡的アプローチ [14:30 ~ 16:50]

- 座長 (京都大呼吸器外) 人見 滋樹
座長 (自治医科大呼吸器内) 石井 芳樹
1. 経気管支吸引針生検
(神戸市立中央市民病呼吸器内) 岡崎 美樹
 2. 新生児・幼児の気管支鏡
(京都大呼吸器外) ○長谷川誠紀, 和田洋巳, 人見滋樹
 3. 呼吸器疾患における気管支腔内超音波断層法 (Endobronchial Ultrasonography, EBUS) の有用性
(岩国みなみ病外) ○栗本 典昭, 村山正毅, 森田克彦, 魚本昌志, 永野克二, (県立広島病病理) 西阪隆
 4. 蛍光気管支内視鏡 LIFE Lung System による気道病変の診断成績
(東北大加齢医学研呼吸器再建研究分野) ○佐藤 雅美, 箕輪宗生, 桜田晃, 岡田克典, 高橋博人, 松村輔二, 佐川元保, 小野貞文, 谷田達男, 近藤丘, 藤村重文
 5. 局所麻酔下胸腔鏡検査の有用性
(自治医科大呼吸器内) ○石井 芳樹, 北村諭
 6. 呼吸器疾患における内視鏡の役割-縦隔鏡検査の有用性-
(京都桂病呼吸器センター) ○桑原 正喜, 松原義人, 佐藤寿彦, 岩切章太郎, 寺本晃治, 佐原寿史, 尾崎良智, 片倉浩理, 岡崎強, 塙健, 松井輝夫, 畠中陸郎, 船津武志, 池田貞雄

〈ミニシンポジウム〉

4月15日(木) B会場

医療関係者の結核院内感染予防対策-看護の立場から- [13:20 ~ 14:40]

座長 (結核予防会結核研) 山下 武子

シンポジウムⅢ

結核症の発症要因・増悪要因

小倉 剛 (国立療養所刀根山病院 内科)

河野 茂 (長崎大学医学部 第二内科)

結核症が発症, 増悪するには, 菌自身の細菌学的な特性や感染者の生物学的条件は勿論のこと, 社会的な環境が大きく影響することは容易に推察出来る。確かに, 最近の生物科学の進歩は感染から発症に至る過程での細胞, 分子, 遺伝子機構を次々に明らかにしている。しかし, 国内においても大都市の一部で特に罹患率が高い背景には, 社会的要因が発症や増悪に大きく影響することを示唆している。本シンポジウムでは, 結核の発症と増悪に関わる要因を幅広い視野から捉えようとするのが目的である。

先ず, 細胞内に達した結核菌は肺胞マクロファージによって貪食されて細胞内感染が成立するが, 宿主の細胞性免疫が活性化されると感染の進展が阻止される。その間, 結核菌の活性酸素処理酵素, カタラーゼ, コードファクター, 細胞壁成分の合成能やそれによるマクロファージからのサイトカイン産生など様々な菌体自身の生物学的因子が病原性を修飾する。勿論, これら因子の生体内での活性発現は宿主細胞と密接に関連しており, 今回は特に菌の virulence と肺胞マクロファージのアポトーシス誘導能との関連や TNF- α の影響が報告される。

結核菌に対する細胞性免疫に関して近年注目されているのは, Th₁ 細胞の分化を増強する IL12 と 18 の役割である。今回は, ステロイド, 抗 CD4 抗体を投与したマウス, 膜結合型 CD4 欠損マウス, IL-12 や IL-18 の遺伝子欠損マウスで見られた IFN- γ の低下を伴った結核感染の防御能の低下について, 増悪要因の面から解析が行われる。

臨床的には, 結核の発症は年齢によって違い, 様々な背景因子が関わっている。まず, 幼少児, 若年者では, 感染側の排菌状況, 感染者側の年齢階級別の発病と重症化のリスクが論じられ, ツ反応強度や BCG 接種, 化学予防, 栄養状態などの影響についても紹介される。

高い罹病率が問題になっている高齢者を含む成人については, 6ヶ月以上排菌陽性の難治患者を対象に, 非難治群との間で, 年齢階級, 性, 生活習慣, 職業, 地域, 合併症, 診療遅延の面から増悪に影響する因子が検討される。

結核に対する生体の生物学的な抵抗性の低下が最も端的に現れるのは HIV 感染者であり, 今回は, 感染者の結核発症とその背景因子としての免疫不全の細胞, 分子学的病態が紹介され, それらが病理, 診断, 治療の面に如何なる特徴を示し, 我々がどの様に対処すべきかについても報告される。

現在, 国際的にも警戒されている結核の再興には, 個人的な要因に加え社会的な要因を無視しては完全な対策を講ずることは出来ない。そこで, 最後に, 最近の結核増加の社会的要因について, その現状分析, 患者と医療側の診療状況として受診と診断の遅れ, 未届, 未発見患者などの面から巨視的, 社会医学的な課題を提起して頂く。

以上の各演者の発表によって, 感染症としての結核に対する遺伝子から社会環境までを網羅した今後の研究課題が明らかにされることが大いに期待されるが, シンポジウムで示された研究対象が広く, フロアーからの幅広い活発な討議が望まれる。

シ III-1

細菌学的にみた結核の発症と増悪の要因

朝野 和典 (長崎大学第2内科)

結核菌は空気感染としてヒトに感染し、胸膜直下の肺胞領域で本来ヒトの肺における感染免疫の最初の防御線である肺胞マクロファージをその宿主とし感染を成立させる。貪食された菌はマクロファージ内で増殖を開始するが、一方、この時期になると生体側の細胞性免疫が活発となり、通常感染の進展は阻止される。しかしながら、宿主の免疫能が低下した状態や、菌の毒力が強い場合には菌はさらに増殖を続け、最終的に結核症へと進展する。このような菌側の因子としては上述した毒力、すなわち病原性によって宿主細胞による殺菌機構を逃れるのみならず、宿主細胞に積極的に働きかけて、増殖を行う機序も考えられている。

結核菌の病原因子は単一ではなく、複数の因子が関与していると考えられており、すでに幾つかの因子およびそれに関連する遺伝子も明らかとなっている。結核菌の宿主細胞への結合能を左右する因子と考えられているものにファイブロネクチン結合蛋白が報告されており、また、貪食細胞の殺菌機構に対抗する因子も病原性因子であるとされている。その中には、活性酸素を処理する酵素であるスーパーオキシド・ディスムターゼがあり、これを司る遺伝子もSOD遺伝子としてクローン化されている。さらに、これに関連して菌のカタラーゼ活性も病原性に関与していると考えられており、この活性が消失ないし低下している結核菌は病原性が低下しているとする報告がある。このカタラーゼ活性を司る遺伝子はcatalase peroxidase 遺伝子(*KatG*)であり、同時にイソニアジド (INH)耐性化にもこの遺伝子が関与している。一方、細胞壁合成能も病原性因子の一つとされており、また、結核菌の細胞壁の糖脂質であるコードファクターも病原性因子と考えられている。さらに、細胞内増殖菌の殺菌因子として作用するNOに対する抵抗性も病原因子のひとつとされている。以上のほかにも、結核菌の病原性に関与する遺伝子や因子が数々報告されているが、実際に決定的となるものは現時点では明らかでない。お

そらく、それぞれの因子がお互いに絡み合いながら結核菌の病原性を決定しているものと考えられる。

このような病原因子が正常のマクロファージの殺菌を巧妙にエスケープして、細胞内で増殖する。いわゆる宿主細胞への受動的な病原因子の発現といえる。

一方、慢性炎症を持続させるためには、宿主細胞への能動的作用も存在することが予測される。近年、結核菌の最初の感染の場である肺胞マクロファージが結核菌の感染によりアポトーシスを起こしているという報告がされている。肺胞マクロファージがアポトーシスを起こすことにより、結核菌の肺胞マクロファージ内での増殖能が抑制され、さらに菌そのものが肺胞マクロファージ内に封入されてしまい、それ以上の感染の波及が防がれる。つまり、生体にとって有利に働いている可能性があると考えられている。実際に、結核菌のvirulent株であるH37Rvとavirulent株であるH37Raを用い、菌の肺胞マクロファージに対するアポトーシスの誘導能を比較し、H37Raがより強いアポトーシス誘導能を有していたとの報告もある。さらにその誘導能に炎症性サイトカインであるTNF- α が密接に関与していた報告しているが、今後、更なる検討の余地があると思われる。

今回、我々はこのような結核菌の細胞内増殖におけるヒト由来の単球系とリンパ球系のcell lineを用い、virulent株H37Rvとavirulent株H37Raに対する免疫応答の相違とアポトーシスの関係をflowcytometerにて解析し、結核菌の病原性因子の一つである可能性について検討したので報告する。

また、増悪の因子として最も重要な因子は、抗結核薬耐性の獲得である。現在までのところ、各種の抗結核薬に対する点突然変異による耐性の獲得が知られており、これらに対する迅速診断法が可能となっている。

シ III-2

生体防御からみた結核の発症と増悪の要因

川上和義 (琉球大学医学部第一内科)

結核菌は食細胞による殺菌に対してエスケープ機構を有しておりマクロファージに貪食された後も食胞内で盛んに増殖を続ける。このため好中球や液性免疫による防御機構に抵抗性を示し、細胞性免疫が中心的な役割を果たす。この細胞性免疫の成立には古くからCD4+T細胞の重要性が明らかにされており、中でも特にインターフェロン(IFN)- γ を産生するTh1細胞が重要である。逆にインターロイキン(IL)-4やIL-10を産生するTh2細胞はTh1細胞による感染防御を抑制する方向に働き、両者のバランスが感染に対する感受性を決定する。さらに、Th1細胞はナイーブT細胞から分化する際にマクロファージから分泌されるIL-12を必要とする。最近発見されたIL-18はこの反応を増強することも知られている。また、CD8+T細胞の結核感染防御における重要性も動物実験などから明らかにされており、細胞傷害性T細胞として感染細胞の破壊に関わっているものと考えられる。さらに近年ではCD8+T細胞がTh1サイトカインの産生細胞として機能している可能性も報告されている。

このように結核菌に対する宿主側の感染防御機構がわかってくるにつれて、逆に結核の発症機構や増悪要因も明確になってきた。これらの機構のどれか一つでも欠けると菌の排除がうまくゆかず発症、増悪に結びついていく。その顕著な例として、マクロファージからのIL-12産生に障害のある家系やIL-12受容体に異常のある家系が見いだされており、このような家系では非定型抗酸菌に対して感受性であり感染の悪化が報告されている。また、CD4+T細胞が障害されその細胞数が減少するエイズ患者では結核や非定型抗酸菌に対し高感受性になっておりこれらによる感染症が大きな問題になることも周知の事実である。これら以外にも各種疾患によって細胞性免疫低下状態が起こりうる。成人T細胞白血病や悪性リンパ腫のような血液悪性疾患では免疫担当細胞の量及び質的な欠陥によって易感染性となる。また、低栄養状態ではleptinの欠乏によってTh1サイトカインの産生低下のみられることも最近報告されている。慢性腎不全や血液透析も結核の増悪要因としてあげられる。医原性のも

抑制剤の影響が大きい。ステロイドは様々な免疫抑制作用が知られているが、その中でTh1サイトカインの産生抑制は結核の増悪要因として重要である。また、病気ではないものの高齢者も細胞性免疫低下状態として結核の発症を考える上で重要である。

我々は先に述べた種々の要因について結核感染に及ぼす影響を実験的に解析するために、ステロイド投与マウス、抗CD4抗体投与マウス、膜結合型CD4欠損マウス、IL-12遺伝子欠損マウス、IL-18遺伝子欠損マウスを用いて結核感染モデルを作製した。これらのマウスでは種々の程度に結核感染防御能が低下しており、コントロール群に比べ肺、肝及び脾臓内生菌数の増加が観察された。同時に実施した血清中のIFN- γ 、IL-4濃度の測定では多くのマウスでIFN- γ の低下がみられており同サイトカインの重要性が再認識された。これらの結果は、難治性肺結核患者において血清IFN- γ 濃度と末梢血単核球からの同サイトカインの産生量の低下を認めた我々の以前の観察結果と一致するものであった。一方、IL-4は増加を認める群と認めない群があり、Th1-Th2サイトカインバランスのシフトのみでは説明できないケースもあった。しかし、遺伝的にTh1サイトカイン反応の起こりやすいマウスとTh2反応の起こりやすいマウスとの間の比較検討では、Th2サイトカイン反応と感染の増悪がよく一致しており、後者の群ではIL-12投与によって感染の著明な改善が認められた。

近年の人口の高齢化、医療の高度化にともなう免疫低下宿主の増加、エイズの蔓延などは結核の制圧という人類の目的に逆行する状態にあり、新たな化学療法剤の開発のみならず、宿主感染抵抗力を高めるための有効な手段の開発も急務である。今後は、臨床的に結核の各種増悪要因を抱えた患者でのIFN- γ 及びIL-4の産生能を比較検討したり、あるいはこれらサイトカインの産生調節に重要なIL-12やIL-18産生能について解析していく必要があると考えられる。そうすることで、宿主側の各種増悪要因の分子レベルでの解析が可能となり、さらには宿主感染防御能を標的にした新たな治療法の可能性を考える上で重要な情報を提供するものと期待される。

シⅢ-3

結核の発症と増悪に関する臨床的要因

a. 幼小児、若年者

高松 勇 (大阪府立羽曳野病院小児科)

目的: 小児、若年者の結核症において、発症と増悪に関わる諸因子を考察する。

対象と方法: 上記に関わる内外文献の検討と当科症例(1976年-98年に結核症にて当科で診療した394例)の分析から要因を明らかにする。

感染源側: 感染源が発症に影響する要因としては、感染源の排菌状況が従来より指摘されている。排菌状況別に家族感染者からの発病率をみた1975年Grzybowskiの成績では、全年齢で、塗抹陽性15%、塗抹陰性培養陽性3.3%、培養陰性1.2%であった。また、年齢別に見ると、0-14歳の小児では、各々37.7%、18.2%、9.7%、15-29歳の若年成人では、10.6%、1.2%、0%、30歳以上成人では、4.6%、0.8%、0%であった。感染源の排菌状況別に、さらに、小児、若年成人、中高年者の順に発病率の低下が認められた。

感染者側:

①年齢: 従来より幼若なほど発症が高いことが指摘されている。(1)結核の母から生まれた新生児の予後をみた1960年のKendigらの成績では、感染新生児34例中79%が発症し、4例の髄膜炎、3例の死亡を報告している。(2)集団発生事例における年齢階級別発病率を検討した青木の成績では、肺門リンパ節腫脹をみると、0-3歳60%、4-13歳40-50%、14-19歳25%、20歳以上20%、肺外結核をみると0-3歳で5-10%、4歳以上で2%と報告している。(3)家族検診での報告は上述のGrzybowskiの成績にみる通りである。(4)感染機会が結核家族よりはずっと薄いと考えられる住民一般のツベルクリン自然陽転児からの年齢別発病率(人口10万対)を約20年観察した1974年のComstockらの成績では、0-4歳で400-250と高く、8歳まで減少し(約50)、12歳から再び上昇し、19歳でピークに達し(200)、24歳で相対的に低く安定した(約30)と報告している。以上のように、乳幼児、小児、青年期で発病リスクが異なることが確認される。また、当科成績では、病型をみると乳幼児では、髄膜炎や粟粒結核などの重症結核が多く、学童期以上では肺結核がほとんどであり、重症化に年齢が影響していると考えられる。

②ツベルクリン反応強度: ツベルクリン反応強度別に発病率を比較した上記Comstockらの成績では、PPD、1TUの反応が16mm以上162.0、11-15mmで107.8、6-10mmで89.

8(10万対)であり、ツ反応強度が大きいかほどその後の発病が高いことが観察されている。

③BCG接種: BCG接種は「結核性髄膜炎や粟粒結核などの重症結核には高い有効性を認め、肺結核は50%発病率が低くなる」というColditzらのMeta-analysisの結果は現在世界のBCG評価のコンセンサスとなっているが、実際に当科の結核患者と非結核患者との症例対照研究でも、全体で78%(95%信頼区間:57-89%)、5歳以下の乳幼児で92%(同:80-97%)、初期肺結核症で92%(同:78-97%)と乳幼児の結核症に対して優れた予防効果を示した。

④化学予防: 予防投薬によるINHの有効性は大規模な対照試験では結核発病を約50-60%減少させると言われている。また、米国結核根絶諮問委員会勧告では、「予防投薬によるINHは結核発病を54-88%減らす。この効果のばらつきは主に服薬の規則性による。…また、規則的に服用したヒューストンの小児および養護施設の陽転者では98%有効であった。」と述べており、服薬が規則的であれば、その予防効果はかなり期待できると考えられている。当日は当科での予防投薬の予後成績を示す予定である。

⑤合併症、併発感染症: ステロイドや免疫抑制剤などの細胞性免疫機能を抑制する医学的ハイリスク因子は発病を促進することが知られているが、小児では、麻疹や水痘、百日咳などの感染症に罹患することが発病を促進することが知られており、我々も症例の経験があり注意が必要である。栄養状態の悪化も、発症、増悪因子であることが知られているが、Millerらは発展途上国が多い熱帯地域と先進国が多い温帯地域の小児結核を比較し、「熱帯地域の小児結核には初感染病巣が大きく数が多く、所属リンパ節も大きく、初期空洞がしばしば見られ、髄膜炎も多い」とその特徴を記載しており、重症化する要因に幼少期早期の感染、低栄養状態、麻疹や百日咳などの繰り返す感染をあげている。

以上のように、感染源側では、排菌状況、感染者側では、年齢、ツ反応強度、BCG接種、化学予防、合併症、併発感染症、栄養状態等の因子が発症・増悪に関与していると考えられた。

シ III-4

結核の発症と増悪に関する臨床的要因

b. 中高齢者

中川 勝 (国立療養所刀根山病院 内科)

過去に国民病とまで言われた肺結核であるが、衛生状態の改善、環境の整備、予防教育の普及、有効な抗結核剤の開発等の効果で近年に至るまで患者数は順調に減少を続けていた。しかし最近ではその減少傾向も鈍化し、むしろ増加に転じたようにもみられ、肺結核の撲滅に黄信号が点灯したようにも見える。また演者が所属する刀根山病院は、大阪府北部に位置しているが、大阪府は全国で結核有病率のもっとも高い都道府県の一つであり、この地区での傾向を解析することは十分な意義があることと思われる。演者に与えられたテーマは中高齢者の結核の発症と増悪に関する臨床的要因であるが、刀根山病院という大阪府北部及び隣接する兵庫県南東部の市町村を診療圏とする一国立療養所の入院患者での検討という、限界はあるものの、その臨床的要因に関して可能な限りの検討を加える。

検討の対象としては要素を単純化するため、治療の既往のない初発結核に関して検討した。さらに年令に関しては30才以上を中高齢者と定義し、難治群とは通常は6カ月以上の結核菌培養陽性者示すが、今回初発例のみを対象としたため、症例数の関係上便宜的に塗抹検査のみの陽性者も難治群に含め、それ以外を非難治群とした。難治群としては過去5年間に入院した患者42例、非難治群としては1997年1月より12月までに入院治療を行った肺結核患者243例を対象とした。これらの症例群を対比することにより、発症と増悪に関する臨床的要因を検討した。またこれら両群を比較にはカイ2乗検定を主に使用した。

結果は年令に関しては非難治群で平均:56.3±14.8才、これに対して難治群で56.7±14.6才と全く差は見られず、両群ともヒストグラム上50才代がもっとも多く見られた。さらに70才以上の高齢者の割合も19.3%と22.5%

でありほとんど差は見られなかった。男女比に関しては非難治群では男/女:3.3/1.0、難治群では男/女:6.0/1.0であり、難治群で男性の比率が高い傾向が見られた。生活習慣上では喫煙と常習飲酒に関して検討したが、喫煙に関しては非難治性群:66.0%、難治性群:82.9%で難治群で有意に喫煙率が高く、非難治群でも日本人の喫煙率より高率であった。飲酒についても非難治性群:55.0%、難治性群:72.5%であり難治群で高い傾向が見られた。単身生活者では生活が不規則になりがちであるが、単身者の割合は非難治性群:25.3%、難治性群:40.0%であり、やはり難治群で高い傾向が見られた。職業に関しては高齢あるいは定職がないという無職群が非難治性群:32.9%、難治性群:45.0%であり、同様の傾向が見られた。職業に関しては今後さらに詳細な検討を加える予定である。患者の居住地に関しては当院の診療圏と同様、淀川以北の大阪府と兵庫県南東部が中心であった。両群とも大阪でのうち患者発生率の高いといわれている大阪市西成区および浪速区の患者は両群あわせて1例のみであり、豊中市の人口密集地域でも特別患者数が多いといふことはなかった。合併症基礎疾患を有する患者では非難治性群:51.9%、難治性群:62.0%で難治群にやや高率であった。そのうち糖尿病では、非難治性群:24.7%、難治性群:23.8%と有病率は両群とも高いが、両群に差は全く見られず、発症因子であるが、難治化とは無関係であると考えられた。これは入院治療のため少なくともその期間良好な糖尿病のコントロールを得ることができたためと考えられる。最後に初発症状発現から入院までのtotal delayは非難治性群:84.5±96.6日、難治性群:143.4±164.6日であり難治群で有意に遅延していた。以上抄録にはアウトラインを記載したが発表では詳細な背景や、臨床検査値の差異についても報告する予定である。

シIII-5

免疫不全、特に HIV 感染者からの結核の発症と予後

永井英明（国立療養所東京病院呼吸器科）

本邦では HIV 感染者は徐々に増加しており、しかも国民の結核の罹患率が高い。潜在的な HIV 感染者が結核の発病を契機に医療機関を受診し AIDS と診断される場合が、今後増加するものと考えられる。当院では両者合併例をすでに 18 例経験している。

HIV 非感染者が結核に感染した場合、結核が発病する確率は一生涯に 5~10%といわれているが、HIV 感染者が結核に感染した場合は、その発病する率は年間 5~10%といわれ高率である。また HIV 感染者における結核の発病の危険性は、HIV 非感染者の 170 倍ともいわれている。免疫能が低下した症例では、粟粒結核、結核性髄膜炎などの重症例・肺外結核例が多くなる。

HIV による CD4 陽性細胞数の減少およびその機能障害は B リンパ球、細胞障害性 T 細胞、NK 細胞、マクロファージ機能（抗原提示能、遊走能、活性化）の障害をもたらす。それは抗酸菌感染の防衛に最も重要なマクロファージを巻きこんだ免疫不全状態である。T 細胞由来のサイトカインによるマクロファージの遊走、活性化が障害され、肉芽腫の形成不全、結核菌の抑制不全、大量の結核菌による頻回の再燃、局所リンパ節への波及（肺門、縦隔リンパ節）、血行性の全身播腫が起こる。この場合、乾酪性壊死と空洞形成は起こりにくくなり、ツ反はしばしば偽陰性となる。

HIV 感染症に合併する結核は一般に内因性再燃といわれている。当院で経験した両者合併例のほとんどは、胸腔内あるいは腹腔内のリンパ節の石灰化を認め、結核の既感染者からの内因性再燃であることを支持する所見と考えられた。しかし、当然、初感染・再感染症例も存在する。特に、感受性菌の治療中、あるいは治療直後においても、多剤耐性菌の再感染を受けることがあり注意が必要である。また、逆に結核の合併は HIV 感染症の進行を促進するので、HIV 感染症の予後不良因子であるといわれている。その理由のひとつとして、結核菌を貪食したマクロファージは TNF- α を放出し、TNF- α が細胞内の HIV 産生能を高めることがあげられている。

感受性菌であれば、HIV 非感染者における結核と同様に抗結核薬によく反応する。治療法としては、INH、RFP、EB、PZA の 4 剤を 2 ヶ月間投与し、その後 INH、RFP、EB を継続して、全治療期間 9~12 カ月とする。少なくとも、結核菌培養陰性化後 6 カ月は治療をする。多剤耐性菌の場合は、きわめて予後不良であるが、感受性の残った薬剤とニューキノロン製剤などを用い、長期の治療が必要となる。

当院の症例では多剤耐性菌はなく、結核自体の予後は良好で結核死は 1 例のみであった。

AIDS 患者ではもともと薬剤の副作用が起こりやすく、すでに多数の薬剤を内服している患者に抗結核薬を投与することになるので、副作用の出現には十分に注意する必要がある。副作用が出現した場合の減感作療法は、AIDS 患者では危険である。

抗 HIV 剤であるプロテアーゼ阻害剤 (PI) は、RFP との併用は注意あるいは禁忌とされている。それは、RFP が強力に cytochrome P-450 を誘導し PI の血中濃度を著しく低下させる点と、逆に、PI は RFP の代謝を阻害し、その血中濃度を増加させ RFP の副作用を増強する可能性がある点からである。結核の治療と同時に PI を用いる場合は、RFP ではなく RFP と同じリファマイシン系薬剤である rifabutin (150mg /day) を用いる。Rifabutin は RFP よりも cytochrome P-450 の誘導は弱い。

最近、結核の治療を開始後 PI を含んだ強力な抗 HIV 療法を行った場合、CD4 細胞の機能改善とともに一過性に結核の臨床像が悪化するという報告がみられ興味深い。

米国の CDC は HIV 感染者に対してはツ反を行ない、硬結が 5mm 以上を陽性とし、活動性結核がない場合は INH の予防投与 (300mg 12 ヶ月間) を行なうべきだとしている。実際に、INH の予防投与の効果も確認されている。本邦では BCG の施行例も多く、HIV 感染者の場合どの程度のツ反陽性で INH の予防投与を始めれば良いのか不明である。HIV 感染者では、BCG による予防は禁忌である。播種性の M. bovis 症を合併する可能性があるからである。

シIII-6

最近の結核の社会医学的特徴と展望

大森正子（結核予防会結核研究所）

1. はじめに

1980年代に入ってその減少に歯止めのかかった結核罹患率は快復することなく現在に至り1997年には戦後初の増加に転じた。本研究ではこのようなわが国の結核問題の変貌のうち、特に最近10年間の患者発見にかかわる諸問題を社会医学的な面から捉えることとした。

2. 最近の結核の現状

結核患者発生数でみると、その年齢分布のピークは1978年から1997年かけて55-59歳から65-69歳へと変化した。このように結核高蔓延時代に感染を受けた年齢集団での患者発生は人口動態と平行に推移している。人口10万対率でみればこの10年の間結核罹患率の年齢分布が右肩上がりであることに変わりはないが、減少速度の小さな年齢層は20歳代と70歳以上にあり、この年齢層の患者に占める割合は着実に拡大している。なお、全結核罹患率に対し塗抹陽性罹患率は1980年代に入って減少どころか微増に転じ、高齢者とりわけ高齢の女でその増加が著しい。

3. 拡大する発見の遅れ

発見の遅れ(症状出現から登録まで)に2ヶ月以上を要した割合は、1978年から1997年の10年間に塗抹陽性患者では5ポイント上昇し41%に、菌陰性結核患者では6ポイント上昇し37%となった。この発見の遅れの増大は、塗抹陽性患者では受診の遅れ、菌陰性結核患者では診断の遅れによるところが大であった。なお培養のみ陽性では診断の遅れが極端に長く、このためこの発見の遅れの割合も64%に達している。

感染源として危険の大きい喀痰塗抹陽性患者の場合、受診の遅れ(2ヶ月以上の割合)は23.5%(1992-97年)で、有症状者全体の17.7%に比べかなり大きい。特に30～40歳代男性で遅れが顕著で、さらにこの遅れは1992年から1997年にかけて拡大していた。

症状があつて医療機関を受診するという人の行動変容は時代によって大きく変化するものとは考えにくいので、このような受診の遅れ拡大の理由を、発見される結核患者の背景の変化においたほうが自然であろう。ちなみに男女別職業別で受診の遅れを比

較すると、男の臨時雇用・日雇労働者の受診の遅れが最も長く、次いで女のサービス業従事者であった。この受診の遅れは大都市で特に大きく、東京都では年々拡大していた。なおホームが存在しないといわれている札幌市ではこの遅れは小さかった。

4. 未届出・未発見結核患者

結核を診断する機会がますます減少し、結核病床を持たない一般病院では、200床以上(平均365床)の大きな病院でも最近1年間の結核診断数は3.8名と少ない。このような状況下、結核の届け出義務を知らない医師も23.9%に達することがアンケートによって判った。この割合は結核病床を有する病院では9.6%、国療では5.8%と小さいので、この値がそのまま見届け率を反映しているわけではいだが、某地域病院では塗抹陽性患者の16.3%が未届けであった、愛知県では結核死亡の35%が生前未届けであったとの報告からは、保健所に未届けながら治療を受けている結核患者が相当数存在すると推測される。

では届出された患者については保健所は迅速かつ的確な対応をしているだろうか？ 排菌の程度と発見までに要した時間(咳の期間)で感染危険度が計算され接触者検診の資料となる。しかしながらこの発見までの期間不明がこの10年間に10.2%から18.1%へと拡大した。問診の困難な患者が増えてきたのか、保健所での努力が低下してきたのかは判らないが、情報不明であるがために接触者検診不徹底例が確実に増加しているであろうことは想像に難くない。

5. おわりに

最近の患者発見に関わる諸問題の検討から以下のことを提案したい。①確定診断待ちによる届出の遅れを解決するため、転症除外例を登録時患者数から削除するようサーベイランスシステムを改善すべきである。②医療機関から保健所への患者発生未報告例を無くすため、検査所からの報告制度を早急に取り入れるべきである。③川口グループ・地域に的を絞った潜在患者の早期発見、早期治療、管轄地域を越えた執拗なまでのContact Tracing、そのための組織作りと情報管理ならびに評価法の開発を図るべきである。

シンポジウム I

呼吸器疾患への内視鏡的アプローチ

座長 人見滋樹 (京都大学呼吸器外科)
石井芳樹 (自治医科大学呼吸器内科)

呼吸器疾患の診療における内視鏡の役割は、極めて重要で必要不可欠なものである。近年、呼吸器内視鏡は、電子スコープ、細径気管支鏡、超音波気管支鏡、蛍光気管支鏡など新しい機器の開発が行われ診断法に大きな進歩があった。また、技術面では生検器具の工夫がなされ経気管支針生検 (TBNA) などが盛んに行われるようになってきた。治療面では、気管支鏡下レーザー治療に加えて、高周波治療やマイクロウエーブ治療などのバリエーションが増え、ステント治療なども進歩してきた。呼吸器疾患に対する内視鏡の適応範囲についても拡大され、気管支鏡のみならず、胸腔鏡や縦隔鏡の分野で多くの進歩が見られている。さらに、成人の呼吸器疾患のみならず小児においても内視鏡は、重要な診断治療ツールであり、技術的、機器的な改良が進められている。このような呼吸器内視鏡は、様々な面で進歩してきている。

本シンポジウムでは、これらのうち、小児気管支鏡、超音波気管支鏡、蛍光気管支鏡、経気管支針生検、局所麻酔下胸腔鏡、縦隔鏡の6項目を取り上げ、それぞれの有用性と最近の進歩について各演者に報告していただき、現状における問題点や将来の展望について討議したい。

個々の演題について簡単に紹介する。経気管支吸引針生検 (TBNA) は、従来は気管支鏡下に到達不可能であった気管支壁外に存在する病変にアプローチする方法であり、縦隔肺門リンパ節病変や

縦隔腫瘍、経気管支的に到達できない末梢腫瘍性病変の診断に威力を発揮する。最近は、ニードルが改良され組織診も可能となり、応用範囲も広がっていくと思われる。新生児・幼児の気管支鏡検査は、困難な問題が多いが、技術的、機器的な改善が進んでいる。気管支腔内超音波断層法は、癌の気管支壁深達度診断や気管支周囲の病変や血管など関連の把握、末梢病変の位置診断などに有用であり、現在、有用性に関するデータが集積されつつある。蛍光気管支内視鏡 (LIFE lung system) は、気管支から発生する自家蛍光が癌病変など部位で減弱することを利用して病変を検出する方法であり、気管支内の微細病変の診断に有用性が期待されている。局所麻酔下胸腔鏡検査は、古くから施行されてきた検査法であるが、内科医にも簡便に施行できるため、胸水の原因診断に有用であり、普及が期待される。縦隔鏡検査は上縦隔リンパ節や上縦隔腫瘍の診断、肺癌のN因子診断にきわめて有用である。

結核診療においてもこれら呼吸器内視鏡は、きわめて重要な意義を持つが、今回のシンポジウムでは、結核診療に限定せず、呼吸器領域の内視鏡各分野からアクティブに内視鏡診療を施行している演者の方々をお願いし、呼吸器疾患全体についてお話しいただき、その中で結核診療における有用性についても討議していきたい。

シI-1

経気管支吸引針生検

岡崎 美樹 (神戸市立中央市民病院呼吸器内科)

【目的】呼吸器の腫瘍性疾患や炎症性疾患などの確定診断のため経気管支的に病巣から検体を採取する際、通常、気管支鏡下に生検鉗子、細胞診ブラシ、鋭匙、吸引生検針などを症例に応じて選択して使用するが、気管支壁の深層あるいは壁外に存在する病変では、吸引生検針以外では診断不能であることが多い。具体的には縦隔腫瘍、縦隔・肺門リンパ節病変や、経気道的に到達困難な末梢腫瘍性病変などがこれに相当すると考えられる。吸引生検針を気管支ファイバースコープ下に使用方法 (TBNA) は1979年に最初に報告されたが、TBNA針がわが国で市販され実際に広く使われるようになったのは比較的最近であり、その有用性についてもまだ十分に検討されたとはいえない。また最近では、KO-PEN WANGらの開発した19Gの組織診用TBNA針も市販されるようになり、細胞診用の検体しか得られなかった従来のTBNA針以上にその有用性が期待されている。今回、我々の施設におけるTBNAの診断成績をもとにその有用性、安全性などを検討したので若干の考察を加えて報告する。

【対象と方法】当院で1991年から1998年9月までにTBNAを行った200例を対象とした。TBNAは腫瘍性疾患の診断を目的としたが、気管支鏡所見で病変が粘膜主体型のものには行わず、粘膜下主体型あるいは気管支壁外の腫瘍性疾患 (中枢型) に対して、あるいは末梢腫瘍いわゆる coin lesion (末梢型) に対してのみ行った。TBNAは通常、針径21G、針長13mmの吸引生検針 (オリンパス社製NA-2C) を使用し、一部の例で針長20mmの長針や1998年以後は針径19Gの組織診用針も使用した。原則として気管支鏡施行前に胸部造影CTで病巣の位置を確認し、TBNA施行中は透視下に吸引生検針を確認した。多くの例で生検鉗子、細胞診ブラシ、鋭匙など他の方法による検体採取も併用した。

【結果】200例のうち中枢型が139例、末梢型が61例であった。中枢型では101例が悪性腫瘍であったが、このうち80%が気管支鏡下の検体で診断され、28%はTBNAのみで診断された。TBNAのみで診断された率は、縦隔腫瘍>肺扁平上皮癌>肺腺癌>肺小細胞癌の順に高く、穿刺部位別では気管~主気管支>上・下葉 (中間) 支分岐部以下、病変別では転移リンパ節>原発巣の順であった。末梢型では39例が悪性腫瘍であり、この内79%が気管支鏡下の検体で診断され、31%はTBNAのみで診断された。TBNAのみで診断された率は、転移性肺癌>原発性肺癌であったが、腫瘍長径≤20mmの腫瘍では25%と低かった。悪性疾患以外の60例では最終的に確定診断の得られたのは22例で中枢型が16例、末梢型が6例であったが、TBNAが有用であったのは中枢型の結核性縦隔リンパ節炎の1例と異所性副甲状腺腫瘍の1例であった。前者では気管分岐部から得られたTBNAの検体のPCRで結核菌が検出され、後者では気管からのTBNAで得られた腫瘍内貯留液のPTH異常高値より診断された。末梢型6例 (うち3例は肺結核) はいずれもTBNAで診断し得ず、手術的に診断された。針長20mmの長針は気管穿刺の5例に使用して肺癌2例、甲状腺癌1例で有用であったが、これらは同時に行った針長13mm針でも診断し得た。19Gの組織診用針は現時点では未だ5例のみ (中枢型4例、末梢型1例) の使用であり、手技的な問題で十分な組織が得られなかった例も多く今後さらに症例を増やして検討する予定である。TBNAの合併症としては穿刺後、腫瘍内部が膿瘍化して発熱を認めた症例が1例あったが、抗生剤で速やかに軽快した。その他、出血や気管穿刺時の胸痛などがみられる例があったが、いずれも軽度で処置は不要であった。

【まとめ】TBNAは、中枢型、末梢型のいずれにおいても悪性腫瘍、特に縦隔腫瘍や縦隔・肺門リンパ節転移、あるいは末梢の転移性肺癌などの診断に有用であった。中枢型では、良性的縦隔嚢胞性腫瘍や結核性縦隔リンパ節炎などの炎症性疾患でも診断に有用な例があった。安全性については検査前に胸部造影CTで病巣の位置を正確に確認しておけば、細胞診用、組織診用のいずれのTBNA針でも問題となる合併症は殆どみられなかった。

シI-2

新生児・幼児の気管支鏡

○長谷川 誠紀、和田 洋巳、人見 滋樹（京都大学呼吸器外科）

気管支鏡は呼吸器疾患に対する診断・治療の上で最も基本的な手技の1つである。この事は成人に比べて情報量が少なくなり勝ちな新生児・乳児についても同様である。しかし、以下に挙げる技術的困難と使用機材の製薬のため新生児・乳児における気管支鏡は成人におけるほどには一般的ではなかった。

(1) 患児の基礎疾患が重篤で全身状態も不良である事が多いため、合併症が発生しやすい。

(2) 緊急に気管支鏡が必要とされることが多く、瞬時の判断が必須であるが、小児気管支鏡の経験を積んだ呼吸器科医は少ない。

(3) 特に新生児・乳児症例に対しては、使用できるチャンネル付き極細気管支鏡が存在しなかった。

京都大学では小児生体肝移植や先天性心疾患に対する手術などが多数あり、周術期の呼吸器合併症に難渋することも多かった。そこで我々は、後述する試作気管支鏡などを用いて救命のために積極的な診断・治療を行ってきた。1990年6月から1996年4月までに当院救急部・集中治療部に入院した小児患者605例中90例(14.9%)に対して合計380回の気管支鏡を行った。対象は生体肝移植周術期52例、心臓外科周術期10例、気道奇形・気管気管支軟化症9例、気道異物4例、肺炎3例、その他12例である。気管支鏡を必要とした病態は、無気肺・気道分泌物貯留52例、肺炎25例、気道出血12例、肺水腫11例、気道狭窄9例、気道異物・誤嚥7例などである。行われた気管支鏡操作は、bronchial toilet 35例、気管支肺胞洗浄20例、薬剤注入7例、異物摘出4例、気管造影1例である。理学療法に反応しない無気肺24例中19例(79.2%)で無気肺の解消を得た。また、肺炎を疑い気管支肺胞洗浄を行った20例中16例で起炎菌が同定された。気管支鏡に関連する重大な合併症(重度低酸素血症・徐脈)が1例で発生したが、死亡例はなかった。

診断・治療上気管支鏡のチャンネルは検体の採取・薬液の注入・鉗子やブラシなどの挿入等に不可欠である。新生児(体重3kg)の気管内径は3.0~4.0mmであるが、市販の内蔵チャンネル付き気管支鏡は外径3.6mmが最小で、この外径では新生児や内径4.0mm以下の細い気管

チューブが挿管されている症例(体重10kg以下)には太すぎるため使用できない。その結果、前述のような患者に対してはチャンネル無しの極細気管支鏡で観察のみを行い、気道分泌物の除去や気道洗浄などは吸引カテーテルでブラインド操作で行わざるを得ず、気道選択的な吸引・気管支肺胞洗浄・異物の除去などは不可能であった。一方、硬性気管支鏡はこの様な患者群での使用が可能であるが、全身麻酔が必要なこと・手術室でのみ可能なこと・可視範囲が気管からせいぜい主気管支までであること・高度な熟練が必要なことなどから、通常の集中治療での反復使用はやはり困難である。このように、新生児・乳児重症呼吸器医療における気管支鏡的アプローチは、その必要性にも拘わらず近年まで著しく制限されてきた。

この状況に対して、我々はチャンネルなしの市販フレキシブル極細気管支鏡(外径2.2mm)に内径0.69mmのチャンネルを外付けしたチャンネル外付け極細気管支鏡Modified PF22を作製して当面の治療に当たると同時に、内径0.8mmのチャンネルを有するフレキシブル極細気管支鏡XPF27(外径2.7mm)を開発し、その完成後は合計100回を超える臨床応用を行い、重症呼吸器疾患をもつ新生児・乳幼児の診断と救命に多大の成果を上げるとともに、気管支鏡がこのような小児重症例でも安全であることを示した。

しかし、XPF27にも未だ改善されるべき点が残っている。すなわち、(1)チャンネル径がまだ細いため吸引力にやや難がある。特に気管支肺胞洗浄では注入した生理食塩水の回収が不良なケースがあり、この際低酸素血症を来した。また、気道出血例や粘稠な分泌物による無気肺症例などでの気管支鏡治療に難渋した症例もあった。(2)操作性にも問題が残った。XPF27では市販気管支鏡と異なり石英ファイバーを使用しているためスムーズに屈曲しにくく、また、屈曲半径がやや大きいため右上葉気管支への挿入などに困難を感じるがあった。

これらの臨床応用経験をもとに、我々はさらに改良を加えた新型気管支鏡の作製・臨床応用を繰り返しており、現在では外径2.8mmながら1.2mmの内蔵チャンネルを有するプロトタイプ気管支鏡を使用中である。

シI-3

呼吸器疾患における気管支腔内超音波断層法(Endobronchial Ultrasonography,EBUS)の有用性

○栗本 典昭、村山 正毅、森田 克彦、魚本 昌志、永野 克二(岩国みなみ病院 外科)
西坂 隆(県立広島病院 病理部)

【はじめに】近年、管腔臓器の壁、壁外病変の診断に高周波超音波検査が用いられ、特に消化管疾患では深達度診断などで欠くことができない診断手段であり、他領域に波及してきている。気管、気管支周囲病変、肺組織では、空気が超音波の邪魔になるという先入観はあったが、我々は1994年より、細径プローブによる気管支腔内から走査する超音波断層法を臨床応用し、良好な画像、結果を得た。今回は、本法の適応、深達度診断等それぞれの適応での特徴ある画像など、我々が現在まで取り組んできた結果を報告する。

【適応と対象】我々は、気管支腔内超音波検査の適応は、

- 1) 気管支扁平上皮癌などの壁深達度診断
- 2) 肺門部腫瘍と気管支周囲リンパ節、肺動静脈の位置関係、浸潤状態
- 3) 肺末梢病変の位置診断、良悪性の質的診断への応用を3本柱としている。この適応により、1994年8月より1998年5月まで施行した気管支腔内超音波検査は計600例、内訳は深達度診断123例、肺門部腫瘍、リンパ節106例、肺末梢病変371例であった。

【気管支腔内超音波断層法の方法】仰臥位にて軟性気管支鏡を気管、気管支に挿入、細径プローブを、鉗子口より挿入する。気管から亜区域支の病変にはバルーンシースを用い、亜区域支より末梢気管支ではプローブ(バルーンシースなし)を末梢の胸膜直下の気管支まで挿入し、肺病変の超音波画像を得る。使用する機械は、超音波内視鏡OLYMPUS,Endoscopic Ultrasound System,細径プローブOLYMPUS,UM-3R:20MH,radial typeであった。

【結果】

1. 壁深達度診断

針刺し実験による気管支壁層構造同定

気管支壁も消化管壁と同様に、層構造を呈し、肺内気管支と肺外気管支軟骨部では、内腔より第1層高エコー帯(境界エコー)、第2層低エコー帯(上皮下組織、気管支腺、平滑筋)、第3層高エコー帯(軟骨内側境界エコー)、第4層低エコー帯(軟骨)、第5層高エコー帯(軟骨外側境界エコー)の5層構造を示した。

また、内腔より第1層高エコー帯(境界エコー)、第2層低エコー帯(平滑筋)、第3層高エコー帯(軟骨内側境界エコー)、第4層低エコー帯(軟骨)第5層高エコー帯(軟骨外側境界エコー)の5層構造を呈し、膜様部では内腔より第1層低エコー帯(弾力線維)、第2層高エコー帯(境界エコー)、第3層低エコー帯(平滑筋)の3層構造であった。肺癌切除標本での本法の壁深達度診断では24例中23例で全割した病理組織診断と一致していた。不一致の1例では、軟骨間のリンパ球浸潤を癌浸潤と過大評価していた。

深達度診断のポイントは、肺外気管支軟骨部、肺内気管支では気管支軟骨である第4層(hypoechoic)、膜様部では平滑筋である第2層(hypoechoic)を追うことである。

2. 肺門部腫瘍、気管支周囲リンパ節、肺動静脈との位置関係

EBUS像の特徴の1つは、気管支の長軸に直交した断面であることであり、気管支壁と周囲臓器の位置関係、浸潤状態を描出できる利点を持っている。気管支周囲リンパ節の描出、リンパ節番号同定、転移診断の可能性について述べる。

3. 肺末梢病変

肺末梢病変には位置診断、良悪性診断に用いる。肺末梢病変の位置診断とは、気管支鏡下擦過細胞診、気管支鏡下肺生検施行時、そのプローブの気管支が病巣のどこを通っているか、リアルタイムに情報を得ようとしている。肺末梢病変の良悪性診断では、炎症、肉芽腫では病巣内の血管、気管支の開存、内部エコーはhomogenous patternを示すものが多く、完成された固い悪性腫瘍では病巣内の血管、気管支の狭窄、閉塞、内部エコーはheterogenous patternを示すことが多かった。

肺結核の症例も含め、代表的な臨床例も報告する。

最後に、臨床例を経験させていただいた、宮沢輝臣先生(広島市民病院呼吸器科)、小林元壮先生(国立岩国病院呼吸器外科)に厚く感謝いたします。

シI-4

蛍光気管支内視鏡LIFE Lung Systemによる気道病変の診断成績

○佐藤雅美、箕輪宗生、桜田晃、岡田克典、高橋博人、
松村輔二、佐川元保、小野貞文、谷田達男、近藤丘、藤村重文
(東北大学加齢医学研究所、呼吸器再建研究分野)

蛍光気管支内視鏡LIFE-Lung Systemは気管支から発生する微細な自家蛍光をCCDカメラにより捕捉、増幅することにより気道内病変の蛍光観察を可能とした装置で1997年より本邦でも使用可能となった。同年11月から1998年10月までの当科における診断成績を検討した。

対象は胸部X線写真陰性喀痰細胞診陽性・疑陽性例34例(病変の部位同定目的)、X線写真陽性肺癌17例(多発病変および浸潤部位検索)、PDT後経過観察5例、その他6例(気管腫瘍疑い2例、嘔声1例、炎症2例)で同時期の気管支鏡検査の25.3%が蛍光観察の対象となった。これら症例に通常の気管支鏡検査時に蛍光気管支内視鏡を併用して検査を行った。

63例に152部位の生検を行い、21病変の扁平上皮癌と46病変の異形成を診断した。13病変は蛍光気管支内視鏡によるのみ診断可能で、本法による上乘せ効果であった。X線写真陽性肺癌における扁平上皮化生を含む多発病変の同定率は29%、喀痰細胞診例での多発病変同定率は42%であった。

蛍光気管支内視鏡による感度は88%、特異度は33%、陽性診断的中率は51%、陰性診断的中率は78%であった。一方、通常の気管支鏡では感度76%、特異度は38%、陽性診断的中率50%、陰性診断的中率は67%であった。

蛍光気管支内視鏡の特徴として、感度が高く病変のスクリーニングに優れていること、および、蛍光気管支内視鏡で陰性の場合、真に陰性である可能性が高いことが示された。

喀痰細胞診陽性・疑陽性例の診断成績を過去のものと比較すると、1982年から1995年までの喀痰細胞診陽性・疑陽性例691例では310例(44.9%)に癌病変を、また64例(9.3%)に異形成を診断していた。蛍光気管支内視鏡の導入により、35例中15例(42.8%)に癌病変を、17例(48.6%)に異形成を診断した。蛍光気管支内視鏡の導入により、飛躍的に異形成の診断率が向上した。しかし、喀痰細胞診陽性または疑陽性の4例では、喀痰中の異型細胞を説明しうる病変を同定しえなかった。これら4例では耳鼻科領域病変である可能性や蛍光気管支内視鏡可視範囲外の病変が存在する可能性も考えられた。蛍光気管支内視鏡で病変を同定しえず、喀痰中に癌細胞が出現した7例では、全ての区域気管支単位で末梢気管支まで念頭に置いた気管支全支擦過法を行い、病変の同定を試みた。その結果、3例で気管支鏡の可視範囲外の扁平上皮癌を、また、1例で右上幹に上皮内癌を診断した。この右上幹の上皮内癌例でretrospectiveに蛍光気管支鏡像を検討すると、上皮内癌部位でも、蛍光の減弱が観察されていた。しかし、各所に存在した気管支炎による発赤のため、結果的には上皮内癌による蛍光の減弱と気管支炎による蛍光の減弱が鑑別困難であった。

以上、蛍光気管支内視鏡を導入することにより、気管支内の微細病変の診断が容易になった。しかし、内視鏡の観察範囲外に存在する癌病変や気管支炎を伴う症例での病変部位診断を可能とするためには、さらに、改善が必要と思われた。

シI-5

局所麻酔下胸腔鏡検査の有用性

○石井芳樹, 北村 諭 (自治医科大学呼吸器内科)

胸水貯留例においては、従来、胸水穿刺液検査や盲目的な胸膜針生検によって診断がなされてきた。しかし、これらの検査によっても20-30%の症例で診断は確定できないといわれる。診断未定例の約半分は、のちに悪性腫瘍であることが判明し、また一部の症例は結核であることが判明したという報告もあることから、早期における的確な診断は、極めて重要である。胸水貯留原因の診断率向上のためには、胸水の細胞成分の検討、生化学的マーカーの解析、細菌学的検査に加え遺伝子学的検査などの方法を駆使することが必要であるが、やはり直接胸膜腔内を観察し病変があれば、その部位を確実に生検してくることが最善の方法と思われる。

局所麻酔下胸腔鏡検査は、胸膜腔内の観察と胸膜生検を目的としており、その手技は、基本的に胸腔ドレーナージチューブ挿入の手技と同じであるから、内科医でも十分に可能である。本手技は、通常内視鏡手術室で行っているが無菌操作に十分配慮すれば病棟処置室などでも可能である。器具については、局所麻酔下では肺の容積のコントロールができず視野が制限されるので先端のフレキシブルな胸腔鏡や気管支鏡が使いやすい。胸水が比較的少量に存在し、胸腔ドレーナージチューブを留置する必要がある症例では、同時に胸腔鏡を施行してしまえば、切開も一ヶ所済む。したがって、このような症例では、細胞診の結果にかかわらず、胸腔鏡を施行している。局所麻酔下にフレキシブルトロカールを挿入し、胸腔鏡の処置孔を通して胸水を吸引除去する。観察、写真撮影ののち処置孔を通して生検鉗子を挿入し、胸膜生検を行う。ドレーナージチューブを留置して検査を終了する。

1994年以降、これまでに約150例以上の局所麻酔下胸腔鏡検査を施行した。対象疾患は、癌性胸膜炎、膿胸、結核性胸膜炎、悪性中皮腫などであった。癌性胸膜炎においては、胸水穿刺細胞診で70%以上が陽性となるが、陰性例の多くは胸腔鏡下生検で診断が確定した。膿胸では、発症早期に胸腔鏡によるフィブリン隔壁破壊とドレーナージが治療に有用であった。悪性中皮腫は、胸水細胞診陽性率は38%であったが、胸腔鏡下生検によって100%診断が確定した。

結核性胸膜炎については、本邦の報告では、胸水より結核菌の証明される率は10%前後で胸膜針生検では50%程度といわれる。当科における成績では、11例中塗抹、培養で結核菌を検出し得たものはなかったが、70%が胸腔鏡下胸膜生検で陽性となった。結核性胸膜炎の胸腔鏡所見は、灰白色の小結節が壁側胸膜や横隔膜上に多数存在するもので、特に肋間筋上に密に集簇するのが特徴である。時間の経過によってこのような特徴的所見は消失し胸膜の発赤、血管増生、線維性肥厚、線維性癒着といった所見が見られる。

これまで約100例以上の局所麻酔下胸腔鏡検査を施行したが合併症は検査後再膨張性肺水腫呈した1例のみであった。局所麻酔下胸腔鏡においては、その限界をよくわきまえて慎重に行えば、合併症の頻度は、胸膜針生検や胸腔ドレーン留置術に伴うものと基本的にはかわらないと思われる。

局所麻酔下胸腔鏡は、気管支鏡があれば特別な器具が無くとも内科医によって簡便に施行でき、診断のみならず治療においても極めて有用性の高い検査であると思われる。

シ I - 6

呼吸器疾患における内視鏡の役割
— 縦隔鏡検査の有用性 —

○桑原正喜、松原義人、佐藤寿彦、岩切章太郎、寺本晃治、佐原寿史、尾崎良智、片倉浩理、岡崎 強、埜 健、松井輝夫、畠中陸郎、船津武志、池田貞雄（京都桂病院呼吸器センター）

