

〈要望課題〉

演題番号：1 ～ 40

	演題番号
保健所診査会の役割	1 ～ 3
服薬指導	4 ～ 8
院内感染対策 1 ～ 4	9 ～ 26
肺外結核	27 ～ 31
多剤耐性結核 1 ～ 3	32 ～ 40

1

医療経済的観点からみた多剤耐性結核と初回治療結核

○佐藤 紘二 (国立療養所熊本南病院内科)

〔目的〕医療資源の枯渇化が問題になっている。結核医療における34条或いは35条による治療でも同様である。そこで多剤耐性結核と初回治療結核の費用面について公費負担をも絡めて検討した。〔対象と方法〕典型的な多剤耐性結核患者と初回治療結核患者の中から無作為に各1名づつを抽出し、その患者背景と共に医療費の観点から検討した。〔結果〕初回治療の症例は、感受性菌のためか入院後1ヶ月で排菌陰性となり約3ヶ月で退院し外来治療となっていた。即ち、35条から34条へ3ヶ月で移行し6ヶ月で治療終了となっている。これに対し多剤耐性結核患者では、入院3ヶ月後も排菌が止まらず、その時点でINH, RFP, SM, KMに完全耐性でEBに不完全耐性であることが判明し、主治医はTH, EB, PASに抗結核薬を変更している。しかし、その後も排菌は持続し延々と17回も35条申請が繰り返し提出されている。即ち、感受性菌の初回治療患者に比し多剤耐性結核患者の治療には、いかに多くの費用が掛っているかがわかる。入院結核患者で算定されているものとしては、主なものとして入院診療計画加算料、結核医療費公費負担申請書料、入院時医学管理料、結核患者看護料、入院環境料、諸種の医学的検査費用、薬剤費などがある。結核医療に要する一般的治療経費だけでもかなりの費用がかかっていることが分かる。今回の初回治療患者は6ヶ月で治療が終了しているが、多剤耐性結核患者では、何時終わるとも分からない治療が延々と続けられており、一人当りの医療費は大きなものとなっている。さらに多剤耐性結核になると、現在抗結核剤として認可されていないニューキノロン剤が使われており、更なる薬剤費がかかることになる。これらの費用を試算したところ多剤耐性結核の治療には、一人当り非常に高額な費用を費やしていることが判明した。〔結論〕一人の多剤耐性結核患者の治療には感受性菌結核患者治療費の数十人分を要している。従って、医療経済の効率上、多剤耐性結核患者を作らないことが非常に重要である。

2

保健所結核診査協議会の役割に関する一考察

○谷口清英・坪田典之・大西隆行
(国立療養所高松病院・結核診査協議会委員)

〔緒言〕平成11年4月14日、「新時代の結核研究と対策について—1999年—」と題する日本結核病学会予防委員会報告が上梓された。その中の結核管理の章では、保健所と結核診査協議会(以下、診査会)について今後のあり方の提言がなされている。

〔目的〕診査会の役割と活性化について検討することを目的とした。

〔対象〕香川県には現在、高松市保健所をはじめとして香川県大内保健所、中部保健所、坂出保健所、土庄保健所、丸亀保健所、琴平保健所、観音寺保健所が設置されている。これらの管轄保健所にある診査会を対象とした。

〔方法〕各診査会での結核予防法公費負担申請の現状を総括した。結核予防法第34条、第35条申請にかかる診査結果の推移をまとめた。

〔結果〕最近の結核罹患率上昇に併せて、当然のことながら診査件数の増加がみられる。申請承認期間が標準6カ月のものから3カ月等に短縮された場合もみられた。

〔考察〕香川県大内保健所、香川県中部保健所、高松市保健所の診査会委員に当院からスタッフが委嘱されているため、香川県東部地域の結核診療と当院での結核医療は密接に関連している。さらに香川県西部地域においても、各診査会の臨床呼吸器専門委員とのネットワークを通じ連携している。診査会の活性化の方法として、診査時に申請書添付の胸部単純写真読影に加えて、近年各医療機関でもルーチン検査となった感ある胸部CT画像を併行読影し病型分類の正確を期するなど結核臨床の現場を診査協議会にフィードバックする試みなどを通じ、地域の結核対策を推進する保健所のシンクタンク的な役割を持たせるなどの試みや、各診査会独自の意見書添付などの工夫がみられる。

〔結語〕診査会と結核専門病院との有機的な連携の再構築が重要になるものと考えられる。

結核診査協議会の統合による機能強化

○白井千香・樋口純子・平岡恭典・高林弘の・
片上祐子・高橋進吾・坪井修平（神戸市保健所）

〔目的〕神戸市の9保健所が統合され、平成10年4月より1保健所9区保健部・保健センター体制となった。それに伴い結核診査協議会も統合され、市全体の公費負担申請を神戸市保健所で一括して審議している。統合により結核の診断や治療等における診査会の指導的役割が一層強化されたので、神戸市の診査会の現状と結核対策における効果について報告する。

〔方法〕1保健所に統合後の平成10～11年に開催された結核診査協議会の実施状況および統計値を、統合前（9保健所体制）の平成9年までと比較した。

〔結果〕統合後、診査会は毎週開催し、委員は保健所長と学識経験者以外に3人の医師会員で構成されている。処理件数が多いので前日に準備会を行って診査の円滑化を図っている。統合前から統合後への変化を→で表した。年間開催数（180→49回）、1回の平均診査件数（11→45）、所要時間（50分/隔週→70分/毎週）、委員数（45→5）、罹患率（65→56）、有病率（85→74）、PZA使用率（50→60%）、不合格件数（0→2/月→6/月）。〔考察と結論〕統合の効果として、①罹患率や有病率が減少し、PZA使用率が増え、不活動例の治療等に対する不合格件数が約3倍になり、標準的な医療が行われるようになった。②審査基準が一定化し、医療機関との連絡調整がしやすくなった。統合前は申請書の記載内容の確認や主治医への連絡は、区毎にばらつきがみられたが、統合後は電話やFAXで速やかに連絡を取りあい迅速な事務処理に努めている。更に診査会の意見や主治医との連絡内容を各区の担当保健婦に伝達し、患者管理の徹底と医師連絡の円滑化につなげている。課題は専門医の継続した確保や、各区の患者管理と保健所のサーベイランス情報が、未だリアルタイムに連動しにくいことである。医療機関における結核医療の経験が少なくなっている現在、結核診査協議会は医療機関に対して専門的相談指導の役割を担う必要性が高まってきた。今後の機能強化により一層の適正医療の推進が期待できる。

東京都台東・荒川区に於ける“DOTS”患者の看護

○羽鳥きよ・片山透・今村昌耕（結核予防会渋谷診療所城北分室）

〔目的並びに方法〕台東区・荒川区には日雇労働者の集団地帯がある。我々は東京都衛生局医療福祉部結核感染症課の委託事業として、他病院で治療により排菌陰性化したこの地域の結核患者を対象とし、東京都城北福祉センター健康相談室で3人の看護婦が交代で毎日面接の上、その場で服薬させて治療を完結させる方式を平成9年11月から試行した。それ以来2年半にわたる成績を、看護面について発表する。

また当健康相談室で要医療と診断し、福祉事務所を経由して入院した関連病院を、我々看護婦が分担して定期的に訪問した。各病院との連携を図り、患者との信頼を築き、情報を入手することが目的である。

〔結果〕平成9年11月から最初の1年間には8名がDOTSを開始し、そのうち治療完了は4名、残りは再入院2名、中途脱落2名であった。更に次の1年間の治療開始は15名で、全て治療完了または完了予定である。但し上記前年度の再入院1名がDOTSに戻ったが、この患者は後に脱落した。総会時にはその後の追加症例を含め報告する。

DOTS開始に至った患者の導入経路の内訳は、看護婦訪問が与っている者8名、飲酒による強制退院後に福祉事務所に相談して紹介された者4名、同じく自己退院後に福祉事務所を経由して来た者6名、病院を軽快退院後に治療完了のためDOTSを選択して入室したもの6名である。

〔考察並びに結論〕脱落者は上記の如く3名で、治療を途中で放棄した理由としては、飲酒による通院放棄2名、治療に理解と意欲を持たせられなかった者1名であった。またこれらの患者に接するに当たっては、その立場と心情を理解して接することが大切であり、アルコール嗜癖の者も多い。DOTSの治療成績向上には、関連医療機関、福祉事務所、保健所との強い協力と連携を必要とする。

東京都台東・荒川区に於ける“DOTS”患者の病態

○今村昌耕・片山 透（結核予防会渋谷診療所城北分室）、真田 仁（結核予防会渋谷診療所）、桜山豊夫（東京都衛生局医療計画部医務指導課）
松木一雅（同衛生局医療福祉部結核感染症課）

【目的】中等症以上の肺結核罹患者の発見が多く、また治療中断者の多い日雇労働者が起居している、いわゆる山谷地区の結核対策として、東京都城北福祉センター健康相談室に結核予防会渋谷診療所城北分室を置き、長年結核相談を行ってきた。そして平成9年11月からは都の結核対策の一環として、所謂DOTS方式の治療を始めた。対象となった患者数はまだ30人に満たないが、一応の果を挙げている。

【方法】当健康相談室は自己の住居を持たない労働者の密集地区にあるので、排菌陽性の患者は担当できない。従って要治療の患者を発見した場合には、先ず福祉事務所を通していずれかの結核病院に入院させる。50歳以上の患者が多く、合併症を抱えている場合や治療に伴う副作用等も考慮すれば、好ましい方法と考える。今日の標準治療の完了前に排菌陰性化した患者や、何らかの理由で入院継続が不可能となった患者に、保健所、福祉事務所と密接に連携して、入院していた医療機関から引き継いで当健康相談室に於いて残り期間の治療を行っている。

【結果】平成9年11月から最初の1年間にDOTSを開始したのは8名で、そのうち治療完了は5名、次の1年間の治療開始は15名（再入院後再びDOTSの1名。Ⅱ₂ → Ⅲ₁を除く）で、全て治療完了・完了予定である。入院治療開始時の学会分類は、I型が1名、II型が9名（PI合併2名）、III型12名、PIのみ1名、広がりの1は6名、2は9名、3が7名であった。治療に関連ある合併症としては、慢性肝炎乃至肝硬変4名、糖尿病3名、高血圧3名、精神神経科治療中の者1名、結腸癌手術後1名、未治療梅毒1名で、合併症が多い。23名の“DOTS”に移行後の使用薬剤はHR12名、HRE 6名、その他HRE→HR、HRE→HT・PAs、HRS、HREP、HE各1名である。

【考察並びに結論】経済的並びに性格的事情から外来通院が困難な患者の肺結核治療にはDOTSは有効な手段であろう。これには関連医療機関のみならず、福祉事務所と保健所との強い協力を必要とする。

医療施設でのDOTの試み

○豊田恵美子・放生雅章・山内康宏・吉澤篤人・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】WHOは結核コントロールの戦略としてDOTを掲げ、実際にニューヨーク市の経験、中国その他の途上国での実績は現在の結核の状況を改善する手段であることを示している。日常診療上で服薬コンプライアンス不良患者にしばしば遭遇し、その治療を成功させ薬剤耐性化を防止するため監視下での服薬を試みた。【結果】（症例1）45才男性、住所不定、初回治療、bII3 および腸結核、塗末G10号で3剤による6ヶ月入院治療後、外来週2回外来通院時に担当医によるいわゆるDOTを6ヶ月間行い治療を終了した。（症例2）52才男性、アルコール依存症、5年前から医療機関を転々とし、治療中断回数以上、胸椎カリエス・流注膿瘍を合併し、当センターで手術、治療継続中に飲酒にて脱落し1ヶ月後に流注膿瘍にて再び4剤で治療再開して退院後は外来担当医による1週1回のDOTから区福祉科での週5回DOTへ連携され継続中。（症例3）64才女性・主婦・2年前より4施設にて入院及び外来通院し通算18ヶ月の3剤治療を継続中に当センター耳鼻科へ受診し検査で塗末4号（培養+）を検出し入院となった。本人は結核という認識が薄く、副作用を恐れて服薬はしったりしなかったりしていたことが判明し、入院時より担当ナースによる連日DOT（4剤）を開始した。（症例4）39才男性 検診発見rIII、培養陽性；耐性なし、HRで外来治療されていたが3ヶ月目より陰影悪化、6ヶ月目塗末G6号にて入院となった。入院時よりDOT（5剤）としたが、Hが耐性となっていた。（症例5）31才女性、妊娠中に結核を合併、4剤治療を開始したが菌陰性化が遅延しその原因は不明で、途中からではあったが入院中にDOTによる内服を行った。（その他入院DOT数例）【考察】日本でもDOTへの取り組みが始まりつつあるがまだ一般的ではなく、実施については医療関係者間でも抵抗感や戸惑いが拭いきれない。一方服薬の不確実性は外来治療は無論のこと、入院中にも処方された抗結核薬が服薬されていない症例が発見されたり、再燃や菌陰性化遅延例の原因追及には必ず浮上する問題である。当センターでも服薬コンプライアンスに不安のあるケースが多く、このような症例に対してDOTを取り入れ始めた。方法はケースバイケースで一定しておらずまだ試行段階であるが今後システムとして運用できるか否かの検討を試み報告する。

当院結核患者の服薬率の検討

○白濱知広, 吉山崇, 下内昭 (結核予防会結核研究所) 水谷清二 (結核予防会複十字病院)

〔目的〕わが国では内服管理は原則的に患者自身に委ねられており, 患者との信頼関係に依拠しているのが実状である。この方式の欠点は正確な服用率が不明といわざるを得ない点であろう。そこで入院中, 通院中に分けた全服用期間での実際の内服率を検討し, 我が国での患者に依拠した現今の化療方式の問題点を明らかにし, 併せてこの成績と治療予後との関連を調べる。

〔対象〕1997-1998年に結核予防会複十字病院検査室で, 抗酸菌培養また核酸増幅法などにより結核と確認された新結核入院患者約600名を対象とする。

〔方法〕患者に文書によるアンケートを行い, 内服率, 薬剤管理法, その他通院頻度等調査する。その結果と, 診療録による予後を照らし合わせ関連を検討する。連絡困難な場合は電話連絡, 保健所への問い合わせ, 直接インタビューなどを行う。アンケート内容は原則以下の内容とする。

入院中の服薬率について; 殆ど全部内服(90-100%), 週1回程度飲み忘れた(80%), 半分以上飲んだ(50-70%), あまり飲まなかった(<50%)
内服薬管理法; 毎回看護婦が持参, 最初は看護婦が持参し慣れたら自己管理, 最初から自己管理内服しなかった理由; 副作用のため, 体調が悪かった, 不要と考えた, 何となく内服しなかった時の処分法; そのまま保持, 病棟で破棄, 病棟外で破棄, 他人に譲った

通院中の服用率について; 殆ど全部内服(90-100%), 週1回程度飲み忘れた(80%), 半分以上飲んだ(50-70%), あまり飲まなかった(<50%)
薬管理法; 家人が管理, 最初から自己管理のみ
外来頻度; 月に1回, 2週間に1回, 1週間に1回
内服しなかった理由; 副作用, 自分でもう飲む必要がないと思った, 忙しかった, 何となく

〔考案〕患者との信頼関係に依拠した現今の化療方式の問題点をアンケート方式を用いて検討した。今後のDOTの導入など化療方式を検討する上での参考になるものと考えられる。

化学予防における治療中断(脱落)率と副作用発生率の検討

○西村 伸雄, 片岡 賢治, 重原 克則, 上村 友也, 浅川 三男, 立野 太刀雄(結核予防会北海道支部)

〔目的〕結核感染が疑われる若年者に対して, 化学予防(予防内服)の施行が奨励されている。しかし, 自覚症状がなく発病に至っていない者に6ヶ月間の服薬を行わせるため, 治療途中での脱落が多いと推定される。

また, 肝障害等の副作用は若年者では比較的少ないとされているが, 副作用が治療中断の主な要因となっていないか合わせて検討した。

〔対象と方法〕平成4年4月から11年4月の期間に結核予防会北海道支部札幌健康相談所において化学予防を開始した134名について検討した。うち, 学校検診等の当相談所で実施した検診での発見例が94名, 結核患者の接触者検診で結核感染が疑われ, 保健所等から紹介された者が40名であった。年齢構成は, 中学生以下の学童が99名, 高校生以上が35名であった。

化学予防は1NH5~8mg/kg, 最大0.3gを連日6ヶ月間投与とした。投薬前および投薬開始後1~2ヶ月後に肝機能検査を行った。

〔結果〕経過中, 転校等の理由で他院に紹介した者が10名あった。それらを除く124名中, 治療を完了した者は108名, 87.1%であった。その中で肝障害出現後薬剤をRFPに変更して治療を完了できた者が1名, 一時的に肝障害が出現したが経過観察のみで肝障害の改善を認め, 治療を完了できた者が1名あった。肝障害のため投薬を中止した者は2名, 1.6%のみであった。

自己中断したのは14名, 11.3%であった。うち1名は嘔吐症状を訴え受診を中断した。また, 最終的には治療完了したものの, 一時自己中断があり, 受診勧奨を行って治療を完了できた者が8名あった。

中学生以下の学童では治療完了85名に対して自己中断は5名と少なかったが(投薬中止1名, 他院紹介8名), 高校生以上では治療完了23名に対して自己中断は9名と多かった(投薬中止1名, 他院紹介2名)。

〔考察〕中学生以下では, 親の監視により服薬が比較的規則的に行われたものと考えられた。反面, 自己責任で服薬を行う若い年代での, 結核に対する意識の低さが自己中断率の高さに現れたと思われた。肝障害の発生率は低く, 治療中断の主な要因ではなかった。

当大学病院における結核患者院内接触の現状と
その後の対策について

○渡邊 尚、田上 祥子、未安禎子、木下正治
力丸 徹、大泉耕太郎（久留米大学 第一内科）
佐川公喬（同 輸血部）

【目的】当大学病院は病床数約1200床の全科併設の総合病院である。多種多様の疾患の患者が外来、入院を往来しているため感染症に関しては正しい知識の上での対応が望まれる。今回は過去3年間に当院での他科入院中からの結核患者紹介の現状とその対策、結果をふまえ、今後の結核院内接触者対策について検討を行った。【対象と方法】他科入院後結核が判明した患者6名。接触者は当大学感染症委員会作成のマニュアルにそって接触者検診をおこなった。【結果】患者は糖尿病病棟1名、透析病棟2名、耳鼻科1名、口腔外科1名、その他1名であった。感染危険度指数が1以上の患者が3名おり、それらに対し接触者検診（約230名）をおこなった。レントゲンにて明らかな異常影を指摘された者は数名いたが陳旧性変化であった。ツ反陽性者（発赤径30mm以上）は約20名。その中でも2重発赤、水泡形成の強陽性は数名であった。この中で30歳以下で希望者はINHの予防投与がおこなわれた。現在経過観察中も含め発症者は0名である。【考察】現在、各病院で結核感染マニュアルが作成され感染予防に効果があがっている。今回我々の接触者検診では感染が疑われる者はいるものの現在のところ発症者はでない。これは入院時の適切なスクリーニングの検査による早期の患者発見と医療従事者の結核等の感染を疑う能力の向上により濃厚接触が起きない状況をつくっていることによるものが大きいと考えられる。また結核のリスクの高い疾患をかかえる病棟（糖尿病病棟、透析病棟、耳鼻科、口腔外科、外来）ではさらにこの点の強化が必要であり、新規採用の者に対しては十分なオリエンテーションと2段階ツ反の採用、陰性者にはBCG施行を行う必要がある。接触者検診（成人）においては濃厚接触の有無、胸部レントゲン写真、症状、炎症反応の経過観察が重要で、ツベルクリン反応に対しては個々の経過観察の程度の決定には重要と考えられるが、予防投与については十分に検討すべきである。

結核以外の疾患を治療中肺結核を発症した症例の
肺結核発見時の問題点について

○佐々木結花、山岸文雄、八木毅典、山谷英樹
黒田文伸、庄田英明
（国立療養所千葉東病院呼吸器科）

【はじめに】近年、院内集団感染事例の報告が多数認められる。医療機関に喀痰塗抹陽性の患者が長期に受診・入院した場合、容易に院内感染の原因となりうると考えられる。今回、結核以外の疾患にて医療機関受診中に肺結核を発症した症例について、発見時の状況を検討したので報告する。

【対象と方法】1997年に当院において入院加療した肺結核患者236例中、結核以外の疾患にて医療機関を受診していた49例について、肺結核の病状、発症時の問題、発見の遅れ等について検討した。なお、発見の遅れの期間は、「喀痰あるいは咳嗽の自覚から診断までの期間」と定義した。

【結果】対象49例は、男性37例、女性12例で、初回治療例35例、再治療14例であった。当院入院時喀痰検査成績では、塗抹陽性30例、塗抹陰性培養陽性12例、塗抹培養陰性7例であった。当院入院時胸部エックス線写真では、I+II₃型2例、II_{1,2}型34例、III型13例であった。原疾患は、糖尿病24例、高血圧13例、脳循環障害後遺症10例、悪性腫瘍5例、膠原病3例、気管支喘息3例、その他19例（重複あり）であった。発見の遅れの期間は、平均9.5±12.0週、50%発見日5.5週であった。当院に肺結核として紹介された根拠は、喀痰塗抹陽性30例、画像検査のみ（全例菌陽性）7例、喀痰核酸増幅法陽性5例、喀痰培養陽性3例、気管支鏡検体菌陽性3例、胃液菌陽性1例であった。前医入院後肺結核と診断された症例は27例で、喀痰塗抹陽性16例、喀痰塗抹陰性培養陽性9例であり、平均入院期間は30.3±69.6日であった。入院期間が2週間以上であった11例中10例が喀痰塗抹陽性であった。

【結果】1.医療機関受診中の症例における肺結核発見の遅れについて検討した。2.菌陽性例は42例（85.7%）と高率であった。3.発見の遅れの期間は5.5週と長期であった。4.入院例は菌陽性例が92.6%と高率であった。5.医療機関受診中の症例が比較的長期に呼吸器症状を有する場合、肺結核を考慮し積極的な精査を要すると考えられた。

一般病棟に入院した排菌陽性肺結核患者の検討

○金沢 実、杉田 裕、柳沢 勉、松島秀和、坂本龍彦、茂木 充、生方幹夫、高柳 昇(埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科)、黒沢知徳(同呼吸器外科)

【目的】一般病棟に入院した排菌陽性肺結核患者の病像と画像所見の特徴を検討し、鑑別診断技術の向上を図り、院内感染防止の一助とすること。【対象】平成6年4月1日から平成11年9月30日までの期間に、当センターの一般病棟に入院し、その後排菌陽性の肺結核と診断された31例。【方法】調査期間中に一般病棟から結核病棟に転入した患者について後ろ向きに調査した。入院時の診断名、臨床所見を調査した。画像所見は放射線科医3名が入院時の胸部X線とCTスキャンをそれぞれ独立に読影し、肺結核を示唆する所見の有無を記載した。【結果】診療科別では呼吸器内科28例、循環器内科3例であった。呼吸器内科入院3,072件に対して0.91%、また結核病棟入院1,110件に対して2.79%であった。男性21例、女性10例、平均年齢は70.8歳(23~85歳)、65歳以上の高齢者が84%を占めた。一般病棟での平均滞在日数は7.0日(1~54日)、ガフキーは平均4.0号であった。入院時に疑った診断名は肺炎が15例(48%)、次いで胸水貯留6例、肺癌5例、肺膿瘍3例などであった。また心不全や呼吸不全が重症で肺結核と診断されないまま緊急入院した症例がみられた。胸水貯留例ではいずれもリンパ球増加、ADA高値などの定型的所見がみられた。胸部X線のみでは必ずしも肺結核と診断できない対象が多かったが、CTスキャンでは病変が細気管支・肺胞道に沿った区域性分布をするなどの所見を認めた。【考察】当センターでは外来での至急鏡検が行われているが、鏡検が陰性で、胸部X線像が非典型的のときに肺結核が一般病棟に入院していた。とくに高齢者では胸部X線で肺炎と紛らわしい例が見られた。また重症合併症を有する例は特に注意が必要であった。多くの対象例においてCTスキャンは鑑別診断に有用であると推定された。【結論】肺結核を一般病棟に入院させないため、高齢者が肺炎像を呈したときに結核を忘れない、胸水は必ず穿刺する、CTスキャンを積極的に活用することが必要である。

救命救急センターにおける抗酸菌陽性症例の検討

○藤田 明・石井晴之・鈴木 光(東京都立府中病院呼吸器科)、井村价雄(同救命救急センター)

【目的】近年、救急患者の増加や他疾患の合併症としての結核の増加に伴い、救急医療領域において結核患者を扱う機会も少なくなない。一方、結核感染防止の点から、重篤な患者でも結核病棟で対応している場合も多い。本来、結核患者であってもその病状に応じて適切な医療が施されるべきであるが、とくに救急医療と結核がリンクした場合には、結核の診断・鑑別、院内感染予防、医療体制など、多くの課題がある。そこで、救命救急センター(救命C)に入院した抗酸菌陽性症例の検討を行った。【対象と方法】1993年~99年までに当院救命C(院内ICUを含む)に入院した活動性結核またはそれが強く疑われた患者26例のうち、抗酸菌塗抹陽性ないし培養陽性であった21例について、カルテ記録をもとに、収容時の状況、菌検査結果と診断、予後などを調査した。なお、患者は、活動性結核の診断またはその疑いが発生した時点で、救命C内の専用隔離室に入室し、その後に結核病棟に転棟した。

【結果】年次別では1996年以降増加傾向であった。救命C入院理由は、3次救急4例(CPA2例)、重症呼吸不全6例、急性心筋梗塞3例、緊急手術2例、等であった。21例中10例に気管内挿管がされた。入院後に喀痰抗酸菌塗抹陽性と判明した例は11例(ガフキー4号以上が7例)で、培養結果が判明した19例中、結核は13例(うち学会分類II型4例、粟粒結核2例)、肺非定型抗酸菌症が4例、抗酸菌症が否定された例が2例であった。ガフキー号数が低い例では、塗抹偽陽性や非定型抗酸菌もみられた。【考察】「重症呼吸不全」以外の理由による入院が約70%を占めていたが、肺結核による呼吸不全患者には、最初から結核病棟で対応することが多いためと思われる。しかし、救急医療においては、結核菌排菌の有無を確認できない状況下でも治療を開始せざるを得ない。画像診断も、ポータブル撮影の制約や、肺水腫や肺炎の合併のため困難な場合がある。【まとめ】救命C入院後に結核と判明した例が存在する。一方、当初結核が疑われたが、否定された例も存在する。結核感染防止体制を整備しつつ適切な救急医療を保証していくことが求められる。

結核病棟を有する市中病院での一般病棟における
抗酸菌塗抹陽性患者管理の検討

○柳瀬賢次、中村美加栄、豊田高彰、土手邦夫、竹内鉄郎、大島伸一、鄭陽、佐々木史子、浮海洋史（聖隷三方原病院呼吸器センター内科）、丸山 繁、依田欣之（同アレルギー科）

〔目的〕当院は結核病床36床、呼吸器系一般病床100床をもつ市中病院（総病床数758床）である。結核病床をもつことは院内感染対策上有利であるが、それを生かすためには結核患者を速やかに結核病棟に移すことが必要であり、同時に、非定型抗酸菌症の患者を間違えて結核病棟に移すことも避けなければならない。今回、当院の一般病棟における抗酸菌塗抹陽性者の患者管理の実態と問題点を明らかにする目的で検討を行った。

〔対象〕1999年1月から10月の間に当院一般病棟に入院し、喀痰、胃液、気管支洗浄液等の検体の抗酸菌塗抹陽性が確認された54例。

〔方法〕1.抗酸菌台帳から抗酸菌塗抹陽性患者を抽出し、診療科、患者背景、症状、同定菌名、菌同定までの患者管理法を調査した。2.結核患者の転病棟につき抗酸菌アンプリコアPCR法の院内実施の前後で比較した。

〔結果〕1.検体は喀痰29例、気管支洗浄液22例、生検肺組織2例、胃液1例で、Gaffky 1～2号28例、3～6号21例、7～10号5例であった。2.菌種の内訳は、*M. tuberculosis* 17例、非定型抗酸菌23例（*M. intracellulare* 10例、*M. avium* 7例、*M. chelonae* 1例、複数菌5例）、菌同定不能14例であった。3.肺結核症例では抗酸菌塗抹陽性が判明した当日に結核病棟に転棟したものの3例、転棟まで個室管理したものの9例、気管支鏡検査後退院したものの3例、PCRの結果判明まで大部屋管理したものの2例であった。塗抹陽性判明から結核病棟転棟までの期間はPCRを院内で実施する前は 4 ± 2 日、後で 2 ± 1 日であった（ $P < 0.05$ ）。呼吸器系以外の診療科入院の患者4例では、入院から転棟までに 33 ± 29 日を要した。

4.非定型抗酸菌症2例が結核病棟へ転棟された、

〔結論〕1.院内で抗酸菌PCRを実施することで結核病棟への転棟が速やかとなった。2.菌同定までの隔離病室の整備とその為の公的援助が必要と考えられた。3.呼吸器系以外の診療科に入院した患者で肺結核の診断に遅れがみられ、持続する呼吸器症状を呈する患者での喀痰抗酸菌検査の迅速な実施が重要と考えられた。4.肺結核と非定型抗酸菌症の鑑別上、画像診断には限界があり、PCRによる同定結果確認の上で転棟すべきと考えられた。

看護婦の結核発病
看護学校卒業生の結核発病について

○川辺芳子・倉島篤行・長山直弘・赤川志のぶ・町田和子・福島鼎・四元秀毅・毛利昌史（国立療養所東京病院）

〔目的〕看護婦は結核発病のリスクが高いが、特に結核病棟に勤務する看護婦の感染発病の危険が非常に高いことは周知の事実である。国立療養所東京病院付属看護学校の卒業生の結核発病の調査により、看護婦の結核発病の実態調査を行なった。〔対象と方法〕①国立療養所東京病院付属看護学校の卒業生を対象に、同窓会の協力のもとに郵送によるアンケート調査をおこなった。調査期間は1999年3月～4月で1959年から1998年卒業全員の1724名を対象とし、回答のあった756名について検討した。結核発病、化学予防歴、BCG歴、勤務歴について調査した。②結核を発病した者のうち入学時のツベルクリン反応（ツ反）の記録のある10名、発病時のツ反の記録のある6名についてツ反の検討をした。

〔結果〕回答756名のうち17才以降に結核を発病したものは32名（4.2%）であった。発病時期は1950年代6名（看護学校進学コース入学前と在校中である）、1960年代6名、1970年代3名、1980年代6名、1990年代11名であった。発病年齢は17～21才17名、22～25才13名、26～29才4名、30～39才7名、40代1名であった。肺結核が22名、胸膜炎4名、リンパ節結核3名、不明3名で、17名が入院治療をうけていた。発病時の勤務は東京病院10名、東京病院以外は21名、主婦1名であった。結核病棟勤務は東京病院では10名中7名、東京病院以外では21名中5名であった。看護学校入学時あるいは就職後のBCG接種の有無でみるとBCG接種あり88名中発病3名、BCG接種なし664名中発病29名、不明4名中発病1名であった。1990年以降の発病者のうち入学時のツ反の記録のあるのは10名で、発赤径10mm未満1名（BCGをおこなった）、17～19mm6名、20～29mm2名、40mm以上1名であった。〔結論〕当院付属看護学校卒業生の17才以降の結核発病は4.2%と非常に高率で、1990年以降が多かった。入学時のツ反は弱い反応の者が多かった。発病者32名中20名が25才以下の発病であった。就職後早い時期に感染発病がおこっており、特にツ反の弱いものは対策を要す。

国立病院・療養所職員における結核発病者の検討

○佐藤敦夫・吉松昭和・小栗晋・池田雄史
露口一成・中谷光一・坪井知正・倉澤卓也
(国立療養所南京都病院呼吸器科)

【目的】医療従事者の中でも看護婦(士)、臨床検査技師の結核罹患率が高いことが報告されており、特に結核病床を有する施設の看護職員の罹患率が高いことが穴戸による全国調査で報告された。結核病床を有する施設と有さない施設における各職員の罹患率の違いとその要因を検討することを目的とした。

【方法】全国232施設の国立病院・療養所に、アンケートを送付。外来・入院の非結核、結核患者数、塗抹陽性患者数、職員数、平成10年度における結核院内感染対策、平成7年から3年間の職員の結核発病者数、予防内服者とその内訳について検討した。

【結果】125施設(A群:結核病床あり60施設、B群:結核病床なし65施設)よりアンケート回答を得た。A群40施設の100床あたりの平均年間塗抹陽性患者数は70.2名であり、B群51施設の100床あたりの塗抹陽性患者数は0.56名であった。

A群54施設的全職員数は12512名で、3年間に48名の結核発病者を認め看護婦(士)が34名を占めていた。またB群57施設的全職員数は15973名で、3年間に14名の発病者を認め内看護婦(士)が11名を占めていた。3年間の職員数が同じであったと仮定し各職種毎の罹患率を算出すると、A群は職員全体127.9、医師106.2、看護婦(士)152.0、看護助手69.6、検査技師305.8、放射線技師0、薬剤師167.5、医事課職員141.2、その他の職員49.5であった。またB群は職員全体29.2、医師22.5、看護婦(士)47.3、看護助手0、検査技師43.8、放射線技師0、薬剤師0、医事課職員0、その他の職員11.6であった。

A群の内発病者を認めた29施設をA-1群、発病者を認めなかった31施設をA-2群として、結核院内感染対策マニュアルの有無、N95マスク使用率、安全キャビネットの有無、看護婦詰め所の分離換気、BCG接種の有無について検討したが両群間の差は認められなかった。一方年間塗抹陽性入院患者/職員数はA-1群0.88名に対し、A-2群0.42名であり職員あたりの塗抹陽性患者との接触が倍以上であった。

【結論と考察】結核病床を有する施設では様々な職種で結核罹患率が高い可能性がある。塗抹陽性患者との接触の多さが最も重要な要因であることが推定され、今後の結核院内感染対策の検討が必要と考えられた。

病院での院内感染の1事例

○永田容子 大地まさ代 土屋三紀(板橋健康福祉センター)千葉祥子(赤塚健康福祉センター)高橋洋子(上板橋健康福祉センター)山下武子・森 亨(結核予防会結核研究所)

【目的】医療従事者は結核のハイリスクグループと同時にデインジャーグループであり、特に看護婦の結核罹患率は一般女性の2~3倍と高率である。今回、病院における医師の発病から医療従事者等への感染が明らかとなった事例を経験したので報告する。

【初発患者】29歳男性医師、外科病棟に勤務。98年8月発熱、咳出現。内科に受診し肺炎と診断される。10月咳・痰増強あり。99年1月29日喀痰塗抹検査ガフキー8号肺結核と診断。診断日まで勤務。

【定期外検診の経過】99年2月1日発生届受理。初発患者への初回面接後、所内検討会を実施。2月8日病院衛生担当者と接触者検診について協議。大多数の接触者が予想されるため、病院にて定期外検診説明会を開催。接触者から検診の優先度を決定。優先度1は家族、同病棟の勤務者、入院中の受け持ち患者(毎日接触)、優先度2は、手術室勤務者(3時間以上/週1~2回)、優先度3は、その他の接触者とした。検診の時期及び内容は、直後・6ヶ月・1年・2年後 X-Pとし、優先度1, 2では上記に加え2ヶ月後にツベルクリン反応検査(以下ツ反)を計画。直後のX-Pは、ツ反も合わせて病院で自主的に実施されていたためフィルムを借り再読影、2ヶ月後のツ反検査から計画。

【結果】優先度1では実施者217名、ツ反(29歳以下)87名、予防内服22名、予防内服率25.3%、優先度2では順に69名、40名、20名、50.0%、優先度3では実施者63名であった。X-pでの異常所見者なし。2ヶ月後のツ反結果より予防内服適応者へ説明会開催。また、この時点より集団感染と断定、都・国へ報告を行った。7月5日病院長・区保健所長・予防対策課長等と今後の方針について討議。

【考察】早期定期外検診説明会の開催は、職員の不安解消を図るとともに検診への理解を得る上で不可欠である。当初予想していなかった手術室勤務者の高い予防内服率は、その後の調査により他の患者からの感染の機会の可能性も考えられる。院内での患者発生時の混乱を防止するため、今後保健所では最新情報の提供、院内研修への支援等行っていきたい。また、院長、保健所長を交えての検討会の開催が非常に重要であった。

当院における結核感染実態調査及び院内感染対策

○大西 司 笠原慶太 足立 満
(昭和大学第一内科)

【目的】近年職員の結核感染が問題とされているが当院に於いても年間約20名の結核患者が肺炎あるいは他の疾患として入院している現状から院内感染対策を実施した。【方法】院内感染対策委員会が中心となり、全職員に結核に対するアンケート調査を行いリスクの高いと思われる部署を選別した。これらの部署の職員に対しツベルクリン反応(ツ反)を行い、10ミリ未満の陰性者には2段階法でブースター効果を確認した。【結果】ハイリスクとされた部署(外来部門、呼吸器内科病棟、外科病棟、救急医学科、病理検査室、細菌検査室)の職員346名にツ反が実施されたが10ミリ未満の陰性者は37名そのうち2段階法でも陰性であった者は16名であった。40ミリ以上の陽性者は76名を数えた。これは当院看護学生のDataと比較すると有意にツ反陽性率が高かった。陰性者はBCGは施行せず一年毎にツ反を行い、強陽性に転じた者にはINH予防内服を検討することとした。同時に新年度から新規採用者にはツ反を義務づけ、陰性者は2段階法を行い、真の陰性者をfollow upする事とした。【考察】診療面では外来診察時のTriageを導入し結核を強く疑う患者の診察、気管支鏡検査にはN95マスクの着用を行い、実際に結核患者に濃厚な接触のあった者には、ツ反と胸部レ線による接触者検診を実施した。これら一連の取り組みを結核院内感染予防のガイドラインとして文章化した。結核感染、発症を予防しうるかは今後の検討による。

当センター職員の2段階ツベルクリン反応検査成績の検討

○柳沢 勉、杉田 裕、坂本龍彦、金沢 実、松島秀和、高柳 昇、生方幹生、茂木 充、黒沢知徳、吉田文香
(埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器科)

【目的】平成10、11年度に、当センターで相次いで4人の看護婦及び検体検査の委託職員が肺結核を発症した。これをきっかけに院内感染対策委員会より提案された、職員及び委託職員全員を対象にツベルクリン反応(以下ツ反)2段階試験を実施した。この結果につき検討したので報告する。

【対象と方法】対象は当センターの職員402名及び委託職員142名の内、結核の既往歴のある者及び2年以内にツ反検査を施行し結果の記録のある者を除いた445名。職員の内訳は医師非常勤医師(56)、看護職員(175)、検査技師(22)、放射線技師(12)、薬剤師(11)、栄養給食(24)、事務職員(94)、その他清掃洗濯等(46)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、硬結の長径及び副反応の有無を測定した。なお一回目の判定結果により弱陽性及び陰性の者は2週間後に再度ツ反を施行しその結果をツ反成績とした。

【結果】全職員では強陽性0名、中等度陽性372(84%)、弱陽性29(6%)、陰性44(10%)であった。職種別ではa)医師は、中等度陽性46(82%)、弱陽性3(5%)、陰性7(13%)で、b)看護婦看護助手は、中等度陽性143(89%)、弱陽性14(9%)、陰性18(11%)で、c)医療職(検査、放射線、薬剤)は中等度陽性42(84%)、弱陽性3(6%)、陰性5(10%)、d)事務職は中等度陽性81(86%)、弱陽性4(4%)、陰性9(10%)、e)その他(給食清掃洗濯)中等度陽性60(86%)、弱陽性5(7%)、陰性5(7%)であった。職種による差は認めなかった。看護婦の看護経験年数と発赤長径については5年以下で 27.4 ± 16.9 mm、5年から10年 26.7 ± 17.3 mm、10年以上 29.4 ± 16.4 mmと差を認めないが、結核病棟勤務年数と発赤長径は0年 26.0 ± 15.0 mm、5年以下 28.2 ± 18.2 mm、5から10年 29.9 ± 13.0 mm、10年以上 41.1 ± 22.0 mmと勤務年数により反応が強い傾向が見られた。

【考察及び結論】1ツ反成績は職種による差を認めなかった。2結核病棟勤務経験の長い看護婦は強く反応する傾向が認められた。

当院における職員のツベルクリン反応調査および肺結核例の検討

○久場睦夫、仲宗根恵俊、宮城 茂、喜屋武邦雄、大湾勤子、田場秀樹、長田光司、名城一臣
(国立療養所沖繩病院内科)、源河圭一郎(同外科)

近年、結核の院内感染が問題となっており、種々の対策が勧奨されているが、今回我々は、自施設職員における結核に関する現状把握の一環として行った職員のツベルクリン反応(以下ツ反)調査および職員の結核発症例について検討を行った。

〔方法〕対象は本年1月にツ反を施行した職員で、ツ反は一般診断用PPD(0.05 μ g/0.1ml)を用い、48時間後に判定した。また過去10年間に発症した職員の結核例について調査した。職種はA群:事務系(庶務・会計等)、B群:事務系以外の非医療職(給食・保育所等)、C群:医師・看護婦以外の医療職(検査・放射線等)、D群:看護婦、E群:医師に分け検討した。〔結果〕今回ツ反を行った例は全職員293名中、以前に行ったツ反結果が明かな例等その他を除く195名(66.6%)であった。ツ反の陽性者率はA群(n=26):73.1%、B群(n=15):60.0%、C群(n=13):92.3%、D群(n=132):74.6%、E群(n=9):77.8%でC群で高い傾向がみられたが有意差は無かった。D群をさらにD-1群:結核病棟の看護婦、D-2群:結核病棟以外の看護婦に分けたが、D-1群(n=23):78.3%、D-2群(n=109):74.3%と差を認めなかった。次にツ反陽性者・大きさを、医師を除く非看護婦群(非看護群)と看護婦群(看護群)とで年代別に比較したが非看護群:20~29歳(n=4)100%・30.7 \pm 13.7mm、30~39歳(n=12)75.0%・14.6 \pm 11.3mm、40歳以上(n=38)78.9%・23.1 \pm 16.7mm、看護群:20~29歳(n=10)90.0%・22.9 \pm 14.9mm、30~39歳(n=47)76.6%・21.1 \pm 16.0mm、40歳以上(n=73)80.8%・19.1 \pm 15.7mmと年代別でも明かな差はなかった。また、ツ反の大きさが30mm以上者および40mm以上者の比率を比較したが、いずれも同等であった。過去10年間における結核発症は3例であった。職種は3例とも看護婦であったが、発症時期は平成4年以後2~3年の間隔があり、病棟も異なっていた。

〔結語〕今回当院における職員のツ反結果は、予測に反し看護婦と非看護婦間に明かな差を認めなかった。しかし結核発症3例は全て看護婦であり、院内の結核対策は遍在化してはいけませんが、やはり患者との接触が多い看護職は特に注意を要すると思われる。

当院職員における二段階ツベルクリン反応検査成績

○矢野修一・穴戸眞司・小林賀奈子・中野博子・三上真顕・河崎雄司
(国立療養所松江病院呼吸器科)

〔目的〕当院職員に対し二段階ツベルクリン反応検査を施行し、ツベルクリン反応(以下、ツ反)の基礎値を把握することにより院内感染予防対策に寄与することを目的とした。〔方法〕非常勤医師、委託業者を含む当院職員365名に対し結核専門医と他1名の医師によりツ反注射及び測定を施行した。1回目のツ反が強陽性か、強陽性ではないが発赤最長径が30mm以上のものを強反応群とした。1回目のツ反値(T1)において強反応群200名を除いた165名に対し、2回目のツ反を1-3週後に施行した。2回目の発赤径をT2とした。過去の強反応が明らかなる者および結核既往者にはツ反を施行しなかった。全職員および看護婦(234名)、看護婦以外の医療職(48名)、事務職(50名)、非常勤職(33名)の各所属毎のツ反およびブースター現象について検討した。

〔結果〕全職員の1回目の強反応群は200/365(54.8%)でT1は43.3 \pm 14.3mm(mean \pm SD)であった。2回目の強反応群は80/165(43.0%)でT2は40.0 \pm 10.6mmであり、1回目ツ反陰性者のうち約半数が2回目強反応群となっていた。1回目と2回目を合わせた強反応群は75.1%であった。ツ反を2回施行した者においてT2-T1は13.5 \pm 12.9mmでブースター現象を認め、その内訳はT2-T1が負の者が13名、0-9mm 56名、10-19mm 55名、20-29mm 20名、30-39mm 14名、40mm以上7名であった。〔考案〕1回目、2回目の強反応群の合計は75.1%と高率であった。また1回目ツ反陰性者のうち約半数が2回目強反応群になり、2回目のツ反で平均13.4mmのブースター現象が認められたことは1回だけでツ反を判定し、医療従事者の健康管理を行うことは困難と考えられ、二段階ツベルクリン反応検査が必要であるといえる。〔結論〕二段階ツベルクリン反応検査を行い、ツ反の基礎値を把握することは、医療従事者の院内感染予防対策において重要であると思われる。

結核病棟を有する病院での全職員を対象とした
ツベルクリン反応測定結果の検討

○丸山佳重・斉藤功・桑原克弘・斉藤泰晴・宮尾浩美・
大平徹郎・榎谷典弘・丸山倫夫・和田光一・大野みち子・
土屋俊晶（国立療養所西新潟中央病院内科・呼吸器科）

＜目的＞ 結核病床を有する当院では、近年の結核患者の増加に伴い多量の排菌を呈する入院患者も多く、院内感染対策に一層重点をおいて診療を行っている。今回我々は、この対策の基本情報として有用と思われる職員の既感染状況の把握等の基礎データ収集を目的として、全職員を対象としたツベルクリン反応測定を実施したので、その結果および2段階試験の意義等についても検討報告する。