【目的】

我々の施設では1971年から上縦隔リンパ節や上縦隔腫瘍の診断に、また、肺癌の手術適応の決定のために積極的に縦隔鏡検査を行っている。また、その臨床的有用性についてもこれまでに関連学会で報告してきた。今回はこれまでの成績を示し、呼吸器疾患における縦隔鏡の意義について報告するとともにビデオ縦隔鏡の有用性についても報告する。

【対象と方法】

1975年から1997年までに京都桂病院に入院した患者で縦隔鏡を施行した1664例を対象とした。対象疾患の内訳は原発性肺癌1299例、転移性肺腫瘍27例、術前に肺癌が疑われた症例272例、縦隔腫瘍17例、縦隔リンパ節腫大49例、であった。縦隔腫瘍では縦隔鏡の到達範囲に腫瘍が局在する症例のみを選択し、腫瘍の直接生検を試みた。また、縦隔リンパ節や肺門リンパ節が腫大し、サルコイドーシスや悪性リンパ腫が疑われる症例では2~3カ所のリンパ節生検を行った。肺癌が疑われる症例では手術当日に縦隔鏡検査を行い、摘出リンパ節の迅速病理診断の結果から手術に対する検討を行い引き続き手術を行った。リンパ節は日本肺癌学会の肺癌取扱い規約による左右の#2リンパ節、左右の#4リンパ節、#3リンパ節、#7リンパ節の6カ所からの生検を原則とした。

【成績】

確定診断後の疾患の内訳は肺癌1299例、縦隔腫瘍17例、サルコイドーシス32例、悪性リンパ腫2例、転移性肺腫瘍27例、肺結核(結核腫)132例、肺内リンパ節24例、良性肺腫瘍42例、その他89例であった。この中で縦隔鏡で診断が得られたのは肺癌で193例(14.9%)、サルコイドーシスで32例(100%)、悪性リンパ腫で2例(100%)、縦隔腫瘍11例(65%)、肺結核では13例(9.8%)、転移性肺腫瘍3例(11%)であった。術中、術後を通じての縦隔鏡検査における合併症は60例(3.6%)で内訳は気管支動脈損傷30例(1.8%)、反回神経麻痺12例(0.7%)、奇静脈損傷7例(0.4%)、胸膜損傷6

例(0.4%)、上大静脈損傷3例(0.2%)、気管損傷2例(0.1%)であったがいずれも重篤な状態には到らなかった。術後の血腫は認めていない。

原発性肺癌1299例の組織型別内訳(縦隔鏡検査陽性%)、腺癌721例(20.5%)、扁平上皮癌415例(9.3%)、小細胞癌76例(31.5%)、大細胞癌47例(21.2%)、その他40例であった。縦隔鏡検査の sensitivity, specificity, accuracyは共同演者の松原より報告(第14回ASIA PACIFIC CONGRESS on DISEASE of the CHEST)しているが sensitivity 63.6%, specificity 100%, accuracy 91.8%, negative predictive value 90.4%で肺癌における術前のN因子の評価には信頼性がある。最近ではCTの機器の改良と発達により鮮明な画像が得られるようになり、術前のN因子の評価には必須の検査法となっている。CTの同一機種、条件で撮った過去3年間の肺癌232例のCT画像のN因子判定(リンパ節短径>10mm)と縦隔鏡検査との対比ではCT:N2(+)で縦隔鏡(以下M)N2(-)は7.8%、CT:N2(-)でM:N2(+)は10.3%であった。画像診断のみでのN因子の判定には問題が残る。最近ではスタッフの教育とより安全性の向上のためビデオ縦隔鏡を用いているが、1)術中の縦隔内操作と所見を複数のスタッフで観察できる。2)大動脈、腕頭動脈、奇静脈、反回神経等が確認できより安全に施行できる。3)縦隔鏡筒から縦隔を直接に覗く必要がなく、鏡筒の全てが操作孔として利用でき、吸引嘴管、鉗子、剪刀などを同時に使用でき、肺癌の胸腔鏡下手術の際の上部縦隔リンパ節郭清に応用できる、等の利点がある。

【結論】

縦隔鏡検査は安全な検査法である。特にビデオ縦隔鏡により今後さらに合併症が少なくなると思われる。上縦隔リンパ節の腫大や上縦隔腫瘍の疾患では縦隔鏡生検で十分な組織が得られ、組織診断率が高く有用な検査法である。また、肺癌においてはリンパ節の組織診断が得られる事から上縦隔のN因子の診断、評価に優れている。

ミニシンポジウム

医療関係者の結核院内感染予防対策
—看護の立場から—

座長 山下武子（結核予防会結核研究所）

昨年（1998年）の第73回日本結核病学会では「結核の院内感染」というテーマでシンポジウムが持たれた。病院での集団感染事例の分析に基づき、医療従事者の結核発病リスクの実態や、一般病院における感染予防対策の課題が提案された。また、院内感染が発生した場合の病院と行政機関（県、保健所等）および専門機関との連携の重要性についても強調された。さらに、病院における職員の結核発病の実態と院内感染対策に関する全国調査結果が明らかにされた。

穴戸の調査によると我が国の1992年～96年までの5年間における病院職員の結核発病は1～3人と散発的に発病する病院が多いが、中には10人、18人と発病している病院もあった。職種別では、結核病床を有する病院の看護婦の結核罹患率は66.2とわが国の罹患率35.7に比べて明らかに高い。看護婦の年齢別発病数をみると20歳代から30歳代に集中していた。一方、一般病院においても、28.9の罹患率を示している。また看護婦の年齢別発病者の割合では、20歳代が65%、30歳代が16.3%と若年看護婦に集中していることが分かった。1)

結核の新発生患者は、年々高齢化しており、1997年に登録された患者の内、塗抹陽性患者の56.3%が

60歳以上であった。高齢者の塗抹陽性患者の増加は、未感染者の多い看護婦への感染や施設内集団感染の可能性など、新たな対策の強化が、特に看護者側からの視点で、一層必要であると思われる。

そこで、当ミニシンポジウムでは、講師の先生方に看護婦の結核院内感染事例について「県の立場」から、「保健所の立場」から、「病院の立場」からそれぞれ看護の視点でまとめて報告していただき、フロアーの皆様と問題点と対策について討議したいと考えています。

また、国分先生には看護大学の教育のなかでの結核対策教育について、実態調査を実施していただきました。これに基づいて看護教育への提言をお願いしてあります。

当ミニシンポジウムでは助言者 森 亨 先生を交えて、会場の皆様と共に「結核の院内感染防止対策」の今後のあり方について示唆を得ることができれば幸いです。

- 1) 穴戸真司、森 亨、わが国の院内感染予防対策の現状と課題
(1998年 第73回結核病学会シンポジウムIII)

〈シンポジウム〉

4月16日(金) A会場

IV. 大学における結核教育の現状と課題 [9:10 ~ 11:10]

- 座長 (奈良県立医科大第2内) 成田 亘啓
座長 (日本医科大第4内) 工藤 翔二
1. 医科系大学における結核教育
(名古屋大予防医療) 下方 薫
 2. 結核病室をもつ大学の立場から
(札幌医科大第三内) 阿部 庄作
 3. 結核病棟を持つ大学の立場から
(徳島大医第3内) 曾根 三郎
 4. 療養所の立場から大学に望むこと
(国立療養所刀根山病) 小倉 剛
 5. 医学生・看護学生の感染防護と発病予防
(千葉大保健管理センター) ○長尾 啓一, 潤間隆宏, (結核予防会千葉県支部) 鈴木公典
 6. 特別発言: 厚生省モデル事業としての一般病棟内結核病室開設1年を振り返って
(日本医科大第四内) 倉根 修二

II. 気管支狭窄の予防と治療 [15:00 ~ 17:00]

- 座長 (国立病院東京災害医療センター) 荒井他嘉司
座長 (久留米大医第一内) 大泉耕太郎
1. 結核性気管・気管支狭窄に対する気管気管支形成術
(慶應義塾大医外) ○川村 雅文, 渡辺真純, 小林紘一
 2. 気管支狭窄に対するストレプトマイシンとステロイド併用吸入療法の検討
(久留米大医第一内) 力丸 徹
 3. 結核性気管支狭窄の外科治療とステント療法
(結核予防会複十字病呼吸器外) ○中島 由槻, 白石裕治
 4. 結核性気管支狭窄に対する内科的治療
(日本大医第一内) ○高橋 典明, 堀江孝至
 5. 気管支結核症の治療におけるイソニアジド (INH) 吸入療法の有用性
(国立療養所刀根山病内) 横田総一郎

シンポジウムⅣ

大学における結核教育の現状と課題

座長 成田亘啓 (奈良県立医科大学第2内科)
工藤翔二 (日本医科大学第4内科)

結核は、明治時代からわが国では死亡率の最高位を占め、特に若年層の死亡率の高さから当時の国策であった「富国強兵」に沿わないために、亡国病、国民病と呼ばれていた疾患である。昭和に入っても、結核症は永らく我が国の死亡原因の第一位を占め、第二次世界大戦以後も暫くは猛威をふるっていた。しかし、ストレプトマイシン等の抗結核薬の開発によって結核症全体の予後が著しく改善し、さらにリファンピシンの登場によって結核症が治癒する疾患になるとともに、死亡原因の順位も大きく後退し、かつて多くの大学附属病院に設置されていた結核病棟も、患者数の激減と共に閉鎖されてきたのが実情である。

現在、結核病棟もしくは結核病床を大学付属病院に設置している大学医学部あるいは医科大学は全国で80大学中22大学であり、設置していた結核病棟を廃止した大学は全国で18大学である。昭和39年以前の廃止が2大学、昭和40年代の廃止が6大学、昭和50年代の廃止が4大学、昭和60年から平成6年迄の廃止が4大学、平成7年以後の廃止が2大学である。このように大学附属病院での結核病棟は現在減少の一途を辿ってきたといっても過言ではない。

これによって医学生に対する結核病学の教育の機会と時間の減少が起こることは容易に推測できる。今日、大学附属病院は医学生のみならず臨床研修医の80%を受け入れており、彼らもまた教育の機会を失っている。わが国の医師の結核に対する関心は、大学附属病院の結核病棟の減少と比例して減少してきたという見方が考え過ぎであれば結構なことである。しかし、結核症の診断・治療における"Doctor's delay"という言葉が如実に物語るように、医師が呼吸器疾患の診断・治療に際して肺結核症を念頭に置かなくなっていることは事実であり、そのために診断が遅れ、治療が長引

き、最悪の場合には不幸な結果に陥ることも散見される。

最近の社会情勢を考えると、過日新聞紙上にも報道された通り、結核症は現在の日本では決して減少の一途を辿っている疾患ではない。しかるに前述のように一般医師の関心が結核から外れつつあるとすれば、医学的のみならず社会的にも大きな問題といえよう。このような時期に結核診療の根本である大学医学部、医科大学における結核教育の在り方を考えることは、誠に北村会長の時宜を得た御高配である。北村会長から司会を命ぜられた私共は、結核教育の総論的な問題を日本結核病学会教育委員長である名古屋大学予防医学の下方教授にお願いした。大学の結核教育の実態については、結核病棟を維持した大学として徳島大学医学部曾根教授に、結核病室をもつ大学として札幌医科大学阿部教授にお話戴き、教職のご経験があり現在はそれらの学生を医師として受け入れる立場である国立療養所刀根山病院小倉院長に、結核教育の大学側への要望も含めて述べて戴く。また、教育を行う上での注意として、医学生・看護学生に対する感染予防手段を千葉大学保健管理センターの長尾教授からお話戴く予定である。さらに、特別発言として厚生省モデル事業として一般病棟における結核病室を設置された経験を、日本医科大学倉根講師にお願いした。

このテーマの内包する問題は大きく、本日のシンポジウムでただちに結論が出るとは考えないが、今後の医学生の結核教育を考える上で大きな指針になるものと考えている。なお蛇足ではあるが、先にも述べた通り、本シンポジウムが誠に時宜を得た企画であり、お話戴くシンポジストも何れも此の道に造詣が深く、司会を仰せつかった私共自身が大変楽しみにしている企画であることを申し添える。

シⅣ-1

医科系大学における結核教育

下方 薫 (名古屋大予防医療部)

結核の新登録患者数、全国罹患率いずれも平成9年には前年に比べ増加した。患者数が増えたのは38年ぶり、全国罹患率が増加したのは43年ぶりのことである。したがって今日においても結核の重要性は変わることはない。受診や診断の遅れがないように結核を再認識する必要がある。卒前、卒後の医学教育・研修で結核が軽視されることなく取り上げられ、教育内容の一層の充実が望まれる。

医科系大学での結核教育の現状

本学会では、1986年の総会シンポジウムで「結核の教育は如何にあるべきか」が取り上げられている。さらに1997年の総会ラウンドテーブルディスカッションでは「医学部と医療現場における結核の”教育”をめぐる」が論じられている。佐藤が行った最近のアンケート調査によれば、全国80の医育機関のうち結核病床有りとしたのは22施設(28%)、無しとしたのが58施設(72%)であった。内科で結核の各論講義が行われているのは回答のあった78施設のうち75施設(96%)と高率であるものの、講義時間は短く十分とはいえない状況である。

外科で結核の各論講義が行われたのは59%、整形外科では62%、泌尿器科では67%であった。公衆衛生学で結核の講義が行われていたのは72%であった。こうした結果を1986年と比較すると、結核教育が行われる施設の比率が減少してきており、時間数も減ってきている。その傾向はとくに内科以外の外科系で目立っている。

医科系大学における日本結核病学会会員数

1998年の日本結核病学会事務局資料によれば、医科系大学所属の会員数は、基礎で161名中39名(24%)、臨床で2128名中451名(21%)、疫学で92名中10名(10%)、その他211名中11名(5%)である。80の医科系大学で臨床に携わる日本結核病学会会員数をみみると1人もいないのが6校(8%)、1名が13校(16%)、2名が15校(19%)であり、十分な教育体制とは言いがたい。

結核病床の有無による結核臨床教育の実態

結核病室を持つ22施設と持たない58施設にわけて検討すると、前者では内科臨床講義が76%、内科ベッドサイド教育が82%において行われているのに対し、後者ではそれぞれ38%、53%において行われているに過ぎない。結核病室を持たない附属病院では、ベッドサイド教育や臨床講義は実際には不可能であり、ベッドサイド教育を関連病院で行っているところが少数ながらある。

呼吸器疾患の鑑別診断で結核は重要な疾患である。臨床実習で結核症例を実際に受け持つことの教育効果は大きく、将来臨床医として結核を見落とすことを防ぐことにもなる。学生に利点があるだけではなく、結核病室の存在により妊娠出産が可能になった事例とか、透析ができた事例が報告されている。本来の疾患を大学病院で入院のもとに治療すべきところを、結核が合併しているために療養所に入院しなければならない症例が散見される。こうしたことから大学病院に結核病室を持つことが望まれる。大学病院・総合病院における結核の臨床研修

入院時には鑑別診断の上で結核とは考えられなかったが入院後に排菌が明らかになることや、他疾患で治療中に結核が悪化して排菌が認められるようになる場合がある。こうした場合、結核病室のある大学病院で研修した経験をもつ医師は鑑別診断上の結核の重要性、あるいは結核を発症しやすい状況などに対し十分な認識を有しており、診断の遅れなども少ないと考えられる。結核病室のない大学病院でも、卒業後の初期研修期間に結核病棟を有する総合病院で一時期結核の研修をするカリキュラムを組み込むことが可能である。こうした配慮は、医育機関における結核研修の機会が減っている現状を考えると、意義のあることと考えられる。

結核の教育研修には結核病室が不可欠であり、全ての医科大学と研修の中核となる総合病院に結核ベッドを確保する努力が必要である。

シⅣ-2

結核病室をもつ大学の立場から

阿部庄作（札幌医科大学第三内科）

最近の結核症患者の増加要因として、人口の高齢化、糖尿病、癌、AIDS感染などによる免疫能の低下患者増加などの要因が挙げられているが、医師や看護婦などの医療従事者の発病も多く、院内での集団発生もみられ、結核に対する認識の低下も要因になっていると思われる。このような状況は、かなり前より指摘されていたが、その対策が十分なされてきたとは言えない。

札幌医大第三内科の結核病床も昭和58年の新病院開設前は98床であったが、その当時の入院患者は10床以下であり他の結核患者収容病院で充分対応できるため、新病院開設にあたり結核病床を置く必要性はないとされた。しかし、結核を知らない医師が増えてきており、結核を診療できる医師を育成する必要がある。医師の研修は結核患者収容病院でも良いが学生の教育は大学にあった方が望ましい。と要望し、新病棟の全病床数51床のうち結核病床として6床が認められた。その当時、北海道大学病院の結核病床を廃止されていた。その後、結核患者収容病院のひとつは結核病床を廃止している。医療（医療経済）としての結核と医学教育としての結核の必要性が合致しなかったところに、問題が解決されないまま、今日まで来たと思われる。

当科での結核に関する学生への教育内容は若干変わって来ているが、現在は系統講義が2時間、免疫科学の総合講義の中で1時間である。臨床講義でも努めて取り上げているが、

不定期である。1グループ2週間のベツサイドティーチングでは胸部X線写真、CT読影の時間には肺結核の画像診断を集中して講義している。また、学生全員ではないが、可能なかぎり、結核患者を担当させている。学生への結核についての教育は決して満足できるものではないが、学生の評価は比較的良好である。

当教室に入局した新入教室員への結核についての教育は大学での研修期間中に結核患者を受け持つことにより結核の診断、治療についての知識、技術を充分修得し得る。また、関連病院も結核病床をもつ病院もあり、そこでの研修期間中でも修得し得る。しかし、他の内科教室に入局した研修医は無理もないが、結核を研修する機会はほとんどなくなり、このことが結核をあまりにも知らない内科医が増えていられる所以であろう。最近、トータルな診療が出来る内科医の必要性が叫ばれている。そこで、他の内科教室に入局した医師にアンケートで結核症についての意識調査を行った。結核診療に対する考え方は卒業後の年数、現在の専門科目に関係なく、大多数が結核症を慢性感染症のひとつとして位置付けており、多くは結核についての卒後教育の必要性は求めている。これらの中に、結核が伝染病とは言え、従来より結核の診療は特殊な専門病院で診療しており、結核の診療に専門性を求める意見がみられた。結核症の再増加に直面しての課題であろう。

シⅣ-3

結核病棟を持つ大学の立場から

曾根 三郎 (徳島大学第3内科)

結核感染症は戦後、抗結核薬の開発が飛躍的に進み、臨床の場で治療薬として用いられて以来死亡率の劇的な減少が見られ、「結核は克服された」との思いから関心が低下した。しかし、この10年の死亡率減少は鈍化傾向にあり、最近ではむしろ微増の傾向さえあり、社会問題となっている。その大きな要因として、1) 高齢化社会の到来により高齢者の再発増加と若い世代における初感染発病例の増加、2) 一般診療において、鑑別診断に結核感染症が想定されないことによる確定診断の遅れ、3) 建築の近代化による気密性などが上げられる。また、多剤耐性結核菌による初感染も重要な問題となっている。欧米においては、エイズに代表される免疫不全症に合併する結核感染が社会問題となっているが、本邦でも同様な傾向がある。さらに、高度医療を要する患者や抗悪性腫瘍剤治療が行われる患者でも結核感染頻度が高まっている。

大学病院に紹介され入院してくる結核患者を見て結核診断の遅れに驚かされることが多い。本県は医師過剰県とさえ云われているが、そのような恵まれた背景にあっても結核が最初の鑑別診断に入らず種々の治療を受けた後に重症結核感染と診断される場合も少なくない。このような状況下において、大学に課せられた義務と責任は重大であり、将来の医療を担う医学部生や研修医に対する教育、研修を通して結核感染症の実態とその対策法を指導することは結核予防を図る上で最重要課題である。すなわち、結核感染症の基礎医学的側面から、ベッドサイドで診断法、治療法を習熟させることが、将来的に結核感染の早期診断や早期治療を普及させることにつながる。

全国的に結核病棟を持つ大学病院は激減し、平成9年

度調査にて結核病床ありが80施設中22施設(28%)と報告されている。また、結核教育の現状が最近報告されているが、全国的に講義頻度や時間数が減少していることも指摘されている。本学は結核病棟として隔離された形で20床が存続している。しかし、病院再開発計画の中で一度は廃止の方向で検討されたが、国、県、大学間での政治的な決着が出来なかったため存続となった。結果的にこのことは、医学生、研修医に対する教育的見地からも大きなメリットと言える。また、結核感染予防として新規職員(研修医、看護婦)の採用時に全員にツ反の把握とBCG該当者への接種を実施している。しかし、経営的には稼働率の低下と収入減は避けられず、結核予防法の改訂にて4剤の短期強化療法が導入され排菌陰性化率向上に伴う入院期間の短縮化も一因となっている。

最後に、大学病院に結核病棟があることは、教育機関として医学生、研修医に結核感染症の早期診断と治療ガイドラインの重要性を認識させるという点にとどまらず、院内での結核診療においても非常に重要な役割を果たしていることは明らかである。例えば、臨床講義や臨床実習に際して症例提示が可能であったこと。院内感染発症時に円滑な対応が可能であったこと。妊娠を維持しながら結核治療を行えたこと。さらに、外科側との集学的な治療により合併疾患のコントロールが可能であったことなどがあげられる。今後とも結核感染症の増加が予想される中で教育的な意義が大きい。一方、医療経済の点から結核病棟の低稼働率と収益減という問題も避けられないのは事実であるが、今後、予防医学的効果が高まれば、将来的には結核診療に要する総医療費は逆に減少するのではないかと推測できる。以上の観点から結核病棟を持つ大学という立場から討議したい。

シⅣ-4

療養所の立場から大学に望むこと

小 倉 剛 (国立療養所刀根山病院)

近年、呼吸器疾患分野では結核の再興現象が見られ、その原因の一端は、患者側ないし社会全般の結核に対する理解の不足や誤解にあると考えられている。しかし、種々の調査によると医療者側にも同様な傾向がみられ、特に若い医師層にみられる結核に対するprimary care的な能力の低下は、結核病室や病棟を持たない大学が当たり前という現状とは無縁ではないとの指摘が多い。

このような情勢を背景に、当学会では結核教育に関連したシンポジウムが1986年に行われ、ついでラウンドテーブルディスカッションが1997年に行われたが現在も結核診療の主な担い手である国立療養所から発言はなかった。そこで今回のシンポジウムを機会に、国立療養所で結核診療を担当する第一線医師の体験的な意見を探り結核再興に対する一つの提言とするべく、全国の施設にアンケート調査を行ったところ、現時点で、75施設約400名の医師から回答があった。全体の傾向として、学生時代の結核教育は十分でなく、卒後の研修医期間中に結核診療経験が無いが、乏しい医師が高率に見られ、現在自己の結核診療能力に不安を覚える医

師も多数あった。また、卒後教育として結核診療を体験するべきで、それには大学よりも国立療養所が適切であるとの意見がかなり見られた。最終的には、各医師の年齢や地域性を考慮に入れて上記のような意見の分布を解析し発表する予定である。

次に、結核実習のため当院で半日の学外実習を行っている〇大学5年生全員を対象に、アンケート調査を行っているので、その結果について発表する。現時点では、大学での結核教育が不十分とする意見は多数を占めてはいないが、当院で実地に多数の入院患者を見て、結核に対する認識を改めたり、感染症として一般への啓発の重要性を感じるなどの意見がかなり多数みられ、実習の意義を多とする回答が多数を占めた。

両アンケート調査は、未だ完了していないが、両者に共通してみられた大方の意見は、卒前、卒後教育において結核診療の現場体験をすることが望ましく、それにより、個々の患者における結核症の重症化や公衆衛生学的には周囲への感染の機会ともなるdoctor's delayを少なくすることへの期待に集約された。

シⅣ-5

医学生・看護学生の感染防護と発病予防

○長尾啓一，潤間隆宏（千葉大学保健管理センター）
鈴木公典（結核予防会千葉県支部）

医学生・看護学生（以下、医・看学生）は臨床実習の場で結核患者と接触する可能性が常にある。また、彼らは同様の実習の場で、弱者である新生児・患者に接する。したがって、彼らは、結核の感染を受ける危険性（リスク）が高く、また、自分が結核を発病した場合には臨床の場で弱者に感染させる危険（デンジャー）な存在となる。この理由から、医・看学生に対する結核の感染防護・発病予防に関しては、一般学生より特に注意が払われねばならない。

医・看学生の結核感染防護・発病予防のためには、(1)結核に対する免疫能の把握とその事後措置、(2)結核に関する臨床実習の環境管理、(3)同臨床実習で結核患者に接する際の具体的注意、(4)既感染状態または感染したと考えられた場合の対処、の4つが不可欠である。(2)は換気・空調など医療施設のハードの問題であり、(3)はN-95マスク、ガウン、消毒励行など医療従事者が日常行っている防護法に準拠すればよい。医・看学生の多くは20歳前後の若者であり、この年齢層の結核既感染率が1.8%（結研、大森による推計）と低いことを考えると、(1)の結核免疫の獲得状況を把握することが感染防護の目的のためには最も重要である。そして、(4)の、万が一感染を受けた可能性が考えられた場合には適切な対処が要求される。

今回の発表では、過去3年間の本学医学部、看護学部1年生のツベルクリン皮内反応（ツ反）結果を資料として提示し、前記(1)(4)の問題を中心に論じたい。

1996、97、98年の各年の6月に、当大学の医学部、看護学部1年生を対象として、ツ反施行の意義と必要性を記載した配布資料により受検勧告を行った。その結果、3年間の対象者548名中449名（81.9%）がツ反を受検した。陰性者に対しては2週間以降に

ツ反を再施行し、再度陰性であったものに対してはBCG接種を行った。

受検者すべてのツ反長径の平均は21.3mm、中央値は17.0mmであった。陰性者は68名（15.1%）、その内再ツ反を受けた者は46名（67.6%）であり、陽性サイズに転化した者は20名（43.5%）であった。BCGは、再度陰性であった24名と再ツ反をせずに希望した11名の計35名に対して接種された。なお、水疱、二重発赤などを伴う強陽性で予防内服の対象と判断された例は5名（1.1%）であった。

近年、医・看学生には、他学部卒、社会人入学などの者が少なからず含まれているので、年齢を18-20歳群(A)、21-24歳群(B)、25歳以上群(C)の3つに分けて比較した。その結果、各々のツ反長径[平均値/中央値]は、A[20.7mm/17mm]、B[23.4mm/20mm]、C[25.0mm/22mm]と年齢が高くなるにつれて発赤長径が大きくなる傾向にあった。また、陰性者率はA14.3%、B27.5%、C5.7%であり、各々でのヒストグラムは年齢が増すに従い、右方へ若干移動する傾向が見られた。また、二段階ツ反による陰性者の陽性サイズ転化は、A群では17/34（50%）、B群で3/10（30%）、C群では0/2であった。

以上の成績と経験をもとに次のことを考察した。
①入学直後の医・看学生にツ反を行うことは結核教育としても意義がある。
②小児期・学童期に接種されたBCGによる結核免疫能は85%強の学生で保持されていると考えられた。
③ツ反陰性者での二段階ツ反により過剰なBCG接種が避けられた。
④ツ反陽性者での発赤長径のサイズは、今回のプースターにより反応が増強されたので、進級後にこの数字を参考にする場合は注意が必要であろう。
⑤予防内服対象者の頻度は1.1%であり、概ね妥当な値と考えた。

シⅣ-6-特別発言

厚生省モデル事業としての一般病棟内結核病室開設1年を振り返って

倉根修二（日本医科大学第四内科）

結核患者の新規登録数が平成9年にはついに前年度を上回り、近年危惧されてきた患者数の再上昇がよいよ現実のものとなりつつある。

日本医大付属病院は従来結核病棟を持たず、喀痰塗沫陽性結核患者発生の際には、原則として結核病室を有する病院への転院という姿勢で臨んできた。然るに昨年の本学会で報告したごとく、平成9年1年間の当病院の結核患者数は39名でこの内塗沫陽性結核患者数は16名（他に結核疑診3例）であり、その多くが他の医療機関からの紹介であったり、他疾患で入院あるいは通院中の症例であったりという状況で、院内にこうした患者を収容する病室の必要性が痛感されていた。こうした状況に鑑み当病院では厚生省の「結核患者収容モデル事業」計画に呼応する形で、一般病棟内に結核病室2床の設置を申請し、平成10年4月よりその運用が開始されている。これを期に大学病院の一般病棟内に結核病室を併設することのメリットとデメリットについて考察するとともに、結核病室開設の前後で院内の状況がどのように変化し、改善されてきたかを検証した。

結核病室併設のメリットとしては、1、専門性を必要とする他疾患治療中に患者が結核を併発した場合でも治療継続が可能となること。2、結核患者受け入れに向けて職員の結核に対する意識の向上が期待できること。3、研修医、医学生、看護学生に対する結核教育の充実が期待出来ること。4、新規に結核病棟を建設する必要がなく、少ないスペース、費用と人員で運用できること等

が考えられた。一方デメリットとしては、1、病院の構造上の問題として結核患者の動線等についての配慮が不十分なため、院内感染防止の見地より一層の綿密な管理と、病院職員個々人の結核に対する細心の注意が要求されること。2、結核患者用の共用スペースが少ないため結果として患者の行動が制限を受けやすいこと。3、結核治療に関して経験、技術の面で結核専門病院に劣る可能性があること等が考えられた。

病室建設着工より1年が経過し、この間の当病院内での改革としては、2段階ツベルクリン反応（ツ反）検査が呼吸器科医師および結核病室の開設された病棟の看護婦を対象として実施され、以降各病棟看護婦等へと拡大して実施中であり、医学生および看護学生へのツ反検査も平成10年度より義務化された。また院内感染対策委員会では結核感染防止に関するマニュアルの改訂が行われている。今後の重要な課題として呼吸器科を中心に外来および気管支鏡検査室等の換気浄化設備の設置等が早急な改善事項として挙げられている。

大学付属病院は少数の経験豊富なスタッフと、多数の研修途上のスタッフにより構成されると云える。大学付属病院の結核に対する積極的な取り組みによる、こうした若手スタッフ、医学生および看護学生等に対する教育的効果は、近年ともすると蔑ろにされてきた結核教育を強力に推進するうえで不可欠な要素となると考えられる。

シンポジウムⅡ

気管支狭窄の予防と治療

座長 荒井 他嘉司 (国立病院東京災害医療センター)

座長 大泉 耕太郎 (久留米大学医学部第一内科)

はじめに

肺結核の10%に気管支結核を合併するという報告もあり、我々が日常診療で目にするより実際にはかなり高い頻度で気管支結核は存在するものと思われる。近年の結核患者の全般的な減少にもかかわらず、気管支鏡検査の普及に伴い、気管支結核を診断する機会はむしろ増しており、治療法の基準の策定を望まれるところである。

気管支結核では肺野に重篤な病巣がなくとも、喘鳴、頑固な咳、粘稠痰、血痰など強い自覚症状を呈することが多い。従って他の呼吸器疾患、例えば慢性気管支炎や気管支喘息、などと誤診されやすく、かつ大量排菌例が多いことから感染源となる危険が高いため、早期診断、早期治療開始が必要とされる。

気管支に狭窄の起こる頻度や程度は治療の開始時期、治療の方法により異なる。狭窄の進行を予防出来ればそれが最も理想的であるが、実際にはなかなか困難である。狭窄が進行するとさまざまな障害が残るために早期の適切な処置を必要とする。

活動期における排菌期間の短縮及び治療期におけ

る線維性瘢痕化による気管支狭窄の軽減を目的に直達療法である抗結核薬の吸入療法を標準療法と併用する試みがなされてきた。このシンポジウムでは、内科的治療法として、SM・ステロイド併用吸入療法、INH吸入療法、ステロイド全身投与の有用性を論じて貰うこととした。

治療の過程において、狭窄の予防、あるいは狭窄後の気管支拡張術としてバルーン拡張法、レーザー焼灼法、あるいは各種のステントの留置など非観血的治療が行われているが、今回その効果についての評価を検討し、この治療法についての新しい知見が示されることを期待する。

狭窄に対する気管・気管支形成術、気道再建術を主とする外科的治療はその適応が前述の各種拡張法と一部重なるが、外科療法の適応を検討して貰うとともに、その術後成績を示していただく。その上で、特に手術と非観血的拡張法との成績の比較から非観血的方法と非観血適方法との適応の接点を明らかにできればと考える。

シII-1

結核性気管・気管支狭窄に対する気管気管支形成術

○川村雅文、渡辺真純、小林絏一（慶應義塾大学外科）

【対象】1956年から1998年の間に当科で結核性気管気管支狭窄に対し形成術を行った症例は39例、男性7例、女性32例で、年齢は20歳から68歳、平均36歳と比較的若い女性が多い傾向がみられた。このうち完全な病歴が残っている27例について狭窄発見時の症状をみると、重複を含めて咳嗽が11例、喀痰増加が8例、呼吸困難が6例、喘鳴が6例、発熱が2例、また繰り返す肺炎が1例にみられ、全体の85%の症例で何らかの症状がみられた。

気管気管支結核に対し形成術を行う場合、当科では術前に十分な化学療法を行い、菌が陰性化したのを確認してから手術を行うことを原則としている。上記の27例について気管支病変の菌の状態をみると、発見時、同病変から結核菌が証明されたものは12例で、これらの症例には4~34ヶ月、平均14ヶ月の化学療法が行われ、菌の陰性化を待って手術が行われた。肺結核の治療中に気管支に狭窄を来し、気管支病変からの直接の排菌はみられなかった症例が8例あった。これらの症例に行われた化学療法の期間は1~21ヶ月、平均10ヶ月であった。3例は術前細菌学的にも病理組織学的にも結核性の狭窄とは診断がつかず、原因不明の気管支狭窄として手術が行われ、術後切除標本から結核性狭窄と診断された。これら3例では切除標本からも結核菌は証明されなかった。手術時に喀痰から結核菌が陽性であった症例は3例あった。このうち2例は切除肺もしくは切除リンパ節に結核菌を認め、気管支病変は結核菌陰性であった。1例は術前の気管支病変からの検体が術後に結核菌陽性と判定された症例であった。

【結果】術式は左の上葉スリーブ切除術が13例に、左主気管支の環状切除術が11例に、左主気管の環状切除と左上葉切除術が2例に、右上葉スリーブ切除術が6例に、中間気管支幹の環状切除術が2例に、左下葉スリーブ切除術が1例に、右S6区域スリーブ切除術が1例に、気管環状切除と左肺切除術が1例に、分岐部切除を含む右上葉スリーブ切除術と中葉切除術が1例に、

遊離皮弁を用いた左主気管支拡張術が1例に行われた。術後も原則として3ヶ月以上の化学療法が行われた。

手術に伴う合併症は、術後肺水腫（原因不明）が1例、吻合部狭窄が6例であった。このうち肺水腫を起こした症例が第1病日に死亡しているが、1956年の症例のため詳細は不明である。また狭窄症例のうちの1例、1958年の症例が、術後4ヶ月目に吻合部の肉芽を硬性鏡下に切除中、気管支動脈からと考えられる大量の出血を起こし死亡した。狭窄を起こした症例の術式は、左主気管支環状切除術が4例、左上葉スリーブ切除術が2例と、いずれも左の主気管支を切除した症例で吻合部狭窄が発生しており、切除される気管支の長さや左の吻合部の解剖学的な問題が狭窄の一因と考えられた。吻合部の狭窄に対する治療は上記の1例も含めて内視鏡下の拡張術が5例に、再手術が1例に行われ、上記の死亡した1例を除き他の5例では吻合部の拡張に成功した。

手術に伴う肺機能の推移を評価可能な12例について検討した。うち肺実質を温存したまま狭窄した気管支のみを切除できた症例は4例で、他の8例では肺葉切除を伴う気管支形成術が行われた。この2群（温存群と肺葉切除群）を分けて肺機能の推移を示す。VCでは温存群が術前から術後で2.54L→2.37L（%VCでは85%→78%）、肺葉切除群が2.71L→2.13L（%VCでは87%→72%）、FEV1.0では温存群が1.55L→1.92L（FEV1.0%では66%→81%）、肺葉切除群が1.74L→1.68L（%VCでは68%→83%）と変化し、肺葉切除群の%VCが術前後で有意に低下し、温存群でFEV1.0、FEV1.0%が術後に有意に増加した。

【まとめ】結核性気管気管支狭窄症例39例に気管気管支形成術を行い、一秒率の改善がみられた。特に肺実質を温存しえた症例では一秒量、一秒率とも有意に改善した。本疾患に対し気管気管支形成術は有用な治療法と考えられる。

シII-2

気管支狭窄に対するストレプトマイシンとステロイド併用吸入療法の検討

力丸 徹 (久留米大学第一内科)

【目的】我々は、以前より活動性気管支結核症に対するストレプトマイシン (SM) とステロイド併用吸入療法の有用性を報告してきた。そのなかで、吸入療法が呼吸機能検査や動脈血ガス分析に影響を与えないことや、またSMの体内動態を明らかにしてきた。しかし、気管支狭窄に対する効果は未検討であった。そのため、今回は気管支狭窄に対するSM・ステロイド併用吸入療法の有用性を明らかにすることを目的に検討を加えた。

【対象および方法】対象は1982年から当科に入院した活動性気管支結核患者68例 (吸入療法施行例29例、未施行例39例) のうち、気管支鏡検査を2回以上行ない気管支狭窄の経過を観察できた50例である。吸入療法は通常の抗結核剤に加え、SM100mg、デキサメタゾン0.5mgおよびナファゾリン0.1mgを生理食塩水10mlに混合し、超音波ネブライザーを用い1日2回 (朝、夕) 約15分かけて吸入した。吸入療法施行例 (21例) と未施行例 (29例) を比較検討した。内視鏡的に狭窄の程度を1) なし、2) 軽度、3) 中等度、4) 高度の4段階に分類し、初回観察日と最終観察日の気管支鏡所見を比較した。治療効果を改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、高度悪化の5段階に分けて判定した。また、気管支病変を評価する場合、気管支鏡検査は術者の主観が入るため、より客観的な方法として3D-CT検査の有用性をprospectiveに最近経験した3症例において検討を加えた。

【結果】3D-CT検査は気管支表面の描出には不向きであったが、気管支鏡施行時における結核菌暴露などの危険がなく、また患者の侵襲なしに気管支狭窄の経過を観察できるなど一定の利点があった。しかし、熟練した手技が必要で解析にも多くの時間を要した。現在の3D-CT検査で気管支結核症の評価を行うには、まだ無理があるように思われた。

術者に対する結核菌暴露や評価の不正確さなどの問題もあるが、現時点においては気管支鏡検査を用いて判定するしかないと考えられた。

Retrospectiveな気管支鏡検査の判定では、吸入療法施行例において改善5例、不変14例、軽度悪化2例であるのに対し、未吸入例では改善3例、不変10例、軽度悪化4例、中等度悪化9例、高度悪化3例であった。統計的に有意差を以って、施行例の方が狭窄の程度は軽微という結果であった。また、我々が以前報告した気管支の潰瘍性病変の治癒過程の分類を用いて検討すると、吸入療法施行例が未施行例と比較し早期に治癒していた。

【考察および結論】内視鏡的に大きさを判定することは術者の主観が入り不正確であるとの指摘がなされている。この検討も狭窄の程度を気管支鏡検査で判定するなど、その精度に問題を残したが、狭窄の程度を4段階と大雑把に分類しているため、逆に細かな判定は不要であった。それにより、悪化・改善という判定には術者の主観が入り難いと考えられた。また、吸入療法例においては経過中に無気肺をきたした症例はなく、総合的に判断して狭窄に対しても吸入療法は有用と思われた。しかし、最近のPZAを加えた初期強化短期化学療法が気管支結核に対してどのような影響があるかは不明であり、SM・ステロイド併用吸入療法と初期強化短期化学療法の比較試験が必要と考えられた。その場合、気管支鏡的に狭窄の程度を判定することは難しいため、内視鏡的計測法や新しい画像診断など、客観的な判定法も考慮すべきと思われた。気管支結核に対するSMとステロイド併用吸入療法の効果を今までのINH, RFP, EB, SMを中心とした治療と比較した。結果は吸入療法の方が早期に潰瘍性病変の消失を認め、気管支狭窄の程度も軽微であった。

シII-3

結核性気管支狭窄の外科治療とステント療法

結核予防会複十字病院呼吸器外科

○中島由槻, 白石裕治

[目的]結核性癥痕性気管・気管支狭窄(以下気道狭窄)に対する外科療法の治療成績と、ステント療法を含めた保存的気道拡張療法の成績について自験例を検討し、その適応を示す。更に治療を要する高度気道狭窄を生じる気管・気管支結核の内視鏡所見を検討する。

[対象と方法]①気道狭窄に対する外科療法については、1979年以後の当院呼吸器外科における区域枝以上の太い気道狭窄に対する手術症例を対象とし、それらについて臨床症状、肺機能の改善度、術後合併症などを術式別に検討した。②気道狭窄に対するステント療法その他の保存的治療については、当院におけるステント留置やその他の気道拡張療法を試みた全ての症例を検討の対象にして、その短期的、長期的な臨床的有効性を検討した。更に保存的気道拡張療法の有効性、安全性をみるために、気道再建例において切除された癥痕性狭窄部の組織学的検索を行った。③高度気道狭窄を生じる気管・気管支結核の内視鏡所見については、1987~1997年の当院における活動性気管・気管支結核症53例を検討の対象にした。これら53例の気管支鏡写真を荒井の改訂「気管支結核の気管支鏡所見分類」に従って再読影し、気道狭窄の起こり方と化療前内視鏡所見との関連性を調査した。

[結果]①1979~1998.6に当院呼吸器外科において手術された気道狭窄例は21例である。そのうち9例は主気管支狭窄に対する気道再建例で、狭窄の範囲と肺の変化により術式が選択され、左主気管支管状切除2、左上葉スリーブ切除5、左下葉スリーブ切除、右上葉スリーブ切除各1であった。左上葉スリーブ切除の1例では気管にも高度狭窄があり、気管狭窄に対して術後8か月間のステント留置を余儀なくされた。残りの8例では軽微な合併症のみで狭窄による症状も消失し、FEV1で平均約480mlの改善が得られた。気管に対する気道再建例が1例あり、気管下部と左主気管支の高度狭窄に対し左肺全切除+気管管状切除を行った。しかし縫合不全を生じ大網被覆術で対処したが人工呼吸器から離脱できず、術後半年後に肺炎で失った。高度な気道狭窄と肺の機能廃絶により肺切除を施行したのが7例あり、右肺全切除2、左肺全切除3、右上葉切除、左下葉切除各1であった。

このうち気管に高度狭窄の無い6例では狭窄症状は消失した。気管狭窄例は術後気管狭窄に対し電気メス焼灼13回とバルーン拡張術2回で対処したが、徐々に狭窄が進行し術後57か月目に突然死した。区域支の高度狭窄により末梢肺に感染・出血を繰り返した2例に対しては、左S³+S¹¹区域切除・右下葉切除が行われ症状が消失した。肺腫瘍の診断にて切除され、閉塞した区域支の末梢に結核性病変が認められたのが2例あった。

②気道狭窄に対するステント療法その他の保存的治療は3例あるが、全て高度の気管狭窄例であり、そのうち2例は①で述べた気管狭窄例であった。これらの2例は気管狭窄発見時すでに高度癥痕性狭窄が完成しており、その狭窄が何らかの理由で悪化し呼吸困難を来したもので、元々の狭窄に対しては①で述べた理由で治療不成功であった。残りの1例は広範囲な活動性気管・気管支結核の化療中に、左主気管支の完全閉塞、気管の高度狭窄と著明な気管軟化症による気管の虚脱が生じた。気管狭窄に対し気切孔から細い気管チューブをステントとして留置し、半年かけて順次太いものに交換後特注Tチューブの留置に成功したが、留置後11日目にTチューブ末梢開口部に固形痰が陥頓、窒息状態となり失った。Tチューブ留置後の気道の加湿に十分注意すべきであった。気道狭窄部の組織学的検索が可能であった8例のうち、5例では軟骨の破壊が著明で壁も薄く、バルーン拡張・レーザー焼灼による気道を拡張やステント留置は、特に気管支壁を穿孔させる危険が大と思われた。

③活動性気管・気管支結核の内視鏡診断時に、気管・左右主気管支・右中間気管支幹に荒井の分類Ⅱ・Ⅲの所見を呈し、その範囲が3/4周以上か又は径の1/2以上の狭窄を示した21例のうち、化療後に気道再建またはステント療法の適応と考えられる狭窄を生じたのは3例のみであり、それらは広範囲Ⅲb例であった。

[まとめ]①気道狭窄に対する気道再建術・肺切除術の治療成績は気管狭窄を伴わない例で良好であり、積極的に行って良い。②気道狭窄に対する気道拡張療法は合併症の危険が大きく、さらに長期的有効性を考慮して行うべきである。③高度気道狭窄を呈したのは、活動性気管・気管支結核の広範囲Ⅲb型(荒井)であった。

シII-4

結核性気管支狭窄に対する内科的治療

○ 高橋典明 堀江孝至 (日本大学医学部第一内科)

結核性気管支狭窄は、気管支結核がその治療過程において線維性瘢痕化を起し狭窄を来す場合をいう。したがってその内科的対応としては、予防すなわち、気管支結核の線維性瘢痕化の予防とその治療に分けられる。予防は早期発見、早期治療が基本である。当院で1996年から1998年の3年間で確定診断した肺結核は101人であり、そのうち気管支結核は23人(22.8%)に認められた。気管支鏡所見では活動期と治療過程期が大半を占めたが、瘢痕期も数例含まれ、早期は2例にとどまった。したがって、まだ早期発見の努力は必要と思われる。また、中には各種エックス線検査では判然としないものも含まれ、気管支鏡検査の有用性が示唆された。以上のことから、排菌持続症例や咳嗽症状の強い例などはもとより、なるべく早期に積極的に気管支鏡検査を施行し、気管支結核の早期発見に努めるべきと思われる。

気管支狭窄予防の一つとして、抗結核剤の吸入療法や副腎皮質ステロイド剤投与がある。SMやINHの吸入は菌消失に効果的との見解もあるが、気管支狭窄に対する予防的効果は乏しいと考えている。また、ステロイド剤投与に関しては経験的に投与されることは多いが、その有効性について一定の見解は得られていない。最近では有用性に乏しいとの報告も散見される。そこで、気管支結核患者に対してステロイドの有用性、特に気管支狭窄の予防効果について retrospective に検討した。気管支結核患

者について、発見時の気管支鏡所見、病理所見とステロイド剤の効果について検討した結果、気管支結核症例全体では、ステロイドの気管支狭窄予防効果は乏しいと思われた。しかし、気管支鏡所見別にみると治療過程期での使用で気管支狭窄の程度を弱める傾向もあり、狭窄予防に若干の有用性があると思われた。

気管支狭窄の治療で内科的に対応可能なものにはバルーン拡張術、ステント留置がある。バルーン拡張術は局所麻酔下の気管支鏡で施行でき、比較的安易で容易である。我々も数症例に施行し、合併症もなく有効な結果を得られた。しかし、気管支狭窄例では全身麻酔が必要なことや拡張時間を十分にとることが難しいため容易には施行できない。それゆえ内科医のみで施行している施設は少ないと思われる。さらに、ステント留置も、良性疾患による気道狭窄であるためメタリックステントの適応になることはほとんどなく、基本的には全身麻酔を必要とするデモンチューブやダイナミックステントが用いられる。したがってこれらは外科的対応と overlap するものであり、今回は症例を提示するのみにとどめる。

結核性気管支狭窄に対する内科的治療としては、気管支結核の早期発見、早期治療が主体であり、さらなる努力が必要となろう。また、副腎皮質ステロイド剤投与に気管支狭窄予防の若干の期待がもたれるため、今後 prospective な検討を予定している。

シII-5

気管支結核症の治療におけるイソニアジド(INH)吸入療法の有用性

横田総一郎 (国立療養所刀根山病院 内科)

一般に気管支結核は肺結核全体の10%前後を占めるといわれているが、気管支鏡検査の普及に伴い気管支結核症の発見頻度が増加してきた。気管支結核の4大徴候は、喘鳴、激しい咳嗽、咯出困難な粘稠な喀痰、肋骨下不快感とされている。倉澤らは、気管支結核症の中で、肺野病変を反映した浸潤影や空洞影を認める症例は半数以下であり、異常所見のない症例も少なくないと報告している。この為、気管支喘息や慢性気管支炎と誤診され診断および治療が遅れることも少なくない。気管支結核症は排菌率が高く、また病変の治癒機転による気管・気管支の癒痕性狭窄や閉塞を来すことが多い為、感染予防及び合併症予防の見地からも早期発見・早期治療が重要である。従来から気管支結核症の癒痕狭窄を予防するために抗結核剤やステロイドの吸入療法が試みられてきたが、その有効性は未だ確定的ではない。今回、我々はINH吸入療法の有効性についてretrospectiveに検討した。1986年から1997年までの12年間に当院で治療経過中に定期的に気管支鏡で経過を観察し得た気管支結核症患者34例を対象とした。肺結核の標準治療に、INH吸入療法を併用した群(以下、INH吸入群)21例と併用されなかった群(以下、標準治療群)13例の2群についてretrospectiveに検討した。INH吸入群では、注射用INH(イソニアジド)100mgを1日2回吸入を行った。INH吸入療法の臨床効果は、咳嗽・喀痰などの呼吸器症状が消失するまでの期間、喀痰培養検査、ESR、および気管・気管支の狭窄変化等を指標に評価し検討した。気管気管支の狭窄変化は荒井分類及び、気管気管支の狭窄程度を気管支ファイバーの通過性を指標に5段階に分類したBronchoscopic stenotic score(BSスコア)により治療前後で評価した。

近年、結核の治療にニューキノロン系薬剤を加えることも少なくない。本検討は長期間のretrospectiveな検討であったため、時代による治療法が異なることも考慮しINH吸入群を前半、後半の6年間づつに分けても検討した。右上葉支に主狭窄部位が認められたのが最も多かったが、主病巣部位、治療開始前の排菌量、胸部X線像の病型と拡がり、ESR値及び標準治療内容はすべて両群間で有意差は認められなかった。治療後の気管・気管支の病型を荒井分類で評価すると標準治療群では明らかに癒痕狭窄型が多かった。そこで、治療前後における狭窄程度と改善度をBSスコアを用いて評価した。治療前後で狭窄の改善を認めた症例は、INH吸入群で21例中18例(86%)、標準治療群で13例中1例(8%)であった。治療後のBSスコアの平均値はINH吸入群で 1.1 ± 1.0 であり、標準治療群では 3.0 ± 0.7 であった。即ちINH吸入群では狭窄程度の有意な減少が認められた。両群間で、排菌陰性化までの期間およびESRが正常化するまで期間に有意な差は認められなかったがINH吸入群において、有意な呼吸器症状の寛解期間の短縮を認めた。時代による治療差から生じる臨床効果の差を検討するためINH吸入群を前半、後半の6年間づつに分けて、呼吸器症状の寛解するまでの期間、排菌陽性期間、ESRの正常化するまでの期間および吸入の前後の狭窄変化について検討したが、両群で有意差は認められなかった。以上より、INHの吸入療法は呼吸器症状の寛解するまでの期間を短縮し、気管・気管支の狭窄の程度を改善させる可能性が示唆され、気管支結核症、又はそれを伴う肺結核に併用すべき治療法であると考えられた。

〈 要 望 課 題 〉

4月15日(木)

- II. 高齢者結核診断の問題点 [9:15~ 9:35 B会場] 座長 (獨協医科大越谷病呼吸器内) 長尾 光修
- III. 肉芽腫性肺疾患の病態メカニズム [9:35~10:05 B会場] 座長 (自治医科大呼吸器内) 杉山幸比古
- V. 最近の肺外結核 [10:05~10:35 B会場] 座長 (国立療養所東埼玉病内) 川城 丈夫
- I-1. 肺結核症の集団感染をめぐる諸問題 [14:40~15:20 B会場] 座長 (国立療養所千葉東病呼吸器内) 佐々木結花
- I-2. 肺結核症の集団感染をめぐる諸問題 [15:20~16:00 B会場] 座長 (金沢医科大呼吸器内) 大谷 信夫
- I-3. 肺結核症の集団感染をめぐる諸問題 [16:00~16:40 B会場] 座長 (国立療養所松江病呼吸器内) 穴戸 真司

4月16日(金)

- IV-1. 多剤耐性結核 [9:10~ 9:50 B会場] 座長 (国立療養所東京病) 倉島 篤行
- IV-2. 多剤耐性結核 [9:50~10:30 B会場] 座長 (結核予防会結核研) 和田 雅子
- VI. 結核症の画像診断 [10:30~11:10 B会場] 座長 (日本赤十字社医療センター) 折津 愈
- VII-1. 抗酸菌検査法の現状と問題点 [15:00~15:30 B会場] 座長 (東北大加齢医学研呼吸器腫瘍) 渡辺 彰
- VII-2. 抗酸菌検査法の現状と問題点 [15:30~16:00 B会場] 座長 (広島県環境保健協会) 斎藤 肇
- VIII. 海外医療協力 [16:00~16:30 B会場] 座長 (結核予防会結核研) 石川 信克