＜方法＞ 医療職だけでなく、事務職をも含めた全職員300名余りを対象とし、初回接種判定（48時間・72時間）で弱陽性以下の対象者には2～3週以内に、2回目の接種判定を行う2段階試験を行った。

＜結果＞ 現時点で判定が確定している職員306名についての中間解析は下記のとおりであった。

	陰性	弱陽性	中等陽性	強陽性	陽性全体(%)
全体(306)	48 (15.7)	114 (37.3)	60 (19.6)	84 (27.5)	258 (84.3)
医療職(245)	32 (13.1)	101 (41.2)	47 (19.2)	65 (26.5)	213 (86.9)
事務職(61)	16 (26.2)	13 (21.3)	13 (21.3)	19 (31.1)	45 (73.8)

全体での陽性率は84.3%、中でも強陽性率27.5%はかなり高率と思われた。医療職・事務職の比較では、陽性全体としては、86.9%・73.8%と医療職にやや高率の傾向が見られたが、陽性者の内訳では、事務職にむしろ強陽性率が高かった。48時間後だけでなく、72時間後の判定も行ったが、判定の変更は殆ど見られなかった。これに対して2段階試験の結果では初回陰性者48名の内、中等度陽性以上6名を含め、21名(60%)に陽性化を認めた。

さらに、対象者の年齢、職歴等の背景因子別の解析結果、測定値の分布等についても検討を加えて報告する。

一般病院職員における2段階法によるツ反結果
—特別養護老人ホーム職員との比較—

○中俣正美（新潟臨港総合病院呼吸器内科）

【目的】当院は届け出病床数250（実質稼働可能病床数は210）の結核の入院を扱わない一般病院であるが、入院患者から1年間に数名の結核患者が発生する。結核病学会では院内感染対策のひとつとしてツ反の2段階法を推奨しており、当院でも接触者感染を調べる上でベースラインツ反を行なっておく必要があると考え、院内感染症対策委員会を中心に職員に呼び掛けて2段階法ツ反を行なった。

【対象と方法】学会では40才未満としているので、それにならったが、それ以外にも希望者には行なったところ126名が対象となった。1年以内にツ反を受けた者などの除外者に該当する者はいなかった。BCG接種の有無は問診と癬痕から全員BCG接種歴を有していた。ツ反の判定は接種から48～72時間の間に行い、1回目に強陽性を示した者以外は2週間前後に2回目のツ反を行った。判定は1名の医師が行った。また、同様の方法で隣接する特別養護老人ホームの職員にも行った。

【結果】当院全体では1回目のツ反の陽性率は81%だったが、2段階法だと94%が陽性であった。2段階法の陽性率を職種別にみると、事務系5名中陽性率は100%、看護婦・看護助手・保健婦が103名中94%、医師6名中100%、臨床検査技師7名中86%、放射線技師3名中100%、薬剤師2名中100%であった。年齢別にみると20才代の陽性率は97%で、年齢別に差はみられなかった。しかし、特別養護老人ホーム職員の20才代の陽性率は1回目は58%と新潟県の中学生の陽性率と同様で、2段階法では75%と陽性率が上昇したものの当院の20才代の職員に比し低かった。

【考察】昨年の本学会総会で、病院職員の2段階ツ反の報告があったが、当院の20才代の職員の陽性率は97%と決して低くはなく、特別養護老人ホームの20才代の職員の75%に比べ明らかに高かった。結核の入院患者を受け持たない病院職員の若年者でも、結核の感染を受けている可能性が考えられ、健康管理には注意を要する。

医療関係者に対するツベルクリン反応,BCG 接種歴調査と二段階ツベルクリン反応の検討

0 日野光紀,小野靖,小久保豊,柚知行,小俣雅念,
田中庸介,本橋典久,堀江秀治,五味測誠(日本医科
大学付属千葉北総病院呼吸器センター)葉山修陽
(同,院内感染症対策委員会)工藤翔二(第四内科)

【目的】日本結核病学会予防委員会から呈示された「院内感染対策の指針」に従いツベルクリン反応(以下ツ反)二段階法を検討した。それに際して事前にアンケート法を用いて二段階法によるベースライン値の決定主旨について啓蒙するとともに過去のツ反、BCG接種歴が医療関係者に把握されているか否かを聴取した。

【対象と方法】1999年度日本医科大学付属千葉北総病院40歳以下職員589名よりアンケート法による調査を行った。その後40歳以下ツ反希望者562名と41歳以上の希望者50名に対しツ反検査を施行した。接種、計測については呼吸器内科医師が行い、発赤長径と硬結横径を計測した。【結果】アンケート調査より陽転歴(+):186名(31.6%),陽転歴(-):125名(21.2%),ツ反行っても結果記憶無し:250名(42.4%),施行不明者:22名(3.7%),陽転歴(+)のうち過去のツ反計測値の呈示が可能であったもの:30名(16.1%)であった。BCG接種歴については(あり)379(64.3%),(なし)61(10.4%),(不明)149(25.3%)であった。一回目ツ反結果は40歳以下発赤:23±17mm硬結5±7mm,41歳以上25±19mm硬結6±7mmと年齢別有意差を認めず。強陽性者と二回目を施行しなかったものを省く402名(40歳以下)に二段階法を行った。その結果、発赤16.8±12.1mmより27.9±18.4mm,硬結2.9±5.1mmより5.4±6.7mmと有意に拡大した。(p<0.0001)41歳以上と比較して高齢者では硬結の拡大率のみが有意に高かった。

【考察】この結果より院内感染対策管理を行う上で

- 1) ブースター効果より二段階法が必須である。
- 2) 当院のような教育病院においては若年医療関係者の比率が高く今後の職場の移動も含めて個々での自己計測値の管理を要する。
- 3) さらに発赤、硬結測定差、年齢間差を含め報告する。

結核病棟を有さない一般病院における病院職員 二段階法ツベルクリン反応の検討

○塩出昌弘(市立宇和島病院呼吸器科)

【目的】当院はベット数550床の総合病院で結核病床はないが結核対策は院内感染対策および職員の健康管理として重要な課題となっている。このため平成11年に結核対策委員会を設置、この活動の一環として職員の二段階法ツベルクリン反応(以下ツ反と略す)検査を実施したので報告する。

【方法および対象】全職員670名を対象に結核治療歴、以前のツ反、BCG、結核患者との同居などをアンケート調査すると共に健康診断時胸部写真の再読影を行い、結核の治療歴(予防内服を含む)、以前のツ反が強陽性であった者(計25名)を除外し、希望者に対して検査を実施した。ツ反は一般診断用PPD液を使用し48時間で判定し2週間間隔で2回施行した。ただし1回目ツ反が強陽性者は2回目は除外した。検討対象は既往歴などからツ反の対象から除外した25名を含む501名で、職種は医師42名、看護婦263名、検査科36名など、男性83名、女性418名、平均年齢38.2±10.1才であった。

【結果】1回目のツ反の結果は、476名中、陰性87名、弱陽性313名、中等度陽性46名、強陽性31名で陽性率81.7%であった。1回目強陽性者を含む二段階ツ反の結果は、陰性35名、弱陽性310名、中等度陽性72名、強陽性59名で陽性率92.6%、発赤径30mm以上54.2%、40mm以上41.8%、平均発赤径33.3±19.4mmであった。職種別の検討では、平均発赤径が看護婦34.2±19.6mm、看護助手51.0±26.3mm、検査科34.0±18.9mm、診察室付きの事務職員33.7±16.7mmなどにおいて、事務職28.0±17.7mm、薬局26.6±19.5mmなどに比べて高値を示した。年齢および看護婦の経験年数の検討では、年齢40才代、経験年数20から25年に発赤のピークが認められた。職種別の細かい条件については再調査中である。

【結語】結核病棟を有さない一般病院の職員においても結核菌の暴露を受けていると推測され、院内結核対策が重要と考えられた。

当院全職員を対象とした、二段階ツベルクリン
反応検査結果について

○山井庸扶・平岡仁志・小島寿朗・甲口知也・松尾隆司・
阿部篤郎・橋本かおり・高山賢哉・藤原寛樹・本村一郎・
長尾光修（獨協医科大学越谷病院呼吸器内科）

〔目的〕近年、結核の院内感染が頻繁に報道され、結核の非常事態宣言も発表された。当院は、結核病棟を有しない一般市中病院（病床数約650）である。患者発生時には定期外接触者健診のガイドラインにそって、対応してきたが、各職員の入職時ツ反（以下PPDと略す）結果がないため、感染が生じたか否かは判断できない状況であった。今回、院内全職員を対象に二段階PPD検査を行ったので報告する。

〔方法〕接種および48時間後の判定は、呼吸器内科医13名が担当した。PPD溶液を注射筒につめる看護婦は、各部署から交代としたが、溶解時の注意点を申し送るなど可能な限り統一した方法で行った。結核院内感染防止一国立病院・療養所結核院内感染防止のための指針に基づき、第1回判定で陰性、弱陽性、中等度陽性と判定された職員は、約2週間後に2回目の接種を行った。なお、判定医間で二重発赤の判定が微妙に異なる可能性を考慮して、二重発赤を理由とする強陽性の判定は外発赤径を30mm以上とした。

〔対象〕職種を問わず、院内で就業する職員1071名を対象とした。

〔結果〕完全に実施出来た職員899名、その内、二段階PPD実施583名、不完全実施73名であった。二段階PPDを含む899名の発赤長径は、 34.368 ± 17.560 mmであった。二段階PPDの1回目発赤長径は 14.6 ± 8.5 、2回目 24.2 ± 15.6 mmであった。患者との接触の多い職種では、 29.7 ± 17.0 mm、少ない職種 31.2 ± 17.2 mmであった。最終判定で（-）71名、（+）138名（++）162名（+++）528名であった。（-）の内訳は、20才代55名、30才代11名、40才代3名、50才代2名であった。

〔考察〕医療関係者、特に看護婦では一般成人女性に比べ2.5倍以上の結核感染の危険性が報告される。今回の我々の結果では、陰性者は7.9%と少なく、加齢と共に陰性者は少なくなっていた。また二段階法によるブースター効果は約10mmであった。

〔結語〕二段階法による基礎データがない状況で、結核患者との接触が生じた場合、真の感染か否かの判定は困難であり、今後すべての医療機関で二段階法PPD実施が望まれる。

大学病院職員におけるツベルクリン反応検査成績

○三田佳伯・土橋邦生・森 昌朋（群馬大学医学部附属病院第一内科）、中澤次夫（群馬大学医学部保健学科）

〔目的〕日本結核病学会予防委員会では結核の院内感染対策の一つとして、雇入れ時にツ反反応を行い、おおむね2週間後に再度ツ反反応検査を行うことが望ましいという指針を発表した。今回、結核病棟を有する群馬大学医学部附属病院では、結核院内感染対策の一環として病院職員を対象に繰り返しツ反反応検査を行ったので、その結果を報告する。〔対象と方法〕1回目ツ反反応検査の対象は、群馬大学医学部附属病院の職員544名で、繰り返しツ反反応検査の対象は、1回目のツ反反応検査で陰性の者81名とした。一般診断用ツベルクリン液を皮内注射し、判定は結核予防法施行規則第2条第2項目に基づいた。ツ反反応検査陰性の者は、1回目のツ反反応検査後、2週から4週後に、1回目と反対側の前腕屈側に再度、同様の手技にてツ反反応検査を行った。〔結果〕職員544名の1回目のツ反反応検査の弱陽性者は203名（37.3%）、中等度陽性者142名（26.1%）、強陽性者100名（18.4%）、陰性者は81名（14.9%）であった。陰性者81名の繰り返しツ反反応検査の弱陽性者は39名（44.4%）、中等度陽性者16名（19.8%）、強陽性者20名（24.7%）、陰性者は6名（7.4%）であった。職種・部門別では、1回目のツ反反応検査強陽性者の薬剤師のオッズ比では2.8（ $p=0.019$ ）と有意に薬剤師が他の職種・部門の者と比べて1回目のツ反反応検査強陽性者が多かった。1回目のツ反反応検査の発赤の長径を0~4mmと5~9mmとに分けてみると、繰り返しツ反反応検査で強陽性者、中等度以上の陽性者、陽性者のいずれの1回目ツ反反応検査発赤径のオッズ比でそれぞれ9.9、5.3、13.3（ <0.01 ）と有意差を認め、1回目ツ反反応検査発赤径5~9mmが0~4mmと比べて繰り返しツ反反応検査強陽性者、中等度以上の陽性者、陽性者のいずれの者もその該当者以外の者と比べて多かった。〔結論と考察〕薬剤師は患者への薬剤指導のため患者との接触時間が増加してきており薬剤師への結核菌の曝露率の増加が予想される。今回の検討結果から今まで薬剤師は患者や検体などと接触が少ないと考えられていた職種・部門であったが、患者と接触の多い職種・部門の範疇にいれるべきものになったと考えられる。1回目のツ反反応検査の発赤径が大きいかほど、繰り返しツ反反応検査で陽性者が多いことから、雇入れ時に繰り返しツ反反応検査が必要であることがこのデータからも裏付けられた。

当院における気管・気管支結核症例についての検討

○田場秀樹・久場陸夫・大湾勤子・喜屋武邦雄
宮城 茂・仲宗根恵俊(国立療養所沖縄病院内科)
源河圭一郎(同 外科)

【緒言】気管・気管支結核症は肺野陰影が比較的軽微なことも多く、当初は他疾患と見誤りやすい。また抗結核療法中あるいは治癒後に当該部位の狭窄をきたす後遺症の問題もある。今回、我々は過去9年間に経験した本症例について臨床的検討を行った。

【対象および方法】1990年1月から1999年8月までの間に当院にて本症と診断した15例について臨床所見、気管支鏡所見、予後等の検討を行った。

【結果】本症患者15例の年齢分布は22～83歳(平均48.3歳)、男女比は6:9と女性に多かった。初発症状は無症状の1例を除く全例に咳嗽がみられ、次いで喀痰が5例、喘鳴3例、血痰2例、他に発熱、胸痛等であった。診断時、15例中12例が喀痰の抗酸菌塗抹陽性であり、Gaffky 1号1例、2号が3例で、他8例はGaffky 4号以上の中～大量排菌者であった。症状発現から医療機関受診までの期間は1週～18ヶ月(平均2.9ヶ月)、受診から結核の診断まで1週～11ヶ月(平均40.2日)であった。肺野病変は学会分類Ⅲ型が12例、Ⅱ型1例、0型2例であり、肺野病変を有する13例のうち7例は広がり1であり、比較的軽微の症例が多かった。気管支鏡所見については、病変部位は左主幹3例、気管下部～左主幹3例、左主幹～上幹2例、気管～右主幹4例、右上幹1例、右中葉支～下幹1例、右B⁶1例であり、左主幹に病変を有する例が8例と過半数を占めていた。病変の病型は荒井の分類で粘膜内結節潰瘍型:10例、肉芽型:3例、粘膜内結節型:1例、癒痕狭窄型:1例であった。治療は9例でHRE、4例でHREZ、1例でHRSZ、1例でHRSが行われ、10例が2ヶ月以内に菌陰性化し、他の5例も3～5ヶ月で排菌は停止した。気管支病変は2例で比較的強い癒痕狭窄を残したものの呼吸困難や無気肺等の所見はなく、他例は現在治療中の1例を除き病変は改善し、外科的処置を要せず軽快した。最近の1例は左主幹の狭窄が強く、外科的治療も念頭に現在抗結核療法中である。

【結語】今回の自験症例では化学療法のみで概ね予後良好であったが、確診までの期間が長い症例が多く、他への感染防止の観点からも本症の早期診断の啓蒙が重要と考えられた。

活動性気管支結核症68症例の検討

○森松嘉孝 田上祥子 渡邊尚 力丸徹 大泉耕太郎
(久留米大学第一内科)

【目的】我々は平成3年、当院における活動性気管支結核症について報告した。そこで今回、新たに母集団を増やした気管支結核症についての臨床像、検査及び治療について再度検討する。【方法】1983年6月から1999年10月の間、当院に入院及び外来受診し、確定診断のついた合計68例の気管支結核症の臨床像、検査とその結果、並びに治療について検討する。【結果】男性29名、女性39名と女性が多かった。年齢は17歳から86歳で、平均年齢は51.9歳だった。主訴は咳嗽が最も多く、45例(66.1%)に認めた。続いて喀痰、発熱が多かった。5例(7.4%)は無症状であり、発見動機は胸部レントゲン異常であった。11例(16.2%)に肺結核の既往を認め、結核性胸膜炎及び結核腫の既往を1例(1.5%)ずつ認めた。基礎疾患は肝炎を3例(4.4%)、糖尿病は2例(2.9%)、アルコール依存症が1例であった。合併症は無気肺を9例(13.2%)に認め、リンパ節結核は5例(7.4%)、喉頭結核は4例(5.9%)であった。その他に粟粒結核、結核腫もみられた。7例(10.3%)では胸部単純レントゲン写真にて異常を指摘出来なかった。血沈の平均は43.8mm/hrであり、20mm/hr以下の症例を12例(21.4%)に認めた。気管支粘膜生検は27例(39.7%)に行うも、組織学的には18例(26.5%)しか確定は得られなかった。一方、喀痰の塗抹あるいは培養では、ほとんどの症例で抗酸菌を認めた。11例(16.2%)が喫煙者であり、5例(7.4%)に喫煙の既往を認めた。男性に比べて女性の喫煙者は少なかったが、発病数女性に多かった。SM吸入療法を29例(42.7%)に行い、何れも症状或いは気管支内視鏡所見の改善をみた。【考察】気管支粘膜生検は気管支結核症の診断及び評価に有用であるが、生検組織からの確定診断率は高くない。一方、ほとんどの症例で喀痰の塗抹或いは培養にて抗酸菌を認めたにも関わらず、胸部レントゲンにて異常を認めなかった症例があることは、要注意である。

当院にて最近経験した肺外結核の3症例

○友田恒一・長 澄人(済生会吹田病院呼吸器内科)
米田尚弘・成田亘啓(奈良県立医科大学第二内科)

[はじめに]近年本邦では肺結核症の罹患率の増加が報告され、その重要性が再認識されている。結核症は主に肺に病巣形成する一方、他臓器にも病巣を形成することが知られている。今回我々は肺外結核1) 脳結核2) 腸間膜リンパ節結核3) 結核性腹膜炎の3症例を経験したので報告する。

[症例]症例1: 29歳男性。平成11年3月から感冒様症状出現、改善しないため5月当科受診。胸部X線写真にてびまん性微細粒状影を認めた。胃液のMTD検査陽性、気管支鏡検査にて左主気管支に白苔を伴う隆起病変が存在し、同部位および肺生検にて乾酪性肉芽腫巣を認めた。結核症と診断し、化学療法を開始後約3週間より頭痛、嘔吐出現し、頭部CTにて多発性で造影剤にて濃染される結節影が認められ、脳結核と診断した。

症例2: 17歳女性。通学している高校で肺結核が集団発生し、検診で異常影を指摘され受診。初感染肺結核の診断で平成10年7月より化学療法開始。一ヶ月後右腹痛が出現、大腸ファイバーにて回盲部やや上方に発赤、びらん、白苔を伴った粘膜下腫瘍様の病変を認めたため開腹術を施行した。術中切除標本中に多数の抗酸菌を認め、また同標本のMTD検査が陽性で腸間膜リンパ節結核と診断した。

症例3: 41歳男性。平成11年1月中旬より感冒様症状出現。2月より腹部膨満感出現。3月より38°C台の発熱を伴ってきたため精査加療目的にて当院入院となる。ツ反は強陽性。腹部CTにて腹水貯留を認めた。腹水は黄色混濁で滲出性。細胞分画ではリンパ球が86%と多数を占め、ADAが55.6 IU/lと高値を呈しMTD検査が陽性であったため結核性腹膜炎と診断した。

[考察] 近年における結核罹患率増加の一因として若年者の肺結核症の増加がある。我々が経験した肺外結核の3症例は17歳から41歳の比較的若年者に発症したものである。今後若年者において肺外結核も増加することが予想され、結核診療のみならず一般診療においても肺外結核の存在に留意すべきであると考えられた。

本年度当院で経験した脊椎カリエスの2症例

○池田雄史 吉松昭和 中谷光一 坪井知正
露口一成 佐藤敦夫 倉澤卓也 遊 逸明¹⁾
嶋沼恒夫²⁾ 小野孝一郎³⁾ 小倉 卓³⁾
国立療養所南京都病院呼吸器科 1) 同放射線科 2)
同神経内科 3) 京都府立医科大学整形外科

「目的」脊椎カリエスの2症例で、臨床経過、診断の問題点を検討。「対象」1例目は64歳男。脳梗塞、下肢静脈瘤の既往があり、咳、体重減少、発熱で前医受診。胸部XPで右胸水と肺野粟粒陰影、Gaffky1号検出し当院紹介。2例目は66歳女。前医で気管支喘息、骨粗鬆症の治療中に発熱。胸部XPで肺野粟粒陰影みとめ精査加療目的で当院入院。「結果」1例目: 喀痰で結核菌を同定。全剤感受性。胸水中ADA高値、リンパ球優位で、肺結核症、結核性胸膜炎と診断。陰影の性状より粟粒結核合併の可能性を考えた。化療開始後約2週間で背部痛を自覚。胸部CT骨条件で胸椎に異常所見なく、骨シンチでTh5に取り込み像みとめMRI施行。これより脊椎カリエスと診断。この間わずか7日間で、背部痛増悪とともに急速に両下肢麻痺が進行。整形外科転院し手術療法施行した。2例目: 胸部XP上、粟粒結核を疑い精査。TBLB、気管支洗浄液、喀痰検査で、結核菌は検出せず、骨髄穿刺で肉芽組織みとめ、粟粒結核として治療開始。1ヶ月後、解熱にもかかわらず、下肢しびれ出現。2、3日で完全麻痺に進行。MRI撮影し胸椎カリエスと診断。整形外科転院しカリエス掻爬術、および胸椎後方固定術を施行。「考察」いずれも化療開始後に急速に脊髄横断症状が出現。診断時点で脊椎カリエスが存在していた可能性がある。「結論」粟粒結核を疑い、胸背部痛を訴えた場合、脊椎もふくめた、全身の検索が重要と考えた

気管・気管支結核症例の発見の遅れの現状

○佐々木結花、山岸文雄、八木毅典、山谷英樹
黒田文伸、庄田英明
(国立療養所千葉東病院呼吸器科)

【はじめに】気管・気管支結核は、咳嗽が強く、菌陽性者の場合、他者に感染する可能性が高いと考えられる。今回、気管・気管支結核患者の発見時の問題点について検討したので報告する。

【対象と方法】1994年から1998年の5年間に、当院において入院加療した結核患者において、入院直後、問診、画像所見から気管・気管支結核が疑われ、気管支ファイバースコープによる観察にて、気管・気管支結核と診断された22例を対象とし、発見の遅れ、発見時の問題点について検討した。

【結果】対象22例は、男性3例、女性19例で、平均年齢43.4歳(うち20歳台6例)であった。胸部エックス線写真では、Ⅱ₁型1例、Ⅱ₂型1例、Ⅲ₁型11例、Ⅲ₂型9例と、無空洞例が多数であった。当院入院時喀痰検査成績では、塗抹陽性15例、塗抹陰性培養陽性7例と、全例排菌陽性であった。発見動機は、有症状受診21例、検診発見1例であった。有症状受診例21例の、受診、診断、発見の遅れの期間は、50%受診日14日、50%診断日145日、50%発見日155日と、診断の遅れが長期であった。診断の遅れがほとんど認められない3例を除いた18例の診断の遅れの原因は、気管支喘息と診断され精査が遅れた12例、胸部X線写真にて異常を指摘後喀痰検査の遅れた6例であった。前医に入院後肺結核と診断された症例は10例で、平均入院期間は11.4日であり、当院入院時全例喀痰塗抹陽性であった。当院入院前に前医で気管支鏡検査にて気管・気管支結核が診断されていた症例は22例中7例で、全例当院入院時喀痰塗抹陽性であり、うち5例は気管支鏡検査施行前に喀痰検査を施行されていなかった。

【結果】1. 気管・気管支結核症例22例を検討した。2. 比較的年齢が若く、女性に多数認められた。3. 胸部X線所見は軽微である症例が多かった。4. 診断の遅れが長期である症例が多数認められ、原因として、他疾患とされ精査の遅れが生じたことが考えられた。5. 診断の遅れが長期であり、院内感染の原因となりうると考えられた。

肺結核における初回標準治療達成の阻害因子の検討

○原田進、高本正祇(国療大牟田)毛利昌史(東京)山岸文雄(千葉東)佐藤麗子(南横浜)藤野忠彦(神奈川)田野正夫(東名古屋)坂谷光則(近畿中央)森本忠昭(刀根山)他、南岡山、広島、愛媛、南福岡、東佐賀、熊本南、西別府、沖縄の国療16施設

【目的】肺結核症の初回治療例で、標準治療を開始したにもかかわらず、INH又はRFPが中止になった症例に関して、その原因や治療効果を明らかにすることを目的とした。【方法】国立療養所化学療法研究会において、平成8年に国療16施設に入院した喀痰培養陽性の初回治療例を対象としアンケート調査を行った。

【結果】①喀痰培養陽性の初回治療例で、初回標準治療方式(または更に強化療法)を180日以上行われた症例(対照群)は550例、男女比は415:133、平均年齢は53.9±14.8歳であった。②一方INH又はRFPの投与が中止になった症例(HR中止群)は47例で、男女比は26:21、平均年齢は58.2±12.8歳であった。中止薬剤の内訳はRFP28例、INH14例、両剤5例で、対照群に比し相対的に女性が多く、年齢分布は20歳代、50-70歳代に多く分布していた。③HR中止群の基礎疾患又は合併症は糖尿病7例、慢性肝炎又は肝硬変5例、悪性腫瘍4例、他13例で、ない症例は23例(49%)であった。入院時BMI<19(やせ)の症例は70%、検査値異常として低アルブミン血症64%、肝機能異常32%、低蛋白血症28%が高頻度に見られた。④中止理由は副作用70%、薬剤耐性21%、基礎疾患・合併症17%、医師の判断6%、患者の拒否2%であった。⑤多剤耐性は5例あり、3例は持続排菌になった。⑥副作用は肝障害14例、発熱11例、発疹10例が主なもので、発熱や発疹の発現時期は2週以内が高頻度で、原因薬剤はRFPが高頻度であった。減感作の試みはINH9例中1例、RFP30例中11例に行われていた。⑦排菌陰性化率は対照群、HR中止群各々1ヶ月29.6%、34.0%、3ヶ月88.9%、83.0%、6ヶ月98.9%、89.4%であった。⑧HR中止群の転帰は治癒14例、略治6例、軽快20例、不変3例、悪化2例、不明1例、記載なし1例であった。【考案】初回治療例中INHまたはRFPが中止された症例は約7%であり、その主な原因は副作用と薬剤耐性であった。中止症例は20歳代および高齢女性が相対的に高頻度であった。治療結果では、多剤耐性例が排菌陰性化や予後に悪い影響を及ぼしていた。INH、RFPの中止要因に関して更に詳細な検討を加え、中止を防ぐ方策についても報告する。

入院時薬剤耐性に関する研究, 1997

○阿部千代治, 平野和重, 和田雅子, 青柳昭雄, 療研共同研究参加 78 施設 (結核療法研究協議会)

【目的】結核療法研究協議会は昭和 32 年以来過去 11 回にわたり, 5 年毎に入院時に結核患者から分離された結核菌の薬剤に対する耐性状況を調べてきた。前回の調査から 5 年経過し, 薬剤耐性頻度に変化が生じているかどうか調べる目的でこの研究が計画された。

【方法】平成 9 年 6 月 1 日から同年 11 月 30 日までの間に入院した結核患者および非結核性抗酸菌症患者で菌が分離された例を対象とした。参加各施設では, 菌の分離された例について調査個人票の作成と薬剤感受性試験を実施した。結核予防会結核研究所において, 各施設で作成された資料の整理と送付された結核菌について薬剤感受性試験を普通法で再試験した。試験は日本結核病学会より新しく提案された方法 (結核 1997;72:597-598) で行った。今回は INH, RFP, SM, EB の 4 剤について分析した。

【結果および考察】今回は療研委員の所属施設はもとより委員の所属施設以外で結核病床を持つ施設にも参加を依頼した。国立療養所はじめ全国の病院 108 施設から共同研究参加の申し込みがあったが, 個人票と菌株を結核研究所に送付した施設は 78 であった。2,167 例送付された中で 523 例は非結核性抗酸菌, 結核菌と非結核性抗酸菌の混合または汚染のために除き, 残る 1,644 例の結核菌を分析した。初回耐性頻度は INH 4.4%, RFP 1.4%, SM 7.5%であり, いずれかの薬剤に対する耐性は 10.2%, MDR-TB は 0.8%であった。一方既治療例について, いずれかの薬剤に対する耐性頻度は 42.4%, MDR-TB は 19.7%であった。1998 年に WHO/IUATLD より薬剤耐性結核のサーベイランスの中間報告が出た。この成績と比べて, わが国の初回耐性頻度は 32 カ国からの成績の中央値と同様の値であったが, 既治療例の耐性頻度は中央値より幾分高い数値であった。WHO の報告は, 短期化学療法の普及率が低い国では多剤耐性結核の割合が高いことを示しており, 新たな耐性菌の発生を防ぐ意味で PZA を含む短期化学療法の普及が望まれる。

当院における「入院時薬剤耐性」の状況

○高嶋哲也, 田村嘉孝, 韓由起, 阿野裕美, 吉多仁子, 中曽根智恵, 露口泉夫 (大阪府立羽曳野病院)

【目的】国・地域の薬剤耐性状況は結核対策を考えるうえで重要であり, 初回例における治療方式選択の基準ともなる資料である。そこで我々は当院の「入院時薬剤耐性」の現状を調査した。

【対象と方法】1994 年 1 月 1 日から 1998 年 12 月 31 日までに入院した患者を対象とした。間接耐性検査は市販の 1%小川培地・普通法で行い, 耐性基準濃度は INH 0.1r, RFP 50r, SM 20r, EB 5.0r, KM 100r とした。

【結果】上記期間中の菌陽性結核 1667 例の住所地は, 大阪市 673 例 (40.4%), 中・南河内地区 610 例 (36.6%), 東大阪市 212 例 (12.7%) であり, 大阪市南部ならびに中・南河内地区等の病院近隣に集中していた。1619 例 (97.1%) で間接耐性結果が得られ, うち初回治療は 1192 例, 再治療は 407 例, 治療歴不明は 20 例であった。

薬剤別耐性率は, 初回治療例では SM の 8.8%が最も高く, 次いで INH の 8.1%で, これら 2 剤に比べると RFP 2.9%, KM 2.8%, EB 2.2%の耐性率は低かった。一方, 再治療例では, INH の 31.9%を筆頭に, SM 16.0%, RFP 12.8%の耐性率が高く, EB 5.2%, KM 2.9%は低かった。INH・RFP の両剤耐性は初回治療で 2.2%, 再治療では 9.6%の高率であった。

何れか 1 剤以上に対する耐性率は, 初回治療例は 15.5%, 再治療例は 40.0%であった。ちなみに INH 1.0r を耐性基準濃度とした場合は, 初回治療例は 13.1%, 再治療例は 32.4%であった。

年齢階層別の何れか 1 剤以上に対する耐性率では, 初回治療例は 49 歳以下の若年者ほど高くなる傾向が見られ, 19 歳以下が 25.6%で最も高かった。

【まとめ】今回の調査から当院入院患者の薬剤耐性率は 1992 年の「療研」の報告に比べ高いことが判明した。年齢階層別の耐性率からも薬剤耐性結核は以前に比べ相対的に増加していると考えられた。今後については新たな薬剤耐性結核を作らないことが第一であり, そのためには「4 剤治療方式」を初回例の第一選択とし, 治療中断・脱落が予想される患者については DOTs を行う等の対策が必要と考えられた。

当センターにおける初回多剤耐性結核

○山内康宏・小林信之・豊田恵美子・降旗兼行・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】近年、多剤耐性結核が社会的問題となっており、結核の既感染率低下に伴い、初回多剤耐性結核の増加が懸念される。今回、我々は当センターにおける初回多剤耐性結核の現状について考察した。【方法】少なくともINH 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、RFP 50 $\mu\text{g/ml}$ に同時に完全耐性を示したものを多剤耐性と定義した。1994年1月～1999年6月までの間に当センターに入院した結核患者中、初回多剤耐性結核患者を対象とし、患者背景、検査所見、治療、菌陰性化について検討した。

【結果】上記期間中に喀痰培養陽性にて入院となった結核患者は1375症例であり、新規に多剤耐性結核と判明した症例は14症例（1.02%）であった。その中で初回（未治療）多剤耐性は6症例、既治療耐性は8症例。性別は男性3例、女性3例で、年齢は23～38歳（平均30.3歳）であった。基礎疾患として重症筋無力症、十二指腸潰瘍、アレルギー性血管炎、サルコイドーシスをそれぞれ1例ずつ認め、HIV感染者及び糖尿病患者はなかった。入院時喀痰検査では塗抹陽性が3例、陰性が3例であり、培養は4例で2+、2例で1+であった。薬剤感受性については、INH、RFPのみ耐性が4例で、INH、RFP、EB、SM耐性が1例、INH、RFP、EB、TH耐性が1例であった。治療開始薬はHREZが5例で、HREが1例であった。多剤耐性と判明後は、全例でPZAの他に、TH、SM、CSなど感受性のある薬剤を使用し、5例でNQsを加えた。菌陰性化は全例で得られ、治療開始後菌陰性化までの期間は、平均10.3週であった。しかし、1例は治療終了後16ヶ月目に再発し、1例は一時菌陰性化したものの治療継続中12ヶ月目に再排菌を認め、手術を施行した。【考察】今回の我々の検討では比較的早期に菌陰性化が得られた。その理由として、入院時の菌数が比較的少ない、初回よりPZAを使用し、結果判明後にNQsを使用しているなどの点が考えられる。【結論】肺結核の初回治療に際しては、初回（未治療）多剤耐性の可能性も念頭に置き、PZAを加えた4剤化学療法で開始し、結果判明後治療にはNQsを加えた化学療法が望ましいと思われる。

当院における多剤耐性結核症例の臨床的検討

○八木毅典・山岸文雄・佐々木結花・山谷英樹・黒田文伸・庄田英明（国立療養所千葉東病院呼吸器科）

【目的】INH・RFPの両剤に耐性である多剤耐性結核は一般に難治性で、長年にわたる入院が必要なことも多く、医学的のみならず社会的にも問題である。そこで、当院における多剤耐性結核症例を臨床的に検討した。

【方法】1993年から1997年までに当院で入院加療した活動性肺結核症例2026名中、少なくともINH 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、RFP 50 $\mu\text{g/ml}$ に同時に完全耐性を示した症例を多剤耐性結核と定義し、臨床的に検討した。

【結果】多剤耐性結核症例は男性35例、女性8例の計43例で、各症例の観察期間は2年から53年であった。年齢は23歳から79歳、中央値57歳で、初回治療例は6例（14.0%）、再治療例は37例（86.0%）であった。合併症は、糖尿病6例（14.0%）、悪性腫瘍2例（4.7%）などで、特に合併症を認めない症例は33例（76.7%）であった。入院時の胸部エックス線写真病型分類は、bI3が9例、bII3が5例、II2が22例、II1が2例、III型が5例であり、38例（88.4%）は空洞を有していた。入院時の菌検査成績では、塗抹陽性40例、塗抹陰性・培養陽性3例で、塗抹陽性40例のうち36例（90%）がGaffky 3号以上であり、重症例が多かった。治療中に薬剤の副作用を認めたため、その薬剤の中止を余儀なくされた症例が12例（27.9%）あった。外科治療が併用された症例は3例（7.0%）であった。観察終了時の転帰は、治癒13例（30.2%）、治療中12例（27.9%）、治療中断1例（2.3%）、結核死11例（25.6%）、転院6例（14.0%）であった。初回治療例6例に限ると、治癒4例、治療中2例で、治療中のうち1例は排菌陰性化している。治癒した症例の治療期間は394日から1203日、中央値717日であった。

【結論】多剤耐性結核の治療は非常に困難で予後不良であるが、初回治療例に限ると適切な内科的治療だけで排菌が陰性化する症例が多かった。一方、再治療例では適切な時期に外科治療を考慮するなど、集学的治療が必要であると思われたが、決定的な治療法はなく、新たな抗結核薬の開発が待たれる。

多剤耐性結核17例の治療成績とその背景

○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〕治療困難である多剤耐性結核の発生要因などの背景、およびこれまでの治療成績から今後の治療の課題を考える。〔方法と対象〕1995年から97年の3年間に国療広島病院において入院治療を行った多剤耐性結核患者17例について、過去の治療経過、調査期間中初回入院時の耐性検査結果、治療方式と経過、今回の治療開始から2年以上経過時の転帰を診療録より調査した。耐性検査はマイクロタイター法によった。

〔結果〕背景：初回治療2例中1例で感染源を特定でき、その感染源には治療中断があった。再治療5例の前回治療時には患者側の要因による治療中断、または医師の指示による短期治療があった。継続治療10例中6例は治療開始が1985年以後であるが、うち2例でRFPを含まない処方では治療が開始されていた。治療開始が1984年以前の例では情報が得にくく、耐性化要因は特定できない例が大半であった。治療成績：10例は3剤以上に感受性がありかつ副作用なく治療が行われ、最終観察時菌陰性であった。処方、SM(KM, EVM), EB, TH, PZA, ニューキノロン剤(NQ)の中の3剤以上の組み合わせであり、NQはうち7例で併用していた。うち1例は菌陰性化後、早期に治療中断し追跡不能であった。菌陰性化しなかった7例中6例は2年以上の継続治療中であり、副作用なく使用可能であった感受性薬剤数は平均2.6剤であった。感受性があるにもかかわらず菌陰性化が得られなかった処方、CS, PAS, EVMの組み合わせであった。7例中5例が死亡、2例は治療中断し転帰不明である。〔結論〕多剤耐性結核の背景には、患者の治療中断と共に、医師の処方誤り、副作用による治療困難も存在する。治療経過と関係が深いのは、感受性がありかつ副作用なく使用可能であった薬剤の数であった。治療中断対策と共に、耐性薬剤が増加しないうちのできるだけ早期の専門的対応が望まれる。耐性化後の治療に際しては副作用のため使用可能薬剤が限られる例が多いが、キノロン剤のうちレボフロキサシンは副作用のため中断した例はなく、多剤耐性結核の治療に有用、必須であると考えられた。

多剤耐性肺結核に対する外科治療
—本邦調査例の中間報告—

平成10年度厚生科学研究「薬剤耐性結核のサーベイランス、耐性の分子機構及び多剤耐性結核の治療に関する研究班」
○中島由槻(結核予防会複十字病院呼吸器外科)・井内敬二(国立療養所近畿中央病院外科)

〔目的〕本邦における多剤耐性肺結核の外科治療成績を調査し、多剤耐性肺結核に対する外科治療の妥当性を検討した。〔対象と方法〕平成7年度版全国病院要覧にて結核病棟を有する666医療施設を対象に、INH(0.1 μg/ml)、RFP(50 μg/ml)の両剤に対し、微量排菌を除く不完全耐性までを共に示した多剤耐性肺結核症例の、外科治療に関するアンケート調査を行った。その結果1983～1997年の間に56施設(16.0%)で226例の外科治療例があることが判明し、そのうち22施設から78例85回の外科治療について詳細な報告が得られた。今回はそれらの外科治療例のうち、膿胸例を除いた69例71回の外科治療成績について報告する。〔結果〕69例71回の外科治療のうち肺切除は63例に64回施行された。その他として、胸郭成形3回、空洞切開、空洞内筋肉充填各1回、不明2回であった。肺切除は17施設で行われており、男53例54回(19～72歳、平均46歳)、女10例10回(27～58歳、平均39歳)、右37回、左27回。術式は上切28回、上切+S⁶部切8回、上中切4回、下切1回、区切7回、全切16回であった。術後の排菌状態の判明している60回の切除術では、術後1ヶ月以内に排菌が停止したのは53回であり、5ヶ月後の排菌停止が1回、残りの6回の切除術では、術後排菌停止が得られなかった。一方長期的に経過観察をされている症例の、排菌停止後の再排菌は52回中9回あり、その再排菌率は17.5%となった。再排菌後に排菌が停止したものもあり、最終的な肺切除術の評価は、排菌停止の追跡期間が外科治療後1年未満の症例を除いて、術後排菌停止が得られた成功例は40例、術後排菌が得られなかった例が5例、再排菌後の排菌持続例が3例であった。従って多剤耐性肺結核に対する肺切除術の最終的な成功率は、83.3%となった。〔まとめ〕本邦における多剤耐性肺結核に対する肺切除術の最終的成功率は83.3%と良好であり、今後外科治療がより積極的に検討されるべきであると思われる。

多剤耐性肺結核に対する外科治療
—結核予防会複十字病院症例の検討—

○中島由槻・白石裕治（結核予防会複十字病院呼吸器外科）

【目的】多剤耐性肺結核に対する外科治療成績を自験例で検討した。【対象と方法】1983年～1998年に当科で施行された肺結核に対する外科治療のうち、INH・RFP両剤耐性62例69回の外科治療を検討の対象とした。なお結核菌の各薬剤感受性試験における耐性濃度基準は、INH0.1 μ g/ml、EB2.5 μ g/mlとし、その他の薬剤については結核病学会の耐性濃度基準に従った。さらにそれぞれの基準濃度の小川培地において、対象の1%以上のコロニー数の形成が認められたものを、完全不完全に関係なく耐性ありと判定した。また外科治療後1年以上排菌停止の継続がみられたものを、治療成功と評価した。【結果】62例の性・年齢は、男54例(21～71歳、平均48歳)、女8例(25～53歳、平均33歳)。62例に施行された外科治療回数としては、右37回、左32回。術式は肺切除が52例に55回施行され、その内訳は、上切17回、上切+S⁶部切14回、上切+他葉部切2回、上中切、中下切、下切が各1回、全切16回、区切3回(上区2, 左S³1)。その他の外科治療として胸郭成形8例8回、空洞切開5回、横隔膜捻除1回であった。ここで55回の肺切除例についてみると、54回では1ヶ月以内に排菌が停止し、1回の手術で排菌停止まで3ヶ月かかった。また排菌停止後の再排菌については、排菌停止継続が1年未満に他病死した3例3回を除いて、52回の肺切除に対し9回で再排菌が認められ、切除後の再排菌率は17.3%であった。52例55回の肺切除例で、再排菌のあった9回のうち、2例2回ではその後同側残存肺全切除が行われ排菌が停止した。従って、肺切除後排菌停止に失敗したのは6回7例であり、最終的な治療成功は先その他病死3例を除く49例中43例となり、多剤耐性肺結核に対する肺切除成功率は87.8%となった。次に胸郭成形術では、8例8回中6例6回では術後長期に排菌停止が得られ、その成功率は75%であった。【まとめ】当科における多剤耐性肺結核に対する外科治療成績の検討において、肺切除術の術後再排菌率は17.3%、成功率は87.8%であり、胸郭成形術の成功率は75%であった。以上より多剤耐性肺結核に対する外科治療は有効である。

耐性結核手術症例の検討

○相良勇三, 林 孝二, 福島 鼎, (国立療養所東京病院呼吸器外科) 川辺芳子, 倉島篤行, 四元秀毅, 毛利昌史, (同呼吸器内科), 蛇沢晶 (同病理)

【目的】肺結核における外科療法の意義及び問題点を明らかにすることを目的とした。【対象及び方法】最近10年間で当院で肺結核の治療を目的に手術を行った症例を対象とした。これらの症例に対して、術前治療、薬剤感受性、術式、術前及び術後合併症、排菌状態、切除標本の結核菌の有無、予後に関して検討を加えた。【結果】最近10年間で手術が行われた肺結核患者は男性15例、女性4例の19例であった。年齢は43 \pm 19歳(25～67歳)であった。8例(42%)が再治療症例であった。手術前の治療期間は35 \pm 26ヶ月(3～96ヶ月)であった。術式は上葉切除術13例(うち3例は胸腔鏡下肺葉切除術)、上中切除術1例、下葉切除術2例、肺全摘除術1例、胸郭成形術2例であった。術前の合併症は1例に糖尿病を認めたのみであった。全例が何らかの抗結核薬に対する耐性菌であった。術後合併症は5例(26%)に認められた(後出血2例、気管支瘻1例、肺瘻1例、膿胸1例、ARDS1例)。その内1例は死亡した。切除例17例中4例に補正胸郭成形術が行われた。手術直前の排菌は6例(32%)に認められた。切除標本では6例で培養陽性の結核菌が検出された。術後5例(26%)に再排菌を認めたが、その内2例は内科的治療で排菌は陰性となった。【考察】肺切除例17例をみると術前に排菌陰性であった13例中3例(23%)で切除肺より培養陽性の結核菌が検出されていた。耐性菌ではたとえ排菌が陰性になっても生菌が存在している可能性が高いことを念頭におく必要があるものと思われる。今回の検討では術前治療期間が平均で3年と長くかかっており、耐性肺結核に対して手術を行うまでの期間を短縮する必要があるものと考えられる。【結論】耐性肺結核に対しては、病巣が限局していて手術可能な肺機能があれば、排菌が陰性になっていても早期に積極的に手術を行う必要があるものと思われる。

〈一般演題〉

演題番号：41 ～ 182

	演題番号
化学療法 1 ～ 3	41 ～ 52
結核症の看護・保健活動	53 ～ 56
診断 1 ～ 6	57 ～ 78
結核と癌	79 ～ 82
疫学・管理 1 ～ 7	83 ～ 111
免疫 1 ～ 6	112 ～ 135
非定型抗酸菌症 1 ～ 5	136 ～ 153
予後・後遺症	154 ～ 157
細菌 1 ～ 2	158 ～ 164
肺外結核と外科療法	165 ～ 168
海外医療協力・在日外国人の結核	169 ～ 171
病態 1 ～ 3	172 ～ 182

キノロン系およびマクロライド系抗菌薬の
Mycobacterium avium, *Mycobacterium*
intracellulare に対する感受性の検討

---- 一般総合病院と国療病院との比較 ----

○渋谷泰寛・杉山幸比古(自治医科大学呼吸器内科)・来栖 博(国療東宇都宮病院呼吸器科)・照内聡美(国療足利病院内科・自治医科大学呼吸器内科)

【目的】結核病棟を有しない一般病院での *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* (以下 MAC) 感染症患者が増加している。MAC 感染症に対しては従来の抗結核薬以外にキノロン系およびマクロライド系抗菌薬に一定の効果が認められており、感受性検討の報告も多い。しかし、多くの報告は結核病棟を有する病院からのものであり、一般病院での分離菌に関する報告は少ない。今回演者らは、同一地域の一般総合病院と国療病院とで MAC の感受性の比較を行った。

【方法】1997 年から 1999 年の 3 年間に栃木県内に位置する結核病棟を有しない一般総合病院(自治医科大学附属病院)および国療病院(国療東宇都宮病院および国療足利病院)から分離された MAC の菌株合計 80 株について *in vitro* の感受性を測定した。感受性は NCCLS M-24 に基づいて Middlebrook 7H10 寒天培地を用いて測定した。levofloxacin(LVFX), ciprofloxacin(CPFX), sparfloxacin(SPFX), Du-6859a, clarithromycin(CAM), azithromycin(AZM), dirithromycin, HMR3647 の 8 薬剤について MIC 値で感受性を測定した。

【結果】菌株全体での MIC₅₀ 値、MIC₉₀ 値は Du6859a が最小で 2 μg/ml、8 μg/ml を示した。MIC₅₀ 値は Du6859a < CAM < SPFX < CPFX = LVFX < dirithromycin < AZM < HMR3647、MIC₉₀ 値は Du6859a = CAM < SPFX < CPFX = LVFX < dirithromycin = AZM = HMR3647 であった。一般総合病院と国療病院で感受性を比較すると CPFX では MIC₅₀ 値が一般総合病院では 8 μg/ml、国療病院で 32 μg/ml を示すなど、MIC 値の分布曲線は国療病院のほうが一般総合病院よりも全体として低感受性であった。ただし、CAM は一般総合病院の方が低感受性の傾向を示した。

【考察・結論】MAC に対するキノロン系薬剤およびマクロライド系薬剤に対する感受性は国療病院と一般総合病院では異なった分布を示した。これは両者間の患者の治療歴や投与薬剤の違いが影響しているものと考えられた。

結核症例におけるニューキノロン薬の
使用状況の検討

○仲本 敦・當山雅樹・伊志嶺朝彦・

新里 敬・健山正男・草野展周・

川上和義・斎藤 厚 (琉球大学第一内科)

【目的】結核症の治療においては、耐性菌感染や抗結核薬の副作用などにより十分な治療が行えず難渋する場合も多い。ニューキノロン薬の一部には良好な抗結核活性を示すものがあり、多剤耐性結核症例における有効性を証明した報告もある。今回は当科結核症例に対するニューキノロン薬の使用状況について検討した。【対象と方法】当科結核症例のうち、少なくとも 2 週間以上連続してニューキノロン薬が継続された 18 例を対象に、その臨床背景、治療の内容、治療反応性、転帰を検索した。【結果】対象 18 例の内訳は男性 13 例、女性 5 例、年齢は 30 歳代から 80 歳までほぼ均等に分布していた。初回治療例が 13 例(72.2%)と多くを占めていた。基礎疾患を有するものが 13 例(72.2%)と多く、その中では透析症例 3 例を含む腎疾患例が 8 例と最多であり、続いて糖尿病、膠原病(ステロイド使用)などがみられた。使用されたニューキノロン薬は 1993 年までは 6 例中 5 例までが OFLX であったが、1994 以降の 12 例では 10 例で SPFX が使用されていた。ニューキノロン薬の使用理由は再治療 5 例に限ってみると、4 例が多剤耐性を含む薬剤耐性のためであり、一方、初回治療 13 例では薬剤耐性によるものが 2 例(15.4%)、主要抗結核薬の副作用出現によるものが 4 例(30.8%)、腎不全や網膜症などがあり当初より EB を用いず、その代用薬として腎への影響が少ないと考えられる SPFX が使用されたものが 3 例(23.1%)であった。治療効果は再治療 5 例中 3 例は軽快、2 例は不変。初回治療例 13 例中 9 例は軽快したが、4 例の死亡例があり、うち 2 例が結核死であった。結核死 2 例中 1 例は 38 歳の初回多剤耐性の重症症例、1 例は AIDS に合併し急激な経過にて死亡した粟粒結核症例であった。【まとめ】抗結核薬副作用例や腎疾患例におけるニューキノロン薬併用の有用性が示唆されたが、耐性結核例や重症結核例ではその有用性は明らかではなかった。今後さらにプロスペクティブな検討が必要である。

ニューキノロン剤とクラリスロマイシンを含む多剤併用の抗マイコプラズマ活性について

○近藤秀裕, 佐藤勝昌, 赤木竜也, 清水利朗, 富岡治明 (島根医科大学微生物・免疫学)

【目的】各種ニューキノロン剤とクラリスロマイシンについて, 結核とMAC症の治療に標準療法として用いられているか, あるいは日本結核病学会やATSのガイドラインでその使用が推奨されている薬剤などとの併用による *in vitro* 抗菌活性について検討した。

【方法】(1) 薬剤: LVFX, GFLX, STFX, CAM, RFP, INH, EB, SM, および KRM-1648. (2) 供試菌株: *M. tuberculosis* (MTB) Kurono 株および *M. avium* (MAV) N-444 株. (3) MIC: 7HSF 寒天培地による broth dilution 法によって判定した。

(4) *In vitro* 抗菌活性: 5×10^5 CFU の供試菌を MIC 値相当濃度の供試薬剤を含む 7HSF 培地 0.5ml 中で 37°C, 3 日間培養後, 生残菌数を 7H11 寒天培地上で計測した。【結果】(1) MTB Kurono 株および MAV N-444 株に対する供試薬剤の MIC 値は各々以下の如くであった: LVFX, 0.25 および 16 $\mu\text{g/ml}$; GFLX, 0.13 および 2 $\mu\text{g/ml}$; STFX, 0.06 および 1 $\mu\text{g/ml}$; CAM, 16 および 8 $\mu\text{g/ml}$; RFP, 0.13 および 8 $\mu\text{g/ml}$; INH, 16 および 64 $\mu\text{g/ml}$; EB, 4 および 16 $\mu\text{g/ml}$; SM, 0.5 および 4 $\mu\text{g/ml}$; KRM, 0.004 および 0.06 $\mu\text{g/ml}$. (2) 供試キノロン剤 (LVFX, GFLX, および STFX) の各種薬剤との併用時の MAV N-444 株に対する抗菌活性についてみた所, いずれのキノロン剤の活性とも CAM, RFP, あるいは KRM との併用で減弱する傾向が認められた。他方, INH, EB, あるいは SM との併用においては, 逆に若干の増強傾向がみられた。(3) LVFX の各種薬剤との併用における MTB Kurono 株に対する抗菌活性については, リファマイシン系薬剤 (特に KRM) あるいは SM との併用で増強する傾向を認めた。なお, GFLX および STFX と各種薬剤の MTB に対する併用効果については現在検討中である。【考察】今回の成果からは明確な結論付けは難しいが, 特記すべき点としてキノロン剤の MAV 菌に対する抗菌活性は CAM やリファマイシン系薬剤との併用で却って低下する可能性が強く示唆された。この点については, マクロファージ内局在菌に対する抗菌作用発現との関連からの詳細な検討が必要である。

実験的マウス結核症に対する
New Quinolone 剤の *in vivo* 治療効果 (第四報)

○土井教生 (結核予防会 結核研究所), 河原伸 (国療 南岡山病 内科), 矢野都也 (日本 BCG 研究所)

【目的】昨今, 基本骨格 8 位の位置に methoxy 基を配置した fluoroquinolone 剤が 抗酸菌症以外の感染症においてキノロン耐性の起炎菌株に対し有効であるとの報告が認められる。そこで今回は 3 種類の 8-methoxy-fluoroquinolone 剤と 2 種類の既存の fluoroquinolone 剤 — 計 5 薬剤を用いて, 「多剤耐性で既存のキノロン剤にも耐性を獲得した結核菌臨床分離株 (QR-MDR-TB 菌)」に対する 8-methoxy-fluoroquinolone 剤の *in vivo* 治療効果について再検討を行った。

【方法】(1) 感染菌: 臨床分離の QR-MDR-TB 菌 H 株 (LVFX に対する MIC 値 $>10 \mu\text{g/ml}$) 10^4 cfu/mouse, および 薬剤感受性の結核菌 H37Rv 株 10^6 cfu/mouse. (2) 感染経路: 経気道感染。(3) 動物: BALB/c 雌マウス; 各群のマウスの数は $n=6$ 。(4) 薬剤: <8-methoxy-fluoroquinolone 剤> moxifloxacin (MXFX; Bayer 社), gatifloxacin (AM-1155; 杏林製薬), CS-940 (三共)。<既存薬> sparfloxacin (SPFX; 大日本製薬), levofloxacin (LVFX; 第一製薬)。(5) 投薬治療: 各薬剤とも 50, 100 mg/kg-mouse/day の 2 種類の治療濃度を設け, QR-MDR-TB 菌感染系では 菌感染後 6 週間経過後 第 7 週目から週 5 日 \times 6 週間, H37Rv 感染系では 菌感染後 第 8 日目から週 6 日 \times 3 週間, ともに経口投与により治療した。(6) 肺内菌数の測定: 治療終了後 3 日目のマウス肺の湿重量を秤量後, 7H10 寒天平板培地を用い, 段数希釈培養により cfu/肺 を算定した。

【結果】QR-MDR-TB 菌 (H 株) 感染系《慢性疾患モデル》: 肺内治療効果の優劣順位は, 各 2 種類の投薬治療群ともに AM-1155 = CS-940 = MXFX = LVFX = SPFX = 無治療対照群で, 5 種類のキノロン剤は全く治療効果を示さなかった。H37Rv 感染系《対数増殖期のモデル》: 肺内治療効果の優劣順位は, 各 2 種類の投薬治療群ともに SPFX \approx MXFX \geq AM-1155 \approx CS-940 $>$ LVFX $>$ 無治療対照群 だった。

【考察と結論】上述の結果は「キノロン剤の既治療歴があり 慢性的な経過を示す多剤耐性結核症」に対しては, 既存のキノロン剤と同様, 8-methoxy-fluoroquinolone 剤も治療効果が望めないことを示唆している。

諸種フルオロキノロンの in vitro 抗結核菌活性

○齋藤肇・村上和保・和田貴臣（広島県環境保健協会）

【目的】先に私達は諸種フルオロキノロンの主要な病原性抗酸菌に対する in vitro 並びに in vivo 抗菌活性について検討し、本剤がすぐれた抗結核菌活性を有することについて報告してきた。本剤は多剤耐性結核の主要な治療薬の一つとして位置付けられており、その詳細な検討は意義するものと思われる。【方法】薬剤：NFLX、CPFV、SPFX、LVFX、GFLX および STFX。結核菌：臨床分離のキノロン感受性菌（CPFV MIC \leq 3.13 μ g/ml）39株および CPFV 耐性菌（MIC \geq 6.25 μ g/ml）10株を含む計 49株並びに業室黒野株。MIC: Middlebrook 7H9 培地中 7日培養菌を OD₅₄₀=0.2 に調整し、その 100倍希釈液の 0.1ml を各薬剤の 25-0.05 μ g/ml を含む 4分画シャーレに調整した Middlebrook 7H11 培地（各 5ml）に接種し、CO₂ふらん器で 37°C、3週間培養後に求めた。耐性変異株の選択：黒野株の Middlebrook 7H9 培地中 37°C、7-9日培養の 10倍濃縮液の 0.3ml（約 10⁸CFU）を供試キノロンの黒野株に対する MIC（GFLX; 0.1 μ g/ml、SPFX; 0.2 μ g/ml、LVFX; 0.39 μ g/ml、CPFV; 0.39 μ g/ml）の 2-16倍濃度を含む Middlebrook 7H11 培地に接種し、CO₂ふらん器内で 37°C、3週間培養後の発生集落数を算定し、各キノロン耐性集落の発現頻度を算定した。【結果】（1）STFX、GFLX、SPFX、LVFX、CPFV および NFLX のキノロン感受性菌に対する MIC₉₀ はそれぞれ 0.39、0.39、0.78、0.78、1.56 および 12.5 μ g/ml、また CPFV（MIC \geq 6.25 μ g/ml）に対する MIC₉₀ はそれぞれ 6.25、3.13、6.25、6.25、25、>25 および >25 μ g/ml であった。（2）黒野株を用いた耐性変異株選択の検討で、GFLX では 1.56 μ g/ml で耐性株はえられなかったが、CPFV、SPFX および LVFX では 3.13 μ g/ml でも耐性株がえられた。（3）GFLX、CPFV、SPFX および LVFX の GFLX（0.78 μ g/ml）、CPFV（3.13 μ g/ml）、SPFX（3.13 μ g/ml）および LVFX（3.13 μ g/ml）の各耐性変異株に対する抗菌活性は GFLX が最も強く、ついで SPFX であった。【結語】供試キノロン中 GFLX がキノロン感受性・耐性結核菌に対してすぐれた in vitro 抗菌活性を有すること、すぐれた実験的 in vivo 抗結核菌活性を有すること（Cynamon ら：ESM, 1999）、また安全プロフィールにもすぐれていること、などを勘案すると、GFLX は将来結核症、なかんずく多剤耐性結核症のすぐれた治療薬となることが期待される。

抗結核薬の副作用についての検討

○大湾勤子、久場睦夫、仲宗根恵俊、宮城茂、喜屋武邦雄、田場秀樹、瀬河圭一郎、（国立療養所沖繩病院）

【目的】薬剤副作用は、薬剤耐性、服薬コンプライアンスとならび、結核治療における現在の大きな問題点である。今回我々は、最近の薬剤副作用について臨床的検討を行ったので報告する。

【方法】対象は、1998年1月から1999年8月までに当院で抗結核薬が投与された332例中、薬剤副作用の出現した57例（17%）について retrospective に検討した。

【結果】57例の内訳は、男性36例、女性21例、年齢は28歳～90歳（平均60.9歳）。使用薬剤は、INH+RFP+EB 24例（44%）、INH+RFP+EB+PZA 19例（33%）、INH+RFP+EB+SM+PZA 4例（7%）、INH+RFP+SM 3例（5%）、その他6例（11%）であった。57例で出現した副作用64例の内訳は、発疹21件（33%）、GOTまたはGPTが200 IU/L以上またはビリルビン上昇のあった肝障害は14件（22%）、関節痛8件（13%）、甲状腺機能低下症3件（5%）、消化器症状3件（5%）、末梢神経炎2件（3%）、骨髄抑制2件（3%）、高尿酸血症、腎障害、けいれん、発熱、めまい、視力低下、重症筋無力症の悪化が各1件であった。原因薬剤の頻度はEB 16件（25%）、INH 15件（24%）、RFP 8件（13%）、SM 3件（5%）、不明14件（22%）であった。副作用発現までの期間は、頻度の多い発疹や肝障害では、大半が1カ月以内に、また関節痛は内服開始後2～3カ月に多くみられた。64件中59件（92%）で、いったん薬剤を中止し減感作療法を試みるかまたは薬剤の変更が行われた。

【結語】自験例においては、従来の報告に加えて関節痛の副作用が多かった。抗結核薬は多剤併用するため単独または薬剤間の相互作用によって種々の副作用がみられる。したがってその出現には十分な患者への説明と観察が必要である。

薬剤感受性試験の偽りの耐性結果が臨床経過に影響したと思われる肺結核症例の検討

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

【目的】結核治療における薬剤感受性試験の重要性は論をまたない。一方、その精度に関する問題点は以前から指摘されている。偽りの耐性結果に基づく不適切な薬剤選択がその後の治療経過に与えた影響を自験例で検討した。

【方法】過去3年間に入院加療した肺結核症の中で他院で耐性菌と診断され、難治性のため当院転院となった症例の内、薬剤感受性試験結果に不一致が見られた症例を対象として検討した。当院では感受性試験はビットスペクトル(極東製薬)により実施している。

【結果】対象は5例(男3,女2),年齢20~87才。

症例1はRFP,INH,EBで1年間化療後再発。CAM,CS, LVFXで再開され、RFP,INH耐性と判定された。手術目的で転院後、同一菌株を当院で実施した結果は全剤感受性。手術せず、RFP,INH,KM,EB,LVFXで菌は陰性化した。症例2はRFP耐性と判定され、INH,SM,EB, PASで化療中事故退院。他院でINH,EBとSMを定期的に注射。その後、再排菌にて当院入院。INH,EBは耐性なるも、RFP,THは感受性にてRFP,KM,SPFX, PZA→THにて排菌停止し経過良好。症例3はRFP,INH SMで開始後KM,OFLX,PASに変更。再排菌時RFP耐性の判定でINH,EB,CPFXで化療。その後再度の排菌にて当院入院。当院では全剤感受性でRFP,INH,PZA SM→EBにて排菌停止し経過良好。症例4は感受性菌の肺結核の父からの感染であったが、RFP,INH,EB, TH耐性と判定され、INH→RFPと単剤治療を受けていた。同一菌株を当院で実施すると全剤感受性であり、第3者施設でも同様の感受性結果であった。RFP,INH SM,PZAで経過良好。症例5はRFP,INH,EBで治療開始も治療中断で再排菌。RFP,INH耐性と判定され、EB,PZA,PAS,SMで化療中、事故退院。再度の排菌で転院後当院の検査ではINH感受性と判り、INH,SM, TH,LVFXで化療中。

【結論】薬剤感受性試験における精度の問題点は従来から指摘されている。耐性結果の報告にどう対処すべきか。不適切な薬剤選択が患者に与える多大の不利益を充分認識し、臨床像を考慮した慎重な総合的判断が求められる。

抗結核化学療法施行中に重症肝障害を来した5例

○山本寛,川辺芳子,田村厚久,山口泰弘,坂本恵理子,長山直弘,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),原田英治(同肝臓内科)

当院で抗結核剤使用中に重症肝障害を来した5症例の概要を報告し、あわせて抗結核化学療法施行中の重症肝障害について、考察・検討を行う。〈症例1〉66歳,女性。肺結核で入院。RFP+EB+PZAで化療施行9ヶ月で全身倦怠感,黄疸,浮腫が出現。GOT 772, GPT 541, T.Bil 8.5, PT18秒で、PZAによる薬剤性重症肝障害と診断。プレドニン60mg, GI療法施行し、改善傾向となる。1年後には肝シンチ上萎縮が著明であった。〈症例2〉42歳,男性。肺結核再燃で入院。RFP+EB+TH+KMで化療。TH開始後3ヶ月で食欲不振出現, GOT 1784, GPT 2499, T.Bil 7.8, PT22.6秒となり、劇症肝炎と診断、血漿交換施行するも死亡。〈症例3〉72歳,男性。HCV抗体陽性。肺結核症疑いで入院。入院時GOT 86, GPT 116。化療施行するも、皮疹、発熱や肝障害のため変更を重ね、4ヶ月後からはEB+TH。TH投与3週間後に発熱、食欲不振の訴えあり。GOT 1160, GPT 1079, T-Bil 1.5, PT16.4秒と著明な肝障害を認めた。薬剤性を第一に考え、投薬中止したところ改善。非定型抗酸菌症(M.avium)と判明、抗結核剤用いず経過観察となる。〈症例4〉49歳,女性。肺結核症で入院。INH+RFP+EB+PZAで化療、1ヶ月後にGOT 2400, GPT 3190, PT46%, 肝性脳症2度に至り、劇症化の恐れあるため血漿交換を施行し軽快した。〈症例5〉61歳,男性。38歳のとき肺結核で6ヶ月内服加療。肺結核症で入院。RFP+SM+TH+LVFXで化療中、3週間目に発熱、食欲不振、全身倦怠感出現。GOT1460, GPT 1640, PT 42%、2度肝性脳症のため、THによる薬剤性の劇症肝炎を疑った。血漿交換、持続血液ろ過透析を施行し軽快した。〈結語〉抗結核薬投与中重症肝障害を来し、保存的治療を行って軽快した2例、血漿交換を施行した3例(うち死亡例1例)を報告した(TH 3例, PZA 2例)。肝機能増悪までの期間には3週間から9ヶ月とばらつきがあり、抗結核薬投与にあたってはその投与期間によらず、慎重な経過観察と肝機能検査が不可欠と考えられた。

抗結核薬に対する減感作療法について

○小橋吉博・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），阿部聖裕・西村一孝（国立療養所愛媛病院呼吸器内科），宍戸眞司（国立療養所松江病院内科），河原伸（国立療養所南岡山病院内科），重藤えり子（国立療養所広島病院呼吸器科），竹山博泰（国立療養所山陽病院内科），倉岡敏彦（共済吉島病院内科）

【目的】第74回日本結核病学会総会で、私共は過去4年間におけるリファンピシン（RFP）を中心とした抗結核薬に対する減感作療法のretrospective studyを報告した。減感作療法に関しては一定のガイドラインとして1997年に日本結核病学会治療委員会が提唱した案があり、今回私共はこの案に沿った減感作療法を行い、その有用性をprospectiveに検討したので報告する。

【対象と方法】対象は、1998年8月から1999年10迄に中国四国抗酸菌症研究会に所属する複数の施設において、日本結核病学会治療委員会が提唱したRFPおよびINHに対する減感作療法が行われた25例とした。これらの症例の背景因子、自覚症状、検査所見、画像所見、最終診断名、初回治療法、副作用の種類および出現時期、原因推定薬剤、減感作療法の開始時期および結果、転帰等に関してprospectiveに検討した。

【結果および考察】日本結核病学会治療委員会の案に準じて減感作療法が施行された症例は25例、23～88歳、男性12例、女性13例であった。薬剤アレルギー歴は4例が有しており、基礎疾患は肺結核19例、肺結核+結核性胸膜炎2例、頸部リンパ節結核2例、肺非定型抗酸菌症2例で治療法はINH+RFP+EBが10例と最も多く、INH+RFP+EB+PZA 9例、INH+RFP+SM 4例、INH+RFP 1例、INH+RFP+SM+PZA 1例であった。副作用は肝機能障害のみ8例、発疹のみ7例、発熱のみ6例、発熱・発疹2例、神経症状1例、消化器症状1例、DLSTもしくは臨床経過からRFPが原因薬剤と考えられたのは23例に対し、INHは8例であった。治療成績は、成功率がRFPで23例中17例（74%）、INHは8例中5例（63%）といずれも前回のretrospective studyに比して有意差はなかった。また、今回検討した症例において、減感作療法の成功例と失敗例をRFPおよびINHそれぞれ比較検討したが、薬剤アレルギー歴が失敗例が多かった他、副作用の種類および出現時期、減感作療法の開始時期などで有意差は認められなかった。今後も複数の施設の協力をえながら症例数を増加し、prospective studyを追加検討していく予定である。

初回肺結核症治療にたいするPZAを含む初期強化療法の臨床的検討

○平山 猛・大西広志・伊東亮二・阿部聖裕・西村一孝（国立療養所愛媛病院、呼吸器内科）

【目的】1996年から新しい医療基準として初期2ヶ月間にPZAを加えた初期強化短期療法が初回標準療法の一つとして加えられた。当院におけるPZAを用いた強化化学療法と従来の標準治療との有用性を比較検討した。

【方法】1997年6月1日から1999年8月31日の間に当院に入院した肺結核初回治療例のうち、最初の2ヶ月間にPZAを含んだ化学療法を施行した33例と、PZAを含まない従来の標準治療を施行した48例とを対象とした。これらの2群で患者背景、病型、ガフキー号数、排菌陰性化に要した期間、平均入院日数、副作用などについて検討した。

【結果】PZA群33例(男/女:27/6)で平均45.9歳、標準群は48例(男/女:27/21)で平均64.2歳とPZA群の年齢が若かった。学会病型で有空洞例はPZA群/標準群:21例(63.6%)/21例(43.8%)でPZA群に有空洞例が多かった。拡がり1かPZA群/標準群:12例(36.4%)/19例(39.6%)、拡がり2かPZA群/標準群:19例(57.6%)/24例(50.0%)と拡がりには差を認めなかった。入院時塗抹陽性例はPZA群/標準群:22例(66.7%)/27例(56.3%)で、平均ガフキー号数はPZA群/標準群:3.5/2.9でありPZA群で塗抹陽性者の割合とガフキー号数が多い傾向があった。治療開始1ヶ月にてPZA群/標準群:17例(77.3%)/20例(74.1%)が排菌陰性、平均入院日数もPZA群/標準群:110±35日/108±50日と差は認められなかった。PZA群の副作用として軽度の肝機能障害5例、中等度以上の肝機能障害でPZA投与中止した症例が3例、皮疹が4例みられた。ほとんどの症例で高尿酸血症が出現し、アロプリノールの内服を要した症例が6例認められた。

【考察・結語】PZAを含んだ化学療法は年齢が若く、また排菌量が多く、有空洞症例等の重症例に施行される頻度が高かった。また、従来の標準療法と比較して初期強化療法の有効性は劣ることはなかった。ただし、肝障害などの副作用の発現には十分な注意が必要である。

ピラジナミド (PZA) を含む初期強化療法の臨床的検討

○稲瀬直彦、市岡正彦*、吉澤靖之
(東京医科歯科大学呼吸器科、*都立豊島病院内科)

[目的] 肺結核に対する化学療法として、本邦においてピラジナミド (PZA) を含む初期強化療法が標準療法に加えられて数年が経過した。当施設における治療成績を報告し、問題点について検討する。

[方法] 1998年6月以降当院結核病棟に入院した患者62例のうち、初回治療を受け2カ月以上の経過を観察しえた肺結核患者37例を対象とした。

[結果] 対象は男性16例、女性21例で、年齢は23-77歳(平均59歳)であった。治療開始時には30例が塗末陽性、7例が塗末陰性培養陽性であった。耐性菌の頻度は、INH耐性2例、SM耐性1例、INH+RFP耐性1例であり、糖尿病の合併を3例に認めた。X線学会病型は、非広範空洞型が20例(54%)、非空洞型が17例(46%)であった。化学療法としてPZAを含む4剤併用(HRZE)で開始されたのが32例であるが、副作用として肝機能障害を13例(41%)に認めた。このうち6例は血清トランスアミナーゼ値が200 IU/L以上に上昇し、PZAを含む治療の中断・変更を要した。PZAの投与量別に検討すると、1.5 g/日投与群では18例中7例(39%)に、1.2 g/日投与群では13例中5例(38%)に肝機能障害を認めた。その他の副作用として発疹を32例中4例に認め、うち2例においては治療を一時中断した。

[考察] PZAを含む短期化学療法は、有効性の高い治療として世界的に広く採用されている。副作用としての肝機能障害の頻度は概ね10%以下であり、PZAを含まない治療と差がないとも報告されている。今回の検討においては肝機能障害の発現が約40%と高率であり、これまでの報告とは大きく異なった。この傾向はPZA 1.5 g/日投与群だけでなく、1.2 g/日投与群においても同様に認められた。

[結論] PZAをふくむ初期強化療法において、副作用としての肝機能障害の発症に注意を要することが示された。本療法の有効性を確立するために、さらなる検討が必要と考えられる。

中断・転医例の治療成績

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

[目的] 治療中断例と転医例の予後を調べ問題点について調査し、今後の診療に役立たせる。[方法] 結核予防会複十字病院で1991.1~1997.12までに入院治療開始された初回治療肺結核症1,319例中、治療中断98例、転医110例を対象に保健所宛てに治療状況を問い合わせた。[結果] 中断例98例中男性は81例、女性17例で男女比は4.8:1で中断例は男性に多かった。転医110例中82例が男性で28例は女性で、男女比は2.9:1で全体の男女比2.5:1に近かった。保健所から回答が得られた者は中断例64例、転医69例であった。中断例64例中26例(40.6%)は治療指示終了し、2例(3.1%)は継続治療中、23例は中断(35.9%)、2例(3.1%)は死亡し、11例(17.2%)は不明であった。排菌状況をみると指示終了した26例中20例は菌陰性化していたが他の6例の排菌状況は不明であった。継続治療の2例は一旦菌陰性化したその後持続排菌となっていた。中断した23例中13例は菌陰性化した3例は持続排菌となっていた。残りの7例の排菌状況は不明であった。死亡した2例中1例は菌陰性化後に死亡したが1例は持続排菌のまま死亡していた。転医した69例中41例(59.4%)は指示終了し、5例(7.2%)は中断、9例(13.0%)は死亡、14例(20.3%)は不明であった。指示終了した41例中36例は菌陰性化した5例の排菌状況は不明であった。中断した5例中4例は菌陰性化していたが、1例の排菌状況は不明であった。死亡した9例中5例は菌陰性化した1例は持続排菌のまま死亡していた。3例は不明であった。[結論] 中断例の治療成功率は31.3%、転医例は52.2%が治療成功、13%が死亡した。[考察] 中断例の治療成績は不良で64例中6例が排菌停止していなかった。今後治療成績を改善するためにDOTSの導入が望まれる。

結核感染防止活動の経過報告
 =啓発活動から感染予防を考える=

- 濱松 敦子・永田 千恵子・大村 智子
 大島 美德・辻 美恵子・金森 葉子
 青木 尚子 (大阪府立羽曳野病院)

【目的】羽曳野病院は、大阪府下でも結核を扱う公的施設の一つとして多数の持続抗菌例や重症結核の診療に対応している。患者の背景からは、風邪と思って放置していたり、受診の遅れで重症化し、職場や学校生活で感染源となっている症例や、母子感染による乳幼児の死亡例などをまのあたりにしている。このような中、将来、社会の担い手である若年者に、正しい結核の知識をアピールすることで感染防止と発病予防に活かせるのではないかと考えた。そこで、結核予防週間の期間に、高校生と一般市民に向けた結核予防キャンペーンを平成7年から行ってきたのでその経過を報告する。

【期間】平成7年10月から平成11年10月

【方法】①当院近隣の府立高校2校の文化祭、市民健康祭りに参加してキャンペーン、②内容は手作りポスターの展示、結核に関するクイズ、リーフレット、パンフレットの配布、体脂肪測定、肺活量測定、血圧測定、結核予防週間の風船配布、看護婦(士)の進路相談、講演会

【結果】羽曳野病院看護部では、平成7年から毎年結核病棟勤務の看護婦(士)を中心に、近隣の府立高校の2校を訪問して、高校生とその父兄に結核予防キャンペーンを行い、延べ約1万2000人にパンフレット配布などの活動を行ってきた。また、今年は市民への健康教育の一貫として、市民健康まつりでパンフレットの配布や当院医師の講演会を企画して、多数の市民の参加を得ることができた。その結果、高校生や父兄あるいは市民の反応からみても、結核予防キャンペーンとしての手応えを十分に受け止めることができた。

【結論】①結核予防キャンペーンは回数を重ねることで意識づけができる。②今後地域住民へのキャンペーン活動には医師、保健婦等の協力体制(連携)が必要である。

肺結核患者の家族への療養指導
 ~家族用パンフレットを使用しての効果~

- 森薫 長友広美 奥田薫 (国立療養所近畿中央病院西4階病棟)

【目的】結核病棟は、感染病棟ということから面会が少なく家族指導の機会が少ない。療養が長期に及ぶ患者にとって身近な援助者である家族の協力がなく療養生活の継続は難しい。そこで家族の協力を得る為、家族用パンフレットを用い療養指導を行い、感染経路や薬について理解を深める。

【方法】対象：当病棟入院中の患者の家族22名(年齢27~80歳)回収率100%、方法：1、質問紙法、郵送留め置き法 2、第1回目アンケートは、患者の家族全員に配布する。3、第2回目アンケートは、1群に家族用パンフレットを添付し、2群には家族用パンフレットなしで同じアンケートに回答してもらう。

【結果及び考察】今回アンケートによる効果を見たところ「肺結核の感染経路について」「結核薬と副作用について」の項目に特に効果が見られた。他8項目中、5項目にも有意差が見られた。感染防止対策、及び治療を継続させる為にもパンフレットを活用していくことは重要である。結核薬については、実際に薬を服用していない家族にとって関心が少ない様に思われたが、家族用パンフレットの使用により、患者から情報を得ようとする様子が伺え、関心が深まったことがわかった。

【結論】1、結核について家族の知識を深めるために家族用パンフレットを用いた指導は効果的である。2、家族指導は、患者の外泊の機会を有効に利用し、指導の継続に役立てる。3、家族指導の効果をより高める為には、パンフレットだけではなく面接方式を取り入れ、反応を確認しながらすすめることが望ましい。

精神病院での結核集団感染事例

- 峰村純子 佐藤 恒 改木郁子
有竹澄江 篠原 猛 (東京都八王子保健所)
小林典子 森 亨 (結核予防会結核研究所)

【背景・目的】当保健所管内には18の精神病院があり、4439床の精神病床がある。この内いくつかの病院で結核患者の短期間内複数発生が起こっている。これらの事例を検討し、結核対策上の問題点並びに課題、活動のあり方に考察を加え報告する。

【事例】 A病院 96年5月から96年10月までの間、入院患者の中から4人の結核患者が発生し、内1名が死亡した。病院内で自主的定期外検診を実施、97年6月からは検診車による検診を6カ月毎に実施している。99年12月までに患者19人、感染者52人が発見されている。初発患者は53歳 bⅡ2、G1号の長期入院患者で、検診対象者は274人である。

B病院 初発患者は98年6月に bⅡ2、G6号で発見され、多剤耐性結核である。検診対象は68人で、患者1人と感染者11人が発見されている。

C病院 初発患者は98年7月に48歳、rⅡ2、G5号で発見され後に死亡する。検診対象は109人で、患者1人と14人の感染者が発見されている。

D病院 初発患者は55歳 99年1月に bⅢ3、G4で発見された。検診対象は89人で、17人の感染者が発見されている。

【考察】① 精神病院における健康管理と患者の早期発見

入院時に胸部X線撮影、場合によってはツ反を実施し、1年に少なくとも1回は胸部X線撮影が行われるようにする。。有症状時には迅速な結核の診断のための検査ができる体制をつくる。

② 病院内の感染予防対策

医師をはじめとする職員の教育と院内感染予防マニュアルの作成、外部の専門家や有識者を加えた感染症対策委員会の設置、感染予防を考慮した換気や空調、患者発見時の隔離病室の整備などの整備を行う。

③ 保健所による初期対応の重要性

最寄りの保健所への確実な届け出、保健所間の確実な連携による情報の収集 保健所主催による定期外検診を実施する。

肺結核入院患者のアンケートから見た
社会医学的要因

- 野田恵子・楠森郁子・大山明美 (結核予防会大阪府支部大阪病院看護科)、尾井豊・山中正彰・螺良英郎 (同、内科)

【目的】肺結核患者にアンケート調査を行い、入院の状況、入院の経過、生活等について患者自身の体験にもとづく社会的要因を考究した。

【方法】平成9年度と平成11年度の2回、それぞれ、一週間、当院の結核病棟入院患者を対象としてアンケート用紙への記入を依頼し、その結果を集計した。

【結果】1. 平成9年度調査(第一回目)および平成11年度調査(第二回目)を併せて対象患者数は143人であり、男性は107人、女性は36人であった。2. 年齢分布から見ると40歳台から60歳台の患者がその大部分を占め、社会活動をしている年齢層に多かった。3. 既往に結核を有する者より初発見、初治療の患者が多かった。4. 入院動機は有症状で医療機関を受診して見い出された者が検診発見者より多かった。5. 入院前の自覚症状で最も多いのは咳、痰の呼吸器症状であり、ついで持続する微熱、疲れ易さなど従来の指摘のごとくであった。6. 発症、診断決定より入院までの期間は大部分が2~3日であるが、中には10日以上、時には半年以上のdelayを見る症例もあった。7. 第二回目調査では、結核と分かってもすぐ入院しなかった者が約1/3もあり、受診ないし治療の遅れの理由として、男性では仕事が忙しい、女性では家事の片づけのためと patient's delay であり、社会環境因子を反映していた。8. 患者自身の感じた発症要因としては、男性では、食事の不規則、無理をした、休養が不十分であり等で、仕事との関連が類推される。女性では、このような偏りは見られなかった。

【考察】結核発症には多くの要因があるが、その社会的要因は過去も現任も変わりが無い印象であった。結核の発症、入院には生活状態が深く関与する社会的な影響が大である。これらを入院現場で調査する事は結核予防対策上、意義があると考ええる。また、生活そのものの改善に努める事が結核の発病防止に寄与する点も大きいと考える。

PCR法抗酸菌複数菌種検出例の検討

○橋本健一，斉藤武文，峯岸裕司，渡部厚一，
岡野哲也，青木弘道，林原賢治，渡辺定友，
深井志摩夫，柳内登（国立療養所晴嵐荘病院）

【目的】PCR法は抗酸菌の菌種を迅速に鑑別するのに優れた方法である。当院では1998年11月より抗酸菌検出を目的としてM.Tuberculosis, M.Avium, M.Intracellulareの3菌種を対象としてPCR法を実施しているが，その中に稀ではあるが複数の菌種について陽性を示すものが認められている。こうした症例の背景について検討し報告する。

【対象と方法】1998年11月9日～1999年4月23日の期間において本院入院中の患者より採取され検査に提出された生体採取材料703検体を対象としPCR検査用自動測定装置コバスアンプリコア（Roche）を用いた検査を実施した。

【結果】同検体中M.Tuberculosis陽性が83検体（11.3%），M.Avium陽性が16検体（2.3%），M.Intracellulare陽性が11検体（1.6%），3菌種全て陰性が585検体（83.2%）であった。複数菌種陽性は5検体（0.7%）あり，M.Tuberculosis + M.Avium陽性が2検体（喀痰1 + 髄液1），M.Tuberculosis + M.Intracellulare陽性が1検体（喀痰1），M.Avium + M.Intracellulare陽性が2検体（喀痰1，BALF1）であった。その後の検索の結果，M.Tuberculosis + M.Avium陽性2検体中1検体はM.Tuberculosis，1検体は偽陽性と考えられ，M.Tuberculosis + M.Intracellulare陽性1検体はM.TuberculosisとM.Intracellulare，M.Avium + M.Intracellulare陽性2検体中1検体はM.Avium，1検体はM.Intracellulareと判明した。偽陽性となったPCR法のO.D.値は陽性値から低吸光度であり，検査を繰り返すことにより5例中3例では単独陽性と判定された。1例はM.TuberculosisとM.Intracellulareの同時陽性であり，肺結核既往があり培養検体からはM.Intracellulareが検出・同定されたことから2菌種同時感染またはM.Tuberculosisは死菌を検出した可能性が考えられた。

【結論と考察】抗酸菌症患者のPCR法検体においてごく稀に複数菌種陽性となるものがあるが，追加検索によりその原因の検討は可能であった。

糞便中からの結核菌検出

～主に核酸増幅法について～

○鶴木恵美・渡辺かおり・竹内康浩（柳保健科学研究所）
鈴木周雄（神奈川県大和保健福祉事務所大和保健所）

【目的】結核症の診断において結核菌の検出は重要であり，そのため喀痰をはじめ気管支洗浄液，胸水など様々な検体材料を用いた検査が行われている。今回，我々は糞便を検体材料として結核菌検出を試みたので報告する。

【方法】平成10年9月～11年6月に喀痰と便が同時に提出され，喀痰からPCR法もしくはMTD法により結核菌が検出された31症例の糞便を対象検体とした。これらの検体で，塗抹法（フェルチン染色法），NALC-NaOH法にて前処理後培養法（1%小川培地），核酸増幅法（PCR法，MTD法）を行った。

【結果】各検査法での喀痰陽性例に対する糞便陽性例の比率は，塗抹検査で6/19（31.6%），MTD法で21/31（67.7%），PCR法で11/31（35.5%）であった。なお，便塗抹陽性検体は，PCR法・MTD法とも陽性となった。培養検査は雑菌混入がみられ判定不可能のものが多数あった。

またPCR法はMTD法に比べ低い陽性率を示した。これについてPCR反応阻害物質の存在が考えられたが，同時に行ったインターナルコントロール（IC）に異常はみられなかった。

【考察】糞便からの結核菌検出に際して，NALC-NaOH法のみ前処理では雑菌混入が多数みられ培養検査（1%小川培地）を行うに当たっては不十分であると考えられた。しかし，核酸増幅法による結核菌の検出は，特異性が高く，高感度であるため塗抹法・培養法に比べ高い陽性率を示しており，糞便を検体材料としても有用であると考えられた。

【結論】糞便中の結核菌検出は，喀痰・気管支洗浄液などに比べ確立した前処理法がなく検出率は低い。しかし，核酸増幅法を用いることにより，糞便検体も又結核症診断に有用な補助的検体材料の一つとして利用可能と考えられた。

肺抗酸菌感染症におけるPCR法の有用性

○高原 誠

(国立療養所西甲府病院内科)

[目的] 当院は、平成11年5月より痰または胃液に対するPCR法を導入し、更に6月よりは抗酸菌の同定をナイアシン・テストを省略し、培養コロニーに直接PCRをかける方法とした。今回の報告はその臨床成績をまとめることを目的とした。[対象と方法] 対象は平成11年5月から10月の期間に当院で外来または入院診療を受けた97例である。その内訳は肺結核53例、陳旧性肺結核12例、肺結核疑い11例、*M. avium* 9例、*M. intracellulare* 10例、更に*M. kansasii*及び*M. abscessus*が1例ずつであった。方法はこれらの患者の痰または胃液を採取し、ロシユ社のアンプリコア・キットを用いて結核菌群、*M. avium*、*M. intracellulare*の検出同定を行った。同時に同じ検体を2%変法小川培地、工藤PD培地で培養し、両者が一致するかどうかを検討した。同一患者で複数回検査した場合は、一番初めの結果を評価した。次にPCRを用いた培養同定法を評価するために、平成11年6月から10月に同定された結核患者26例を1月から5月の19例と比較し、同定に要した日数を検討した。[結果] まず結核菌群に対するPCRと培養結果の一致率に関しては、感受性85%、特異性92%であった。塗抹陽性例のみの検討では、感受性90%、特異性100%に上昇した。次に*M. avium*症の一致率は感受性100%、特異性94%であった。これも塗抹陽性例は特異性が97%に上昇した。次に*M. intracellulare*症では感受性86%、特異性97%で、塗抹陽性例では感受性100%に上昇した。最後に結核菌の培養同定に要した日数であるが、PCR導入以前は71±12日必要であったが、導入後は23±7日に短縮され、0.1%以下の有意差を認めた。[考察及び結論] 塗抹陽性例におけるPCRの結果は、ほぼ培養結果と一致した。また、1回目にPCR陰性であっても、塗抹陽性の検体で再検査すると陽性になる例が3例存在した。更に、培養にPCRを用いることで、同定に要する日数も有意に短縮した。いずれも早期診断に極めて有用である。

液体培地による抗酸菌培養偽陽性の可能性について
(胸水、心嚢水からのMACの分離)○下出久雄・草島健二・村田嘉彦(立川相互病院)
安斎栄子(病体生理研究所)

[目的] 結核症対策として重要なことは早期発見と迅速診断であり、そのためには菌検出の高感度化と迅速性が必要である。しかし、PCR法では耐性検査が不能であり、液体培地(Septi-check, MGIT)は排菌量測定が不能という短所があるとともに両方法とも偽陽性についての配慮が必要と思われるので今回は、Septi-check 培養成績について検討した。

[方法] 立川相互病院の抗酸菌検査で液体培地でのみ菌が分離された19症例について菌種別、検体種類別に胸部X線所見や生検所見などを参考にして偽陽性の可能性例の検討を行った。

[成績] ①菌種別では結核菌13例、MAC6例、であった。(他に塗抹陽性でSepti-checkのみ培養陽性例が結核菌で6例みられた。)②検体別では喀痰は結核菌(以下TBと略)のみ3例で少なく、BALFは8(TB5, MAC3)、胸水は5(TB3, MAC2)、尿はTBのみ2、心嚢水1(MAC)であった。③肺病変は胸水、心嚢水からの菌検出例ではTBで「なし」1、石綿肺(心不全)1、学会病型Ⅲ₁1、MACでは「なし」2、線維症(リウマチ、腎不全合併)1、痰から菌検出例では肺癌ARDS各1、Ⅲ₁1(すべてTB)、BALF検出例ではTBは腫瘤影2、CB様1、Ⅲ₁2で、MACでは腫瘤影(癌)2、Ⅲ₁1、尿管検出例はTBのみで「なし」(腎結核あり)、Ⅲ₁各1であった。

[考察と結語] 胸水や心嚢水からのMACの検出は過去に報告がなく、MACによる特発性胸膜炎や心嚢炎の報告もなく、検出菌が起炎菌である可能性は極めて低い。外界からの汚染の可能性のない胸水などから3例も検出されたことは検査過程での汚染も考えねばならない。BALFからのMAC検出の3例は気道の汚染との判別はつかず、TBについても検査過程の汚染はありうるが、起炎菌として矛盾しない症例が多い。しかし、胸水からのTB検出例は特発性胸膜炎ではなく、肺癌からの検出例とともに起炎菌かどうか疑問な例がみられた。