要Ⅱ-1

当院における超高齢者結核の臨床的検討

○吉川 徹、石井 晴之、藤田 明、
坂部 日出夫、鈴木 光（東京都立府中病院）

【はじめに】高齢者社会を迎え、高齢者の結核患者数が増加している。しかし、菌陰性化したにもかかわらずperformance status (PS) が悪いため療養所への入所を余儀なくされることもある。一方、結核死亡率は高齢になるほど高いとされているが、80歳以上の症例を対象とした報告は少ない。今回我々は80歳以上の結核患者の臨床的検討を行ったので報告する。【対象と方法】1996年から1998年までに当院結核病棟に入院した患者のべ546例中、80歳以上の超高齢者結核は34名(6.2%)を対象に、性別・年齢・平均在院日数・入院時PS・病型・排菌状況・合併症・予後などについて検討した。【結果】①80歳以上の超高齢者は34例で、男性20例、女性14例であった。平均在院日数は93日間であった。②入院時PSはPS0:1例、PS1:11例、PS2:6例、PS3:4例、PS4:12例であった。③入院時の排菌状況Gaffky0号;13例、Gaffky1-3号;10例、Gaffky4-6号;5例、Gaffky1-10号;6例。培養やPCR法にて菌が証明されて転入した例が少なからず認められた。④病型は、Ⅱ型5例、Ⅲ型27例、広がり1が2例、2が16例、3が14例であった。15例/34例中(45%)に結核の既往があった。⑤入院時に呼吸不全を呈したものは16例/34例(47%)であった。合併症については、脳血管疾患も含めた老人性痴呆が12例で、高血圧・虚血性心疾患・不整脈などの循環器疾患11例、治療を要した糖尿病3例、肺炎4例、薬剤性肝障害は3例に認められた。合併症を認めなかったのはわずか2例のみであった。⑥転帰は、死亡12例(35%)（うちPS4は10例）と高率で、そのうち結核死は2例であった。他院・老人ホームへ転院したのは9例、退院後外来通院としたものは13例であった。【まとめ】超高齢者結核の死亡率は高かった。入院時病型（結核学会分類）はⅢ型、広がり2以上のものが多くみとめられたが、抗結核薬の反応性は良く、合併症を有する全身状態の影響が死亡率につながることを示唆された。

要Ⅱ-2

老人保健福祉施設入所者におけるツベルクリン反応
二段階検査法および胸部結核所見の検討

○須田 明1)、鈴木公典2)、中谷達廣3)、関谷幸江4)、
樋口一恵4)、原田登之4)、志村昭光2)、森 亨4)、栗
山喬之1)、1)千葉大呼吸器内科、2)結核予防会千葉県
支部、3)千葉南病院、4)結核予防会結核研

【目的】最近特別養護老人ホームでの高齢者の結核集団発生が起こり、再感染による発病が注目を集めている。そこで高齢者において結核免疫としてのツベルクリン反応（以下ツ反）および胸部画像上の結核所見から今後の予防対策の問題点を検討した。

【方法】某老人保健福祉施設入所中の者を対象にツ反二段階検査法、インタフェロンの測定、胸部エックス線、胸部CTを行い、ツ反の発赤径、画像所見等を分析した。

【結果】症例は男性38名、女性54名の計92名、年齢は44~98歳で、平均77.3±12.3歳であった。エックス線上V型28名、Op2名であったが、V型のうち1名はCT上活動性と思われる病変を認めた。

ツ反二段階検査法の1回目のツ反(13.9±12.3 mm)は肺結核有所見者群では陽性者:陰性者=17名:13名、無所見者群では32名:30名で、2回目のツ反(18.5±15.3 mm)は有所見者群では陽性者:陰性者=23名:7名、無所見者群では38名:24名であった。症例全体では1回目のツ反は2回目より長径で4.5±9.3 mm大きかった。1回目より2回目が大きかったのは57名(62.0%)で、陰性から陽性化したのは43名中15名(34.9%)であった。結核治療歴のある者のツ反は1回目19.7±18.6 mm、2回目22.3±13.2 mmであった。

年齢、性別、肺結核所見の有無、1回目のツ反の長径の各因子と長径差の比較では長径差は加齢に伴い小さくなる傾向であった。

【まとめ】1、ツ反二段階検査法を高齢者に行い、2回目は1回目より長径で4.5±9.3 mm大きく、陽性化は34.9% (15/43)であった。また長径差は加齢に伴い小さくなる傾向であった。

2、胸部画像所見では約1/3に結核性所見を認め、エックス線上ではすべて非活動性と思われたが、CTでは活動性と思われる症例も認めた。こういう症例ではINUによる化学予防を適用することにより発病を予防できるのではないかと考えられた。

要Ⅲ-1

In vitro肉芽腫炎症モデルの開発とその制御機序

○小林和夫（国立感染症研ハンセン病研究センター-生体防御）、笠原慶太（昭和大第1内科）、吉田 彪（中外製薬研究開発総括）

〔目的〕肺肉芽腫炎症の制御機序は従来、in vivo動物実験系を用いて解析されてきたが、その複雑性や多数の動物を必要とするなど、in vivo実験系には欠点がある。In vivo実験系の欠点を克服するため、in vitro肉芽腫炎症モデルを開発し、その制御機序の解明を目的とした。

〔方法〕マウス (euthymic, athymic) 由来炎症性細胞（脾臓、腹腔）とin vivo異物性肺肉芽腫惹起物質であるdextran beadsを混合培養し、位相差顕微鏡や走査電子顕微鏡で病変形成を経時的に観察した。また、培養上清サイトカインを定量した。In vitro肉芽腫形成系に種々の生理活性物質を添加し、病変形成に介入することを試みた。

〔結果〕In vitro異物性肉芽腫形成にはマクロファージとIL-1やTNF- α などのマクロファージ由来炎症性サイトカインが必須であった。Dextran bead誘導in vitro肉芽腫の時間的経過では培養1日後より出現し、3日後をピークとし、また、病変形成はT細胞非依存性、マクロファージ依存性であり、これらの結果は気管内注入により誘導されるin vivo肺肉芽腫炎症と同様であった。培養上清には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が存在した。Sephadex 4B beads自身は肉芽腫非惹起性であるが、IL-1やTNF- α 結合sephadex 4B beadsは受け身肉芽腫病変を惹起した。しかし、Th1サイトカイン（IL-2やIFN- γ ）結合beadsは肉芽腫を惹起しなかった。Dextran bead誘導in vitro肉芽腫はIL-4、IFN- γ 、PGEやcorticosteroidの添加により抑制された。

〔考察〕肉芽腫炎症には遺伝子、細胞、接着分子やサイトカインが関与しているが、肉芽腫の最小構成単位はin vitroおよびin vivoモデルにおいてもマクロファージとマクロファージ由来炎症性サイトカインである。肉芽腫惹起性と抑制性生理活性物質は異なり、内因性抑制物質は炎症性サイトカイン産生や活性発現に抑制作用を有し、抗肉芽腫効果を発揮することが想定される。In vitroモデルにおける欠陥は肉芽腫炎症に関与する血管性因子の解析である。肺肉芽腫炎症性疾患は塵肺症や抗酸菌など細胞内寄生病原体感染に認められる。抗酸菌感染症の病態において宿主防御と病変形成（肉芽腫炎症、その結果として生じる線維化、空洞など）は表裏一体である。すなわち、肉芽腫炎症の理解は抗酸菌感染症を制圧する上で、重要である。また、原因不明な肉芽腫炎症疾患（Crohn病、慢性関節リウマチ、sarcoidosis、Wegener肉芽腫症など）における病態生理の解明にもヒントを提供することが期待される。

〔結語〕In vitro肉芽腫炎症モデルの開発はin vivo肺肉芽腫炎症の病態生理を理解する上で、有用である。

要Ⅲ-2

好中球の結核菌体成分刺激によるケモカイン産生

○笠原慶太、足立満（昭和大第一内科）、小林和夫（国立感染症研究所ハンセン病研究センター-生体防御部）

〔目的〕結核菌感染症は単核球浸潤による慢性炎症が特徴と考えられている。しかし、その感染初期には局所に一過性に好中球浸潤が認められる。結核菌による好中球の活性化をケモカイン産生の側面から検討した。〔方法〕熱処理結核菌死菌（MT）、ツベルクリン反応液（PPD）、対照として大腸菌由来のLPSの各々10 μ g/mlにてRPMIで培養した好中球を刺激し、経時的に上清、細胞成分を採取しELISAにてIL-8、MIP-1 α 、MCP-1の蛋白を、Northern blotsにてmRNAの発現を検討した。さらに、IL-1やTNF α と菌体成分の存在下での好中球のcell viabilityについても検討した。〔結果〕IL-8とMIP-1 α のmRNAはいずれの刺激によっても刺激後1-2時間後に最大となる発現を認めた。発現程度はLPS>MT>PPDの順であった。蛋白産生についてもこれに比例するものであった。一方、MCP-1の産生はいずれの刺激によっても認められなかった。また、好中球のcell viabilityはMTやPPDとTNF α との混合刺激により顕著に低下した。〔考察〕結核菌感染時には、単核球のみでなく好中球も結核病巣の形成に関与していると考えられた。しかし、菌体成分刺激やサイトカイン刺激により病巣局所では速やかに細胞の活性を失うと思われた。

〔結論〕好中球は結核病巣においても、病巣形成、感染防御の役割の一部を担っていると考えられた。

要Ⅲ-3

肺結核症患者における、末梢血単球のMatrix metalloproteinasesの産生に関する検討

○玉置伸二、塚口勝彦、岡村英生、生野雅史、小林厚、生駒行祐、斧原康人、福岡篤彦、友田恒一、竹中英昭、岡本行功、吉川雅則、米田高弘、成田亘啓（奈良県立医科大学第二内科）

【目的】細胞外基質は、単なる細胞間充填物質でなく、細胞の増殖、分化運動を規定する高度に発達した情報物質である。今回我々は、細胞外基質の分解酵素であるMatrix metalloproteinases（以下MMPs）の肺結核病変における役割を明らかにするため、末梢血単球をBCGおよびPPDで刺激し、MMPsの産生について検討を行った。

【対象および方法】対象は活動性肺結核患者10例および健常人10例。方法は、末梢血単核球からプラスチック附着法にて採取した附着細胞を単球として使用した。細胞数を 1×10^6 に調整後、BCG(30 μ g/ml)、PPD(10 μ g/ml)にて刺激、24時間培養後上清を回収した。上清中のMMP-1、MMP-2、MMP-9濃度を各々ELISA法により測定した。

【結果】1) MMP-1 BCG刺激時、患者群および健常群の全例で検出可能であり、患者群 6.66 ± 4.90 、健常群 1.55 ± 1.29 (ng/ml)で、患者群で有意に高値を示した($p=0.012$)。PPD刺激時は、患者群10例中2例、健常群6例中2例で検出したが、共に低値で有意差は認めなかった。

2) MMP-2 BCG刺激時、患者群10例中8例、健常群10例中5例で検出され、検出例では患者群が有意に高値を示した($p=0.039$)。PPD刺激時は、患者群10例中7例、健常群6例中5例で検出可能であったが、両群とも低値で有意差は認めなかった。

3) MMP-9 BCG刺激時、患者群、健常群とも10例中5例で検出可能であったが、低値で有意差は認めず、PPD刺激時は患者群10例中5例、健常群6例中2例で検出可能であったが、同様に低値で有意差は認めなかった。いずれのMMP産生も、刺激なし時には全例測定感度以下で、検出不可能であった。

【考案】BCG刺激時に患者単球は、健常人と比較し有意に高値のMMP-1を産生した。単球によるこの高いMMP産性能は、結核の病態と関連している可能性があり、今後症例を重ね、培養条件を変え、検討を行う予定である。

要V-1

結核性リンパ節炎症例の臨床的検討

○桑原克弘、斎藤功、各務博、斎藤泰晴、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（国立療養所西新潟中央病院呼吸器科）

【目的】結核性リンパ節炎は肺外結核の中では最も頻度が高い病態の一つとされているが、性、年齢、地域、人種、時代によって様々な頻度と臨床像を示すことが知られている。欧米ではHIV感染患者に多いことも最近指摘されている。本邦では以前は多数の症例が存在したが近年では減少傾向にある。そこで現在の症例の臨床的特徴を明らかにするために検討を行った。

【方法】1995年より現在までに経験した結核性リンパ節炎症例の臨床的特徴を検討した。

【結果】評価可能な症例が10例（中国人1例を含む）あり男性2例、女性8例で女性が多かった。平均年齢は40.4才で30才以下が5名、40才代2例、50才代1例、60才代2例で若年者が多い傾向にあった。1例のみ縦隔リンパ節腫脹で他は頸部リンパ節炎が主体であった。部位は左に多く自然に瘻孔を形成していた例は1例のみであった。結核菌は組織、吸引で5例に証明されたが残り3例は証明できなかった。

肺野病変は6例に認められたが排菌は全例なく、画像的にも1例を除くと非活動性であった。

全身症状は1例のみで検査での炎症所見も3例のみであった。ツ反は全例陽性で強陽性が8例であった。肺病変などで治療中あるいは治療直後にリンパ節腫脹が出現した例が5例あった。薬剤アレルギーも4例に認めた。治療は抗結核薬が有効であった。

【考察】従来の報告にあるように若年者、女性に多く年齢、性別に偏りがある可能性が高い。頸部が圧倒的に多く左の鎖骨周辺が好発部位でリンパ流の関与が考えられる。瘻孔形成はまれであるが生検後に形成した例も2例あり注意を要する。リンパ節内の結核菌が証明できない例が半数あり必ずしも局所の菌量が多いための反応ではないと考えられた。肺病変との解離、年齢、性差、ツ反、薬剤アレルギーからは免疫学的な反応の関与が強く示唆された。注目すべき点として治療中の発症が半数も存在し、これらの例では免疫状態の変化によるparadoxical responseとしてのリンパ節病変であった可能性も考えられた。

要V-2

結核治療中あるいは治療終了後に出現した結核性リンパ節炎の検討

○川辺芳子、永井英明、赤川志のぶ、田村厚久、倉島篤行、佐藤紘二（国立療養所東京病院呼吸器内科）
林孝二、相良勇三、福島鼎（同呼吸器外科）、
蛇澤晶（同病理）

〔目的〕RFPを含む強力な化学療法中にリンパ節腫大が出現し、急速に増大し軟化融解する事があることは従来より初期悪化のひとつとしてよく知られている。初期悪化とするには遅い治療終了後に頸部リンパ節腫大の出現した例を含め、治療中または治療終了後に頸部リンパ節腫大の出現した症例の臨床的検討を行なった。〔方法〕結核治療中あるいは治療終了後に頸部リンパ節腫脹が出現した12例、14エピソードの臨床経過を検討した。〔結果〕年齢は20代6例、30代2例、50代2例、60代2例で、男性7例、女性5例であった。病型は粟粒結核3例、肺結核8例、気管支結核1例で、当初より肺門リンパ節ないし傍気管リンパ節の腫大を伴っていたのは3例、途中から出現したものは3例であった。頸部リンパ節腫脹14エピソードの出現時期は、治療開始後2ヵ月以内が3例、2～4ヵ月が3例、4～6ヵ月が3例、7～8ヵ月が2例、治療終了後3例で、治療終了後は1ヵ月、3ヵ月、1年8ヵ月であった。全例が頸部リンパ節腫脹出現時には排菌は陰性化していた。部位は右8例、左6例で、鎖骨上が7例、側頸部が3例、耳下部3例、多発が1例で、大きさは長径2.5mm～7.0mmであった。急速に大きくなり軟化したものは9例で、6例が自潰し、切開ドレナージを行なったもの3例であった。弾性硬の時期に切除したもの1例、化学療法で縮小したもの4例であった。膿または針吸引検体の菌所見は、塗抹陽性培養陰性は9例、塗抹培養ともに陰性3例であり、PCR陽性は1例であった。気管支鏡で気管支壁に乾酪物質の穿破を認めたのは6例で、5例が右側、1例が両側であった。一度改善していた血沈が軽度亢進したのは6例であった。治療終了後の出現例は化学療法を再開し、治療中の出現例で化学剤を追加したものは5例であった。〔結論〕結核治療中あるいは治療終了後に頸部リンパ節腫大が出現した例をまとめた。急速に軟化融解することが多かった。出現時期による臨床像の違いはないが初期悪化にしては遅い出現もあり、粟粒結核や傍気管肺門のリンパ節腫脹例では注意を要す。

要V-3

脾嚢胞性腫瘍との鑑別が困難であった
腹腔動脈周囲リンパ節結核の一例

○小川和彦・長沢正夫（荅北医師会病院内科）
大野秀明・前崎繁文・朝野和典・河野茂
（長崎大学医学部第二内科）

〔目的〕画像診断にて、脾嚢胞性腫瘍との鑑別が困難であった腹腔動脈周囲リンパ節結核の一例を経験したので報告する。

〔症例〕75歳、女性。食欲不振、下痢、全身倦怠感等を訴え、当院内科外来を受診した。理学的所見、検査所見からは腎盂腎炎と考えられ外来で抗生剤投与開始した。腹部超音波検査上、脾体部に嚢胞性腫瘍を認め、精査加療目的で入院となった。腹部CTおよびアンギオCTにて脾体部より頭側へ突出し脾動脈と脾静脈の間を通過して発育するφ約3cmの腫瘍を認めた。腫瘍への血管の発育は認めなかった。MRIでは脾体部にφ約3cmの多房性嚢胞様腫瘍を認めた。逆行性脾管造影では脾管の拡張や不整は認めなかった。画像所見より脾体部由来の嚢胞性腫瘍が疑われ、外科転科し切除術施行された。手術時の肉眼所見では脾体部より頭側に向かって突出する表面が被膜で覆われた平滑、弾性軟のφ2cm大の腫瘍を認めた。また、腹腔動脈周囲、脾動脈周囲、胃結腸間膜の各リンパ節の腫脹を認めた。手術は腫瘍を摘出し、周囲のリンパ節を生検して終了した。病理組織検査上は摘出した腫瘍はリンパ節であり総肝動脈リンパ節ともに結核結節を認めた。表在リンパ節の腫脹や胸写、胸部CT上は肺病変は認めず、下部消化管造影検査上も回盲部等に腸結核の所見は認めず、初感染巣は不明であった。術後、抗結核剤投与開始した。退院後は外来で抗結核剤の投与継続し、経過良好である。

〔考案〕本症例は術前の画像診断上は脾嚢胞性腫瘍と鑑別困難であった。本例のように腹腔内のリンパ節炎のみで発見される例はまれだが、腹腔の動脈周囲や脾の腫瘍性病変の鑑別には結核性リンパ節炎も念頭に置く必要があると考えられた。

要I-1-1

救急病院における結核の院内感染予防対策について
-ツベルクリン反応検査結果の検討-

○寺尾一郎(国立病院東京災害医療センター-呼吸器内科)
西村 理、荒井他嘉司(同センター-呼吸器外科)

【目的】最近の結核集団感染発生が学校よりも医療機関に多い傾向にあり、社会的に問題であると考えられる。特に、救急病院においては職員への結核感染の危険性が高く問題となる。結核患者発生時に職員への感染が疑われる時に、ツベルクリンのベースラインの反応が重要である。そこで今回、職員全員にツベルクリン反応(以後ツ反)検査を施行しベースラインの反応を調べたのでその結果を報告する。【対象と方法】対象は当センターの職員438名である。内訳は事務職員26名、医師77名、看護職員274名、検査技師35名、薬剤師8名、栄養士14名、その他の職員4名である。方法は一般診断用精製ツベルクリンを皮内注射し、48時間後に発赤の長径を測定し、その結果を検討した。なお、一回目の判定結果から強陽性以外の職員は2週間後に再度ツ反検査を施行した。【結果】1)全職員では、強陽性224名(51%)、中等度陽性37名(8%)、弱陽性138名(32%)、陰性39名(9%)であった。2)職種別:a)事務職員は、強陽性15名(58%)、中等度陽性0名(0%)、弱陽性8名(31%)、陰性3名(11%)であった。b)医師は、強陽性28名(36%)、中等度陽性12名(16%)、弱陽性27名(35%)、陰性10名(13%)である。c)看護職員は、強陽性143名(52%)、中等度陽性22名(8%)、弱陽性84名(31%)、陰性25名(9%)であった。d)検査技師は、強陽性24名(69%)、中等度陽性0名(0%)、弱陽性10名(28%)、陰性1名(3%)であった。e)薬剤師は、強陽性6名(75%)、中等度陽性0名(0%)、弱陽性2名(25%)、陰性0名(0%)であった。f)栄養士は、強陽性7名(50%)、中等度陽性2名(14%)、弱陽性5名(36%)、陰性0名(0%)であった。g)その他の職員は、強陽性1名(25%)、中等度陽性1名(25%)、弱陽性2名(50%)、陰性0名(0%)であった。

【結論】1)ツ反陰性者が医師と看護職員に多くみられたことは、最近の医療従事者は結核の感染の機会が少ないことが示唆された。2)ツ反陰性の職員に対してはBCG接種などの院内感染予防対策が必要である。

要I-1-2

タイ北部HIV感染蔓延地域の中核病院における結核院内感染状況と対策

○野内英樹、吉山崇、森亨(結核予防会結核研究所)

【目的】HIV感染蔓延地域の中核病院における結核院内感染の状況と対策のあり方を明らかにする。

【方法】1995年以来、病院職員の結核院内感染に関するコホート研究をツベルクリン反応検査(ツ反応)を主として実施している。初回ツ反応で陰性(10mm未満)であった場合には二段階試験によりブースター現象の除外をし、2回とも陰性であった病院職員を定期的にツ反応と結核検診でフォローアップしている。

【結果】1998年10月現在、1226名の病院職員(全登録職員の80%)がコホート研究に参加した。35名が結核の既往があった。初回ツ反応を完了した1122名では、65.1%が陽性(32.1%が15mm以上)を示した。二段階試験によるブースター現象は48.7%(316人中154人)の高率に認められた。1年以上のツ反応の経過が追えている126人(233人年)では、陽転者(10mm以上の反応増大)は27名で、陽転率は100人年当たり、11.6と推測された。初回ツ反応の陽性率では関与因子として、男性、病院の勤務年数や仕事内容で強く認められた。BCG既往は10mmのカットオフ値では認められたが、15mmでは認められなかった。ツ反陽転率には男性(相対危険度2.9(95%信頼区間1.2-7.2))と共に、勤務年数が短いことに強い相関が認められた。(4ヶ月以内の職員の陽転率はそれ以上の職員に比して相対危険度4.8(95%信頼区間1.9-12.6))。1998以来64名(HIV陽性確認14例含む)の職員の結核症が結核登録で確認されており、10万人対罹患率は421で近年増加傾向である。

【考察と結論】病院職員での結核院内感染、特に就職後早期に、認められた。予防対策が急務と考えられる。現在本病院は結核院内対策モデル病院として、職員に結核とHIV感染カウンセリング(希望者にHIV検査)、結核発症の予防(ツ反応検査とイソニアジド予防投薬)と早期発見(結核検診)、N95マスク活用、結核患者には患者教育・早期発見・治療と、更に陰圧となる結核病室の設置等の病院環境の改善等を実施している。効果の評価を本コホート研究で実施中である。

<尚、本研究はタイ保健省及び米国疾病予防センター(CDC)との国際共同研究チームの成果である。>

要I-1-3

愛知県における定期外検診の実態と
その情報管理のあり方

○船橋香緒里（愛知県衛生部保健予防課）
藤岡正信（愛知県新城保健所）
加藤昌弘（愛知県衛生部保健予防課）

〔目的〕愛知県では昭和52年から結核サーベイランス体制が開始され、結核対策のひとつとして、定期外検診の情報管理を重点にしてきた。特定の職業及び集団に属する結核患者発生時に、県独自の報告様式を定め、定期外検診実施の有無にかかわらず、調査のうえ県衛生部保健予防課に報告することになっている。今回過去5年間の定期外検診の実態から最近の傾向をまとめ、今後の情報管理のあり方を検討したので報告する。

〔対象及び方法〕平成5年から平成9年の5年間に、愛知県下（名古屋市を除く）の保健所で調査し、県衛生部に報告のあった定期外検診対象者発生調査票及び定期外検診実施結果をもとに調査検討した。また、昭和63年に行った同様の調査と比較検討した。（以下前回調査とする）

〔結果及び考察〕①定期外検診対象者発生調査票の報告は5年間で865件あり、新登録者の12.4%であった。②そのうち定期外検診は243件実施され、新登録者の3.5%であるが、前回調査に比し約2.7倍で、新登録患者数の推移とは逆に年々増加の傾向にある。③初発患者の年齢構成は、前回調査では、40歳以上が約3割であったのに対し、今回は6割を越している。結核未感染者の年代が拡大しつつあることがわかる。④初発患者の属性として、一般病院（精神単科病院）入院中、老人福祉施設入所中で発病した事例が増加した。結核院内感染・施設内感染が十分おこりうることを示唆された。⑤しかし集団感染事例をみると、従来と変わらず中学・高等学校等で多く、新たな傾向として不安定雇用者からの発生もみられた。

〔今後の対策〕今回の調査から、定期外検診に関する実態がここ10年間大きく変化してきている。定期外検診をより充実させるため、実施後の評価、情報の蓄積と還元が必要である。今後は、「結核集団感染サーベイランス」という形で情報提供していきたい。

要I-1-4

定期外検診事例からみた結核集団感染の要因について

○藤岡正信（愛知県新城保健所）船橋香緒里（愛知県衛生部保健予防課）犬塚君雄（豊田市保健所）服部悟（愛知県田原保健所）丸山晋二（愛知県半田保健所美浜支所）

〔目的〕定期外検診の成績を分析することによって、結核集団感染の要因を明らかにすることを目的として調査を行った。

〔調査対象と方法〕92～97年の6年間に愛知県が関与した定期外検診のうち、検診対象数が5名以上であった254事例を調査対象とした。これらの事例について、発端患者の状況別に集団感染（20人以上の感染）と小規模感染（5人以上の感染）の発生頻度とその要因を調べた。また、10人以上に被感染例がみられた19事例については背景調査も行った。

〔結果〕調査を行ったのは、92年31、93年27、94年34、95年42、96年58及び97年62の合計254事例である。これは、この期間の新登録患者の3.0%に当たり、前3年では2.1%、後3年では4.0%となっていた。集団感染は11件、小規模感染は34件にみられ、感染事例は合計45件17.7%であった。なお、小規模感染のうち、10人以上の感染が8件あった。

発端患者の背景は、男189、女65で、平均年齢は43.6歳、40歳未満が111例、60歳以上が53例であった。有空洞例は177例69.7%、塗抹陽性は229例90.2%、うちG7号以上が98例にみられた。定期外の対象施設は学校40、病院など44、事業所162、その他8であった。

発端患者の状況別に集団感染などの発生頻度を比較すると、3ヵ月以上の有症状（感染事例23.5%）、10以上の感染危険度指数（22.3%）、検診対象30人以上（30.5%）とツ反応の実施（34.7%）に有意に高率な発生がみられた。排菌量では有意な差はなかったが、感染事例中39例（86.7%）はG3号以上を発端患者とするものであった。

10人以上の感染事例については一部調査中であるが、保健所への届出の遅れ、職場での定期検診の不徹底、先行事例への対応が不十分、感染しやすい環境などの要因のあることが分かった。

〔考察と結論〕集団感染の発生は大量排菌と長期の有症状が主原因であるが、他に要因が加わることによって起こり易くなることが推察された。新規重症患者の登録時には、十分な背景調査をすることが予防上有効であると考えられた。

この研究は、平成10年度の愛知県保健所長会結核・感染症研究部会の共同研究として行った。

要 I-2-1

当院における家族内結核感染 10例の臨床的検討

○渡邊 尚、若杉京子、花田三貴子、今井伸恵、佛坂 頭、田上祥子、松波道也、嶋田知生、末安禎子、木下 正治、力丸 徹、大泉耕太郎（久留米大学第一内科）

〔目的〕近年、高齢者、若年者の結核患者が増加傾向にある。特に乳幼児を持つ家庭での結核発症は高頻度で子供に感染、発症ひきおこす可能性がある。今回、我々は10家族における家族内感染（初感染結核を含む）を経験したので多少の文献的考察も含めて報告する。

〔対象〕1.当院の結核病棟に入院した患者 2.乳幼児および学童と同居している。1.2を満す患者および同居家族における患者背景と同居家族の接触者検診、その後の処置について検討をおこなった。

〔結果〕10家族のうち9家族は1998年に入院した患者で父親3例、母親6例であった。患者職業は母親が多いため主婦、パート勤務が多かった。患者の自覚症状発現から入院までつまり子供に対する濃厚な結核暴露期間は約1-1.5ヶ月であった。治療はPZAを加えた4剤の標準化療をおこなった。経過は良好であった。結核菌の排菌があった症例での子供はツ反が強陽性であった（BCGの接種歴あり）ためINHの予防投与が施行された。1例は父親が発症して1年以上たってからの発症でこの患者に関してはツ反が強陽性でなかったためINHの予防投与はおこなわれていなかった。

〔考察〕最近の若年者の結核患者の増加に伴い家族内結核感染（初感染）の増加が再認識された。BCG接種後ツ反の強陽性と初感染による強陽性の評価はむずかしく、十分な患者および家族の病態把握が必要不可欠である。

又、同居家族のINHの予防投与に関しては現在、厚生省の基準があり、それに従いながらも十分な経過観察が必要であると考えられた。

要 I-2-2

友人関係を中心に感染が広がった肺結核集団感染の一事例

○佐々木結花、山岸文雄、水谷文雄、八木毅典、黒田文伸、和田暁彦
（国立療養所千葉東病院呼吸器科）

〔目的〕友人関係を中心に感染が広がった若年者結核集団感染事例を経験したので報告する。

〔事例〕症例①：22歳、男性、大工。平成8年10月から咳嗽・喀痰を放置していた。友人（症例②）が結核性胸膜炎と診断されたのを契機に近医を受診し、喀痰塗抹6号、胸部X線写真上 bⅡ2 であったため、平成9年7月、当院に入院となった。家族検診を当院で施行。症例①の弟（症例③、bⅢ2）、妹（症例④、rⅢ1）が発症し、末弟が予防内服となった。なお、父母は平成9年7月の胸部X線写真上異常を認めなかったが、平成10年5月、母親（症例⑤、1Ⅱ2）が発症した。

症例⑥：19歳、男性、飲食店勤務。平成9年11月から咳嗽・喀痰を自覚するも放置していたが、平成10年4月、血痰にて近医を受診し、喀痰抗酸菌塗抹4号、胸部X線写真上 bⅡ2 であったため当院に入院となった。家族検診および父親が経営し症例⑥が勤務していた飲食店従業員の検診を当院で施行した。父母、兄、妹、弟が予防内服となり、従業員（症例⑦、1Ⅲ1）が発症、他従業員2名が予防内服となった。症例⑥の友人に有症状者の受診を促したところ、友人（症例⑧）が結核性胸膜炎にて当院に入院した。症例⑥の間診から、症例①と症例⑥は友人で症例①の有症状期間に長期間密接な接触があったことから症例①から症例⑥への感染が疑われた。

症例⑨：30歳、男性、大工。平成10年2月から咳嗽を自覚し近医を受診。平成10年6月当院に入院となり、職業、住居地から症例①との関連が判明した。胸部X線写真にて1Ⅲ1、喀痰塗抹陰性・培養陽性であった。症例⑨の家族検診を当院で行い、妻、娘、兄が予防内服となった。症例⑨の間診から、症例①、⑨に共通の同好会があることが判明し、検診を該当保健所に依頼したところ、症例①、⑨を除いた10名の会員のうち、2名が発症（症例⑩ rⅢ1、症例⑪ bⅢ1）し、2名が予防内服となった。

〔まとめ〕友人関係を中心とし感染が広がり、発症者11例、予防内服者14例を認めた若年者結核集団感染事例を経験した。

要 I-2-3

広領域圏に発生した結核集団感染の一事例

○宍戸真司・矢野修一・中野博子・小林賀奈子（国立療養所松江病院呼吸器内科）山根聖子（同小児科）斎藤誠一郎（島根県薬事衛生課）新田則之・長崎みゆき（松江保健所）

〔目的〕工作上不特定多数の人と接触する機会があった初発者から、広領域圏に渡って生じた集団感染事例を経験したので、その概要を提示し問題点を検討した。
〔事例〕初発者症例は43歳男性で、職業はフリーディレクター。過去5年間胸部X線検査を受けていない。平成9年8月頃より咳出現し徐々に増強。平成10年2月中旬より38℃代の高熱も続くようになっていたが放置していた。4月9日当院受診し入院となった。入院時学会病型bⅡ₂b p 1、喀痰中G u f f k y 6号であった。平成9年7月～9月にかけて隣県において夢みなと博覧会が開催され、初発者はフリーディレクターとしてイベントの運営の進め方等の打ち合わせに幅広く活躍していた。この仕事の他に、地方テレビ局の取材や編集作業等もかけ持ちしていた。この博覧会の運営には、全国の広領域圏より多くの特に若い人たちが臨時採用されていた。5月中旬に20代の同僚2人・小児2人が発病、小児2人が予防内服適応となり松江保健所結核集団感染対策委員会が設置された。集団感染事例となったため、胸部X線写真検査のみから20代・30代のグループのツベルクリン反応検査へと対策を進めて行った。その結果、現在までに大人7名、小児2名の発病を掌握し、予防内服適応者は小児2名、20代8名、30代4名となっている。また7名の内2名が隣県、1名が東京、1名が千葉県にて発病を確認された。

〔考案〕集団感染となった最大の問題点は、初発者の医療機関受診の遅れに起因していた。このことはさておき、通常雇用時には胸部X線写真等の健康診断を受けて採用されることが多いが、博覧会のような祭典の臨時雇用にもそこまで行くことは困難であったとは思われる。しかし、このような事例を契機として、今後の臨時雇用時にあたり何らかの健康問題に関するチェックシステムの検討が必要と考える。特に全国規模の祭典となると、接触者検診にあたり多大の労力を必要とし、全国的な社会問題にまで発展しかねない危惧が生じうる懸念がある。

要 I-2-4

矯正施設における結核集団感染対策

阿彦忠之（山形県山形保健所）

〔はじめに〕1998年に山形県内の矯正施設（以下、Y施設）において結核集団感染が発生した。その概要と矯正施設における結核対策の課題を報告する。

〔発端患者〕患者A（20歳代、男）、1996年5月からY施設に入所中。1998年2月24日登録（病型bⅡ3, G1号）。咳、血痰などの症状出現から登録までの期間は約4か月。〔対策の概要〕保健所とY施設が協力して計画的に定期外検診等を実施した結果は次のとおりであった。①患者Aと同じ作業班の入所者77人から患者9人、化学予防23人。②患者Aと接触歴のある職員23人から患者2人、化学予防1人。さらに、③検診とは別にY施設の診療所で受診した患者2人が喀痰培養陽性で結核と判明（診断後にAとの接触歴が確認）。また、患者Aと接触歴があり既に（仮）出所している者41人についても、居住地の保健所で定期外検診を受診できるようにしたが、患者等の報告はなかった。以上の結果、98年10月末現在の発見患者は13人（塗抹は全員陰性、培養陽性6人）、化学予防24人となった。患者13人の年齢は20代3人、30代2人、40代3人、50代=2人、60代3人であった。施設内での感染経路としては「居室」の可能性が最も高いと推定された。〔課題〕治療中または化学予防実施中の者が出所する場合に、出所者の人権保護を最優先する必要があることから、服薬を継続させるための指導や病院等への紹介方法等で苦慮した。30歳以上の化学予防実施者（入所中は全額国費で服薬）が出所後には公費負担の対象にならないことも、服薬継続の隘路となった。矯正施設において定期検診等は確実に実施されていたが、患者発生時の医療と管理、定期外検診等については経験に乏しいため、保健所や専門医療機関との連携が不可欠と思われた。矯正施設は入所者の結核の診断が遅れた場合、集団感染が極めて起こりやすい環境を有している。入所事由中の覚醒剤犯の割合が増加し、HIV感染の拡大も危惧されるなど、病院や福祉施設等とは異なる特徴を有するので、矯正施設向けの予防対策ガイドラインの作成と職員の研修等が必要と思われた。

要 I-3-1

定期健康診断にて発見した看護職員の結核感染事例について

○松浦 徹・利根川賢・吉友和夫（愛知県立尾張病院内科）

〔目的〕近年、医療関係者の結核院内感染事例が報告され問題となっている。結核病床を有する当院では排菌患者に接触する機会も多く、職員に対する感染防止対策を行ってきたが、定期健康診断が発見の契機となった看護職員の結核感染事例を経験したので報告する。

〔事例〕1998年6月、年2回施行している定期健康診断の胸部X線検査で、結核病棟勤務の28歳の看護婦Aと、同年3月まで結核病棟に勤務していた28歳の看護婦Bに異常陰影を認めた。諸検査より肺結核を疑い、化学療法を開始した。2名とも喀痰の抗酸菌塗抹検査は陰性であったが、培養陽性であった。定期健康診断では異常を認めなかった結核病棟に勤務する26歳の看護婦Cが、同年7月発熱・胸痛を訴え受診し、胸部X線検査で左胸水貯留を認めた。胸水を含む諸検査より、結核性胸膜炎と診断し化学療法を開始した。喀痰および胸水の抗酸菌塗抹・培養検査は陰性で、胸水のMTDも陰性であった。2名の結核の発生がみられた定期健康診断後に、結核病棟に勤務歴を有する職員および結核患者との接触機会の多い職員を対象にツ反応検査を実施し、9名が予防内服を開始した。その後、現在までに職員の新たな結核感染は認めていない。さらに、感染経路の解明のため、看護職員よりの分離株2株と1997年7月以降の結核病棟からの臨床分離株の一部を選択し、結核予防会結核研究所にRFLP分析を依頼した。

〔考察〕医療関係者、特に結核病棟に勤務する看護職員はハイリスク・グループであり、結核に対する感染防止対策の徹底が重要と考えられる。今後、結核病棟に勤務する看護職員の間においても結核未感染の若年者の増加が予想される。従来からの感染防止対策を見直し、新たな院内感染事例の発生のないよう、すべての医療施設での積極的な取り組みが必要である。

要 I-3-2

医科系大学生・大学院生を対象とした結核検診

○佐藤 研^{1,2}・佐藤 博³・三浦幸雄¹

(¹東北大学保健管理センター・²加齢研呼吸器腫瘍・³結核予防会宮城県支部)

〔目的〕若年層における結核の発症や集団感染の報告は後を絶たない。医学生の結核検診を通して若年層における結核予防の実態を調査し、併せて年齢層やBCG接種歴とツベルクリン反応（ツ反）との関連を検討した。

〔方法と対象〕平成9年度東北大学医学部学生（602人）及び大学院生（501人）を対象にツ反検査を施行した。受診者数（受診率）は707名（64.1%）で、学生557名（92.5%）、大学院生150名（29.9%）であった（平均年齢23±4歳）。ツ反測定後に陰性者に対してBCG接種を勧奨し、強陽性者に対して胸部精査を行った。

〔結果〕ツ反陽性者は588名で陽性率は88.0%、平均発赤径は27.3±20.0mmであった。強陽性者は154名（24.1%）であったが、いずれも胸部レ線像で所見の無いことを確認した。一方、陰性者は80名（12.0%）であり、うち75名にBCG接種を施行した。

〔考察〕30歳以上のツ反発赤径は他年齢層に比較して大きく（ $p<0.01$ ）、陰性者の割合も低い傾向にあった。BCG接種歴の有無によって発赤径に有意差を認めたが（ $p<0.05$ ）、既接種者では経年による縮小傾向がみられた。

〔結論〕患者に接する機会の多い医科系学生は、感染のハイリスクグループであると同時に自らが感染源となる可能性もあることから、定期胸部撮影にツ反を加えた結核検診は有意義であると考えられる。平成10年度は検診対象を他学部へ拡大したので、その結果も報告する予定である

要 I-3-3

当院職員の2段階ツベルクリン反応成績の検討

○尾形英雄・中園智昭・杉田博宣（結核予防会複十字病院）

森亨（結核予防会結核研究所）

【目的】昨年来、院内集団感染事件が全国各地で発生したことを受け、結核病学会が院内感染対策の指針を発表した。この指針に従って多くの医療機関が、職員に対しツベルクリン反応（以下ツ反）を実施したと思われる。BCG を行っていない欧米諸国のようには、明確に既感染者と未感染者との区分はできないが、強陽性を既感染者とすれば、病院にとって院内集団感染の危険度を知る資料や起こったときの重要なデータとなる。また職員個人にとっても、今後の結核感染対策上重要な検査になると思われる。しかし、これまで日本では2段階法のツ反を実施していないので、得られた成績をどう評価するか検討する必要があると思われた。

【方法】当院は結核病棟 100 床と一般病棟 280 床を有している。98 年 8～10 月に結核既往歴のある職員と 1 年以内にツ反を行っている職員を除き全職種を対象に、ツ反検査を 2 段階法にて実施した。実際に受けたのは看護職（看護婦・看護助手）123 人・一般事務職 33 人・給食関係 19 人・常勤医師 15 人・検査科職員 13 人・放射線技師 8 人・薬剤師 4 人・その他職種 6 人の計 221 人であった。ツ反は原則として健康管理課の医師一人が測定し、発赤の長径と硬結の長径を記載した。第 1 回目のツ反で 29mm 以下だった職員には再度ツ反を行い、これをその職員のツ反成績とした。

【結果】当院では院内感染と思われる職員の結核発病は、この 15 年間に 2 名あった。今回のツ反成績を 2 段階法でみた場合、当院のツ反陰性者は 47 才の看護職 1 名のみで、19mm 以下の弱陽性者も 8 人のみであった。発赤径 30mm 以上の職員が 80% 以上であった。やはり、当院のような結核床を有する病院で、感染事故が少なかったのは、ほとんどの職員が既感染者となっているためであった。2 段階のツ反を行うことで、既感染者をより明らかにできると思われた。

要 I-3-4

電話などによる結核相談

—千葉「結核ダイヤル110番」開設1年の検討—

○鈴木公典、角南祐子、志村昭光（結核予防会千葉県支部）、小野崎郁史（成田空港検疫所）、山岸文雄（国療千葉東病）、長尾啓一（千葉大保健管理センター）、大森正子、森 亨（結核予防会結核研）

【目的】集団結核の多発の背景として「結核はもう過去の病気」と思われて、医療関係者の結核への関心の低下や結核専門医の減少が指摘されている。

この結核という病気に関しての疑問、質問に答える場が少ないという要望に対し、結核予防会千葉県支部は「結核ダイヤル110番」と称して、電子メール、ファクシミリ、電話等による相談窓口を開設した。「結核ダイヤル110番」は平成9年10月より試行し、平成10年4月より本格的に実施している。今回現在までの相談例より啓発活動の対象と重点項目について検討を行った。

【方法】平成9年10月より平成10年9月までの1年間の相談例についてその数、内容、相談方法、相談者の職種、問題点等を検討した。

【結果】相談例の実数は193件、延べ数(1例で複数の相談あり)は251件で、平成9年10月から平成10年3月までは66件(26.3%)、4月から9月までは185件(73.7%)であった。内容はツベルクリン反応:50件(19.9%)、BCG接種:44件(17.5%)、化学予防:25件(10.0%)、接触者検診:23件(9.2%)、小・中学生の学校検診:3件(1.2%)、その他:106件(42.2%)であった。相談方法は電話:126件(50.2%)、電子メール:67件(26.7%)、ファックス:54件(21.5%)、その他:4件(1.6%)であった。相談者の職種(n=224)は一般:98(43.8%)、医師:68(30.4%)、保健婦:27(12.1%)等であった。なかには在米日本人や在日外国人からの相談例も含まれていた。

相談は医師1名、看護婦3名、事務1名が対応しているが、いずれも専従ではないため相談時間が問題であった。

【まとめ】1.「結核ダイヤル110番」を開設して1年経過し、相談例数では後半は前半に比し約3倍に増加した。2.相談内容ではツ反、方法では電話、相談者では一般の人がそれぞれ多かった。3.今後相談に対しいかに迅速に的確に対応していくかが問題であった。4.今までの相談例をまとめて、広く供覧できる体制をつくりたいと考えている。

要Ⅳ-1-1

初回 INH 耐性結核の治療成績

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

〔目的〕初回耐性肺結核症の治療成績を retrospective に考察し、初回治療の方式を確立する。

〔方法〕1991年1月から1996年12月までに複十字病院で入院治療をうけた初回 INH 耐性肺結核症患者を対象として臨床諸事項を考察した。

〔結果〕上記期間中に治療をうけた初回治療肺結核症は1129例で菌陽性例は897例(79.5%)、そのうち INH, RFP を含む耐性例は48例(5.3%)であった。耐性内容は RFP 感受性で INH を含む耐性例38例、INH 感受性で RFP を含む耐性例2例、INH と RFP の両剤を含む耐性8例であった。INH 耐性38例について検討した。対象の男女比は3.8:1で男性が多かった。糖尿病合併例が7例(18.4%)、結核症の家族歴あり例が7例(18.4%)、48例中4例(10.5%)が外国人であった。排菌量では26例(68.4%)は塗抹陽性、12例(31.6%)は塗抹陰性であった。X線学会病型では広範囲空洞型4例(10.5%)、その他の空洞型20例(52.6%)、非空洞型14例(36.8%)であった。治療状況は29例(76.3%)が治療終了、そのうちの1例は終了後再排菌後死亡、2例は肺癌との鑑別のために開胸肺生検が行われた。5例が治療中断、2例が転医、2例が死亡した。化学療法のみで治療された例は27例であった。全例菌陰性化が見られたが、1例は再排菌し死亡した。治療内容は HRZSE のみで治療終了した16例の治療期間の中間値は9.0ヵ月、主要5剤とニューキノロンで治療した5例は11.5ヵ月、主要5剤に二次薬を加えた治療終了した4例で、13.3ヵ月、主要5剤にニューキノロンと二次薬を加え治療した2例では15.5ヵ月と18ヵ月治療された。再排菌した1例は主要5剤のみで6ヵ月治療された例であった。

〔考案と結論〕主要5剤のみで治療された例がもっとも治療期間が短く9.0ヵ月であったので、主要5剤を9ヵ月使えば十分であると思われた。

要Ⅳ-1-2

当院における未治療多剤耐性結核の臨床的検討

○ 田村嘉孝、中曾根智恵、高嶋哲也、露口泉夫
(大阪府立羽曳野病院)

〔目的〕INH、RFP に両剤耐性である多剤耐性結核は化学療法が奏効しないことが多く難治である。一般に、多剤耐性菌は感染力が弱いとされるが、多剤耐性菌による感染例を経験する。そこで当院における未治療多剤耐性菌感染症例を調査し、その感染源等の臨床像について検討した。

〔方法〕1994年4月～1998年10月の期間中、当院にて肺結核と診断した症例のうち、結核の化学療法歴がなく、かつ初回分離菌株が間接耐性検査で INH 0.1 γ および RFP 50 γ の両剤に完全耐性を示したものを対象とした。

〔結果〕期間中に未治療多剤耐性と診断した症例は17例(男14例、女3例 平均47.2才)あり、観察期間の中央値は20ヵ月であった。多剤耐性菌の感染源が家族内などの身近にいたものは1例のみで、残りの16例は感染源が特定できなかった。

合併症は、糖尿病3例(17.6%)、悪性疾患2例(14.3%)、呼吸器疾患2例(14.3%)、ステロイド剤使用4例(23.5%)であった。一方、合併症なしは9例(52.9%)であった。耐性判明後は感受性があると思われる薬剤の組み合わせで治療が続行され、その使用薬剤の種類と頻度はそれぞれ SM 17.6%、EB 47.1%、KM 47.1%、TH 70.6%、EVM 29.4%、PZA 52.9%、PAS 5.9%、CS 70.6%、LVFX 58.8%、OFLX 5.9%であった。外科療法が併用されたものは4例(23.5%)であった。

観察終了時の転帰は、治癒5例(29.4%)、治療中8例(47.1%)、結核死2例(11.8%)、他病死1例(5.9%)、転院1例(5.9%)であった。調査時の菌検査所見は排菌陽性6例(35.3%)、排菌陰性11例(64.7%)であった。

〔考察〕当院での過去約5年間の未治療多剤耐性例は17例で、これらの大多数は家族内に感染源が特定できなかった。未治療多剤耐性例は市中感染の可能性が高かった。今回の結果から、多剤耐性持続排菌例に対する感染管理は今後の結核対策上の重要課題と考えられた。

要Ⅳ-1-3

最近の多剤耐性結核症例の検討

○金敷真紀、石田智之、村上統、林原賢治、
齊藤武文、渡辺定友（国立療養所晴嵐荘病院内科）、
深井志摩夫、柳内登（同外科）

〔目的〕多剤耐性結核は再治療例では10%を占めるとされ治療に苦慮することが多い。本院における最近の多剤耐性結核4症例の原因と治療について検討した。〔対象〕1997年4月より1998年10月までに当院で多剤耐性結核と診断された4例。年齢は26歳から84歳。すべて男性。3例は肺結核（症例1-3）、1例（症例4）は骨結核である。多剤耐性結核発見までの前治療期間は継続治療中の症例1、2では13カ月、22カ月で、再治療の症例3、4では、6カ月、2カ月であった。〔結果〕多剤耐性結核発症の原因は症例1は糖尿病のコントロール不良、症例2は父からの耐性菌感染、症例3は不適切な治療、症例4はかつての弱い化学療法による治療が考えられた。耐性検査では症例1はINH5 γ とRFP50 γ 完全耐性、症例2はINH0.1 γ 、RFP50 γ 、EB2.5 γ 、PAS1 γ およびSM20 γ 完全耐性、症例3はINH0.1 γ 完全耐性、RFP50 γ 不完全耐性、症例4はRFP50 γ 完全耐性、INH0.1 γ 不完全耐性であった。治療は、症例1はEB、PZA、TH、LVFXを投与し排菌消滅したが、肝障害のため中止し、右下葉切除+右上葉部分切除を施行した。術後EB、KM、PAS、CS、LVFXを投与し現在まで排菌はない。症例2はKM、PZA、CS、TH、LVFX投与でも排菌持続するため、左上葉切除+左下葉部分切除+胸郭成形術を行った。症例3はEB、TH、PZA、KM、LVFXを投与したが、肝障害のため中止し、EB、PAS、KM、LVFXにて排菌消滅し、現在EB、PAS、CS、LVFXで治療中である。症例4はTH、PZA、EB、SM、LVFXにより治療中で、排膿は消失している。また、接触者への感染については、症例3で2人の子供へ感染し、内1人は肺結核を発症、症例4で医療従事者2名へ感染した可能性が疑われている。〔結果〕多剤耐性結核は不適切な治療および合併症のコントロール不十分等が原因であることが多く、症例ごとに外科切除を含めた治療を検討する必要がある。また接触者への感染が問題となるが、化学療法等の事後措置については未解決である。

要Ⅳ-1-4

多剤耐性結核患者が辿った化学療法歴

○佐藤紘二・長山直弘・川辺芳子・坪井知正・毛利昌史（国立療養所東京病院呼吸器内科）

〔目的〕多剤耐性結核患者の化学療法経過を辿り、そこに内在する一連の傾向と問題点を検討することを目的とした。〔方法〕最近2年間に当院に入院或いは外来通院したことのある患者の中で少なくともINHとRFPの二剤以上の耐性結核菌患者15症例を対象とした。その各症例の化学剤の投与歴を集積し検討した。

〔結果〕当該期間中の結核患者中、一剤以上の耐性結核菌患者で、いわば多剤耐性結核予備群と考えられる者が、62症例あった。しかし、幸いなことにこれらの患者の大部分は、順調な経過で排菌は陰性化していたが、一部の患者では排菌が遅延した者も有る。この群の化療歴には、余り長い者は無かった。一方、15例の多剤耐性患者群の化療歴は、概して非常に長く16回以上の予防法申請による化療者が、かなり高い割合を占めていた。化療の経過を見ても初回の治療ではINH,RFP,EBorSMで開始された者が多く、極く標準的な治療で開始されているにもかかわらず延々と化学療法を続けなければならなくなった背景には、宿主側の医学的、社会的要因が被さっていた。〔考察とまとめ〕現在、当院の入院結核患者中の多剤耐性結核患者の占める率は、約4%から8%に及んでいる。ところが、これらの患者はの全身状態は必ずしも極端に悪いわけでは無い。化学剤を取り替えて一時的には排菌が減少し、あたかも効果が得られたかと思う間もなく再び排菌量が増し振り出しに戻ってしまうことを繰り返しながら増々多剤耐性菌に陥ってしまう悪循環がみられる。認可されている抗結核剤には限りがあり、長期の投与になればなる程、治療に困難さを増している。新薬の登場が待たれる所以でも有る。

要Ⅳ-2-1

多剤耐性結核の集学的治療

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

[目的] 1980年代に入って米国で多剤耐性菌感染による結核院内集団発生事例の報告が相継ぎ、社会問題化し対応策が求められている。わが国においては、その発生頻度は低く、1992年の療研の中央判定によれば、初回治療例708例中1例(0.1%)、既治療例208例中21例(10%)にすぎず、臨床の場で時に治療に難渋する程度で集団発生例は無いとされてきた。ところが1997年に当院で集団発生事例を経験し、また某院の院内集団発生死亡例の報告があり、既感染率の低下している現在、その感染、発病を予防し、適切に治療することが火急の問題となった。当院における内科、外科を含めた治療を振り返り問題をまとめ、若干の考察を加えた。[方法] 当院に1994年1月1日から1997年8月31日までに肺結核で入院した1,115例中、INH0.1mcg, RFP50mcgに完全耐性を示す多剤耐性肺結核患者が20例存在した。膿胸合併例2例を除く男性12例、女性6例計18例を対象とした。[結果] 内科治療：初回治療7例全例、再治療11例中6例が内科治療のみを受けている。初回治療の成績は5例が排菌停止し経過良好、1例が排菌継続、1例が不明であった。再治療の3例は経過良好、3例が咯血、肺線維症、誤嚥性肺炎などの他疾患の合併で死亡している。外科治療：菌量を減らす目的で開窓術や空洞切開術を行い、その後切除術や肺機能の低下例には胸成術が加えられており5例全例が排菌停止している。[考案] [結語] 1994. 1. 1-97. 8. 31までに当院に入院した多剤耐性肺結核18症例をもとに若干の考察を加え、対応策を検討した。1. 初回治療例は、重症に陥らないうちに発見され、重篤な合併症がなければ、副作用に注意し適切な治療を行なうことで、内科治療のみでほぼ治癒する。2. 再治療例には、医療従事者側の不適切な対応のために耐性を獲得させてしまった症例があり、適切な治療をし耐性を作らないことが最も大切である。また、対側に空洞が形成されないうちに適切な時期に外科治療を加えることが肝要である。3. 集学的治療を行なえば、多剤耐性結核の予後の改善を計る事が可能である。