抗酸菌培養 MGIT 法の臨床的有用性

○奥田みゆき¹ 奥田恭久¹ 石原俊樹¹ 西井一雅¹
 三宅正剛¹ 尾井 豊¹ 榊野富彌¹ 山中正彰¹
 樋口武史² 丸井洋二² 螺良 英郎¹ (助結核予防会
 大阪府支部大阪病院 内科¹ 検査科²)

【目的】MGIT 法は小川法に比べて抗酸菌の検出感度が高い。当院では平成11年11月15日より抗酸菌培養法を小川法からMGIT法に切り替えるにあたり、その臨床的有用性を検討した。【方法】当院結核病棟入院患者と抗酸菌感染の疑いがある外来患者より得られた喀痰1093検体について塗抹(直接塗抹法及び集菌塗抹蛍光鏡検法)、培養(小川法、MGIT法)を同時に施行した。【結果】341検体(31.2%)が塗抹または培養陽性であった。そのうち培養陽性検体は小川法63.3%、MGIT法79.2%とMGIT法が高感度であり、検出日数も10.7±6.6日と短かった。培養陽性検体のうち59検体は小川法陰性、MGIT法陽性であった。59検体中36検体(61.0%)は直接塗抹法陰性、18検体(30.5%)は集菌蛍光法陰性であり、塗抹陰性検体からの抗酸菌検出に優れていた。小川法陰性、MGIT法陽性検体が59検体あり、そのうち菌種が同定された52検体の臨床的特徴を以下のように分類した(a)治療効果による排菌陰性化初期の症例の検体(b)微量排菌持続症例の検体(c)無排菌で診断が困難であった症例の検体(d)3カ月以上排菌陰性が持続していた症例の検体。結核菌群では(a)24 (b)7 (c)1 (d)2 の合計34検体で陰性化初期症例の検体が多く、非定型抗酸菌群では(a)2 (b)10 (c)3 (d)3 の合計18検体であり、微量排菌持続症例の検体が多かった。また非定型抗酸菌の割合は34.6%であり、小川法による培養陽性検体にしめる割合(26.3%)より多かった。【考察】抗酸菌の検出感度が高いMGIT法を採用することにより、結核症例で小川法判定では治療により排菌陰性化したとされる場合でもMGIT法では痰の結核菌は陽性であることがあり、同時に塗抹陽性・培養陰性検体の評価に慎重を要することを示唆する結果であった。また非定型抗酸菌症例では菌陰性化を指標とした治療方法の検討に有用であると思われた。そして小川法では無排菌の症例の診断を可能にするほか、長期陰性持続症例での排菌検出は治療期間の決定や再発の早期発見に有用となる可能性があると思われた。

MGIT法、小川法の結果が一致しなかった検体の臨床的検討

○鈴木まゆみ・川辺芳子・永井英明・倉島篤行・四元秀毅・毛利昌史(国立療養所東京病院呼吸器科) 浅井俊幸(国立療養所東京病院検査科)

【背景】近年、液体培養法(MGIT法)の開発により抗酸菌の迅速検査が可能となり、固形培養法(小川法)からMGIT法へ移行しつつある。

【目的】塗抹検査、小川法、MGIT法を比較し、判定結果の一致しない検体について臨床的検討を行った。

【対象と方法】1999年6月に実施された1306検体のうちA群塗抹陽性(集菌法を含む)でMGIT法陰性、小川法陰性群22検体、B群MGIT法陰性、小川法陽性群15検体、C群MGIT法陽性、小川法陰性群33検体を対象とした。各群において年齢、性別、臨床診断、塗抹検査(集菌法を含む)、小川法、MGIT法、臨床経過、治療状況について調査した。

【結果】A群では、結核が16名、陳旧性肺結核が3名、非定型抗酸菌症が1名、他疾患が2名であった。治療中が17名であった。B群では、結核が11名(うち耐性結核3名)、陳旧性肺結核が1名、非定型抗酸菌症が3名(MAC以外2名)であった。治療前が3名、治療中が11名であった。C群では、結核が16名、陳旧性肺結核が4名、非定型抗酸菌症が12名、他疾患が1名であった。治療前が9名、治療中が19名であった。

【結論】A群については、抗酸菌治療中あるいは治療後による菌の陰性化を示している(いわゆる死菌)と考えられた。B群については、完全にMGIT法に移行した場合、培養陽性が見逃される可能性があると考えられた。また、耐性結核、MAC以外の非定型抗酸菌症が多く、小川法で大量排菌している症例もあり、注意を要す。C群については、小川法に培養されにくい抗酸菌がMGIT法により検出されたものと考えられ、特に非定型抗酸菌症でその傾向が顕著であり、MGIT法の有用性が示唆された。

MGIT960を使用した液体培養法と従来法との比較検討と前処理の工夫

○浅井俊幸・蛇沢 晶 (国立療養所東京病院検査科)
川辺芳子・倉島篤行・四元秀毅・毛利昌史 (国立療養所東京病院呼吸器科)

〔目的〕抗酸菌検査の液体培養法 (MGIT960) への全面的移行にあたり、従来法との比較検討を行ない、大量の検体を処理するための前処理法とプロトコルを作成した。〔対象と方法〕①前処理法と検査手順：1999年6月に抗酸菌検査の依頼のあった1306検体を使用した。3%NaOH溶液で均一化後等分し一方を従来法で処理し、一方は2mlをリン酸緩衝液10mlに加え混和後3000G・5℃・20分間遠心し、沈渣にNALC-NaOH溶液を加えて20分間室温放置し、リン酸緩衝液を加え混和後同条件で遠心した。沈渣に1mlのリン酸緩衝液を加え再浮遊させて0.1mlをMGITに、0.5mlを小川培地に接種し、残りPCRと塗抹検査を行なった。②小川法は接種後毎日観察し8週まで培養し、MGIT法は6週まで培養し、陽性時点でチールネルソン染色を行ない抗酸菌か雑菌かの判別を行なうとともに小川培地に接種し確認した。分離菌の同定はPCR、アキュロープ法で確認した。

〔結果〕①MGIT法・小川法共に陽性274検体、MGIT陽性・小川陰性41検体、MGIT陰性・小川陽性21検体、MGIT・小川法共に陰性900検体であった。②菌検出所要日数はMGITでTB群13.5日、NTM群9.3日、小川法はTB群19.2日、NTM群19.3日であった。③3つの培養法のいずれかの方法で陽性となった検体のうち、塗抹陽性検体ではTB群はMGIT法92%、小川法93%、NALC小川法91%、NTM群ではそれぞれ92%、84%、88%であった。塗抹陰性検体ではTB群ではそれぞれ91%、74%、76%で、NTM群では80%、53%、58%であった。④雑菌汚染率はMGIT法2.2%、小川法3.8%、NALC小川法4.6%であった。⑤PCR検査依頼のあった203検体の検出率はPCR法71%、MGIT法68%、小川法62%、喀痰以外の検体についてはPCR法67%、MGIT法62%、小川法48%であった。〔結論〕MGIT法は小川法に比べ迅速高感度な検査であることが明らかであった。特にTB群よりNTM群でその傾向が大きかった。今回採用した前処理法で雑菌率を5%以内に抑えられた。前処理における遠心集菌時間の短縮は今後の課題である。

当院におけるMGIT法による臨床検体からの抗酸菌培養検査成績の検討

○露口一成、吉松昭和、池田雄史、坪井知正、中谷光一、佐藤敦夫、倉澤卓也 (国立療養所南京都病院呼吸器科)

〔目的〕近年開発されたMycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT)法は、非放射性液体培地を用いた抗酸菌培養法であり、従来の小川培地を用いた培養法に比してより感度が高く、また迅速に結果を得ることができるとされている。今回、当院におけるMGIT法での培養成績を従来の小川法と比較し、その臨床的有用性について検討したので報告する。

〔方法〕平成11年7月から平成11年9月までの間に当院受診した87名の患者から得られた162検体(喀痰100、気管支洗浄液31、気管支アライ洗浄液21、胸水6、胃液2、尿2)を対象とした。検体は、採取後70℃で処理し遠心後、抗酸菌塗抹鏡検を行い、その後にNALC/NaOH処理を行って、その一部を1%小川培地へ、一部をMGITへ接種した。培養で検出した菌は、全例抗酸菌染色を行って確認した後、診断未確定患者の検体のみ、アキュロープ法、DDH法で同定を行なった。診断確定患者からの検体については、同一菌種とみなした。

〔結果〕162検体中、培地汚染のため判定不能となったものが11検体(MGIT 8、小川1、いずれも汚染2)あった。MGIT汚染検体のうち、小川培地に抗酸菌を検出したものが3検体あった。これら11検体を除いた151検体のうち、いずれかの培養法で抗酸菌を検出したものが54検体あった。その内訳及びそれぞれの培養法の検出率は、結核菌38(MGIT 97%、小川76%)、*M. avium* complex (MAC) 13(MGIT 100%、小川69%)、*M. kansasii* 3(MGIT 100%、小川67%)であった。また、培養陽性となるまでの平均期間は、(結核菌)MGIT 14.1日、小川 24.2日、(MAC)MGIT 6日、小川 19.1日、(*M. kansasii*)MGIT 9日、小川 8.5日であった。

〔考察〕MGIT法は、小川法に比して結核菌で平均10.1日、MACで平均13.1日早く培養結果を得られ、感度も高く、有用な検査法であると考えられた。ただし、小川法に比して培地の汚染率が高かったこと、菌量の定量ができないことが問題点である。

COMPARISON OF SELF-LIGATION MEDIATED
POLYMERASE CHAIN REACTION AND MIXED-
LINKER POLYMERASE CHAIN REACTION IN
MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF TUBERCULOSIS.

Amin Md. Ruhul, Isako Okamoto, Toshide Tamura, Aki
Tamaru, Yasuhiko Suzuki (Osaka University Medical School,
Osaka Pref. Inst. of Public Health, Hyogo Medical College)

Introduction:

One of the main approaches to tackling tuberculosis today is the control of transmission of this disease. In recent years, many molecular techniques provided to study the epidemiology of tuberculosis. IS6110 based RFLP analysis of *M. tuberculosis* has recently standardized and become an important molecular tool. RFLP was established by the selection of the genetic markers of tuberculosis. The RFLP technique is laborious, highly discriminatory, needs many technical steps and much amount of DNA. To overcome these disadvantages several polymerase chain reaction (PCR)-based fingerprinting methods have been developed, e.g. Mixed linker-PCR (ML-PCR), Ligation mediated-PCR (LM-PCR). Now we introduced the new technique Self ligated-PCR (SL-PCR) based on the IS6110.

Materials and methods:

We used the tuberculosis type strain H37Ra and clinical isolates.

SL-PCR. The TB DNA was digested by the restriction enzymes *Sau3AI*, and self ligation was performed at 16°C for 2 hours followed by PCR reaction using primers TBIS6110-1 (GGCGGTGCGGATGGTCGAG), and TBIS6110-2 (AGTCTCCGGACATGCCGGG). The PCR product was analysed by PAGE 15-25%.

Mixed linker-PCR. ML-PCR was performed as described by Walter H. Haas et al in the *Journal of Clinical Microbiology*, May 1993, p1293-1298. The PCR product was analysed by PAGE 15-25%.

Results and discussions:

We analysed H37Ra and clinical isolates by SL-PCR and ML-PCR. We got the identical bands in the clinical outbreak isolates by both SL-PCR and ML-PCR, where ML-PCR gave much better reproducibility. We are now planning to construct a TB genome DNA chip system for molecular epidemiology by using ML-PCR products as probes.

結核菌群核酸増幅同定法における
低吸光度陽性例の検討
—偽陽性を減らすために—

○赤堀良道・倉持しづ香・高野友丈・斎藤武文・渡辺
定友・深井志摩夫・柳内 登(国立療養所晴嵐荘病院)

【はじめに】当院では、平成10年8月からPCR検査用自動測定装置コバシアンプリコア導入により、結核菌群核酸増幅同定検査(以下PCR)を行っており、カットオフ値付近での陽性例(低吸光度陽性例)に偽陽性を認める問題点を指摘している。今回我々は、その偽陽性を減らす工夫として、同一検体に対し集菌法による塗抹およびPCR再測定を試み、その妥当性について検討した。

【対象】当検査室においてPCR法による測定を実施した平成10年8月より11年4月までの臨床検体925検体を対象とした。

【方法】PCR法陽性の98検体中、0.350～0.999の低吸光度陽性を示した20検体(20.4%)について、集菌法塗抹、PCR再測定の結果と臨床診断との照らし合わせを行った。対照として吸光度が0～0.349を示した827検体、及び1,000以上を示した78検体を用いた。

【結果】①集菌法による塗抹の結果は、6検体が陽性を示し、2検体が活動性結核例からの検体であり、残りの4検体の内2検体は、非結核性抗酸菌であった。②PCR再測定は、実施することができた10検体中2検体が陽性を示したが、その1例は後に培養により結核菌を検出し、1例の臨床診断は活動性肺結核であった。③吸光度1,000以上を示した陽性検体78検体中塗抹陰性の59検体について集菌法による塗抹を実施した結果、29検体に陽性を認め、PCR再測定を実施した例の多くで陽性を示した。

【考察】低吸光度陽性検体に相当数の偽陽性例が含まれることを我々は報告している。今回、その偽陽性例を少なくするため、集菌法による塗抹検査、PCR再測定を組み合わせ、偽陽性の多くは、陽性を示さなかった。この方法によっても真陽性と偽陽性の分離は完全ではなかったが、迅速診断には参考になると考えている。

結核菌群核酸増幅同定法における 低吸光度陽性例の検討

○斎藤武文・峯岸裕司・渡部厚一・岡野哲也・青木弘道・橋本健一・林原賢治・渡辺定友・深井志摩夫・柳内 登（国立療養所晴嵐荘病院）

【目的】結核症に対する迅速診断法の進歩は遺伝子核酸増幅法、液体培養法などの開発に見られるように著しい。特に前者は迅速診断のみならず菌検出においても有用性が大きく、保険診療で認可されて以来、益々汎用される傾向にある。しかし最近の自験例の中に結核菌群核酸増幅同定法（結核菌群PCR法）による結果が低吸光度ながら陽性を示した非結核症例を数例認め、今までに指摘されたことのない同法の新しい問題点と考えられる。本研究の目的は結核菌群PCR法による低吸光度陽性の結核診断における意義を明らかにすることである。

【方法】結核が鑑別診断の一つに考えられた未治療症例に対し、平成10年8月から平成11年4月までに当院でPCR自動測定装置コバスアンプリコアにより測定を行った臨床検体925検体の内、吸光度がカットオフ値0.35以上1.0以下（低吸光度）を示した20検体、20例の既往歴、胸部X線所見、臨床診断等の臨床所見を吸光度が1.0を越えた症例及び吸光度が0.1以上0.35未満を示した症例と比較することにより結核菌群PCR法による低吸光度陽性の結核診断における意義を検討した。

【結果】低吸光度陽性を示した検体は塗抹陰性が17検体85%と多くを占め、また結核菌群PCR法陽性98検体の20.4%であった。その内、培養同定検査により結核菌群であったのは1例5%であった。肺結核既往歴なく臨床的に非結核性肺炎とされた例を結核菌群PCR法偽陽性例とすると8例40%がそういった例であった。

【考察】今回の結果は結核菌群核酸増幅同定法の今まで指摘されたことのない新たな問題点を明らかにしている。それは全か無かと考えられていた同法であっても塗抹陰性といった菌量が少ない検体では結果として低吸光度となる例があること、塗抹陰性で低吸光度を示す場合は偽陽性であることが少なからずあることである。何が偽陽性を起こすのかは今のところ不明である。

【結論】結核菌群核酸増幅同定法の一つである結核菌群PCR法において低吸光度陽性は偽陽性例を多く含むことからその解釈は慎重にすべきである。

特異的核酸塩基配列の検出からみた 結核菌と非定型抗酸菌

○清野秀一（国立療養所山形病院 呼吸器科）

【目的】肺抗酸菌感染症の感染性を推定する上で、菌量と並んで重要な意義を有する菌種の同定にあつては、決定までに要する期間において医療上並びに公衆衛生上の疑義が生じる余地がある。喀痰塗抹培養同定による抗酸菌検査と、迅速性の高いポリメラーゼチェーンリアクション法（PCR）による特異的デオキシリボ核酸（DNA）塩基配列検出及びその部分的な修飾を加えた判定法について、それらの関連性とその意義について検討した。[対象と方法]平成11年7月1日～8月31日の二ヶ月間に当科において230例に対し延べ396件の喀痰抗酸菌塗抹培養検査が施行され、うち54例において結核菌（TB）及びMAC PCRが併用された。更に塗抹陽性例については、各菌種の特異的核酸塩基配列検出成績の対比から明確の優勢菌種を選択する相対的判定法に拠りTB-非TBの鑑別を行った。[結果]塗抹陽性は32例（13.9%、全て培養陽性）、塗抹陰性培養陽性は26例（11.3%）に認められ、当科を訪れる症例の特徴を反映して喀痰検査全体の25.2%に抗酸菌が検出された。同定結果はTBが57.4%、非定型抗酸菌（MAC, *M. abscessus*, *M. goodii*, *M. fortuitum*）は42.6%であった。培養陽性例では、最終的な同定結果を絶対的基準とみなすと、喀痰結核菌DNA（PCR）は感度89.4%、特異度97.1%であり、塗抹陽性例では、PCRでの特異DNA検出値によって分類されるTB >> MAC群とTB ≈ or << MAC群の二群化をTB-非TBの判定法と捉えるならば、感度と特異度は共に100%の数値を呈していた。[考察]喀痰抗酸菌塗抹陽性例を対象とするTB-非TB DNA判定法にみられた極めて高い感度と特異度は、主に、Gaffky 1号以上では 10^6 /ml以上の抗酸菌数が期待されることが、充分量のDNAの回収にとって有益な方向に作用すること、TBとMACの同時測定により、結果的にいずれか一方をnegative control的に利用し得ることに起源していると推察された。[結論]塗抹陽性例に於いて確認された抗酸菌を結核菌と非定型抗酸菌との鑑別に供する際に、相対的TB-非TB DNA判定法の併用が、其れをより速やかに高い確率を持って推定する上で有用な方法の一つに成り得る可能性が示唆された。

臨床分離菌株を用いた結核菌感受性 PZA 液体培地法の検討 (第 2 報)

○阿野裕美、吉多仁子、中曾根智恵、谷川信子、高嶋哲也 (大阪府立羽曳野病院)

【目的】前回我々は、「極東 結核菌感受性 PZA 液体培地 (以下、液体培地法)」の成績がピラジナミドゼ活性と良く相関し、PZA 使用歴とも良く一致することを報告した。液体培地法が臨床的に有用であることから、当院では本年 5 月から全ての臨床分離株で本検査を実施しており、その中で PZA 単独耐性株がみられたのでその詳細を報告する。

【方法】臨床分離菌株は DNA プローブ法で菌種同定を行い、結核菌と判定された 179 菌株について検討した。PZA 以外の抗結核薬の感受性は市販の 1% 小川培地を用いた間接耐性検査・普通法 (以下、普通法) で行った。液体培養法による PZA の感受性試験は、1% 小川培地からの菌株をマイコワで前培養し、McFarland #1 濁度に調整し、その 10 倍希釈液の 100 μ l を PZA 含有 0、100 及び 400 μ g/ml の培地に接種した。7 日後の試験管底部の菌の発育の有無で、コントロールのみに発育を感受性、PZA 400 μ g/ml に発育を耐性と判定した。

【結果】初回治療 124 例中、PZA 感受性は 119 例 (96.0%) であった。PZA 耐性は 5 例 (4.0%) あり、うち 1 例は初回多剤耐性であった。しかし、残りの 4 例は普通法で PZA 以外は全剤感受性であった。現在これらの菌株のうち 1 例は他の検査機関での再検でも PZA 単独耐性株であり、ピラジナミドゼ活性も陰性を確認している。

再治療 55 例中、PZA 感受性は 38 例 (69.1%) であった。PZA 耐性は 17 例 (30.1%) あり、うち 14 例は多剤耐性であった。

【まとめ】前回の検討と同様に PZA 使用歴がない場合は大部分が PZA 感受性であった。しかし、液体培地法で多数の菌株を検討したところ、初回治療例の中には PZA 単独耐性株が存在することが判明し野生株の中に PZA 耐性が存在する可能性が示唆された。

結核菌の ATP 測定による迅速薬剤感受性試験法の検討 (第 III 報) - 既存液体培養法との比較

○山崎利雄^{1,2}、佐藤直樹⁴、芳賀伸治¹、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・ハンセン病研究センター、³兵庫医大細菌、⁴極東製薬工業)

【目的】現行結核菌薬剤感受性試験法の迅速化を目指し、生物発光による ATP 測定を応用した薬剤感受性試験法 (以下 ATP 法) が、数値化による客観的判定が可能で、かつ試験期間の短縮ができることを昨年報告した。今回われわれは、改良 ATP 法の簡略化を行い、既存液体培養法との比較検討を行ったので報告する。

【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 (3~7 日培養) を作成。②菌液を McFarland # 0.5 に調整し、これを薬剤不含及び薬剤含有 (INH 0.1, RFP 2.0, EB 2.5, SM 2.0, KM 5.0 μ g/ml) 7H9 broth 5 ml に 100 μ l 接種。③37 $^{\circ}$ C 通常大気中で 5 日間培養。④培養液 100 μ l を測定用チューブに採取、FCT 試薬 50 μ l 添加後、室温 30 分放置。⑤抽出試薬 50 μ l を添加、ATP 抽出 (60 $^{\circ}$ C 5 分)、氷冷 1 分間。⑥ルシフェリン・ルシフェラーゼ 100 μ l を加え、直ちにルミノメーターにて発光量 (RLU) を測定した。判定方法：薬剤含有培地培養液の RLU 値を薬剤不含培地培養液の 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：結核菌 ATCC 参照菌 6 株、臨床分離菌 65 株と MGIT [日本ベクトン・ディッキンソン] による初代分離菌 21 株を用いた。比較参照法：MGIT 法、プロスミック MTB-I (極東製薬工業) 使用による微量液体希釈法による MIC 測定法 (以下 MIC 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、臨床分離株 65 株を用いた ATP 法との一致率は、MGIT 法 96.9%、MIC 法 95.4% と高率であった。MGIT による初代分離菌 21 株は、ホモジナイズなどの均等菌液作成作業をすることにより、ATP 法の供試菌とすることができ、しかも 21 株全てが、培養 5 日間で判定可能であった。

【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、短期間 (5 日間) で判定が可能な迅速検査法である。

71

INH 耐性株の小川普通法と MTB-1 法の比較検討

○吉多仁子、阿野裕美、中曽根智恵、谷川信子、高嶋哲也（大阪府立羽曳野病院）

【目的】現在の INH の耐性基準濃度は 1% 小川培地を用いた場合 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と定められているが、INH 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性についても臨床的に無効との意見があり、一定の見解がない。そこで我々は小川普通法（以下、普通法）の INH 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性株を用いて、プロスミック MTB-1 法（以下、MTB-1 法）での MIC 値分布を検討した。

【方法】臨床分離菌株は DNA γ ロア法で菌種同定を行い、結核菌と判定された 50 菌株について検討した。普通法で感受性は 12 株、0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性は 19 株、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性は 11 株、そして 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性は 8 株であった。MTB-1 法の判定基準は、感受性が MIC 値 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ \geq 、判定保留域が MIC 値 1~2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、耐性が MIC 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ $<$ である。

【結果】普通法 INH 感受性 12 株中、MTB-1 法感受性は 10 株で判定保留域には 2 株あった。この 2 株は、多剤耐性であった。普通法 INH 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性 19 株中 13 株は MTB-1 法で耐性であり、判定保留域には 5 株、感受性は 1 株であった。判定保留域の 5 株中 2 株は多剤耐性であった。普通法 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性株では一部判定保留域に分布するが MTB-1 法で耐性を示した。普通法 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性 10 株では MTB-1 法の MIC 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に 6 株と MIC 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に 4 株、普通法 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性 8 株では MTB-1 法の MIC 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に 3 株と MIC 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に 5 株であり、全て耐性であった。

【考察】普通法 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性株は、MTB-1 法による MIC 分布からみると主として耐性菌株のグループに属することが示された。報告する。

72

抗酸菌・直接塗抹法の限界と集菌塗抹蛍光鏡検法の有用性

○廣岡徹久¹ 樋口武史¹ 伏脇猛司¹ 田中奈加子¹
丸井洋二¹ 石原俊樹² 山中正彰² 螺良英郎²
（結核予防会大阪病院 臨床検査科¹ 同内科²）

【目的】抗酸菌の塗抹検査法・Ziehl-Neelsen 染色・Gaffky 号数での検査結果は検査担当者間の個人差が大きく、Gaffky 1~2 号では陰性報告することもある。今回、このような個人差を無くし検出率を向上させる目的で、NCCLS・NALC-NaOH 法で集菌された試料をオーラミン O 染色後蛍光鏡検した結果と、従来法や培養・PCR 法より得られる結果との関係を検討した。

【方法】結核病棟入院患者および外来患者の喀痰を検体とし直接塗抹を定法にしたがい処理後、検体を酵素で均一化、その 1 ml を NALC-NaOH 法で処理した。これを集菌試料とし、塗抹蛍光鏡検、培養には小川変法工藤 PD 培地と液体培地 MGIT、核酸増幅検査とし PCR 法 (AMPLICOR) を実施した。これとは別に直接塗抹法の検出信頼度を検討するため、G-1 号と G-8 号程度の塗抹陽性検体を用い、同一検体を細菌検査担当者 5 人でそれぞれ 10 枚づつ塗抹・鏡検した。

【結果】患者試料 530 例を検討した結果、陽性検出が最も高かったのは集菌蛍光法で 185 例が陽性を示した。培養法の MGIT で 160 例、集菌小川法では 126 例が陽性を示し、これらの検体全てが集菌蛍光法も陽性であった。直接塗抹法陽性は 118 例で陽性検出率が最も低かった。直接塗抹鏡検法と集菌塗抹蛍光鏡検法とは $r=0.87, y=0.55X$ ($p<0.0001$) で相関関係が認められたものの、直接塗抹法は蛍光法で G-1 号~G-2 号判定検体のうち 58 例 (31.4%) を陰性とし、最大では G-6 号の検体も陰性としていた。直接塗抹法陽性で集菌蛍光法が陰性という結果は認められなかった。PCR 陽性 30 例中 (TB 20 例、*M. avium* 7 例、*M. intracellulare* 3 例)、集菌蛍光法陽性は 29 例と高検出率であった。直接塗抹法は均一化された試料を用いないため検査担当者の個人差が生じ、G-1 号程度の検体では陰性ないし G-1 号の結果が得られ、疑陰性率は 45% と高率であった。G-8 号程度では陰性結果が生じなかったが G-2 号~G-9 号と大きなばらつきがみられた。

【考察】集菌塗抹蛍光法は PCR に匹敵する検出率があり、抗酸菌の塗抹検査法は従来の直接塗抹・Ziehl-Neelsen・Gaffky 号数報告より、集菌蛍光鏡検・新蛍光号数を設定した方がよいのではないかと。

複数の抗酸菌混在時における同定の問題点
—PCR法やDDH法における判定誤りについて—

○樋口武史¹ 伏脇猛司¹ 廣岡徹久¹ 田中奈加子¹
丸井洋二¹ 石原俊樹² 山中正彰² 螺良英郎²
(結核予防会大阪府支部大阪病院 臨床検査科¹ 内内科²)

【目的】液体培地では発育集落を観察されないことから、複数の抗酸菌感染症例において同定検査の実施法が問題になると考えられる。複数菌の混在検体をPCR法やDDH法で同定した場合のような結果が得られるか、結核菌を主に非定型抗酸菌の菌量比を変えながら検討した。

【方法】供試菌株としてATCC標準菌株 *M.tuberculosis*, *M.avium*, *M.intracellulare*, *M.kansasii*, *M.scrofulaceum*, *M.gordonae*, *M.szulgai*, *M.nonchromogenicum*, *M.fortuitum*, *M.abscessus* を用い、結核菌と非定型抗酸菌の菌量比をいろいろ変えて混合し調製した。この混合検体をPCR法(AMPLICOR)とDDH法の操作手順に従い測定した。

【結果】PCR法では各菌種の間で菌量が 10^3 個以上の差が生じると、少量の菌種は検出できず見落す結果となる。DDH法では結核菌:非定型抗酸菌量比が(0.1:1)の結核菌少量条件で非定型各抗酸菌7菌種と検討したほとんどの菌種の混在で、測定結果が結核菌の存在を否定するという誤りが発生することが確認できた。日常確認されている複数の抗酸菌感染症例で最も多いとされる結核菌と *M.avium* や *M.intracellulare* の混在時には、(1:1)の等量混在においても測定結果は結核菌を見落とす誤りが生じることが分かった。また、2番目の吸光度が最大吸光度の70%以上で判定保留となった *M.kansasii* 混在検体では *M.gastri* という全く違った測定結果を示すこともある。結核菌の菌量が非定型抗酸菌量より多い時には測定結果において結核菌を見落とすことはなかったが、結核菌に種々非定型抗酸菌が混在しているにもかかわらず、非定型抗酸菌の菌量が少量の時は混在すら推定されない測定結果がほとんどであった。

【考察】PCR法などの遺伝子検査は同定手段として絶対的信頼度で実施されているが、対象となる類縁菌種の菌量差で見落すという誤った結果が生じる可能性がある。液体培地では *M.avium* や *M.intracellulare* の陽性判定までの発育日数は結核菌の約半分であり、発育菌量に差が生じていると考えられるこの時点でPCR法やDDH法を実施すれば *M.avium* や *M.intracellulare* のみが検出され、結核菌を見落す可能性がある。このため、結核を疑う検体では培養陽性後1週間以上培養を続け、再度確認試験を実施したり、喀痰から直接PCRを実施するか、培養陽性検体の培養液を寒天培地で分離培養するなどの対策が必要である。

前処理剤と遠心集菌剤及びSTCインジケーター加液体培地を用いた抗酸菌検出法の検討

○黒田俊吉 伊藤弘幸 小林正孝
(日本BCG研究所)

【目的】抗酸菌検出用の液体培地は、発育支持能の良さは認められながらも、前処理の繁雑さ、雑菌汚染の多さ、また夾雑物と菌との区別が困難なことから、ほとんど用いられずにきた。最近液体培地は見直されつつあるが、問題点も多々ある。我々は、前処理効率を良くする専用の前処理剤、遠心集菌効率をあげる集菌剤、検体接種時の夾雑物と発育菌との区別が目視可能な吸着剤加STCインジケーター液体培地を試作し、簡便に液体培地が用いられるシステムを考案し好成績を得たので報告する。

【方法】2%NaOHに雑菌抑制剤を添加した前処理剤、粒子を荷電中和により凝集させ、集菌効率を上げる集菌剤、酸化還元色素STCの抗酸菌発育抑制作用を除くため吸着剤を用いた液体培地について検討した。前処理剤は喀痰50検体を等量で20分処理し、液体培地に接種、雑菌発育の有無を見た。集菌剤は抗酸菌とペプトン・ムチンで疑似喀痰を作り、1滴加え遠心し、菌回収率を測定した。液体培地は、対照培地と吸着剤STC培地とで抗酸菌発育の比較を行った。検査システムとして、模擬検体30、臨床検体30を本前処理剤を用い処理し、緩衝液にて希釈、集菌剤を1滴入れ、3,000rpm5分行い、沈渣を吸着剤STC培地に接種し評価した。

【結果】前処理剤は、雑菌発育は1件もなかった。菌回収率は、3,000rpmで61.4%、4,000×gで75.7%、集菌剤添加3,000rpmで94.8%となった。液体培地は、対照培地とSTC培地とでは、発育に差はなかったが、赤く発色した吸着剤STC培地が菌確認性に優れていた。これらを関連づけシステムとして用い不都合は無かった。模擬検体中の菌回収も理論値に近く、臨床検体も雑菌発生は起こらなかった。

【結論】前処理剤、集菌剤、液体培地について個々で検討し好成績を得た。システムとしてこれらを用いたが既存の方法より使い勝手は格段に良く、菌回収も遜色ないことから今後有望な方法と思われた。ただ前処理剤については例数が少ないため多くの臨床検体で検討する必要があると感じた。

当院職員の抗酸菌の刺激に対するインターフェロン Tテストとツベルクリン反応の検討

○川辺芳子・永井英明・倉島篤行・四元秀毅・毛利昌史（国立療養所東京病院）

〔目的〕結核感染の診断は現在ツベルクリン反応（ツ反）が唯一の検査法であるが、大多数がBCG接種を行なっている我が国では結果の判断はむずかしい。また非結核性抗酸菌感染とも交差性をもつ。最近、抗原刺激に対してリンパ球の産生するインターフェロンT（INF T）を測定することにより特異的な感作状態を判定する検査法インターフェロンTテストが注目されている。今回、ヒト型結核菌PPD、M. avium PPD およびM. bovine PPDの刺激に対する末梢血のINF Tを測定し、ツ反陽性が結核感染によるものであるかの鑑別の可能性について検討した。〔対象と方法〕対象は当院職員で同意を得られた195名であるが、INF Tの結果のみで看護婦120名についてツ反とヒト型結核菌PPD（H）、M. avium PPD（A）およびM. bovine PPD（B）の3種類の抗原刺激に対するINF T産生について比較した。ツ反の前に7mlヘパリン採血して1mlずつ分注し、3種類のPPDと陽性コントロール（P）と陰性コントロール（N）の5種類をそれぞれ添加し、18時間37℃で培養後、上清中のINF TをELISA法で測定した。判定は〔抗原-N〕／〔P-N〕で起こらないカットオフ値を15%とし、15%を超えるものを陽性とした。〔結果〕看護婦（士）120名は平均年齢37±12才、ツ反は発赤径10mm未満10名、10～29mm46名、30mm以上64名であった。INF Tテスト陽性はH49%、A20%、B36%であった。ツ反結果別にみたヒト型結核菌に対するINF T陽性率はツ反10mm未満では60%、10～29mmで33%、30mm以上では63%であった。ヒト型結核菌INF T産生陰性例61例のうちM. avium PPD（A）に対するINF Tは2例を除き陰性、M. bovine PPD（B）に対するINF Tは3例を除き陰性であった。H陽性59例中A陽性は22例、B陽性は40例であった。〔結論〕M. avium PPDおよびM. bovine PPDに対するINF T産生はヒト型結核菌PPDと交差反応を示したが、ヒト型結核菌の陽性例のうちM. bovineおよびM. aviumは陽性と陰性に分けられBCGとM. avium感染の関与を判別できる可能性を示唆した。

γ-IFN産生能及びキラーT細胞リンパ球機能による新しい結核診断法

○井上義一、片山友子、細江重人、四元正一、安光恵一、坂谷光則、森隆、岡田全司（国立療養所近畿中央病院臨床研究部）

〔目的〕結核発症の増加、多剤耐性結核や免疫低下（糖尿病、AIDS等）に伴う高頻度結核合併及び難治性結核や集団結核感染が大きな問題となっている。しかしながら、キラーT細胞とこれらの疾患がいかなる関係にあるかは不明である。一方、結核感染の指標としてツベルクリン反応が従来より行われているが、BCG接種の影響を避けることが困難である。我々は世界に先駆けてヘルパーT細胞より産生されるキラーT細胞分化因子の存在を明らかにした。また、γ-IFNがキラーT細胞分化因子活性を有することを明らかにした。一方、奥村らは新しいキラーT細胞障害pathway（TRAIL pathway）を明らかにした。さらに、坂谷らは厚生省のBCGワクチンによる大人の結核予防プロジェクトをスタートした。したがって我々は結核患者及びBCG接種健康人のγ-IFN産生能やキラーT細胞機能をより簡便に測定する系の開発を行い、新しい予防診断や予後診断法の確立を試みた。

〔方法〕新規採用看護婦と看護学生にツベルクリン反応を実施、陰性者を二分して一方のみにBCG接種を行い、その前後で経時的に末梢血Tリンパ球のヒト型結核菌蛋白抗原、M. avium抗原、ESAT-6抗原に対するγ-IFN産生能を、迅速かつ簡便な（Quantiferon）を用い、測定した。キラーT活性は結核患者末梢血リンパ球をPPDやPHA、ConAで刺激してキラーTを誘導する系を用いた⁵¹Cr遊離法及びテラスキャンを用いたカルセイン蛍光色素法非RIAアッセイ系で検討した。また、RT-PCRでTRAILやFasLmRNAを定量的に解析した。

〔結果〕Quantiferonアッセイ系によるγ-IFN産生能測定はツ反と相関した。結核の難治度とキラーT活性低下と相関した。PPDパルス標的細胞に対するキラーT活性を検出する系を確立しつつある。さらにキラーT細胞障害蛋白mRNAのRT-PCR定量系を確立した。

〔考察〕γ-IFN産生能測定系は迅速・鋭敏でツ反と相関した。キラーT活性は結核の予後診断となることが示唆された。（会員外共同研究者：奥村康、八木田秀雄、榎垣伸彦（順天堂大学・医・免疫）、木村紀子、竹村律一（和光純薬）、本研究は厚生省・厚生科学研究費：新興・再興感染症研究事業の支援による）

Minimal effect of prior BCG vaccination on specificity of the *QuantFERON-TB* assay: A new test for latent tuberculosis.

○Jim S Rothel(CSL Limited, 45 Poplar Road, Parkville, Victoria 3052, Australia. Ph:+61 3 9389 1088; Fax:+61 3 9389 1224; email: jrothel@csll.com.au)

OBJECTIVE; The *QuantFERON-TB* assay, for detecting latent tuberculosis infection, is based on the *in vitro* determination of a cellular immune response by measuring release of the cytokine interferon- γ (IFN- γ) in blood cultured with tuberculin PPD. Large scale clinical trials (n>6,000) of the assay have now been conducted in Australia, Japan, Kenya, and the USA. A major objective of these trials was to determine the effect of prior BCG vaccination on both the *QuantFERON-TB* assay and the tuberculin skin test (TST).

METHOD; Individuals recruited into trials of the *QuantFERON-TB* assay were tested with both the *QuantFERON-TB* assay and the TST. The trial subjects answered detailed questionnaires on their risk factors for TB exposure and were also asked if, and when, they had previously been BCG vaccinated. Subjects were also inspected for the presence of a BCG scar. Results for the *QuantFERON-TB* assay and the TST were compared in BCG-vaccinated and non-vaccinated individuals.

RESULTS; The combined results from the above clinical trials strongly indicate that many BCG vaccinated individuals will be TST positive but negative in the *QuantFERON-TB* assay. In contrast, for non-vaccinated individuals, similar numbers of positive results are obtained for both tests. We suggested that prior BCG vaccination results in a significant proportion of false-positive TST responses and that this proportion is far less for the *QuantFERON-TB* assay. As the *QuantFERON-TB* assay appears markedly less affected by prior BCG vaccination, it should have great benefits for tuberculosis control in countries such as Japan where BCG vaccination is still widely employed and the TST has limited utility.

当院入院の結核患者の背景と抗TBGL抗体の検索

○芦野純子¹、川村みづほ²、岡田信司¹、大野勲¹、
服部俊夫¹、白土邦男¹、

¹東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座

²協和メデックス株式会社

<目的>近年の結核患者数の増大の原因を知る目的で、当科に98-99年に入院した26名の結核患者の背景と抗TBGL抗体を検索した。

<方法>レントゲン検査、塗抹標本、喀痰培養、遺伝子増幅法にて肺結核の診断が確定している患者の年齢、既往歴などを検討した。更にそのうちの5例において血清抗TBGL(糖脂質抗原)抗体をELISA法で測定した。また、非結核呼吸器疾患患者5例の血清抗TBGL抗体も併せて測定した。

<結果>結核患者に於ける、年齢は22~90歳平均60.7歳であった。男女比では18:8と男性が女性の2倍以上を占め、また、約半数において消化器系疾患の既往歴を認めた。抗TBGL抗体は、結核患者では5例中4例で陽性、1例で陰性を示した。また陰性を示した1例は重篤な消化器疾患の既往を有していた。非結核患者では4例が陰性で陽性例の臨床診断はサルコイドーシスであった。

<考察>今回の調査では当院入院結核患者では消化器疾患の既往歴を持つ男性患者が多いことが特徴であった。今回我々は、その液性免疫に注目し、抗TBGL抗体の測定をした。TBGL(糖脂質抗原)は結核菌H37Rv株から抽出したトレハロース・ダイマイコレートに高極性糖脂質を加えたものである。結核患者では5例中4例が陽性を示し、唯一、陰性を示した症例は、大腸癌にて大腸の広範囲摘出術及びリンパ節の郭清を行っていた。手術によって広範囲に大腸粘膜下のリンパ組織を失っており、腸間付属リンパ組織(GALT)と抗体の出現との間の関連が示唆され、これまで、結核の病態においては細胞性免疫がその免疫の主体を成していると考えられてきたが、今後、液性免疫の検討も大事である可能性を示唆する。

肺抗酸菌症と肺癌の混在する病態の検討

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

【目的】我々はこれまで陳旧性～活動性肺結核症と肺癌の合併について臨床像を中心に解析してきた。今回は肺抗酸菌症と肺癌の合併に関する理解を更に深めることを目的に両者の混在する病態について検討を行った。

【対象と方法】過去10年の当院における活動性肺抗酸菌症合併肺癌症例のうち、両疾患が肺の同一部に混在していることが確認された9例を対象として、臨床病理像を評価した。

【結果】対象9例の内訳は男性8例、女性1例、平均71歳で、結核既往は6例に認めた。混在の発見時期は同時4例、抗酸菌症先行3例、肺癌先行2例で、混在診断の手段は気管支鏡検査8例の他、手術5例、剖検2例であった（重複あり）。肺癌の局在では上葉（6例）が、組織型では squamous cell carcinoma（6例）が、病期ではⅢ期（7例）が多数を占めていた。抗酸菌症について塗抹陽性例は8例で、菌種は *M. tuberculosis* 6例の他、*M. abscessus* 2例、*M. kansasii* 1例で、病型はⅡ型3例以外はいずれも不明であった。切除材料および剖検材料の病理所見では癌病巣が抗酸菌症による空洞病変と連続しているもの（3例）、癌病巣内部に抗酸菌症病巣が存在しているもの（2例）、癌病巣が抗酸菌症被包乾酪巣の壁を破壊、活動性の形態をとっているもの（2例）がみられた。

【結論】肺癌に混在する抗酸菌症の成り立ちは単一ではなく、肺癌の進展に伴い陳旧性病変が再燃する場合も少なからずあるものと思われる。肺癌診療においては肺抗酸菌症混在の可能性について留意すべきである。

肺結核を合併した細気管支肺胞上皮型肺癌の2例

○大橋能理・堀場通明・進藤 丈・木村智樹
水谷 宏・孫 政実・石川貴之・若原恵子（大垣市民病院呼吸器科）

【はじめに】結核症は依然として本邦最多の感染症であり、肺癌は悪性腫瘍による死亡者数において第一位となった。肺結核症と肺癌の合併については古くから報告があり、扁平上皮癌が多いとされる。今回われわれは肺結核症と細気管支肺胞上皮型肺癌の合併した2症例を経験したので報告する。

【症例1】74才、男性。湿性咳嗽を主訴に近医を受診し喀痰培養にて抗酸菌陽性、PCR-TBC(+)にて紹介され入院となる。ツ反強陽性。胸部レ線像はbII 2型、肺線維症合併肺結核症と診断しHER-Zにて治療開始。順調に菌陰性化するも咳嗽持続・レ線像増悪・喀痰細胞診にてクラスIIIaを入院時より認めていたため、肺結核症の診断約10ヶ月後に気管支鏡下肺生検を施行し細気管支肺胞上皮型肺癌(BAC)と診断した。胸部レ線の経過より肺結核症診断以前より肺癌が存在していたものと考えられた。

【症例2】51才、男性。平成6年より検診にて胸部レ線異常を指摘されるも放置。平成9年5月当科初診。肺癌疑いにて精査を予定されるも本人拒否。平成10年にも異常を指摘され、精査依頼の紹介状にもかかわらず放置。平成11年4月5日全身倦怠感、20Kg/2ヶ月の体重減少を認め受診。G8号を認め、胸部レ線上bII1型肺結核症と診断し入院。ツ反は陰性。呼吸不全も認め全身状態不良であったがHER-Zにて治療し、順調に菌陰性化を認めた。陰影は肺野の縮小化を伴い癒痕化しつつあるものと考えられた。経過中腰痛精査にて骨転移と判明、11月には喀痰細胞診にてBACを疑う所見を認め肺癌合併と診断した。以前から指摘されていた陰影は明かな増大を認め、肺癌経過中の肺結核症合併と考えられた。

【まとめ】BACは経気道的に進展するとも考えられ、その画像所見は肺炎、肺結核症と鑑別が困難なことが多い。肺結核症治療中、排菌停止後も症状や画像所見が順調な改善を見ない例については本症の合併も考慮し、腫瘍マーカー、喀痰細胞診、胸部CT、肺生検などによる検索が必要と考えられた。

ニコチン補充療法を併用した禁煙指導の経験

○森下宗彦・加藤晴通・沖 良生・袴田美智子
渡部和近・宮良 肇・渡邊義文・鎌沢隆一、仁
田正和（愛知医科大学第二内科）、通木俊逸・
植田美津江（愛知診断技術振興財団医療科学
研究所）

【目的】 世界保健機構により喫煙は予防可能な疾病原因のうち最大のものとされ、世界的に禁煙キャンペーンが行われつつある。わが国の男の喫煙状況は徐々にではあるが低下傾向にあり、喫煙に対する意識が変化しつつあることがうかがわれる。しかし、最近まで禁煙には禁煙教室といったような教育的、心理的な指導が主流であり、欧米で行われているニコチン補充療法は施行できなかった。数年前にやっとわが国でもニコチンガムが認可され、遅ればせながら、ニコチン補充療法が可能となった。昨年にはニコチンパッチも発売されるにいたり、欧米並のニコチン補充療法が可能となった。今回、我々はニコチンガムまたはニコチンパッチを用いて禁煙希望者に禁煙指導を行なった。