要Ⅳ-2-2

多剤耐性結核菌による膿胸に対する外科療法

○白石裕治・中島由槻・水谷清二*・尾形英雄*
（結核予防会複十字病院呼吸器外科・呼吸器内科）

[目的] 多剤耐性結核菌による膿胸では抗結核剤の効果が余り期待できず、通常の結核性膿胸に比べ治療が困難となる。[方法] 1985年より1997年までに当院で外科治療を受けた膿胸症例のうち、多剤耐性結核菌(INH, RFP両剤に耐性)が検出された8例につき検討を加えた。[結果] 全例結核の治療歴があり何らかの抗結核療法を受けていた。また3例に外科治療(胸郭成形術2例、空洞形成後の肺全摘除術1例)の既往があった。全例入院時に結核菌が検出され耐性検査の結果INH, RFP両剤に耐性が認められた。従って感受性のある薬剤を中心とした化学療法を行い可及的に菌量の減少を計った後に手術を行った。また4例ではまず開窓術を行い膿胸腔の浄化を計ってから根治的な手術を行った。術式は胸膜肺全摘除術が3例に、下葉切除+剥皮術が2例に、胸郭成形+気管支瘻閉鎖+筋肉充填術、胸郭成形+剥皮術、胸郭成形術がそれぞれ1例ずつに行われた。術後も化学療法を継続した。術後早期死亡は胸膜肺全摘除術例の1例にみられ術後29日に多臓器不全により死亡した。これを除いた7例では術後に菌が陰性化し退院可能となった。遠隔死亡は2例ありそれぞれ術後7年と10年に呼吸不全で死亡した。[考察、結論] 膿胸に対する外科治療の原則は膿胸腔の縮小ないし除去である。多剤耐性結核菌による膿胸でもこの原則は適応され、残された有効薬を中心とした化学療法を組み合わせることによって根治することが可能である。

要Ⅳ-2-3

RFP, INHを含む多剤耐性結核に対するNQ系薬剤治療効果の検討

○倉島篤行・永井英明・赤川志のぶ・川辺芳子・町田和子・毛利昌史
(国立療養所東京病院呼吸器内科)

[目的]治療が極めて困難であるRFP, INHを含む多剤耐性結核に対するニューキノロン(NQ)系薬剤を含んだプロトコルの治療成績を検討する。

[方法]1991年から1997年までの菌陽性新規入院結核患者は2331例であり、このうちINH1γ, RFP 50γ完全耐性を含む2剤以上の多剤耐性結核は108例、4.6%であった。108例中、6例は肺切除などの外科的治療により治癒を見ており、内科治療102例中、早期死亡、治療中断、転院などで経過追跡不能例が23例あり79例を解析対象とし、累積菌陰性化率を算出、治療プロトコル別に検討を行った。

[結果と考察]全79例の累積菌陰性化率は3ヶ月で17%、20ヶ月で68%であり、全感受性菌結核のPZAを含む初回治療3ヶ月の98.8%に比べると著しく低値であった。79例中NQを全く含まない治療は22例であり累積菌陰性化率は3ヶ月で22.7%、20ヶ月で59.1%であった。79例中NQを含む治療は57例であり3ヶ月で14%であったが20ヶ月では71.9%であった。NQを含む治療中、同時併用新規薬剤が1剤以下群19例では3ヶ月で0%、20ヶ月で27.8%であったのに対し、同時併用新規薬剤が2剤以上群39例では3ヶ月が20.5%、20ヶ月が92.3%であった。

[結論]INH, RFP2剤を含む多剤耐性肺結核症治療は最も困難なものであるが、NQ系薬剤は有力な1薬剤として評価できた。しかし既治療にNQのみを追加では菌陰性化はかなり困難であり、NQと同時に新規に2剤以上の併用で開始すること、あるいは開始できる条件があることが重要と考えられた。

要Ⅳ-2-4

実験的マウス結核症に対する new quinolone 剤の *in vivo* 治療効果 (第三報)

○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(京大 医附属病 感染症科)、矢野郁也(大阪市大 医 細菌)

[目的] 多剤耐性結核菌 (MDR-TB) に対する対策上、新薬の開発は焦眉の課題となっており、ニューキノロン剤がその候補のひとつとして有望視されている。今回は8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感受性の結核菌臨床分離株 (QS-MDR-TB)」を対象にニューキノロン剤の抗結核薬剤としての可能性について比較検討した。

[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 QS-MDR-TB 菌 *M. tuberculosis* Kobayashi 株 10^6 cfu/mouse。(2) 感染経路: 経気道感染。(3) 動物: BALB/c ♀マウス; 各群のマウスの数は $n=4$ 。(4) 薬剤: sparfloxacin (SPFX; 大日本製薬)、moxifloxacin (MXFX; Bayer 社)、ciprofloxacin (CPFX; Bayer 社)、sitafloxacin (Du-6859a; 第一製薬)、levofloxacin (LVFX; 第一製薬)、gatifloxacin (AM-1155; 杏林製薬)、CS-940 (三共)、HSR-903 (北陸製薬)。(5) 投薬治療: 各薬剤とも 50、100mg/kg-mouse/day を 週6日 3週間 経口投与した。投薬は菌感染後8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、7H10 寒天平板培地を用いて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 MXFX \approx SPFX \geq AM-1155 \approx CS-940 $>$ Du-6859a \geq HSR-903 \approx LVFX $>$ CPFX $>$ 無治療対照群だった。多剤耐性 (QS-MDR-TB) Kobayashi 株: 肺内治療効果の優劣順位は いずれの投薬用量ともに MXFX \approx SPFX \geq AM-1155 \approx CS-940 $>$ Du-6859a \geq HSR-903 \geq LVFX $>$ CPFX $>$ 無治療対照群で、Kurono 株感染系と同様の結果だった。2種類の感染モデル系ともに MXFX は SPFX と同等の最も強い *in vivo* 活性を示し、AM-1155 と CS-940 はこれら2薬剤を僅かに下回ったが、ともに優れた *in vivo* 治療効果を示した。

[考察と結論] 上述の実験感染モデルの結果は、(a) ニューキノロン剤が QS-MDR-TB 菌に対して 薬剤感受性の結核菌に対するのと同様に有効であること、(b) 現在開発中の新薬の中では、MXFX、次いで AM-1155、CS-940 の3薬剤が抗結核薬として優れている可能性を示唆している。

要VI-1

ヘリカルCTによる胸部検診要精査者に対するスクリーニングの試み — 活動性肺結核症の検討

○平山 猛, 阿部 聖裕, 西村 一孝
(国立療養所愛媛病院 呼吸器内科)

(目的) ヘリカルCTを用いた肺癌検診時に発見される活動性肺結核症の頻度とその特徴について検討する。

(方法) 対象は平成7年10月から平成10年9月までの3年間に胸部X線検診にヘリカルCTを用いた569名。母集団は住民検診約2万名及び職場検診約1万8千名の合計約38000名である。CTは日立W3000ADを用いてまず全肺野を1cm間隔でスキャン後、直ちに放射線科医が観察し、異常があれば引き続き2・3mm pitchのthin-slice helical scanを追加した。結果は放置、要再検、要治療に分類して、要再検者については全例3ヶ月後、6ヶ月後あるいは1年後にヘリカルCTで経過観察した。

(結果) 569名中、放置可192例(34%)、要再検305例(54%)、要治療72例(12%)であり、要治療者の内訳は肺癌28例(4.9%)、活動性肺結核症18例(3.2%)、非定型抗酸菌症2例(0.3%)、その他24例であった。活動性肺結核症および非定型抗酸菌症20例中、空洞を有したものは5例のみであり、他の例はthin-slice helical CTでの小葉中心性の浸潤影や多発性小結節影の所見から活動性結核症を疑った。また、CTでの経過観察が発見の契機となった症例も存在した。

(考察) 厚生省の研究班は最近、従来法による肺癌検診は十分な成績が得られていないとし、再評価や新技術(ヘリカルCTなど)の導入が必要とする報告書をまとめた。われわれは、現在スクリーニング検査としてはヘリカルCTを用いていないが、要再検者に対するfollow up CTの中で新しい知見が蓄積されつつある。

(結論) 肺癌集検の精査にヘリカルCTを用いることにより、のべ38000例中肺癌28例(0.07%)、活動性肺結核症20例(0.05%)の他入院加療を要する72例(0.19%)を発見できた。肺癌以外にも多数の活動性胸部疾患が発見できることは、胸部集団検診にヘリカルCTを導入する際の利点と考えられる。

要VI-2

CTにおける治療による空洞病変の推移

○豊田恵美子, 吉澤篤人, 高原誠, 小林信之, 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] 結核の短期化学療法において空洞の有無や推移は問題とはならないが、画像の経過や全身状態の改善は菌の陰性化に並行しない場合もあり、ここではCT画像上の空洞病変に着目して組織の修復を予測するためCTにより経過を観察した。

[方法] 空洞病変を伴う活動性肺結核患者4例(男性3例、女性1例)の治療開始時および治療後3ヶ月(あるいは治療終了時)の胸部CT上で空洞11個の推移と治療経過を検討した。空洞病変は外径、内径を測定し球~卵円体として体積を $(4/3\pi abc)$: a, b, c = 各半径)と概算し、縮小率を表した。

[結果] 4例とも治療方式は2HREZ/4HREで薬剤感受性あり、治療開始後3ヶ月には全例菌陰性化していた。2例(DM合併1例)における5空洞は外径は瘢痕~消失し内径は0となったが、他の1例の2空洞は外径が8%、43%、内径24%、2%に縮小していた。しかし他の1例の1空洞は64%、22%に縮小傾向なるも3空洞は外径100%~250%、内径145%~350%に拡大癒合傾向を示した。この1例は59才女性で、DMの合併があり赤沈やCRP、栄養状態の改善も遅延していた。

[考察] 結核の化学療法によって空洞病変がどのように変化するかはあまりいわれていない。真性空洞、気管支拡張性空洞によらず10mm以下のものは早期に縮小し消失するが、宿主の状態によってはさらに増悪傾向を示すものもある。症例数を増してその動向を観察し、著明で早急な改善あるいはさらに増悪する因子を検討したい。

要VI-3

術前診断が得られなかった孤立性肺野腫瘍陰影の検討

○村上 統、金敷真紀、石田智之、斉藤武文、渡邊定友、深井志摩夫、柳内 登（国立療養所晴嵐荘病院）、松村 壮（筑波大学呼吸器内科）

〔目的〕 孤立性肺野腫瘍陰影を呈する疾患は多数あるが、気管支鏡にても診断がつかず、切除にいたる例も少なからずある。切除対象を絞り込むことを目的として、当院の診断がつかず切除にいたった例についてretrospectiveに背景因子ならびに画像所見を比較することで、結核腫と肺癌の鑑別に有用な因子を検討した。

〔方法〕 平成4年3月から平成9年8月までに当院にて胸部レントゲン上3cm以下の腫瘍陰影を呈し、術前診断がつかず開胸または胸腔鏡下に切除された49例を対象とした。

〔結果〕 診断は結核腫14例、肺癌20例、硬化性血管腫2例、過誤腫2例、クリプトコッカス症2例、アスペルギルス症2例、器質化肺炎2例、肺内リンパ節2例、カルチノイド1例、紡錘形細胞肉腫1例、フィラリア症1例であった。結核腫と肺癌のあいだに年齢、男女比、ツベルクリン反応陽性率に差は認められなかった。腫瘍径は結核腫は比較的小さい方に肺癌は比較的大きいほうに分布していた。関与血管数は肺癌に比較的多い傾向が認められた。末梢収束やspiculaは肺癌に比較的高頻度にみられたが、結核腫にも認められた。細気管支拡張像は結核腫には認められなかった。胸膜肥厚、胸膜陥入に差は認められなかった。肺癌に中心性石灰化、散布巣は認められなかった。

〔考察〕 鑑別診断上、ツベルクリン反応の有用性は認められなかった。従来肺癌に特異的な所見とされた胸膜陥入像は結核でも高率にみられたことより、鑑別上有用性はないと考えられた。同様に末梢収束やspiculaも鑑別点ではないと考えられた。細気管支拡張像は肺癌に特異的な、中心性石灰化像および散布像は結核腫に特異的な所見であり、鑑別上有用であると考えられた。

要VI-4

腫瘍形成型肺結核の2症例

○林原賢治、金敷真紀、村上 統、石田智之、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）

〔目的〕 胸部の画像診断において、空洞を伴わない腫瘍を形成した肺結核症は肺癌等の腫瘍性疾患との鑑別が困難な場合がある。今回機序が異なると思われる腫瘍形成肺結核症の2例を経験したので報告する。〔対象及び結果〕（症例1）60歳男性。主訴は湿性咳嗽。検査所見はWBC5230/ μ l、CRP0.4mg/dl、FBS124mg/dl、PPD12 \times 10/25 \times 22mm。喀痰抗酸菌検査では結核菌PCRを含め陰性。胸部レントゲンで左肺門部に直径40mm大の辺縁不鮮明の腫瘍を認めた。胸部CTでは左S6に内部に低吸収域を伴う40 \times 80mmの腫瘍を認め、その末梢に二次陰影あるいは散布影と思われる陰影が認められた。気管支鏡では左主気管支からB6入口部にかけて発赤と腫脹を認め、B6は狭窄していた。同部位の生検で類上皮肉芽腫が証明され、また洗浄液の結核菌PCRで陽性となり肺結核と診断した。（症例2）44歳男性。主訴は咳嗽。右胸水貯留し、精査のため当院へ紹介となった。検査所見はWBC5930/ μ l、CRP1.0mg/dl、胸部レントゲンでは右胸水を認めた。胸水中のADAが62.9U/l、INF- γ は1000pg/mlと高値で結核性胸膜炎と診断した。INH+RFPの化学療法を開始した26日後に胸部レントゲンで右下肺野に新たな異常影が出現した。胸部CT上では右S4の喫状影として認められた。さらにその35日後の胸部CTでは胸膜に接する50 \times 30mmの腫瘍影となった。気管支鏡でその腫瘍影の生検を2回行ったが組織学的確信は得られなかった。臨床経過より結核の初期悪化と考え、ステロイドホルモンの投与を開始したところ、結節影は縮小傾向となった。〔考察及び結語〕 症例1は結核性気管支炎による気管支閉塞から乾酪物質をドレナージができず腫瘍影を呈し、症例2は治療経過中に免疫学的機序による初期悪化で腫瘍を形成したと考えた。腫瘍形成型肺結核は稀ではあるが、腫瘍の鑑別上考慮する必要がある。

要Ⅶ-1-1

新規抗酸菌迅速培養システム MB-REDOX の評価

○斎藤 肇 (広島県環境保健協会), 河原 伸 (国療南岡山病院), 倉岡敏彦 (共済組合連合会吉島病院), 重藤えり子 (国療広島病院)

【目的】近年抗酸菌の諸種迅速検出用新規液体培養システムが開発されており,すでにわれわれは BACTEC 460, SEPTI-CHEK AFB, MGIT の有用性について報告するところがあった。今回は MB-REDOX (redox 指示薬 INT・複合抗菌剤 PACT 含有変法 Kirchner 培地) の臨床検体よりの抗酸菌検出能を評価しようとする。

【方法】わが国の3病院における入院並びに外来結核(類似)症患者よりの226例の喀痰検体をNALC-NaOH法で処理後MB-REDOXおよびMGIT(各0.5ml)並びに2%小川培地(0.1ml)へ接種し,37°C,8週間培養・観察し,分離抗酸菌の同定はDNAプローブ法によった。

【結果】①菌検出率:結核菌群87株中,MB-REDOX, MGITではともに85株(97.7%),2%小川培地では76株(87.4%)が,またMAC29株中,MB-REDOXでは27株(93.1%),MGITでは29株(100%),2%小川培地では25株(86.2%)が分離された。如上の成績を塗抹陽性・陰性検体別にみると,結核菌とMACとを問わず,塗抹陰性例よりの菌検出能がMB-REDOXおよびMGITにおいて2%小川培地におけるよりも優れていた。なお,塗抹陽性検体より*M. kansasii*1株がいずれの培地からも分離された。②検出日数:結核菌群74株ではMB-REDOX平均12.9日(4-33日),MGIT13.4日(3-27日),2%小川培地19.3日(11-37日),またMAC25株ではそれぞれ7.2日(4-17日),5.4日(3-11日),16.6日(9-36日)であった。なお,*M. kansasii*(1株)ではそれぞれ18日,11日,および15日であった。

【考案】抗酸菌はMB-REDOX中で発育するに伴いそのredoxシステムでINTを還元し,濃紫色の水に不溶性のフォルマザンを作り,管底に濃紫色の菌塊として検出される。今回のMB-REDOXの臨床検体よりの菌検出率並びに検出日数についての評価では,本法は結核菌群では抗酸菌検出用システムの“golden standard”とされているMGITにほぼ匹敵し,MACではそれよりも多少とも劣るようであるが(この点,今後の検討を要する),小川培地よりも有意に優れたものといつてよからう。

(謝辞 MB-REDOX の提供を頂いた日水製薬(株)に深謝します)

要Ⅶ-1-2

新規抗酸菌迅速培養システム MB-REDOX の評価

○阿部千代治・平野和重・和田雅子(結核予防会結核研究所), 螺良英郎・山中正彰(結核予防会大阪病院), 青柳昭雄・大角光彦・武田政雄(国療東埼玉病院), 倉島篤行(国療東京病院), 米山彰子・奥住捷子(東京大学医学部附属病院)

【目的】小川法は,レーベンシュタイン・イエンセン培地を用いる培養法と比べ検出率に差がなく,しかも操作が簡便であることから長年標準法として用いられてきた。しかしここきて塗抹陽性/培養陰性菌の増加が問題にされるようになり,より優れた培養法の開発が望まれるようになった。酸化還元インジゲーター(テトラゾリウム塩)を用いた抗酸菌迅速培養システムMB-REDOXがバイオテスト社より開発された。このシステムのインジゲーターは菌の増殖に伴い還元され,濃紫色のフォルマザンを形成し,菌塊として管底に検出される。今回本システムを入手し有用性を評価したので報告する。

【材料および方法】共同研究に5施設が参加した。入院または外来患者から得られた286例の検体を用いた。MB-REDOXは日水製薬(株)より分与された。検体をNALC-NaOH法で前処理後MB-REDOX, MGIT, 2%小川培地に0.2mlずつ接種し,37°Cで培養した。8週間観察し,陽性シグナルを示した時点で塗抹染色により抗酸菌を確認し,アキュプローブで同定した。

【結果および考察】3法で結核菌89株,非結核性抗酸菌29株分離された。培地別に分離率を比較してみると,MB-REDOXの分離率は結核菌89株の86.5%(77株),MGITで88.8%(79株),2%小川培地で50.6%(45株)であった。非結核性抗酸菌についてみると,MB-REDOXでは96.6%,MGITで93.1%,2%小川培地で79.3%であり,液体培地を基礎としたMB-REDOXおよびMGITの分離率は2%小川培地より有意に高かった。この差は塗抹陽性材料よりも塗抹陰性材料でより顕著であった。結核菌の検出までに要する平均日数(41株)はMB-REDOXとMGITはほぼ同等で約17日,2%小川培地で26日であり,液体培地の方が小川培地より約10日早く検出できることがわかった。非結核性抗酸菌は,結核菌より約1週間早く検出できた。これらの結果は,MB-REDOXシステムの臨床材料からの抗酸菌の検出率と速度においてMGITと同等であることを示しており,小川培地よりも優れた方法といえる。現在評価は継続中である。

要Ⅶ-1-3

全自動抗酸菌培養システム, MB/BacT (Organon Teknika) の評価—第2報—

○齋藤 宏 (国立療養所宮崎東病院)
緒方 浩幸・鬼塚 聖子 (国立療養所宮崎病院)
山根 誠久 (琉球大学医学部臨床検査医学講座)

【目的】全自動抗酸菌培養システム, MB/BacT (Organon Teknika, Durham, USA) は, Middlebrook 7H9 broth に発育した抗酸菌の産生する CO₂濃度の変化を pH カラー・インディケータの色調変化から自動判定する培養システムである。先の検討では, 喀痰検体に混在する雑菌を除く目的でスプータザイム, 4%NaOH 処理を採用したが, pH 変化を判定する測定原理から, 本システムへの負の影響が確認された。今回新たにスプータザイムと *N*-acetyl-L-cysteine(NALC)-NaOH を併用することで, システムへの影響を解消し, 高い分離率と迅速な菌検出が可能となったので報告する。

【材料と方法】(1) 検体の前処理: 喀痰検体を2回, スプータザイム処理とリン酸緩衝液 (pH6.8)での希釈, 遠心濃縮をした後, 5mLに再浮遊した検体を2倍量の NALC-NaOH で15分間処理した。さらにリン酸緩衝液にて希釈, 遠心し, 沈渣を2mLのリン酸緩衝液に再浮遊して接種用検体とした。(2) MB/BacTでの培養: 10mLの Middlebrook 7H9 broth を入れる培養ボトルに0.5mLの処理検体を接種した。(3) 比較参照法: 3種類の卵培地(3%小川培地, 小川 K 培地, ビット培地)と Middlebrook 7H10 agar を用いて培養した。

【結果】現在までに1,043件の喀痰検体について培養結果の比較解析を行っている。いずれかの培養方法で陽性となった件数が456件(結核菌261株, 非定型抗酸菌196株), この内432件(94.7%)がMB/BacTで陽性に判定された。雑菌混入による偽陽性の頻度は1.9%であった。3種類の小川培地では280件(61.4%)~345件(75.7%)で陽性, Middlebrook 7H10 agarでは419件(91.9%)が陽性となった。また結核菌が検出された検体で, MB/BacTが陽性を判定するのに必要な平均培養日数は17.4日(2.3~52.3日)であった。

【考察とまとめ】MB/BacTは評価対象とした培養法のなかで最も高い陽性率を示し, しかも陽性判定時間も早いことから極めて有効な抗酸菌培養システムであると考えられる。

要Ⅶ-2-1

結核菌を対象とする迅速薬剤感受性試験の複数施設における共同評価

○山根誠久¹, 霜島正浩², 宇田川宏和³, 飯沼由嗣⁴, 一山智⁵, 河原伸⁶, 齋藤宏⁷, 仲宗根勇¹ (1琉球大・医, ²(株)BML, ³(株)大塚アッセイ, ⁴名古屋大・医, ⁵京都大・医, ⁶国療南岡山病院, ⁷国療宮崎東病院)

【目的】HIV感染者や既治療患者に見られる耐性結核菌の出現とその拡がりに伴い, 迅速で正確な結核菌薬剤感受性試験の必要性が強調されている。今回我々は, 臨床検査現場での実用化を目的に, 一般細菌で広く採用されている微量液体希釈法を測定原理とする定量的な結核菌薬剤感受性試験, プロミック MTB-I (極東製薬工業) (本法)を開発し, 国内6施設にてその信頼性と有用性, 成績互換性を評価解析したので報告する。

【材料と方法】1. 試験方法: Middlebrook 7H9 brothにて前培養した菌浮遊液を McFarland #1濁度に調整, さらに変法 M7H9 broth (pH6.6)で100倍に希釈した後, 薬剤を乾燥固着したマイクロプレートの各ウェルに0.2mLを分注し, 5%CO₂, 36±1℃にて培養した。判定は培養7日目, 10日目の2回行った。いずれも肉眼的に菌発育が認められない最小濃度を MIC と判定した。2. 試験薬剤: SM, EB, KM, INH, RFP, LVFX, SPFX, CPFY を試験した。3. 比較参照法: NCCLS M24-T が勧告する agar proportion 法 (M24-T) との比較を行った。4. 使用菌株: 再現性と施設間での互換性を評価する目的で結核菌4株を各施設にて反復測定した。また, 各施設で分離された臨床材料由来の結核菌1,217株について MIC を測定した。

【結果と考察】精度管理用菌株での成績: 8薬剤を対象に, 4菌株を6施設で5回ずつ反復した成績では, 7日目判定で1,024件中1,020件(99.6%), 10日目判定では1,018件(99.4%)が±1管以内に分布した。M24-T agar proportion 法と本法培養7日目での成績では, 352件中350件(99.4%)の一致率を得た。臨床分離株での MIC 分布: 培養7日目, 10日目の成績に分け解析した結果, 培養日数での MIC の変動は少なく, 最大1管程度の変動にとどまった。ほとんどの菌株は培養7日目で充分肉眼的に菌発育終末点を判読することができた。

【結語】我々が新たに開発した微量液体希釈法は再現性と互換性に優れ, 7日間培養という迅速性をもつことから, 今後の臨床応用が充分期待される。

要Ⅶ-2-2

アンブリアPCR法による肺結核の診断
～初診時における診断と治療効果の判定について

○飯沼由嗣(名古屋大学医学部附属病院検査部)
高木憲生、矢守貞昭(国立療養所中部病院呼吸器科)
長谷川好規(名古屋大学第一内科)
下方薫(名古屋大学予防医療部)

【目的】アンブリアPCR法(以下PCR)の肺結核症診断に関する臨床的有用性を検討する

【材料及び方法】1994年10月より1996年5月までに国立療養所中部病院に入院した肺結核を含む呼吸器疾患患者473名から得られた1,666喀痰検体を材料とした。患者は、結核の活動性を指標とし、5段階に分類した(Class1A;菌陽性活動性結核、Class1B;菌陰性活動性結核、Class1C;肺外結核、Class2;不活動性結核、Class3;抗酸菌感染症以外の肺炎患、Class4;非結核性抗酸菌症)。これらの検体について、NALC-NaOH処理後、塗抹、液体培養法による培養、DNA-ProbeあるいはDDH法による菌同定の従来法に加え、PCRをもちいて遺伝子増幅による結核菌の検出を行った。

【結果】1.初診時の診断におけるPCRの有用性の評価:各Class毎の検体数(患者数)は以下のごとくである(雑菌混入等評価不適格な22検体を除く):Class1A,1,113(221);Class1B,80(32);Class1C,9(6);Class2,126(67);Class3,120(81),Class4,196(61)。Class1B及び1Cの患者の89検体中3検体がPCR陽性であった。Class2及び3の患者の246検体ではすべてPCR陰性であった。治療前検体327検体中(患者数は236名、分類はClass1A,144;Class1B,11;Class3,81)塗抹陽性90(27.5%)であったのに対し、PCR及び培養法ではともに144(44.0%)が陽性となった。しかし培養法とPCRでは11検体の不一致がみられた。また塗抹陽性検体では87/89(97.8%)でPCR陽性となったが塗抹陰性検体では46/55(83.6%)にとどまった。

2.治療経過followにおけるPCRの有用性の評価:結核治療経過中に得られた926検体(207患者)では、PCR陽性433検体中培養陰性が222(51.3%)にも上った。77人(525検体)のClass1A肺結核患者において治療前及び治療経過中における従来法及びPCRの結果の推移を追跡調査した。4週毎の集計ではPCRは常に最も高い陽性率を示し、すべての検体が培養陰性化した25週後もなお23検体が陽性を示した。統計学的には塗抹陽性培養陰性検体の有無が最も強く培養陰性後PCR陽性期間の長さに関連がみられ、培養陰性-PCR陽性の要因として死菌の存在が考えられた。

【結論】PCRは培養法に匹敵する検出感度を持ち、偽陽性の確率は極めて低い。治療開始後経過の評価は死菌の存在による陽性の出現に注意しなければならない。

要Ⅶ-2-3

結核菌PCR陽性、培養陰性及び結核菌PCR陰性、培養陽性を示した肺結核症例の検討

○石田智之、金敷真紀、村上 統、林原賢治、斉藤武文、渡邊定友、深井志摩夫、柳内 登
(国立療養所 晴嵐荘病院)

【背景】肺結核の院内感染が問題となっている現在、肺結核の早期発見、早期診断が重要な問題である。日本では通常、肺結核の診断には培養法とDNAプローブによる同定検査を用いているが、陽性と判定するまでに8週間以上かかる例もあり、早期診断の観点からは不十分と言わざるを得ない。そこで培養法に核酸増幅法(PCR法)を併用することにより早期診断が可能となった。しかし、PCR法のみ陽性、あるいは培養法のみ陽性になる症例があり、これらの症例の意義については未だ明らかではない。

【目的】培養法のみ陽性、PCR法のみ陽性症例の特徴を明らかにすること。

【方法】1994年10月から1997年7月までに本院で結核菌培養同定法検査およびPCR法検査を行った症例のうち、培養法陽性かつPCR法陰性を示した13例、および培養法陰性かつPCR法陽性を示した17例を対象とした。

【結果】培養法のみ陽性、PCR法のみ陽性症例で年齢、男女比、ツ反陽性率に差は見られなかった。培養法のみ陽性の症例の特徴は検体量が少ないこと、PCR法の阻害因子である血液の混入が見られていることが示唆された。PCR法のみ陽性の症例の特徴は、治療歴がある患者が含まれており、治療も十分行われている症例がある一方、培養法陰性ではあるが組織学的に肺結核と診断された症例も認められた。

【考察】培養法のみ陽性、PCR法のみ陽性の症例を検討し、どちらの症例も、菌量が少ないことが共通していた。特に、培養法は菌量が少ないことで陰性になることが多く、PCR法に関してはPCR法のみ、陽性の症例の中には標準的な治療歴のある人が混じっていることより、従来言われている死菌を拾った可能性があった。しかし、培養法陰性であっても組織所見より肺結核に矛盾しない症例もあることより、PCR法の感度の高さと共に、培養法陰性が肺結核ではないことの証明にはならないと考えられた。

要Ⅷ-1

アフガニスタンにおける結核対策の現状

○レシャード・カレット

(医療法人 健社会、レシャード医院)

[目的] アフガニスタンは過去約20年間侵略や内戦の状況下であり、医療や保健の活動を始めすべての生活環境が低迷を続けている。大量の避難民が周辺国の難民キャンプに生活をしていることは各国際援助機関の活動の場となっているが、国内における感染症対策は無に等しい状態にある。今回当国において結核対策の現状を研究する機会を得たのでその成績を報告する。

[成績] アフガニスタンは約2千万人の人口を有すると推定され、7地域に分割されている。昨年までWHOの協力により6地域において結核対策の活動が行われ、参加した施設は17ヶ所で、約150名の医療従事者が日常保健活動を行っていた。当国における結核の感染危険率は約3%と推定され、10万人に対する喀痰陽性者の割合は150、年間新陽性患者は3万人、喀痰陽性者の有病率は6万3千～6万6千名と推定され、その7割は女性であると報告されている。全結核患者の総数は13万から14万5千人であり、年間の結核による死亡は1万2千5百～1万5千人と推測されている。治療対象症例として1997年に1447名が治療を受け、地域別の罹患率に対する発見率は5～33%に及び、地域格差は著しい。一方、治療例における喀痰陽性率は44～62%であった。治療成績に関しては四半期別に確実なデータはないが、治療終了率は地域によって35～82%と報告され、脱落率は6.4～32%であり、地域によって39%もの患者が死亡していることは状況の悲惨さを物語っている。

[考察と結論] 当国における結核状況は悲惨であり、現状では教育されたスタッフの欠如、薬剤不足、診断技術の低迷や検査機具の不足を始め医療従事者の待遇が問題である。一方で、都市部には平和的な生活に戻りつつあるも、その間の幹線道路や地方の町等において長期の内戦状態が活動の実施、指導や評価、そして物資の運搬を遅延させる誘因となっている。今後、アフガニスタンの結核対策を推進するためには、国内外における医療従事者の教育は必須であり、対策の基盤である地域に見合った計画の設定と確実な実行、そして当然ながら薬剤の確保と管理が不可欠と思われ、種々の国際機関やNPOの積極的な御協力に期待したい。

要Ⅷ-2

イエメンの結核対策協力における成功の要因

○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] 1983年以来、結核研究所は国際協力事業団を通じてのイエメンにおける全国に亘る結核対策の協力に関わって来たが、WHOによって定められた目標、即ち治癒率85%、患者発見率70%に徐々に近づきつつある。中東でも最も貧しく、発展が遅れている環境にあって、このような成果があげられてきた要因を検討した。

[方法] 過去のプロジェクトの報告書および年報によって、過去の記録を確認すると共に、実際に現在継続している活動から、成功の要因を観察した。

[結果および考察] 患者発見率は、1989年の26%から1997年の61%まで増加した。これは、プロジェクトが実施したツベルクリンサーベイが貴重な推計の根拠となっている。また、塗抹陽性患者の治癒率(治療が完了し、塗抹が陰性になったことを確認した率)もプロジェクト開始以前の15%から、1997年の59%まで改善した。これは、WHOの提唱するDOTS(直接監視下治療法)を採用したことが最も大きい。それ以前に菌検査と患者管理ができるための、結核センターをサナア、タイズ、ホデイダの3大都市に建設し、菌検査の技術をしたこと、また、結核担当官の人材養成を国際研修として、結核研究所で当初から実施している。また、結核センターにて、若干の検査費用を徴収して、センターの運営やDOTSの実施費用に充てており、最近注目されている費用分担も実施している。また、1993年に内戦があり、2年程プロジェクトが中断したが、その間にも自ら抗結核薬を購入し、それ以後、自立している。また、他の援助機関との関係も、結核対策で競合する機関がなく、むしろ、オランダのNGOがプライマリヘルスプロジェクトを推進しているため、結核対策の推進に寄与し、補完する関係にある。最後に、最も重要な要素は結核対策課長の技術的力量と行政的手腕および大臣など政治家から受けている信頼であり、個人による要素が非常に大きい。

要Ⅷ-3

サンパウロ州立カンピーナス大学医療協力プロジェクトにおけるAIDS合併感染症—特に結核症の現状とその対策

○山本恵一(富山医科薬科大学外科)・杉山茂樹(同大学病院光学医療診療部)・フランシスコ ヒデオ アオキ(カンピーナス大学病院 AIDS UNIT)

【目的】 私どもの富山医科薬科大学はじめ医系数校が参加して1990年より開始した標記プロジェクトは、管轄区域500km²、対象人口約400万人、1997年4月以降のフェーズIIの主要協力目標となっているAID合併感染症に関しては、演者中のアオキ氏(AIDS UNIT主任、1982年ブラジルのAIDS患者第1例目確定者)の声望を中核としてサンパウロ州のみならず、ミナス・ジェライス州南部をも包括した対象人口約1千万人のAIDS対策モデル地区の中核施設となっている。そこにおける合併感染症対策の主なものに真菌症と結核症とが挙げられるが、その現状と協力成果(協力期間2002年3月まで)について述べる。【方法】 ブラジル全国のAIDSサーベイランス登録数は約11万人(1997年7月集計)で、同時期の北米合衆国の58万人に次ぐ世界第2位に達している。カンピーナス大学のAIDS UNIT(医師、看護婦等73名より成る特別プロジェクトチーム)は感染症内科医13名を中心に、神経・精神科、歯科、小児科、産科・婦人科、消化器科、臨床検査・病理部、カウンセリング部門などから成り、専用病棟(重症用26床、デイケア14床)をもっており、感染者、及び各種発病軽症者約800名/週の外来指導管理を行っている。それら重症合併症発病者(剖検例を含む)、及び軽症者の観察及び治療例について要述する。【結果】 AIDS合併感染症中、剖検所見を含め、致死率の最も高いのは真菌症であり、1997年4月技術協力開始以来、起炎菌の同定、及び薬剤感受性判定を改善せしめた結果、在院死を減少せしめることが出来た(対象患者64名中21名、前年比45%減)。結核感染者、就中肺結核については胸部撮影を行った482名中、92名(19%)に種々の病型を観察し得た。日本国際協力事業団、及びNGOより提供された抗結核剤投与にあわせ、BCG系、及びマンネンタケ製剤(Gonaderma-E 熱水抽出エキス)など免疫賦活剤の併用は病期進行に対して抑制効果がみられた。【結論】 サンパウロ州を中心とするAIDS合併感染症対策への技術協力において、致死率の最も高い真菌症の抑制にあわせ、結核症合併の現状、及び対策を報告した。

〈 一 般 演 題 〉

4月15日(木)第1日

- | | | | |
|-----------|-----------|---|------------------------|
| C-I-1~3 | 診断 1 | [9:15~ 9:45 C会場] | 座長(大阪市立大医細菌) 矢野 郁也 |
| C-I-4~6 | 診断 2 | [9:45~10:15 C会場] | 座長(国立療養所東京病) 四元 秀毅 |
| C-I-7~10 | 結核の保健活動 | [10:15~10:55 C会場] | 座長(山形県山形保健所) 阿彦 忠之 |
| C-I-11~14 | 免疫 1 | [14:00~14:40 C会場] | 座長 (熊本大医第一内) 菅 守隆 |
| C-I-15~18 | 免疫 2 | [14:40~15:20 C会場] | 座長(大阪府立羽曳野病) 藤原 寛 |
| C-I-19~22 | 免疫 3 | [15:20~16:00 C会場] | 座長 (国立感染症研) 山本 三郎 |
| C-I-23~26 | 免疫 4 | [16:00~16:40 C会場]
座長(中外製薬(株)研究開発統轄本部) | 吉田 彪 |
| D-I-1~4 | 非定型抗酸菌症 1 | [9:15~ 9:55 D会場] | 座長(名古屋市立大医第二内) 佐藤 滋樹 |
| D-I-5~8 | 非定型抗酸菌症 2 | [9:55~10:35 D会場] | 座長(国立療養所近畿中央病) 坂谷 光則 |
| D-I-9~11 | 非定型抗酸菌症 3 | [10:35~11:05 D会場] | 座長(国立療養所東京病呼吸器内) 倉島 篤行 |
| D-I-12~15 | 病態 1 | [14:00~14:40 D会場] | 座長(国立療養所東京病呼吸器) 毛利 昌史 |
| D-I-16~19 | 病態 2 | [14:40~15:20 D会場] | 座長 (日本大医第一内) 堀江 孝至 |
| D-I-20~23 | 病態 3 | [15:20~16:00 D会場] | 座長(京都予防医学センター) 佐藤 篤彦 |
| D-I-24~28 | 病態 4 | [16:00~16:50 D会場] | 座長(島根医科大微生物・免疫) 富岡 治明 |

C-I-1

結核症の血清診断法（迅速診断法）確立に向けた検討

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

〔目的〕肺結核症の血清診断法（TB-GL抗体・LAM抗体）の有用性については、本学会で報告してきた。今回は、Antigen60(A60)を抗原とした血清診断法を加え、喀痰のPCR法を含めた肺結核症の迅速診断法について検討した。

〔方法〕胸部X線検査により活動性肺結核病巣を認め、治療経過より排菌陰性肺結核とした32例を含む肺結核68例と、陳旧性肺結核26例・他の肺疾患32例・非定型抗酸菌症16例を対象とした。初診時に喀痰の結核菌塗抹培養検査とPCR法を行い、同時に採血を行った。血清分離後、TB-GL抗体測定キット・A60抗体測定キットを用いて抗体価を測定判定を行った。

〔結果〕肺結核全例に対する、PCR法と血清診断法の陽性率は、50%と79%であり、PCR法+血清診断法の陽性率は88%であった。TB-GL抗体とA60抗体を用いた血清診断の一致率は142例中117例(82.4%)と高値であった。排菌陽性肺結核36例については、PCR法+血清診断法の陽性率は100%であり、排菌陰性肺結核32例も78%であった。陳旧性肺結核・他の肺疾患例における血清診断法の陽性率は12~30%であったが、TB-GL抗体とA60抗体を用いた血清診断の一致率は81%であった。

〔結論〕肺結核の迅速診断は、血清診断法とPCR法を組み合わせることにより、より早期に確実に診断が可能となった。TB-GL抗体とA60抗体診断の一致率は82.4%と高値であり、血清診断法も数種組み合わせることにより信頼性が向上した。陳旧性肺結核・他の肺疾患例における血清診断法の陽性者でも、数種の血清診断法が同時に陽性であれば、むしろ抗酸菌感染の存在を強く疑った方がよい。血清診断法の普及は、肺結核の早期診断に有用であるばかりか、結果として入院患者数および入院期間の減少をもたらし、医療費の削減とともに、結核症の早期撲滅につながると思われる。

C-I-2

抗 TBGL 抗体 (Anti-Tuberculous Glycolipids antigen antibodies)による結核の血清学的診断の検討—非結核性呼吸器疾患による偽陽性所見を中心に—

○渋谷泰寛・北村 論（自治医科大学呼吸器内科）

〔目的〕Anti-Tuberculous Glycolipids antigen (TBGL)は結核菌細胞膜表層成分由来の糖脂質成分であり、抗 TBGL 抗体を測定する事による結核症の血清学的診断が試みられている。本研究は肺結核、非結核性呼吸器疾患患者の血清抗 TBGL 抗体値を測定し、結核症診断における抗 TBGL 抗体測定の有用性および問題点について検討した。

〔方法〕1996年以降自治医大呼吸器内科および関連施設に入院した患者のうち、活動性肺結核21例、非結核性呼吸器疾患患者79例、合計100例の血清抗TBGL抗体価を測定した。抗TBGL抗体はELISA法による測定キット（デタミナー-TBGL抗体）を用いて測定し、2.0U/ml以上を陽性とした。

〔結果〕活動性肺結核では21例中13例が陽性であった。非結核性呼吸器疾患では79例中7例が陽性を示した。そのうち、原発性肺癌では21例中全例陰性であった。転移性肺癌では3例中2例が陽性で抗体値は17.3U/ml, 10.5U/mlであり、原発巣は咽頭喉頭部であった。過敏性肺臓炎では4例中1例が陽性、間質性肺炎では15例中2例が陽性で1例は32U/ml以上、1例は22.2U/mlと高値を示した。肺アスペルギルス症では3例中2例が陽性で1例は32U/ml以上を示した。非結核性非真菌性肺炎では18例全例が陰性であった。本検査の感度は61.9%、特異度は91.1%、陽性的中率は65%、陰性的中率は90%であった。

〔考察・結論〕測定キットを使用した抗TBGL抗体の測定による肺結核症の診断は良好な感度を有し、特異度も比較的すぐれている。しかし、肺アスペルギルス症や過敏性肺臓炎などの炎症性疾患や転移性肺癌患者で陽性を示す場合があり、抗体値も高値を呈するものがある。結果の解釈には他の臨床所見や検査結果なども加味して総合的に判断する必要がある。

C-I-3

半合成 TDM 抗原を用いた結核の血清診断

○藤原永年、松本真、矢野郁也
(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糖脂質成分である cord factor (TDM, trehalose 6,6'-dimycolate) に反応する IgG 抗体が産生されることから、結核の血清学的迅速診断法として有用であることを報告してきた。また、これらのヒト抗体や、実験的に TDM で免疫した家兎に産生される抗 TDM 抗体は TDM 分子のエピトープとしてミコール酸を認識し、各種ミコール酸 subclass (α -, methoxy 及び keto) により反応性が異なる。今回、ミコール酸を精製し、単一の subclass ミコール酸からなる TDM を化学的に半合成して、天然の TDM と反応性を比較し、血清診断抗原としての有用性を検討した。

【方法】*Mycobacterium tuberculosis* Aoyama B 株の菌体より extractable lipid を抽出した残渣をアルカリ水解し、得られたミコール酸混合物から薄層クロマトグラフィーを繰り返し、 α -, methoxy 及び keto ミコール酸の subclass を精製単離した。化学的に各ミコール酸を trehalose の 6, 6' 位にエステル結合させ、単一 subclass のミコール酸からなる半合成 TDM を作製した。更に、ミコール酸以外の直鎖脂肪酸を結合させた monoacyl trehalose も作製した。これら人型結核菌の天然 TDM 及び半合成 TDM を抗原として、結核患者、非定型抗酸菌症患者及び実験的に家兎を TDM で免疫した血清について ELISA 法を行い、抗体価を比較した。

【結果及び考察】結核及び非定型抗酸菌症患者血清を用いた血清診断において、半合成 TDM は天然 TDM と同等の sensitivity, specificity を示した。また、ミコール酸を含まない monoacyl trehalose は全く反応せず、エピトープとしてミコール酸が必須であることが確認された。更に、家兎血清について、*M. tuberculosis* TDM で免疫した血清と *M. avium* TDM で免疫した血清の反応性を比較すると、半合成 α -TDM とはどちらの血清もよく反応したが、半合成 methoxy TDM は *M. tuberculosis* TDM で免疫した血清とのみ強く反応し、*M. avium* TDM で免疫した血清との反応性は低かった。これらの結果は、結核患者血清が methoxy TDM と特に強く反応するというこれまでの結果と一致する。以上より、抗 TDM 抗体測定の前抗原として、天然の単一 subclass ミコール酸からなる半合成 TDM は、ミコール酸を認識する抗体との反応に高い特異性と感度を示す点で極めて有用である。

(会員外共同演者 橋本幸子)

C-I-4

結核の分子生物学的診断法の現状について

○加藤晴通・櫻井英一・森下宗彦・沖 良生・渡部和近・川尻智子・仁田正和
(愛知医科大学第二内科)
井上正晴(愛知医科大学臨床検査部)

【目的】新しい結核の診断法である分子生物学的検査法 (PCR 法, RNA 増幅法) の当院における臨床成績を検討し、臨床的有用性について考察する。

【方法】1995年1月から1998年6月の3年半の期間内に当院の臨床検査材料、特に気道由来材料(喀痰、気管支肺胞洗浄液など)における分子生物学的検査法による結核菌の感染状況を調査し、臨床的有用性について従来の細菌学的検査法との比較検討を行った。

【結果】対象期間中に結核菌の分子生物学的検査の施行された検体数は PCR 法が 1,397 検体、RNA 増幅法が 773 検体であった。このうち陽性検体は PCR 法が 65 検体で、うちわけは喀痰 52、胸水 4、部分尿 4、膿汁 2、CT ガイド下肺生検標本 2 検体、胃液が 1 検体であった。RNA 増幅法では陽性が 33 検体、喀痰が 28、髄液が 2 検体、その他、気管支肺胞洗浄液、胸水、部分尿がそれぞれ 1 検体であった。

塗抹あるいは培養陽性の症例もしくは、分子生物学的検査が陽性の症例で、しかも肺結核と矛盾しない X 線所見を呈した症例を肺結核と考へて、臨床的有用性を検討すると、PCR 法は感度 58%、特異度 99% で細菌学的検査法と分子生物学的検査法の一致率は 94% であった。同様に RNA 増幅法は感度 98%、特異度 99%、一致率 98% と比較的良好な成績を得た。また、PCR 法と RNA 増幅法の一致率は 82% であった。

対象症例のうち、繰り返す塗抹検査が陰性で分子生物学的検査法で肺結核と診断し、治療を開始することができた症例が 8 症例認められた。

【考察・結論】結核症では他の呼吸器感染症にくらべて、病巣内に存在する菌数が少なく、これが細菌学的な菌検出法を困難にしている。近年、RNA 増幅法や PCR 法の普及により、より迅速な結核の診断が可能となった。当院では 1995 年から両検査法を施行している。一部の症例においては早期に治療を開始できる点で非常に有用と考えられた。

C-I-5

結核診断における結核菌核酸増幅法の検討

○峯下昌道、酒井正雄、庄田慎一、大石修司、上部泰秀、杉山圭作（自衛隊中央病院内科）

集団生活・行動を基本とする自衛隊において結核患者の早期発見は重要な課題であり、当院では感染症症例に積極的な結核菌の検索を行っている。今回我々は当院で行った塗抹、培養検査とMycobacterium Tuberculosis Direct Test (MTD)の比較検討を行った。

【対象】平成7年6月より平成10年3月まで当院において抗酸菌検査に提出された285名からの724検体を対象とした。内訳は喀痰502検体、胃液140検体、気管支洗浄液30検体、胸水19検体、その他33検体であり、臨床所見・経過から結核と診断した症例由来275検体（治療前検体116）、非結核性疾患由来449検体（非定型抗酸菌が検出された症例由来33検体を含む）であった。

【結果】1) 結核症例由来の275検体について。

陽性検体率は塗抹19.3%、培養24.4%、MTD31.3%でMTDの陽性率が最も高かった。治療前の116検体の検討では塗抹24.1%、培養45.7%、MTD41.4%であり、培養とMTDはほぼ同様の陽性率であったが、培養陽性・MTD陰性を17検体認め、そのうち14検体は菌量が10⁷以下・未満と少なかった。培養陰性・MTD陽性は、肺生検で診断された症例からの5検体、他の検体で培養陽性であった5検体、臨床経過から結核と診断された症例からの2検体の計12例であった。

2) 非結核性疾患由来の449検体について。

陽性率は塗抹2.4%、培養3.8%、MTD2.7%であった。非定型抗酸菌が検出された症例由来の33検体を除いた416検体で検討すると塗抹0.7%、培養0%、MTD2.6%の検体で陽性を示した。

【考察】MTDの偽陰性については反応阻害物質の関与が報告されているが、培養陽性の検体でも菌量の少ない場合陰性を示す可能性があると考えられた。またMTDの偽陽性反応については技術上の必要があると考えられるが、今回は臨床上結核の可能性の低い症例からの検体が多く含まれることも偽陽性率を高めたと考えられた。

C-I-6;

アルカリプロテアーゼと各キットを用いたPCR法の阻害物質の除去の試み

○阪下哲司（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細菌部）

【目的】PCR法の感度を上げるためには検体中の阻害物質を失活するか除去をしなければならない。そのためのキットが数種開発されている。汎用されているAMPLICOR-PCR法（日本ロシュ、AMP-PCR）をスタンダード法として、我々が開発したアルカリプロテアーゼ処理(AP)法や他社のキット法の性能を比較した。【材料と方法】1) 検体: ①結核菌陽性の喀痰と胸水②便に結核菌H₃₇Ra(10⁶/ml, 10⁵/ml)を添加した人工便 2) 検討『キット』: ①AMP-PCRのDNA溶出キット②AP(演者ら)③Ampdirect(SHIMADZU)④MagExtractor(ROYBO)⑤QIAamp(QIAGEN) 3) 方法: イ)各検体の前処理としてNALC-NaOH法で処理し、PBS(pH6.8)・滅菌水で中和した。ロ)喀痰と胸水は希釈せずに試験に用い、菌添加の人工便は1倍(原液)・10倍・100倍・1000倍に希釈して試験した。ハ)①④⑤のDNA抽出法は各プロトコールに従った。②法は試料100 μ lにアルカリプロテアーゼ(1mg/ml, pH10.5のアルカリ緩衝液)100 μ lを加え、60 $^{\circ}$ C20分間、100 $^{\circ}$ C10分間処理し、中和剤100 μ lを加えた。③はPCRの安定化剤であるのでAMP-PCRのAmpliMix中に混合添加し、その上に①のDNA抽出液を重層して効果を観た。ニ)DNAの増幅はAMP-PCRで行った。【結果と考察】1) 喀痰と胸水のPCRでは①～④法はいずれも陽性で⑤法は陰性であった。すなわち⑤法のDNA抽出効率は一番低いと思われた。2) 結核菌を10⁶/ml含む人工便の原液におけるインターナルコントロール『IC』においては、⑤法のみ2.0以上の高値であり、①②は陰性(0.35未満)、③④は弱陽性(0.35~1.0未満)であった。1)でDNA抽出効率が一番低かった⑤法のみが強陽性であったことから、①～④法のDNA抽出量が多量すぎてPCRは陰性～弱陽性にどまった可能性があるが、100倍希釈液、1000倍希釈液での①～④の陽性化でその可能性は裏づけられた。3) 結核菌を10⁵/ml含む人工便の希釈検体では、結核菌を検出する『TB』では原液と10倍希釈液では5法に差がなかったが、100倍希釈液の『TB』は⑤法のみ陰性で、他方はいずれも強陽性(2.0以上)であった。一方、原液の『IC』は①法は中陽性(1.0~2.0未満)で、②は陰性であり、③④⑤は強陽性であった。10倍希釈液と100倍希釈液では5法とも強い陽性であり、①と②のDNA抽出量が多量である可能性があった。

C-I-7

結核予防に対する高校生への意識調査

○金森葉子, 岡本めぐみ, 濱松敦子, 頭鬼睦子, 大村智子, 片岡明美, 森路芳子(大阪府立羽曳野病院看護部)

【目的】大阪府立羽曳野病院では(以下、当院)、平成7年から近隣の府立高校を中心に、未成年者への健康教育の一方法として、結核予防週間と同時期に開催される高校文化祭の場を通して『結核予防に関する啓発活動』を展開している。高校訪問も3回目に入り、啓発活動の今後の進め方を検討するためにアンケート調査を行った。

【対象および方法】当院近隣の府立高校2校の各学年1クラスずつ、計6クラス300人を対象に、留め置き方式によるアンケート調査を、文化祭終了後、約1カ月後の平成9年10月に行った。

【結果】アンケートの回収率は83.0%であった。『結核予防に関する啓発活動』について、その存在を61.8%が認知していた。実際に参加した生徒は30.1%あり、その中で印象に残っている催し物は血圧測定、風船、肺活量測定、ビデオ上映の順であった。参加しなかった生徒の反応は、知らなかった、関心がない、献血や注射をされると思ったの順であった。また、健康に対しては70.7%が関心をもっており、睡眠時間は3年生に5~6時間の比率が高く、ストレスも同様であった。体調不調時と食事の関係では、ストレスの有無に関係なく男子生徒の方が食事をきちんと食べていないことがわかった。結核については、29.3%が風邪様、23.6%が治療すれば治ると回答している。ツベルクリン反応検査については86.7%・BCG接種状況については68.3%の生徒がともによくわからないと回答していた。

【考察】文化祭での啓発活動は半数の生徒に認識され、アンケート結果からもその意図は理解されていた。しかし、ツベルクリン反応検査やBCG接種などの身体状況に関する回答や20才代の結核発病が増加傾向にあることから、成人期への準備教育のひとつとして、未成年者への結核予防を考える必要がある。また、印象に残っている事柄、未参加者の反応から、主催者側である生徒が、同時に本活動に参加して、結核への理解を深めるには時間的な制約もあり、啓発活動自体のあり方を検討しなければならない。

C-I-8

和歌山市の医療従事者の結核に関する意識調査

○笠松美恵, 塩津淳子, 永井尚子, 島崎久美子, 木下純子(和歌山市保健所)

【目的】近年の結核患者減少鈍化の原因として、結核対策の手抜きが指摘されており、その中には結核教育の軽視も含まれる。和歌山市において結核罹患率が高い一因を医療現場の面から探るため、医療従事者の結核に対する意識調査を行い、検討した。

【方法】大学病院を含む市内3総合病院と42病院、及び開業医院にアンケートを郵送し、469件回答を得た。医師の年齢別、勤務医(勤)と開業医(開)別、呼吸器内科(呼内)とその他の内科(内)、小児科(児)、それ以外の科(他)別に比較検討した。

【結果】「結核に対する関心」は、全体の8割が持っており、年代で大きな差はなかった。「診断に菌所見を用いる」、「菌重視賛成」、「予防内服賛成」、「接触者検診のガイドラインを知っている」は年代が上がるにつれ増加し、それぞれ50代以降で6-7割、8-9割、4-6割、3-4割だった。(勤)と(開)では「結核検診指導」に差があり4割:6割だった。その他の項目は(開)が全般に年齢が高いため、上述の結果とほぼ同様の傾向であった。DOTSについては(開)の方が消極的で、賛成は1割。Triage 診療賛成は共に4割だった。(呼内):(内):(児):(他)は5:4.5:6:4.4。「発生届は2日以内」を(呼内)の10割が周知、その他は6-7割。「菌所見重視」が(呼内)で8割、その他で4-6割。「1年以内に治療経験あり」が(呼内)で8割、その他で1-3割。「PZA 使用賛成」、「DOTS 導入賛成」、「接触者検診...」がそれぞれ(呼内):その他で8割:3-4割、5割:1-2割、8割:2-3割であった。「予防内服賛成」が(呼内)1割に対し、(児)が5割と最も高値であった。多剤耐性結核の手引きは全体の6割が必要と感じていた。

【考察】結核に対する関心は意外に高かったが、若い医師層で菌所見を重視する傾向が弱かった。「PZA」や「DOTS」、「マル初」という言葉が初めてという回答も多かった。保健所が行う接触者検診のガイドラインは全体で3-4割が知っていたが、この数字はどう評価すべきか。院内感染や多剤耐性結核の問題から、結核に目が向いてきているのは確かだが、今後結核教育の充実が強く望まれるものと考えられた。

C-I-9

精神病院での結核集団感染事例に学ぶ保健婦活動

- 峰村純子 篠原 猛 (東京都八王子保健所)
大石不二雄 (八王子共立診療所)
森 亨 (結核予防会結核研究所)

【目的】保健所管内の精神病院で結核集団感染が発生した。事例を検討し、結核対策上の問題点並びに課題、保健婦活動のあり方に考察を加え報告する。
【結果】96年5月から96年10月までの間、B精神病院の入院患者から、3人の結核患者の発生があり、病院への訪問調査を開始した。同12月に専門病院に転院した患者を訪問し、都内S区に住民票のある患者の存在が判明した。院内集団発生の可能性が強く疑われ、定期外検診の指示を行なったが、入院患者への精神的動揺に配慮した病院側の強い希望により病院内での検診を実施した。97年5月にさらにG8の患者が発生したため、6月に検診車により改めて全職員患者275人の検診(XP・ツ反)を実施した。この結果新たに4人が発見され、入院患者23人職員29人が化学予防を開始した。検診を継続し、98年8月までに合計16人が発病した。なお7人は第2回検診時には化学予防の対象となっていなかった。菌の薬剤耐性検査ではHRSEに感受性があり、3人の結核菌RFLP分析は一致した。通院医療の患者は住所地の保健所と連携し、八王子保健所で申請を受理して集団感染事例の集団として管理している。

【考察】① 確実な情報収集と初期対応の重要性

病院主体の検診は、終了するまで5カ月間かかっている。早期に検診の協力体制が作られていれば異なった展開が考えられる。今後は医療機関の協力義務の周知徹底も必要と思われる。

②精神病院における健康管理のありかた

精神病院は長期の入院が多く生活の場ともなっているが、管理者には検診の義務がなく、患者は住所地の基本検診も受けられず、長期にわたって未検診の状態となっている。実際に高齢化によるリスクと、精神病院の閉鎖空間は、集団感染の危険性が高い。健康管理のあり方について考える必要がある。

③ 保健所間の連携の強化

現状では長期入院にもかかわらず、患者の発生届は住民票のある保健所に送られる。従って病院所在地の保健所では、集団発生であることがわかりにくいのが現状である。保健所間の連携の強化と情報の集中化などの工夫が必要である。

C-I-10

長期にわたって多発を見た家族内結核事例

- 船田圭子・柳ヶ瀬久美子・徳田芳子・斉藤麗子
小林祐子 (東京都北区保健所)
町田和子 (国立療養所東京病院)

【目的・方法】保健所では結核の早期発見、治療完了を目標に活動を進めている。平成7年～10年にわたり兄弟4家族及び父親の11人中、5人の結核発病、3人の予防内服という家族内感染事例をみた。今後の結核対策に活かすために事例を報告する。

【結果】患者A：当時27歳 4人兄弟の四男 H7年2月 Ⅱ₂G4号 家族構成は父親、長男夫婦、長男の息子、娘、次男、四男の7人同居。仕事は三男と2人で自営業。9人の家族検診の結果、ツ反強陽性の長男の娘と別居の三男の妻が予防内服となる。患者B：当時33歳 次男 H7年6月 Ⅱ₁G3号 Aの届出があった時、4月の職場検診は異常なかったが2ヶ月後に症状出現。Bに伴う家族検診の把握はなし。患者C：41歳 長男 H9年5月に胸穿異常を指摘されていたが放置。7月肺炎で入院し、結核の治癒所見有りと言われていた。退院後、入院時の痰培養(+)のため11月より抗結核薬内服開始するも(届出なし)H10年2月自己中断。H10年7月再発 bⅡ₂G6号(届出あり)家族構成は、父親、長男夫婦、長男の息子、娘、次男の6人同居。患者D：35歳 三男 H10年10月 bⅡ₂G6号 Cの家族検診で発見。A、B、Cとは別居で妻と子の3人家族。仕事はA(四男)と一緒に自営業をしている。患者E：25歳 三男の妻 H7年2月に予防内服をしたが、H10年10月 Ⅲ₁plG(0) Cの家族検診で発見される。三男の子も予防内服開始。

上記の内、患者CとDの結核菌のRFLP分析を依頼中。

【考察・結論】初期調査時に家検の基本的計画を立てたにもかかわらず、3年半の間に家族の6割の家族内感染が生じた。その拡がりの原因として家族の病識が乏しく、早期の受診や治療継続が難しかったことと、家族検診を確実に実施できなかったことがあげられる。なおこの患者達がよく利用していたパチンコ店で、H10年9月に複数の結核患者が発生した。そのうちの1件についてRFLP分析を依頼中である。

C-I-11

結核菌体蛋白のマウス肺胞マクロファージに対するサイトカイン産生誘導の解析

○樋口一恵、原田登之、関谷幸江(結核予防会 結研)、中村玲子(日本BCG研究所)、小林和夫(国立感染症研 ハンセン病センター)

[目的] 結核菌感染に対する生体防御反応は幾つかの主要なサイトカイン産生に依存し、結核菌感染マクロファージからのサイトカイン産生は蛋白を含む菌体成分が誘導すると考えられる。この点に付いて肺胞マクロファージからのサイトカイン産生誘導に関わる結核菌体蛋白成分の解析は細胞性免疫賦活物質としての可能性を検索するものであり、今回TFN- α 、IFN- γ 、IL-12について測定した結果興味深い結果を得たので報告する。[方法] H37Rv、H37Ra、BCG Tokyo、BCG Pasteurの生菌 1×10^7 CFU/mlを安全キャビネット内のミニラボを用いて1,000barで圧縮破砕し、4°Cで15,000 r.p.m.、30分間遠心後上清(Sup)と沈渣(Ppt)に分離した。Supは分子フィルターで30kDa以上の分画を回収し、*in vitro*の培養系でマウス肺胞マクロファージに添加した。蛋白濃度は4種の結核菌株で100 μ g/ml、10 μ g/mlを添加し、24時間刺激した後培養上清中に産生されたIL-12(p40+p70)、IL-12(p70)、TNF- α 、IFN- γ の量を各々の測定キットを使用してELISAで測定した。

[結果] H37Rvは濃度100 μ g/mlの蛋白単独でIL-12(p70)の産生誘導を示した。他の3菌株は測定限界値以下であったが、更にIFN- γ を添加することによりIL-12(p70)の産生を確認した。濃度10 μ g/mlでは蛋白単独の時もIFN- γ を加えた時も4菌株でIL-12(p70)の産生を示さなかった。IL-12(p40+p70)は蛋白濃度100 μ g/mlのH37Rvで高値の産生を示した。同様の濃度でBCG Tokyo、BCG Pasteurでも産生を示したが、H37Rvよりも低値であった。H37RaではIFN- γ も添加した場合のみ産生を示した。TNF- α は蛋白濃度100 μ g/mlの時4菌株全てにおいて産生を示し、H37Rvでは濃度10 μ g/ml産生を示した。[考察・結論] TFN- α 、IFN- γ 、IL-12はH37Rvにおいて他の3菌株より高い産生を示した。また、蛋白単独時よりもIFN- γ 併用時の方が高い産生量を示す事から細胞性免疫賦活物質としてはH37Rvの菌体蛋白に高い可能性があり、菌体蛋白で誘導されるサイトカインとIFN- γ で誘導されるサイトカインにはシグナル伝達系に違いがあることが示唆された。

C-I-12

結核菌及び*M. avium* complex(MAC)菌の刺激によるヒト末梢血単核球からのIL-10、IFN- γ 、TNF- α の産生

○藤原 寛・西尾由加・露口泉夫(大阪府立羽曳野病院)

[目的] 抗酸菌に対する防御免疫は通常細胞性免疫が中心であり、T細胞とマクロファージは種々のサイトカインを分泌することによって互いに影響をおよぼしている。我々は一昨年の本学会において、患者の喀痰から分離された結核菌あるいはMAC菌でヒトの末梢血単核球を*in vitro*において刺激した時、MAC菌が結核菌より多くのIL-10を誘導することを報告した。今回は継代培養菌株を用いてヒト末梢血単核球(PBMC)を刺激し、IL-10、IFN- γ 、TNF- α の誘導能を比較した。[方法] 健常者8名、MAC症患者7名、肺結核患者7名の静脈血からPBMCを分離した。結核菌はH37RaとH37Rv、MAC菌は2種の標準菌株(血清型4型及び16型)を培養増菌後加熱滅菌して用いた。PBMCを菌体(50 μ g/ml)で刺激し、IL-10とTNF- α は1日目の、IFN- γ は6日目の培養上清中の濃度をELISAで測定した。[結果] 各菌体刺激によるPBMCのサイトカイン産生能は、IL-10、IFN- γ 、TNF- α とも健常人と患者間において有意差はなかった。各菌株間におけるIL-10の誘導能を比較するとMAC菌が最も強く次いでH37Raで、H37Rvは最も弱かった(MAC4型 2432.5 \pm 277.5, MAC16型 2617.5 \pm 216.4, H37Ra 1586.7 \pm 199.4, H37Rv 521.6 \pm 79.6 pg/ml, n=22; MAC vs H37Ra $p < 0.01$, MAC vs H37Rv $p < 0.001$, H37Ra vs H37Rv $p < 0.001$)。これに対してIFN- γ 誘導能はH37Rv > H37Ra > MACの順であった(MAC4型 365.0 \pm 112.1, MAC16型 308.9 \pm 102.6, H37Ra 667.6 \pm 217.5, H37Rv 2794.3 \pm 523.6 pg/ml, n=22; MAC vs H37Ra $p < 0.05$, MAC vs H37Rv $p < 0.001$, H37Ra vs H37Rv $p < 0.001$)。TNF- α の誘導能は3者間に差がみられなかった。[考察・結論] IL-10はIFN- γ 及びTNF- α の産生を抑制する。一方、IFN- γ はIL-10産生を抑制するがTNF- α の産生は増強する。また、TNF- α はIL-10産生を増加させることが知られており、これらのサイトカインはお互いに複雑な調節をおこなっている。抗酸菌間におけるサイトカインの産生誘導能の相違は抗酸菌免疫の成立や患者の免疫機能に影響を与える可能性がある。

C-I-13

マウス肺胞マクロファージに対してサイトカイン産生誘導を行う結核菌体蛋白の解析

○原田登之、樋口一恵（結核予防会 結研）、中村玲子（日本BCG研究所）、小林和夫（国立感染症センター）

【目的】細胞性免疫賦活物質を検索することを目的として、我々のこれまでの研究結果からマウス肺胞マクロファージに対して有意に高いサイトカイン産生誘導を行うH37Rv菌体蛋白成分の解析を行った。

【方法】H37Rv、生菌 1×10^7 CFU/mlを安全キャビネット内のミニラボを使用して1,000barで圧縮破砕し、4°Cで15,000 r.p.m.、30分間遠心後上清(Sup)と沈渣(Ppt)に分離した。Supは分子フィルターを用いて30KDa以上の分画を回収し、更にイオン交換クロマトグラフィーにより分画した。各々の分画をin vitroの培養系でマウス肺胞マクロファージに添加し、IL-12(p40+p70)産生に対する活性ピークを回収した。さらにこの活性画分をゲルクロマトグラフィーで精製し、IL-12(p40+p70)産生に対する活性ピークを回収した。ゲルクロマトグラフィーで得た活性画分は、ポリアクリルアミドゲルを用いた二次元電気泳動を行い分子量と等電点の解析を行った。二次元電気泳動で分離した蛋白スポットは各々をマウス肺胞マクロファージの培養系に添加してIFN- γ と共に24時間刺激後培養上清中に産生されたIL-12、TNF- α 、IFN- γ の量を各々の測定キットを使用してELISAで測定した。【結果】イオン交換クロマトグラフィーで得たIL-12(p40+p70)の産生ピークは比較的低塩濃度で溶出した画分に検出した。ゲルクロマトグラフィーで得た画分は、分子量70KDa附近の画分にIL-12産生ピークを確認した。二次元電気泳動による分子量と等電点解析結果は同一分子量の蛋白中に多数の等電点の異なるスポットを検出し、全体では約200以上の分画スポットを得た。【考察・結論】H37Rv菌体蛋白はイオン交換クロマトグラフィーの結果から蛋白表面の(-)荷電が低い画分にIL-12産生活性があり、ゲルクロマトグラフィーの結果からは分子量約70KDaに活性ピークを有することが明らかにされた。二次元電気泳動で分離した詳細なスポットに関し、これら個々のスポットによるIL-12産生誘導活性を現在確認中である。

C-I-14

ヒト単球よりのマクロファージ形成へのMycobacterium avium感染の影響

○赤川清子¹、山崎利雄²（国立感染症研・1免疫、2細菌）

【目的】我々は、先にヒト単球をM-CSF及びGM-CSFで培養することにより形態、細胞表面マーカーの発現（CD14の発現の有無等）及び機能（HIV感染感受性、活性酸素産生能、抗原呈示機能等）の異なる2種類のマクロファージ(M ϕ)への分化が誘導されること、またこのCSFによる単球のM ϕ への分化は他のサイトカインにより修飾を受け、抗原呈示のプロフェッショナル細胞である樹状細胞や破骨細胞様の多核巨細胞への分化も誘導されることを報告した。単球、M ϕ は、結核菌や非定型抗酸菌の増殖や殺菌に重要な役割を果たしていることより、今回M. avium感染がヒト単球のCSFによるM ϕ への分化にどのような影響を与えるかを検討した。

【方法】CD14陽性単球は、ヒト末梢血単核球分画よりMACSにより分離精製した。これら単球をGM-CSF(500U/ml)またはM-CSF(10^4 U/ml)存在下に7日間培養することによりM ϕ への分化を誘導した。形成されたM ϕ の数は、セタブロン法により測定した。M. avium NIHJ-1605株を用い、培養開始時に感染させた。

【結果と考察】単球由来M ϕ をGM-CSF及びM-CSF存在下に培養するとそれぞれの特徴を有するM ϕ への分化が認められた。しかし、M. aviumを感染させた場合、M-CSFによる単球のM ϕ への分化には著明な影響を与えなかったが、GM-CSFによるM ϕ への分化は抑制され、ほとんどの単球は死んでしまった。先に、我々は、IL-10がヒト単球のM-CSFによるM ϕ への分化を増強すること、しかしGM-CSFによる分化は抑制し、単球の細胞死を誘導することを報告した。M. aviumはヒト単球からのIL-10の産生を強く誘導することが知られていることより、今回認められた、2種類のCSFによる単球のM ϕ への分化に対するM. avium感染の異なる影響はIL-10の産生を介することが示唆された。

C-I-15

結核感染防御におけるIFN- γ 誘導サイトカインの重要性：遺伝子欠損マウスを用いた解析

○屋良さとみ、川上和義、Mahboob H. Qureshi、高口善信、齋藤 厚（琉球大学医学部第一内科）

【目的】結核菌に対する感染防御機構は主として細胞性免疫によって担われており、その誘導には1型ヘルパーT細胞(Th1)が重要である。インターロイキン(IL)-12は、ナイーブヘルパーT細胞がTh1細胞に分化する際に必須のサイトカインであり、種々の病原微生物に対する感染防御において中心的役割を担うことが報告されている。また、近年発見されたIL-18も単独ではTh1細胞への分化を誘導しないもののIL-12によるTh1細胞分化を増強することが報告されている。本研究では、IL-12p40遺伝子を欠損させたマウスを用いて本サイトカインの結核感染防御における役割について検討した。

【方法】C57BL/6を遺伝的背景に持つIL-12p40遺伝子ノックアウト(IL-12 KO)マウス(Jackson Lab.より入手)7~9週齢雄、及び同齢雌の野生型マウスを用いた。結核菌として強毒株であるH37Rv($\sim 10^6$ CFU)を眼窩静脈から注射することによって全身感染モデルを作製した。感染後経時的に肺、肝、脾臓内生菌数を調べ、清中の各種サイトカイン濃度をELISA法にて測定した。また、感染マウスにマウスリコンビナントIL-12(Hoffmann-La Rocheより供与)0.1 μ gを1週間腹腔内に投与してその影響についても検討した。

【結果】IL-12 KOマウスでは、野生型マウスと比較して各臓器における結核菌の除菌が遅延しており、これは感染局所におけるTh1-Th2サイトカインバランスの逆転と関連していた。一方、IL-12投与はKOマウスの各臓器における除菌を増強した。【考察】今回の検討から結核感染防御におけるIL-12の重要性を明確にできた。現在、IL-18 KOマウス(兵庫医科大学化学審良静男教授より供与)を用いて同様の解析を行っており併せて報告したい。

C-I-16

膜結合型CD4欠損マウスにおける結核感染防御反応の解析

○高口善信、川上和義、屋良さとみ、Mahboob H. Qureshi、齋藤 厚
琉球大学第一内科、

【目的】結核菌に対する感染防御は細胞性免疫によって担われている。その中で中心的な役割を果たすのはCD4陽性ヘルパーT細胞である。今回は最近発見された血清中に高濃度の可溶性CD4を認める膜結合型CD4欠損マウスを用い、本マウスでの結核菌に対する感染防御反応を解析した。【方法】7-9週齢雄の膜結合型CD4欠損マウスと対照としてC57BL/6マウスを用いた。結核菌として強毒株であるH37Rv株を用いた。本マウスにおいて、未感作の脾細胞及び結核菌で感作した脾細胞を結核菌加熱死菌で再刺激し、それぞれIFN- γ 及びIL-4の産生をELISA法で測定した。結核菌抗原に対する遅延型過敏反応(DTH)を調べるために結核菌生菌 $4\sim 9 \times 10^6$ CFUを静脈注射し7日後に結核菌加熱死菌を足蹠に注射し翌日同部位の腫脹を測定した。また結核菌 $4\sim 9 \times 10^6$ CFUを静脈注射し肺、肝臓、脾臓の生菌数を2週後、4週後に調べ、さらに腎臓の病理学的解析も行った。【結果】膜結合型CD4欠損マウスでは抗原刺激による遅延型過敏反応では対照のマウスに比べ差はなかったが、結核菌の肺、肝臓、脾臓の生菌数の解析では対照に比べ著明な増加を認めた。【考察】本マウスでは末梢におけるCD4陽性細胞の欠損のみならず、血清中に大量の可溶性CD4が存在しており、今回の結果に影響を及ぼしている可能性が考えられた。また、DTHと感染防御への影響が異なっていたことから、今後DTHの主たる反応細胞の解析と各臓器において菌数を増加させる要因についてサイトカインの蛋白およびmRNAレベルでの解析が必要と思われる。(非会員共同研究者：松沢昭雄・東京大学医科学研究所実験動物研究施設、成内秀雄・東京大学医科学研究所アレルギー研究部)

C-I-17

PPD刺激による血液細胞からのインターフェロン-ガンマ産生に対するツベルクリン投与の影響

○樋口一恵、関谷幸江、万木洋子、森 亨（結核予防会 結研）

【目的】結核感染を迅速に判定する目的で開発されたキット（QuantIFERON-TB）の評価試験結果を昨年の本学会で報告した。本年は同キットを使用してツベルクリン投与前から投与後にかけての一定期間内で、ヒト結核菌PPDに対する抹消血中のIFN- γ 産生量を経時的に測定し、ツベルクリン投与による影響の解析結果から興味深い示唆を得たので報告する。【方法】健康人ボランティアとして結核研究所の職員31人を対象に測定を行った。ツベルクリン投与前に抹消血10mlを採血し、全血5mlをヒト結核菌、ウシ結核菌、トリ結核菌の各々のPPDと、陽性コントロール、陰性コントロールと共に18時間、37°CのCO₂インキュベーター内で培養し、上清中に産生されたIFN- γ 量をIFN- γ 測定キット（QuantIFERON-TB）を用いて測定し、これを0時間値とした。同様の操作をツベルクリン投与後1、2、4、12週ごとに行い、抹消血中のIFN- γ 量の変化を測定した。【結果】ツベルクリン投与後1週目ではヒト結核菌PPD刺激に依るIFN- γ 産生量は0時間値以下に低下したが、4週目にはおよそ半数の人が0時間値以上の産生量を示した。12週目には一人を除くほぼ全員のIFN- γ 産生がツベルクリン投与前のレベルまで低下した。トリ結核菌PPDに対しては2人を除いて0時間から低値を示し、12週間を通してIFN- γ 産生量には変化が見られなかった。【考察・結論】ツベルクリン投与の極めて早い時期にはヒト結核菌PPDに対するIFN- γ 産生量は落ち込むが、4週目以降から比較的長期間に渡りIFN- γ 産生が高まることが示唆された。この傾向はMytogen及びウシ結核菌PPD刺激に於いても観察され、細胞性免疫系に問題のない個体におけるツベルクリン投与はIFN- γ 産生に対して長期間全身的な影響を及ぼすことが示唆された。

C-I-18

Effect of BCG vaccination on responses to tuberculin PPD and ESAT-6 in the QuantIFERON-TB assay.

○J Rothel(CSL Limited, Australia)

OBJECTIVE; To investigate the effect of BCG vaccination on individuals responses to tuberculin PPD in both the skin test (TST) and an *in vitro* whole blood culture assay measuring interferon- γ responses (QuantIFERON-TB QIFN). Additionally, responses to the recombinant *M. tuberculosis* protein ESAT-6 (which is absent from BCG) were measured using the QIFN assay.

METHOD; The specificity's of QIFN and the TST were assessed in 60 medical students before and 5 months after BCG vaccination. The QIFN assay was performed as described by the manufacturer using the supplied antigens (Nil, Human and Avian PPD and Mitogen), and the *M. tuberculosis* (MTB) specific protein ESAT-6.

RESULTS; Prior to BCG, all 60 medical students, had 0mm TST responses, 58(97%) were classified as negative for MTB infection by PPD QIFN and all were negative in the QIFN assay to ESAT-6. Five months after BCG, 7/54 students had become TST positive (TST>10mm) compared with 10/54 who had become positive by PPD QIFN. Following BCG, none of the 60 medical students showed any reactivity to ESAT-6 in the QIFN assay.

In-patients with active tuberculosis, 15/23 (65%) were positive by PPD QIFN and for ESAT-6 QIFN, 11/19 patients (58%) were positive.

In conclusion, as soon as five months after BCG, the effect of vaccination on assay specificity was low, with less than 20% of the medical students being positive to either the QIFN (PPD) or TST assays. The use of ESAT-6 as antigen in the QIFN assay led to a high specificity with none of the medical students reacting to it either before or after BCG. Apart from the enhanced specificity of ESAT-6, other studies have demonstrated that the sensitivity of ESAT-6 in QIFN assay is similar to that of PPD for the diagnosis of active tuberculosis.

C-I-19

Cord-factor 投与による家兎肺肉芽腫形成と胸腺・脾臓リンパ球のアポトーシス

○濱崎尚子¹⁾、藤原永年、鎌田紘八¹⁾、磯和弘一
寺野由剛、矢野郁也¹⁾

(大阪市大・医・細菌¹⁾日本生物化学センター研究所²⁾)

[目的] Cord factor は結核菌細胞壁成分の最も特徴的な病原因子の一つであるが、一方で肉芽腫形成能やマクrophage活性を有し、非特異的な感染防御機能にもかかわる。従来結核感染モデル動物としてはマウスが用いられ、著者らも Cord factor 投与によるマウス肺肉芽腫形成機構について検討してきたがマウスでは結核感染の究極的病理変化である乾酪壊死や空洞形成がみられない。今回、白色家兎(NZW系)に人型結核菌 cord factor(trehalose 6,6'-dimycolate、以下 TDM)、trehalose 6-monomycolate(以下 TMM)および sulfolipid(以下 SL)の3種の糖脂質を静脈投与し、肺、脾臓、胸腺、肝臓の各臓器の組織学的変化を検索した。

[方法] 結核菌糖脂質は、*M. tuberculosis* AOYAMA-B 加熱死菌体よりクロロホルム、メタノール混液により抽出し、溶媒分画法により精製単離した。各糖脂質は FIA を含む water in oil in water(w/o/w)ミセルとして家兎(9週齢雌)一尾当たり 0~20mg を耳静脈より投与し、0~3 週後ネブナル麻酔下に解剖し、肺、脾、胸腺及び肝臓の重量を測定した。さらに H-E 染色、Tunel 法による染色を行ない、一部は電顕標本を作成して観察した。[結果] TDM を大量投与すると 7 日後には肺重量の著明な増加が認められ肺表面にも多数の粟粒状白色結節を形成した。これに対し、脾臓及び胸腺は重量の減少を示し、肺とは異なり萎縮を認めた。肝臓は肉眼的に多数の結節を示したが、重量変化はわずかであった。H-E 染色では TDM 投与により正常肺胞組織が減少し、リンパ球、マクロファージ、類上皮細胞も出現し結核性肉芽腫に類似した像が認められた。肝臓ではこれらの細胞が集積し島状の独立した肉芽腫が形成されたが、周辺部にランゲルハンスの巨細胞又は多核巨細胞が検出された。これに対し、SL 投与では体重減少、臓器変化はほとんどなく TMM 3mg 投与では臓器変化がわずかであった。Tunel 法では、胸腺皮質及び脾臓リンパ球の apoptosis が観察されマウスの場合と同様の胸腺由来のリンパ球の分化が抑制されていることが推測された。[考察] TDM 及び SL の炎症反応への影響はことなり、TDM は胸腺、脾臓の萎縮と強力な肉芽腫形性能があるが、SL にはこのような活性が見られなかった。

C-I-20

結核菌 cord factor 投与によるラット角膜内血管新生

○斉田典夫・藤原永年・矢野郁也(大阪市立大学医学部細菌学)

[目的] 結核性角膜実質炎は稀な疾患であるが、その発病機構は明らかでない。角膜結核モデルを作成する目的で、非蛋白質性細胞壁成分である結核菌 cord factor (trehalose 6,6'-dimycolate, TDM) を角膜内に投与して誘導される慢性炎症像を経時的に観察したところ、TDM 投与により角膜内に著しい血管新生がみられることを見出したので報告する。[方法] 結核菌 cord factor(TDM)は、人型結核菌青山 B 株より、クロロホルム・メタノール混合溶媒により抽出し、溶媒分画及びシリカゲル薄層クロマトグラフィー(TLC)をくりかえすことにより単離精製した。TDM のラット角膜内投与は、麻酔下で消毒後、角膜実質にポケットを作成して、その中に 24 ゲージ針内で溶媒を乾固して除去した TDM を圧出して行った。血管新生の定量は、1)最大血管長と 2)発生範囲(幅)を写真撮影後に計測し、指数を Y 軸にプロットし、これを経時的に測定してグラフ化した。投与 2 日後の炎症反応の強い時期と 14 日後の炎症反応鎮静後の時期を比較して浸潤細胞を組織学的に観察した。[結果] cord factor を角膜内に 10~100 μ g 投与すると、角膜縁より著しい血管の新生が認められ、3 日~21 日間にわたり生成した新生血管が観察された。それらの血管は既存の血管と比べて細く、明らかに TDM 周辺に集中しており、TDM を取り囲む様子が観察された。[考察] TDM は、単独でマウスやラットに投与した場合、肺、脾及び肝臓に肉芽腫を形成し、好中球やリンパ球、マクロファージを主体とする細胞浸潤を示し、典型的な慢性炎症症状を呈することが報告されているが、これまで血管新生に関する報告はない。角膜には本来血管が分布していないことから、TDM 投与による血管新生は、肉芽腫組織形成の新しい一面を明らかにしたもので、結核性炎症反応の特徴を示しているものと考えられる。今後、血管新生にかかわる新しいサイトカインの関与(VEGF や TNF- α 、IL-1 等)について詳細な検討を行い、TDM による血管新生の機構を解明したいと考えている。

C-I-21

RecombinantMPB64及び合成ペプチドP-12の結核生菌感
作動物におけるパッチテスト法による皮膚反応活性

○芳賀伸治¹・重藤えり子²・山崎利雄¹・田坂博信³(国
立感染研細菌¹・国療広島病²・広島大医細菌³)

【目的】これまで、本学会においてMPB/T64の皮膚反応特性について報告してきた。その結果、活動性結核を皮膚DTH反応で知ることが可能となった。現在、天然MPB64を利用したパッチテスト法による診断薬の開発準備がすすめられている。今回、2種の合成MPB64を用いたパッチテスト法を検討したので報告する。【方法】モルモットの下腹部皮下にH37Rv 4×10^6 CFUを注射し、5週間飼育後、動物の横背部を脱毛し皮膚テストに用いた。まず、動物の感作状態を知るために、皮内テスト用抗原として市販PPD及び、永井博士が精製した標準天然MPB64、合成ペプチドP-12〔N末-AVTNDGVVFFNPGEELLPEAAGPTQ-C末(MPB64の一部でOettingerらの報告による)〕のそれぞれ0.05 μ gを皮内注射し24時間後に観察した。次に、パッチテスト軟膏を調製した。すなわち、親水軟膏1gにトラガカントゴム粉末0.04gを混ぜたものを用いた。これにRecombinantMPB64 (rMPB64)又はP-12を15mg/PBS2ml加え瑪瑙の乳鉢でよく混合した。このMPB64軟膏を直径8mmのプラスチック製扁平容器内に約5 μ l塗り付けた後、動物にバンドエイドとビニールテープで固定した。抗原の添加量を1/2,1/4,1/8,1/16,1/32,1/64,1/128減じた軟膏も調製した。判定は、貼付後24時間目に行った。【成績】皮内反応の直径とSDは、天然MPB64、PPD、P-12の順に 26.6 ± 2.5 、 18.0 ± 1.7 、 13.5 ± 1.4 mm (n=10)であった。パッチテストによる反応は、rMPB64は1/128でも発赤硬結を認める陽性、P-12は1/64でも陽性反応を示した。【考察】皮内反応の成績ではこれまでに報告してきたように、MPB64の反応はPPDよりも強く、中心壊死が観察された。P-12はPPDよりも弱かったが発赤硬結を認める陽性であった。rMPB64によるパッチテストによる反応は、高濃度では非常に強いDTH反応を示しパッチを貼付した周辺の広範な部位にまで及んだ。一方、P-12による反応は原液でもrMPB64のように強くなかった。これらの観察から中心壊死を認めるような強いDTH反応を惹起するにはアジュバントとなるような混入物が必要なのかもしれない。或いは、二次反応を引き起こす物質の関与も考えられる。抗原のLPS含量等を測定している。人では皮内注射法で十分なDTH皮膚反応の発現が認められない。その原因を知る手がかりにこれらの成績を利用したい。【結論】rMPB64やP-12を抗原に用いたパッチテスト法を人のテストに応用できるかもしれない。

C-I-22

抗HIVリコンビナントBCGワクチンの安全
性・安定性

○山本三郎、山本十糸子、梅森清子(国立感
染研・細菌血液製剤)

BCGをベクターとして用いたりコンビナント(r)ワクチンは熱に安定であり、また経口投与が可能であることから世界的な蔓延が危惧されるHIVに対するワクチン候補として注目されている。本多らは、gp120に対する中和抗体を誘導し得るV3ループの主要中和領域(PND)の遺伝子V3J1を α 抗原遺伝子に挿入したrBCGワクチンを作成した。このワクチンで免疫した動物では、PNDに特異的な中和抗体と細胞障害性T細胞が誘導されるとともに、免疫したカニクイサルでは、キメラウイルスであるSIV感染に対する防御または抑制が報告されている。

今回は実用化を目指すうえで不可欠な安全性・安定性について検討した。

【方法】安全性：30mgのrBCGをモルモットの皮下または筋肉内注射し、体重変化を観察した。安定性：ヌードマウスに静脈注射後、経時的に脾臓、肝臓、肺を還元培養したときのコロニー数、菌DNAからのプラスミドを検出した。

【結果】モルモットの体重減少は認められなかった。コロニー数は一時的に増加後12週まで定常的に推移した。プラスミドの検出には 2×10^8 cfuの菌が必要であることが示された。またPCRによりV3J1遺伝子の増幅を行った後、サザンプロットによって特異的なバンドを検出したところ、いずれの臓器においてもプラスミドは注射後12週まで脱落することなく安定に存在することが示唆された。

(会員外共同研究者：蒲地一成、種市麻衣子、本多三男)

C-I-23

肺非定型抗酸菌症患者におけるCD4+および $\gamma\delta$ T細胞のIFN- γ 産生能に関する検討

○岡村英生、塚口勝彦、吉川雅則、岡本行功、竹中英昭、福岡篤彦、小林厚、生野雅史、友田恒一、玉置伸二、生駒行拡、斧原康人、米田尚弘、成田亘啓(奈良県立医科大学第二内科)
松井則夫、喜多英二(同細菌学)

【目的】肺非定型抗酸菌症、特に*Mycobacterium avium* complex(MAC)症は毒力は弱いが多剤耐性菌であることが多く治療に難渋することも少なくない。今回、MAC症患者におけるCD4+および $\gamma\delta$ T細胞のIFN- γ 産生能を測定することによりMAC症の難治化の要因を検討した。

【対象】国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準を満たすMAC症患者10例及びコントロールとして健常人10例。

【方法】対象者のPBMCを分離し、MACと共に培養、MAC特異的T細胞を得た。マグネチックビーズによるネガティブセクションによりCD4+および $\gamma\delta$ T細胞に純化した。純化したT細胞と自己単球をMACと共に24時間培養し、上清中のIFN- γ をELISA法で測定した。またMAC症例に関してはMAC非刺激時のIFN- γ 産生能も測定した。

【結果】IFN- γ 産生能はコントロール群でCD4+T細胞が 11.9 ± 6.1 (ng/ml)、 $\gamma\delta$ T細胞が 4.41 ± 2.10 、患者群ではCD4+T細胞が 4.61 ± 3.10 、 $\gamma\delta$ T細胞が 1.27 ± 1.38 であった。CD4+および $\gamma\delta$ T細胞のIFN- γ 産生能は患者群がコントロール群に比べて有意($p<0.01$ および $p<0.001$)に低下していた。またコントロール群および患者群で比較しても $\gamma\delta$ T細胞のIFN- γ 産生能はCD4+T細胞のIFN- γ 産生能に比べて有意(両者とも $p<0.01$)に低下していた。患者群においてMAC刺激の有無によるIFN- γ 産生能ではCD4+T細胞の場合MAC刺激時が 4.61 ± 3.10 、MAC非刺激時が 2.32 ± 2.71 で有意差は認められなかった。 $\gamma\delta$ T細胞の場合MAC刺激時が 1.27 ± 1.38 、MAC非刺激時が 0.13 ± 0.12 で有意差($p<0.0001$)を認めた。

【考察】今回MAC症患者において健常者と比較してCD4+および $\gamma\delta$ T細胞のIFN- γ 産生能低下が指摘された。MAC症の難治化に関与する可能性が示唆された。MAC刺激時にはCD4+T細胞が $\gamma\delta$ T細胞に比べてより高度の反応を示し免疫学的役割の相違が考えられた。

C-I-24

ヒト単球のCD4⁺αβ T細胞依存性*Mycobacterium avium* complex増殖抑制の検討-患者と健常人の比較-

○塚口勝彦・岡村英生・玉置伸二・生野雅史・小林厚・生駒行拡・斧原康人・福岡篤彦・友田恒一・竹中英昭・森山彰啓・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】以前からin vitro系での単球中の*Mycobacterium avium* complex(MAC)増殖に対する種々のサイトカインの影響が検討されてきた。今回、MAC菌で活性化したCD4⁺αβT(CD4T)細胞がサイトカインによる単球のMAC増殖調節にどのように影響をあたえるのかについて検討した。

【対象と方法】対象はMAC症患者7例、健常人7例。プラスチック付着細胞を単球として使用。96wellプレートに 10^5 /wellの単球を付着させ、 10^6 CFU/wellのMAC菌と1h培養、非食菌を洗浄除去後4日間培養した。lysate中のMAC菌のCFUを感染直後(t_0)、1日後(t_1)、4日後(t_4)に測定した。一部のwellにはIFN- γ and/or M-CSFを t_0 、 t_1 に、MAC菌で刺激増殖後、純化し得られた自己CD4T細胞(10^6 /well)を t_0 に添加した。結果は増殖抑制率、 $100\times$ (単球のみ時CFU-各条件下CFU/単球のみ時CFU)で示した。

【結果】 t_0 、 t_1 ではどの条件下でも単球のみ時と増殖率に有意差を認めなかった。 t_4 ではIFN- γ 、M-CSF単独では健常、患者群とも有意の増殖抑制作用を示さなかった。IFN- γ 、M-CSF併用時は健常群増殖抑制率48%で有意に($p<0.05$)抑制効果を認めたが、患者群は44%で有意でなかった($p=0.068$)。CD4T細胞添加時、健常群67%($p<0.05$)、患者群37%($p=0.173$)で健常群で有意の増殖抑制効果を認めた。CD4T細胞添加とIFN- γ かM-CSFどちらか単独のサイトカイン併用時は健常群では有意の抑制効果を認めるが、患者群では抑制傾向はあるものの有意ではなかった。CD4T細胞添加とIFN- γ 、M-CSFの両サイトカイン併用時は健常群85%、患者群76%と両群で有意に($p<0.05$)増殖抑制効果を認めた。

【考案】今回のin vitroの系でCD4T細胞の単球中MAC菌増殖に対する影響をみることは可能であり、患者群CD4T細胞添加時のMAC菌増殖抑制効果の低下は、患者のMAC症発症進展との関連を推測させる。また、IFN- γ +M-CSFは患者の障害されたCD4T細胞と単球によるMAC菌コントロール作用を一部回復させる可能性がある。

C-I-25

IL-10およびTGF- β のマウス腹腔マクロファージの抗MAC殺菌能に及ぼす影響について

○佐野千晶^{1,2)}・小笠原 圭子^{1,2)}・清水利明¹⁾・佐藤勝昌¹⁾・富岡治明¹⁾(高根医科大学 微生物・免疫学¹⁾・同 耳鼻咽喉科²⁾)

【目的】M ϕ の抑制性サイトカインであるIL-10及びTGF- β のマウス腹腔M ϕ ならびにMAC感染マウスの抗*M. avium*(MA), 抗*M. intracellulare*(MI)殺菌能に及ぼす作用について検討した。

【方法】BALB/c(*Bcg*^s;IL-12低応答)またはCBA/JN(*Bcg*^r;IL-12高応答)マウスよりの腹腔M ϕ に供試菌[MAN-254株(弱毒株)およびMIN-260株(強毒株)](1×10^7 CFU/ml)を感染させた後, 抗IL-10または抗TGF- β 抗体の存在下あるいは非存在下で5日間に亘って培養し, M ϕ 内生菌数を計測した。さらにBALB/cマウスにMIN-260株(1×10^7 CFU)をiv感染させ, 6週間に亘り抗IL-10抗体(100 μ g/mouse)を週1回宛, あるいは抗TGF- β 抗体(50 μ g/mouse)を, 感染後2, 4, 5週目に1回ずつiv投与した場合の肺および脾内での感染菌の増殖動態についても検討した。

【結果】(1)抗IL-10または抗TGF- β 抗体により*Bcg*^rあるいは*Bcg*^sM ϕ を処理した場合でも, M ϕ の抗MAN-254および抗MIN-260殺菌能には特に顕著な影響はみられなかった。(2)同様に抗IL-10や抗TGF- β 抗体処理により, IFN- γ あるいはTNF- α 活性化M ϕ の抗MIN-260殺菌能がdown-regulateされるような傾向も特に認められなかった。(3)MIN-260感染マウスに抗IL-10, または抗TGF- β 抗体を投与した場合でも, 肺および脾内での菌の増殖動態に特にこれといった影響を認め得なかった。

【考察】以上の成績より, 供試マウスの*Bcg* genotypeやIL-12応答性の如何にかかわらず, 更には供試MAC菌のビルレンスの如何にかかわらずendogenousなIL-10及びTGF- β はM ϕ MAC殺菌能に対しては基本的には有意な影響を及ぼし得ないものように思われる。

C-I-26

糖尿病合併肺結核患者CD4⁺ α β T細胞によるサイトカイン産生能と排菌陰性化期間との関連の検討

○塚口勝彦・岡村英生・玉置伸二・生野雅史・小林厚・生駒行弘・斧原康人・福岡篤彦・友田恒一・竹中英昭・森山彰啓・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】以前, 我々は肺結核患者のIFN- γ とIL-10産生能を入院時に測定し, その産生パターンが糖尿病合併の有無により異なり, 病態と関連があることを示した。今回, 特異的結核免疫を担うCD4⁺ α β (CD4⁺T細胞によるサイトカイン産生能を入院時と治療開始40日後に測定比較し, 排菌陰性化期間との関連を検討した。

【対象と方法】対象は合併症のない肺結核患者7例(TB), 糖尿病合併肺結核患者8例(DM), コントロールとして健常人10例(CON). 患者は菌の耐性検査ですべての薬剤に感受性のものを選択した。更にDM群を空腹時血糖(FBS)140mg/dl以上, 未満で高度, 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細胞に純化した。純化したT細胞と自己単球をBCG生菌とともに24時間培養, 上清中に含まれるIFN- γ , IL-10をELISA法で測定した。

【結果】排菌陰性化期間は高度DM群が84日で軽度DM群39日, 糖尿病非合併のTB群31日のいずれと比較しても有意の延長を認めた。IFN- γ 産生は入院時CON群, TB群, DM群の順で有意に減少した。DM群を詳細に検討すると入院時, 高度DM群628 \pm 303, 軽度DM群1398 \pm 440, TB群1782 \pm 466(pg/ml)で3群間にそれぞれ有意差を認めた。治療40日後は高度DM群532 \pm 201, 軽度DM群2219 \pm 411, TB群1945 \pm 589(pg/ml)で高度DM群と軽度DM群間には依然有意差が存在したが, 軽度DM群とTB群間には有意差を認めなかった。IL-10産生は入院時TB群が最も高値でDM群, CON群と比し, 有意差を認めたが, 治療40日後もその産生パターンに変化なく, TB群が有意に最も高値であった。

【考察】患者の排菌陰性化期間は様々な要因によって影響される。薬剤感受性を一致させた今回の検討では入院時と40日後のCD4⁺T細胞によるIFN- γ 産生が高度DM合併群で有意に低下していた。CD4⁺T細胞は結核特異的免疫を担う中心的なT細胞サブセットであり, この主要なT細胞によるIFN- γ 産生が持続的に低下していることが高度DM合併群の排菌陰性化期間の延長と関連している可能性が考えられた。

D-I-1

東京の地域病院における *M. kansasii* 検出例の経年的推移 (地域差と病像の変化)

○下出久雄・安斉栄子 (病体生理研)、高野知子・佐藤信英 (大田病院)、草島健二・村田嘉彦 (立川相互病院)、倉島篤行 (国療東京病院)、水谷清二 (複十字病院)

[目的] 非定型抗酸菌症の発生状況は正確には把握されておらず、地域病院での発見成績の蓄積が重要である。今回は *M. kansasii* 症について地域別・年次別発生状況や症例の特徴の変化を検討した。[方法] ①病体生理研で 88～97年に検出された *M. kansasii* (*M. K*) の地域別・年次別症例数を検討した。②23区内の大田病院と多摩地区の立川相互病院の23年間の *M. K* 症例について年次推移と病像について検討した。③立川で発見された中葉舌区に主病変を有する極めて希な例について国療東京病院や複十字病院の同様な症例を含めて検討した。[成績] ①東京の *M. K* 検出例: 90～92年(10,13,12例)をピークにして93年以後年間4～6例に減少し横這いで、23区はやや減少、多摩でやや増加傾向である。人口10万対の10年間の例数は23区では0.93(東部0.58,北部0.74,中部3.49,南部0.98,西部0.92)、多摩では0.24であった。②大田病院と立川相互病院の例の年間発見症例は、75～82年0.5、83～87年0.6、88～92年1.4、93～97年2.4と次第に増加しているが、圧倒的に多かった大田と立川の差は小さくなっている。③年令は50才代がピーク(30.8%)で60才代2.3%、70才代11.5%と高令化がみられる。④基礎疾患の有無では「有」が73.1%で次第に増加している。(閉塞性疾患が約40%↑, 粉塵吸入30.8%↓, 肺結核15.4%↑)。⑤X_P学会病型はⅢ型19.2%↑, Ⅱ3型11.5%↑, Ⅱ2型19.2%↓, Ⅱ1型50%↓。病変部位は過去と著変なかった。⑥中葉舌区病変主体の症例5例は全例70才以上の女性で、MACの排菌が3例に認められた。[結論] ① *M. K* 検出例は過去10年間で90～92年をピークにして減少横這いであり、23区でやや減少し、多摩でやや増加傾向がみられる。人口密集地区(23区)に多く、多摩で少ない。②高令化がみられ、二次感染型が主となっている。③超重症例・中葉舌区型など病像の多様化がみられる。

D-I-2

Mycobacterium. fortuitum 感染症11例の臨床的検討

○荒木和浩・豊田恵美子・吉澤篤人・小林信之・工藤宏一郎 (国立国際医療センター呼吸器科)

[目的] *M. fortuitum* による呼吸器感染症の臨床像を明らかにする。

[方法] 当センターにおいて1994年から1998年間に喀痰から *M. fortuitum* が培養された患者11例を対象とし、年齢、性別、合併症、胸部レントゲン写真、抗酸菌感染症の既往歴、手術歴、飲酒歴、喫煙歴、検査所見などを検討した。

[結果] 年齢は27歳から80歳(58.5±17.7)で、男性6例、女性5例、8例で抗酸菌感染症の既往歴があり、6例が肺結核、2人は *M. kansasii* であった。また、過去の手術歴がなかったのは2例のみであった。生活習慣は、喫煙歴が7例、飲酒歴は2例であった。検査所見はWBC. 7678±1606/μℓ, ESR65±34mm/hr, CRP 5.35±4.2mg/dℓ, Alb. 3.9±0.4g/dℓ, Ch. E. 372±192IU/L, Hb. 12.1±2.3g/dℓであった。死亡した1例は80歳の女性であり、直接死因は間質性肺炎の増悪であった。

[考察] *M. fortuitum* は平均年齢60歳前後の男性に多く発症し、皮膚病変を作ることもあるとされているが、当施設で皮膚病変が認められたのは1例のみであり、性差は認められなかった。また、明らかな低栄養状態の患者はいなかったが、気管支肺アスペルギルス症、MRSAの合併感染が2例に認められた。既往歴を含め、明らかに肺に先行病変がなかった症例は2例のみであった。空洞病変を呈した例は5例で、このうち4例で肺結核の既往歴があった。

[結論] *M. fortuitum* による感染症は比較的まれとされているが、今後、非定型抗酸菌感染症の増加に伴い、日常臨床で遭遇する機会も増えることが予想される。本菌による呼吸器感染症の診療にあたっては、他の細菌、真菌の合併感染の可能性を念頭に入れる必要があると考えられた。また、因果関係は不明であるが、手術歴の聴取が診断の参考になる可能性が示唆された。

D-I-3

当院における *Mycobacterium fortuitum* 症の2例（カルバペネム、ミノサイクリンが著効した1例を中心に）

○原永修作 仲本 敦 新里 敬 健山正男 斎藤 厚
（琉球大学医学部第1内科）

Mycobacterium fortuitum は、非定型抗酸菌の中で Runyon IV 群に属し、手術後あるいは外傷後の皮膚、軟部組織への感染が多く、呼吸器感染はまれである。また本菌腫を含む迅速発育菌に対しては一般に抗結核薬は無効であり、これまでの報告では薬剤感受性試験において AMK・CPFX・sulfonamid・cefoxitin・Imipenem・doxycycline・macrolide 等に感受性を示すとされるが現在のところ治療法は確立しておらず薬剤感受性の結果を参考に薬剤の投与を行っているのが現状である。

今回我々は、気管支拡張症に合併した *M. fortuitum* 肺感染症に対し PAM/BP 及び MINO を投与し良好な経過を得た症例を経験したので、当院で経験した他の1例とあわせて報告する。

症例1：42歳女性、既往歴として麻疹後肺炎、胸膜炎膿胸があり、当科にて気管支拡張症で経過観察されていた。昭和59年咳嗽、膿性痰の増悪を主訴に当科外来受診 DOXY 投与するも改善なく入院となる。喀痰にて Gaffky2号認め肺結核疑いにて INH, RFP, PZA 投与開始となる。その後一旦症状改善を認めたが再び増悪し培養で *M. fortuitum* が同定されたため MINO 併用するも菌の陰性化認めず以後外来通院となっている。

症例2：59歳女性 主訴は咳嗽、血痰。既往歴として2.3歳頃肺炎。20年前から慢性的な咳嗽及び喀痰あり10年ほど前より血痰を認めるようになり、気管支拡張症の診断を受け、以後外来にて経過観察していた。平成10年5月、膿性痰及び血痰を主訴に他院受診した際 Gaffky5号認め肺結核疑いにて当院外来紹介受診となり即日入院。肺結核の疑いにて INH, RFP, EB, PZA 投与開始し症状の改善を認めるも再び排菌数増加し培養で *M. fortuitum* が同定された。抗結核薬に対し耐性を示したため抗生物質の感受性試験をもとに MINO, PAM/BP 投与したところ排菌陰性化した。その後感受性の判明した CAM, LVFX 及び MINO の3剤へ変更し外来経過観察中であり治療開始6ヵ月後の現在再発なく経過良好である。

D-I-4

M. marinum が原因と思われた肺感染症の一例

○佐野公泰・加藤達雄（国立療養所岐阜病院呼吸器科）

[はじめに] *M. marinum* は我が国では魚類（特に熱帯魚）を介しての皮膚病変が主であるとされているが、今回我々は *M. marinum* が原因と思われた肺感染症の一例を経験したので報告する。