【対象】 対象は禁煙を希望して来院した喫煙者17名である。

【方法】 被験者に喫煙はニコチン依存症であることを説明し、禁煙に関する一般的情報を提供し、ニコチン補充療法について説明した上で、患者の希望により、ニコチンガムまたはニコチンパッチを処方した。2～4週間毎に外来で喫煙状況を観察した。

【結果】 ニコチンガムを処方したのは12例、ニコチンパッチを処方したのは8例であり、3例がニコチンガムとニコチンパッチを併用した。ニコチンガム単独使用例では9例中5例が禁煙に成功し、ニコチンパッチ単独使用例では5例中4例が禁煙できた。併用例では3例中1例が禁煙に成功しただけで、タバコ依存が強いものと考えられた。

【結論と考察】 今回の対象は自ら禁煙を希望して来院したものであり、禁煙に対する意識はかなり高いステージにあるものと考えられた。従って、一般の禁煙指導よりも禁煙率は高いように思われた。ニコチン補充療法は禁煙に有用と考えられたが、タバコ依存の強い症例では、ニコチンガムとニコチンパッチの併用も有用とおもわれた。

しかし、タバコ依存の非常に強い症例ではニコチン補充療法に加えて、心理療法などの他の方法の併用が必要と思われた。喫煙に対する喫煙者周囲の社会の状況が変化することが必要と考えられた。

開胸生検、VATSで診断した肺抗酸菌症の画像的特徴

○中川 勝¹、横田総一郎¹、伊藤正己¹、小倉 剛¹、
澤端章好²、(国立療養所刀根山病院内科¹ 外科²)

【目的】 CTにより発見される肺野の小型病巣が増加しているが、排菌陰性で画像的に診断される肺結核は全肺結核の50%を越える。そこで肺野の小型結核病巣の画像診断の現状を把握し、鑑別診断能の向上を図るため、当院で喀痰検査、気管支鏡下検査にて確定診断に至らずにVATS又は開胸下に切除された長径2cm以下の小型肺結核症例の画像を検討した。

【対象】 喀痰検査及び気管支鏡検査で菌陰性で、病理学的所見を得られずにVATS又は開胸下切除術を行った各種肺疾患56例の単純正面像及びconventional及びHR又はthin section CTの画像診断結果と術後の病理診断結果を対比した。さらにCT画像上の特徴についても検討した。読影は複数の医師が行った。

【結果】 画像診断では肺結核15例、肺癌23例、良性腫瘍14例、その他4例で、病理診断では、それぞれ13例、13例、17例、12例であった。肺結核15例の病理診断は、肺癌3例、結核腫3例、その他5例で、肺癌23例の病理診断は、肺癌11例、結核腫5例であった。さらに同様に病理診断された末梢小型肺結核17例のCT像について、spiculation, notchingなどの所見を検討したところ、これら肺腺癌によく見られる画像的特徴が50%以上の症例で認められ、それらが見られた例では肺癌と診断される傾向がみられた。

【考察と結論】 検痰、気管支鏡で確定診断出来ずにVATS又は開胸下生検により診断された肺野小型陰影を呈する各種肺疾患症例の術前画像診断と術後病理診断をretrospectiveに比較したところ、肺結核の画像診断の正診率は低率であった。特に、肺結核と肺腺癌の画像的鑑別は容易ではなかった。高齢者では肺結核と肺癌の罹患率が共に高く、小型陰影を呈するこれら疾患の鑑別、確定診断には、VATSを中心とした生検、病理診断を積極的に行うことが望まれる。

和歌山県・和歌山市の結核状況

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

【目的】和歌山県は結核罹患率が高く、平成10年は全国で4番目に新登録罹患率が高値を示した。県の中で、和歌山市(以下和市)はどの位置にあり、その中でも、どの地域にどういった問題があるかを探ることで、独自の結核対策を講ずることができると考え、検討した。

【方法】県下9保健所管内別に、非結核性抗酸菌症を除いた平成10年の活動性結核新登録患者罹患率、塗抹陽性罹患率、年齢階級別罹患率を算出。次に平成7-10年平均で、和市42地区別に前二者罹患率と、高罹患率地区の年齢階級別罹患率を求めた。

【結果】県下9保健所管内中、和市の新患罹患率は47.4(10万対)、年齢調整後49.6で2番目に高く、県全体の罹患率を引き上げていた。塗抹陽性罹患率は12.1で県平均より高かった。年齢階級別罹患率は、県全体では20歳代に小さな山が見られたが、和市では、若年層で罹患率が高い傾向は見られなかった。市地区別平均罹患率は、8地区が70.0以上、12地区が市平均の47.6以上で70.0未満、22地区が47.6未満(内10地区は40.0未満)であった。罹患率の高い8地区中、5地区は旧市内で隣接していた。塗抹陽性罹患率は、7地区が20.0以上、13地区が市平均の12.0以上で20.0未満、22地区が12.0未満であった。両罹患率が高い地区は2地区あった。高罹患率8地区は、高齢患者中心の1峰性と、若年層にも山がある2峰性に分かれた。

【考察】今回高罹患率を示した8地区は、いずれも高齢者人口が市平均より高かったが、その中でも若年層罹患率の高い地区が3地区見られ、高齢者からの感染が考えられた。また高齢者が市平均より少ないにもかかわらず、罹患率が50台を示す3地区があり、これらの地区では2峰性を示した。罹患率別に分布図を描くと、高罹患率地区は戦前からの家屋が残っているような人口密集地を含む限られた地区に集中しており、これらの地区を対象に、住民健診、健康教育の強化を行えば、効率が良いと考えられた。

【結語】和市は県下で2番目に罹患率が高く、中でも旧市内を中心とする限られた地域で高かった。

和歌山市のコホート調査分析 一治療中断・失敗を中心に一

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

【目的】結核撲滅を目指す上で、治療成功を85%に、治療中断・失敗を0にすることが先決である。平成10年和歌山市の罹患率は48.1と高く、平成10年度コホート調査による市の成績は治療成功その他が79%、中断は7%にも及んだ。失敗例も含め、これらの症例がどのような理由で中断、失敗に至ったかを探り、今後の結核対策に役立てるため検討した。

【方法】平成9-10年度に実施したコホート観察調査の対象者512人(平成6年-8年登録肺結核患者)を、治療失敗の判定に塗抹陽性だけでなく、培養陽性も加え、菌情報再確認後、中断26例、失敗4例を再評価、検討した。

【結果】和歌山市の平成9年度の治療成功57.7%、その他21.7%、失敗0.6%、脱落中断4.9%、死亡15.1%、平成10年度の治療成功56.1%、その他23.5%、失敗1.2%、脱落中断5.6%、死亡13.6%であった。治療中断原因は医師側及び患者側の2通りに分かれ、医師側による中断は26例中16例(62%)、患者側10例(38%)であった。医師側の中断例の内容は、①菌所見陰性で、結果的に非結核と考えられた8例(50%)に対する1~3か月の1~3剤治療、②陳旧性肺結核者4例(25%)に対する2~3か月、3~4剤の予防的治療、③副作用による中断2例(12.5%)、④標準治療の治療期間短縮(塗抹陽性3剤治療例に対する6か月治療と、菌陰性例に対する3か月治療)2例(12.5%)であった。患者側の内容は、病識不足による未受診や自己判断による服薬中止7例(70%)、行方不明3例(30%) (内住所不定者2例)であった。失敗例は、新しい評価により4例となり、服薬不規則、その結果による多剤耐性例が3例、糖尿病合併が1例であった。また、治療中断例からの再発率は26例中3例(12%)で、医師側1例、患者側2例であった。

【考察】平成10年度和歌山市の治療中断率は、今回再評価しても、県(4%)、全国(4.4%)と比較して高値であった。治療中断は患者側の問題と考えていたが、この検討から、和歌山市では医師側の診断、治療にも原因のあることが分かった。今後さらに、患者側への指導だけでなく、医療側へのアプローチも必要と思われた。また、検討を進める中で、菌検査や服薬情報不足も明らかになり、随時菌所見及び服薬確認が必要である。

大都市の結核罹患率の減少速度の鈍化に
関連する要因の解析

○高鳥毛敏雄 多田羅浩三
(大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座)

【目的】近年、結核患者は大都市に偏在する傾向が強く、中でも大阪市の結核罹患率の極めて高い水準で推移している。そこで、大阪市の罹患率の減少速度の鈍化要因について社会経済指標と保健行政体制の変遷の両面から分析することを目的とした。**【対象と方法】**「大阪市の結核」(大阪市環境保健局)、「国勢調査」(総務庁統計局)、「大阪市統計書」(大阪市)、「衛生統計年報」(大阪市環境保健局)をもとに1978年から1997年までの区別年齢階級別罹患率ならびに年齢調整罹患率を計算した。年齢調整は1995年の大阪市の年齢階級別人口を用いた。**【結果】**罹患率は1983-1985年を境に減少速度が鈍化し、塗抹陽性罹患率は1983年から上昇傾向にあった。そこで1978-1983年をⅠ期、1984-1998年をⅡ期として、社会経済指標との関連を分析した。Ⅰ期は高罹患区である西成区、浪速区の両区も大阪市の他の区と同じ水準で罹患率が減少していた。単独世帯の多い区、失業率が高い区、男性の比率の高い区ほど減少していた。Ⅱ期には高罹患区の西成区、浪速区は減少から増加傾向に転じ、さらに此花区、中央区の減少傾向が鈍化していた。つまり、Ⅱ期にはⅠ期とは対照的に単独世帯が多い区、失業率が高い区、男性の比率の高い区ほど減少速度が鈍化していた。保健体制の上では1982年の老人保健法の成立にともない保健指導課が新設され、結核業務を行っていた保健衛生課と、防疫業務を担当している予防課が医務予防課に統合されていた。1983年以後、保健所における保健婦の家庭訪問件数に占める成人に関わる業務が増大し、結核に関わる訪問件数が減少傾向となっていた。1988年には保健所の保健予防課と総務課が保健総務課に統合されていた。**【結論と考察】**結核の罹患率に与える影響は既感染者の割合、高齢者の割合、医療体制など多岐にわたっている。しかし、近年のわが国の地域保健体制は大都市においても安定生活住民に対する保健サービスが充実していく反面、大都市は流出者、流入者、労働者の多い特徴があるにも関わらず、不安定生活(労働)者に対する保健対策については実施体制が弱体化していることも罹患率の減少速度の鈍化に関連する要因と考えられた。

肺結核住所不定者の栄養学的評価

○山中克己(名古屋市立中央看護専門学校)
明石都美(名古屋市衛生局)
臼井利夫(名古屋市中村保健所)
酒井秀造、野村史郎(名古屋第一赤十字病院
呼吸器科)

<はじめに> 住所不定者の肺結核罹患率や有病率は高い。この高罹患率や高有病率については、いろいろ指摘がされており、栄養不良からの免疫力低下が考えられているが、栄養学的指数や臨床検査値を調べた報告は少ない。今回、肺結核住所不定者について症例対照調査を実施したので報告する。

<方法> 1997年1月-1998年12月に肺結核と診断されN病院の結核病棟に入院した住所不定者の全員を症例群とし、同時期に肺結核と診断され同病院に入院した一般住民から性、年齢階級の分布と合わせた同数の患者を無作為に抽出し対照群とした。調査事項は性、年齢などのフェイスシートの他、入院時の結核菌の状況、胸部レントゲンの所見(学会分類)、投与薬剤、合併症、身長、体重、臨床検査値(総蛋白、血清アルブミン、尿素窒素、GOT、GPT、 γ -GTP、ヘモグロビン、尿酸、総コレステロール、中性脂肪、コリンエステラーゼ、リンパ球数)、入院期間および転帰とした。

<結果>症例群は32名であったので、対照群として32名を抽出し、計64名について解析した。菌陽性率および有空洞率には有意差は認められなかった。合併症として、アルコール依存症、栄養失調、脱水症が症例群には合併していたが、対照群にはみられなかった。身長および体重には有意差は認められなかった。臨床検査値では、総蛋白、血清アルブミン、GOT、ヘモグロビン、総コレステロール、コリンエステラーゼ、リンパ球数に有意差がみられた。予後については、症例群は入院中死亡8名、軽快退院10名、軽快転医など14名であったが、対照群は入院中死亡2名、軽快退院30名であった。死亡者を除いて、在院日数をみると対照群より症例群の方が、長い在院日数であった。

<考察>肺結核で入院した住所不定患者の栄養状態を示す諸指標が低下しており、このことが予後に影響を与えていると考えられる。

大阪府における病院内結核患者同時発生事例の
RFLP解析

○田丸亜貴(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】当所では平成7年から保健所、病院等の依頼によりRFLP法による結核患者同時発生事例の感染源調査を実施している。平成7年～11年の5年間に依頼のあった感染源調査24事例中、7事例が院内での事例であったのでそれらについてまとめて報告する。

【結果・考察】当所でRFLP法による感染源調査を実施した院内結核患者同時発生7事例のうち、結核発症者がすべて入院患者であったのは2事例、すべて病院職員であった事例は1事例、入院患者と病院職員に発症が見られたのが4事例であった。結核発症者がすべて入院患者であった2事例はいずれも精神病院内の発生であった。

(1) 同一感染源からの感染が認められた事例：発症者がすべて入院患者であった2事例はRFLP分析で同一感染源からの感染発症であったことが示された。このうち1事例では発症者3名すべて、他の1事例では発症者9名中4名のRFLPパターンが一致した。これらの患者間の接触の程度は、後者の事例では4名中3名は同室、1名は病室が異なっていたが同一病棟であった。前者の事例では3名中2名は一時期同室に入院しており明らかな接触があったが、1名は病棟が異なり他の2名との接触は不明であった。この2事例の同一感染源からの発症者の平均年齢はそれぞれ59.7歳、55.3歳で、70歳以上の患者も含まれていた。また、後者の事例では過去の胸部X線写真に空洞が見られた複数の患者も集団感染に巻き込まれていた。院内で複数の結核患者が発生した場合は、接触の有無、患者年齢、結核既往歴に拘わらず集団感染を疑い対策を講じる必要がある。

(2) 同一感染源からの感染が否定された事例：結核発症者に病院職員を含む5事例はすべてRFLP法で同一感染源からの感染発症が否定された。また、発症者がすべて入院患者であった2事例中1事例では感染源が共通と示されたのは4名のみで、他の5名の患者のうち3名からの分離株はそれぞれ異なるRFLPパターンを示し、残る2名は非結核性抗酸菌感染症であった。これらの事例では、院内を含む発症者の行動範囲に集団発生の初発患者以外にも感染源となる患者が存在していた可能性があり、発見された事例以外にも別の集団感染が起こっていたおそれがあったが、今回当所で得られた患者情報からは他の感染源の特定は不可能であった。特に病院職員は発生当時の患者以外にも種々の関係者と接触するため感染源の特定が困難である。発症者の既往歴やRFLP分析の結果から感染源が複数存在する可能性が示された場合は、入院患者、病院職員だけでなく、外来患者、過去の入院患者、付き添い人も含めた広範囲の関係者について調査し、感染源を突き止め、新たな感染を防ぐ体制を整えることが必要と考えられる。

薬剤耐性変化追跡や結核集団感染源特定における
RFLPの意義

○杉田 裕、柳沢 勉、坂本龍彦、松島秀和、茂木 充、生方幹夫、高柳 昇、金沢 実、黒沢知徳、吉田 文香(埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器科)、田中 啓嗣(東松山保健所)

【目的】入院中薬剤耐性を獲得した症例で、耐性菌の再感染によるものか否かを検討するため、及び感染が疑われた例での確認をとるためにRFLP分析を行った。【対象】1. 51歳男性。平成8年5月、G10号で入院。HREZにて軽快、10月退院後治療を中断、平成9年2月、G9号で再発入院した。再入院時薬剤耐性は認めず、HREにて改善傾向にあったが、10月より再び大量に排菌を認めた。検査ではH 0.1 γ 不完全耐性のみだったためHREを継続したが改善しないためSRZに変更した。しかし排菌が続くため再検したところ、SHRE完全耐性に変わっていた。耐性の変化を入院治療中の耐性菌の感染か否かを判別するためRFLP検査を実施した。2. 平成9年8月、22歳、男性G9号、b-II-2が入院。気胸を繰り返し、腎不全を併発して11月に死亡した。この患者の祖母が家族検診で発見されG2号で入院した。また兄弟2人胸部X-P異常を認め、抗結核剤の内服となった。11月、19歳の男性が入院した。この患者は前者との接触は明らかではなかったが、感染も考えられたためPFLPによる検討を行った。【方法】培養した結核菌を結核研究所、高橋先生に送り検査していただいた。【結果】1. 51歳男性では再入院時の菌とその耐性獲得後の菌とでRFLPのパターンが一致していた。2. 22歳男性とその祖母、19歳男性の3名の結核菌でRFLPパターンの一致を見た。

【考察】1例目では入院中服薬のコンプライアンスが悪く、飲酒等も認められた。直接監視下の内服等努力はなされていた。病棟内の耐性菌排菌者と一緒にいるところもよく見かけられており、感染も疑われたが、治療中の感染は否定された。2例目ではRFLPの結果から感染を示唆して話したところ友人関係にあり、よく一緒にいたことが明らかになった。【結論】RFLPは発病時期のずれや、接触の明らかなでない場合にも菌の同一性を確認でき、有力な検査である。

タイ北部HIV感染蔓延地域における結核疫学状況と対策

○野内英樹、吉山崇、下内昭、阿部千代治、石川信克、森亨（結核予防会結核研究所）

【目的】HIV感染蔓延地域における結核疫学状況と対策のあり方を明らかにする。

【方法】1995年以来、結核研究所ではタイ国最北端チェンライ県にて、県衛生局、全病院と協力して死亡統計や結核とエイズのサーベイランスをコンピュータ化し、特にチェンライ県全域の結核患者登録を1987まで遡って入力し、薬剤感受性試験やHIV検査等の項目を追加して結核疫学状況と対策を評価している。

【結果】1987年には638人で、1990年には595人にまで低下した新規登録結核患者は1998年には1507人と著大な増加を続けている。県の結核患者の半数を治療・管理しているチェンライ県病院での新規結核患者中のHIV感染率は1990年度には全260例中4例(1.5%)でしかなかったものが、1993年度には全結核340例中106例(31.2%)、1996年度には全結核750例中386例(50.7%)と急激に増加を認める。県病院以外では結核患者中のHIV陽性率は約45%で若干低いものと同様であった。薬剤耐性結核菌の多剤耐性菌(イソニアジド耐性かつリファンピシン耐性)頻度は6.3%、HIV陽性者でオッズ比2.1[95%信頼区間1.1-3.8]と高率であった。死亡率は1995年より実施している6ヶ月分析で、HIV陽性結核40.6%、HIV陰性結核18.6%と高く、特に多剤耐性結核の6ヶ月死亡率はHIV陽性者で57%、HIV陰性結核で23%であった。2年後の長期死亡率ではHIV陽性結核は95%、HIV陰性者は33%(Rate Ratio 4.8)であった。HIV陰性多剤耐性結核患者の多くは結核死が疑われたが、HIV陽性結核では様々なHIV合併症が認められた。

【考察と結論】HIV合併結核は20-39歳が主であり、エイズ孤児などの社会的問題を引き起こしている。予後改善、特に死亡率低下の為の研究が重要である。一般人口への結核(特に耐性菌)伝播が危惧されるので、結核対策強化を直接監視下投薬プログラム(DOTS)の参画型研究開発により進め、ニューヨーク市に見られた様に、結核罹患率や耐性菌率の低下を目指す必要がある。<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"TB/HIV Research Project"の成果である。>

結核医療機関と保健所の連携による治療中断者早期指導システムについて

○原田久 辻村比呂人 佐藤藤(秦野保健所)、中川由紀 星野平三(平塚保健所)、滝田由紀子 鈴木周雄(大和保健所)、谷村めぐみ 富岡順子 岩室紳也(厚木保健所)、中沢明紀(神奈川県衛生部保健予防課)、阿部光徳 藤野忠彦(国立療養所神奈川病院)

【目的】治療中断患者の早期発見は二次感染の防止と不規則治療から生じる多剤耐性結核例の防止のために欠かせない。保健所が患者の治療中断情報を把握できるのは、公費負担申請時しかない。一方、医療機関でも、多くの患者を扱う外来診療では、たとえ予約制度をとっていても治療中断の発見は困難である。

そこで、保健所、医療機関がそれぞれの業務体制と診療体制をつなぐ新たなシステムを構築することにより、結核治療の中断患者の早期発見を目指す。

【方法】調査対象となる外来通院患者リストを、保健所から医療機関へ送付する。医療機関では、患者リストに基づき受診状況を加付により確認し、未受診や治療終了等の情報を保健所に電話等により通報する。保健所は患者情報をパソコンにより管理し、電話、訪問等により、すみやかに未受診者に対し受診勧奨する。

【結果】平成11年4月より国立療養所神奈川病院と秦野保健所とで試行を開始し、大和、厚木、平塚の神奈川県各保健所が参加した。10月末まででのべ291名分のリストについて情報提供を受けた。このうち、未受診者は9名(のべ15名,5.2%)であった。

未受診者9名のうち2か月以上継続して受診がなかった治療中断者は、3名であった。この3名(のべ7名,2.4%)については、医療機関の主治医やリサルワーカーとの症例検討により多面的な対応を検討している。

ちなみに、平成10年度「コホート観察調査」では、神奈川県の治療中断者は3.77%となっている。

繰り返し未受診となる者は、放置すれば受診が得られなかった可能性が高いが、このシステムにより治療中断を阻止できた。そのなかには多剤耐性例で持続排菌中の症例も含まれていた。また、問題患者への重点的な対応が可能となり、未受診以外の情報(治療終了、転出等)が得られ、保健所の患者管理業務も効率化した。

【結語】公費負担申請を基本にした患者情報収集では、最短で6か月ごとの情報となるが、このシステムでは毎月の受診状況を把握できる。このシステムにより保健所と医療機関が連携を強化することで、結核治療中断の防止に効果があると考えられた。

東京・横浜地区における接触者検診の実施状況

○成田友代(練馬区保健所桜台保健相談所) 永田容子(板橋健康福祉センター) 千葉祥子(赤塚健康福祉センター) 高橋洋子(上板橋健康福祉センター) 桜山豊夫・上間和子(東京都衛生局)

【目的】結核患者の接触者は、結核のハイリスク集団の代表とされ、接触者検診は保健所で取り組むべき主要な結核対策と位置付けられる。そこで、今後の課題を明らかにするため、接触者検診の現状分析を行った。

【方法】1995年から1997年に東京都特別区及び神奈川県横浜市計4保健所に新登録された肺結核患者417人のうち、接触者検診発見例の非感染性結核患者、非定型抗酸菌陽性者、登録後の転症者を除外した374人を対象とした。結核患者登録票の情報を元に、初発患者の同居者、近い親戚・友人・同僚(以下、「濃厚接触者」)別に、初発患者1人ごとに接触者検診実施者数を調査した。それぞれの実施者数を「0人」、「1人」、「2人」、「3人以上」の4つに区分し解析を行った。関連要因として性別、年齢、管轄保健所、菌所見、感染危険度、職業、患者本人への面接状況等の項目を設定し、各要因における実施者数の比較はMann-Whitney検定又はKruskal-Wallis検定を用いた。

【結果と考察】同居者では「年齢」が59歳以下、「管轄保健所」がAとC、「菌所見」が塗抹陽性、「感染危険度」が最重要の初発患者で実施者数が有意に多い傾向が見られた。濃厚接触者では「年齢」が39歳以下、「菌所見」が塗抹陽性、「感染危険度」が最重要、「職業」が無職以外、「本人への面接」があり、「同居者」がなしの初発患者でその実施者数が多かった。患者発見率(発見患者数/延実施者数)は同居者が2.39%、濃厚接触者が0.60%であった。同居者の患者発見率は初発患者の「年齢」が39歳以下で5.00%、「菌所見」が塗抹陽性で3.36%、「感染危険度」が最重要で3.95%と高率であった(濃厚接触者では、それぞれ0.62%、0.73%、1.00%)。接触者検診は概ね定期外検診のガイドラインに沿って実施されていると考えられるが、濃厚接触者については、実施者数0人の初発患者が多く、一層の強化が求められる。さらに、直接面接を行った初発患者で実施者数が多い傾向にあり、今後は面接を徹底させ、接触者の把握を確実にしたい。また、「年齢」が39歳以下、「菌所見」が塗抹陽性、「感染危険度」が最重要の初発患者における接触者検診は、患者発見率も高く、重点対象として検診を徹底させる必要がある。

若年者結核症例における予防可能例の検討

○阿部雄造・須田 明・猪狩英俊・栗山喬之(千葉大学医学部呼吸器内科), 角南祐子・鈴木公典・志村昭光(結核予防会千葉県支部)

【目的】結核罹患率、新登録患者数が増加し、この背景として高齢者の結核患者数の増加が指摘されている。一方、20歳台の罹患率の高値が目立っており、高齢者等からの感染を受けて発病する可能性の高い若年者についての発病予防対策も併せて重要である。

今回若年の結核登録者について発病予防の観点から検討した。

【対象】平成4年から平成10年までの7年間、千葉市(千葉市保健所)に新登録された19歳以下の結核患者全員42例を調査対象とした。尚、化学予防者は対象に含まない。

【方法】登録時に阿彦の「予防可能例」の定義を参考にして作成した調査票による調査ならびにビジブルカードに記録された情報により検討を行った。

【結果】対象症例の診断は、肺結核34例、肺門リンパ節結核1例、結核性胸膜炎4例、頸部リンパ腺結核3例で、結核性髄膜炎および粟粒結核症例はみられなかった。予防可能例は42例中7例(17%)であった。予防可能と考えられた内容は、1. 発見の大幅な遅れが3例(5, 15, 19歳)で、すべて受診の遅れであった。2. 定期外検診の不徹底が3例で、その内訳は塗抹陽性患者の家族にツ反応を未実施が1例(19歳)、感染を疑われた者に対する化学予防の不徹底が2例(15, 18歳)であった。3. 感染源と思われる父親の患者届け出がなされていなかったために家族検診を受けられなかったのが1例(0歳, III 2, 培養陽性)であった。

【まとめ】1. 19歳以下の若年者症例42例中予防可能と思われる症例は7例(17%)であった。2. 定期外健康診断の実施に際して、特に医療機関に委託する際はツ反応を含めた検診項目の設定と化学予防の必要症例についての指導が必要である。3. 小児の受診の遅れは、親の結核知識の欠如に由来すると考えられるので、一般市民を対象とした普及啓発が大切である。4. 結核患者の届け出がなかったため家族検診が実施されなかった例があり、医師の届け出義務の履行とともに、よりきめこまかな医師の卒前卒後教育も必要と考えられた。

発生届けが出されなかったために引き起こされた家族内集団感染の1事例

○植野泰代、笠松美恵(和歌山市中保健センター)
塩津淳子、島崎久美子、永井尚子、木下純子(和歌山市保健所)

【目的】発生届けが出されなかったため、家族内で集団感染が引き起こされた症例を経験したので報告する。

【事例】症例①：27歳、女性、会社員。病型rIII₂、G(-)。平成11年5月末、会社の職場検診にて要精密となり、6月8日に総合病院で肺結核と診断された。家族検診の結果、症例②：30歳、男性。病型bII₃、G(8)。症例①の兄で、以前より咳、血痰あり肺結核と診断された。17歳頃肺結核の既往あり。症例③：64歳、男性。病型rIII₁。症例①・②の父、近医で糖尿病管理中。20歳頃肺結核の既往あり、平成10年9月から抗結核剤も服用中であった。症例④：32歳、女性、主婦。病型rIII₁、G(-)。症例②の姉(別居)で、症状はなかった。その子供2人もツ反の結果、予防内服となる。症例⑤：27歳、女性、主婦。病型bIII₁、G(-)。症例②の妻で、同様に無症状であった。次に、症例②の定期外検診でアルバイト先の事務所を対象に11名実施。そのうち26歳の男女1名ずつが予防内服となる。この時点で、症例③の治療状況を主治医に確認したところ、平成10年5月から微熱あり、胸部X線すでにrII₁であったことが判明。7月陰影増強、抗生剤投与するも変わらず、8月末に総合病院紹介となった。紹介前の喀痰検査はG(-)、培養(-)であったが、数日後、紹介病院でG(4)、入院を勧められるも本人拒否にて、保健所への届出はせず、主治医へ結果を報告、主治医も届出なしで結核治療を開始していたことがわかった。症例②・③とも宗教活動を行っていたため、その接触者13名に検診を行い経過観察中である。以上、発端者を含め、5名の発病者と4名の感染者が確認された。

【考察】塗抹陽性にもかかわらず、紹介例であったため発生届けが出されず、家族を中心に集団感染に至ったものと思われた。この症例を通し、診断した医師の発生届の再徹底の必要性和、将来的には、発生届を検査室に義務づける等も検討していかなければならないと考えられた。

【まとめ】発生届けが出されず、別居家族を含め5人が発病した家族内集団感染を経験した。

当院における肺結核症例の死因分析

○長山直弘、益田公彦、高田若菜、馬場基男、堀彰宏、坂本恵理子、田村厚久、永井英明、赤川志のぶ、川辺芳子、町田和子、倉島篤行、四元秀毅、毛利昌史
(国立療養所東京病院内科)

【目的】当院に肺結核症にて入院し、死亡した症例の死因について分析する。

【対象】1991～99年(99年10月現在)に肺結核症のため当院に入院し、在院中に死亡した213名(男175名、女38名)

【方法】医師記録、看護記録、臨床経過より患者を以下の3群に分けた。I群：結核が直接死因である群、II群：結核以外の合併症が主な死因であるが結核も経過に影響を及ぼしたと思われる群、III群：合併症が死因である群。これら3群について年齢構成、住所不定者の割合、入院時学会分類、入院期間、死亡時排菌状況、I群における結核死の内容、II・III群における合併症の内容などについて調べた。

【結果】60才以上の割合はI群55/94(58%)、II群32/40(80%)、III群71/79(90%)で、I群に比べてII群+III群で高かった(p<0.001)。住所不定者はI群(17/94)がII群(1/40)、III群(4/79)より多かった(p<0.001)。I群は学会分類I型(88/90)が多く、II群、III群ではII、III型(それぞれ38/40,80/82)が多かった。拡がりはI群ではほとんど3(82/90)で、III群では2が多く(51/79)、II群では両者の中間であった。I、II群では2ヶ月以内に死亡する人が多く(それぞれ80/94(85%)および31/40(78%))、III群では2ヶ月以降の死亡が53/79(67%)で、そのうち45/53(85%)が排菌陰性化していた。I群の死因は呼吸不全(20例)、低栄養・衰弱(19例)、ARDSおよびその疑い(18例)、肺結核進行(15例)などであった。II、III群における死因となった合併症は感染症(33例)、臓器不全(28例)、悪性腫瘍(20例)などであった。以上のようにI、II、III群はほぼ明確に分けられた。従って213名中I群+II群(134名(63%))が結核で亡くなり、II群+III群(119名(56%))が合併症で亡くなったと考えられる。

【結論】I群では重症結核、住所不定者、(相対的に)壮年層の割合が高く、入院後早期に死亡した。II、III群では老年者が多く、排菌陰性化しても死亡するものが多かった。

ハイリスクグループとしての0歳児
—ツベルクリン硬結反応からの考察—

○近藤信哉、伊藤真樹（都立清瀬小児病院呼吸器科）
影山さち子（国立療養所宇都宮病院小児科）

【目的】我々の施設において結核発病の0歳児は1・2歳児よりも頻度が高い。この1つの原因として免疫能の未熟性が考えられ、ツベルクリン硬結反応から発病0歳児の細胞性免疫能を間接的に検討した。

【方法】対象は過去6年間我々の施設に結核で入院した0歳児45名、1・2歳児31名とした。全例において結核菌が検出されるか、あるいは感染性患者との濃厚接触歴と結核を示唆する胸部画像上の異常所見が認められた。結核診断時、あるいはその前2ヵ月以内のツベルクリン（2.5 ツベルクリン単位）硬結反応を① < 5mm、② ≥ 5mm、③ ≥ 10mm、④ ≥ 15mmの4つに区分し、また水疱、壊死の合併を両年齢群の間で比較した。検定はマン・ホイットニウ検定、カイニ乗検定を用いた。

【結果】ツ反硬結は0歳児と1・2歳児との間の比較において区分① 8名（18%）vs 3名（10%）、② 7名（16%）vs 3名（10%）、③ 11名（24%）vs 3名（10%）、④ 19（42%）vs 22名（71%）であった。この2群間の分布において有意差が認められた（ $P < 0.05$ ）。また水疱・壊死の合併は0歳児において5名（11%）、1・2歳児において12名（39%）であり、2群間に有意差が認められた（ $P < 0.01$ ）。

【考察と結論】結核の重症度、病変の範囲と発見時期が均一化されておらず、ツベルクリン反応の年齢因子が加味されていないものの、発病0歳児の結核菌蛋白に対する広義、狭義の細胞性免疫反応は1・2歳児と比較して弱かった。これらの結果は0歳時が乳幼児のなかでも細胞性免疫能が未熟であり、結核においてハイリスクグループに属することを示唆する。

乳幼児期におけるBCG接種後のツ反応と針痕数

○小田内里利*¹・飯沼明美*¹・臼井利夫*¹

稲葉静代*²・氏平高敏*²

*¹名古屋市中村保健所

*²名古屋市衛生研究所疫学情報部

【目的】BCG接種は、その有効性、日本における結核のまん延状況から考えて、乳児期(3か月から1歳)の可能な限り早い時期での接種が重要である。現在は、小学生の時期に再接種を実施しているが、その見直しが提言されている。しかし、再接種の見直しには、乳幼児期における初回接種の接種率の向上、早期化(1歳までの接種)の推進、接種技術の向上と評価の検討が必要である。名古屋市の乳幼児期の接種率は、99.1%（平成10年度）であり、乳児期(3か月から1歳)における接種率も95.3%（平成5年調査）と高い率が確保されている。しかし、初回接種の接種技術の評価としての接種後のツ反応及び針痕数の検討はなされていなかった。そこで、今回、結核定期外検診において、感染はなかったと考えられた乳幼児74名の、ツ反応と針痕数のデータが得られたので、検討を加えた。【対象】平成11年7月、管内の保育園から、保育士が結核を発病した旨の連絡があり、保健所で調査、定期外検診を行ったところ、患者の感染性は非常に低く、患者からの感染は今のところないことが確認できた。この定期外検診で乳幼児74名のツ反応を実施し、針痕数調査を行った。【方法】この保育士が担任していた0歳児26名についてBCG接種歴を確認したところ、4名がBCG未接種であった。この4名にツ反応を実施したところ陰性であり、感染はないことが確認できた。その後、BCG既接種の0歳児及び0歳児以外の園児にもツ反応を実施することとなり、併せてBCG接種後の期間と針痕数を調査した。【結果】0歳から5歳までの74名のツ反応の結果は、BCG歴なしの11名は全員陰性であり、BCG歴ありの63名は28名が陰性、35名が10~29ミリの陽性であった。BCG歴ありの63名の針痕数の平均は13.3個であった。また、BCG歴ありの63名のうち、中間ツ反応を実施していた1名を除く62名についてみると、針痕数が多い人が発赤径が大きい傾向が見られた。【考察】今回は、BCG既接種の63名についての検討であり、これで名古屋市全体の接種技術の評価はできないが、まずまずの針痕数であった。今後、1歳半健診での針痕数の調査等によって明らかにしていきたいと思う。

「0歳児のBCG接種率」向上への検討

○吉田留美（大阪府貝塚保健所）、梅本愛子（元大阪府保健予防課）、井戸武實（大阪府保健予防課）、高松勇（大阪府立羽曳野病院）、亀田和彦（結核予防会大阪府支部）

【目的】結核罹患率が全国ワースト1である大阪において1995年から行われた、「BCG初回接種の早期接種キャンペーン」が0歳児の接種率に与えた影響を把握し、接種率が高い市町村の実施方法を分析する事により接種率向上に寄与した効果的方策を検討する。また事業の効果を評価するため、キャンペーン実施前後の小児結核患者数に与えた影響を検討する。【方法】①市町村の協力のもと、アンケート方式にて「0歳児のBCG接種率」（各年度の0歳児接種者数を各年の出生数で除して算出）・「BCG接種の実施方法」等を調査。②「0歳児のBCG接種率」の変化とキャンペーン前後の大阪府の小児結核患者数の動向（大阪府の結核の現況より）について検討。【結果】①0歳児接種率の推移：キャンペーン前70.6%（92年）キャンペーン開始後は、78.3%（95年開始年）、89.8%（96年）、88.2%（98年）であった。キャンペーン開始と共に接種率が向上し、2年で約20%の向上が見られた。接種率の高い市町村が実施していた接種方法は、1）実施場所の固定化、2）実施月数の増加、3）3～4ヶ月児健康診査との同時実施、4）啓発活動の強化であった。②小児結核患者数の推移：キャンペーン開始前後の小児結核患者数の推移は43名（91年）、58名（92年）、35名（93年）、44名（94年）、25名（95年・キャンペーン開始年）、35名（96年）、42名（97年）、41名（98年）、でありキャンペーン前4年で180名、後4年で143名であった。【考察】キャンペーンを開始することにより接種率は2年間で約20%の向上が見られた。また、キャンペーン期間中それを維持したことは、行政介入の影響力の大きさを示すものである。接種率向上の効果的方法は、接種率が高い市町村が実施していた上記の1）～4）の方法であり、現状では4市町にとどまっているが、最も効果的な実施方法はBCG接種と乳児健診を同時に実施することであった。【結語】大阪においては96年から全結核患者数が増加しているが、小児結核患者数は減少の傾向にあった。このことは、まだ期間が短く、今後長期にわたる観察が必要であるが、「キャンペーン」の実施が小児結核減少へ大きく寄与しつつあるものと考えたい。

BCG未接種者意識調査
—BCG未接種の原因を探る—

○山口求、岡山和子（広島国際大学看護学科）
中井康之（吹田市保健センター）
島本太香子、青木佳壽子（吹田保健所）
井戸武實（大阪府保健衛生部予防課）
高松 勇（大阪府立羽曳野病院）

【目的】大阪府では、結核性髄膜炎や粟粒結核などの重症小児の結核が未だに後を絶っていない。初回BCG乳児早期接種を促し、1995年から早期接種キャンペーンが開始されたが、未だ10%の未接種者が存在する。そこで、今回BCG未接種者をもつ保護者への意識調査を行った。

【対象と方法】対象：大阪府吹田市のBCG未接種者をもつ保護者。方法：質問の記載されたはがきを、BCG未接種者をもつ保護者自宅に送付し、返信を依頼する郵送法でアンケートを行った。対象者は、1997年9月～1998年8月迄の出生児のうち1998年12月末現在BCG未接種者。984名の保護者。実施は、1998年4月上旬に市町村で実施・集約し、研究者らで集計・解析（SPSS統計ソフト）を行った。

【結果】有効回答数415名で、回収率は42.2%であった。BCG接種者が274名（66.0%）、BCG未接種者が141名（34.0%）であった。以下「接種群」「未接種群」と略す。

回答した保護者は、30歳代、20歳代の母親がほとんどであった。接種を受けていない理由では、接種群で「体調が悪かった」85名（60.3%）未接種群で、「体調が悪かった」20名（7.3%）であった。BCG接種キャンペーンの認知は、接種群36名（25.5%）で、未接種群59名（21.5%）であった。BCGに関する情報は、接種群で「今のままでいい」51名（55.1%）未接種群で、83名（58.9%）であった。

【考察】今回のBCG未接種理由では、「体調不良」「接種機会不足」を挙げている。詳細に知りたい情報として、結核の情報、BCGの安全性、有効性などであり、今後、接種率の向上に向けて、接種機会の確保に努める必要がある。BCG初回接種への改善点では、「乳児健診と同時実施」「接種会場の固定」などの吉田らの分析を、参考にすべきである。

【結論】BCG未接種者の理由は、「体調が悪かった」「接種の機会がなかった」ことが挙げられており、今後、接種率の向上を目指し、さらなる接種機会の確保に努めることが重要である。

An Economic Evaluation of Universal BCG
Vaccination of Infants in Japan

Mahbubur Rahman, Miho Sekimoto, Tsuguya Fukui

Department of General Medicine and Clinical
Epidemiology, Kyoto University Hospital

Objective: Worldwide controversies regarding the efficacy of Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccine and low incidence of tuberculosis (TB) among children in Japan were the impelling factors to determine the cost-effectiveness of universal BCG vaccination program of infants in Japan.

Design and Methods: Cost-effectiveness analysis was employed to compare 'universal BCG vaccination' vs. 'no vaccination at all'. The study population, a hypothetical cohort, comprised a total of 1.2 million infants born in 1996 all over Japan. Assuming 50% vaccine efficacy (64% for TB-meningitis) as derived from meta-analysis, 10 years duration of protection, and 5% annual discount for cost and effectiveness, calculation was made on the total hypothetical number of TB cases prevented by vaccine and total costs required have been calculated.

Main Outcome Measures: Net costs and number of BCG vaccines needed to prevent one case of TB.

Results: A total of 159 TB cases including 10 cases of TB-meningitis would be prevented in 10 years after BCG vaccination among the cohort of infants born in 1996. About US\$ 124,755 (1.4 million yen) or 7,297 shots of BCG vaccines would be needed to prevent one case of TB. Sensitivity analyses which covered a wide range of vaccine efficacy (10-90%), duration of protection (5-30 years), incidence of TB (50-500% of current figures), and vaccine coverage (75% - 100%) revealed that the greater the values of those parameters, the lesser the cost and number of BCG vaccine required, in order to prevent one case of TB.

Conclusion: The cost per case of TB prevented seems to be staggeringly high and heavily dependent on vaccine efficacy and duration of protection.

健常者のツベルクリン反応

○今泉忠芳 (ランドマーク・クリニック, 豊川青山病院)

最近医療施設従業者について、各施設で結核検診が励行される傾向にあり、その中の一つとしてツベルクリン反応 (PPD) がある。

今回は、豊川青山病院における医療施設従業者について行われたツベルクリン反応 (PPD) について観察を行った。

[対象] 健常者 144 例 (年齢 18~65 歳) を対象とした。胸部 x-ray は 143 例は正常範囲であった。

[結果] 強陽性 (+++)、陽性 (++) 併せて 31/144 (21.5%)、陽性 (+) 88/144 (61.1%)、陰性 (-) 25/144 (17.4%) がみられた。

年代別にみると、(+++)(++)、(+), (-) は各年代にみられた。

前年度との比較では不変例 63.5%、変化した例 28.6% みられた。陽転 4% 見られる一方陽性から陰性化が 9.5% みられた。

小中学生におけるツベルクリン反応の検討

吉田 泉（岐阜市南保健センター）

〔はじめに〕岐阜市では教育委員会と連携し、学校で実施できなかった者のツ反・BCG、ツ反強陽性者のレ線撮影を保健センターで実施している。小中学生のツ反成績の分析により、ツ反応の評価に役立つ知見を得たいと考え検討を行った。

〔方法〕①市内の公立小50校公立中24校の年度毎のツ反成績の分析②1999年の「ツ反強陽性者健康管理票」による強陽性に関連する要因の検討

〔結果〕1)ツ反陽性率(1999)は市全体では小1 43.5%、中1 69.3%、強陽性率は小1 0.7% 中1 2.5%であった。同一学校の各年度の変動・学校間のばらつきともかなりの幅がみられた。BCG対象が変更された1995年以降、各学年とも陽性率がやや高い傾向がみられた。2)強陽性の判定では、中学24校のうち1995-1999の5年間の累計強陽性者0の学校が3校ある一方で、5%以上の学校も6と学校間の差違が見られた。

3)強陽性者の特性では、小1では男7 女23と女の割合が高く、1人を除いた29名が乳幼児期にBCGを受けていた。家族歴あり4名(肺結核菌陽性1陰性2肺外1・うち予防内服2)みられた。

中1では男67女55と性差は少なく、過去のツ反、BCG歴記載なしの17名を除く105名の小1ツ反陽性69 疑陽性6 陰性BCG30と市全体の小1陽性率(1993)36.2%に比し陽性率65.7%と高く、小2でBCGを受けた者はなかった。小1時とのツ反発赤径の差は29.2ミリであった(小1 12.4±9.5ミリ、中1 41.6±11.6ミリ)。家族歴あり8名(肺結核菌陽性4 陰性4・うち予防内服3)であった。

家族歴あり小中13名のうち12名が定期外検診でツ反1～3回実施されていた。

〔考察〕ツ反応の結果に、実施判定側の要因とともに、被判定者側の要素もかなり影響していることが示唆された。個体差も大きい、年齢、性別、家族歴あり(ツ反応の回数増加も含む)が関係していると考えられた。ツ反の実施とともに判定結果の評価にもより総合的な判断が求められる。

中学校定期検診におけるツベルクリン反応長径の変化の検討

○西牧謙吾（堺市北保健所）

【目的】結核既感染率の推定値が1%以下の状況下で学校ツ反強陽性者や発赤長径の大きい者(目安は30mm以上)は中学校単位で見ると毎年数%みられる。彼らには要精密検査となり、胸部Xpで活動性肺結核が認められなければ経過観察のみとなることが多い。そこで、堺市のような結核蔓延地域の要経過観察児に予防内服等の判定基準が設定可能か検討した。【対象及び方法】平成9年度に堺市北保健所管内の中学校1年に在籍し、かつ平成3年度に同一中学校区内の小学校1年に在籍を確認でき、ツ反陽性でBCGを受けなかった992名を対象とし、小学校1年時と中学1年時でのツ反長径を比較検討した。【結果及び考察】992人のツ反発赤長径は平均14.8mm、標準偏差11.7mmで、小学校1年時よりいずれも大きくなった。また患者接触歴がなくツ反30mm以上を示す者の比率は小学校1年で0.4%、中学校1年では8.9%であった。そこでブースター効果として10mm、結核感染によるツ反増加10mmと考え、ツ反長径が20mm以上大きくなった者は65人で全体の6.6%、30mm以上増加をとれば26人(2.6%)となった。この中には小学校1年で30mm以上を示したものはなかった。各中学校区での20mm以上大きくなった者の割合とツ反陽性率との間には弱い正の相関があり($r=0.59$)、ツ反長径の増加には小学校1年時のツ反の影響も考えられた。同じく3カ年(H7,8,9)の中学校区別結核罹患率との間には有意な正の相関が見られた($r=0.71$, $P<0.01$)。従って結核罹患率の高い地域の中学生集団は6年間で結核の暴露を受けており、ツ反検査の精度・特異度の高さを考えれば、この65人の中に結核感染者が存在すると考えてもよい結果であった。【結論】地域の結核罹患率を考慮した予防内服基準の設定が可能と考える。そのためには、保健所と学校医が連携し、これら要経過観察児を長期にフォローし、さらに詳細な地域ごとのデータの集積が必要である。

胸部検診の将来型1モデル -CRスクリーニング・CT同時
精検とデジタル技術の応用- についての検討

○猪狩英俊, 須田 明, 阿部雄造, 栗山喬之 (千葉大学医学部呼吸器内科) 長尾啓一, 潤間隆宏 (千葉大学保健管理センター) 角南祐子, 鈴木公典, 志村昭光 (結核予防会千葉県支部)

【目的】結核検診として施行されている胸部間接X線撮影も、肺癌検診のためへと比重が移りつつある。結核罹患者が年間4万4千人を割り、肺癌死亡者が年間5万人を越えたこと、肺癌検診の有効性を示すデータが公表され、胸部X線検診に追い風になってきたことが背景にある。また、受検者サービス面から、「早く」結果報告を行い、要精検者を「早く」医療機関へ紹介することも求められている。以上の時代背景から、胸部検診の将来像の1モデルとして、「CRによるスクリーニング、CTによる同時精検」の可能性について検討を行った。また、デジタル画像処理による遠隔診断の展望についても検討する。

【対象と方法】対象は大学職員103名で、文書による事前説明でCRとCTの同時撮影に承諾していただいた。CR検診車とCT検診車の同時出張を行い、各々1名の呼吸器内科専門医が同乗した。撮影直後、互いの診断結果は知らせずにCRT画面上で読影した。後日、CTによる所見を正診と考え、「CR撮影後、結果説明を行い、要精検者に対してCT撮影を行う」という現場での受検者スループットの可能性について検討した。

【結果】(1)CRの結果、要精検9名(8.7%)、精査不要(異常なしを含む)94名(91.3%)であった。(2)CRで要精検9名の内、CTにても要精査となった者は3名(33.3%)で、全受検者の2.9%になった。(3)CRで精査不要94名のCT診断結果は、要精査5名(5.3%)となった。これらは、全受検者の4.9%になった。(4)CR写真をCRTで読影した印象は、初めてであったためか、かなり違和感を感じた。(5)CRTでの画像表示技術上、淡い陰影の描出に不安を感じた。(6)時間あたりの撮影数では、間接撮影に劣ると考えられた。

【結論】CRスクリーニングCT精検の流れを想定した場合、要精検率は2.9%と現行の間接による胸部検診とほぼ同等になった。CRでスクリーニングされなかった5名は、CRT表示技術の改善と読影の慣れによっては少なくともできると考えられた。時間あたりの撮影人数は、CR画像処理の高速化によって改善の可能性があるが、受検者サービスを重視した場合、限界が生じてくる。ただし、画像転送システムの大容量高速化によっては、遠隔診断を視野に入れた、有効な検診システムになり得ると考えられた。

当院における肺結核患者の発見動機

○桑原克弘, 斎藤功, 丸山佳重, 斎藤泰晴, 宮尾浩美, 大平徹郎, 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】近年、再興感染症として肺結核が注目され一般病院や老人施設での院内感染が問題となっている。早期診断が重要だがpatient's delay、doctor's delayによって診断が遅れることもある。当院で経験した結核症例の診断までの経緯とその臨床像を検討し、診断動機の現状と早期発見するための注意点について検討した。

【方法】1997年11月から1999年10月までの2年間に結核病棟に入院した491例を対象に活動性肺結核患者361例を抽出してその発見動機と臨床像を検討した。

【結果】全体の平均年齢は62.9才で男性が63.4%と多数を占めた。発見動機では検診発見が28%で平均52.7才と若年者が多かった。有症状受診は37%で平均61.4才と検診者より有意に年齢が高かった。診断までに4週以上の入院を要した例も4%あり高齢者が診断に時間がかかる傾向があった。また施設入所者からの発見も9%認め平均で4年入所しており特に精神科病棟入院患者が長い傾向にあった。

臨床所見では検診発見者では排菌は69%であったが有症状受診者では85.1%であり診断まで長期に入院していた例でもさらに93~100%と排菌患者が多かった。肺野病変の広がりについても検診発見者は学会分類で2、3の症例が53%であったが他の有症状例では81~100%で病変が広い傾向があった。

他疾患で入院中に発見された例では短期入院患者では偶然に発見された例が多いのに対して4週以上の入院患者では悪性腫瘍、ステロイド治療中の患者、重症糖尿病などで原疾患治療中の再燃、感染が疑われ臨床的にも重症者が多い傾向を認めた。

【考察】発見動機としては検診者と有症状外来受診者が多く診断までの期間も短い例がほとんどだが4週以上におよぶ入院をしていた例がまれではなく、排菌例も多いことから注意が必要と考えられた。他疾患で治療中の患者や施設、療養型病床入所者からの発見者も16%あり入院、入所中の定期検診の重要性が示唆された。

当院における喀痰の抗酸菌塗抹陽性患者の発生状況

○ 岩田全充・河田健司・小林麻里・松尾正樹・
川端 厚(トヨタ記念病院呼吸器科)

【背景】結核病棟をもたない当院の職員にツベルクリン反応(以下ツ反応)を施行したところ、発赤径の平均は37.9mm、強陽性者は68.1%だった(第74回日本結核病学会総会で報告)。この結果は結核病棟をもつ病院の職員のツ反応の結果とほぼ同様である。【目的】結核病棟を持たない病院においても、喀痰塗抹陽性患者をしばしば経験する。本報告の目的は職員の感染のリスクという観点から、当院における喀痰の抗酸菌塗抹陽性患者の実態を明らかにすることである。【対象および方法】細菌検査室で保存している抗酸菌検査記録(平成8年～平成10年)から塗抹陽性患者を抽出し、診療録から臨床的事項などを調査した。【結果】平成8、9、10年で新たに喀痰抗酸菌塗抹陽性と診断された患者数はそれぞれ27、18、8名であり、結核菌と同定されたのは12、11、5名だった。ほとんどは内科外来を受診時に結核が疑われて喀痰検査が施行されており、多くは受診機会3回以内で他院へ紹介転院となった。TBLB後の喀痰を含め、入院中に結核菌が明らかになったのは、それぞれ1、4、0名であった。【考察および結論】当院では結核菌塗抹陽性患者の受診は比較的少数であった。発見は内科外来がほとんどであり、その多くは初診時に結核が疑われるため、外来での待合室の工夫やマスクの使用など対応の徹底が必要と考えられた。さらに臨床的事項を検討して報告する。

当院における過去3年間での
結核菌塗抹陽性患者のまとめ

○城内謙治・草島健二・村田嘉彦・下出久雄
(立川相互病院呼吸器内科)

【目的】東京都多摩地区の300床規模の一般病院である当院で、過去3年間に結核菌塗抹陽性になった肺結核患者を外来診断群と入院後診断群にわけ、傾向について検討した。【対象と方法】1996年1月から1999年10月までに当院で診断した肺結核患者で結核菌塗抹陽性であった患者44名を対象とし、カルテと公費負担申請書の記載をもとにretrospectiveに調査した。【結果】1. 結核菌塗抹陽性率は65.7%、外来診断群27名、入院後診断群17名。男女比は3:1で、20台と60台以上が多かった。2.“受診の遅れ”は3カ月以内、“診断の遅れ”は3日以内に集中し、両群間に有意差は認めないが入院後診断群では“診断の遅れ”が長い傾向にあった。3. 検体は喀痰が最も多く、喀痰塗抹号数は両群間で有意差はなかった。4. 病型分類で、患側は入院後診断群で両側に多かった。性状はすべてI～IIIでII・IIIが多く、外来診断群ではIIIが多かった。広がりには2が多く、両群間に有意差はなかった。5. 自覚症状は咳が最も多く、次いで痰、発熱などが多かった。入院後診断群では急性呼吸不全やDICなど重症化がみられた。6. 基礎疾患では糖尿病、悪性疾患、慢性肝炎、COPDなどが見られ、入院後診断群でCOPDが多かった。7. 受診理由は症状受診が最も多く、次いで他院紹介や胸部レントゲン指摘が多かった。8. 化学療法はHREがほとんどの症例で使用され、外来診断群ではPZAの使用頻度が高かった。9. 診断後の治療の場は、両群で当院外来が最も多く、特に外来診断群で多かった。10. 転帰は外来診断群のほとんどが治癒したが、入院後診断群では死亡症例もみられた。【考察】1. 当院では20台と60台以上の男性の患者層が多く、咳症状をはじめとする症状受診が多かった。2. 高齢者やCOPD患者で、来院時胸部レントゲン上空洞を認めない場合、肺炎治療を目的として入院する症例が多かった。3. 外来で積極的に診断した群で“診断の遅れ”が短く、化学療法はIRE+PZA使用症例が多かった。【考察】1. 結核に対する医療側の学習が必要である。2. 外来・入院での適切な診断治療環境と、院所での対応指針が必要である。3. 積極的外来治療は一定の条件下で可能であると考えられる。

国立療養所における高齢者結核の実態調査

○毛利昌史・町田和子・川辺芳子(国療東京病院),
土屋俊晶(〃西新潟中央),山岸文雄(〃千葉東),川城丈夫(〃東埼玉),坂谷光則(〃近畿中央),河原伸(〃南岡山),原田進(〃大牟田),西村一孝(〃愛媛),山田英雄(〃東名古屋病院)

[目的]国立療養所における75歳以上の高齢結核患者の推移と実態調査

[対象および方法]対象は平成9年1月1日から同年12月31日までに国立療養所(大牟田、愛媛、南岡山、近畿中央、西新潟中央、東埼玉、千葉東、および東京病院)へ入院調査した75歳以上の結核患者である。調査には指定の調査用紙を用いた。

[結果]1991年から1996年までの6年間の結核入院患者年齢層の推移に大きな変化はなかったが、75歳以上の高齢結核患者の割合については、明らかな漸増傾向を認めた(1991年:15.7%→1996年20.4%)。対象とした119例の生活背景(同居者の有無、収入源、など)は、独り暮らしは、男:8例(9.4%)、女:7例(20.6%)、全体で15例(12.6%)であり、老人施設入所例は1例(1.2%)のみであった。入院病室は、24例(27.6%)が個室、19例(21.8%)が2人部屋で、約50%が個室か2人部屋であった。119例中93例(91.2%)になんらかの基礎疾患があり、その頻度は循環器疾患:43例(46.2%)、悪性腫瘍:18例(19.4%)、代謝疾患:14例(15.1%)であった。介護については、食事介護:15.2%、便器使用:17.0%、おむつ使用:17%、留置カテーテル:10.7%で、約半数の症例がなんらかの介助を必要とした。

[考察]本調査の結果、わが国では結核患者の高齢化は現在も進行中であり、数年以内に結核病棟入院患者の25%は75歳以上になると予想された。また、今回の調査では、高齢結核患者の約90%は循環器疾患、悪性腫瘍などの基礎疾患を有し、約半数は、おむつ使用、食事介助などの介護を必要とするため、2人部屋、もしくは個室入院が必要な症例が約50%を占めた。したがって、東京、大阪、名古屋など大都市の結核基幹施設では、今後、結核病床の少なくとも1/4~1/5は個室と2人部屋とし、同時に、高齢結核患者の基礎疾患診療に対応できる人的および設備的機能を備える必要があると思われる。

高齢者肺結核の臨床所見、治療経過の特徴についての検討

○山口泰弘・川辺芳子・長山直弘・田村厚久・永井英明・赤川志のぶ・町田和子・倉島篤行・四元秀毅・毛利昌史(国立療養所東京病院)

[目的]近年の結核症増加の主要因は高齢者肺結核の増加である。高齢者肺結核の臨床所見、合併症、治療経過の特徴について他の年齢層の肺結核と比較検討した。

[方法]1997年1月から1998年12月の間に当院を退院した肺結核患者の胸部レントゲン所見、菌所見、血液所見、合併症、抗結核薬の副作用を、75歳以上107名(高齢者)、45歳~54歳76名(中年)、35歳未満76名(若年者)の各年齢層について比較検討した。[結果]胸部レントゲン上の空洞性病変の出現率は若年者より順に60%、81%、60%と高齢者では中年より低率であった(p値<0.01)。同様に入院時喀痰ガフキー数でも中年より低い傾向を示した(p値<0.05)。血液検査にて白血球数9000/mm³以上の症例は高齢者15%で、中年32%より低く(p値<0.05)、発熱についても中年に比較して低かった(p値<0.05)。いずれも、若年者とは有意差を認めなかった。また、高齢者肺結核患者の47%に肺結核の既往を認めたが、既往の有無において上記所見の有意差は認めなかった。また、悪性腫瘍や脳血管障害、虚血性心疾患、糖尿病など何らかの既往合併症を高齢者で68%、中年で36%、若年者で16%に認め、高齢者に高率であった(p値<0.01)。しかし、基礎疾患を有する高齢患者と基礎疾患のない高齢患者の間で上記入院時所見に有意差はなかった。なお、糖尿病合併例は高齢者で13%であったが、中年では27%に認めた。投薬の変更を要した副作用の出現率はいずれの群も20%前後であった。入院後死亡率は高齢者に有意に高く30%であった。高齢者の死亡症例と非死亡症例の間にも入院時の所見に有意差はなかった。死亡症例30例中10例が60日以内の死亡であり、死亡時抗酸菌陽性例は15例であった。[考察]肺結核患者を3群の年齢層に分けることにより、高齢者の肺結核では空洞性病変が低率で、喀痰中の結核菌量も少なく炎症所見も乏しいことがわかった。高齢者と若年者が中年に対して同一の傾向を示したことは興味深い。結核既往や基礎疾患の有無に関わらず高齢者肺結核では中年に比較して異なった臨床像を認めた。ただし、高齢者肺結核の予後には他の要因も関わっていると思われる。

結核治療における臨床医及び行政担当者の
対応と認識の日米比較

○増山英則(結核予防会第一健康相談所), 青木正和
(結核予防会)

【目的】日米の結核対策を比較し、感染性患者への対処法、入院及び外来治療による Cost-effectiveness の解析、人権問題も含めた患者、家族への対応法を調査、その意識の違いを明らかにし、結核対策上の政策にどう反映しているかを浮き彫りにし、日本での結核対策上の改善点を見出したい。【方法】米国については Questionnaire を全米各州及び大都市の結核対策の Director に送付し、回収分析。また Chicago で開催された NTCA Meeting に出席、個別に interview。対象は Director 16 名。日本については全国の国立療養所 54 施設に米国と同一内容のものを翻訳した Questionnaire を配布、回答を得た。統計処理は Mann-Whitney 検定で施行した。「結果と考察」塗抹陽性患者の入院率は日本では 96.0 ± 12.4%、米国では 53.1 ± 26.1% (M ± S.D.) (P < 0.001)。在院日数は日本では 123.3 ± 48.8 日、米国では 10.2 ± 3.4 日 (P < 0.001)。退院の基準は日本では 3 連痰で塗抹陰性確認後が 51.9%、各々の施設独自の基準が 42.6% で退院基準は統一されていない。一方米国では 3 連痰で塗抹陰性確認後の退院が 72.7%、治療開始後 2 週間で退院が 36.4% で退院の基準は統一されていた。塗抹陽性患者を入院させない理由としては、日本では患者拒否 73.3%、米国では医学的に重症や non-compliant 以外は入院必要なし 76.9%。患者一人の結核診断、治療にかかる総コストは、日本では米ドル換算で約 25,000 ドル、米国では約 20,000 ドルであった。若し日本で塗抹陽性初回治療患者に DOT を適用するとすれば、患者一人の総コストは現在の半分に減少すると推測される。公衆衛生的に脅威となる結核患者への対策としては、米国では、報告システムより始まり直接訪問、隔離、法的罰則まで一貫した流れを持っているが、日本では入院隔離を主としている。【結論】これからの日本の結核対策としては、米国の様に、重点を決めて実行する事が肝要である。今後日本に役立つ施策として、(1) 地域特性を見極めて policy making をする。(2) 公衆衛生的脅威に対し、制度の見直しが必要。

中高年齢者に対するイソニアジドの
結核発病予防に関する研究

和田雅子・○大森正子・吉山崇・稲葉恵子・内村和広・下内昭・森亨(結核予防会結核研究所)、中園智昭・伊藤邦彦(結核予防会復十字病院)、西井研治(岡山県健康づくり財団厚生町クリニック)、増山英則(結核予防会第一健康相談所)

【目的】わが国の結核罹患率減少の低迷状態打開策として、高齢者の発病予防は 1999 年 7 月の公衆衛生審議会結核予防部会の提言においても言及され、広く全国での実施に向けて方法や課題の検討が求められている。本研究はこれに先立ち中高年齢者にイソニアジド内服による発病予防を行った場合の効果と副作用、効果的な運用方法について検討を開始したので報告する。

【方法】市から委託を受け実施した住民検診成績で、①50~79 歳男女②胸部 X 線上陳旧性結核と合致する陰影有り③陰影は少なくとも 1 年以上変化がない④原則として上肺野に繊維性病巣がある⑤胸膜の肥厚や初感染病巣のみの例は除外⑥治療歴は無い⑦肝機能障害は無い⑧イソニアジドコンソートの得られた者、を対象とした。①~⑤の判定資料として該当例・除外例の典型的なフィルムも用意した。最終対象者は結研で男女・65 歳で 4 区分し、それぞれ無作為に服薬群と非服薬群に分けた。

【結果と考察】進捗状況：6 市の住民検診受診者 13,219 名の内経年受診者で①~⑤の条件を満たした者は 440 名(3.3%)であった。内 421 名に各市から個人情報の外部提供についての同意書が送付され、137 名(32.5%)から同意が得られた。この 137 名に予防会から無料健康相談(ミドツツ)の案内が送付されたが、これには「レントゲン所見に結核の自然治癒痕があること、当方は結核発病予防の試みを計画していること」も記載した。無料健康診断は予約制で行っており、これがまだ完全に終了していない市もあるが、これまで 88 名が健康相談に訪れ、イソニアジドコンソート承諾後に行う事前健康診断を経て、21 名(服薬群 12 名、非服薬群 9 名)が最終対象者となった。最終的な数については学会で報告する予定である。服薬状況：服薬を開始した 12 名のうち、副作用を訴えて受診したものは 3 名である。1 名は服薬 8 日後に右手足のしびれが生じたが VB6 にて消失のため服薬継続。1 名は服薬 2 日後に下痢、嘔吐が出現、肝機能には異常はみられなかったが、服薬中止で改善することから服薬中止とした。1 名は 1~2 週目に胃腸症状がひどく本人希望で服薬を中止。ただし肝機能は異常無し。留意点：K 市の分では健康相談を受診した 45 名中 14 名(31.1%)が治療歴有りで除外、10 名(22.2%)が参加拒否、15 名(33.3%)が参加受診、5 名(11.1%)が検査値異常で除外、1 名が途中肺の疾患で入院し参加脱落(家族より)となった。他 3 名はまだ事前健康診断が終了していない。検査値異常で除外された 5 名は、肝機能異常 3 名、C 型肝炎治療中 1 名、心臓発作 1 名である。その他、個人情報の外部提供承諾後結核を発病し国療に入院した者 1 名(家族の報告で判明)、ミドツツ後(発病予防は参加拒否)突然倒れて(1ヶ月以内)死亡した者 1 名(家族の報告で判明)があった。高齢者を対象にした結核発病予防事業を広く展開するには、医療機関において十分な事前の健康診断と副作用出現時に迅速かつ適切に対応できるかは必須の条件である。

電話などによる結核相談事業のネットワーク化への検討—結核予防会千葉県支部の試みを全国各支部事業へ展開するために—

○鈴木公典・角南祐子・志村昭光（結核予防会千葉県支部）

【目的】平成11年7月の結核緊急事態宣言の背景のひとつに一般市民、医療関係者の「結核はもう過去の病気」という結核への関心の低下が指摘されている。この結核という病気についての疑問、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、電話、電子メール、ファクシミリ等による相談窓口を平成9年10月より開設した。

今回現在までの経験より結核予防会千葉県支部という一支部の試みをネットワークを生かした全国各支部事業への展開の可能性について検討してみた。

【方法】この2年間の相談例について相談者の職種より一般市民からと医師、保健婦等医療専門職からとに分け、多少結核に関して学んだものの立場で、どのような質問にどの位回答することが可能かを調べた。

【結果】相談例の延べ数は899件で、内訳は一般市民から473件、専門職から313件、不詳は113件であった。

一般市民からの質問には436件（92.2%）回答可能であり、内容は症状に関する質問が多かった。

専門職からの質問には198件（63.3%）回答可能であった。医師はツ反応・BCG接種、院内感染対策、接触者検診に関する質問が多かったが、その中で院内感染対策、接触者検診には約半数答えられなかった。保健婦・看護婦・養護教諭はツ反応・BCG接種に関する質問が多く、90%以上回答可能であった。

【まとめ】1. 千葉「結核ダイヤル110番」の経験より結核予防会一支部の事業からネットワークを生かした全国各支部事業への展開の可能性について検討した。2. 多少結核を学んだものであれば、一般市民からの質問にはほぼ回答可能で、専門職からの質問は一般市民からのより専門的知識を要する内容が多いが、それでも約6割は回答可能であった。3. 専門的知識を要する質問には、ネットワークを生かして結核研究所・本部・他支部に相談することにより、結核相談事業は全国どの支部でも実施可能と考えられた。

凍結乾燥リコンビナント BCG の in vivo における安定性と細胞性免疫の誘導能

○山崎 剛・山崎利雄・芳賀伸治（国立感染症研究所細菌部）

（目的）BCG(Calmette-Guein bacillus)の接種により液性免疫と細胞性免疫が同時に強く誘導されることから、細菌、ウイルス、寄生虫由来の外來抗原を発現させたリコンビナント BCG(rBCG)をワクチンとして利用する試みがマウスなどを用いてなされている。ただし、免疫の誘導が生菌 BCG でのみ可能なことから、ヒトへの応用には凍結乾燥などによる生菌 rBCG の保存が必要となる。そこで、凍結乾燥 rBCG をモルモットに接種し、in vivo におけるその安定性と DTH 反応の誘導能を調べた。（方法）HIV-V3 領域を挿入したプラスミドを BCG Tokyo 株に導入して rBCG とし、kanamycin(Km)耐性遺伝子を利用して選択培養した。5x10⁵CFU/ml の菌液 0.5ml をハートレイ(雌)に静注した。1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 週後に DTH の測定と脾臓の摘出を行った。rBCG の分離培養は Km 含有、非含有 1%小川培地で培養後コロニー数を測定し、生じたコロニーを 7H10 培地で培養後 boil 法により DNA を抽出した。M.kansasii α 抗原遺伝子上のプライマーを用いて PCR を行い、HIV-V3 領域の有無を調べた。（結果と考察）HIV-V3 領域に特異的な DTH 反応は 3 週から 6 週にかけて観察されたが、いずれも直径 10mm 以下と弱く 8 週目以降は観察されなかった。コントロール抗原では 3 週目以降、直径 15mm 以上の強い DTH 反応が持続して見られた。Km 含有培地の非含有培地に対するコロニー数の比は 1, 2 週目に約 1/2, 3 週目に 1/4 で、4 週目には Km 非含有培地でのみコロニーが検出された。4 週目のコロニーを PCR により解析した結果、プラスミドを保持したコロニーは約 16%しか検出されなかった。以上の結果から、凍結乾燥処理した rBCG は in vivo ではプラスミドが脱落しやすく、導入遺伝子特異的な細胞性免疫の誘導も弱いことが判った。今後、リコンビナント BCG のヒトへの応用には、凍結乾燥以外の生菌保存方法の開発または BCG の染色体への外來遺伝子の導入と発現が必要と考えられる。会員外共同研究者：松尾和弘（科学技術振興事業団）、本多三男（国立感染症・エイズ研究センター）

膀胱癌細胞におけるBacillus Calmette-Guérin (BCG)による表面抗原発現の増強

○池田のりこ・本田育郎・矢野郁也・戸井田一郎
(日本BCG研究所)

[目的] BCGの膀胱内注入療法は、表在性膀胱癌および上皮内癌に対して最も効果的な治療法とされている。しかし、そのメカニズムについては不明な点が多く残されている。以前、食作用がないと考えられていた膀胱癌細胞がBCGを取り込み、取り込まれたBCGはかなり長期間細胞内で生存していたことを確認していることから、膀胱癌細胞が抗原提示細胞(APC)として機能する可能性が示唆された。また、膀胱癌細胞とBCGとの混合培養で、細胞の培養器への接着が増強されるのも確認している。今回、我々は、*in vitro*において、BCGにより膀胱癌細胞が、APCの必要条件を備えるかどうかの検討を行った。[方法] ヒト由来(T-24, J82, KK47)とマウス由来(MBT-2)の膀胱移行上皮癌細胞を用い、MHC Class II、CD80、CD40、ICAM-1の発現をFACS分析及び蛍光顕微鏡観察で行った。また、BCG感作リンパ球と膀胱癌細胞とのco-cultureでの培養上清中IL-2、IFN- γ およびIL-12産生をELISA法で測定した。[結果] T-24, J82, KK47とMBT-2の細胞表面には、無処理時に僅かにMHC Class II、CD40、ICAM-1の発現が、またMBT-2にはそれらに加えてCD80の発現も見られた。live-BCG添加後、T-24, J82, KK47とMBT-2の細胞膜上のMHC Class II、CD80、CD40、ICAM-1の発現が著名に増強された。しかし、heat killed-BCGは、いずれの細胞においてもそれらの発現は弱かった。更に、BCG感作リンパ球とBCGを取り込んだ膀胱癌細胞とのco-culture 24時間後、培養上清中にIL-2、IFN- γ およびIL-12が検出された。[考察] これらの結果は、live-BCGを取り込んだ膀胱癌細胞はAPCとしての必要条件(MHC Class II、CD80、CD40、ICAM-1)を備え、かなり初期の段階でBCG and/or tumorの抗原を提示しAPCとして機能する可能性を示唆している。更に、それと同時に癌細胞自身の抗原性も高まり抗腫瘍作用に対して感受性が高まる可能性をも示唆するものである。

BCG 東京 172 株の抗結核効果：結核菌噴霧感染によるモルモット肺結核モデルを用いた防御効果の検討

山本十糸子・梅森清子・野島康弘・堀内善信・○山本三郎(国立感染研)、内田和幸・後藤義孝(宮崎大学農学部)、Susan Phalen・David N. McMurray (Texas A&M Univ.)

[目的] 我国では1961年にBCG Tokyo 172株をBCGワクチンのシードロットとして選定した。それ以来重篤な副作用も少く有効に接種されてきている。1996年にフランスパスツール研究所のLagranderieらは、マウスを用いてBCG5亜株を比較し、それらの中で免疫原性に違いのあること、特にBCG Tokyo 172株は低い免疫原性を示すことを報告した。彼らが示したマウスにおけるBCG Tokyo 172株の免疫原性が結核防御能に影響するか否かを検討する目的で、今回我々は結核菌噴霧感染によるモルモットの肺結核実験系を用いてBCG Tokyo 172株の結核菌感染に対する防御能を検討した。

[方法] 体重250~300gのハートレイモルモットに 10^3 cfuのCopenhagen 1331株、Tokyo 172株を皮内接種した。8週後にPPDによるDTHを観察した後、改良マジソン型噴霧装置内でモルモットに5~10cfuの*M. tuberculosis* H37Rv株を気道感染させた。感染5週後に、すべての動物を安楽死させて肺、脾、肝臓を摘出し臓器内結核菌の還元培養と病理組織学的観察を行った。対照群には生理食塩水を投与し、各群5匹を用いた。

[結果と考察] 還元培養によりCopenhagen 1331株、Tokyo 172株および偽薬を接種されたモルモットの右肺下葉からはそれぞれ \log_{10} 4.2275、4.3455、および5.7606の*M. tuberculosis*が回収された。脾臓からはそれぞれ1.5139、1.3704および5.9015であった。すなわち、モルモットに対してTokyo 172株はCopenhagen 1331株と同等の*M. tuberculosis* H37Rvに対する防御能を誘導した。また、今回得られた結果はBCGワクチンの有効性を評価するためには最適な実験系を選択する重要性をあらためて示唆した。

この研究は厚生科学研究「新興・再興感染症研究推進事業」、ヒューマンサイエンス振興財団「新興・再興感染症研究推進事業に係る外国への日本人研究者派遣事業」及び「創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業」の支援を受け遂行された。

結核に対する新しいDNAワクチン、リコンビナント
BCGワクチン開発の試み

○片山友子、井上義一、細江重人、坂谷光則、森 隆、
岡田全司（国立療養所近畿中央病院臨床研究部）

【目的】結核に対するワクチンとしては、BCGが世界各国で用いられ、小児期における結核予防に関しては一定の成果を収めている。しかし、現行のBCGワクチンでは、大人の結核予防に効果があるという確証がない上に、post-infectionには効果がないと考えられている。さらに、多剤耐性結核の治療においては非力な残存薬剤のみでは治癒率は低く、post-infectionに有効なワクチンの開発の必要性が考えられる。我々は、BCGが分泌する蛋白の中で、強い細胞性免疫を誘導する α 抗原の遺伝子を発現プラスミドに構築し、再びBCGに導入したりコンビナントBCGワクチン(rBCG)の製作を試みた。また、結核免疫に重要な役割をはたしていると考えられるIL-12を発現するDNAワクチンの開発も試みた。

【方法】①rBCGワクチンの作成： α 抗原であるAntigen85A、85B、85Cおよび新たに同定されたMPB51抗原を結核菌で発現するプラスミドに構築し、BCG東京株に導入した。また、これらの4種類の抗原すべてを発現するBCGも合わせて作成した。②DNAワクチン：IL-12のp35およびp40をCMV promoter下流域に挿入した発現プラスミドを作成した。

【結果】①リコンビナントBCGにおいて、導入したAntigen85A、85B、85C、MPB51とも親株であるBCG東京株より強い発現が確認された。②IL-12p35 p40発現プラスミドを一過性にHepG2細胞に導入することにより、IL-12のp35およびp40の発現を蛍光抗体法で確認できた。

【考察】Antigen85A、85B、85C、MPB51発現プラスミドをBCGに導入することにより、親株より強い発現が得られ、有効なpost-infectionにワクチンとなりえる可能性が考えられた。現在、これらのワクチンの有効性及び免疫機能増強機構を動物実験で解析中である。（共同研究者：吉田栄人（自治医科大学医動物）、山田毅、大原直也（長崎大学歯学部）、本研究は厚生省・厚生科学研究費：新興・再興感染症研究事業の支援による）

結核菌死菌のマウスに対する免疫効果

○原田登之・樋口一恵（結核予防会結核研究所）・
小林和夫（大阪市大・医・細菌）・関谷幸江・森下
加奈（結核予防会結核研究所）

【目的】現在、抗結核ワクチンとしては唯一BCGが使用されているが、理想的にはウシ結核菌であるBCGではなく、ヒト結核菌である*M. tuberculosis*を免疫に使用することが望ましいと考えられる。しかし、熱処理した結核死菌では十分な免疫効果を誘導することができないことは既に知られている。今回我々は、種々の方法で結核死菌を調整し、この抗結核ワクチン効果を検討したので報告する。【方法】①*M. tuberculosis* H37Rvをホルマリン、UVおよび熱処理を行い結核死菌とし、まずそれぞれの*in vitro*におけるクロファージの活性化能をサイトカイン産生を指標として検討した。②*in vitro*におけるクロファージの活性化能の最も高いUV処理死菌をBalb/cマウスに免疫後、*M. tuberculosis* H37Rvを吸入感染させ、その免疫作用を検討した。【結果】3種類の*M. tuberculosis* H37Rvの死菌でマウス肺胞マクロファージを刺激し、産生されたサイトカインを測定したところ、IL-12およびTNF- α の産生がUV処理した死菌で最も高い誘導が見られた。そこで、このUV処理した死菌によりマウスを免疫後、*M. tuberculosis* H37Rvを吸入感染させ肝、脾および肺臓における菌の増殖を調べた。その結果、UV処理結核死菌免疫により、BCG免疫と同程度の菌の増殖抑制が見られた。特に肺臓においては感染後の日数が経過するほどBCG免疫を上回る免疫効果が認められた。現在各臓器におけるサイトカインmRNAの発現を解析中である。【考察】UV処理結核死菌はマウスにおいて、BCG免疫と同程度あるいはそれ以上の免疫能を持つことが示された。特に感染後の日数が経過するほどBCG免疫を上回る免疫効果が認められたことより、今後、さらに感染後長期に観察する必要があると考えられる。また、UV処理結核死菌免疫から感染までの時間を延ばすことにより、より効果が高くなることも考えられ、このような系も検討する必要があると考えられる。

タンパク抗原の経皮投与による免疫応答の研究
〔I〕ヒトのモデルとしてのマウス実験系

○河尻克秀・中村玲子（日本BCG研究所）

【目的】我々はMPB64の経皮投与による結核診断法を研究中であるが、その機作を検討するために動物モデルが必要である。モルモットはヒトのツベルクリン反応のモデルとして古くから用いられ、MPB64の皮内注射にも強く反応する。ところがヒトはMPB64の皮内注射では遅延型反応を呈しないことが多く、経皮投与によって遅延型反応が認められる。そのように惹起抗原の投与経路により異なった応答を示す動物を検索し、マウスが適当であるという結果を得た。また、この実験系を用いて経皮投与における免疫応答の解析を試みた。

【方法】マウス：C3H/He、♀の6週令を用いた。感作：BCG日本株10⁶又は10⁷を皮下に注射し3週間後に遅延型反応を検出した。抗原：MPB64はBCG日本株培養濾液より永井らの方法で分離した。PPD-eTは、BCG日本株8日培養の濾液の全タンパクである。抗原の投与：皮内注射、経皮及び腹腔内注射の三経路を用いた。脾細胞のIFN- γ 産生能：脾細胞をin vitroで1~3日培養し、BCG又はPPD-eTの刺激によるIFN- γ 産生をELISAにより測定した。

【結果及び考察】(1) MPB64に対するマウスの反応：BCG日本株10⁷で感作したマウスは、PPD-eTに対する足跡反応は陽性であるが、MPB64に対しては陰性である。しかし、このBCG感作マウスの体側の毛を刈り、そこにMPB64を浸み込ませたガーゼを貼付すると、24~48時間後の局所に発赤が認められた。同様に毛を刈った体側に皮内注射した場合は発赤は認められなかった。従って、マウスはMPB64に対する反応においてヒトと類似しており、経皮による免疫応答の解析に適していると考えられる。(2) 投与ルートによるブースター効果：BCG感作マウスに腹腔内、皮内及び経皮によるPPD-eT投与を行い、1週間後の脾細胞のIFN- γ 産生能を比較した。その結果、経皮投与群で最も高いIFN- γ の産生が認められた。この結果より、経皮というルートが免疫応答の増強に有利なことが示唆される。

結核感作近交系モルモット Strain 2 又は Strain 13 における分泌蛋白 MPB64、MPB70 の皮膚 DTH 反応

○芳賀伸治・山崎剛・山崎利雄（国立感染研細菌）

【目的】MPB/T64 蛋白の皮内注射による DTH 反応は、結核生菌感作モルモット Hartley では 0.001 μ g でも陽性反応を示し、PPD による反応より強反応性を示すことから活動性結核の診断薬として有用と考えられてきた。しかし、人ではその反応特性を示さず PPD 強陽性結核患者でも陽性反応を示さない例が多い。結核生菌感染モルモット Strain 2 で人と類似の反応特性を示したので、この問題の解析モデル動物として使えるか否か検討を続けている。【方法】Strain 2 又は Strain 13 に BCG-Tokyo 株 0.5mg 又は H37Rv の 5 \times 10⁶CFU を注射し、6週又は5週間飼育後、皮膚テストに用いた。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 MPB64、MPB70、のそれぞれ 0.05 μ g 又は 0.2 μ g を皮内注射し 24 時間後に観察した。【成績】皮内反応の直径と SD は、抗原量 0.05 μ g でテストすると、BCG 免疫動物では、PPD、MPB64、MPB70 の順に Strain 2 では 8.0 \pm 1.6、0、14.5 \pm 2.5mm (n=4) であり、Strain 13 では 10.9 \pm 1.5、12.5 \pm 2.4、12.6 \pm 1.5mm (n=4) であった。再度実験を繰り返しても同様の成績であった。結核菌感染動物では、PPD、MPB64、MPB70 の順に Strain 2 では 5.8 \pm 3.6、0、0 (n=5) であり、Strain 13 では 8.9 \pm 1.6、15.7 \pm 1.7、12.5 \pm 2.2mm (n=5) であった。これらの動物を抗原量 0.2 μ g でテストすると、Strain 2 では 12.7 \pm 2.3、5.0 \pm 6.9、14.5 \pm 2.0 (n=5) であり、Strain 13 では 11.4 \pm 0.9、16.0 \pm 1.9、14.9 \pm 0.9mm (n=5) であった。【考察・結論】Strain 2 では BCG 免疫及び結核菌感染動物ともに、0.05 μ g では MPB64 による反応は陰性であった。結核菌感染動物では 0.2 μ g に抗原量を増やすと 5 匹のうち 2 匹が陽性反応を示した。Strain 13 ではいずれの抗原でも良い反応性を示したが、これまでの Hartley の成績と比較すると反応性は劣っていた。これら抗原の反応特性を人の反応成績と比較した場合、Strain 2 では BCG 免疫群で MPB70 が陽性反応を示している点が異なる。BCG 陽転した人でも MPB70 に良く応答しない。現在これら近交系モルモットの細胞性免疫応答について更に追究している。
会員外共同研究者、本多三男（感染研エイズ研究センター）、浅野敏彦（感染研動物管理室）

MyD 88 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】 Toll/IL-1 receptor family のシグナル伝達に重要な役割を果たしている MyD 88 遺伝子をノックアウトした MyD 88 KO マウスを用いた結核菌の吸入暴露感染実験を行い、病変形成、生菌数単位の経時的観察、病理学的検索、サイトカイン等の mRNA 発現の検討を行った。

【材料と方法】《マウス》 C57BL/6 MyD 88 KO マウスを用いた。(大阪大学微生物学研究所 審良静男先生より供与)

《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、払拭し、アイソラックに移し、給餌、給水して飼育した。感染後経時的に 2 匹づつ解剖し、臓器重量の測定、病理組織学的検討、肺と脾臓から結核菌の還元培養による生菌数の計数、ならびに肺組織におけるサイトカイン等の mRNA 発現を検討した。

【結果】実験に用いた動物は全て 7 週目まで生存した。脾臓の腫大は、感染後 2 週目から現れたが、顕著な肺病変は 4 週目以降に観察され、Ziehl-Neelsen 染色で切片上に菌の存在が認められたのも同じ時期であった。また、6 週目以降は肺病変部位に泡沫状マクロファージが多数認められた。結核菌の還元培養では、肺においては感染後 2 週目から陽性であったが、脾臓では 4 週目まで検出できなかった。肺、脾臓ともに 4 週目以降ほぼプラトーに達した。また、感染 7 週目における肺組織内の mRNA の検討では、IFN- γ 、iNOS、N-ramp、IL-1 β 、TNF- α 、IL-12p40 は全て陽性であったが、IL-4 は陰性であった。

【結論】 今回の MyD 88 KO マウスを用いた結核菌吸入感染実験では、昨年報告した IL-1 α/β KO マウスを用いた実験とほぼ同じ結果が得られた。このことから、MyD 88 が遺伝的に欠損したマウスでの結核菌感染に対する炎症性応答は、Toll/IL-1 receptor family 以外のシグナル伝達経路を介しても発現され得ることが示唆された。

マウス結核菌感染症における IL-4 の役割

○菅原勇・山田博之・水野悟・青木俊明 (結核研究所分子病理)

【目的】 Th2 サイトカインである IL-4 の役割を解明するために IL-4 ノックアウトマウスを作製し、感染実験を行った。

【対象と方法】 IL-4 ノックアウトマウスを吸入暴露装置(Glas-Col 社)を用いて H37Rv, BCG Pasteur で感染させた。7 週後マウスをと殺し、主要な臓器を摘出し組織標本作製し調べた。同時に、肺、脾の凍結標本作製し、RT-PCR により主要なサイトカイン mRNA 発現を調べた。脾細胞を PPD, BCG で刺激し上清を得、ELISA にてサイトカインレベルを調べた。肺マクロファージを結核菌で刺激し NO 産生能を調べた。「結果」 WT マウスと比較して IL-4 ノックアウトマウスの肺で、より大きな肉芽腫が認められた。刺激した脾細胞由来上清中の Th1 サイトカインの著増は見られなかった。IFN- γ , IL-12, TNF- α mRNA も WT マウスのより発現増加はなかった。感染肺マクロファージ由来 NO 産生も IL-4 ノックアウトマウスで正常に保たれていた。「結論と考察」我々の予想に反して、IL-4 も結核感染に防御的役割を果たしていることが明らかになった。従来、結核は Th1 細胞と関係し、ライシュマニア症は Th2 細胞と関係しているというパラダイムが想定されている。IL-4 による抑制がとれるので、IFN- γ は高くなり、結核肉芽腫ができにくくなると思われたが、IFN- γ レベルは少し増加しただけだった。従って、IL-4 の別の機能から我々のデータを説明しなければならず、現在さらに、検討を加えている。共同研究者：岩倉洋一郎 (東大医科研)

肺結核症患者における血清IL-18の定量

○重原克則・片岡賢治・西村伸雄・上村友也・浅川三男・立野太刀雄(結核予防会北海道支部), 四十坊典晴・阿部庄作(札幌医大三内)

【目的】IL-18はIL-12と協調的に作用し、IFN- γ を誘導するTh1反応にとって重要なサイトカインである。今回、我々は肺結核症患者で血清IL-18及びIFN- γ を測定し、病態との係わりや臨床的有用性について検討した。【対象と方法】合併症がなく未治療の排菌陽性肺結核症患者43名を対象とした(年齢:18-78才)。患者を胸部X-P所見よる病変の拡がりから、軽度10名,中等度進展22名,高度進展11名(3名の粟粒結核を含む)に分類した。健常対照として呼吸器疾患の既往のない25名(年齢23-62才)を対象とした。血清IL-18の測定は精製IL-18に対する2種のモノクローナル抗体#125-2H及び#159-12Bを用いたsandwich ELISA法で、IFN- γ の測定は市販の高感度IFN- γ 測定キットを用いた。【結果】1. 血清IL-18の定量では、高度進展群は他の3群に比較して有意に血清IL-18は高値であった。また、中等度進展群は健常対照より有意な血清IL-18の増加が認められた。2. 血清IFN- γ の定量でも同様の結果を認めた。3. 患者の血清IL-18とIFN- γ の間に有意な正の相関を認めた($r_s = 0.515, p = 0.0004$)。【考察】IFN- γ は抗結核免疫における必要不可欠なサイトカインであり、IL-18はTh1細胞よりのIFN- γ を誘導する。最近、IL-18 knockout mouseでIL-18の結核菌防御に対する効果が報告された。ヒトでの抗結核免疫におけるIL-18の役割は未解明であるが、今回の結果よりIL-18はヒト肺結核症においてIFN- γ 産生を誘導する可能性が間接的に示唆され、臨床的進展度をよく反映した。

結核感染防御におけるIL-12とIL-18の協調作用

○金城雄樹, 川上和義, 高口善信, 屋良さとみ, 齋藤 厚(琉球大学第一内科)

【目的】結核感染防御におけるIL-12の重要性については多くの報告がされているが、同じくIFN- γ 誘導性サイトカインであるIL-18の役割についての報告は少ない。今回我々は、IL-12およびIL-18それぞれの遺伝子欠損マウス(KOマウス)を用いて、結核感染防御におけるIL-12およびIL-18の役割についての解析を行った。【方法】7~12週齢雄のIL-12p40KOマウス, IL-18KOマウス, 遺伝的背景が同一なC57Bl/6マウスを用いた。これらのマウスに経静脈的にヒト型結核菌H37Rv $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ を接種し、肺、肝および脾臓内生菌数を調べた。感染後のサイトカインの産生動態を調べるために血清中のサイトカイン(IFN- γ , IL-12p40, IL-18, IL-4, IL-13)をELISAキットを用いて測定した。またIL-18KOマウスに結核菌を感染させ、感染後一週間rIL-12を投与し、感染2週後の血清IFN- γ を測定した。【結果】結核菌感染4週後の肺、肝および脾臓内生菌数は、IL-12KO, IL-18KOマウスともに野生型マウスに比べ有意に増加していた。IL-12KO, IL-18KOマウスともに血清中のTh1系サイトカイン(IFN- γ , IL-12p40, IL-18)の産生が、野生型マウスに比べ著明に低下していた。Th2サイトカインに関しては一定の傾向は認められなかった。IL-18KOマウスにおける結核菌感染2週後のIFN- γ 産生は、過剰量のrIL-12を投与しても、野生型マウスに比べ、著明に低下していた。【考察】IL-12p40KOマウス, IL-18KOマウスの両方でIFN- γ の産生が低下し、感染防御能が低下しており、IL-12のみならずIL-18も感染防御において重要な役割を果たしていることが明らかとなった。IL-18KOマウスにおいて、過剰量のrIL-12を投与しても、IFN- γ 産生を回復できなかったことより、IFN- γ 産生におけるIL-18の役割の重要性が示された。会員外共同研究者: 竹田 潔, 審良静男(阪大微研・癌抑制遺伝子)