[症例] 54歳男性で主訴は咳嗽。既往歴として昭和39年に肺結核症。趣味は熱帯魚の飼育。現病歴は非定型抗酸菌症（同定不能）で平成9年2月から7月まで某病院に入院して INH, RFP の内服治療を受けた。退院後ニューキノロン剤のみの内服で通院治療を受けていたが、8月中旬より咳嗽、喀痰、発熱を認めるようになり、喀痰塗抹検査でガフキー5号を認めたため当院紹介となった。入院時検査成績では WBC 11700/mm³、CRP 1.5 mg/dl、赤沈 25 mm/h。胸部 X 線・CT では右上肺野に浸潤影と空洞形成、左上肺野にも空洞形成および索状影を認め、両側に胸膜肥厚、気管支拡張像を認めた。喀痰検査は DNAプローブ法では *M. tuberculosis*、*M. avium complex* はともに陰性だったが、平成10年3月、5月の喀痰検査で抗酸菌染色と生化学同定試験で *M. marinum* が強く疑われ、最終的には DNA-DNA Hybridization 法（DDH法）にて *M. marinum* と同定された。

[考察] *M. marinum* は本来皮膚病変が多いとされ、今回我々が経験した症例が肺感染症をおこしたかどうかが問題となるが、非定型抗酸菌症の診断基準を満たし起炎菌と考えられた。また、本症例は熱帯魚の飼育の際、塩分調節のため水槽の水を口にしており、それを介した感染が示唆された。

[結語] 1. *M. marinum* が起炎菌と思われた肺感染症の一例を経験した。2. 分離菌は DDH法にて *M. marinum* と同定された。

D-I-5

複数菌種の抗酸菌排菌症例の検討

倉敷中央病院内科 ○橋本 徹, 石田 直,
有田 真知子, 伊藤 功朗, 大澤 真

【目的】非定型抗酸菌症は、近年その発症頻度および絶対数ともに増加しており、一般病院においても日常遭遇する疾患であるが、その病態は、いまだ不明の部分も多い。非定型抗酸菌症においてときに複数菌種の抗酸菌の排菌を認めることがあるが、その病的意義は明らかとはいえず、解釈に苦慮する場合も少なくない。今回我々は、複数菌種の抗酸菌排菌例について特徴を明らかにするため、当院の症例を元に検討を行なった。

【対象および方法】1989年1月から1998年10月までの約10年間に於いて、60日以内の期間に複数菌種の抗酸菌の排菌を認めた症例を対象に臨床的検討を行なった。

【結果】複数菌種の抗酸菌排菌症例は7例あり、何れも2菌種の抗酸菌の排菌を認めた。7例とも一方の菌種は*M. avium* complexであった。もう一方の菌種については、結核菌を認めたものが3例、*M. kansasii*が1例、*M. nonchromogenicum*が1例、*M. abscessus*が2例であった。7例中5例は、2菌種中1菌種の排菌回数は一回のみであったが、残りの2例では両菌種とも複数回の排菌が認められた。両菌種とも複数回排菌を認めた2例は、何れも*M. avium* complexと*M. abscessus*の排菌例であった。7例中3例にて、同一検体より複数菌種の抗酸菌を分離同定した。

【考察】同一検体より複数菌種の抗酸菌分離の症例もあり、常に複数菌感染の可能性を考え、頻回の菌分離同定が重要と考えられた。複数菌種排菌例において、両菌種とも複数回排菌を認める例もあり、複数菌による同時期の混合感染の可能性が考えられた。複数感染と考えられる例は、*M. avium* complexと*M. abscessus*の組み合わせに多く、その意義は今後の検討課題と考えられた。

D-I-6

パルスフィールドゲル電気泳動法にて分離株が同一の泳動パターンを呈した*M. intracellulare*肺感染症の2姉妹症例

○島津和泰, 阿萬久美子, 蛭原桃子, 中川義久 (国立療養所熊本南病院 呼吸器科) 飯沼由嗣 (名古屋大学医学部 附属病院 検査部 感染症部門)

【目的】これまで本症は人から人への感染はないとされてきた。しかし中には家族内発生の報告もあり、交差感染の可能性もわずかながら残されている。今回、家族内発症者を経験し、その分離菌の相同性を検討したので報告する。

【症例】症例1は82歳の女性で1995年7月の住民検診にて胸部異常陰影を指摘され、精査加療目的にて同年10月に当院入院となる。咳、痰などの自覚症状はなかった。その胸部X線、胸部CTでは右中葉に結節状陰影と右中葉左舌区に気管支拡張像を認め、気管支洗浄で*Mycobacterium intracellulare*を分離した。症例2は77歳の女性(症例1の実妹)で、1996年10月頃より、咳が出現。97年2月から咳、痰がひどくなり、全身倦怠感、体重減少が出現し97年8月に当院入院となった。その胸部X線およびCTでは左上葉に浸潤影と巨大空洞を認めた。また喀痰から*M. intracellulare*が頻回に分離された。2症例は20歳代で結婚後、同じ地区内の別世帯で暮らしているが、接触の機会はあまり多くないとのことであった。2症例から得られた分離株のパルスフィールドゲル電気泳動法では同一のDNAのlarge restriction fragment (LRF)のパターンを示していた。

【考察】この姉妹例の分離株は遺伝学的に同一菌株に由来すると考えられる。2症例は20代までは同居しており、その後は別世帯ながらも同じ村内に50年以上居住していた。以上のことから本症例の感染経路は交差感染あるいは環境中の同一感染源からの感染の二つの可能性が推測された。

D-I-7

非定型抗酸菌の *dna J* 遺伝子領域の分子系統解析による同定

○金子聡・坂井康郎・石古博昭
(三菱化学ビーシーエル感染症特別開発部)

【目的】近年、抗酸菌の同定には、遺伝子技術を用いた方法が一般検査として導入され定着している。しかしながら、非定型抗酸菌感染症の原因菌は極めて多様であり、*Mycobacterium avium* complex (MAC) 以外の菌種については、いまだに生化学的性状試験に頼らざるを得ない。そこで今回、我々は、種々の抗酸菌種の *dna J* 遺伝子領域の分子系統解析による同定を試みた。

【材料と方法】抗酸菌標準株45株と生化学的性状試験で MAC と同定された臨床分離株を用いた。抗酸菌の間で高度に保存されている *dna J* 遺伝子領域をPCR法で増幅し、ダイレクトシークエンス法で塩基配列を決定した後、UPGMA 法及びN-J法にて系統解析した。

【結果】*dna J* 系統解析の結果、抗酸菌の標準株45株は60%のホモロジーで第1群のTB complex、MAC、*M.scrofulaceum*、*M.terrae* complex、*M.gordonae* および *M.fortuitum* と第2群の *M.kansasii*、*M.marinum* および *M.chelonae* に群別された。さらに系統樹で、第1群の MAC は *M.avium* と *M.intracellulare* に、*M.terrae* complex は *M.nonchromogenicum* と *M.terrae* とに、*M.fortuitum* は *M.fortuitum* と *M.peregrinum* とに分類された。また、生化学的性状試験にて MAC と同定された臨床分離株は、アンブリコア™マイコバクテリウム (ロシュPCR) 陽性の *M.avium* および *M.intracellulare* と、陰性の3系統に分類された。

【考察】本法は、非定型抗酸菌の迅速同定に有効な方法であると考えられた。MAC分離株の系統解析より、市販の遺伝子検査キットで陰性の菌が存在することが明らかとなった。今後、これらの菌種の分類と病原性の解析が必要と思われる。

D-I-8

肺非結核性抗酸菌症における血清KL-6値の意義

○小清水直樹、内山啓、白井正浩、早川啓史
(国立療養所天竜病院・内科)
千田金吾(浜松医科大学第2内科)
佐藤篤彦(京都予防医学センター)

【目的】血清KL-6値は、肺結核症の進展度や予後をある程度反映することが知られている。今回、肺非結核性抗酸菌症(肺NTM症)における血清KL-6の臨床的意義について検討するため、我々の報告してきた肺結核症での成績と比較した。

【方法】症例は、平成7年9月から平成10年8月の間に当院に入院した17例(男性5例、女性12例、年齢48~91歳、平均72.5歳)である。入院時の血清KL-6値と各種臨床検査値との関連を検討した。また、経時的变化の追えた10例については、その推移についても検討を行った。

【結果】入院時の血清KL-6値は、平均530U/l(158~1442U/l)であり、17例中7例(41%)が高値(500U/l以上)であり、肺結核症の47%とほぼ同様であった。入院時の血清KL-6値については、肺結核症ではLDHの上昇およびPaO₂の低下と相関を認めたが、これらのパラメーターは肺NTM症では相関を認めなかった。胸部X線写真における肺病変の広がりとは両疾患とも相関を認めた。経過中の血清KL-6値は、2例(20%)が低下、7例(70%)が横這い、1例(10%)が上昇しており、この上昇例は入院時高値を示していた。一方、肺結核症では病変の改善と共に殆どの症例でKL-6値の下降がみられた。

【考察】血清KL-6値は、肺結核症と同様、肺NTM症の4割で上昇しており、胸部X線写真の広がりとも相関を認めたことから、重症度を反映するものと考えられた。経過中の血清KL-6値の変動において両疾患に違いがみられたが、薬物療法に対する反応の違いを反映している可能性が考えられた。

【結論】血清KL-6値は、肺結核症と同様に、NTM症の4割で上昇を認めた。経時的变化については、肺結核症では基本的には経過と共に低下することが多いのに対し、肺NTM症では、大半が経過中の変動を認めなかった。

D-I-9

CAMを併用した多剤化学療法による肺MAC症の短期治療効果の検討

○柳瀬賢次, 中村美加栄, 豊田高彰, 土手邦夫, 若原建二, 粟津 希, 丸山 繁*, 花岡亮輔* (聖隷三方原病院呼吸器センター内科・アレルギー科*)

〔目的〕肺MAC症に対するCAM, RFP, EBの併用療法の短期効果および副作用の検討。〔方法〕1996年4月から1997年9月の間に治療が開始された肺MAC症で①ATS非結核性抗酸菌症の診断基準, ②過去に治療歴がない, ③CAM, RFP, EBの併用療法が試みられている, ④経過観察が可能な4条件を満たす21症例を対象とし, 治療終了時点までの自覚症状の改善の有無, 排菌量の変化, 肺野陰影の改善の有無, 副作用, 治療期間について検討した。〔結果〕症例は男11例, 女10例で平均年齢は66±12歳(45-88歳)。病型(肺結核の病型分類による)は, I型1例, II型11例, III型9例で, 一次型11例, 二次型10例であった。自覚症状は, 咳19例, 発熱9例, 痰6例, 血痰4例, 呼吸困難3例(重複あり)。菌種はM.intracellulare 9例, M.avium 8例, 両菌によるもの4例であった。検体は喀痰12例, 気管支肺胞洗浄液(以下BALF)8例, 経気管支的生検肺組織(以下TBLB)1例であった。治療期間は, 1年以上17例, 1年未満4例で, 平均14±5月。1年以上治療できた症例の内3例では副作用のため経過中EBを中止した。1年未満例の内訳は, 自己中止2例, 副作用のため治療継続不可能1例, 早期死亡1例であった。副作用は全体で5例にみられ, 薬剤を中止した。副作用の内訳はEB4例(皮疹2例, 視神経炎1例, 消化器症状1例), KMの内耳神経障害1例であった。自覚症状は17例で改善がみられ, 3例は判定不能, 1例は不変であった。肺野陰影は15例で改善がみられ, 3例で不変, 悪化2例, 早期死亡のため判定不能1例であった。排菌量の変化は11例で確認可能で, 内6例で排菌陰性化, 4例で菌量の減少, 1例で不変であった。10例で排菌量の変化が確認できなかったが, その理由は, 診断時の検体がBALFのため8例, TBLBのため1例, 早期死亡1例であった。〔結論〕治療歴のない肺MAC症に対するCAMを併用した化学療法の短期効果は, 自覚症状は21例中17例, 肺野陰影は21例中15例が改善であったが, 排菌の陰性化は11例中6例にとどまった。CAM, RFP, EBの3剤を1年以上投与できたのは21例中14例であった。今後, CAMを含まない旧来の治療法の効果・副作用との比較検討, 長期予後の検討が必要と考えられた。

D-I-10

肺M. avium complex症に対するCAM, RFP, EBを含む多剤併用化学療法の短期治療効果

○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
(西神戸医療センター呼吸器科)

【目的】近年, 肺M. avium complex症(以下肺MAC症)の治療について, 1997年のATSの診断と治療に関する提言や, 1998年の日本結核病学会の治療に関する見解に示されるように, CAM+RFP+EB(可能なら+SM or KM)が一般的になりつつある。

当院においても1995年以降の肺MAC症の治療はCAM+RFP+EBを基本に可能ならKMの併用化学療法を施行しており, その短期治療効果を検討した。

【対象および方法】対象は1995年から1997年までの3年間に診断基準(協議会or国療)をみたし, 当院で1年以上化学療法を施行し追跡可能な28例。全例にCAM400mg/日, RFP450mg/日(体重40kg以下または70歳以上は300mg/日), EB500-750mg/日が投与され, 12例にKM1g/日×2~3/週を2~6か月, 12例にLVFX200mg/日が併用された。治療効果は6か月, 12か月, 24か月前後の3か月連続の喀痰からの排菌陰性で評価し, 胸部X線陰影の悪化例は無効とした。

【結果】1) 初回治療 14例(男5例, 女9例)。1次型8例, M. avium 13例。6か月目の排菌陰性 6例(43%), 12か月目陰性6例(43%)。陰性化した6例中5例が一次型で, 観察中の1例を除いた5例全て24か月目まで陰性継続。KM併用6例中12か月目陰性2例(33%)。LVFX併用8例中12か月目陰性3例(38%)。

2) 再治療 14例(男8例, 女6例)。一次型8例, M. avium 10例。6か月目の排菌陰性4例(29%), 12か月目陰性5例(36%)。陰性化した5例は全て1次型で, 観察中の2例を除いた3例全て24か月目まで陰性継続。KM併用6例中12か月目陰性1例(17%)。LVFX併用4例中12か月目陰性1例(25%)。

【考察】肺MAC症に対するCAM, RFP, EBを含む多剤併用化学療法により初回再治療とも40%前後の菌陰性化が得られた。特に一次型では初回再治療とも63%が陰性化した。しかし欧米の報告(初回12か月目陰性化90%)に比べても低く, 今後薬用量や併用薬について検討を要する。

D-I-11

気道感染型肺MAC症 (M. avium intracellulare complex 感染症) に対するSM^{ネブライザ}-療法の試み

○鈴木周雄 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】近年、非定型抗酸菌症とりわけ肺MAC症の増加が著しく、基礎疾患を持たぬ中年女性を主体とした中葉・舌区症候群型や瀰漫性の慢性気管支炎型などの増加が目立つ。肺結核症が基本的に肺実質感染症であるのに対し、これらのタイプの肺MAC症は肺実質の病巣が極めて軽微であるにも拘わらず多量の排菌を示すなど、基本的にその病変の主座が気道感染症であると考えられる。この群の肺MAC症が単なるColonizationか持続感染かは議論のあるところであるが、放置すればゆっくりと肺の構造破壊が進み、気管支拡張や多彩な肺瘢痕化を来とし、やがては呼吸不全に進展するとされ、我々自身もそのような症例群を経験している。従ってかかる症例群に対して、治療は試みるべきと考える。現在、肺MAC症に対するもっとも強力な治療としては、RFP+EB+CAM+(キノロン)とSMまたはKMなどが行われているがその効果は決して十分ではない。そこで、気道感染型肺MAC症に対し既に、気管支結核などに用いられている如く、SMを^{ネブライザ}-で用いる治療を試みた。

【方法】当科入院の気道感染症型の肺MAC症患者に対しRFP・EB・CAM・キノロンに加えてSM一日量0.2~0.143gを生食30mlに溶き、デカドロンを加え分2で^{ネブライザ}-吸入を行った。

【結果】現時点で12例(全例女子)に対し本法を試行した。2例は眩暈が出現し、1カ月以内に中止せざるを得なかったが、残る10例は排菌停止の確認ができるまで最長4カ月の本法試行により、数年来の大量排菌例を含め、全例3カ月以内に菌の陰性化をみた。

【考察】気道感染が病態の主座であるため、本療法が奏功したと考えられる。本疾患成立の機序が明らかでないので再発は起こりうるが、現時点(最長11カ月)では再排菌例を認めていない。

【結論】気道感染型肺MAC症に対し、SM^{ネブライザ}-療法は有効と思われる。

I D-I-12

当院結核病棟入院死亡例の検討および難治化因子との関連

○嶋田知生、田上祥子、松波道也、三森佳子、渡邊 尚、末安禎子、力丸 徹、大泉耕太郎(久留米大学第一内科)

【目的】当院結核病棟入院患者における死亡例について背景、増悪因子、基礎疾患、合併症、などとの関連および難治化因子についてまとめる。

【方法】久留米大学結核病棟1994年~1998年までの5年間における死亡例30例
男性23名 女性7名
について検討

【結果】平均死亡年齢 74歳
平均入院期間 48日間
増悪、難治化因子、(1)低栄養、衰弱
(2)肝疾患、特に肝予備能の低下、肝硬変
(3)腎不全、(4)併発感染(MRSAを含む)
(5)糖尿病、(6)高齢、(6)悪性疾患
(8)ADLの低下、(9)多量排菌、(10)病型重症、が関与していた。

【考察】今回検討を行った症例中最もリスクが高かったのは、低栄養、衰弱で82%と高率であった。

結核の治療と同時に栄養状態の改善はかなり重要なことと思われた。低栄養、衰弱状態は肺結核における免疫能の低下を来すことが示唆された。

PZAを含む強化療法が導入されて結核の治療にかなりの成果が出ているが、当院の死亡例は毎年頻度に変化は見られず、これはやはり全身状態、基礎疾患、併発感染(今回は特にMRSAの頻度が高率であった)などによる所が大きいと考えられた。

D-I-13

肺結核患者において人工呼吸管理を要した症例の検討

○比嘉嘉子, 久場睦夫, 仲宗根恵俊, 宮城茂,
大湾勤子, 宮城啓, 源河圭一郎,
(国立療養所沖繩病院)

今回我々は、人工呼吸管理を要した肺結核症例について検討を行ったので報告する。

対象は平成9年1月から平成10年10月までに当院に入院した結核患者のうち人工呼吸管理を要した21例である。年齢は45歳～92歳(平均75.3歳), 男性13例, 女性8例。肺結核発見時の主訴は発熱11例, 咳嗽8例, るいそう・食思低下4例が主なものであった。背景因子については1人暮らし3例, 老人施設・病院入所者7例, 寝たきり(自宅)3例であり, 基礎疾患としては脳血管障害6例, 糖尿病4例, COPD3例, 精神分裂病2例等があり不良な生活環境や合併疾患のため全身状態悪化例が多かった。病型分類では両側に病変のあるbが17例と最も多く, 広がりでは2が12例, 3が7例, 1が2例であり, 病変が広範囲に広がっている症例が目立った。画像上明らかな結核病変を有するにも関わらず, ツベルクリン反応は12例が陰性であった。その背景には免疫力の低下, 低栄養が関係していると思われる。一般検査では, 白血球数に対するリンパ球の割合は, 20%以下が13例, 20%～30%が3例, 30%以上は5例であった。また, アルブミン値は3.0以下の症例が16例と約80%を占めていた。人工呼吸管理となった契機は, 肺結核症の重症化によるものが15例, その他肺炎の合併や, 誤嚥, 肺梗塞によって挿管された症例も含まれている。予後に関しては, 21例中17例がすでに死亡しており, 現在4例のみ生存中である。しかし, 4例中3例は現在も人工呼吸器使用中である。1例は気管切開されているものの, 人工呼吸器からは離脱し酸素投与なしで経過良好である。死因に関しては, 肺結核死は7例うち1例は気胸を合併, その他肺炎合併が3例, 敗血症2例, 急性心筋梗塞2例, 肺梗塞1例, 転移性肺癌1例, 誤嚥1例であった。自験例において, 人工呼吸管理を要した結核患者は特に一人暮らし等で医療機関受診が遅れた例, 基礎疾患のため寝たきりで栄養状態不良の例が多く認められた。肺結核の重症化を防ぐ為には, こういった症例への早期発見対策, 対応が望まれる。

D-I-14

気胸を合併した活動性肺結核症例の検討

○八木毅典・山岸文雄・水谷文雄・
佐々木結花・和田暁彦・黒田文伸・
山川久美・佐藤展将・東郷七百城
(国立療養所千葉東病院呼吸器科)

【目的】続発性自然気胸の原因疾患として活動性肺結核があり, 再膨張不良などにより治療に難渋するばかりでなく, 重篤な呼吸不全から死に至る場合もある。そこで今回気胸を合併した活動性肺結核症例について検討した。

【対象および方法】1987年1月より1997年12月までの11年間に当院を退院した活動性肺結核患者3611名中, 気胸を合併した47例を対象とし, 臨床的に検討した。

【結果】11年間に当院を退院した活動性肺結核患者3611名中, 気胸合併者は男性39例, 女性8例の計47例で, 合併率は1.3%であった。年齢は18歳から90歳, 平均54.8歳であった。入院時の胸部エックス線写真病型分類は, bI3が8例, bII3が16例, II2が14例, II1が4例, III型が5例であり, 42例(89.4%)は空洞を有していた。入院時の菌検査成績では, 塗抹陽性33例, 塗抹陰性14例で, 塗抹陽性33例の内27例(81.8%)がGaffky3号以上であった。肺の虚脱程度は, 軽度11例, 中等度33例, 高度3例で, 気胸を契機に肺結核が発見されたのは25例, 抗結核薬投与後に気胸を併発したのは22例であった。抗結核薬投与開始から気胸発症までの期間は5日から297日, 平均76.3日であった。気胸の治療は, 安静のみ11例, 穿刺脱気4例, ドレーンによる持続脱気24例, 手術8例で, 持続脱気により治療した24例のドレーン留置期間は2日から119日, 平均27.4日であった。転帰は, 軽快33例, 死亡14例で, 死因は呼吸不全死12例, 他病死2例であった。気胸発症から死亡までの期間は, 他病死を除外すると, 2日から114日, 平均38.6日であった。呼吸不全死12例の内, 抗結核薬投与後に気胸を併発したのは7例で, その内の4例は気胸発症後2週間以内の早期に死亡した。

【まとめ】結核患者に気胸が合併すると治療に難渋するばかりでなく, 気胸発症後早期に死亡する例も存在する。結核患者の診療に際しては, 気胸の合併を念頭に置き, 気胸が発症した場合には速やかに対応することが必要と思われた。

D-I-15

気胸を併発した活動性肺結核症例の検討

○宮城 啓、久場睦夫、比嘉陽子、大湾勳子
仲宗根恵俊、宮城 茂、
(国立療養所沖繩病院内科)
源河圭一郎
(同外科)

【目的と方法】活動性肺結核に気胸を合併する例が時にみられるが、いわゆる自然気胸と異なり、特に広範な結核病巣を有する場合はその処置に、より困難を極めることも少なくない。今回我々はその臨床像を把握するため、平成6年1月から平成10年10月までに経験した気胸合併活動性肺結核症例について検討を行った。

【結果】気胸を併発した結核症例は5例で、全活動性肺結核症例958例中0.5%の頻度であった。年齢は16歳～70歳、平均年齢は45.2歳で男性4例、女性1例であった。肺結核の病型は有空洞例が3例、非空洞例が2例で、広がり1例のみが2で残り4例は全て3であった。入院時の排菌状況は全例がGaffky-3号以上で、うち2例はGaffky-7～8号と比較的排菌量の多い傾向にあった。気胸発生時期は肺結核発見と同時期が3例、1カ月が1例、4カ月が1例であった。左右肺別にみた気胸発生側は、全例同側に結核病巣を有していた。2例ではbullaが結核病変部に接して存在しており、bulla形成における結核病変の関与が示唆された。気胸の程度は20%以下が3例と最も多く、20～50%、50%以上はそれぞれ1例であった。治療経過については1例で遷延する気胸のため手術が行われたが、3例が胸腔ドレーンチューブによる持続吸引で、また、1例が安静療法であった。4例は軽快したが結核重症の1例は死亡した。

【結語】肺結核患者に気胸の併発する危険性は空洞の有無にかかわらず、比較的大きい広がり病変を有し、排菌量の比較的多い男性患者に高い事が推測された。予後は重症例では死亡もみられたが、ほとんどの症例は軽快し良好であった。

D-I-16

糖尿病合併肺結核患者の肺結核診断前の管理状況

○山岸文雄・水谷文雄・佐々木結花・八木毅典
黒田文伸・和田暁彦
(国立療養所千葉東病院呼吸器科)

【目的】糖尿病は結核を発病する免疫抑制宿主のうち、最も頻度が高いものであり、また結核患者における糖尿病合併頻度はますます増加傾向にある。そこで糖尿病合併肺結核患者が定期的に胸部X線検査の受診の有無、また過去の写真で陳旧性病変が認められるか否かについて検討した。

【対象と方法】平成9年12月1日の時点で当院内科に入院していた肺結核患者およびその後、10年9月30日までに新入院した肺結核患者のうち、糖尿病合併例を対象とし肺結核の病状、糖尿病発見時期、結核治療歴・定期的胸部X線検査の有無などについて検討し、過去に撮影した胸部X線写真を可及的に取り寄せ検討を行った。

【結果】今回検討の対象となった患者は男性53名、女性15名の計68名であり、入院時喀痰塗抹陽性は56名(82%)、胸部X線写真で有空洞例は58名(85%)と多かった。糖尿病発見時期は同時発見例13名を除く55名中、10年以上前に糖尿病を指摘された症例は33名(60%)であった。55名中、結核初回治療例は48名、再治療例は7名であり、初回治療例48名中、定期的に胸部X線検査を受けていたのは14名(29%)、再治療例7名中、定期的に胸部X線検査を受けていたのは4名(57%)であった。初回治療例48名中、定期的に胸部X線検査を受けていた14名を含め、過去の胸部エックス線写真の取り寄せが可能であった20名中、病変なしは5名、陳旧性病変ありが8名、活動性病変ありと考えられた症例は7名であった。陳旧性病変が認められた8名の糖尿病発見時期は、平均15年であった。活動性病変ありと考えられた7名中、6名は陳旧性病変と診断され、1名は検診指摘無視例であった。

【まとめ】①糖尿病が先行した肺結核初回治療例48名中、定期的に胸部X線検査を受けていたのは14名・29%であった。②過去の胸部X線写真の入手可能であった20名中、病変なしは5名、陳旧性病変ありが8名、活動性病変ありが7名であった。③陳旧性病変が認められた者は平均15年で肺結核を発病し、化学予防による結核発病防止の可能性も考えられた。

D-I-17

糖尿病合併抗酸菌症例に関する臨床的検討

○仲本 敦・新里 敬・健山正男・川上和義・
草野展周・斎藤 厚(琉球大学第一内科)

【目的】結核に対する強力な化学療法の普及と糖尿病に対する医療技術の進歩により糖尿病における致死性結核症の併発頻度は減少したが、結核における糖尿病の併発頻度自体はむしろ増加傾向にあるといわれる。また糖尿病の併発により、結核症の病態が非典型的となることもしばしば経験し、臨床の場で問題となる。今回、当科における糖尿病合併抗酸菌症例の臨床像の特徴について検討した。

【結果】当科で経験した抗酸菌症89例における糖尿病合併頻度は肺結核では66例中15例(22.7%)、粟粒結核6例中2例(33.3%)、結核性胸膜炎10例中1例(10.0%)、非定型抗酸菌症4例中1例(25.0%)で、全体では89例中19例(21.3%)と高率であった。

19例中、14例では抗酸菌症発症前にすでに糖尿病が診断されていたが、残り5例では結核の発症を契機に糖尿病の存在が明らかになっていた。抗酸菌症発見時、自覚症状を有していたのは36.8%のみであり、発見動機も多くは、定期検診や人間ドックにおける胸写異常によるものであった。入院時の胸写所見では71.4%が空洞病変を有していた。抗酸菌塗抹陽性率は63.2%、最終的な培養陽性率は58.8%であり、糖尿病非合併群と大差はなかった。抗結核薬に対する耐性例が3例あったが、うち2例はINH、RFPに対する初回耐性例であった。19例中15例では、RFP、INH、EBの3剤にて軽快し、1例はニューキノロン薬の追加投与が有効であった。結核の増悪による死亡が2例あったが、1例は初回多剤耐性症例、1例は透析中の症例であり、いずれも糖尿病のコントロールが不良であった。

【まとめ】当科症例においても糖尿病は抗酸菌症発症の最も重要な危険因子であり、またその病態や予後にも影響を与えていることが再確認された。

D-I-18

IRE/SM(+Z)による肺結核治療過程における静脈内血液系細胞の数量的経時変化

○清野秀一・木村久男・斎藤重雄(国立療養所山形病院呼吸器科)

【目的】活動性肺結核の治療過程にみられる、特異的免疫能を保存しつつ炎症が消退する機構とその修飾に関して検討する上での基礎的データとして、結核治療経過における血液系細胞反応の経時的変化の特徴について細胞レベルでの数理的解析を中心に分析を行った。

【対象と方法】当科で isoniazid(I), rifampicin(R), ethambutol(E), streptomycin(SM), pyrazinamide(Z) の3-4剤併用による化学療法を施行した15症例(男性11例、女性4例、年齢23-91才)を対象とした。発熱は9例、血痰は3例に認められ、いずれも治療後に軽快した。治療開始前及び開始後1か月毎に、EDTA添加末梢静脈血を検体として、コールターカウンターを用いて、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均ヘモグロビン濃度(MCHC)および血小板数(Plt)を測定した。また、血液塗抹標本(May-Giemsa染色)で、単球に対するリンパ球の比率(Ly/Mo比)を測定した。喀痰結核菌検査では、Ziel-Neelsen染色標本の拡大画像から、抗酸菌に特徴的なR>G、Bカラー領域の認識による染色陽性細菌数の測定について検討した。【結果】i)白血球系；WBCは治療後有意に低下した。Ly/Mo比は、治療経過において増大する傾向が認められた。ii)赤血球系；治療経過中、MCHCの漸増傾向がみられた。iii)血小板系；Pltは、治療後有意に低下した。症状が遷延した症例で、Plt低下の遅延傾向が窺われた。【考案】結核菌感染の軽快に伴う赤血球の鉄代謝の変動がMCHCの変化に影響していると推察された。治療によるLy/Mo比の増大については、細胞の血管内外の分布の比率の変化や、単球系とリンパ球系の増殖性反応の時間的差異等について考慮する必要があると考えられた。単球-マクロファージ由来の活性酸素やプロテアーゼ等の細胞及び組織障害性の反応が顕在化する炎症の極期において、障害血管の被覆や血栓形成の作用を有する血小板が最も増加している事は、これらの血管破綻防止機能に関して促進的に作用している可能性が考えられた。【結論】IRE/SM(+Z)による肺結核の治療過程においては、WBC系の反応の変化のみならず、RBC系及びPlt系の数的あるいは質的变化をも伴って、その病態が形成されている。

D-I-19

長崎市周辺における過去5年間に分離された結核菌臨床分離株の薬剤感受性に関する検討

○大野秀明、宮崎義継、前崎繁文、朝野和典、河野 茂（長崎大医第二内）橋本敦郎、中富昌夫（国療長崎病）、福島喜代康（成人病多良見病）、堀 博之、岡 六四（大村市病院）

〔目的〕近年、結核症は再興感染症として本邦でも認識されるようになったが、その原因の一つに米国における多剤耐性結核菌の増加および集団感染事件があげられる。本邦における臨床分離結核菌の薬剤感受性の全国的成績は1992年以降まだ公表されていないが、今回その動向の一端を探ることを目的とした。

〔方法〕長崎大学医学部附属病院、ならびに長崎市周辺の結核病棟をもつ当科関連3施設に、1994年から1998年までに入院した結核患者から分離された結核菌臨床分離株163株を対象とした。一人の患者より複数回分離されたものは一検体のみ対象とした。結核菌の証明は生化学的同定法、PNB培地法、遺伝子学的同定法のいずれかでなされた。薬剤感受性試験法は、1施設で微量液体希釈法、1施設で1%小川培地を用いた試験管法、残る2施設においてマイクロタイター法が用いられており、耐性基準は各々の方法による基準を用いて感性、耐性を判定した。また今回検討の対象とした抗結核薬はINH、RFP、SM、EB、PASの5剤とした。

〔結果〕対象症例163例の男女別では、男性98人、女性65人で、男性にやや多くみられた。また、治療既往別では、初回治療例144例、再治療例19例であった。薬剤耐性頻度では、全結核例においてINH 7%、RFP 11%、SM 8%、EB 15%、PAS 21%であり、そのうち初回治療例における薬剤耐性頻度では、前記の順に、3%、6%、0.7%、10%、10%であった。また、INH+RFPを含む2剤以上に耐性であったものは7%であった。

〔考案〕療研の1992年の成績とは単純に比較はできないが、今回検討の対象としたすべての薬剤で、耐性頻度は上回っていた。この原因として、既治療者からかなり高頻度に薬剤耐性菌が分離された影響が大きいと考えられ、既治療者については現在詳しい背景について検討中である。また、地域性である可能性や、薬剤感受性試験の違いに起因する理由も考えられる。

D-I-20

結核菌誘導肉芽腫形成における IL-18 の役割

○菅原 勇・山田 博之・水野悟・竹田潔・審良静男（結核研究所・分子病理、兵庫医大・生化学）

〔目的〕IFN- γ 誘導因子である IL-18 の結核菌誘導肉芽腫形成における役割を明らかにする。〔方法〕H37Rv, BCG Pasteur, Kurono 株を IL-18 欠損マウスに静注、気道感染にて感染させた。7週後、マウスの生存率、結核菌量、組織像、脾における主要なサイトカイン発現、iNOSとサイトカイン mRNA の発現を調べた。

〔結果〕結核病変は主として肺に認められ、肉芽腫が中心で壊死病変は見られなかった。IL-18 マウスは一匹も死ななかった。肉芽腫のサイズは対照マウスより有意に大きかった。結核菌は肉芽腫の中央部に認められた。BCG Pasteur を感染させた脾細胞からわずかながら IFN- γ 産生をみとめた。時間の経過とともに iNOS, IFN- γ mRNA の発現が増加した。〔考察〕IFN- γ 欠損マウスでは強毒性結核菌では壊死病変が認められ、弱毒性結核菌では肉芽腫が認められた。IL-18 欠損マウスでは対照群に比較してより大きな肉芽腫が認められた。これはわずかながら IFN- γ 産生が IL-18 欠損マウスで認められたためと考えられる。IFN- γ が肺胞マクロファージを活性化したために壊死病変が起きず、逆に十分な量でなかったために大きな肉芽腫が形成されたと考えられた。〔結論〕IL-18 は結核感染防御に関与するが、肉芽腫形成に直接関与しないと考えられた。

D-I-21

結核患者における血清VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)値と空洞形成に関する検討

○阿部良行¹,大鹿芳郎²,橋詰寿律¹,中村雅登²,鈴木國功¹,藤野忠彦¹,菊地敬一¹ (¹国立療養所 神奈川病院呼吸器科, ²東海大学医学部病理)

[目的] VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)は血管内皮細胞に特異的に作用し、増殖や血管透過性などの生物学的活性の調節に重要な役割を果たすとされ、各種の悪性腫瘍や炎症性疾患において検討がなされている。しかしながら、肺結核における検討は少ない。今回我々は、肺結核患者血清におけるVEGF値を測定し、臨床的な事項特に空洞形成との関連性を検討した。

[対象と方法] 胸部X線写真上異常陰影を認め、タンより結核菌が証明され肺結核と診断された無治療例20例を対象とした。血清のVEGFの測定は、EIA法により、胸部X線写真所見は結核病学会病型分類により検討した。

[結果] 胸部X線写真所見は、非広汎空洞型のII型が10例であり、不安定非空洞型のIII型が10例であった。血清VEGF値は、II型では0.020~28.90 (10.66±8.28) pg/mlであり、III型では0.002~59.51 (23.69±17.90) pg/mlと高い傾向にあったが、統計学的な有意差は認められなかった。

[考察] 結核の空洞形成は、いったん乾酪壊死に陥った病巣が、その後何らかの機序で軟化融解し、排除されて形成されるとされ、臨床的には、排菌源として重要な所見である。その空洞形成に血清VEGFの関与を検討したが、有意差をもって、直接的な因果関係は、現時点では証明できなかった。

[結論] 肺結核における空洞形成に血清VEGFの関与も示唆されたが、はっきりした相関関係は認められず、さらに症例を積み重ね検討を行う必要がある。

D-I-22

肺結核におけるPSTIの上昇

○今泉忠芳 (ランドマーク・クリニック)

[目的] 肺結核は慢性炎症であり、その病巣局所にはProtease¹⁾が働き、同時にAntiprotease²⁾が働くことが推測される。PSTI(Pancreatic secretory trypsin inhibitor)はAntiproteaseであり、侵襲炎症のマーカー(Acute phase reactant)³⁾としても知られている。今回は肺結核におけるPSTIを観察することを目的とした。

[方法] 肺結核20例(M18,F2),非定型抗酸菌症6例(M0,F6),陳旧性肺結核5例(M3,F2),対照20例(M13,F7)(平均年齢50.6~68.7)を対象とした。血清PSTIの測定はRIA2抗体法(基準値4.6~12.2ng/ml)を用いた。

[結果] PSTIの上昇は、肺結核12/20(60%),非定型抗酸菌症5/6(83.3%),陳旧性肺結核0/5(0%),対照0/20(0%)にみられた。臨床経過でみると、治療開始時、上昇がみられなかったが、以後上昇のみられた例(Response type I),治療開始時には既に上昇のみられた例(Response type II),臨床経過を通じて上昇のみられなかった例(Non response type)の三つのグループの分けられた。また、病巣が広汎に亘る例では著しい高値を示す例がみられた。臨床評価では、Non response typeの一部に治療の遷延する例がみられた。

[考察] 肺結核の病巣を巡ってProtease,Antiprotease,Growth factorなどが働き、これらのあるものはAcute phase reactantとして観察されることが推測される。PSTIはこれらの一部として肺結核時に観察されることが推測された。

- 1) 今泉忠芳,第39回日本呼吸器学会総会,1999.
- 2) 今泉忠芳,第96回日本内科学会講演会,1999.
- 3) Ogawa M, Clin Biochem 21:19,1988.

D-I-23

結核性胸膜炎における血清および胸水中 Fasリガンドの検討

○戸川直樹 中野孝司 外村篤志 浅井光子
井上 康 河野純朗 眞城美穂 三宅光富
二宮浩司 波田寿一 東野一彌
(兵庫医科大学第3内科)

【はじめに】

活性化T細胞は細胞表面にFasリガンド (FasL) を発現しFas発現した活性化T細胞にアポトーシスを引き起こすことが報告されている。結核性胸膜炎ではTh1細胞免疫系が賦活され、活性化T細胞が大きな役割を果たしている。今回我々はこのような結核性胸膜炎患者における血清及び胸水の可溶性FasLを測定し検討した。

【対象及び方法】

対象は診断の確定した結核性胸膜炎患者13名であり、肺腺癌胸水貯留例25名、健常人22名と比較した。検体はいずれも治療前のものを用いた。可溶性FasLの測定はELISA法により行った。

【結果】

①健常人の血清FasL値は 0.041 ± 0.031 ng/mlであり、結核性胸膜炎の44.4%、腺癌の60%に健常人血清の2SD以上の上昇を認めた。②結核性胸膜炎の血清FasLは 0.071 ± 0.05 ng/ml、胸水 0.219 ± 0.184 ng/mlであり、胸水に明らかな上昇が見られた。③結核性胸水のFasLは腺癌のそれ (0.089 ± 0.116 ng/ml) より高かった。

D-I-24

Inhalation Exposure System(IES)を用いた結核感染動物モデルの確立

○水野 悟・宇田川 忠・山田 博之・大友 幸二・青木俊明・菅原 勇(結核研究所・分子病理)

[目的]結核は重篤な呼吸器感染疾患の一つである。ヒト結核感染に近似した感染モデルを作ることは、有効な治療法を確立する上で急務である。我々は、吸入感染系の一つである IES (Model 099C-noA4212 Glas-Col Inc., Terre Haute, USA)を導入して実験を行い、マウス尾静脈感染系と比較検討した。[方法]吸入暴露感染系(IES):C57BL/6, BALB/c♀ 6週齢に H37Rv を 10^6 CFU 暴露。IES 行程は4ステップからなり、Preheat;10min, Nebulizing; 60min(菌液が5ml の場合), Cloud decay;10min, Decontamination; 5min である。その後、動物の体表を清拭後、バイオハザードのアイソレータ内で飼育観察。尾静脈感染系:C57BL/6 ♀ 6週齢の尾静脈に Kurono を 10^6 CFU 注入。その後7週までの肺及び脾臓内の生菌数を調べると共に、病理学的所見を調べ比較検討した。[結果]吸入感染系:肺の生菌数は吸入後 3,4 週でピーク、以後漸減した。他方、脾臓は吸入後2週で生菌が見られ始め以後増加していくのが見られた。IES 後 7週で、肺の所見は、不規則な肉芽腫形成が見られ、内部に僅かの菌が確認された。脾臓では、炎症性の反応は認められたが肉芽腫、菌共に認められなかった。肝臓のグリソン鞘では微小病変がわずかに見られる程度だった。尾静脈感染系:肺の生菌数は、感染後 1 週から見られ 7 週まで漸増。脾臓では感染後 7 週まで生菌数の変化は見られず。吸入感染系と違い肺、脾臓共に生菌数の減少は認められなかった。感染後 7 週の見所見においても吸入感染系と違い、肺では非特異性炎が主体となっており、肉芽腫形成はほとんど見られなかった。肝臓においてもグリソン鞘以外にも微小病変が多数、散在性に認められた。[考察・結論]ヒトでは、一度に大量の菌が静脈内に入る事はまず考えられず、それに比べて IES では肺の中に微量の菌が入りその結果、感染が起こり肉芽腫形成に至った事より、結核感染動物モデルとして有用だと考えられる。今後、抗結核剤、サイトカイ等を用いた治療実験などにも応用できると思われた。また、結核のみならず他の菌や、その他アレルゲン、ディーゼル粒子等の動物への吸入暴露にも応用できると考えられる。

D-I-25

SAMP1 (Senescence Accelerated Mouse P1) による
老人性結核症モデルマウスとしての実験

○大友幸二¹⁾, 水野悟¹⁾, 山田博之¹⁾, 菅原勇¹⁾,
樋口京一²⁾.

¹⁾ (財) 結核研究所分子病理,

²⁾ 信州大学加齢適応研究センター

【目的】日本における老人性結核症は年々増加の傾向にある。老人性結核発生のメカニズムを探究するに当たって、我々は近年、老化のメカニズムの解明に注目されている老化促進マウス (SAM P1=Senescence Accelerated Mouse P1) を用いた。SAM が真の老人性結核のモデルになりうるか否かを調べた。

【材料と方法】SAM P1の10ヶ月齢雌、AKR の10ヶ月齢雌に強毒結核菌株 (H37Rv), と弱毒結核菌株 (BCG Pasteur) をそれぞれに 10^8 cfuを尾静脈より注入した。また、Inhalation Exposure System (IES, Glas-Col社) による暴露感染実験も行った。

7 週後、各臓器のH・E 染色、Ziehl-Neelsen 染色により病理組織学的検討とELISA による各種のCytokine assay による遺伝子の発現と腹腔マクロファージによるNO産生能やマクロファージ関連抗原発現の有無を調べた。

【結果】

病理組織学的にはSAM P1では肺、肝、脾に浸出性炎症病変が見られたが、肉芽腫性病変は認められなかった。AKR では浸出性炎症病変とともに少数の幼若肉芽腫病変が存在していた。

SAM P1の Cytokine assay では、TNF- α , IFN- γ の発現は減弱していた。PPD, BCG 添加刺激による芽球化能でもSAM では低下していた。とBCG, LPS 添加刺激によるin vitroでのNO産生能も低下していた。Mac-1, Mac-3 抗原も低下していた。これらより、SAMP1 ではリンパ球機能やマクロファージの機能が低下を示唆するデータであった。

【考察】

ヒト老人性結核では免疫能が低下し発病する。免疫能が低下すると肉芽腫の形成が幼若化する傾向になる。今回のSAMP1 でも免疫機能低下しているため肉芽腫の形成が誘導されない状態にあった。以上のことから、SAMP1 はヒト老人性結核のモデル動物となり得ると考える。更に、老人性結核のメカニズムを調べる実験を押し進めたい。

D-I-26

IL-1 KO マウスを用いた結核菌吸入暴露感染実験

○山田 博之、青木 俊明、大友 幸二、宇田川 忠、
水野 悟、菅原 勇

(財団法人結核予防会結核研究所 分子病理学科)

【目的】IL-1 ノックアウト(KO)マウスを用いた結核菌の吸入暴露感染実験を行った。病変形成、生菌数単位の経時的観察、ならびに病理学的検索を行い、同様に吸入暴露感染した野生型(wild)マウスでの所見、及昨年報告した尾静脈感染実験の結果と比較検討した。

【材料と方法】《マウス》C57BL/6 の wild マウス及びIL-1 α/β KO マウスを用いた。(IL-1 KO マウスは東京大学医科学研究所 岩倉 洋一郎先生より供与)

《使用菌株及び感染実験》*Mycobacterium tuberculosis* H37Rv 株 10^6 CFU を 5ml の生食水に懸濁し、Glas-Col社 Model 099C A4212 を用いて、60 分間、上記マウスに吸入暴露感染を行った。暴露終了後、マウス体表を殺菌消毒液で洗浄、拭拭し、アイソラックに移し、7 週まで給餌、給水して飼育した。感染後 1 週目から毎週各 2 匹づつ解剖し、臓器重量の測定、病理組織学的検討ならびに、肺と脾臓から結核菌の還元培養を行い、生菌数を計数した。

【結果】IL-1 KO、wild マウスいずれにおいても、感染後肝臓に最初に変化が現れた。脾臓は、wild マウスでは、白脾髄の構造の乱れが見られ、4 週目以降には脾腫も見られた。これに対し、IL-1 KO マウスでは、構造の乱れも wild マウスに比べ顕著で、脾腫が見られた時期も早かった。肺病変はIL-1 KO マウスに顕著で、結節内の類上皮細胞の浸潤が4 週目以降に観察された。肺、脾臓での生菌数は、それぞれ、3 週、4 週目以降ほぼプラトーに達し、この時点までは wild マウスの生菌数がIL-1 KO マウスよりも高値を示した。一方、IL-1 KO マウスでは、脾臓の生菌数が4 週以降ほぼプラトーに達したが、肺では以後も緩やかに増加した。また、両群のマウスにおいて、肺の生菌数が脾臓の生菌数を常に上回っていた。

【結論】今回の結核菌吸入暴露感染実験では昨年報告した尾静脈感染実験と比較して、病変や生菌数単位に関して個体差が少なく、wild マウスとの差が明らかであった。また、尾静脈感染マウスでは、脾臓病変が他の臓器よりも重篤であったが、吸入感染マウスでは、肺にも重度の病変が認められ、特にIL-1 KO マウスで顕著であった。

D-I-27

吸入暴露装置で誘導されたモルモット結核症の初期病変

○宇田川忠・山田博之・大友幸二・青木俊明
水野悟・菅原勇(結核研究所・分子病理)

[目的]結核菌強毒株H37Rvによる吸入感染系を用いて誘導されたモルモット結核症の初期病変について観察する。[方法]「イハザード」領域内の吸入感染室に設置された吸入暴露装置(Glas-Col社製)を用いモルモットにH37Rv 10^6 CFU/5mlを30分間暴露した。実験終了直後、1,3,5,7,8,9,10,11,12,13,14日3,4,5,6週及び3,5ヶ月の各時点で検査し、肺、肝、腎、脾の肉眼所見及び組織標本の光顕による観察を行った。又気管支肺胞洗浄液から回収した細胞の形態観察とNO活性能を測定した。肺、脾臓については小川培地を用いて臓器内結核菌の定量培養を行った。[結果]肺内結核菌の定量培養では、暴露後2週まで菌が著増し3週目でピークに達し以後漸減した。脾臓では暴露後2週で菌が陽性になり3週目で生菌数はピークに達した。肺の肉眼観察では暴露後12日目に境界不鮮明な白色小結節が観察され光顕観察で肉芽腫と判定された。組織切片上の肉芽腫の数は暴露後4週まで増加した。脾臓では暴露後3週で肉芽腫が観察された。肝臓では暴露後3週で肉芽腫様病変が観察され4週でその数は増した。肺門リンパ節では暴露後3週で肉芽腫が観察された。感染直後の気管支肺胞洗浄液より回収した付着細胞標本の光顕による観察では結核菌1個を貪食したマクロファージを観察した。暴露後12日目の気管支肺胞洗浄液中の付着細胞の観察では菌を貪食している細胞内の菌は複数で細胞の多型性と集塊を観察した。NOの測定では対照と比べその値に有意差は認められなかった。[考察・結論]今回の実験条件下では結核菌吸入後肺内では12日目より、脾臓では3週より肉芽腫が形成され、その時点から肺、脾臓での結核菌の増殖率は抑制されると思われる。又肺胞マクロファージのNO産生能とその増殖率抑制の関連は認められなかった。吸入された結核菌は上皮細胞内では認められず肺胞マクロファージ内に観察され又肉芽腫形成が認められた結核菌暴露後12日目の気管支肺胞洗浄中の付着細胞は多型性を示し一部の細胞内のみ多量の結核菌が観察された事から菌は特定の細胞内で増殖し同時に観察された細胞集塊はその後肉芽腫を形成するものと思われる。

D-I-28

Diesel Exhaust Particles (DEP) 暴露上皮細胞に及ぼすBCGの影響

○張放・阿部信二・吾妻安良太・工藤翔二(日本医大・四内)、滝澤 始(東大・中検)、菅原 勇(結核・分子病理)

[目的]DEPは、大気汚染を引き起こす物質として考えられ、人体に、特に呼吸器系に有害な影響を及ぼす。他方、結核も重篤な呼吸器疾患である。今回、我々は、DEP暴露気道上皮細胞株(Bet-1A)にBCGがどのような影響を及ぼすかをin vitroで調べた。

[材料]ヒト気道上皮細胞由来株(Bet-1A)。

[方法]一定数のBet-1Aを培養し、0、60、120、180分DEPに暴露した後、一定量のBCG Tokyoを加えて、更に18時間培養した。抗酸菌染色でBet-1Aの貪食能を、免疫組織染色法でFas、bcl-2、baxなどのアポトシース関連産物の発現を調べた。またELISAでBet-1Aより分泌されるIL-8を測定した。

[結果]DEP暴露Bet-1Aでは、BCGに対する貪食能が亢進する傾向が見られた。BCGを添加した時、Bet-1A上のFas、bcl-2、bax発現が増強した。BCGを加えたBet-1AとDEP暴露後、BCGを加えたBet-1Aにおいて、IL-8の産生能が高まった。

[考察]DEP暴露気道上皮細胞は結核菌に感受性が増し、また感染後、気道上皮細胞のアポトシースが増強した。今後、同じ実験系で肺胞マクロファージへの影響を調べたい。

[結論]BCGはDEP暴露気道上皮細胞に、種々の生物学的効果を与えることが示唆された。

〈 一 般 演 題 〉

4月16日(金)第2日

- | | | | |
|------------|--------------|-------------------|---------------------------|
| B-II-1~3 | 結核と癌 | [16:30~17:00 B会場] | 座長(埼玉県立がんセンター) 吉田 清一 |
| C-II-27~30 | 疫学・管理 1 | [9:10~ 9:50 C会場] | 座長(結核予防会千葉県支部) 鈴木 公典 |
| C-II-31~34 | 疫学・管理 2 | [9:50~10:30 C会場] | 座長(国立療養所広島病) 重藤えり子 |
| C-II-35~39 | 疫学・管理 3 | [10:30~11:20 C会場] | 座長(大分医科大第三内) 津田 富康 |
| C-II-40~42 | 化学療法 1 | [15:00~15:30 C会場] | 座長(国立感染症研細菌) 山崎 利雄 |
| C-II-43~46 | 化学療法 2 | [15:30~16:10 C会場] | 座長(川崎医科大呼吸器内) 松島 敏春 |
| C-II-47~50 | 化学療法 3 | [16:10~16:50 C会場] | 座長(JR東日本新潟鉄道健診センター) 近藤 有好 |
| D-II-29~33 | 外科療法 | [9:10~10:00 D会場] | 座長(結核予防会第一健康相談所) 小山 明 |
| D-II-34~37 | 予後 | [10:00~10:40 D会場] | 座長(順天堂大医呼吸器内) 福地義之助 |
| D-II-38~40 | 細菌 | [10:40~11:10 D会場] | 座長(大分医科大第二内) 那須 勝 |
| D-II-41~43 | 肺外結核 | [15:00~15:30 D会場] | 座長(栃木県厚生連塩谷総合病) 瀧澤 弘隆 |
| D-II-44~46 | 診断・その他 | [15:30~16:00 D会場] | 座長(国立療養所東宇都宮病) 来栖 博 |
| D-II-47~49 | 在日外国人の結核・その他 | [16:00~16:30 D会場] | 座長(自治医科大呼吸器内) 坂東 政司 |

B-Ⅱ-1

肺癌患者にみられる活動性肺結核症の現状

○田村厚久・立田秀生・杉原栄一郎・坪井知正・永井英明・赤川志のぶ・長山直弘・川辺芳子・町田和子・倉島篤行・佐藤紘二・相良勇三・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】肺癌と肺結核症の合併については幾多の研究がなされてきたが、近年の肺癌の増加、治療の進歩を考えると、両者の合併する病態の検討は今日的にも意義深いものといえる。我々は肺癌診療への寄与を目的に肺癌患者にみられた活動性肺結核症の現状について検討した。

【対象と方法】過去7年間の当院の結核入院2948例のなかから見いだした、肺癌に排菌陽性の活動性肺結核症を併発した22例の臨床資料を解析した。

【結果】22例の内訳は男性20例、女性2例、平均71歳、肺癌の組織型は扁平上皮癌10例、腺癌8例、小細胞癌4例で、病期はⅢ～Ⅳ期の進行例が16例と多数を占めた。他方肺結核症ではⅡ型が17例で、塗抹5号以上の大量排菌例が11例にみられた。癌の原発巣と結核主病巣との位置関係には特定の傾向を認めなかった。対象22例は肺癌と肺結核症が同時発見された13例と他院で肺癌診療中に肺結核が続発した9例に分けられたが、続発群ではPS不良例、糖尿病合併例が目立ち、肺結核症の状態も全例Ⅱ₂～Ⅲ₃で、大量排菌例も8例と、より重症であった。結核治療は一般的には順調に行われ、全22例中15例では2ヶ月以内に菌陰性化が得られたが、続発群の5例では菌陰性化に至らず、うち2例は結核死した。他方同時発見群では結核死はなく、塗抹陰性化後に肺癌手術を施行し得た2例も含め、肺結核症の存在は肺癌の治療経過に大きな影響を与えていなかった。

【考察】肺癌診療においては肺結核症合併への注意が不可欠であり、特に肺癌経過中に続発する肺結核症の診断が遅れることのないよう努めるべきである。

B-Ⅱ-2

肺結核と肺癌合併症例の臨床的検討

○久場睦夫、仲宗根恵俊、宮城 茂、大湾勤子、宮城 啓、比嘉陽子（国立療養所沖縄病院内科）
源河圭一郎（同外科）

肺結核においては肺癌の合併する頻度が高いとされているが今回我々は過去18年間に於いて経験した肺結核と肺癌合併症例の臨床像について検討を行った。

【対象・方法】対象は1980年1月から1997年12月までの18年間に経験した肺結核患者のうち化療中もしくは化療後の管理検診中に肺癌の発見された症例、あるいは肺癌診療中肺結核を発症した症例、それに肺結核と肺癌が同時に発見された症例とし、性、年齢、組織型、予後などについて検討した。

【結果】合併例は30例で、これは肺結核患者2769例中1.08%、肺癌患者2321例中1.29%の頻度であった。年齢は56歳～87歳（平均68.6歳）。男性29例、女性1例。両疾患の発見時期は肺結核先行16例、同時発見11例、肺癌先行3例で結核の先行例が過半数を占めていた。肺癌の発見動機は、肺結核の化療中もしくは管理検診中の陰影出現が15例と多くその他咳嗽、血痰などであった。肺結核発見時の病型はⅡ型、Ⅲ型が半数ずつであった。肺結核発見から肺癌の陰影出現までの期間は同時発見を除く16例中6ヵ月以内が4例、6ヵ月から1年以内が7例、1年から2年が5例であった。retrospectiveにみて肺癌の陰影出現から確定診断までの期間は2週以内が4例で他の12例中8例は3ヵ月以上遅延していた。両疾患の病巣部位は同側異肺葉が12例、同一肺葉11例、対側肺7例と同側肺内発生が23例・77%と圧倒的に多く、肺癌の組織型は扁平上皮癌16例、腺癌8例、小細胞癌5例と扁平上皮癌が多かった。喫煙については、2例を除く28例が喫煙指数400以上でしかも16例が1000以上の重喫煙者であった。

結核先行および同時発見27例での肺癌の病期はⅠA・ⅠB期4例、ⅡA・ⅡB期4例、Ⅲ・Ⅳ期19例と多くが発見時進行していた。肺癌の治療は肺癌先行例を除く27例中7例に手術が施行されたが、大多数は発見時進行期にあたり高齢等のため予後不良であった。肺結核発見時は特に重喫煙の男性の場合、肺癌の潜在あるいは肺癌発生の可能性の高い事を念頭におき、注意深く観察する事が早期発見、早期治療に関連し重要と考えられた。

B-Ⅱ-3

肺癌合併肺結核症例の肺結核発見時の問題について

○佐々木結花, 山岸文雄, 水谷文雄, 八木毅典,
黒田文伸, 和田曉彦
(国立療養所千葉東病院呼吸器科)

〔目的〕癌合併は肺結核発症のリスクファクターと考えられる。今回、肺癌合併肺結核症例の肺結核発見時の問題、特に医療側の問題について検討した。

〔対象と方法〕昭和63年から平成9年の10年間に、当院において入院加療した肺癌合併肺結核症例23例中、肺癌治療が肺結核発症より先行した12例を対象とし、肺癌治療と肺結核発症の時期、肺結核の病状、肺結核診断時の問題、予後について検討した。

〔結果〕対象12例は男性9例、女性3例で、年齢は 68.8 ± 7.6 歳であった。当院入院時喀痰抗酸菌検査では、塗抹陽性8例、塗抹陰性・培養陽性2例、塗抹・培養陰性2例で、以前陳旧性病巣を指摘された症例は4例であった。対象12例中、再発を含む肺癌加療中9例、肺癌加療終了後管理中1例、加療後管理無し2例であり、肺癌発症から肺結核発症までの期間は、肺癌治療から肺結核発症まで連続9例(初発6例、再発3例)、1年以内0例、1～2年1例、2～3年1例、3～4年1例であった。肺癌の加療は、化学療法のみ1例、化学療法+放射線治療6例、手術+化学療法+放射線治療1例、手術のみ2例であった。放射肺臓炎、脳転移に対しプレドニゾロンを内服していた症例は6例で、初期投与量は60mg 1例、50mg 1例、30mg 3例、不明1例で、投与期間は全例1か月以上であったが、INH予防内服例は認めなかった。肺結核診断時、全例が入院中であり、肺結核発見動機は、発熱7例、喀痰1例、胸部X線写真の悪化が2例であった。症状出現から診断確定までの期間は7～75日で、1か月以上診断確定に要した症例が5例存在したが、いずれも肺炎として抗生剤によって加療されていた。予後は、肺癌死5例、結核死2例であった。

〔まとめ〕①肺癌発症が先行した肺結核症例12例について検討した。②肺癌加療中肺結核を発症した症例が多数であった。③入院中であったにもかかわらず、診断確定の遅れが認められた症例が存在した。④陳旧性病巣を肺癌治療前に認めた症例、プレドニゾロンを投与する症例については、肺結核再燃を考慮し、予防内服の検討を行う必要があると考えられた。

C-Ⅱ-27

看護学校生徒における
ツベルクリン反応成績の検討

国立療養所神奈川病院 呼吸器科
○藤野忠彦, 阿部良行, 宮田篤志, 鈴木国功。

はじめに：近年若年者の結核が増加し、医療従事者の結核感染発症例が多い。若年者の一集団として看護学生におけるツベルクリン反応成績を検討し考察を加えた。研究方法：1994年から1998年までに看護学校に入学した計206名について入学時にツベルクリン反応検査をした。ツベルクリン液の注射ならびに反応結果の計測は同一医師が行った。1998年度入学生には二段階ツベルクリン反応検査法を行った。1年時ならびに2年時にツベルクリン反応陰性となったものは結核病棟の実習にはあたらせなかった。結果：看護学生の平均年齢は 18.6 ± 2.1 歳であり、3名の男子生徒を除きすべて女性であった。入学時のツベルクリン反応成績は2mm付近と12mm付近にピークを有する2峰性の分布を示した。陰性者は91名(44.2%)、陽性者は残る115名(55.8%)であった。入学時ツベルクリン反応陰性で後にBCG接種した134名のうち、1回BCG接種を追加した後(2年生時)陰性者は24名(17.9%)、2回BCG接種を追加後(3年生時)では6名(4.5%)であった。1998年入学時ツベルクリン反応陰性者で、BCG接種歴がある者については二段階ツベルクリン反応検査法を行った。その結果8名中7名は陽性を示した。考察：難陽転者は適正にBCG接種が行われている限り、ツベルクリン反応では示されないものの結核に対する免疫を獲得しているものと考えられ、結核病棟実習可能なものとされてきた。我々の成績では二段階ツベルクリン反応を行うと遅延型過敏反応を示すことが認められているので、この様に判断をすることで差し支えないものと考えられる。ただし細胞性免疫低下を引き起こす他の病態のないことを確認して判断すべきである。

C-II-28

看護学生および病院職員における2段階ツベルクリン反応検査

○重藤えり子・村上 功・横崎恭之（国立療養所広島病院呼吸器科）

〔目的〕ツベルクリン反応再検査時の回復現象は感染診断に際して考慮すべき重要な要素である。2段階法で検査を行った場合の反応の変動から、その必要性を検討する。また2段階法が行われていない場合の感染診断に際しての判断の参考となるかどうか検討する。

〔検査対象と方法〕国立療養所広島病院附属看護学校入学者に1998年4月に行ったツ反応検査で発赤径30mm未満であった者に2週間後に、同病院職員の健康診断として98年6～7月に行ったツ反応検査で発赤径が20mm未満でかつ水泡、壊死などがなかった者に5～7週後に再検査を行った。検査は一般診断用ツ反液を用い、反応の観察は同一者が行った。

〔結果〕看護学生34名中、1回目と2回目の発赤径の変動が±10mm未満であったのは26名、-13mm1名、+10～19mm3名、+20～29mm2名、30mm以上2名、最大44mm、平均±標準偏差は7.3±11.8mmであった。2重発赤は6名にみられた。硬結径変動は-5～9mm5名、±5mm未満17名、+5～9mm10名、+10mm以上2名、最大22mm、平均2.6±5.9mmであった。職員53名では発赤径変動±10mm未満33名、+10～19mm7名、+20～29mm11名、+30mm以上2名、最大35mm、平均9.8±11.1mmであった。2重発赤は9名に認められた。硬結径変動は-5～9mm1名、±5mm未満39名、+5～9mm9名、10mm以上4名、最大21mm、平均2.9±5.1mmであった。

〔考案〕回復現象は2～7週後の再検査で認められ、発赤径10mm以上増強31.0%、20mm以上増19.5%、30mm以上増4.6%、硬結径5mm以上増28.7%、10mm以上増6.9%であった。回復現象は感染診断に際しての判断を困難にするが、集団での感染の有無は反応の増強が大きい者の比率を、単なる回復現象の場合と比較することで可能となろう。個人の感染診断のためには、2段階法による各人の反応が記録されていることが必要である。比較には2重発赤の影響がなく変動幅が小さい硬結径が望ましいと考えるが、計測技術の問題がある。

C-II-29

院内勤務職員における2段階法によるツベルクリン反応の変化

○伊藤源士・山本雅史・島浩一郎・北川智余恵
鈴木勝雄・佐光智絵子(名古屋掖済会病院呼吸器科)
長谷川好規(名古屋大学第一内科)
下方 薫(名古屋大学予防医療部)

〔目的〕H.9年12月、日本結核病学会は医療関係者のうち、40歳未満の者には雇い入れ時に、ツベルクリン反応（以下ツ反）検査を実施し、強陽性以外の者にはツ反の2段階試験を推奨した。この報告に基づき、当院（結核病棟なし）の職員（採用時、ツ反未施行）のツ反の2段階試験を調査した。

〔方法〕98年2月より院内にてツ反を施行した40歳未満の職員は250名であった。そのうち、強陽性であった35名以外の職員215名（看護職員187名、薬剤師10名、放射線技師8名、その他10名）において2段階試験を施行した。

〔結果〕215名の一回目と二回目の発赤長径はそれぞれ14.5±9.6mm、20.3±15.5mmで、一回目と二回目の発赤長径の間に有意差を認めた(p<0.001)。一回目のツ反別に見ると、初回陰性群60名では発赤長径は一回目5.0±3.6mm、二回目10.9±9.6mmで有意差(p<0.001)を認めた。また初回弱陽性群130名においても一回目16.5±6.1mm、二回目22.1±14.8mmと同様に有意差を認めた(p<0.001)。しかし、初回中等度陽性群25名では一回目26.6±13.9mm、二回目32.7±18.6mmで有意差は見られなかった(p=0.106)。

〔考察〕初回陰性群及び初回弱陽性群では2段階試験の施行は妥当と考えられた。しかし初回中等度陽性群では発赤長径に有意差が見られず、2段階試験の意味合いは少ないと考えられた。更に対象数を増やし報告する。

C-II-30

病院職員のツベルクリン反応

—— 結核病棟をもつ病院ともたない病院
および看護職とその他の職種の比較 ——

○重藤えり子、村上 功、横崎恭之（国立療養所広島病院呼吸器科）

〔目的〕 病院内の種々の職場における結核感染の状況をツベルクリン反応検査から推測する。

〔方法・検査対象〕 結核病棟をもつ国立療養所広島病院（H）と広島県内の結核病棟をもたない2つの国立病院X、Yにおいて、職員の健康診断として一般診断用PPD液を用いて行ったツ反応検査を分析した。対象は原則として39歳以下は全員、40歳以上は希望者とした。ただし、以前に強反応であったことが明らかかな者、結核既往がある者は検査対象から除外することとした。

〔結果〕 発赤径30mm以上の割合は、全体でH（n=237）41.4%、X（n=140）32.1%、Y（n=225）24.9%、看護職；H（n=165）43.6%、うち結核病棟勤務看護婦（n=32）62.4%、一般病棟看護婦（n=120）42.4%、X（n=78）33.3%、Y（n=150）29.3%、非看護職；H（n=72）36.1%、X（n=62）30.6%、Y（n=75）16.0%、であった。看護婦年齢別では29歳以下；H（n=41）31.7%、X（n=19）26.3%、Y（n=67）23.9%、30～39歳；H（n=37）48.6%、X（n=21）28.6%、Y（n=40）35.0%、40～49歳；H（n=42）42.9%、X（n=19）47.4%、Y（n=30）30.0%、50歳以上；H（n=35）52.4%、X（n=19）31.6%、Y（n=14）35.7%であった。

〔考案〕 40歳以上で既にツ反陽性とわかっている者は検査を受けず、陰性者は検査を受ける傾向にあるため、今回検査結果は病院職員全体の状態を正確に示すものではない。しかし、種々の職場間で比較すると結核の感染機会が高いと考えられる職場ほど、また年齢が高いほど強反応者の割合が大きく、従業員に感染が起っていると推定される。病院職員はツ反強陽性の割合は高く、院内感染が疑われた時に1回の検査結果から最近の感染者を診断することは困難である。医療従事者は就職時2段階法で、また必要に応じて定期的なツ反検査を行い、個々の職員および集団としての結核感染の状況を把握しておくことが必要である。

C-II-31

当院での2段階ツベルクリン反応検査の検討

○川邊和美・岡村城志・小野英也・駿田直俊・西村 治（国立療養所和歌山病院）・針生寛之・中村嘉典・上田晃子・藤本 尚・大畑雅洋（和歌山県立医科大学紀北分院内科）

〔目的〕 結核病床の減少から一病院に結核菌陽性患者が集中することが多くなり、又、結核に対する油断から、病院職員の結核集団感染が問題になっている。院内感染対策上、職員のツ反成績を正確に把握する必要がある。最近では、ブースター現象の影響を考慮した2段階ツベルクリン反応検査が推奨されており、今回当院にて施行したので、その結果を報告する。〔方法〕 喀痰塗沫陽性新規入院患者が年間約40名である当院において、職員190名に、2週間間隔でツベルクリン反応を2回行う2段階法を施行した。そのうち問診にて確認したBCG接種者164名を対象とした。これらの対象を、医師・看護婦等の医療職員（A群）102名（男性11名、女性91名、平均年齢38.6±9.5歳）と事務職員・調理師・保母等の非医療職員（B群）62名（男性28名、女性34名、平均年齢43.4±9.6歳）とに分類して比較検討を行った。〔結果〕 A群では、1回目の発赤径27.2±14.9mm、2回目41.3±20.6mm、B群では1回目の発赤径25.5±18.2mm、2回目35.7±21.7mmとそれぞれ2回目の方が有意に反応が大きかった。両群間では、2回の発赤径には各々有意差は認められなかった。1回目発赤径10mm未満で、2回目発赤径10mm以上となったのは、両群とも7名ずつであった。硬結が認められたのはA群では1回目89名、2回目99名、B群では1回目60名、2回目59名であった。A群では、1回目の硬結径11.8±6.7mm、2回目14.4±8.3mmで、2回目の方が有意に反応が大きかったが、B群では1回目の硬結径11.9±5.9mm、2回目13.5±5.7mmで、1回目と2回目の硬結径に有意差は認められなかった。両群間では、2回の硬結径には各々有意差は認められなかった。〔考察及び結論〕 医療職員の方が感染の機会が多いことから、非医療職員に比べてツ反が強く認められるのではないかという予測に反して、両職員間で発赤径、硬結径ともに有意差はみられなかった。

C-II-32

一般病院の職員のツベルクリン反応

—特に二段階試験の意義について—

- 岩田全充、川端 厚、白井美穂、松尾正樹、
小林麻里、(トヨタ記念病院呼吸器科)
金谷治美、福田真澄(同 健診科)

【背景】最近、病院内の結核集団発生がしばしば報告され、医療従事者が関係しているケースも多い。それをふまえて、1997年12月本学会予防委員会から「結核の院内感染対策について」が発表された。【目的】結核病棟を持たない一般病院の医療従事者のツベルクリン反応(以下ツ反応と略記)の状況を明らかにし、ツ反応の二段階試験の意義を検討する。【対象および方法】当院で仕事に従事する職員を対象。40才以下は全員、41才以上は希望者のみとした。一般PPD液にてツ反応を施行し、強陽性者以外は2週間後に再検査(二段階試験)を施行した。検討項目としてツ反応の発赤の長径について、職種別、年齢別に1回目と2回目と比較した。【結果】実施したのは543名で内訳は看護婦381名(28.3±6.0才)、医療職(リハビリ、放射線、臨床検査、健診、MSW)85名(30.7±6.9才)、事務35名(29.7±9.4才)、薬局23名(27.9±3.0才)、医師19名(33.9±10.2才)だった。1回目(以下①)と2回目(以下②)の発赤の長径の平均±標準偏差および10mm未満の比率をしめすと、全体では① 27.2±16.8mm、14.5%② 37.6±17.6mm、4.6%、看護婦は① 26.1±15.7mm、15.2%② 36.5±16.3mm、4.0%、医療職は① 31.3±21.1mm、10.6%② 42.2±20.0mm、3.5%、事務は① 25.0±14.1mm、22.9%② 32.2±14.8mm、14.3%、薬局は① 32.8±17.4mm、13.0%② 47.8±25.6mm、0%、医師は① 28.9±18.8mm、15.8%② 36.3±19.0mm、10.5%だった。年齢構成は20台356名、30台148名、40台28名で、同様に20台は① 24.9±16.0mm、17.1%② 35.7±17.5mm、5.4%、30台は① 32.3±17.9mm、9.5%② 41.8±17.5mm、2.7%、40台は① 32.1±15.5mm、7.1%② 42.7±16.1mm、3.7%だった。【考察および結論】今回の結果からツ反応のブースター現象は明らかであり、従事後の感染源との接触の確認にツ反応を用いる場合、雇い入れ時の二段階試験は必須であることが確認された。

C-II-33

中学校生徒に対する二段階ツベルクリン反応検査とBCG再接種後の局所反応(コッホ現象)の検討

- 渡邊哲^{1,2}、猪狩英俊¹、篠原恵理¹、小林研¹、瀧澤弘隆¹
栃木県厚生連塩谷総合病院呼吸器内科¹
千葉大学医学部呼吸器内科²

【目的】平成6年度の結核予防法施行規則改正の結果、BCG接種対象が拡大された。昨年の本学会総会では、平成9年度の中学1年生のBCG接種後の局所反応観察を行い、安全性と妥当性の検討を行った。平成10年新入生には、二段階ツベルクリン反応検査を実施し、中学生及び小児に対する結核対策について検討することとした。【対象と方法】栃木県矢板市内のY中学の平成9年と10年度の1年生を対象とした。平成9年(生徒数331名)は従来通りツ反応陰性者に対してBCG接種を実施した。平成10年度(生徒数279名)は二段階ツベルクリン反応を導入し、強陽性または30mm以上の発赤を伴った者を除いて、7日後に第2回目のツ反応を実施し(二段階ツ反応)、二段階法陰性者に対してBCG接種を行った。両年ともBCG接種局所反応観察を2回(接種5日後と2週間後)実施し、横田らの方法に準拠し5段階に分類しコッホ現象出現の有無を判定した。【結果】(1)平成9年度のツ反応陰性率は61.5%、平成10年は56.0%であった。(2)二段階法(平成10年)の結果、222名中173名(77.9%)が陽性となった。第1回ツ反応発赤径別では、0~4mmの者は52.6%、5~9mmの者は86.6%、10mm以上の者は94.9%が陽性であった。(3)平成9年度のBCG接種対象は生徒の170名(61.5%)であったのに対し、平成10年度は62名(22.7%)に減少した。(4)局所反応観察の結果、平成9年は144名中87名(60.4%)にコッホ現象が出現したのに対して、平成10年度は47名中18名(38.3%)であった。【結論】ツ反応陰性者であってもコッホ現象出現者が60.4%あり、結核菌に対する免疫を保持していると考えられた(平成9年)。二段階法陰性者にBCG接種を行った場合(平成10年)、コッホ現象が見られたのは38.3%であり、一段階法に比べコッホ現象出現率が低下し、より効果的なスクリーニング法と考えられた。これらは過去のツ反応、BCG接種歴とツベルクリンアレルギーの減弱が相互に影響した結果である。中学校は最後のBCG定期接種の機会であり、効果の実施を図るとともに、乳幼児期及び小学校1年生時のツ反応とBCG接種についても検討を行い、小児結核対策に反映されるべきである。

C-II-34

大阪府下で採取された結核臨床分離株の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】大阪府における結核の感染様式や結核菌の固有の特徴を調べるため、1994年から1996年に大阪府下の保健所において管理健診等で分離された結核菌株のうち60株についてRFLP分析を行った。

【材料および方法】1994年から1996年に大阪府下の保健所において管理健診・定期外健診等で分離された結核臨床分離株のうち同一患者から採取された菌株を除いた60株についてRFLP分析を実施した。DNAの抽出精製にはlysozyme-SDS-phenol法を用いた。RFLP分析はプローブとしてIS6110由来245Bpのジゴキシゲン標識PCR産物を用い、 ϕ X174/HaeIIIと入DNA/HindIIIを内部標準DNA分子量マーカーとして行った。RFLPパターンはDice coefficientを用いたUPGMA clustering methodにて解析した。

【結果および考察】60株のIS6110コピー数の分布は4~20個であったが、そのうち51株のコピー数は10~15個の間に集中していた。コピー数のピークは12個と15個で、60株中9株（15%）が12個、16株（27%）が15個のコピー数を示した。クラスター分析の結果、類似度70以上を示した菌株のグループをクラスターとすると、60株中45株（75.0%）によって4つのクラスターが形成されていた。これら4つのクラスターのうち、3つはクラスター間での類似度も高く、いずれのクラスターに属する株にも5~6kbに2本、2~3kb付近に3本、1kb付近に2本のほぼ共通したフィンガープリントがみられた。また、60株中48株（80%）が類似度50以上であり、大阪府下で採取された結核臨床分離株の遺伝的多形性が著しく乏しいことが明らかになり、遺伝的に類似した結核菌によって大阪府下の結核感染が起きていることが示唆された。

C-II-35

若年者結核についての事例検討

○成田友代（東京都衛生局）永田容子（板橋区立板橋健康福祉センター）上間和子（板橋区保健所）
山下武子・森 亨（結核予防会結核研究所）

【目的】若年者は大多数が結核未感染者であり、若年層での結核発生は身近な感染源の存在を示すとともにその重症化が集団感染につながる危険性が高い。29歳以下の若年者が新登録者の2割を占める板橋区では、若年者結核対策の問題点を明らかにするため結核研究所の協力下で事例検討を行っている。その検討結果に若干の考察を加え報告する。

【方法】平成8年1月から平成10年9月に板橋区で新登録された29歳以下78例（0~14歳4例、15~19歳8例、20~29歳66例）について予防可能例、感染源調査、定期外健診の実施状況を中心に事例検討を行った。

【結果】塗抹陽性例は0~14歳0例、15~19歳1例、20~29歳14例であった。感染危険度は0~14歳は全例「その他」、15~19歳は「重要」1例、「その他」7例、20~29歳は「最重要」8例、「重要」6例、「その他」52例であった。職業は15~19歳は学生が多く、20~29歳は会社員、学生、無職の順に多かった。20~29歳の単身者は23例、喫煙者は21例であった。発見方法は0~14歳は家族健診、15~29歳は医療機関受診が多かった。予防可能例は0~14歳0例、15~19歳3例（発見の遅れ、定期外健診の不徹底、二次感染）20~29歳33例（発見の遅れ18例、定期健診の事後管理不徹底10例、定期外健診の不徹底8例等）であった。患者への初回面接未実施は18例（全例「その他」）。家族健診は50事例の患者家族に、接触者健診は39事例の患者接触者に実施、7事例はいずれも未実施で「その他」が多かった。感染源推定可能事例は0~14歳3例、15~19歳2例、20~29歳14例であった。

【考察】思い当たる感染源のない若年者が多く、都市では日常的に感染の機会が存在することが示唆され、行動範囲について詳細な情報収集が必要とされる。しかし、現状では「その他」で初回面接及び定期外健診未実施が多い等、感染源追求の視点に立った対策が十分進められていない。また、予防可能例の検討から日常の定期外健診において対象の把握が不適切であることが明らかとなり、患者発生時には接触者を的確に把握し定期外健診受診者数の拡大を図る必要がある。若年者では被感染者及び感染源双方を考慮した対応と日常の患者発生時における定期外健診の徹底が重要である。

C-Ⅱ-36

当センターに入院した最近の若年肺結核患者

○高原 誠・小林信之・豊田恵美子・川名明彦・
吉沢篤人・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] 29歳以下の若年肺結核患者に関しては、近年罹患率減少の鈍化が指摘されており、更に同年齢層における集団感染も問題になっている。従って、この年齢層の患者の臨床的特徴を知ることは、結核根絶対策上極めて重要である。[方法] 平成7年4月から平成10年3月の3年間に当センター呼吸器科に入院した29歳以下の肺結核患者136例を対象とした。方法はこれらの患者の臨床的背景、肺結核の重症度、治療方法、予後等をretrospectiveに解析した。[結果] 年齢は14歳～29歳、平均24歳で、男女比は79対57であった。19歳以下は14例であったが、男女比は7対7であった。職業は事務職29%、学生22%、アルバイト18%、飲食業10%、無職9%、医療関係7%の順であった。発見動機は、有症受診82%、検診発見16%、他疾患治療中発見2%であった。有症受診例の内6ヶ月以上のdelayを認めたのは8例で、内6例が患者側の原因で遅れた。生活背景では一人暮らしが32%、不規則な生活が33%に認められ、周囲に結核患者を認める割合も20%で、家族内感染や友人が多かった。集団感染の事例は3件存在し、内2件は看護婦であった。在日外国人の比率は24%で、韓国、ミャンマー、タイ、ネパール、フィリピンの順であった。基礎疾患・合併症は肝疾患が5%、精神神経疾患・気管支喘息・妊娠例がそれぞれ4%に認められた。病型はⅡが55%、Ⅲが38%で、拡がりは1が32%、2が60%であった。肺外結核は29%に認められ、胸膜炎、気管支結核、リンパ節結核の順であった。結核菌排菌量は1+が42%、2+が18%、3+が15%、4+10%であった。耐性菌は17%に認められ、INH、SMの頻度が高かった。初回耐性例としては14%であった。治療は初回治療例が95%、再治療例5%で、治療薬はHREZまたはHREが多かったが、副作用のため12%で薬剤変更した。予後は良好で死亡例は認められず、自己退院した1例と多剤耐性のため排菌陰性化せずに帰国した1例を除いた99%が軽快退院した。

[考察及び結語] 当センターにおける若年肺結核患者の特徴は在日外国人の比率が多いことであった。

C-Ⅱ-37

岐阜市における結核家族内発症事例の現況

吉田 泉 (岐阜市保健所)

[目的] 結核の集団発症事例の増加がいわれているが、家族内複数患者発症の実態を把握し、関連要因を検討することで、集団発症の防止や効果的な対応に役立つ知見を得たいと考え、調査を行った。

[対象と方法] 岐阜市における1988年以降1997年までの10年間に除外または登録された患者の登録票から、同一家族内又は接触の確認できる事例を抽出し、発症年、年齢、診断に至るまでの状況、菌所見、発症間隔等について調査した。

[結果] 1) 54件129名の家族内発症事例が確認された。10年間の新登録数2703登録除外2989に対し54件107人がこの期間内の登録患者であり総数の約4%にあたる。

2) 発症間隔は、2年以内のものが34件(63.0%)と多い一方5年以上が8件(14.8%)認められた。発症時の年齢では30歳未満を含む例36件(66.7%)、40歳以上のみ8件(14.8%)であった。また発症者数3名以上が15件(27.7%)あった。

3) 菌所見では初発例菌陽性が33件(61.1%)陰性例21件(38.9%)であり、後続例の発見動機では有症時受診が多く、検診受診者は25名(家族検診1回目17名 家族検診2回目以降3名 職検住検5名)と少なかった。

4) 複数発症に関連した要因として、診断や治療の遅れ、治療中断や再発例が多い、家検未受診からの発症等が認められた。

5) 20名が予防内服したが、後日要治療となった事例が2例、予防内服中に発症要治療と判断された事例が1例みられた。

6) 同じ期間に家庭以外の場での接触によると考えられる事例が7件あり、職場・学校での接触5件以外に友人知人との接触と考えられる3件(前者との重複例含む)がみられた。

[考察] 今回の調査から、結核の早期診断と初回の適切な治療、接触者検診の確実な実施、有症時受診の徹底等が、発症の拡大防止に必要と考えられた。

C-II-38

某事業所における結核集団発生事例の検討

○末安禎子、合原るみ、大久保 洋、渡邊 尚、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〕近年我が国は結核未感染者の増加により、集団内にひとたび感染性結核患者が発生すると集団発生を惹起しやすい状況にある。今回我々は某事業所関連における14名の集団発生のうち13例を経験したので報告する。

〔対象〕初発患者は40才、男性、X事業所C部n課長。毎年の職場検診にて要精査となり、陈旧性肺結核と診断されていた。平成8年12月頃より咳嗽を認めたが放置。平成9年2月胸痛が出現したため近医受診し、喀痰抗酸菌塗抹陽性となり当院紹介入院となった。入院時Gaffky 6号が検出され、学会分類bⅢ3pl、感染危険度指数は14.4であった。同月妻も肺結核と診断された。以後9ヶ月間に関連会社を含め、8名の患者が発生した。さらに1年3ヶ月後の定期外検診にて新たに4名の患者が発生し、計14名の集団発生となった。14名中当院を受診した13例の臨床的検討と6例に対しRFLP分析を行った。

〔結果〕年齢は22才から61才(平均35.6才)。40才未満が7割以上を占めた。発生状況は初発患者と同じn課に1例、他課に7例、警備員1例、関連会社職員2例であり、1例を除き明らかな接触歴を有していた。病型は肺結核10例、結核性胸膜炎5例、頸部リンパ節結核1例(重複例を含む)であり肺外結核を有する例が約三分の一を占めていた。菌株保存が可能であった6例に対しRFLP分析を行ったところ、4例が初発患者と同一パターンを示した。異なるパターンを示した1例は、以前より胸写異常を指摘されており、内因性再燃と考えられた。残る1例は現在再検中である。

〔考察〕40才以下の成人の大部分が結核未感染者である今日、このような年齢構成の集団においては受診や診断の遅れや感染防止対策の不徹底により容易に結核感染が広がる危険性を孕んでいる。今回の集団発生事例の背景として初発患者の感染危険度指数の高さ、職員の平均年齢20才代であったこと、職場以外での交流が盛んであったこと、初感染患者発生後の接触者検診の不徹底などが挙げられた。RFLP分析では異なるパターンが1例認められ、集団感染と見なされる例の中にも内因性再燃例が含まれている可能性を示しており興味深かった。

C-II-39

飲食店(スナック)における集団内感染の検討

○松波道也、渡邊 尚、末安禎子、田上祥子、古野浩秋、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〕当院(久留米大学病院)にて、同一飲食店(スナック)の従業員にほぼ同時期に発症した肺結核2症例を経験した。同飲食店の従業員のうち他に2名肺結核発症しており合わせて検討を行った。

〔方法〕これら4名の患者を対象として、患者背景、画像所見、またRestriction fragment length polymorphism (RFLP)分析等を行った。

〔結果及び考察〕症例1は28歳女性で1998年3月下旬より咽頭痛、咳嗽、痰を認める様になり近医受診。肺炎の診断にて入院、抗生剤投与され炎症所見改善したため外来加療となるも、咳嗽、痰改善せず5月25日の喀痰検査にてGuffky 2号検出したため、当科入院した。症例2は21歳女性で、症例2と同じ飲食店に勤務していた。1998年5月下旬より、右側腹部痛、血尿が出現し近医泌尿器科受診、右尿管閉塞、水腎、膿腎症を呈しており経皮的腎瘻から腎尿より右腎結核と診断され、右腎摘出されている。また肺野にも結核病変認めため、近医呼吸器内科にて加療されていた。抗結核剤の副作用と考えられる肝機能障害出現したため、当科入院となった。2症例とも現在退院し外来加療中である。

検討の結果、上記4症例の職場内感染が示唆された。職場である飲食店はカラオケを伴うスナックであり、密室内でのカラオケを介しての感染の可能性が考えられた。カラオケの結核感染の危険性が示唆された。

C-II-40

LVFX, HSR-903, WQ-3034のマクロファージおよび
A-549細胞内局在結核菌に対する抗菌活性

○佐藤勝昌¹, 梶谷浩子¹, 小笠原圭子^{1,2}, 赤木竜也^{1,3}, 富岡治明¹ (¹島根医大・微生物・免疫, ²同耳鼻咽喉科, ³同皮膚科)

【目的】先に我々は、A-549ヒトII型肺胞上皮細胞株 (A-549細胞) 内での結核菌とMACの増殖動態を諸種のマクロファージと比較検討し、II型肺胞上皮細胞も宿主内でのこれら抗酸菌の増殖の場として重要である可能性について報告した。今回は、レボフロキサシン (LVFX) 並びに新規キノロン剤HSR-903およびWQ-3034の結核菌とMACに対するMICを他のキノロン剤等と比較検討するとともに、これらキノロン剤のMONO-MAC-6ヒト単球様細胞株 (MM6-Mφ) およびA-549細胞内局在結核菌に対する抗菌活性について検討した。【方法】(1) 供試菌: 結核菌46株とMAC40株 (*M. avium*と*M. intracellulare*各20株) を供試した。(2) 抗菌剤: キノロン剤としてLVFX, ガチフロキサシン (GFLX), シタフロキサシン (STFX), HSR-903およびWQ-3034を、その他RFP, KRM-1648およびクラリスロマイシン (CAM) を用いた。(3) MIC: 7H11培地の寒天希釈法による。(4) 細胞内局在菌への抗菌剤の効果: 細胞に結核菌Kuroko株を感染させた後、抗菌剤添加 (薬剤の臨床投与時の血中C_{max}値) 培地中で培養し、細胞内CFUを測定した。【結果と考察】(1) MIC: キノロン剤の結核菌に対する抗菌活性はGFLX>STFX>LVFX>WQ-3034>HSR-903の順であった。また、供試キノロン剤のRFP50μg/ml耐性 (小川培地絶対濃度法) 結核菌に対するMIC値はRFP感受性菌に対するよりも4~32倍高いことが分かった。他方、CAMではそのような傾向は認められなかった。キノロン剤のRFP耐性結核菌に対するMIC値の上昇傾向は、RFPやRFPと交差耐性を有するKRM-1648の場合にみられるMIC値上昇 (≥128倍) に比べて、特に大きなものとは言えないが、これらは結核菌が弱いながらRFPとキノロン剤との間に交差耐性を有することを示唆していると思われる。一方、キノロンのMACに対する抗菌活性はすべて弱いが、これらの中ではGFLXやSTFXが比較的低いMIC値を有していた。(2) 細胞内局在結核菌に対する抗菌活性: MM6-Mφ内局在結核菌に対しては、今回供試のキノロン剤 (LVFX, HSR-903, WQ-3034) は何れも同程度の強い殺菌活性を示した。他方、A-549細胞内局在結核菌に対しては、LVFXには弱いながらも殺菌作用が認められたが、HSR-903とWQ-3034においては静菌作用を示すに留まった。また、何れのキノロン剤の場合でも、A-549細胞内局在結核菌に対する抗菌力発現は、MM6-Mφ内局在菌に対するものに比べて有意に低下する傾向が認められた。

C-II-41

マウス実験的 *M. avium* 感染症に対する KRM-1648
の治療効果に及ぼす麻黄附子細辛湯投与の影響

○清水利朗¹・佐藤勝昌¹・赤木竜也^{1,2}・佐野千晶^{1,3}・小笠原圭子^{1,3}・富岡治明¹ (島根医科大学微生物・免疫学¹・同皮膚科²・同耳鼻咽喉科³)

【目的】漢方薬の麻黄附子細辛湯 (MBST) は抗炎症作用や免疫応答の賦活化などの作用を有することが知られており、この薬剤により宿主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MBSTが*M. avium*感染マウスの宿主Mφの諸種細胞機能に及ぼす影響さらにはKRM-1648 (KRM) の治療効果に及ぼす影響について検討した。

【方法】BALB/cマウスに*M. avium* N-444株 (1×10⁷ CFU) をi.v.感染させ、KRM (20 mg/kg) を週1回宛、さらにMBST (50又は100mg/kg) を週5回宛4~8週間に亘って併用投与した場合の感染菌の肺および脾内での増殖動態について検討した。また、MAC感染マウス肺での各種サイトカインmRNAの発現をRT-PCR法により測定するとともに、腹腔Mφ内でのMAC菌の増殖動態、およびMAC感染MφのNO産生動態に及ぼすMBSTの作用についても検討した。

【結果と考察】(1) MBST単独投与マウスのMAC感染後4週および8週での肺および脾内の生菌数は非投与の対照群でのそれと比べて有意な差はみられなかったが、KRMとMBSTとを併用投与したマウスではKRM単独投与下でみられた以上の感染菌の肺での増殖の抑制がみられ、KRMの治療効果がMBST投与により有意に増強されることが明らかになった。また、MAC感染マウスの肺ではTNFα, IFNγ, IL-10およびTGFβのmRNA発現の増強が認められたが、KRM投与によりこれらのサイトカインmRNAの発現が抑制される傾向が、さらにKRMとMBSTとの併用により特に感染8週後でのIFNγとIL-10のmRNA発現がさらに強く抑制される傾向が認められた。他方、*in vitro*実験ではMBST処理によりMφの抗MAC殺菌能の増強が認められたが、この場合NO産生能には逆に低下がみられることからして、MBST処理Mφにおける殺菌能の増強にはRNIの関与は少ないもののように考えられる。以上の成績より、MBSTはMAC感染Mφの細胞機能に対して*in vivo*での感染抵抗性の増強に関わるような何らかの作用を及ぼし得るものように思われる。

C-II-42

アジア諸国で分離されたリファンピシン耐性株の *rpoB* 遺伝子の変異と line probe法によるその迅速検出

○平野和重・阿部千代治・高橋光良（結核予防会結核研究所）

【目的】わが国で複数の薬剤に耐性を獲得している結核菌による集団感染、小規模感染が頻発しており、迅速な診断法と感受性試験法の開発が急がれている。近年結核菌の薬剤耐性に関与する遺伝子が少しずつ明らかになってきた。RFP は主要な抗結核薬の一つであり耐性の分子機構が最初に解明された。RFP 耐性株の95% は *rpoB* 遺伝子のホットスポット領域に変異がみられることより、遺伝子を用いる検出は臨床の場で非常に役立つと思われる。今回 *rpoB* 変異の検出のための line probe assay キットを入手し、その有効性を検討したので報告する。

【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116株の結核菌を用いた。薬剤に対する感受性はL-J 卵培地を用いる比率法で測定した。*rpoB* 遺伝子の塩基配列は Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction を用い、ABI の Prism 377 DNA Sequencer で測定した。line probe assay キット (INNO-LiPA Rif. TB ; Innogenetics) は (株) ニッショー総合研究所より分与された。変異の検出はマニュアルに従った。

【結果と考察】RFP 耐性株の *rpoB* 遺伝子の75-bp 領域の塩基配列を調べた。90株中85株 (94.4%) に11の変異 (10は点突然変異, 1は3塩基挿入) を検出した。欠失変異も複数の変異もみられなかった。Ser-531 変異の頻度が最大で53.3% に認められた。続いてHis-526 (16.7%), Asp-516 (14.4%) の順であり、RFP 耐性株の85% はこれらの1つに変異を持つことが明らかになった。RFP耐性90株の5株 (5.6%) は75-bp のホット領域を含む305-bpに変異を示さなかった。このことは *rpoB* の他の領域の変異または *rpoB* 以外の機構が耐性発現に関与していることを示している。RFP 耐性90株を用い LiPA Rif. TB の有用性を評価した。感受性試験との一致度は92.2% (83/90) であった。3塩基挿入を示した2株と75-bp 領域に変異のみられなかった4株は野生型プロファイルを示した。また1株は野生型と変異型の混じりを示した。これらのことはLiPA Rif. TB はRFP 耐性結核の迅速診断に有効であることを示している。

C-II-43

結核菌迅速薬剤感受性試験法「プロスミック MTB-1」の小川培地を用いた耐性検査との互換性

○河原 伸・永礼 旬 (国療南岡山病院) 一山 智・飯沼由嗣・山根誠久 (結核菌迅速薬剤感受性試験研究会)

【目的】迅速でかつ定量的な結核菌薬剤感受性試験法として新たに開発された「プロスミック MTB-1」(極東製薬) (以下本法) の有用性を評価すべく小川培地を用いた耐性検査との互換性について検討した。

【材料と方法】(1) 菌株: 当院臨床分離菌株90株 (2) 比較検討薬剤: SM, EB, KM, INH, RFP, LVFX の6薬剤 (3) 薬剤感受性試験: 本法はMiddlebrook 7H9 brothにて培養された菌液を滅菌水でMcFarland# 1.0に調整し、変法Middlebrook 7H9 brothで100倍に希釈した後、薬剤固定プレートの各ウェルに200 μ lずつ接種し、36 \pm 1 $^{\circ}$ C、5%CO₂環境下で培養した。MICの判定は培養7日後に行った。小川培地を用いた耐性検査 (以下小川培地) はマイクロタイター法による極東結核菌感受性スペクトル検査用培地とLVFX用自家製斜面培地を使用した。

【結果】小川培地での耐性判定濃度をSM 20 μ g/ml、EB 2.5 μ g/ml、KM 100 μ g/ml、INH 0.1 μ g/ml、RFP 50 μ g/ml、LVFX 1.25 μ g/mlとすると、①SM感性菌75株中74株 (98.7%) のMICは4 μ g/ml以下で、耐性菌11株中10株 (90.9%) はすべて64 μ g/ml以上であった。②EB感性菌78株中77株 (98.7%) のMICは2 μ g/ml以下で、耐性菌5株はすべて4 μ g/ml以上であった。③KM感性菌90株中88株 (97.8%) のMICは4 μ g/ml以下であった。④INH感性菌49株のMICはすべて0.25 μ g/ml以下で、耐性菌15株中12株 (80.0%) は8 μ g/ml以上であったが、3株 (20.0%) は0.25 μ g/mlであった。⑤RFP感性菌82株のMICはすべて0.06 μ g/ml以下で、耐性菌8株のMICはすべて32 μ g/ml以上であった。⑥LVFX感性菌86株中83株 (96.5%) のMICは1 μ g/ml以下で、耐性菌3株はすべて8 μ g/ml以上であった。

【考察】以上の結果より本法は迅速性のみならず既存の耐性検査との互換性にも優れていることより臨床的有用性が十分期待されるものと思われた。

C-II-44

臨床分離株を用いた結核菌感受性PZA液体培地法の検討

○中曽根智恵、石田智恵子、高嶋哲也（大阪府立羽曳野病院）、田丸亜貴、鈴木定彦、勝川千尋（大阪府立公衆衛生研究所）

【目的】PZAはINH・RFPとともに初回標準治療法の主軸となる薬剤である。しかし、一般にはPZAについては感受性が不明のまま使用されている。最近、極東製薬が開発した結核菌感受性PZA液体培地（以下、液体培地法）はpH 6.0の酸性条件下で正確に感受性試験が実施可能で、迅速性に優れていると言う。そこで、我々はPZA耐性が強く疑われる多剤耐性持続排菌患者（以下、MDR-TB）とPZA使用歴の無い患者からの分離菌株を用いて液体培地法の有用性を検討した。さらに、PZA感受性の有無とピラジナミダーゼ（以下、PZase）活性消失との関連性についても検討した。

【材料および方法】PZA使用歴のない患者42名（うち、4例はMDR-TB）、PZA使用歴のある患者42名（うち、38例はMDR-TB）およびPZA使用歴不明2名（2名ともにMDR-TB）から分離した86菌株を用いた。接種菌株はマイコプロス（極東製薬）で前培養し、McFarland#1濁度に調整した。液体培地法ではその10倍希釈液の100 μ lを3本（PZA：0、100、400 μ g/ml含有）に接種し、400 μ g/mlでの試験管底部の菌発育の有無で判定した。PZase活性の測定はWayneの方法に準じた。

【結果】液体培地法で2週間以内に発育の見られなかった3菌株は除外した。判定に要した平均日数は、感受性菌は7.4日、耐性菌は8.3日であった。83菌株中、感受性と判定された菌株は52例（PZase陽性：50例、PZase陰性：2例）で、耐性と判定された菌株は31例（PZase陽性：1例、PZase陰性：30例）あり、PZase活性との一致率は96.4%であった。液体培地法とPZase活性との不一致3例は、何れも液体培地での発育不良例であった。

なお、PZA使用歴のない患者は42例中39例は液体培地法でPZA感受性で、耐性の3例は初回MDR-TBであった。PZA使用歴の有る患者については42例中9例のみがPZA感受性であった。

【考察】

液体培地法は判定までが短時間で、感受性と耐性の判定が容易であり、PZase活性との一致率が高かった。なお、液体培地法において発育不良による判定困難例およびPZaseとの不一致例についてはPZA耐性遺伝子を含め検討中である。

C-II-45

in vitroにおけるPZA感受性検査に関する基礎的検討

○正木 孝幸（財）化学及血清療法研究所）
島津 和泰（国療 熊本南病院）
江崎 孝行（岐阜大学医学部微生物）

【目的】

Pyrazinamid（PZA）は、使用当時における副作用としての肝機能障害により、近年の結核菌治療の対象薬より外されていた抗結核薬剤である。しかしながら、1996年本学会の治療委員会よりPZAを加えた「初期強化短期療法」が提言され、PZAに対する再評価が加えられるようになった。

PZAの薬剤感受性は、周知の如くPZAの作用するpHが結核菌の至適pHと相違するために実施と成績の評価が難しい検査であった。しかしながら、本薬剤に対する感受性検査は小川培地を用いたウエルバック（協和薬品）などが既に市販されていたが、琉球大学山根らが液体培地を用いた検査法を開発し、この方法を評価する機会を得、若干の知見を得たので報告する。

【材料および方法】

供試した菌株は、当センターでウエルバックを用いてPZAの薬剤感受性を実施した20株の*Mycobacterium tuberculosis*（臨床分離株：未治療既治療の区別なし）である。

供試培地は 極東 結核菌感受性PZA液体培地（以下、本法）であり、本法の操作手順は能書通りに実施した。

【成績】

ウエルバックで陰性を示した14株は本法においても陰性であった。ウエルバックで不完全耐性を示した4株は本法では陰性であり2株は同じ不完全耐性を示した。

【まとめおよび考察】

今回検討した成績では、小川培地をベースとしたウエルバックに比し液体培地を使用した本法の方が感受性傾向を示した。また、今回の検討では被検菌のピラジナミダーゼ活性の測定も実施しておらず十分な評価はできないと考えられたが、PZAに関する臨床評価は始まったばかりであるために、今後さらに検討株数を増やして基礎的な検討とPZA感受性における臨床評価との整合性を検討していきたい。

C-II-46

INH投与中における肝機能障害と N-acetyltransferase 遺伝子多型性との関連

○山本智子、高木憲生、横山敏之、矢守貞昭（国立療養所中部病院）、飯沼由嗣（名古屋大学検査部）、長谷川好規（同第一内科）、下方 薫（同予防医療部）

【目的】INH投与中に生ずる肝機能障害と N-acetyltransferase 遺伝子多型性との関連を調べた。

【対象と方法】平成4年度1年間に当院においてINHを2か月以上投与された日本人患者を対象とした。血液よりDNAを抽出しN-acetyltransferase 遺伝子断片をPCRにて増幅した。制限酵素処理、電気泳動を行い、断片の有無にてN-acetyltransferase 遺伝子の多型性を調べた。肝機能障害の程度を肝機能変動（GOTならびにGPT治療前値3倍以上の上昇かつその値が100未満）と肝機能障害（GOTならびにGPT値100以上）に分けて定義し、各々のN-acetyltransferase 遺伝子型における頻度を調べた。

【結果】入院患者149名のうちINHを2か月以上投与された対象者は118名であった。INH代謝遅延型遺伝子を示す者は6名で、そのうち肝機能変動を呈した症例は1例、肝機能障害を呈した症例は4例、肝機能に異常を示さなかった症例は1例であった。INH代謝中間型遺伝子型を示す者は40名で、肝機能変動を呈した症例は8例、肝機能障害を呈した症例は3例、異常を示さなかった症例は29例であった。INH代謝迅速型遺伝子型を示す者は74名で、肝機能変動を呈した症例は6例、肝機能障害を呈した症例は5例、肝機能に異常を示さなかった症例は61例であった。

【考察】当院結核病棟入院患者149名のうちINH代謝遅延型を示す遺伝子型をもつものは、6名で、表現型で分析された砂原らの報告に比べて少なかった。GOTならびにGPT値が100以上に上昇した症例12例中、4例がINH代謝遅延型遺伝子型を有していた。

C-II-47

当院における肺結核に対するPZAを含む初期強化療法の臨床的検討

○谷澤 誠、小島英嗣、田中稔彦、安藤隆之、小川賢二、田野正夫
（国立療養所東名古屋病院呼吸器科）

【目的】我が国でも1996年から肺結核の初回標準治療にPZAを含む初期強化療法が加えられた。今回、当院における同療法の臨床成績を検討したので報告する。

【方法】1997年以降当院に入院した肺結核初回治療のうち、PZAを含む初期強化療法を施行した41例を対象とした。PZAは原則として1.2g/日を2か月間投与した。これらの症例について、背景因子、排菌陰性化の状況、副作用等について検討を行った。

【結果】症例は男性35例、女性6例で、平均年齢 51.6 ± 2.2 才（19～79才）。排菌状況は全例喀痰塗沫陽性で、病型は有空洞例が30例（73.2%）、拡がり2以上が36例（87.8%）であった。合併症は糖尿病が13例、塵肺が1例であった。治療により全例で排菌陰性化が得られ、排菌陰性化に要した期間は平均で 1.9 ± 0.2 か月であった。排菌陰性化に要した期間別症例数は1か月が19例、2か月が12例、3か月が8例、4か月が1例、5か月が1例で、菌陰性化率は治療開始2か月後が75.6%、3か月後が95.1%であった。副作用は、高尿酸血症が軽度なもので含めると35例（85.4%）とほぼ必発に近く、10mg/dl以上に限っても22例（53.7%）にみられた。次いで肝障害が22例（53.7%）にみられたが、特に重篤な例はみられなかった。以上の両者が高頻度にみられたが、その他では皮疹、関節痛、好酸球増多、味覚異常などがみられた。また、副作用のため治療を中断、変更した症例が9例（22.0%）みられた。

【考察】PZAを含む初期強化療法についてはこれまでいくつかの施設より報告がある。いずれも従来治療と同等以上の臨床効果（排菌陰性化、再発率など）を示し有用であるとしている。また、重篤な副作用の頻度は低く安全性の面でも概ね問題はないとしている。今回の当院での成績も排菌陰性化は良好で、副作用も重篤なものはみられず、これまでの報告と一致していた。しかし副作用による治療中断、変更が比較的高頻度にみられ、今後の検討課題であると思われた。

C-II-48

2HREZ/4HREによる初回治療後の肺結核再発例の検討

○町田和子、川辺芳子、赤川志のぶ、田村厚久、永井英明、長山直弘、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科）