IFN- γ KO マウスを用いた慢性結核菌感染実験

○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】結核の病理学的特徴の一つは granuloma 形成である。これまで IFN- γ KO マウスに弱毒結核菌(BCG-pasteur)を感染させ7週後の病態は肺に granuloma の形成が認められた。そこで今回それと同条件での慢性実験を行いヒトの結核に類似した病変を作り、慢性結核菌感染研究の有用なモデルと成り得るか検討した。

【材料・方法】使用動物は IFN- γ KO マウス 雌雄合わせて 30 匹、6 週齢のものを使用した。吸入感染系の 1 つである IES(Inhalation Exposure System Model 099C-noA4212 Glas-Col Inc., Terre Haute, USA)を用い、弱毒結核菌(BCG-pasteur)を 10^4 cfu 曝露し、その後バイオハザード内のアイソレーター内で飼育観察。8ヶ月後解剖を行い、病理組織学的検索、及び肺・脾臓内における生菌数の算定を行った。

【結果】感染後 133 日より急激に病変が進行し、245 日ではほぼ全部が死亡した。また、その時点での肺・脾臓内における生菌数は、肺においては 4.36×10^8 cfu/organ、脾臓においては 4.9×10^{10} cfu/organ の生菌が認められた。病理学組織学的検索では、肺及び脾臓において周囲を厚い膠原線維束に囲まれ中心部が乾酪壊死の病変がほとんど全ての動物に認められ、その中心には空洞形成の初期像と思われるものも認められた。また膠原線維病変近くに多量の結核菌が認められた。肝臓及び腎臓においては微小の肉芽腫様病変が認められ、そこには結核菌の存在も認められた。しかしそこには肺及び脾臓で認められた壊死巣は認められなかった。

【考察・結論】Wild type のマウスでは強毒結核菌(H37Rv)を吸入曝露感染させてもこのような壊死巣や空洞形成の初期像は形成されないと報告されているが、IFN- γ 欠損状態下では BCG-pasteur 感染により全ての動物において肺及び脾臓にヒトの結核病変に類似した病変が認められた。この結果より IFN- γ の結核感染における重要性が示唆され、慢性結核菌感染研究の有用なモデルに成り得ると考えられる。

CD4⁺T細胞依存性M. avium complex 増殖抑制とIFN- γ 、M-CSF産生の関連・患者、健常群間の比較検討

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

【目的】前回の総会で我々はin vitro系での単球中の CD4⁺ $\alpha\beta$ T(CD4T)細胞依存性 *Mycobacterium avium* complex(MAC増殖抑制作用がMAC症患者で有意に低下し、IFN- γ 、M-CSF添加で部分的に回復することを示した。今回、その機序を探るため添加T細胞の条件を変え、また、新たにこれらのサイトカイン産生能も検討した。

【対象と方法】対象はMAC症患者6例、健常人6例。単球/菌比 1/10で1h培養、非貪食菌を洗浄除去後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 とM-CSFを t_0 と t_1 に、CD4T細胞を t_0 に添加した。CD4T細胞はPBMCを7日間MAC菌であらかじめ刺激後純化した細胞; Pre-stimulated CD4(P-CD4)T細胞、PBMCから前刺激なしで直接純化した細胞; Non-stimulated CD4(N-CD4)T細胞の二種類を使用した。結果は増殖抑制率、 $100 \times [(\text{単球のみ時CFU} - \text{各条件下CFU}) / (\text{単球のみ時CFU})]$ で示した。IFN- γ 、M-CSF産生はMAC菌感染単球とP-CD4T細胞あるいはN-CD4T細胞の混合培養上清中のサイトカイン量をELISA法にて測定した。

【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 の増殖抑制率はP-CD4T細胞のみ添加時健常群66%($p < 0.05$)、患者群34%、N-CD4T細胞のみ添加時は健常群41%、患者群35%で健常群でP-CD4T細胞添加時だけが有意の増殖抑制効果を認めた。IFN- γ 、M-CSF産生はともに、健常群でP-CD4T細胞使用時産生が有意に高値で、健常群N-CD4T細胞、患者群P-、N-CD4T細胞使用時の産生はすべて低値であった。MAC菌増殖抑制作用は患者群でP-CD4T細胞とこれらの両サイトカインを同時に投与すると、有意に回復したが、N-CD4T細胞ではサイトカイン添加の効果は健常、患者両群とも認めなかった。

【考案】CD4T細胞が単球内MAC菌増殖抑制効果を示すには同菌によってあらかじめ刺激活性化されるプロセスが必須であり、IFN- γ 、M-CSF以外の増殖抑制に必要な要素がこの活性化プロセスにより生じている可能性がある。

125

多剤耐性結核、難治性結核のキラーT細胞免疫能、ヘルパーT細胞免疫能の解析

○岡田全司、片山友子、井上義一、細江重人、四元正一、安光恵一、坂谷光則、森 隆、(国立療養所近畿中央病院臨床研究部)

〔目的〕結核発症の増加、多剤耐性結核や免疫低下(糖尿病など)に伴う結核高頻度合併及び難治性結核が大きな問題となっている。しかしながら、いかなる機序で多剤耐性結核発症がおこるのか、多剤耐性結核と免疫機能はいかなる関係にあるか不詳である。さらに、糖尿病等の免疫低下疾患に伴う結核発症にキラーT細胞やヘルパーT細胞がいかに関与するか不明である。我々は、世界に先駆けてヘルパーT細胞より産生されるキラーT細胞分化因子の存在を明らかにし、 γ -IFNやIL-6が強力なキラーT細胞分化因子活性を有することを明らかにしてきた。さらに、奥村らはキラーT細胞が標的細胞を破壊する機構として、perforin, Fas L, Granzyme B以外に新しいTRAIL pathwayの関与を明らかにした。又、最近granulysinの関与が報告されている。したがって我々は上記疾患のこれらのT細胞機能を解析した。

〔方法〕多剤耐性結核患者、および糖尿病合併難治性結核患者末梢血リンパ球をPPD, PHA-P, 又はCon A刺激し4~7日間培養し、キラー活性を測定した。キラー活性の一つとしてPPDでパルスした自己標的細胞を用いた。また、細胞障害蛋白 (TRAIL, perforin, Fas L, Granzyme, granulysin等) mRNAをRT-PCRで定量した。また、T細胞増殖反応、およびIL-2, IL-6, γ -IFN等種々のサイトカイン活性を測定した。

〔結果〕多剤耐性結核患者末梢血リンパ球においては γ -IFN産生の低下が認められた。また、キラーT細胞障害蛋白granulysinやTIA mRNAの発現の著明な低下が認められた。一方、糖尿病患者末梢血リンパ球からのキラーT細胞分化誘導の低下例も示された。

〔考察〕多剤耐性結核ではキラーT細胞機能低下が原因の一つとして示唆された。糖尿病患者においてもキラーT活性の低下を示す症例が得られ、現在このキラーT活性機能低下と糖尿病重症度や結核難治度との関係を解析中である。(会員外共同研究者: 奥村康、八木田秀雄、樞垣伸彦(順天堂大学・医・免疫)、本研究は厚生省・厚生科学研究費: 新興・再興感染症研究事業の支援による)

126

結核発症要因に関する検討

済生会明和病院内科

○柏木秀雄・高橋好夫・寺田晃

〔目的〕最近糖尿病の管理不良例や、アルコール常習者が重症結核を発病する事が少なくない。糖尿病群(DM群)やアルコール常習者(AL群)と合併症のない活動結核(AC群)との間に免疫機能に差異があるかを検討した。

〔対象〕AC群17例(男12, 女5, 44.8 \pm 19.0歳)DM群16例(男11, 女5, 56.9 \pm 14.4歳)AL群22例(男22, 女0, 53.9 \pm 16.1歳)

〔方法〕PPD皮内反応, 末血リンパ球サブセット(LST), 末血リンパ球を解析した。

〔結果〕(1) PPD強陽性 AC群64.7%, DM群62.5%, AL群40.9%。

(2) 末血リンパ球数 AC群1624 \pm 364, DM群1712 \pm 667(1000以下1), AL群1351 \pm 516(1000以下6)。

(3) LST T細胞, CD4, CD8, D4/D8を各群で示す。

AC群 77.5 \pm 5.6%, 46.6 \pm 7.1%, 32.8 \pm 5.4%, 1.49 \pm 0.38

DM群 77.4 \pm 7.4%, 47.8 \pm 8.4%, 33.6 \pm 7.1%, 1.49 \pm 0.40

AL群 73.3 \pm 7.3%, 38.0 \pm 8.1%, 34.0 \pm 7.7%, 1.20 \pm 0.44

D4/D8<1はDM群3(18.7%), AL群9(40.9%)。

〔結論〕1. 細胞性免疫機能はPPD、末血リンパ球数、LSTから見るとAL群に最も低下しており、DM群の一部に低下していた。2. AL群、DM群の一部は経過中LSTが低下したまま経過した。

127

結核免疫における γ/δ Tcell の働き

○吉田信一・猿渡直子・文森健秀・北島寛元・
米光純子・本田順一・大泉耕太郎
(久留米大学第1内科)

【目的】細胞内寄生性である結核菌の感染に対して生体はT細胞とマクロファージを主体とする細胞性免疫をもって対処する。結核菌の熱ショック蛋白を認識する γ/δ T細胞は結核菌の感染局所において速やかに活性化されINF- γ を分泌することによりマクロファージを活性化し結核菌を殺菌する。感染初期から3ヶ月間の臨床的病状の変化に従って末梢血での γ/δ T細胞の割合とINF- γ の産生能の変化を評価することによって結核免疫における γ/δ T細胞の働きを考察する。【方法】結核菌感染患者の末梢血から単核球を分離しPMA刺激を加え4時間CO²インキュベーターに入れる。そして蛍光色素でラベルした抗CD3, γ/δ , V γ 9, α/β Tcell レセプター、IFN γ モノクローナル抗体を反応させフローサイトメーターで測定する。【結果・考察】臨床的な結核菌感染の改善に伴い末梢血での γ/δ T細胞の割合は増加し、INF- γ 産生能は一旦上昇し、3ヶ月後には低下した。V γ 9 Tcellも同様の動きをした。 γ/δ T細胞の割合とINF- γ の産生能を評価することで結核患者の病期や治療効果判定に応用できると考える。また今回は、 α/β TcellとそのIFN γ 産生能を併せて測定し、 γ/δ , V γ 9 Tcellと比較検討を行なったので報告する。

128

抗コードファクター(TDM)抗体によるマクロファージ内 TDMの免疫組織染色

○鎌田紘八・磯和弘一・中島理晴(日本生化学),
矢野郁也(日本BCG中央研), 浜崎尚子・藤原永年
(大阪市大医細菌学), 佐守友博(日本医学臨床研),
寺野由剛(大阪市大附属刀根山結核研免疫工学)

【目的】結核菌 TDM は細胞壁の最も特徴的な成分で抗 TDM 抗体が結核患者血清に検出され血清診断の指標となる。抗 TDM 抗体は、TDM のミコール酸を認識する特徴がある。一方、TDM は単独静脈内投与で肺等の臓器に肉芽腫を形成する免疫増強物質であるが、macrophage (M ϕ) に取り込まれた後の経過については不明である。そこで、抗 TDM 抗体を用いて TDM 投与により形成された家兔肺肉芽腫組織の免疫組織学的染色を行い観察して、TDM が実際に食細胞内に貪食されているか否かを慎重に検討した。

【方法】TDM は、*M. tuberculosis* AWOYAMA-B 株より精製し、NZW-SPF 家兔(♀, 11週齢)に初回免疫 2~6mg TDM を、追加免疫は半量を 3~5 回皮下投与して IgG anti-TDM を作製し、TDM plate を用いて ELISA 法による抗体力価測定と Immunocapture 法による TDM, methoxi-M, keto-M の特異反応の確認と sulfolipid, α -M の交叉反応否定試験を実施した。免疫染色キット(DAKO社製)を用いて TDM 投与家兔における肺肉芽腫組織の免疫組織学的染色を行った。

【結果】家兔に 10~20mg TDM を静脈内投与して形成される肺肉芽腫は 7 日目に最大に達し、Lung index は対照の 2.5 倍以上に達した。一方、TDM 皮下投与家兔の血清抗 TDM IgG 抗体力価は 5~6 週後に最大に達した。家兔肺 TDM 肉芽腫では肺胞内に M ϕ およびリンパ球を主体とする細胞の強い浸潤が認められた。肉芽腫中心部には成熟および未成熟 M ϕ と細網内皮系細胞が、周辺部にはリンパ球、形質細胞、線維芽細胞等多種類の細胞の recruitment が認められた。免疫組織学的染色により黄褐色に染色した TDM は成熟および未成熟 M ϕ 内に顕著に特異的に検出され、M ϕ により活発に貪食された TDM が細胞質内に充満像が認められたが、他方リンパ球等には TDM は認められなかった。

【考察】TDM は結核菌特有の表層疎水性分子であり、抗体はミコール酸を認識するから結核菌自身との結合も起こり得る。今後、IgG 抗 TDM 特異抗体を用いた間接蛍光抗体法による結核菌の検出を試みたい。

M. avium complex 感染で誘導される免疫抑制性マクロファージのサブレッサー活性発現における M ϕ 活性化と標的 T 細胞との細胞間接着の意義について

○小笠原圭子, 清水利朗, 富岡治明
(島根医科大学微生物・免疫学)

【目的】 *M. avium* complex(MAC)感染マウスの脾臓中に誘導されるマクロファージ(MAC-M ϕ)のサブレッサー活性発現には、PGE₂, RNI や PS などの可溶性因子の他に M ϕ 上の B7-1 分子を介した標的 T 細胞との結合が重要であるが、今回はこの問題との関連から MAC-M ϕ のサブレッサー活性発現における M ϕ の Con A 刺激による活性化と標的 T 細胞との cell-to-cell contact の意義について検討した。【方法】1) MAC-M ϕ :MAC N-260 株感染 2 週後の BALB/c マウスの脾細胞(SPC)から付着細胞画分およびその単層培養を得た。2)サブレッサー活性: MAC-M ϕ と SPC とを 2 μ g/ml Con A 加 RPMI 培地中で 3 日間混合培養し、T 細胞の ³H-TdR の取り込みに及ぼす抑制作用を測定した。また実験によっては double chamber を用いての検討も行った。【結果】1) MAC-M ϕ を Con A 存在下で予め 6 時間培養することにより M ϕ のサブレッサー活性が誘導されたが、この系に SPC を加えることによって、さらに強いサブレッサー活性の誘導が認められた。2) Double chamber を用いた実験系では、MAC-M ϕ と SPC との cell-to-cell contact を妨げることにより M ϕ のサブレッサー活性発現が著しく減弱した。3) MAC-M ϕ と標的 SPC とを予め混合培養して、次いで SPC のみを別の well に移しその Con A 応答をみたところ、23 時間の混合培養によりサブレッサー活性の発現が認められた。この場合、IL-2 反応性 T 細胞サブセットの generation の step に抑制はみられなかった。4) MAC-M ϕ との前培養によりもたらされる SPC の増殖性応答の抑制は、SPC を TPA-ionophore で刺激した系では殆ど認められなかった。5) MAC-M ϕ を抗 B7-1 抗体で処理した場合にはサブレッサー活性の発現が減弱したが、CTLA-4-Ig で M ϕ の B7 分子を block した場合には、このような作用は認められなかった。【考察】以上の成績より、MAC-M ϕ のサブレッサー活性発現には Con A 刺激などによる活性化が必要であること、MAC-M ϕ の抑制性シグナルは Con A 刺激 SPC での IL-2 レセプター発現の増強に関わるシグナル伝達系以外の経路に影響を与えていること、ならびに PKC 活性化や細胞内 Ca²⁺濃度の上昇が起こる以前のステップを標的にしていることが示唆された。またこの際には M ϕ の B7-1 に依存した cell-to-cell contact を介する T 細胞側から M ϕ 側への何らかの活性化シグナルの伝達が重要であるものと考えられる。

肺泡マクロファージ活性化に及ぼすディーゼル排気微粒子と BCG の影響

○斉藤好信(日本医科大学第4内科)、菅原勇(結核予防会結核研究所)、阿部信二(日本医科大学第4内科)、滝沢始(東京大学医学部付属病院検査部)、吾妻安良太・工藤翔二(日本医科大学第4内科)

【目的】肺泡マクロファージは、外界から入る様々な異物、病原菌の標的となる主たる細胞である。気道炎症を惹起すると指摘されているディーゼル排気微粒子(DEP)の肺泡マクロファージへ与える影響を調べ、同時に *Mycobacterium* が感染した場合どのような変化が見られるかについて、BCG を添加して比較した。

【方法】BALB/c マウスの肺泡マクロファージを採取し、DEP を *in vitro* で暴露した(粒子密度: 3 mg/m³)。BCG 投与群と非投与群におけるサイトカイン発現に関し、ELISA と RT-PCR を用い、サイトカインの蛋白および mRNA 発現レベルについて検討した。マウスマクロファージ細胞株(J774、RAW264.7)も使用して同様に検討した。

【結果】サイトカインは TNF- α 、IL-1 β 、IL-12、IL-18 について測定した。DEP 暴露により、これらのサイトカインは時間依存性に増加した。さらに BCG 投与群は、投与しない群と比較して、これらのサイトカインの発現がさらに増加し、最も有意差が大きかったのは TNF- α であり、ついで IL-12 であった。(TNF- α ; >1000pg/ml vs 20.98pg/ml、IL-1 β ; 254.46pg/ml vs 154.37pg/ml、IL-12; 46.8pg/ml vs 7.6pg/ml、IL-18; 114pg/ml vs 41pg/ml)

【考察と結論】ディーゼル排気微粒子による刺激と BCG による刺激では、マクロファージのサイトカインの発現に差が見られた。炎症の原因が異なると、サイトカインの発現に差が見られることがわかった。

131

マクロファージに於いてIL-12産生を高値に誘導する結核菌体成分の解析

○樋口一恵・原田登之・関谷幸江・森下加奈（結核予防会結核研究所）

【目的】結核菌感染は生体の細胞性免疫を誘導することが知られており、我々はこのような結核菌由来の細胞性免疫賦活物質の解析を行い本学会において報告してきた。我々の結核菌体成分は、肺胞マクロファージに作用し、IL-12産生を誘導する糖蛋白質様の物質であるが、今回さらにその物性と他のサイトカイン産生誘導について検索したので報告する。

【方法】①マウス肺胞マクロファージを *in vitro* で *M. tuberculosis* H37Rvより調整した菌体成分で24時間刺激し、マクロファージ培養上清を回収後、上清中のIL-12、TNF- α 、IL-10およびIFN- γ の産生量をELISAで測定した。また、同時にマクロファージよりRNAを調整し、PCRによるmRNAの発現について検索した。②菌体成分をN-Glycosidase Fにより処理しマクロファージを刺激後、培養上清中のサイトカイン産生量をELISAで測定した。【結果】H37Rvの菌体成分でマウス肺胞マクロファージを刺激し、その培養上清中のサイトカイン産生を検討した結果、IL-12およびTNF- α の産生は高値に誘導されたが、IL-10およびIFN- γ についてはELISAの検出限界以下であった。mRNAの発現に関しては、ELISAの結果と一致し、IL-12およびTNF- α のmRNA発現は有意に誘導された。一方IL-10およびIFN- γ のmRNA発現も低いながら菌体成分刺激により誘導された。この菌体成分をN-Glycosidase Fで処理することにより、IL-12産生誘導活性の低下が見られた。【考察】肺胞マクロファージからIL-12産生を誘導する結核菌体成分は、糖部分が活性に重要であることが示された。また、この成分はTNF- α 産生も高値に誘導するが、Th1細胞抑制性のIL-10についてはmRNA発現は認められるものの、有為な産生量としては検出できなかった。これらの結果より、この結核菌体成分は、Th1細胞への分化を誘導しうる可能性が高いと考えられる。【結論】マウス肺胞マクロファージよりIL-12産生を誘導する結核菌体成分は、主に細胞性免疫を誘導する方向に働くことが考えられ、細胞性免疫賦活剤として活用できる可能性がある。今後、さらにこの菌体成分の解析を進めていく。

132

結核菌あるいは *Mycobacterium avium* complexのマクロファージとII型肺胞上皮細胞内での挙動：細胞内相互作用について

○佐藤勝昌、赤木竜也、清水利朗、近藤秀裕、富岡治明（島根医科大学微生物・免疫学）

【目的】結核菌や *Mycobacterium avium* complex (MAC) はマクロファージのみならずII型肺胞上皮細胞内へも侵入し、その中でも増殖し得ることが明らかになってきている。また、このII型肺胞上皮細胞は肺局所で一定程度の免疫調節機能を発揮している可能性も示唆されている。今回は、この細胞がマクロファージの抗菌活性の発現に対してどのような作用を及ぼすのかについて検討した。

【方法】(1)細胞：Mono Mac 6 ヒトマクロファージ様細胞株 (MM6-M Φ) と A-549 ヒトII型肺胞上皮細胞株 (A-549細胞) を供試した。(2)菌株：結核菌 Kurono 株および MAC N-444 株を供試した。(3)細胞内局在菌の挙動：Double Chamber システムを用いて、培養 well 内に Transwell を入れ、bottom-chamber 内で A-549細胞を、top-chamber 内で MM6-M Φ を培養し、それぞれの細胞に供試菌を感染させた。所定日に細胞を溶解した後に細胞内生菌数を計測した。

【結果】(1)上層部の MM6-M Φ 内の結核菌数は、下層部の A-549細胞が結核菌の感染を受けていた場合の方が非感染の場合よりも有意に減少した。この時、bottom-chamber 内の A-549細胞内の結核菌数は、top-chamber 内の MM6-M Φ の結核菌感染あるいは非感染の別なく変わることはなかった。(2)MAC菌についても結核菌における場合と同様な成績が得られた。

【考察】以上の成績は、結核菌や MAC に感染したII型肺胞上皮細胞は、マクロファージの抗菌活性を促進させる何らかのエフェクターを産生している可能性があることを示唆している。

ヒト単球由来マクロファージの BCG 及び *Mycobacterium avium* 感染感受性

○赤川清子¹、山崎利雄²、芳賀伸治²
(国立感染症研・1免疫、2細菌)

【目的】我々は、ヒト単球を M-CSF 及び GM-CSF などのコロニー刺激因子 (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を報告した。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、今回これら単球由来 M ϕ の *Mycobacterium avium* 及び BCG 菌にたいする感染感受性について検討した。

【方法】ヒト末梢血単核球分画より MACS により CD14 陽性単球を分離精製した。GM-CSF (500U/ml) または M-CSF (10⁴ U/ml) 存在下に単球を 7 日間培養することにより M ϕ を誘導した。M-CSF 及び GM-CSF で誘導した M ϕ は、それぞれ M-M ϕ 及び GM-M ϕ と以後称する。これら M ϕ に BCG 及び *M. avium* (Kirchberg 及び患者分離株 3 株 (No-3, No-6, No-14) を moi1-10 で感染させた。

【結果と考察】 GM-M ϕ 及び M-M ϕ に BCG を感染させ、5 日後の細胞外及び細胞内菌数を CFU に測定した。M-M ϕ では、細胞外及び細胞内ともに回収される菌数は、感染時菌数に比べ、著明に減少していたが、GM-M ϕ では、細胞外菌数は M-M ϕ 同様減少していたが、細胞内菌数は感染時の約 50% が回収された。一方、感染 2 時間で細胞外にいる BCG 菌を洗浄除去した場合の 5 日後の菌数を調べたところ、M-M ϕ では、この場合も著明に減少していたが、GM-M ϕ では全く減少が認められなかった。M-M ϕ における菌の増殖抑制及び GM-M ϕ における菌の生存の傾向は、*M. avium* 感染においても認められ、特に患者分離株では、GM-M ϕ の細胞内外で増殖が強く認められ感染時菌数を大幅に上回る菌数が回収された。これらの結果は、M-M ϕ は、一般に GM-M ϕ に比べ BCG や *M. avium* に対する増殖抑制活性が強いこと、GM-M ϕ はむしろこれら菌の生存あるいは増殖の場として作用すること、*M. avium* の M ϕ への感染の強さは菌株により大きく異なり、患者分離株は、特に GM-M ϕ での増殖が強いものがあることを示している。これら *in vitro* における M ϕ 感染感受性の違いが、*M. avium* のヒト生体における毒力と相関するか否か興味ある点である。

末梢血単球による Matrix metalloproteinases 産生と肺結核症患者の病態に関する検討

○玉置伸二、塚口勝彦、岡村英生、生野雅史、小林 厚、生駒行弘、斧原康人、福岡篤彦、友田恒一、竹中英昭、岡本行功、吉川雅則、米田尚弘、成田亘啓 (奈良県立医大第二内科)

【目的】前回我々は肺結核患者における末梢血単球の Matrix metalloproteinases (以下 MMPs) の産生について検討し報告した。今回は病変の広がりや空洞の有無、各種サイトカインとの関連について検討を行った。

【対象と方法】活動性肺結核患者 18 例、健常人 7 例。末梢血単核球 (PBMC) からプラスチック付着法にて採取した付着細胞を単球として使用した。BCG (50 μ g/ml) および PPD (20 μ g/ml) で刺激し、24 時間培養後上清中の MMP-1、MMP-9 濃度、更に IL-10、TNF- α 濃度を ELISA 法にて測定した。

【結果】1) MMP-1 BCG 刺激時、患者で健常人に比し有意に高値であった。(p<0.05) PPD 刺激時は患者で高い傾向にあった。BCG 刺激時空洞病変を伴う患者群では有意に高値の MMP-1 を示し (p<0.05)、病変広範囲群は高値を取る傾向にあった。

2) MMP-9 BCG 刺激時に患者で健常人に比し有意に高値であった。(p<0.05) PPD 刺激時は患者で高い傾向にあった。

3) IL-10 TNF- α いずれも BCG 刺激時に患者で健常人に比し有意に高値であった。(p<0.01) 患者で病変広範囲群は有意に高値の IL-10 を示した。(p<0.01)

4) いずれにおいても、無刺激群では非常に低値であった。

5) MMP とサイトカインの関連では、MMP-1 と TNF- α が正の相関を示す傾向にあった。

【考察】BCG 刺激時に患者単球は有意に高値の MMP-1 および MMP-9 を産生した。また IL-10 TNF- α も有意に高値であった。更に MMP-1 は空洞病変を伴う患者群で有意に高値であり、TNF- α と正の相関を示す傾向にあった。MMP-1 と TNF- α が互いに影響をおよぼし合いながら空洞病変をはじめとする結核の病態に深く関与している可能性が示唆された。

In vitro 抗酸菌の感染初期におけるヒトマクロファージに対する apoptosis ならびに necrosis 誘導能に関する検討

○大野秀明、泉川公一、柳原克紀、宮崎義徳、前崎繁文、朝野和典、田代隆良、河野 茂（長崎大医第二内科）
小川和彦（苓北医師会病院内科）

〔目的〕抗酸菌感染症に際し、宿主側の局所防御機構の一つとして肺胞マクロファージの apoptosis の関与が考えられている。今回、抗酸菌の apoptosis 誘導能について検討するとともに、necrosis 誘導能についても同時に検討を行い、抗酸菌の感染初期におけるヒトマクロファージに及ぼす影響をみた。

〔方法〕細胞：ヒトマクロファージとして、ヒト単球系由来細胞である THP-1 細胞を 2×10^6 cell/ml に調整し、PMA 刺激後マクロファージへ分化させたものを用いた。供試菌：*M. tuberculosis*H37Rv、H37Ra、臨床分離株(cMTB)ならびに *M. bovis*、*M. avium* complex(MAC)臨床分離株を用いた。各抗酸菌を Middlebrook7H9 液体培地で培養し、使用直前に集菌洗浄した。その後 RPMI1640 に懸濁し、McF=4 (約 5×10^6 cfu/ml) の濃度に調整後、マクロファージに感染させた。また各々の生菌、死菌についても検討した。Apoptosis、necrosis の検出：マクロファージに感染後、4 ならびに 24 時間後に annexin V/FITC kit (タカラ) を使用し、flow cytometer で apoptosis、necrosis を検出した。また、培養後の上清の一部を取り ELISA 法にてサイトカイン (TNF- α 、IL-12) の濃度を測定した。

〔結果〕抗酸菌感染早期におけるマクロファージの apoptosis 誘導能は、生菌では $MAC > H37Rv = H37Ra > cMTB = M.bovis$ の順に高い傾向がうかがわれた。また、死菌では MAC のみ apoptosis を誘導する傾向が認められた。一方、necrosis 誘導能は、生菌で $H37Rv \geq H37Ra \geq cMTB > MAC > M.bovis$ の順に高い傾向がうかがわれた。さらに、TNF- α の発現量では、生菌感染において apoptosis 誘導能と同様の順に高い発現傾向が認められた。

〔結論〕結核菌より弱毒菌とされる非結核性抗酸菌において apoptosis 誘導能は高く、これらの菌による感染発病に apoptosis は防御的に働いていると思われた。また、これには TNF- α が関連していると考えられた。さらに、一般的に病原性が強いとされる抗酸菌ほど necrosis を誘導能が高いことが認められた。

久留米大学病院における非定型抗酸菌症の治療の現状

○澤亜希子・田上祥子・森松嘉孝・田口和仁・渡邊 尚・木下正治・力丸 徹・大泉耕太郎
(久留米大学第一内科)

〔目的〕本邦において非定型抗酸菌症の発生頻度は増加傾向にあり、早期発見および適切な治療が必要と考えられるが、抗結核剤を含めた各種抗菌剤に耐性で臨床的に難治性であるとされ満足いく有効な治療法は確立されていなかった。近年クラリスロマイシン (CAM) が非定型抗酸菌症に対して有効とされ CAM 中心の多剤併用化学療法が一般的となっている。しかし、この治療法が推奨されている反面、CAM は非定型抗酸菌症に対して保健適応がなく現実的には使用にさいして患者側、医療側の双方に多大な負担がかかっており、今後の検討が望まれる。そのためには CAM の有効性について多角的に評価し、発展させなければならない。今回我々は当院における CAM の治療効果について、1994 年～1996 年までの INH,RFP,EB を中心とした治療効果と 1997 年以降の CAM を中心とした治療効果について排菌状況、炎症所見、Chest X-ray 所見等から CAM の治療効果と有効性を検討した。

〔対象と方法〕1994 年～1999 年までに当院入院加療した非定型抗酸菌症の患者 65 名 (男性 24 名、女性 41 名) を対象とし、年齢は 37 歳から 88 歳までで平均年齢は 68 歳であった。菌種は *M.intracellular* 37 例、*M.avium* 16 例、その他 (*M.abscessus*、*M.szulgai*、*M.scrofulaceae*、*M.gordonae*、*M.nonchromogenicum*、*M.fortuitum*、*Msimlae*) 8 例であった。CAM 投与群と CAM 非投与群に分けて比較検討した。CAM 非投与群は INH,RFP,EB, or SM が大部分で CAM 投与群は CAM, RFP,EB, KM or SM の処方内容であった。治療効果は菌の陰性化、自覚症状、炎症反応、胸部レントゲンの推移等を判定項目とした。

〔結果・考察〕非定型抗酸菌症の治療は CAM を中心とした多剤併用療法が有効である。その中でもいかに CAM を使用するかが今後の課題である。用量的には 600mg-800mg が確立されているが、使用期間、治療終了期間、CAM の維持療法の必要性等については明確な結論はでていない。今回の我々の検討では CAM を中心とした多剤併用療法の有効性が再確認されたが、使用期間、治療終了期間、CAM の維持療法の必要性等については今後更なる症例の追跡と検討が必要と考えられた。

対照的な治療経過を示した非定型抗酸菌症稀少菌種の2例

○林原賢治, 荻岸裕司, 岡野哲也, 渡部厚一, 橋本健一, 青木弘道, 斎藤武文, 渡辺定友, 深井志摩夫, 柳内 登 (国立療養所晴嵐荘病院)

【目的】今回, 化学療法で対照的な経過をたどった *M. szulgai* と *M. xenopi* の2例を経験したので報告する。
【対象および結果】(症例1) 42歳男性。糖尿病, 慢性膵炎, アルコール性肝機能障害で加療中に全身倦怠感が出現した。胸部異常影と喀痰塗抹検査陽性で当院に1998年10月紹介となった。入院時検査所見は WBC 5370/ μ l, CRP 0.8 mg/dl, ESR 72 mm/h, FBS 235 mg/dl, HbA1c 9.7%, 胸部レントゲンで左上肺野に空洞を伴う浸潤影と右気胸を認めた。ツ反は陽性, 塗抹検査で Gaffky 8号, HREで浸潤影の改善を認めたが, DDH法による同定検査で *M. szulgai* と判明, 化療を RFP, EB, CAM, SMに変更した。その後塗抹・培養ともに陰性化し, 胸部レントゲン所見も著明に改善した。現在外来で RFP, EB, CAM を継続している。
(症例2) 51歳男性, 20歳頃母が結核となり1年間に服治療を受けた。1996年5月検診で胸部異常影を指摘され6月入院となった。入院時検査所見は WBC 4940/ μ l, ESR 13 mm/h, 胸部レントゲンで右上肺野に陰影を認めた。ツ反は陽性, 塗抹検査で Gaffky 4号, 2 HREZ + 5HR で塗抹・培養は陰性となった。退院後, 再び喀痰培養陽性となり, その同定検査から *M. xenopi* が検出された。1997年6月より左上肺野に陰影出現した。12月より HRE を再開, 1998年2月入院し RFP, EB, SM, CAM により, 塗抹・培養とも陰性化した。同年10月再び Gaffky 5号検出され再入院となった。11月より INH, RFP, PAS, TH, KM で塗抹・培養陰性となり現在外来通院中である。

【考察】*M. szulgai*, *M. xenopi* は RFP, EB, SM あるいは TH の併用で治療効果が期待できるとされるが, 確立した治療方式はない。症例1では併用化学療法で効果が認められたが, 症例2では排菌を繰り返した。症例2では対側に陰影が存在したため手術適応はなかったが, 化学療法の効果がない症例で手術適応のある症例では手術を考慮する必要がある。

一次感染型早期MAC症に対するCAMを含む化学療法の中期的効果について

○岡野哲也, 荻岸裕司, 渡部厚一, 青木弘道, 橋本健一, 林原賢治, 斎藤武文, 渡辺定友, 深井志摩夫, 柳内 登 (国立療養所晴嵐荘病院)

【目的】一次感染型早期 *M. avium*-intracellulare complex (MAC) 症に対する Clarithromycin (CAM) を含む多剤併用化学療法の中期的な有効性について検討する。
【対象及び方法】既往歴等から既存肺病変がないことが確かめられ, 胸部HRCT上, 中葉または舌区にMAC症に合致する病変が認められた症例で, 気管支洗浄液からはじめて菌を証明し得た症例を一次感染型MAC症とし, その中からCAMを含む多剤併用化学療法を2年間施行し得た症例を対象とした。有効性については, 治療終了後1~2年間経過を観察し, 治療前に認められた胸部HRCT所見について治療効果判定を行うと同時に排菌陰性化とその効果持続期間をともに検討した。
【結果】症例数は5例(男:女性, 0:5)であった。平均年齢は62±3歳(56~65歳)。菌種は *M. avium* 4例, *M. avium*, *M. intracellulare* 混在1例であった。臨床所見としては, 咳嗽・喀痰(ときに血痰)を3例に認め, 5例とも喫煙歴はなし。ツ反は4例が陽性で1例が陰性であった。胸部HRCT所見は, 治療による著効1例を含み全例で改善を認め, 悪化例はなかった。6カ月目の排菌状況は, 全例喀痰塗抹培養は陰性でその後も持続している。
【考察】今回検討した5症例は, いずれも明らかな基礎疾患を有さず, また先行する肺病変を持たない中年女性に, 中葉・舌区中心に一次感染型MAC症を発症しており気管支病変を主体とする病型と考えられた。最近のMAC症は従来と異なり一次感染型が主となる傾向にある。MAC症により死亡する例も漸増傾向にあり, それらにおいても一次感染型としか考えられない例が多くを占めている。化学療法の効果を考えると, 今後は早期の段階で診断し治療を開始することが重要と考えられた。

【結語】一次感染型早期MAC症に対するCAMを含む多剤併用化学療法の有効性は中期的には良好な結果であり, 今後多数例で検討するとともにさらに長期的な有効性についても調べていく必要がある。同症の中でもより早期のものほど化学療法は効果がある可能性があり, 早期診断, 早期治療の重要性が示唆された。

Runyon II 群菌による肺感染症

○小林信之・豊田恵美子・高原 誠・山内康宏・吉澤篤人・川田 博・鈴木恒雄・工藤宏一郎（国立国際医療センター呼吸器科）
森田敬知（同 呼吸器外科）

【目的】非定型抗酸菌の中でも、暗発色性の Runyon 分類 II 群菌による肺感染症は稀な疾患とされている。しかし、最近 *M. szulgai* による肺感染症の報告が増えており、当センターで経験した Runyon II 群菌による肺感染症の臨床的特徴について考察した。【方法】平成 5 年 10 月以降、当センターで診療した Runyon II 群菌 (*M. scrofulaceum*, *M. szulgai*) による肺感染症患者の背景因子、診断、検査所見、画像所見、治療、および予後について検討した。【結果】*M. scrofulaceum* 肺感染症例は 1 例 (47 歳、男性) のみで粉塵吸入歴がある。検診にて発見され右上葉に空洞性病変あり。治療 (RFP, EB, TH) により肺病変は改善傾向となり排菌も 3 ヶ月で陰性化した。8 ヶ月より再び少量ながら排菌を認めるようになった。治療は 1 年半で中断し、3 年後に再来した時は病変は増悪していた。一方、*M. szulgai* 肺感染症は 5 例と多く、男性 4 例、女性 1 例で、平均年齢は 49 歳 (43-59 歳) であった。基礎疾患のない健康成人は 1 例のみで、肺結核の治療歴が 2 例に、自然気胸の既往が 2 例にみられ、1 例は胆管細胞癌を合併していた。肺病変は上肺野に空洞を有するものが多く、1 例はいわゆる荒蕪肺であった。菌の同定は DDH 法により行い、喀痰の TB-PCR, MAC-PCR はいずれも陰性であった。排菌量は診断当初は 100 コロニー以下と少ないものが多かった。抗菌剤は RFP, EB, TH の 3 剤併用が中心で、いずれも菌陰性化が得られた。しかし、最近治療を始めた 1 例と他疾患により治療 6 ヶ月後に死亡した 1 例を除く 3 例では、1 年以上の治療にもかかわらず、いずれも再排菌を認めている。【考察】*M. szulgai* 肺感染症は治療が奏効するという報告が多い。今回の検討でも全例、一旦は菌陰性化した。しかし、再排菌した場合は排菌量が増加し、治療に苦慮する例のあることも念頭におくべきである。治療が奏効しない場合は外科的切除も考慮すべきであろう。【結論】Runyon II 群菌による肺感染症は難治となる例もあり、適切な抗菌剤を十分な期間投与する必要がある。

最近の *M. Kansasii* 症例の検討

○峯岸裕司、渡部厚一、岡野哲也、青木弘道、橋本健一、林原賢治、斎藤武文、渡辺定友、深井志摩夫、柳内 登（国立療養所晴嵐荘病院）

【目的と対象】我が国において *M. Kansasii* 症は MAC 症に次ぐ非定型抗酸菌症であり、近年増加傾向にあるとされています。本菌は臨床所見、細菌学的特性において結核菌類似の特徴を持ち、興味深い点を有する疾患である。我々は、その特徴を明らかにすることを目的とし、最近 5 年間に喀痰培養・同定検査にて *M. Kansasii* 陽性が確認された自験例 8 例を対象に胸部画像所見を含めた臨床所見を検討した。

【結果】背景因子：平均年齢 52.7 歳、全例男性で全例喫煙者であり、また 2 例に粉塵吸入の既往が認められた。既往歴・合併症としては、肺結核、胃癌術後、糖尿病、ステロイド長期内服中、珪肺症などが認められた。有症状発見はなく、体型はやせ形、ツ反は多くが陽性であった。胸部画像所見：7 例に明らかな空洞を認め、病変部位は S1+2 が多くを占めた。結核性と比し、散布影が少なく、薄壁・楕円形で、胸膜近くに見られるなどの点で異なっているようであった。菌所見：塗抹陽性例が 4 例、耐性検査では RFP, EB, TH, CS に感性である傾向が認められた。治療及び経過：副作用出現の 1 例を除き HRE を含む化学療法により耐性検査の結果によらず、菌陰性化は順調であった。

【結論と考察】一次感染型 *M. Kansasii* 症の発症メカニズムについては、確定したものはないが、本検討でも示したように喫煙、粉塵吸入が局所抵抗減弱部位を形成する。または粘液線毛輸送系の障害を介して菌の定着を引き起こすことが示唆されている。また、非結核性抗酸菌症一般に共通する散布影に乏しい薄壁空洞が本症でも認められることが本検討でも示されたが、その機序については不明といわざるを得ない。今後この 2 点について明らかにする必要がある。

当院における *M. kansasii* 肺感染症の検討

○北原義也, 光山孝志, 若松健太郎, 池堂ゆかり,
江森幹子, 落合早苗, 永田忍彦, 加治木章,
原田泰子, 原田 進, 高本正祇 (国立療養所大牟
田病院内科)

はじめに: 当院での非定型抗酸菌症の菌種別頻度は *Mycobacterium avium* complex症が圧倒的に多いが, *M. kansasii*症 (MK症) はそれに次いで多い。当院では1987年 (昭和62年) にはじめてMK症を経験し, 以後症例もまとまった数になったので報告したい。

【目的】過去12年間に経験した13例のMK症について, その臨床像をretrospectiveに検討すること。

【方法】対象は1987年から1998年までに当院に入院し, 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の基準にあてはまった13例のMK症である。

【結果】当院では1986年までにはMK症は見られず, 87年に3例がはじめてみられた。しかしその後7年間に3例と散発的な出現であり, 95年に3例, 96年に2例とやや多かったが, 97年は症例がなく, 98年は2例であった。年齢は39歳から82歳までの範囲であり, 男性8例, 女性5例であった。塗抹陽性が13例中9例であり, 培養は (+)8例, (2+)2例, (3+)2例, (4+)1例であった。

CT所見まで入れた画像所見は, 空洞があったものは13例中12例であり, 残りの1例も近接した部位に薄壁ブラがみられた。基本病型はII型が多く, 空洞型はKaとKcが多かった。基礎疾患や併発症を有するものが8例, 有粉塵歴は1例であった。

薬剤耐性試験では, RFPとCSには耐性がなく, またEBで1例, SMで2例に不完全耐性があったが, 他の症例ではEB, SMに耐性はなかった。

【考察】MK症は頻度に地域差があるといわれるが, 沖縄を除く九州からのまとまった報告は少ない。当院では1986年まではMK症はみられず, なかったものが出現するようになったと言う意味では増加しているとも理解される。しかしその後の経年的観察では増加傾向はないと思われる。

【結論】MK症の13例を検討した。空洞を呈する症例が多く, 薬剤にはINHを除く主要抗結核薬に感受性があり, 菌の陰性化も2カ月程度で得られるものが多く, 治療の予後は良好であった。

当院における肺 *M.kansasii* 症の臨床的検討

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

【目的】神戸周辺地域は, 1969年に関東地方以外では初めて *M.kansasii* 症の臨床例があり, 以来 *M.kansasii* 症の比較的多い地域である。今回, 我々は当院開院後5年間に経験した肺 *M.kansasii* 症について臨床的に検討した。

【対象と方法】H6年からH10年までの5年間に当院を受診し, 肺病巣を認め, *M.kansasii* を検出した25例。なお同期間に本院で診断した肺非定型抗酸菌症133例の内18.8%を占めた。

【結果】1) 性別 男性24例, 女性1例。2) 年齢 28~82歳, 40歳台7例, 50歳台9例, 平均54歳。3) 住所分布 神戸市17例, 明石市7例。沿岸部あるいは住宅地に多く, 農村部には認めず。4) 喫煙歴 あり24例 (96%), B.I平均880。5) 職業 運送・工事など塵埃吸入関与8例, 汚泥など水に関与3例。6) 発見動機 有症状受診15例, 検診8例, 他疾患受診中2例。検診発見が比較的多い。7) 自覚症状 あり18例。咳嗽12例, 血痰7例, 喀痰5例, 発熱5例。8) 肺基礎疾患 あり18例 (78%)。肺気腫・肺嚢胞10例, 陳旧性肺結核9例, 活動性肺結核1例, 塵肺1例, 気管支拡張症1例。肺気腫・肺嚢胞では気腫性病変が胸部X線には描出されず, 胸部CTで描出されるものが5例あり, 注意が必要。9) 全身性基礎疾患 あり11例 (44%)。1日3合以上のアルコール多飲6例, 慢性肝炎4例, 胃切除歴3例, 糖尿病2例, 癌既往2例。10) 病型 結核類似型24例全例男性, 小結節・気管支拡張型1例女性。有空洞22例 (88%)。病巣は右側のみ15例, 左側のみ6例, 両側4例。右上葉18例, 左上区11例と右優位の両肺炎に好発。11) 治療 24例にRFPを含む多剤化学療法を行い全例3か月以内に菌陰性化。皮疹のためRFPを使用できなかった1例で6か月後に再排菌を認めたが, 結局RFPの再投与で菌陰性化。他再発なし。他病死 (肺炎) 1例。