【目的】PZAを用いた強化化学療法後の肺結核再発の実態を明らかにする。【方法】1)当院に1994年6月～1996年3月に入院した、痰の塗抹陽性肺結核初回治療例116例を対象として、PZA群（2HREZ/4HRE）と標準群（9HRE）の比較研究を行い再発率を検討した。なお80才以上、糖尿病、塵肺合併などの他主治医が不適当と考える症例は除外した。2)1994年6月から1998年1月の間に初回治療（2HREZ/4HRE）を完了した肺結核再発例を個別に検討した。【結果】1)PZA群/標準群:66例/50例のうち、治療期間中の脱落は、PZA群/標準群:20例(30.3%)/16例(32.0%)、所定の治療を完了したのは、PZA群/標準群30例(45.5%)/23例(46.0%)、治療延長はPZA群/標準群:16例(24.2%)/11例(22.0%)であった。治療終了後の再発（再排菌）はPZA群/標準群:2例(3.0%)/1例(2%)であった。2)再発例は4例ですべて男性、咳や血痰などの臨床症状と胸部X線写真の悪化を伴った。初回治療開始年齢は47～73才、初回入院時排菌量は塗抹G II～VIII、培養III～III、学会分類 b II 3及b II 2各1例、I II 2p1 2例、菌陰性化期間1M(月)1例、2M3例、入院時赤沈72～99/1h、血清7^γ7^γ 3.7～3.9g/dl、耐性はCPM及VEVMの完全耐性2例、全部耐性無2例、副作用は無3例、軽度の肝障害1例、初回入院期間3～5ヵ月、治療終了から再発までの期間は各々2M、7M、11M及び16Mであった。再発入院時排菌量は塗抹I～VII、培養2～III、学会分類 b II 2 2例、I II 2 2例、菌陰性化期間1M2例、2M2例、入院時赤沈18～>150mm/1h、血清7^γ7^γ 3.6～4.1g/dl、初回入院時と同じ、副作用は全例無、化学療法はHRE2例、HREZ2例再発入院期間は1例が入院中で他の3例は1M～4Mであった。再発後の化療期間は完了2例(共に15M)、2例継続中。【考察及び結論】私たちの対照研究では報告例と較べて再発率は比較的高率だが更に多数の症例の検討が必要である。悪化要因の特定はできないが、新たな耐性の出現はなく菌陰性化も早く病状も初回入院時より軽かった。治療終了後2年の追跡は必要で、再発に備えての患者教育は不可欠だと思われた。

C-II-49

抗結核薬の減感作療法について—特にリファンピシンを中心として

○小橋吉博・矢野達俊・中村淳一・沖本二郎（川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科）、松島敏春（川崎医科大学呼吸器内科）、副島林造（川崎医療福祉大学）

【目的】結核治療の中心であるリファンピシン(RFP)やイソニアジド(INH)が副作用のために投与中止せざるをえない場合がある。RFPやINHに代わる有効な抗結核薬が現時点においては存在しないので、このような症例に対して減感作療法が重要となる。今回私共は2施設において施行したRFPを中心とした減感作療法の成績を報告する。

【対象と方法】対象は、1995年4月から1998年9月に川崎医科大学呼吸器内科で抗結核薬が投与された72例中、減感作療法が施行された10例(11回)、1985年4月から1998年9月に川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科で抗結核薬が投与された173例中、減感作療法が施行された12例の合わせて22例(23回)である。

【結果および考察】減感作療法が施行された22例は16～86歳(平均55.6歳)、男性13例、女性9例であった。治療法はINH+RFP+SMが14例と最も多く、INH+RFP+EB 3例、INH+RFP 3例、INH+RFP+EB+PZA 1例、INH+RFP+SM+PZA 1例。副作用は発疹のみ7例、肝機能障害のみ6例、発熱・発疹4例(5回)、発熱のみ3例、発熱・肝機能障害1例、発熱・頸部リンパ節腫脹1例であった。DLSTもしくは臨床経過からRFPが原因薬剤と考えられたのが22例(23回)に対し、INHは4例であった。減感作療法の初期投与量、増量のしかたが日本結核病学会治療委員会試案に準じていたのはRFP 5例、INH 1例のみで、他は各症例毎で異なっていた。成功率は、RFP 19/23回(83%)、INH 4/4回(100%)と良好な成績で減感作療法失敗 4例においても1例は再度、減感作療法を少量から投与し成功、1例は解熱剤併用にて投与続行、他の2例はRFP中止して他の抗結核薬のみによる治療でその後の経過は良好であった。今後、一定のガイドライン(日本結核病学会治療委員会試案)に従ってRFP、INHを中心とした減感作療法を行い、その成績をまとめ、ガイドライン以外の方法の成績と比較検討する。

C-II-50

抗結核薬による致死的胆汁うっ滞型肝障害の2例

○斉藤武文、金敷真紀、石田智之、村上 統、林原賢治、渡邊定友、深井志摩夫、柳内 登
(国立療養所 晴嵐荘病院)

抗結核薬治療中に肝障害が出現することは臨床的によく経験することである。薬剤性肝障害は臨床分類として急性期においては肝機能検査所見により、肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型の3型に分けられる。肝細胞障害型はトランスアミラーゼの著明な上昇を、胆汁うっ滞型は総ビリルビン、 γ -GTP、総コレステロールの著明な上昇を認め、混合型は両者の中間を占めている。通常、抗結核薬による薬剤性肝障害はトランスアミナーゼの軽度の上昇を伴い、原因薬剤の中止により速やかに改善されることがほとんどである。しかし、中には劇症化し、致命的となる薬剤性肝障害を呈することがある。今回我々は、HCV抗体陽性の患者が抗結核薬による治療初期に胆汁うっ滞型肝障害を呈し、最終的には死に至った2症例を経験したので報告する。1例目は70歳、男性。平成7年1月10日、咳嗽と発熱、タール便にて近医受診。大腸ファイバースコープにて回盲部に潰瘍を認め生検にて非乾酪性壊死を伴う肉芽腫性病変が認められたため回盲部腸結核と診断。2月25日よりINH、RFP、SMで治療が開始され、3月1日、本院に転院となった。胸部X-pでは両肺に粒状影、浸潤影を認め、肺結核の合併も認めた。PZAを加えて治療を継続したが、トランスアミナーゼの上昇を伴わず、総ビリルビンのみ著明に上昇したため、3月27日抗結核薬を全剤中止にするも、翌日、死亡された。2例目は69歳、男性。ギラン・バレー症候群で前医入院加療中であったが、ステロイドの使用によると思われる肺結核の再燃が認められ、本院に転院する1週間前よりINH、RFP、EBで治療が開始された。HCV陽性であること、トランスアミナーゼ、総ビリルビン、 γ -GTPが軽度上昇しているため、転院後すぐに抗結核薬を中止にしたが、総ビリルビン、 γ -GTPの上昇は止まらず、死亡となった。これらの症例を検討し、致死的な胆汁うっ滞型薬剤性肝障害について考察する。

D-II-29

気管支鏡(BF)下生検にて確定診断が得られず胸腔鏡(VATS)または開胸が実施された肺結核症例の検討

○小河原光正¹・坂谷光則¹・安宅信二¹・井内敬二²
(国立療養所近畿中央病院内科¹・外科²)

〔目的〕末梢肺野腫瘍性病変でBFを実施したが確定診断が得られなかったため、VATSまたは開胸術が実施された肺結核症例の病像の特徴と診断までの経緯について検討する。

〔方法・対象〕末梢肺野腫瘍性病変に対しBF下生検が実施されたが、確定診断が得られず肺がんとの鑑別を要し、開胸または胸腔鏡が実施され診断が得られた肺結核症例についてretrospectiveに検討する。

〔結果〕1995-98年の間に10例があった。男性9例、女性1例、年齢43-65歳、腫瘤長径1cm未満1例、1cm以上2cm未満5例、2cm以上3cm未満3例、3cm以上1例であった。部位は、右上葉6例、右中葉1例、右下葉1例、左上葉1例、左下葉1例であった。検診発見が3例、他疾患観察中が3例、有症状受診が4例であった。BFの実施回数は1回が5例、2回が4例、4回が1例であった。X線透視下肺針生検が3例に、CTガイド下針生検が1例に実施されていた。喀痰細胞診でclass IV(SQ疑い)が1例、BF下生検の細胞診でAD疑いが1例あった。開胸が4例、VATSが6例に行われた。抗酸菌塗抹検査では6例が陽性であった。病理組織診では8例に結核の組織像を認めた。

〔考察〕BFで診断困難であった症例には3cm未満が多く、右上葉に多かった。10例中、VATSで6例に、開胸で4例に診断が得られた。VATSは確定診断に有用な方法であった。

〔結論〕末梢肺野腫瘍性病変でBF下生検では確定診断が得られず肺がんとの鑑別を要する場合には積極的にVATSまたは開胸を実施して診断すべきであると考えられた。

D-Ⅱ-30

気管支鏡検査によって確定診断の得られなかった結核性病変の臨床的検討

○武政 聡浩, 石井 芳樹, 坂東 政司, 杉山 幸比古, 北村 諭 (自治医科大学呼吸器内科)

【目的】

肺野小型病変は、経気管支鏡的に確定診断できず、悪性腫瘍を否定できないことが少なくない。そこで、気管支鏡にて診断確定できず、外科的切除にて診断に至った限局性肺結核病変の臨床的検討を行ったので報告する。

【対象】

1992年より1998年までに、当院にて経験された、限局性肺野病変を示し、結核と診断された9例を対象とした。

【結果】

患者は、男性5例、女性4例で、年齢46～74才(平均60.7才)であった。最終診断方法は胸腔鏡下肺生検によるもの5例、開胸肺生検によるもの4例であった。

今回の症例中で炎症反応として赤沈30mm以上(1時間値)を示したものは3例で、全例がCRP1.0以下であった。ツベルクリン反応に関しては、強陽性を示したものが1例認められた。

CT画像所見として、多発性病変像を呈したものが1例で、その他はすべて単発例であった。病変の大きさは8×10～20×30mmであり、両側とも上葉に多く、その他S6、S9等に認められた。病変部に一部小石灰化像を認めたのは1例で、satellite lesionなど結核性病変を疑わせる所見を示すものも認められたが、悪性腫瘍を否定できなかった。

【結論】

気管支鏡的に診断確定できない限局性肺結核病変は、臨床的特徴のみでは悪性腫瘍を否定できないものが多く認められた。その場合、胸腔鏡等による積極的診断は有用と考えられた。

D-Ⅱ-31

肺非定型抗酸菌症の外科治療における胸腔鏡下肺葉切除術の有用性に対する検討

○相良男三¹, 林 孝二¹, 福島 鼎¹, 赤川志のぶ², 川辺芳子², 四元秀毅², 毛利昌史², 蛇沢 晶³(国立療養所東京病院呼吸器外科¹、呼吸器内科²、同 病理³)

【目的】肺非定型抗酸菌症の外科治療としての胸腔鏡下手術の有用性を明らかにする目的で検討を加えた。

【方法】病巣が限局しており外科的治療により治癒が期待できる肺非定型抗酸菌症4例に対して胸腔鏡下の肺葉切除術を行った。原則として手術は第9肋間に約1.5cmの皮切を加え30°の胸腔鏡を挿入して内部を観察しながら手術を行った。更に第6肋間前腋下線を中心に約4cm、肩甲骨下縁近くの第9肋間に約1.5cm皮切を加えた。手術操作はすべて胸腔鏡下で行い、開胸器を用いたり、直接術野の観察したりすることはしなかった。症例1は52歳女性。胸部異常陰影精査にてガフキー2号のAM症。術前3ヶ月化療を行い、右中葉に病巣が限局化したため中葉切除術施行。症例2は59歳女性。咳を主訴に受診。喀痰よりガフキー3号でAM症と診断。糖尿病も発見され、糖尿病の治療を行うとともに4ヶ月の化療を行ったが排菌陰性化せず、右肺上葉切除術施行。症例3は53歳女性。発熱、咳、痰を主訴に入院。精査の結果、両側肺のAM症と診断。約1年半化療を行い、陰影が限局化してきたため右肺中葉切除術施行。症例4は55歳男性。主訴血痰。ガフキー6号。4ヶ月の化療後、病巣が限局している為、左肺下葉切除術施行。症例1は胸膜の癒着の為、一部胸膜外剥離を行ったが他の例に胸膜の癒着は認めなかった。手術時間は3時間42分～7時間31分、術中出血量は71cc～429ccであった。肺機能検査成績では1秒量は手術により $2.36 \pm 0.56L$ から $1.97 \pm 0.24L$ に減少した。全例輸血の必要はなく、第一病日より歩行可能であり、再発は認められなかった。【考察】非定型抗酸菌症の外科治療として胸腔鏡下に肺葉切除術を行った。血管周囲の炎症性のリンパ節の癒着処理や胸膜の癒着処理も時間はかかるものの安全に処理は可能と思われた。肺機能の低下も比較的少なく術後回復も早い為、考慮すべき一つの術式と考えられるが、手術操作には熟練が必要と思われる。【結論】胸腔鏡下肺葉切除術は非定型抗酸菌症の手術方法として有用な術式と考える。

D-II-32

感染性肺嚢胞症を合併した肺結核の1手術例

○藤原清宏¹, 安光 勉¹, 林 秀茂², 菊井正紀³(大阪府立羽曳野病院外科¹, 第1内科², 病理診断科³)

(はじめに)感染性肺嚢胞症は気腫性肺嚢胞の合併症の1つであり、近年その報告例が増加している。しかし起炎菌としては一般細菌以外の報告は稀である。今回われわれは、術前より、感染性肺嚢胞症を合併した肺結核と診断し、肺葉切除を施行した1例を経験したので報告する。(症例)症例は43歳男性。97年4月頃から左胸痛、5月頃から発熱、咳を自覚していたが、放置していた。9月に検診を受け、肺結核を疑われ、当院を紹介され、10月1日に入院した。なお、2年前より、左巨大気腫性肺嚢胞は指摘されていたが、感染の合併はなかった。入院時胸部X線像上、左上葉に鏡面像を形成する気腫性肺嚢胞を認め、右肺尖部に浸潤影が見られた。喀痰の結核菌検査では、塗抹でGaffky3号、培養でも陽性であった。嚢胞の内容液を穿刺・採取し、ADA 42.2IU/l、結核菌は培養で陽性であった。したがって、感染性肺嚢胞症を合併した肺結核と考えられた。抗結核薬としては、INH、RFP、PZA、SMを用いた。胸部CT像の推移については、嚢胞は次第にすべて液体成分で占められ、大きさは4カ月不変であった。一方、右肺尖部の空洞成分の伴う浸潤影は次第に縮小していった。喀痰と肺嚢胞の貯留液ともに結核菌の培養が陰性化したことを確認し、98年3月9日に手術を施行した。嚢胞は癒着があるため、胸膜外剥離を要した。舌区に結核腫を認め、塗抹でGaffky1号であり、左上葉切除とした。病理組織像では、嚢胞壁に多核巨細胞を伴う類上皮細胞層、乾酪壊死がみられた。術後経過は良好で、4月21日に退院し、職場復帰を果たし、術後8カ月の現在に至るまで再発はない。(考察)近年は経皮的カテーテル挿入によるドレナージ療法による感染性肺嚢胞治療の成功例の報告が散見される。しかし、肺嚢胞に感染が合併した症例において、嚢胞内に液貯留のみを認める場合もありうるが、自験例のように内容液とともに喀痰からも結核菌が証明され、さらに同一葉内に結核病巣を伴っている場合もある。したがって、自験例では根治手術でないかと再発する可能性が考えられ、嚢胞切除のみではなく、肺葉切除を行い治癒せしめた。

D-II-33

左主気管支における結核性気管支狭窄に対する外科治療(気管支形成術)の問題点

○稲垣敬三、野村友清、折野公人、荒井他嘉司^{*}
(国立国際医療センター、国立病院東京災害医療センター^{*})

(目的)結核性気管支狭窄に対する外科治療は従来肺切除術が基本的であったが、近年気管・気管支形成術が積極的に選択されるようになり、術後機能の温存・改善によりその治療効果は極めて良好なものとなってきた。しかし対象となる病変部位のなかで、最も頻度の高い左主気管支の狭窄は、解剖学的特殊性のため病態生理学的・技術的な問題がある。この点を治験症例を踏まえ、検討報告する。(対象)1978年から1998年までに気管・気管支結核と診断された236例のうち外科療法が施行されたのは47例で、今回検討の対象とする左主気管支病変が主病巣であった症例は、31例で手術例の66%であった。男性12例、女性19例で、年齢は21歳から66歳(平均44.9歳)であった。(術式選択)左肺全摘術13例、気管支形成術18例であった。なお年次の推移を前期11年と後期10年に分けて見ると、前期は肺全摘術11例、気管支形成術2例に対し、後期は肺全摘術2例、気管支形成術16例で逆転していた。さらに気管支形成術を病変部位・範囲と関連付けて見ると左主気管支のみの管状切除形成術が3例で、それらはいずれも左主気管支を中枢なり末梢を3軟骨輪残しえた症例であった。左上葉スリーブ切除となった症例は14例で、左上葉に病変をとともう(3例)か、左主気管支の全長切除を必要とした症例(11例)であった。全長切除症例では、上葉の温存が可能であっても、主気管支のみの切除で直接吻合を行うと吻合部に過剰な緊張が掛り、左肺動脈の圧迫狭窄や気管支吻合部の伸展狭窄、縫合不全起こすことになるため、上葉の犠牲切除を必要とした。上葉+主気管支楔状切除は1例であった。なお気管分岐部での吻合を必要とする全長切除や中枢側切除症例では、気管分岐部と左肺門部とが同一視野に展開出来る胸骨T字切開と左前側方切開を用いた。中枢側3軟骨輪以上を残した症例では、胸腔内吻合が可能であり、標準開胸を用いた。なお全長切除症例では、主肺動脈の屈曲狭窄を予防するため有茎性胸腺を気管支との間に挿入している。(成績)術後合併症は一過性無気肺が2例と、極軽度の術後伸展性狭窄が主気管支のみ管状切除の2例に認められたが臨床上の問題は残さなかった。症状改善し全例社会復帰している。

D-II-34

肺結核後遺症における運動負荷心機能検査所見と予後

○奥田好成・前倉亮治・平賀 通・吉村研二・岡野義夫・北田清吾・伊藤正己・小倉 剛（国立療養所刀根山病院内科）

【目的】これまで慢性呼吸器疾患患者に対し、HOTの適応の有無や呼吸器リハビリテーションの処方を検討するために運動負荷心機能検査を施行してきた。今回は肺結核後遺症の特徴と、その予後に影響する因子について考察した。

【方法】トレッドミルによる運動負荷を症状限界まで行い、呼吸ガス分析・血液ガス分析・12誘導心電図モニターなどを行う。

【対象】肺結核後遺症193例。男性145例、女性48例。平均年齢 65.4 ± 10 歳。肺機能検査所見ではFVC 1588 ± 654 ml、%FVC 51.5 ± 17.1 、FEV1.0 1018 ± 495 ml、FEV1.0% 66.8 ± 20.4 であった。

【結果】最大運動時peakVO2は 14.6 ± 5.0 ml/minであった。peakVEIは 28.8 ± 11.2 と低値であり、この換気障害はpeakTVが 780 ± 299 mlと低値であり、呼吸数は 39.0 ± 9.9 と比較的延びていることから、1回換気量の増加制限が主因であると考えられた。血液ガスでは運動中の変化がD-PaO2が -23.5 Torr、D-PaCO2が 5.86 Torrと当院における肺気腫症例と比べると大であった。またpeakVO2とrest及びpeakのPaO2、PaCO2は相関を認めなかった。心機能の指標であるpeakのO2-pulseは、 5.63 ± 2.14 と低値であり、心機能障害が進行している症例が多いことが示唆された。Kaplan-Meier法による生存率検定では、PaO2のVO2に対する低下の比率PaO2-slope、及び換気の諸指標peakVO2、換気効率peakVE/VO2、O2-pulseなどの値により有意に生存率に差を認めた。

【結語】肺結核後遺症では拘束性障害による一回換気量の増加制限による運動耐容能の低下、PaO2の運動中の低下が大きいこと、また1回心拍出量の低下で表される心機能障害などが予後に影響すると考えられた。

D-II-35

肺結核後遺症における運動負荷時の血液ガスの変動について

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

運動負荷時における血液ガスの変化として、PaO₂は運動を遂行するために必要な酸素需要と主として呼吸、循環による酸素必要臓器への酸素の供給によって決まる。同様にPaCO₂は、運動遂行により産生された炭酸ガス産生量と呼吸によって体外から排泄される量によって決まると考えられている。

【対象および目的】我々は、結核後遺症20例に最大運動負荷をおこなわせ、運動負荷前後の血液ガスの変化、すなわちPaO₂の変化、PaCO₂の変化、PHの変化、呼吸商の変化、AaDO₂の変化、Respiratory Index (AaDO₂/PaO₂)の変化について検討をおこなった。対象とした肺結核後遺症患者20例の平均年齢は61.7歳であり、男女比は19/1であった。肺機能は%VCで平均58.2%であり、FEV1.0%は平均66.5%であった。安静時の血液ガスは平均でPH 7.41であり、PaO₂は85 torr、PaCO₂は37.1 torrであった。運動負荷はモーガン社製エルゴメーターテストを使用し、被検者が運動を遂行出来るまでおこなった。負荷はエルゴメーターを使用しRAMP負荷をおこなった。肺機能などの程度でRAMP負荷のプロトコルの量を変えることなく全例に同様のRAMP負荷をおこなった。

【結果】運動負荷により4例でPaO₂は増加し、残り16例で低下した。PaCO₂は8例で低下し、残り12例で増加した。運動負荷と共に全例呼吸商は増加し平均で0.86より1.10となった。AaDO₂も全例で増加し平均で23.7より37.3と増加し、AaDO₂からみると換気血流不均等は増加していた。PaO₂の変化は%VC、FEV1.0%と相関はなくVO₂、VO₂/kg、Ve、HR、O₂-Pulseの変化とも相関しなかった。同様にPaCO₂の変化と%VC、FEV1.0%と相関はなくVO₂、VO₂/kg、Ve、HR、O₂-Pulseの変化とも相関しなかった。運動後のPaO₂は運動前のPaO₂と相関しPaCO₂も同様の相関を認めた。

D-II-36

在宅酸素療法(HOT)症例の生存曲線および Risk Factor の解析における層別の必要性について

○毛利昌史, 町田和子(国立療養所東京病院), 山岸文雄(千葉東病院), 川城丈夫(東埼玉病院), 柏木秀雄(明星病院), 西村一孝(愛媛病院), 原田進(大牟田病院), 廣瀬隆士(南福岡病院)

【目的】在宅酸素症例の生存曲線、および予後に関する Risk factor の解析についてはこれまでいくつかの試みがあるが、対象例が均一の集団でない場合、その結果の解釈には層別が必要である。今回は全国国立療養所 HOT 施行・追跡例を対象に検討、層別の必要性について報告する。

【方法】対象は 1985~1996 年間の全国国立療養所における HOT 施行・追跡例 4571 例である。今回の分析では直感的理解を容易にするため、対象は I 群: 1 秒率 80%以上群と II 群: 1 秒率 55%以下の 2 群について検討した。生存曲線は Kaplan-Meyer 法により、Risk factor は Cox の Proportional hazard model によりそれぞれ求めた。

【結果】I 群と II 群の症例数、男女比、死亡例数、疾患構成、および平均生存年数を下表に示す。

	I: 1 秒率 ≤ 55%	II: 1 秒率 ≥ 80%
症例数	1243	617
男女数	男:993, 女:250	男:381, 女:236
年齢	68.5 ± 9.0	67.5 ± 9.3
死亡例数	299(24.1%)	219(35.5%)
Post TB	394(31.7%)	293(47.5%)
肺気腫	656(52.8%)	0
肺線維症	11(0.90%)	162(26.3%)
悪性腫瘍	26(2.10%)	34(5.50%)
生存年数	7.2 ± 0.3	5.8 ± 0.5

I 群と II 群では、HOT 開始後の生存曲線は II 群が I 群よりも悪く、その差は有意であった ($p < 0.0001$, Log Rank 法)。Cox Proportional Hazard Model では 1 秒率の上昇は Risk Factor として有意であった。

【考案】I 群と II 群間で生存曲線に有意差があるのは事実であるが、1 秒率を Risk factor と結論するのは短絡的であり、その前に疾患構成の相違による影響を検討する必要がある。本検討で 1 秒率の上昇が Risk factor となったのは、II 群に間質性肺炎や悪性腫瘍など予後が悪い症例の割合が高く、I 群は肺気腫が多いことが大きく関与している。肺結核後遺症の生存曲線、および危険因子の分析においても、同様であり、疾患構成の相違を考慮しない分析は誤った結論を導く危険が高い。

D-II-37

両側胸郭成形後に著明な左主気管支の狭窄をきたし、慢性呼吸不全の急性増悪時に NPPV を実施した肺結核後遺症例

○町田和子, 坪井知正, 田中剛, 川邊芳子, 長山直弘, 毛利昌史(国立療養所東京病院呼吸器科)

肺結核後遺症による呼吸不全の原因として胸部外科手術の影響による換気障害(拘束性障害及び閉塞性)があげられる。一方 NPPV (非侵襲的人工呼吸) は肺結核後遺症による換気不全の有効な治療法として注目されてきた。私たちは、両側胸郭成形後胸椎による圧迫により著明な左主気管支の狭窄をきたし、慢性呼吸不全の急性増悪時に NPPV を行った肺結核後遺症の 2 症例の検討を行った。症例 1) 68 歳、男。肺結核により '49 年、'54 年に左胸郭成形、'56 年右プロンベ除去胸成術をうけた。'92 年 3 月に食事時の呼吸困難を主訴に入院。気管支鏡、食道造影及び食道内視鏡、胸部 CT により、著明な左主気管支及び食道の圧排狭窄が認められた。'95 年 3 月気管支炎で入院後は、3-6 カ月毎の定期観察のみ。1997 年 12 月気管支炎にて入院、回復後本人希望により換気不全に対して NPPV を開始し改善が見られた。しかしその後気道感染を併発、気道攣縮症状が改善されず、発作的な呼吸困難と著しい低酸素血症を呈するようになった。NPPV の効果も一時的で気管挿管→気管切開、人工呼吸を行ったが、頻脈は改善せずウィーニング不能で両側肺炎のため死亡。症例 2) 66 歳、男。肺結核により '61 年左 S6 及び S1+2 区切後胸成、'87 年右胸成術をうけた。'93 年 9 月より在宅酸素療法開始。気管支炎による急性増悪で '94 年 4 月、7 月、12 月の 3 回入院。PaCO₂ 80mmHg 台のため、'95 年 4 月よりフラッターを用いた呼吸理学療法を施行、頭痛及び去痰困難の軽減により、PaCO₂ 70-80mmHg 台ながら増悪せず(独居)。'98 年 8 月気道感染後の急性増悪で入院 (pH 7.25, PCO₂ 118mmHg)。一時呼吸刺激薬が有効だったが、2 日後室内で転倒、著明な意識障害を呈した。肺炎を併発し、気管支鏡で左主気管支の著明な発赤腫脹と狭窄が認められた。そこで NPPV を開始し集中的な治療を行い順調に快復した。PaCO₂ も 50mmHg 台となり 2 ヵ月後退院し在宅人工呼吸を開始した。なお回復後気管支鏡及び胸部 CT により左主気管支の高度の圧排狭窄を確認した。

【結論】両側胸成術後の胸椎による左主気管支の高度の圧迫狭窄が、慢性呼吸不全の悪化に寄与し、NPPV は呼吸不全の急性期及び慢性期の治療に有効と思われた。

D-II-38

新しく記載された抗酸菌種のマウスに対する病原性について

○斎藤 肇 (広島県環境保健協会)、矢島幹久 (国療多磨全生園)

【目的】 AIDS 患者における *M. avium* 感染症は近年 AIDS 治療薬の進歩、rifabutin やニューマクロライドの予防投薬によって多少とも減少傾向にあるが、他方これ迄に記載をみなかった、ヒトに対する起病性を有する新しい抗酸菌種が相次いで報告されている。今回はこれらの菌種のマウスに対する病原性を明らかにしようとして以下の検討を行った。【方法】 供試マウス：BALB/c系マウス (6週齢、メス)。供試菌：I群菌 (*M. intermedium* DSMZ 44049)、II群菌 (*M. lentiflavum* ATCC 51985、*M. interjectum* ATCC 51457)、III群菌 (*M. genavense* ATCC 51233、*M. celatum* ATCC 51131、*M. branderi* ATCC 51788、*M. conspicuum* DSMZ 6333) の他に対照菌として *M. intracellulare* N-260 の 8 菌株を用いた。接種菌：Middlebrook 7H9 培地中 37°C、7日培養菌を OD₆₄₀ ≒ 0.2 に調整し、その 0.1ml (10⁶ CFU) 宛をマウス (各菌株 5匹) の尾静脈内に接種した。観察・検討事項：菌接種 1日目および 8週後にマウスを屠殺し、内臓の肉眼的・病理組織学的観察、肺および脾内の菌の定量還元培養を行った。【結果】 肉眼的所見：対照菌株 *M. intracellulare* 接種マウスでは肺に多数の小結核様結節と顕著な脾腫がみられたが、他菌株では *M. genavense* および *M. branderi* において軽度の脾腫がみられたにすぎなかった。還元 CFU：肺および脾から高い logCFU 値がえられたのは *M. intracellulare* (5.90, 7.54)、*M. celatum* (5.01, 6.00)、*M. genavense* (4.35, 7.15)、*M. branderi* (4.09, 6.33) であり、次いで *M. conspicuum* (3.11, 5.10)、*M. intermedium* (2.26, 4.19)、*M. lentiflavum* (1.70, 3.91)、*M. interjectum* (1.43, 2.93) であった。病理組織学的所見：肺：*M. intracellulare* 接種マウスに多数の菌を含む肉芽腫がみられた。脾：*M. intracellulare*、*M. celatum*、*M. genavense*、*M. branderi* および *M. conspicuum* 各接種マウスでは主に赤脾髄の洞と髄索に、マクロファージ貪食菌を含む肉芽腫とその周辺にランゲルハンス型巨細胞がみられた。【考察・結論】 新しく記載された遅発抗酸菌 7 菌種中、III群所属の *M. celatum*、*M. genavense* および *M. branderi* は比較的強い病原性を有するものと思われたが、それでも *M. intracellulare* (N-260 株) に比べると弱いものであった。

D-II-39

MPB64-イムノクロマトグラフィーを用いる結核菌と非結核性抗酸菌の迅速鑑別

○阿部千代治、平野和重 (結核予防会結研)、富山哲雄 (富山研)、近藤英彦 (合同酒精)、難波靖治 (タウズ)

【目的】 結核の対策をするうえで、分離された抗酸菌が結核菌か非結核性抗酸菌かを分けることは重要である。そのための簡便法として PNB 培地上の発育試験またはナイアシン試験が多くの施設で用いられてきた。しかしこれのみによる検査では誤同定を導く恐れがある。MPB64 は結核菌群に属する抗酸菌により分泌されるタンパク質である。これまでに、MPB64 に対するモノクローナル抗体を用いたイムノクロマトグラフィーは結核菌と非結核性抗酸菌の間の鑑別に有効であることを報告した。今回は液体培地で分離された抗酸菌の迅速鑑別について検討した。

【材料と方法】 この試薬は、2種の抗-MPB64モノクローナル抗体 (MPB64 mAb) を用いたキットである。ニトロセルロース膜の一端に金コロイド感作MPB64 mAb を吸着させ、2cm 上方にはエピトープの異なるmAb を固定してある。乾燥後この膜をカセットに埋め込み簡易キットとして作製した。固形培地培養菌からのサンプルの調製に、0.1%にTween 80を含むリン酸緩衝液とガラスビーズを用いた。サンプルの100 μl をカセットのウェルに滴下し、10分後に発現する赤褐色の沈降線を観察した。患者材料として主に喀痰を用いた。喀痰に少なくとも2倍量のNALC-NaOH 前処理液を加え処理後MGITとMB-REDOXシステムで培養した。陽性のサンプルはチール・ネールゼン染色で確認後、100 μl を本試験に供した。分離菌の鑑別同定はアキュプローブ結核菌群鑑別キットとDDH マイコバクテリアで行った。

【結果と考察】 小川培地培養菌で、アキュプローブ結核菌群およびナイアシン試験と本法の特異性を比較した。アキュプローブ結核菌群陽性53株と陰性53株は本法で正確に鑑別できた。また結核菌と非結核性抗酸菌の混合培養(3本)からも本法とアキュプローブで結核菌を同定できたがナイアシン試験は陰性であった。さらにナイアシン試験陽性の非結核性抗酸菌も1株みられた。液体培養で陽性のシグナルを示した時点で試験した。他の方法で結核菌群と鑑別された34培養はすべて陽性であった。このイムノクロマトグラフィーは特異的であり、しかも簡便で迅速な方法なので臨床検査に適した鑑別同定法と言える。試験は続行中である。

D-II-40

結核菌のアデノシ三リン酸(ATP)測定による迅速薬剤感受性試験法の検討(第II報)―既存法との相関性について

○山崎利雄^{1,2},佐藤直樹⁴,芳賀伸治¹,小林和夫²,柏原嘉子²,田村俊秀³,山下研也⁴,岡沢 豊⁴,丹野和信⁴,¹国立感染症研・細菌,²同・ハシ病研究センター,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の主な課題には、正確性と迅速性がある。この課題を解決する方法として昨年、生物発光によるATP測定を薬剤感受性試験に応用した方法(以下ATP法)が、数値化による客観的判定が可能で、試験期間の短縮ができることを報告した。今回われわれは、ATP法の更なる精度の向上を目的に、方法の改良をおこなったので報告する。【方法】操作方法:①前培養にMiddlebrook 7H9 broth(以下7H9 broth)を採用し、均一で新鮮な培養菌液(37日培養)を作成。②菌浮遊菌液をMcFarland # 0.5に調整し、これを薬剤不含有及び薬剤(INH, RFP, EB, SM, KM)含有7H9 broth 5 mlに100 μ l接種。③37 $^{\circ}$ C通常大気中で培養。④培養菌液100 μ lに前処理剤50 μ lを添加後、室温30分放置。⑤抽出試薬50 μ lを添加、ATP抽出(100 $^{\circ}$ C 3分)、氷冷・遠心分離。上清100 μ lに25mM HEPES緩衝液100 μ lとルシフェリン・リポソーム100 μ lを加え、直ちにルシメーターにて発光量(RLU)を測定した。判定方法:薬剤含有培地菌液のRLU値を薬剤不含有培地菌液のRLU値で割った値(RLU ratio)を算出し、感性及び耐性を判定した。使用菌株:精度管理用として結核菌ATCC株6株を、更に臨床分離株65株を用いた。比較参照法:NCCLS M24-T(Agar Proportion Method), MGIT法,微量液体希釈法によるMIC測定法(以下MIC法),ピットス・クルト法との比較を行った。【結果と考察】改良したATP法で、ATCC参照菌株6株を用いた精度管理試験で、高い再現性が得られた。また、これまでEBで、既存法で感性、ATP法で耐性と判定される、いわゆるATP法の偽耐性が問題であったが、今回、前処理剤を添加することで、解消することが出来た。臨床分離株65株を用いたATP法と各参照法との最終判定比較では、NCCLS M24-T 92.3%, MGIT法 96.9%, MIC法 92.3%, ピットス・クルト法 86.2%の一致が得られ、高い相関性であった。また、ATP法の判定までに要する日数は35日間と時間短縮も可能となった。【結論】改良したATP測定法による結核菌薬剤感受性試験法は、再現性に優れ、しかも極めて迅速性が高いことから、有用な検査法である。

D-II-41

活動性結核に合併する頭蓋内結核腫の臨床的検討

○矢守貞昭、高木憲生、山本智子、横山敏之(国立療養所中部病院呼吸器科)、飯沼由嗣(名古屋大学検査部)、長谷川好規(同第一内科)、下方 薫(同予防医療部)

【目的】80年代のCTの普及により、結核に頭蓋内結核腫を合併する症例が少なからず存在することが明らかになってきている。今回我々はMRIにて確認し得た活動性結核に合併する頭蓋内結核腫6例を経験したので報告する。

【対象と方法】当院にMRIが導入された平成7年9月から10年8月までに当院で治療した結核患者のうち、頭蓋内結核腫を合併した患者6例を対象とし、患者背景、合併症、診断、治療、予後等につき臨床的検討を加えた。

【結果】症例は男性2名、女性4名で平均年齢は45.8 \pm 17.0歳、入院日数は174.2 \pm 71.4日であった。主訴は発熱が4例、腰痛が1例、複視が1例であった。意識障害が1例、見当識障害が2例にみられた。初発症状から確定診断までに31.0 \pm 19.3日かかった。胸部レ線5人は粟粒影を示していたが、1例は浸潤影のみであった。全例咯痰より結核菌が培養陽性で、薬剤耐性は認められなかった。合併症として髄膜炎が4例、胸膜炎が1例、脊椎カリエスが1例みられた。髄膜炎4例中2例には眼底所見が認められた。また4例に脊髄穿刺が行われたが全例に脊髄液の細胞数の増加が認められるも、培養が陽性は1例のみであった。全例に造影剤Gd-DTPAを使用し、脳MRIを経時的に施行した。MRI上脳結核腫は多発し、大きなものは周囲に浮腫を伴っていた。結核治療中にもかかわらず、結核腫が悪化するparadoxical expansionが3例に認められた。4例がHRES+PZA, 1例がHRES, 1例がHRE+PZAで治療された。翌々月までに排菌は停止し、経過とともに頭蓋内結核腫も縮小傾向、消失が認められ、全例予後は良好であった。治療期間は366.0 \pm 82.8日であり、通常の肺結核の治療より長期化していた。

【考察】Gd-DTPA造影によるMRIにて多発する頭蓋内結核腫を鮮明に描出できた。経時的な観察により結核治療中にもかかわらず、一過性に結核腫が悪化するparadoxical expansionが画像上確認できた。

D-II-42

当センターにおける最近の多発性脳結核腫

○小林信之・豊田恵美子・高原 誠・吉澤篤人・川名明彦・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]脳結核腫は稀な疾患とされているが、最近ではMRIなどの画像診断の進歩によりその発見頻度は増加していると思われる。当センターでも脳結核症例は最近増えており、その臨床的特徴について考察する。[方法]平成10年8月までの4年間に当センターに入院した結核患者1228例のうち、多発性の脳結核腫は8例にみられ、そのうち評価可能な6例を対象として、患者背景、髄液所見、画像所見、治療経過を中心に検討した。[結果]男性5例、女性1例で、平均年齢は41歳(27~71歳)。基礎疾患のあるものは4例(胃切除後、AIDS、てんかん、SLEが各1例)で、無しは2例。肺病変は粟粒結核が5例、活動性肺結核が1例で、6例中2例は排菌陰性。他臓器結核(リンパ節、尿路生殖器、胸壁膿瘍、膿胸)は4例でみられた。髄膜炎を伴った2例では神経所見がみられたが、他の4例は粟粒結核のスクリーニングなどで脳結核腫が発見された。髄液所見では髄膜炎のある2例のみ細胞数(リンパ球優位)の増加、蛋白、ADAの上昇がみられたが、他の4例は異常所見なし。塗抹、培養、PCRはいずれも陰性。画像では脳結核腫は造影で均一またはリング状の結節として描出されたが、一般にCTよりもMRIで鮮明であった。病変の直径は2~15mm、数は10~145で、大脳、小脳、脳幹に分布し、しばしば周囲に浮腫を認めた。治療開始前に脳結核腫が診断されたのは1例のみで、他の5例はいずれも治療開始後に脳結核腫が発見された。1例は治療2カ月後に新たに脳結核腫が出現し、他の2例では治療中に腫瘤は一時増大傾向を示した。治療はHREZまたはHREを継続し、髄膜炎の症例ではステロイドを併用投与した。経過は良好で、いずれも後遺症は残していない。[考察]脳結核腫の特徴は、しばしば治療開始後に出現または増大することであるが、その機序は明らかでない。治療開始後に頸部リンパ節結核の腫大や皮下膿瘍、膿胸などの肺外結核の悪化が3例にみられたことは興味深い。[結論]神経症状、髄液異常がなくてもMRIで脳結核腫が発見されることがあり、とくに粟粒結核ではその合併頻度は高いと推察される。

D-II-43

当院で経験したリンパ節結核の検討

○大湾勤子、久場睦夫、仲宗根恵俊、宮城茂、比嘉陽子、宮城啓、源河圭一郎、
(国立療養所沖繩病院)

今回我々は、当院において経験したリンパ節結核症例について検討を行ったので報告する。

対象は平成7年3月から平成10年8月までに当院で経験したリンパ節結核症例8例である。年齢は20歳~81歳(平均52歳)、男性2例、女性6例。受診時の主訴は、発熱5例、体重減少3例、リンパ節腫大3例であった。結核の家族歴を有するもの2例、本人の既往歴有り1例であった。基礎疾患は脳血管障害1例、慢性関節リウマチ1例、高血圧1例であった。ツベルクリン反応は施行された7例全例が陽性。罹患部位は右頸部リンパ節5例(右頸部のみ3例、右腋窩併発1例、縦隔併発1例)、左腋窩リンパ節1例、縦隔リンパ節1例、左右頸部+腋窩+縦隔リンパ節1例。肺結核合併例は5例であった。診断は、7例が生検もしくは穿刺吸引による抗酸菌染色陽性により診断された。このうち1例は胸腔鏡が施行された。一般検査では、血沈亢進、CRP陽性等の炎症所見が認められたが白血球増多は認めなかった。治療は、4剤ないし3剤で開始されているが、経過中病勢の変化のないもの、または再発を繰り返す2例に関しては最長3.5年の治療を継続している。

リンパ節結核は不明熱、体重減少を主訴に受診される疾患の中で今なお念頭に入れておくべきで、積極的な検体採取が必要である。再発例もあるため十分な経過観察が必要と思われた。

D-II-44

他疾患加療中および精査入院中に
肺結核を診断された11例の検討

○宮下 義啓、高田 若菜、
山本 夏男（山梨県立中央病院）

〔目的〕近年、肺結核の院内発症および院内感染対策が問題となっている。患者間感染および医療従事者への感染事故を防ぐ立場からも肺結核症の早期診断が望まれる。今回、我々は入院前に肺結核症を疑われず、入院後の精査にて肺結核症が診断された症例についての診断過程の問題点について検討する。

〔方法〕平成9年4月—平成10年10月に当院にて入院精査加療中に肺結核症と診断され、後日隔離病棟へ転室した症例を対象とした。入院時の症状、基礎疾患、診断までの期間、排菌量等について検討する。

〔結果〕11例の内訳は男性9名、女性2名。年齢は37才—84才で平均64才。基礎疾患では悪性腫瘍治療中の症例が5例、糖尿病合併症例2例、他科にて発熱および他疾患精査中に胸部異常影に気づかれた症例5例。他疾患にて他科精査中の症例はいずれも呼吸器内科にコンサルテーション前には肺結核症を疑われていなかった。また、悪性腫瘍5例のうち、3例は肺癌治療中の排菌確認症例でいずれも肺結核の合併を疑われていなかった。

〔考察〕入院中に肺結核を診断される症例の多くが呼吸器科入院以外の診療中に多く、一方、呼吸器科入院中の症例では高齢者肺癌治療中に肺結核を診断されていた。このような状況を踏まえ内科以外の診療科にも注意を促すことは院内感染対策上必要と考えられた。

D-II-45

外科手術後とRA治療後のいわゆる免疫抑制状態
で発症した肺結核症の臨床的検討

○谷口清英 国立療養所高松病院外科
大西隆行 国立療養所高松病院呼吸器科

〔目的〕

結核のハイリスクグループとしては、①高齢者、②排菌患者との接触者、③ツ反自然陽転例、④結核既感染者、⑤免疫抑制につながる病気や薬剤に関係ある人、⑥健康診断からもれがちな集団、⑦医療従事者等があげられている。これらのうち、⑤の免疫抑制状態での肺結核発症例について、日常臨床で比較的遭遇頻度が多いと考えられる外科手術後発症例とRA(慢性関節リウマチ)治療後発症例とに関する検討をおこなった。

〔対象〕

1992年1月から1998年9月にまでに入院した結核要医療患者616名中、術後発症例は12例(2%)で、その内訳は消化器外科術後6例、胸部外科術後3例、脳外科術後2例、泌尿器科術後1例であった。RA治療後は5例(0.8%)であった。

〔結果〕

外科手術では、術直後から1年以内の間での発症がほとんどであり、RA免疫抑制剤治療でも治療直後からの肺結核罹患が認められた。

〔考察〕

最近まで漸減してきていた結核新登録患者数は再び増加に転じてきている。高齢者発症例の増加がその大きな誘因とされているが、この背景には、近年の新術式の採用や癌化学療法でのinduction therapy、あるいはRAに対する強力な免疫抑制療法等の開発が深く関与していると思われる。

〔結論〕

外科手術はその拡大・縮小いずれかの手術療法に関わりなく術後の免疫抑制状態を発生させる点で、またRA治療は抗炎症治療そのものが免疫抑制状態を発生させる点で、肺結核が治療後の合併症の一つのとなりうることを考慮して治療計画を検討すべきであると考えられた。

D-Ⅱ-46

抗酸菌塗抹偽陽性例の検討

○立田秀生、杉原栄一郎、赤羽真木子、坪井知正、田村厚久、永井英明、長山直弘、赤川志のぶ、川辺芳子、倉島篤行、町田和子、佐藤紘二、四元秀毅、毛利昌史(国立療養所東京病院)

【目的】結核患者の年間発生数が増加に転じ、肺結核に対する社会の関心が高まるに伴い、一般病院から抗酸菌塗抹陽性として当院で紹介される患者は増加している。ところが、当院での塗抹および培養検査や気管支鏡検査で抗酸菌陰性と判定される例を時々経験する。今回、最近5年間に当院で経験した抗酸菌塗抹偽陽性例について検討した。

【対象と方法】抗酸菌塗抹陽性として紹介されたが当院での塗抹および培養陰性であった症例を最近5年間に当院結核病棟に入院した患者群より見だし、検討した。

【結果】抗酸菌塗抹偽陽性例は95例で全入院患者の3%であった。内訳は男性79例、女性16例、平均年齢57歳であった。検体の内訳は、喀痰92例、気管支洗浄液3例であった。塗抹号数はI~V号であった。染色法は確認しえた範囲では蛍光法が大半を占め、チールニールセン法は2例のみであった。最終診断は、異常なし、肺気腫、肺真菌症、サルコイドーシス、肺癌、肺膿瘍、陳旧性肺結核、細菌性肺炎、器質性肺炎、肺化膿症、気管支拡張症、ウイルス性肺炎、マイコプラズマ肺炎、膿胸などであった。塗抹偽陽性の原因が明らかに特定できたのは1例のみで、土壌を濾過した水を健康水として禁煙目的に紙巻きタバコに噴霧し喫煙した結果、水中の非定型抗酸菌が咽喉頭に付着し、喀痰抗酸菌検査で塗抹陽性と判定されたと思われたものであった。診断が確定するまで抗結核薬治療開始を見送った例が大半であった。

【考察】抗酸菌塗抹偽陽性例は決して稀ではない。原因として、一般病院においては抗酸菌塗抹検体の鏡検に不慣れであることや、検体採取時のcontaminationなどが考えられた。抗酸菌塗抹陽性として紹介されても、画像上ほぼ正常であったり、抗酸菌感染症としては非典型的と思われる症例においては、安易に抗結核薬投与を開始せずに積極的に気管支鏡検査を含めた精査を行って診断を確定し、不要な結核治療を避けるべきと考えられた。

D-Ⅱ-47

最近の学生結核の検討

○柏木秀雄、高橋好夫、山上知也、(国療明星病院内科)

目的：若年層の結核罹患率は減少したが、最近、学生、生徒の結核集団発生が問題になっている。当科で取り扱った学生結核の病態を解析した。

方法：(1) 対象、平成元年~10年迄に治療した13例(男9例、女4、15~29才)で、大学生6名、高校生2、浪人生2、留学生2、中学生1である。(2) 病態解析、発病因子、病型と転帰、免疫能、肺機能を検討した。

結果、(1) 病型、Ⅱ型8例、Ⅲ型4、PⅠ1、重症1例、中等症3、軽症9。(2) 菌検索、塗抹陽性6(46.1%) AM1、培養陽性6 AM1。(3) 受診遅延、患者側5例(38.4%)、医療側1、双方1。(4) 受診動機、有症状8例(69.2%)、検診5、(5) 発病因子、過労7(53.8%)、栄養不足3。(6) 臨床検査、末血リンパ球<1300、4例、PPD皮内反応陰性~弱陽性5例(41.7%)、末血T細胞<70%、2例、VC<80%、3例、PaO₂<80 Torr、3例(7) 転帰、治癒11例(84.6%)、軽快2、(9) 特殊例、25才、男、医学生、X線異常なし。BFS、左主気管支発赤(+)痰 M. tbc. (+ PCR法)。RFP、PZAにて肝炎併発、INH、SMにて治癒。本例の実習グループ8例のうち4例に感染像がみられた。15才、女子中学生、bⅡ₂、痰培養(+), INH、RFP、SMにて治癒。本例の属するクラブ部員にPPD皮内反応強陽性が60%を越えた。

考察：19才以下の若年層ではPPD皮内反応の陽性者が10%以下であり、結核感染の危険性が高くなると推定される。X線検査が、小、中学、高校1年時に限定されているので、発病時の早期発見が遅延している。

結論：学生結核例では集検の未受診、受診遅延がみられ、生活や食事の不規則、過労が発病因子となっているが、転帰は良好であった。

D-Ⅱ-48

当院における在日外国人結核患者の現況

○立石欣司、来栖博、石井光、桑田裕美、松本卓子
小野完二、入江利明、中島秀嗣、佐治正勝、岡田和久
(国立療養所東宇都宮病院)

【目的】近年在日外国人の増加に伴い、当院を受診する外国人結核患者数も増えてきている。しかし生活習慣、言語、生活環境の違いなどから治療はかならずしも奏功しているとは言いがたい。そこで我々は各患者の背景、治療経過を調査することによって、その原因について検討した。

【対象】平成7年4月1日より平成10年10月31日までに当院に入院した患者31名、内男性15名、女性16名を対象とした。各対象は喀痰塗沫培養検査、レントゲン検査、ツベルクリン検査などから結核と診断された。

【方法】各対象について年齢、国籍、職業、胸部レントゲン写真学会分類、初発症状、初発症状出現より受診までの期間、初診時Gaffky号数、副作用、治療内容及び経過、薬剤耐性、入院日数、退院後経過などを調査した。

【結果】入院患者数は平成7年度は4名、平成8年度は5名、平成9年度は15名、平成10年度は7名であった。平均年齢は31.7±8.1歳、国籍はペルー11名、韓国11名、タイ4名、フィリピン4名、パキスタン1名であった。職業は工具作業員は8名、主婦8名、接客業5名、無職4名、フリーター3名、会社員1名、牧師1名、学生1名であった。レントゲン像は、空洞20名、浸潤影7名、胸水3名、陰影無しが1名であった。治療完了例は23名、中断例は8名で、中断理由は全例が自己退院であった。退院後経過としては、管理区分C2に達した例は8名でそれ以外の患者は、退院後行方不明になったり、外来受診を中断した例であった。

【考察】在日外国人の多くは経済的に逼迫している場合が多く、そのため受診しなかったり、退院したら外来を受診しないという例が多数みられたが、患者とよくコミュニケーションをとり、結核に対する正しい知識を啓蒙してゆけばそのような例も減少していくのではと思われた。

D-Ⅱ-49

気管支鏡によりポリープ形成を観察した気管支結核の1歳幼児例

鹿児島大学医学部小児科
西 順一郎、吉永正夫

【序】気管支鏡による気管支結核の観察は成人では比較的頻繁に行われているが、乳幼児での有用性は必ずしも十分普及していない。私たちは肺結核の治療中に、結核性の気管内ポリープにより気管支狭窄が進行した幼児例を経験し、気管支鏡によりその経過を観察し得たので報告する。

【症例】1歳7か月男児。主訴は縦隔腫瘍と右上葉無気肺。BCG未接種。平成8年5月咳嗽出現しA病院受診し抗生剤内服にて軽快。同年7月発熱と咳嗽再び出現し、右上肺野に無気肺像を認め急性肺炎の診断で同院入院。抗生剤静注で7月末軽快退院するも、右上肺野の無気肺像が残存。9月画像検査にて縦隔腫瘍を疑われ、10月16日当院小児外科にて、胸腔鏡下に縦隔腫瘍を生検。気管支鏡で右上葉B3の閉塞を確認。組織診で結核を疑われ当科転科。白血球10,500/mm³、赤沈10mm/h、CRP0.4mg/dl。ツ反は中等度陽性。摘出標本の結核菌PCR陽性、培養で結核菌を検出した。INHとRFP開始。治療開始約1か月から胸写で上肺野陰影が増強、咳嗽も出現し、炎症反応も軽度亢進したため、SM筋注を併用。胸部CT上陰影の増強あるため、気管支狭窄を疑い、12月気管支鏡施行。右上葉気管支から右主気管支にかけて黄白色のポリープが突出していた。一部を剥離し、吸引除去。組織学的に抗酸菌を認めた。その後SM併用を継続し、平成9年1月末再度気管支鏡施行。ポリープは消失。B3のみ閉塞が残存していた。その後症状、炎症反応軽快し、同年3月退院。INHとRFPを同年10月まで内服、画像上S3の無気肺を軽度残すのみで再発を見ていない。

【考案】本症例では2回目の気管支鏡にて気管支内のポリープ形成を認め気管支結核と診断した。おそらく縦隔結核性リンパ節炎の気管支壁への浸潤によるものと考えられた。乳幼児は気管支内腔が狭いため、気管支内腫瘍形成により容易に狭窄や完全閉塞をきたしやすく早期診断が重要と思われる。本症例では放置していれば右主気管支の完全閉塞が予想され、気管支鏡による観察が有用であった。乳幼児においても無気肺などの気管支狭窄が疑われる例では積極的な気管支鏡による観察が必要と考えられる。(気管支鏡を施行いただいた当院小児外科野口啓幸先生に感謝いたします)