【考察】神戸周辺地域の肺 *M.kansasii* 症も全国的傾向と同様, 中年男性喫煙者に多く, 特に肺基礎疾患として気腫性病変, 陳旧性肺結核が重要で, 空洞を有する例が多い。治療はRFPがkey drugである。

M.scrofulaceum 肺感染症の8例

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

〔目的〕M.scrofulaceum 肺感染症の症例報告は散見されるが、多数例についての報告は少ない。我々は8例の M.scrofulaceum 肺感染症を経験したので、基礎疾患、職業歴、病型、薬剤感受性、治療経過等について検討した。〔対象と方法〕1989～1999年の間に当院に入院し、国療非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準を満たす8症例についての検討を行った。〔結果〕本疾患は、1989～1999年の間に当院に入院した非定型抗酸菌症患者の3.2%を占めていた。1) 基礎疾患として、陳旧性肺結核3例、COPD 2例を認めた。8例中、珪肺を基礎疾患とするものは1例のみであった。2) 粉塵職歴との関連が疑われたものは、4例であった。3) 画像的には、多発性の空洞を認める結核類似の画像(学会分類ⅠまたはⅡ型)を示し、病巣の拡がりは2または3と広範なものが多かった。4) 薬剤耐性検査では、SM、CS、THには比較的感受性のあるものが多かった。5) 8例中、6例が軽快し、5例に菌陰性化を認めた。原疾患による死亡例は1例だった。〔考察〕本疾患は粉塵職歴との関連が疑われ、画像的には空洞を伴う結核類似の病変が多く、INH、RFP、EB、TH、AMKを中心とした多剤併用療法に反応し、菌は陰性化する症例が多く、比較的予後は良好であると考えられた。

Mycobacterium avium-intracellulare complex 症患者分離株の血清型からみた地域特異性

○佐藤明正 (神戸市環境保健研究所)、
藤原永年・小林和夫(大阪市大学細菌学)、
矢野郁也 (日本BCG研究所)

〔目的〕Mycobacterium avium-intracellulare complex(MAC)症の患者発生に地理的偏倚が存在し、東日本ではM.aviumが、西日本ではM.intracellulareが多いと報告されている。抗酸菌感染症が大都市で増加している現状を考慮すると、都市別病原体出現頻度を解析することによって、それはより鮮明になる可能性がある。そこで、全国5都市で分離された患者由来MAC株について、2菌種の構成比および血清型を調べ、地域特異性を解析した。

〔方法〕全国5都市(仙台、前橋、神戸、浜松、熊本)で分離された患者由来MAC株を供試菌株とした。各分離株をDDH法でM.aviumとM.intracellulareに同定した。分離株の血清型は血清凝集反応と抗原特異的Glycopeptidolipid(GPL)の薄層クロマトグラフィー(TLC)から決定した。New typeのと思われた血清型脂質抗原については、ソフトイオン化質量分析法で分子量を測定した。

〔結果〕1) M.avium:M.intracellulare 検出比(%)は、仙台100:0、前橋61.9:38.1、神戸75.5:24.5、浜松48.7:51.3、熊本23.9:76.1であった。2) 都市別主要血清型(Scrovar, #)は、仙台#8、4、9、10/11、前橋#4、8、神戸#8、4、浜松#16、4、熊本#16、7であった。3) 熊本のM.intracellulareの1株はNew typeの血清型であり、その脂質抗原の分子量は1949であった。

〔考察〕1) 検出菌種比は、北の都市仙台でM.aviumが、南の都市熊本でM.intracellulareが多く、他の都市では中間の値を示した。2) 検出血清型は、仙台、前橋で共通に#4、8が多く、熊本では#16、7が多かった。神戸は北のタイプで#4、8が多く、浜松は北と南の中間の分布を示し#4、16が多く検出された。3) 熊本のM.intracellulareの1株は、血清凝集反応、GPLのTCL上のRf値、およびGPL抗原分子量は既知の血清型のものとは異なり、“New type”と位置づけられた。

〔結論〕M.aviumとM.intracellulareの検出比、およびその血清型の分布に地域特異性が観察された。

MAC症における予後の検討

○白井正浩・早川啓史・内山啓・井手協太郎
 (国立療養所天竜病院内科) 柳瀬賢次・中村美
 加栄(聖隷三方原病院) 源馬均(袋井市民病院)
 安田和雅(磐田市立総合病院) 千田金吾(浜松
 医科大学第二内科)

〔目的〕非定型抗酸菌症は最初の治療で80%の症例が菌陰性化するが、その陰性化が長期にわたって持続するかどうかは証明されていない。最近ではマクロライドを含んだ治療が有効であることが報告されているが、これらを含んだ治療の予後については報告が少ない。さらに過去の報告では排菌状況が評価方法となっているため、治療によってもたらされる一時的な排菌の消失や菌量の減少が、胸部X線や全身状態および呼吸不全と関連しているか不明である。そこで今回我々は、マクロライドを含んだ治療を行ったAM症患者について、胸部X線・排菌・転帰の評価しその予後に影響を与える因子を明らかにすることを目的とした。

〔対象〕1995年より診断され、RFP,EB,CAMで治療された患者のなかで、経過を追跡し得た28例(男:女=7:21, 平均年齢72歳)を対象とした。

〔方法〕それぞれの症例の転帰・排菌状況・胸部X線について評価し、治療開始時における各種パラメーター(年齢, 性, 基礎疾患, PS, 白血球数, LDH, アルブミン, CRP, 赤沈, 動脈血酸素分圧, 治療開始時の抗酸菌塗沫)の関係を検討した。

〔結果〕副作用・合併症で何らかの薬剤が内服できなかった症例は、7例(25%)であった。死亡例は9例(32.1%)で全例呼吸不全で死亡していた。胸部X線の不変・増悪例は肺合併症が多く9例(53%)にのぼり、病変の拡がりも大きかった。CRPや赤沈も胸部X線の改善例と比較して、有意に高値を示した。以上より胸部X線の増悪例や死亡例は、病状が進行してから治療を開始した症例が多いと考えられた。若干の考察を加え報告する。

当院入院患者における肺非結核性抗酸菌症患者337名の推移と現状(1971~1998)

○阿部知司、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〕日本における肺非結核性抗酸菌(以下NTM)症は以前はまれな疾患であったが、現在では患者数が増加しており、日常診療においても遭遇する機会も増えつつある。今回、1971年~1998年までの当院の入院患者の検討を行ったので報告する。

〔方法〕肺NTM症の診断基準は国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班(以下、国療共研)の診断基準に準じた。NTMの同定にはDNAプローブ(アキュプローブ)、DDHマイコバクテリウムを用いた。

〔結果〕1971年から1998年まで各年ごとの新入院の肺NTM症の患者は合計337名であった。*M. avium* complex 症患者は302人で全体の89.6%を占めていた。*M. kansasii* 症は19人で5.6%、他のNTMは16人で4.7%であった。肺結核の新入院患者に対する肺NTM症新入院患者の割合は1971年肺結核575人に対し肺NTM症7人(1.2%)、1998年肺結核126人に対し肺NTM症17人(13.5%)と増加傾向にあった。1992年から1998年までの7年間で*M. avium* complex 症患者に対してHREで治療を行った39例中9例に治療終了時、排菌陰性化が認められた。またCAMを含めた治療を行った14例中7例に治療終了時、排菌陰性化が認められた。

〔まとめ〕当院での肺NTM症の新入院患者は年々増加している。国療共研の報告によると全国的には*M. kansasii* 症発生率は徐々に増加傾向にあるが、今回当院での検討では増加傾向とは言い難かった。

M. avium complex 症患者に対して治療を行った症例では、治療成績においてCAM使用例がHRE治療例よりも良い傾向であった。

若年者に見られた肺 *M. Intracellulare* 症の一切除例

○藤野忠彦、橋詰寿律、阿部良行（国立療養所神奈川病院呼吸器科）、安田政美（東海大学医学部病理学教室）、薬丸一洋（東京通信病院検査部）

〔目的〕肺MAC症の病因は肺における炎症防衛機構が何らかの原因で障害されているときに、自然界に常在する非結核性抗酸菌がそこに定着し発病するものと考えられている。肺結核の既往があったり、気管支拡張症のある症例では理解されていることであるが、基礎疾患のない一次型肺MAC症の病因については不明である。我々は若年者に発病した一次型の肺 *M. Intracellulare* 症の切除例を経験し、その病理組織学的検討を行ったので報告する。〔症例〕22歳、男性。主訴：検診にて異常影を指摘された。現病歴：咳そう、喀痰、発熱などの自覚症状は全くなく普通に会社勤務をしていた。平成10年3月に検診にて、右肺尖部に空洞像と周囲への浸潤影を指摘された。近医では確実診断は得られなかったが、肺結核が最も疑われ、抗結核剤の投与を始めた。化学療法の開始にも関わらず陰影の改善がないために本院に紹介入院となった。既往歴：9歳時胃潰瘍、16歳時腰痛。家族歴：特記すべきことなし。喫煙歴：12歳時より1日おおよそ20本。職業歴：床材加工。入院後の経過：喀痰検査の結果 *M. Intracellulare* が検出、同定された。病巣は右上葉に限局し、対側肺を含めて他に病巣は認められなかった。そのことから同年9月に右上葉切除を行った。病理組織所見：右肺S₁末梢に3.0×2.5×3.0cmの腫瘤があり割を入れると灰黄色の膿汁を含む空洞病変であり、周囲には散布する黄白色の小結節病巣があった。切除された右上葉全体にわたって粉塵の沈着が認められた。空洞壁ならびに小結節病巣には様々な程度の粉塵を取り込んだ巨細胞と壊死を伴った類上皮肉芽腫からなっていた。〔結論〕長らく粉塵に暴露されたところに、自然界に常在する非定型抗酸菌が吸入され付着し、この事によって一次型の肺非定型抗酸菌の病巣が出来たものと推測される。

中葉舌区症候群に占める非定型抗酸菌症の割合について～当院における気管支洗浄施行症例の検討～

国立療養所熊本南病院 呼吸器内科
○福島敬和、島津和泰、蛸原桃子

〔目的〕近年、非定型抗酸菌症が増加し、その多くが中葉舌区に病変を有するといわれている。中葉舌区症候群に占める非定型抗酸菌 (non-tuberculous mycobacteria = NTM) 症の割合についての研究は少ない。今回我々は、NTM症の早期診断のために当院で施行している気管支鏡検査についての検討をした。

〔方法〕対象は、平成10年1月から同年12月までの12ヶ月間に当院で気管支鏡下に気管支洗浄を施行（生食水20～40ccを使用）し、胸部X線CTでの画像検討が可能であった154症例。男性 66例（平均65.8±15.6歳）、女性 88例（平均66.7±11.0歳）。

方法は、年齢、性別、中葉舌区病変の頻度、画像所見などについて検討後、気管支洗浄を施行し、NTM分離頻度および一般細菌培養所見について検討した。

〔結果〕中葉舌区症候群におけるNTM陽性率は、92例中13例（14%）、そのうち中葉舌区病変のみでは、25例中1例（4%）、中葉舌区病変+他区域病変では、67例中12例（17.9%）であった。一方、中葉舌区の病変のない症例においては、62例中2例（3.2%）という結果を得た。気管支洗浄液における一般細菌培養では、口腔内常在菌とされる *Streptococcus group* が、154例中61例（39.6%）みられた。そのうち中葉舌区病変を有する症例では、92例中38例（41.3%）にみられたが、中葉舌区病変のない症例においても、62例中23例（37.1%）みられた。また、NTM陽性群とNTM陰性群における同時分離菌には有意差を認めなかった。

〔考察と結論〕中葉舌区症候群は、無気肺や慢性炎症からなる症候群であるといわれているが、今回の結果より、14%はNTMが病因であると考えられた。また、中葉舌区症候群に対しての気管支洗浄法は、本症の早期診断に有効な手段と考えられた。

中、下葉を主病変とする肺MAC症 1)中、下葉の病変を呈し、nodular bronchiectasisを認める2症例

○奥村昌夫、伊藤邦彦、水谷清二(結核予防会複十字病院呼吸器内科)、中島由槻(同呼吸器外科)、高橋敦(同病理)、岩井和郎(結核予防会結核研究所)

(目的と方法)当院にて、過去10年間('89~'99年)に肺切除術を施行された肺MAC症は22例であった。その中で特に、中、下葉の病変を呈し、nodular bronchiectasisを認め、肺切除術を施行した2症例に関して、病理学的検討を加えて考察した。(症例)症例は47歳男性と36歳女性。両者とも、湿性咳嗽を繰り返した既往があり、男性は検診発見、女性は血痰を主訴に来院した。尚、女性は20歳時に副鼻腔炎と診断されていた。(画像所見)両者とも、右中あるいは、右下葉を中心に多発小結節影及び浸潤影とその融合影が認められ、また、誘導気管支の肥厚像あるいは拡張像が認められた。(入院後経過)両者とも、PCR法にて肺MAC症と診断された。抗結核薬を加えた化学療法を開始するも、男性は臨床症状は軽減しているものの、画像上改善傾向認められず、女性は、排菌が持続し、画像上更に悪化しているため、それぞれ、右中、下葉切除術を施行した。(病理所見)肺病変は、呼吸細気管支から肺泡道を主座とする細胞性細気管支肺炎像や陳旧化した限局性肉芽腫性病変との混在からなる。領域細気管支壁には、末梢から中枢側にかけて、リンパ球浸潤が広範に見られ、しばしば類上皮細胞肉芽腫形成を伴っていた。男性例では、細気管支上皮と基底膜との間の肉芽腫形成があり、経上皮感染を思わせた。さらにその潰瘍化、気管支腔内にポリープ様発育、内腔の閉塞が見られ、細気管支拡張にも進展すると思われた。また、小葉間隔壁や胸膜下リンパ節内に形成された肉芽腫もあり、リンパ行性進展の可能性も示していた。2例共に中下葉型MAC症の基本的な病変の進展形成を示唆する所見と思われた。

中、下葉を主病変とする肺MAC症 2)太い気管支の変化を主とする中葉舌区症候群の病理所見

○奥村昌夫、伊藤邦彦、水谷清二(結核予防会複十字病院呼吸器内科)、中島由槻(同呼吸器外科)、高橋敦(同病理)、岩井和郎(結核予防会結核研究所)

(目的と方法)肺MAC症切除例の中で、特に右中葉を主病変とし、中葉切除術を施行された2症例に関して、病理学的検討を加えて考察した。(症例)症例は、60歳女性と55歳女性。60歳女性は、以前から年に数回、血痰を認めており、その際、両側気管支拡張症があると言われていた。55歳女性は、既往に肺結核症と言われ、抗結核薬の投与を受けた事があり、外来にて経過観察中、血痰を主訴に当院受診した。(画像所見)画像上は、定型的中葉症候群の陰影で、中葉の虚脱病変と共に、比較的太い気管支の肥厚像、あるいは、拡張像が認められた。上葉には、ほとんど病変は認められなかった。(入院後経過)診断は、両者とも、PCR法にて肺MAC症と同定された。入院後、抗結核薬を加えた化学療法を施行し、患者の自覚症状は軽減するものの、画像上改善傾向が認められなかったため、右中葉切除術を施行した。(病理所見)第一例では、中枢から末梢に至る気管支壁の著しい浮腫性・繊維性肥厚が見られ、それに混じて類上皮細胞肉芽腫がリンパ球浸潤を伴って見られるが、肺組織には、検索した限り肉芽腫性病変はなく、気管支MAC病変を主とする例であった。第二例では、同様の中枢性気管支壁の繊維化とその中の萎縮性類上皮細胞肉芽腫とがみられたが、それ以外に、石灰沈着のある被包乾酪巣が一カ所認められ、幾つかの小気管支腔内には、乾酪壊死物質が詰まっており、菌はそこから排出をつけていた可能性がある。この例では、古い肺病変を出発として気管支の慢性持続性炎症を起こした可能性もある。(考察)中葉・舌区を主病変とする肺MAC症に関して、病変の進展、または気管支拡張の形成機序に関して、肺MAC症が先行して気管支拡張が起こるのか、あるいは、肺MAC症以前に、末梢肺に何らかの炎症があり、その結果として気管支拡張が引き起こされていたのか、とされているが、今回の我々の報告では、これら両者の可能性がある事を示唆している。

MAC感染症診断における気管支鏡の意義

○水谷清二、奥村昌夫、伊藤邦彦、尾形英雄、
杉田博宣(結核予防会複十字病院呼吸器内科)、
吉山崇(結核予防会結核研究所)

[目的]MAC症においても早期診断は大切であり、自発痰に依拠する診断学は早期診断の機会を失するものと考えられる。ATSは1990年以後気管支鏡をもちいた診断基準を提唱しており、特に1997年の勧告では気管支洗浄液の意義をも強調している。今回本院で気管支鏡検査を施行された症例を検討し気管支鏡検査の早期診断における意義と限局化したMAC症例の画像につき報告する。

[対象と方法]過去5年間に当院で気管支鏡検査が施行され画像診断も加味してMAC症と診断された27例のうち気管支鏡でのみ排菌の確認された14例を対象とする。

[結果]14例は女性10例(71.4%)男性4例(28.6%)であり女性が多かった。うち一例は観察範囲に乾酪性変化が観察される男性の気管支MAC症例であり、その他は肺野病変を主とする。平均年齢は59.6才であった。空洞例は3例(21.4%)その他は非空洞例であった。TBLBが行なわれたものは7例(50%)ありうち気管支MAC症例を含む4例で肉芽腫など本症に矛盾なき所見認められた。一方TBLBは行なわれなかったが気管支洗浄液が得られた6例では全例MACが証明された。気管支洗浄液での排菌の程度は3+が2人、2+が1人、1+が1人それ以外が2人であった。もつとも軽微と考えられた症例は右S2bに限局する小粒状影を示す病変であったが気管支洗浄で3+の培養成績であり診断的であった。

[考察]肺MAC症ではTBLBで矛盾なき所見を得られるのは比較的広範な病巣を示す場合で50%程度であり、満足できるものとはいえない。一方気管支洗浄は比較的高頻度に排菌を証明可能でありATSの診断基準に根拠を与えるものであった。また軽微な病巣からも診断的な菌量が得られており気管支鏡検査ではroutineに行なわれるべき手技といえよう。

レジオネラ肺炎を合併した
非定型抗酸菌症(M. Avium)の一例

○渡部厚一・峯岸裕司・岡野哲也・青木弘道・
橋本健一・林原賢治・斎藤文文・渡辺定友・
深井志摩夫・柳内登(国立療養所晴嵐荘病院)

[症例]65歳男性。[現病歴]平成10年4月から5月にかけて3回、近くの沼にジミ取りに出かけた。7月上旬より左胸痛が出現し、近医で胸部X線写真上左下肺野の異常陰影を指摘され、βラクタム剤を開始され症状改善したが、陰影の改善を認めず8月5日当科紹介入院となった。[既往歴]昭和62年、平成6年、7年、9年に肺炎。プリンクマン指数は1880。[入院時現症]体温36.7度、脈拍90拍/分、血圧132/100mmHg、左側胸部でcoarse crackleを聴取した。[検査所見]血算異常なし。CRP:2.4mg/dl。血清レジオネラ抗体256倍。血液ガス所見は室内気でpH7.39、PO₂56mmHg、PCO₂45mmHgと低酸素血症を認め、肺機能検査上はVC2.15L、FEV₁0.76Lと混合性換気障害を認めた。喀痰は喀出できず、胃液のM. avium PCR陽性で6週培養でコロニーを多数認めた。気管支鏡検査では可視範囲に異常なく、左舌区の気管支洗浄液でGaffky 5号、8週培養でコロニーを30個認め、同定の結果M. aviumであった。[画像所見]胸部X線上、左中肺野から下肺野にかけて多数の農法及び浸潤影を認め、CTでも同様に左舌区から下葉にair bronchogramを伴うconsolidationと両肺の高度の気腫化を認めた。[入院後経過]入院後、PAPM/BPが開始されたが効果なく、胃液及び気管支鏡検査の結果よりM. avium感染症と診断しRFP 0.45g/日、EB 0.75g/日、CAM 600mg/日に変更したところ急速に陰影及び炎症反応の改善を認め、レジオネラ抗体価も128倍未満に低下した。[考察]発症時発熱、咳嗽、低酸素血症を認め、βラクタム剤に反応しなかったこと、血清レジオネラ抗体価の推移、RFPとCAM開始後急速に陰影が改善したこと、レジオネラ肺炎が合併したM. avium非定型抗酸菌症と考えられた。文献的にはレジオネラ肺炎が他の病原菌に合併して発症することもあり、要因としてその病原菌による粘液纖毛輸送能の低下が報告されている。本例では数年前より繰り返す肺炎の既往があり、この頃よりM. aviumに感染していたことが予想され、M. aviumによる粘液纖毛輸送能の低下、及び高度の肺気腫がレジオネラ肺炎発症の要因となったと考えられた。

術前胸水を伴う肺非定型抗酸菌症を合併した肺癌の2手術例

○藤原清宏¹, 安光 勉¹, 菊井正紀²
(大阪府立羽曳野病院外科¹, 病理診断科²)

(はじめに) 肺癌と肺抗酸菌症との合併についてはこれまで数多く報告されているが、そのほとんどが肺結核との関連性に注目したものであり、非定型抗酸菌症と肺癌の関連についての報告例は、検索し得た限りでは、本邦において3例のみである。今回われわれは、術前胸水が認められ、喀痰・胸水から培養で、*Mycobacterium avium* complex が同定された2手術例を経験したので報告する。(症例1) 75歳、男性。97年2月より全身倦怠感、3月より咳があり、近医を受診し、胸部X線像上で大量の左胸水を指摘、当院を紹介され、3月12日入院。左胸腔ドレナージを施行し、細胞診は陰性、ADAは122.9IU/lと高値であった。胸部X線像で左下葉に腫瘤陰影が認められるようになり、気管支鏡検査で腺癌と診断され、ブラッシングではGaffky 2号が認められ、INH、RFP、EBの内服開始。その後、培養でMACと判明した。5月19日左下葉切除施行。9.9cm大の腫瘍を左下葉に認め、さらに、各区域に腺癌を認め、pm1でpT4N0M0、ⅢB期と診断した。また、同一病巣内に肺腺癌と非定型抗酸菌症が共存していた。術後合併症なく、喀痰より排菌は停止したが、99年9月29日に腫瘍死した。(症例2) 71歳、男性。92年より他医で肺非定型抗酸菌症で加療を受けていた。胃炎で98年3月当院受診し、胸部X線像上、左下葉に腫瘤陰影が認められ、気管支鏡検査で扁平上皮癌と診断。CT像で少量の胸水が認められ、5月6日、術前に胸腔鏡での審査を行い、播種はなく、胸水の細胞診は陰性であった。5月13日左下葉切除、横隔膜合併切除施行。pT3N2M0、ⅢA期と診断した。Gaffky 0号であった術前喀痰・胸水の検体において、術後に培養でMAC+++が同定され、INH、RFP、EB、LVFの内服を開始。術後合併症なく、放射線治療を追加し、現在まで肺癌の再発兆候はないが、術後も喀痰より排菌は持続している。

結核性胸膜炎加療後の胸膜肥厚に対する検討

日本大学医学部第一内科
○木曾原朗 高橋典明 古屋佳昭 堀江孝至

【目的】結核性胸膜炎の加療後に胸膜肥厚を来すことはしばしば経験されるがその機序は、単一では無い。そこで加療開始前の血液、胸水の成分を分析しその所見と胸膜肥厚との関連を検討した。また結核性胸膜炎は随伴性結核性胸膜炎と肺野病変の無い結核性胸膜炎に分けられる。そのおののに対して加療後の胸膜肥厚について比較検討した。胸腔ドレナージの有無と、胸膜肥厚についても比較検討した。

【対象と方法】当院における1994年1月から1998年12月までの間、当院に入院し胸水の性状、胸膜生検などにより結核性胸膜炎と診断された20例(男性10例、女性10例)平均年齢47.9歳(26歳~69歳)を対象とした。結核性胸膜炎患者の加療前の血液、胸水を生化学的に分析し、加療開始6ヶ月後の胸膜の厚さを測定した。測定ポイントは、胸部レントゲン写真の横隔膜のドームに水平に線を引き胸壁と交差する点とした。加療後の胸膜の厚さが10mm以上と10mm未満の2群で加療開始前の血液、胸水の生化学的特徴を比較した。また随伴性結核性胸膜炎と肺野病変の無い結核性胸膜炎で加療後の胸膜の厚さを測定し、比較検討した。胸腔ドレナージをして排液した群としない群で加療後の胸膜の厚さを、比較検討した。

【結果】加療前の血液生化学検査では、胸膜肥厚10mm以上の群が10mm未満の群に比べESR、WBC、CRP等の炎症反応の上昇をきたしていたが、有意差は認めなかった。また血糖TP、A/G比についても両者間に有意差を認めなかった。胸水の比較ではLDH、糖、TP、ph、細胞数に有意差は無かったが、胸膜肥厚例ではADAが優位に高かった(p=0.009)。肺野病変の有無および胸水排液の有無は胸膜肥厚とは関係が認められなかった。

結核合併 HIV 感染症例の予後の検討

○永井英明, 赤川志のぶ, 川辺芳子, 田村厚久, 長山直弘, 倉島篤行, 町田和子, 四元秀毅, 毛利昌史 (国立療養所東京病院呼吸器科), 蛇澤晶 (同病理科)

【目的】近年, 結核合併 HIV 感染症の報告は増加傾向にあるが, 当院でも 1992 年以來, 24 例を経験している. 従来より結核を合併した HIV 感染症は予後は不良といわれている. しかし, 強力な抗ウイルス療法 (highly active antiretroviral therapy : HAART) が導入されてから HIV 感染症の予後は著明に改善している. そこで, 結核合併 HIV 感染症の予後について検討した. 【対象】最近の症例の長期予後は判断できないので, 2 年以上前に結核の合併が診断された症例について検討した. 【結果】1992 年から 1998 年 1 月までに 15 例の症例があった. 全例男性であり, 年齢は 28~59 歳, 国籍は日本 11 例, ミャンマー 2 例, タイ 1 例, 韓国 1 例であった. 入院時の CD4 陽性 T リンパ球数は $2\sim 423/\mu\text{l}$ (中央値 70), 粟粒結核が 11 例 (1 例は髄膜炎合併), 肺結核が 3 例, 髄膜炎が 1 例であった. 2 例は赤痢アメーバ症の腸管穿孔による汎発性腹膜炎で死亡し病理解剖の結果粟粒結核と判明した症例であった (ともに入院 2 日目に死亡). この 2 例を除く 13 例に対して抗結核薬の投与が行われ 12 例は良好に反応した. 結核死は 1 例であり結核の治療開始後 10 日目に呼吸不全で死亡した. 結核の治療に良好に反応した 12 例のうち, 退院後来院せず予後の不明な症例が 2 例, 4 カ月間結核の治療を行い排菌が止まりミャンマーに帰国し 2 年後に死亡した症例が 1 例, 結核の治療中に播種性クリプトコッカス症を合併して死亡した症例が 1 例, 結核の治療が終了後誤嚥性肺炎を起こして死亡した症例が 2 例であった. これらの死亡例 4 例中 HAART 施行例は 1 例のみであった. 6 例は現在も健在であり, いずれも結核の治療は終了している. この 6 例中 5 例は HAART により HIV 感染症の病状は安定しており, 日和見感染症を合併することなく外来通院中である (1 例は HAART を拒否). 【考察】 HIV 感染症に合併した結核であっても, 抗結核薬に対する反応は良好であり, HAART が継続できる症例は予後良好であると考えられた.

在宅酸素療法が肺結核後遺症例の予後に及ぼす影響の検討

○青木弘道, 村上弘樹, 金子晴明, 峯岸裕司, 渡部厚一, 岡野哲也, 橋本健一, 林原賢治, 斎藤武文, 渡辺定友, 深井志摩夫, 柳内 登 (国立療養所晴嵐荘病院)

【目的】在宅酸素療法 (HOT) は 1985 年に健康保険の適応となって 15 年が経過する. HOT が, 肺結核後遺症による慢性呼吸不全症例の予後に及ぼす影響を検討した.

【対象】肺結核後遺症による慢性呼吸不全のため, 1989 年以降本院にて HOT を導入し経過観察を行った 32 名を対象とした. また, ヒストリカル・コントロールとして, 1982 年から 1992 年の間, 諸事情により HOT が導入されなかった 12 名を対象とした.

HOT 導入群は平均年齢 66.6 歳, HOT 導入時平均 PaO_2 51.0 torr, 平均 PaCO_2 47.3 torr であった. HOT 非導入群は平均年齢 66.4 歳, HOT 導入時平均 PaO_2 53.1 torr, 平均 PaCO_2 45.1 torr であった.

【方法】HOT 導入群と HOT 非導入群の生存曲線について比較検討した.

【結果】HOT 導入群では 3 年生存率 52%, 5 年生存率 45% であった. HOT 非導入群では 3 年生存率 40%, 5 年生存率 30% であり, 異なる傾向を認めた.

【考察】1985 年に HOT の導入が容易となってから, 倫理的な意味からも適切なコントロール・スタディを行うことは難しい. 本検討では次善の策として 1985 年以前に本院で経過観察を始めた症例をヒストリカル・コントロールとして採用した. 年齢, 呼吸不全の状態に差異を認めなかったが, HOT 患者に対する医療側の対応の進歩による影響は否定できない.

以上の事情を考慮しつつ HOT 導入群と非導入群の予後を検討した結果, HOT は肺結核後遺症による慢性呼吸不全患者の長期予後を改善する傾向を認めた. ただし, 肺結核後遺症の患者には, 予後を左右する因子として数多くの因子が複雑に関わっていると考えられる. 最近では非侵襲的陽圧呼吸法も在宅で可能となっており, 予後の改善にはまだまだ余地が残されていると考えられた.

【結論】HOT は肺結核後遺症による慢性呼吸不全患者の予後の改善に有用であった.

非侵襲的人工呼吸を行った肺結核後遺症例の検討

○町田和子、川辺芳子、坂本恵理子、山口泰弘、長山直弘、四元秀毅、毛利昌史（国立療養所東京病院呼吸器科）

坪井知正（国立療養所南京都病院呼吸器科）

【目的】近年非侵襲的人工呼吸（NIPPV）は、Ⅱ型慢性呼吸不全の有効な治療法として脚光を浴びている。更に安定期のみならず急性期の治療法としても各方面で注目されてきた。私たちは最近3年半に急性期及び安定期にNIPPVを実施した肺結核後遺症例の検討を行った。【方法】対象は、1996年5月～1999年10月にNIPPVを実施した肺結核後遺症例39例（男24/女15）で、基礎疾患、年齢、NIPPV施行の理由、HOTの有無、換気モード、転帰、在宅人工呼吸とその問題点、NIPPV後の急性増悪の有無、長期予後である。【結果】NIPPVの急性期実施例は18例、慢性期実施例は21例で、既HOT施行例は急性期で15例、慢性期で20例であった。NIPPVの理由は、急性期では気道感染、肺炎が多く、慢性期ではPaCO₂が徐々に上昇して低下傾向のないためというのが多かった。人工呼吸器はすべてBIPAP方式で、換気モードは、STモード1例のみで他は調節モードであった。IPAP/EPAPは13～24cmH₂O/5～0cmH₂O、呼吸数は22～30回/分、吸気率は33～45%であった。当初の転帰は、急性期は2例以外皆NIPPVで回復し、慢性期の1例は頻尿のためNIPPVを中止した。在宅NIPPVに移行したのは、急性期の14例、慢性期の19例で、2例に気管カニューレを留置した。在宅人工呼吸後の急性増悪は15例19件にみられ、呼吸管理はNIPPVのみ12例16件、一時数時間の挿管下人工呼吸併用1例、挿管下人工呼吸移行後死亡1例、気管切開のみ1例（NIPPV中止）であった。NIPPV開始後急性増悪で短期間に2回入院した例、最初のNIPPV実施後、3回の急性増悪入院後に在宅NIPPVに移行した例があった。患者教育上NIPPVマニュアルが有効であった。在宅移行後の問題点としては、口渇感、圧迫感等マスクに関わるものが多く、また長時間使用例で非NIPPV時の倦怠感を訴える症例もあった。【結論】NIPPVは急性期の18例中16例、慢性期の21例中20例で有効で、33例が在宅NIPPVに移行した。NIPPVは肺結核後遺症によるⅡ型呼吸不全の有力な治療法と思われた。

RFLP分析を用いた沖縄県における結核の感染・発病に関する研究

○高橋光良、森 亨、鹿住祐子、平野和重、深澤 豊、阿部千代治、沖縄県結核サーベランス委員会

結核予防会結核研究所・沖縄県環境保険部予防課

【目的】結核の感染様式を調べるために疫学的に追跡容易な沖縄県で発生する結核患者の結核菌のRFLPパターンをそれ以前に登録された株のパターンと比較し、類似関係の見られた菌株について追跡調査を行い、結核菌の感染様式について検討した。【材料および方法】1996年6月から現在まで沖縄県で作成した患者の個人識別情報の明確な患者から分離された結核菌を用いてRFLP分析を行った。DNAの抽出と精製は直接小川培地から菌を分取してベンジルクロライド法により調製し、プローブとしてIS6110由来245bpのPCR産物、PGRSおよびSpoligotyping法を用いた。【結果と考察】沖縄県の386株のIS6110コピー数の分布は1～21個の間であり、1本、11本、14本にピークが認められた。さらに、1997と1998において異なるピーク形成を示した。この事は年度により異なった結核菌株に感染している可能性を示唆している。事実、コピー数分布内にピークを形成している部分には同一パターンを示す菌株が見られ、クラスター解析で29のグループが存在した。そのグループ内のNo.5である八重山地区は患者の塗抹試験でG(1)からG(8)であった30株中17株に同一パターンが検出された。これまでの疫学調査8名中3名の接触が確認され、内訳は家族内感染を介して友人に感染している事が判明した。残る5名は接点無く集団発生ではなく地域流行株であることが考えられている。現在でも持続して結核患者が検出されているが感染源は不明である。加えて、Spoligotyping法の分析の結果は北京ファミリーと同一のパターンを示した。一方、28クラスター中の1997年に解析したNo.1,2,3,4,6,7,8,9,10の内5例は接点無く高齢者が多いことで旧感染連鎖の末端あるいは再感染の可能性も考えられる。他の4例は全て家族内感染が発端であった。加えて、IS6110を用いたタイピングで一本バンドを示したクラスターNo.18はPGRSをプローブとして解析した結果、10株中6株が同一パターンを示した。残り4株は各々別のパターンであった。この分析結果から沖縄県の結核菌感染様式は家族内感染を発端とする感染が主流であった。

Spoligotyping法を用いた結核菌の分子疫学の評価

○高橋光良、鹿住祐子、平野和重、深澤 豊、
阿部千代治

結核予防会結核研究所

【目的】結核菌遺伝子内に存在するトランスポゾンの‘molecular clock’の差異を用いた結核菌の分子疫学が可能になった。最近、IS6110のhot spot部位に存在するDirect repeat(DR)を用いたSpoligotyping法が開発された。本法はPCR法を基礎としてDRs間のスペーサー領域の有無により菌の分別が可能であることが報告されている。今回は、ISパターンが類似している本邦での検討を行った。【材料および方法】患者喀痰、感染組織片、集団発生分離株、IS6110クラスター化株、結核菌H37Rv、種々*M. bovis* BCGおよび*M. bovis*から抽出したDNAを材料とした。Biodyne Cメンブレンを16%EDACで活性化後、spacer塩基配列43種類を43レーンのプロッターに固定する。90度回転したメンブレンを43レーンのプロッターに置き、検体のゲノムDNAをprimer DRa(5'-G [B]GTTTTGGGTCTGAGGAG-3')、primer DRb(5'-CCGAGAGGGGACGGAAAC-3')で増幅させハイブリダイゼーション後にアマシャム社のECLで検出した。【結果と考察】結核菌群と種々BCGのSpoligotypingの結果、BCG Tokyo株を始めとする種々BCGおよび*M. bovis*はspacer39-43が欠損しており結核菌と分別可能であった。この知見はSoolingenらの報告と一致している。加えて、種々BCGは同一のタイピングであるのに対し、5中全てが別タイピングであった。また、喀痰および組織片で分析可能であった。さらに先のISタイピングの実験から4つのクラスター型に属する菌が存在し日本での集団発生・家族内発生・職場内発生に際して77事例中の70%以上がこの4つのクラスターに属することが解析されている。これらの株の内、1型と2型の菌はSpoligotypesがQianらの報告している北京ファミリーと同一タイプであった。このことは、1型と2型の結核菌流行株による感染が多い日本ではSpoligotypesの有効性は低い事を示している。また、ISタイピングで1型と2型に属さない中国籍の株も北京ファミリーと同一タイプであった。しかし、3型の一本バンドのSpoligotypesは二次的な追跡として有効であった。

M. avium complexにおける特に低分子量HSP発現の様相について

○清水利朗、佐藤勝昌、富岡治明
(島根医科大学微生物・免疫学)

【目的】これまでに結核菌ではDna KやGro EL, Gro ESなどのHSPの他に、比較的高い温度(45~48℃)において発現が誘導されるHSP(90, 28, 20, 15 kD)が知られている。今回は*M. avium* (MAV)ならびに*M. intracellulare* (MIN)について42~48℃の熱ショックにより誘導される低分子量HSP(LM-HSP)発現の様相について検討した。【方法】1) 供試菌: MAV 5株, MIN 24株。2) HSP発現: 7H9培地培養MAC菌をYouman培地中37~48℃で22時間培養後、そのcell lysateをSDS-PAGE分析にかけた。なお一部の実験では、³⁵S-Metの菌体蛋白質への取り込みをオートラジオグラフィーで測定した。3) N末端アミノ酸配列: SDS-PAGE後にPDVF膜に転写した後に目的とするHSPのバンドを切り出し、エドマン分析でN末配列を決定した。4) 16S rRNA遺伝子の塩基配列: 小川培地上に生育したMAC菌よりDNAを抽出し、PCR法によって16S rRNA遺伝子の抗酸菌に特異的な領域を増幅後、Big Dye Terminator kitを使用してのシーケンシングを行った。【結果と考察】1) MINでは、45℃での熱ショックにより被験24菌株中高温(45℃)に中等度~高度感受性の22菌株で既知の18-KD HSPの発現を認め、さらにその内の1/3の菌株では16-KD HSPの発現もみられた。なお、高温(45℃)に低度感受性のN-245株では何れのHSPの発現も認められなかった。2) MAV(5菌株)では何れの菌株とも、このようなLM-HSPの発現は認められなかった。3) MIN N-260株の16-KD HSPのN末アミノ酸配列は結核菌のHSP20 familyと考えられるRv 0251cのそれと83%の相同性を示した。4) MAC N-252株には45℃での熱ショックにより新しいタイプの17-KD HSPのみの発現が認められたが、このHSPのN末アミノ酸配列はMAV C83株やMIN C73株の18-KD蛋白質とそれぞれ46, 48%の相同性を示した。5) N-252株の菌体蛋白質のSDS-PAGEのパターンは他の供試MAC菌株とは著しく異なっていたが、ピクリン酸含有培地での発育動態を除いてはMIN基準株と同じ16S rRNA遺伝子の塩基配列や種々の生化学的性状を有していた。以上、MAC菌の分類や同定には45℃におけるLM-HSPの発現の検討も有用であるものように思われる。

結核菌青山B株整列クローンライブラリーの作成

○陵本 功子¹・鈴木 定彦³・下山 孝²・田村 俊秀¹

(1,兵庫医大細菌学 2,同第四内科学

3,大阪府公衛研病理課)

『目的』

結核菌青山B株の各種遺伝子研究の便宜のためコスミドライブラリーを作製し、更に機能的遺伝子の検索などに用いるため、これらを整列クローンとして編成し、精密なgenome mapの作成をすすめた。

『方法』

青山B株DNAを部分消化し、コスミドベクター Super Cos1にクローニングし、平均挿入遺伝子長30kbのライブラリーを作製した。
1.4×10⁴個のライブラリーより760個のクローンを任意に抽出し、Sequence-tagged-site mapping法によりグループ(contig)分けを行った。

その結果10個のcontigを形成し、およそ3.4 Mbのゲノムをカバーした。しかしcontig間の穴(fall)が約1Mbあるため、新たに420個のクローンを抽出しfallを埋めるのに用いた。

またcontigを構成するクローンの両端の塩基配列を平均400bpずつ解析し、全塩基配列の決定した結核菌H37Rv株の塩基配列と相同性を比較した。

『結果および考察』

青山B株のほぼ全染色体を網羅する整列クローンライブラリーを作成する事ができた。

青山B株のクローンとH37Rv株の塩基配列の相同性を比較するとほぼ95%以上のホモロジーを有していた。その結果、結核菌青山B株とH37Rv株とのgenome mapは、ほぼ一致する事がわかった。

しかし青山B株とH37Rv株とは、IS 6110クローンの数がそれぞれ7個、16個と違っていた。他のISにおいても同様のことが考えられるので、ISを有するクローンのIS周辺の塩基配列を決定することにより、青山B株とH37Rv株における不活化された遺伝子の比較検討を行っていきたい。

「24時間風呂」の *Mycobacterium avium* complex による汚染とその対策

斎藤肇・○村上和保 (広島県環境保健協会)

石井則久 (横浜市立大学皮膚科)

【目的】「24時間風呂」は浴水を浄化しながら循環し、保温する装置で、24時間いつでも入れ、かつ経済的で、わが国で140万世帯で用いられているという。最近になってその浴水が感染源と考えられる同一家族内における *M. avium* 皮膚感染症の3例が報告されている。そこで、われわれは「24時間風呂」の浴水とその浄化用フィルターおよび濾材の *M. avium* complex (MAC) による汚染状況を明らかにし、更にその防止策について検討しようとする。【方法】家庭用「24時間風呂」の浴水32検体、フィルター29検体および濾材32検体について、浴水では100mlの、またフィルターおよび濾材では洗浄液各50mlの遠心沈渣を蒸留水1mlに浮遊させ、塗抹標本作製後、等量の4% NaOHを加えて20分間処理し、その0.1mlをOFLX-EB加2%小川培地に移植後、37°C、8週間培養した。分離菌の同定は、培養・生化学的性状(8項目)とAccuProbe *M. avium* および AccuProbe *M. intracellulare* との反応性によった。別途、浄化部分の除菌を企図して *M. avium* によって汚染させたフィルターあるいは濾材を70°C、30分あるいは60分、1日1回、3回加熱処理後、上記に準じた方法で培養し検討した。【結果】(1)塗抹陽性検体は浴水3例(9.4%)、フィルター25例(86.2%)、濾材25例(78.1%)で、菌数、菌塊ともフィルターに多くみられた。(2)培養陽性検体は浴水5例(15.6%)、フィルター24例(82.8%)、濾材25例(78.1%)で、これらのうちRunyon III群はそれぞれ5株(100%)、22株(91.7%)および20株(80%)であった。(3)Runyon III群所属の全菌株が *M. avium* と同定された。(4)実験的に汚染させたフィルター、濾材とも今回の実験条件下では完全に死滅させることはできなかった。【考察・結語】「24時間風呂」浴水から分離された *M. avium* はもともと浴水あるいは体表面由来菌と考えられるが、入浴により生じた垢や塵などと共にフィルター並びに濾材にトラップされてそこで増殖し、浴水中に遊離、循環するものと思われ、今後これらの浄化装置の除菌法の詳細な検討が必要であると思われる。「24時間風呂」よりの分離MACが *M. avium* で *M. intracellulare* が検出されなかった一要因として浴温(42°C前後)における両菌種の発育温度差が考えられ、実験的にもこれを証明しえた。

当院における結核を発症した透析患者9例の検討

○宮城佳江、知花和行、新里 敬、仲本 敦、
健山正男、草野展周、川上和義、斎藤 厚
(琉球大学第一内科)

透析患者の結核発症率は非透析例と比べ高く臨床像が非特異的であり診断や治療に苦慮することが多い。当院にて結核を発症した透析患者9例について検討したため報告する。【対象】1991年10月より1999年2月までに結核を発症した透析患者9例で男性6例(69%)、女性3例(33%)であった。平均年齢は59.6歳。肺結核が8例(88%)、結核性胸膜炎1例(11%)であった。胸写上空洞を伴った症例は2例、浸潤影6例、胸水貯留1例。初発症状は発熱が7例、呼吸困難2例、咳嗽2例、無症状2例であった。透析開始時期から発症までの期間は9例中8例は2年以内、うち4例は半年以内の発症であった。抗菌力と副作用を考慮し、INH 100~300 mg, RFP450 mg, EB250mg~750mg(連日又は隔日)の3剤投与で開始した症例が7例、そのうち副作用の出現はRFPによると思われる血小板減少とEBによる視力低下の2例でありいずれも直ちに中止した。1999年より初回からEBのかわりにSPFXを使用した例、再治療例でRFP完全耐性例、副作用にてRFP中止となった症例の3例にSPFX200~300mgの投与を行った。再治療例ではSPFX血中濃度の測定を行い、投与量、投回数を決した。治療開始後、軽快例が7例、死亡例が2例であった。【考察】当院では透析患者の結核発症が男性に多く、ほとんどが肺結核症であったこと以外はこれまでの報告に一致していた。透析患者の薬剤吸収には個人差があるため、血中濃度を測定しながら透析患者及び耐性菌に対してSPFXを加えて治療することは有用であると思われた。

抗酸菌に及ぼすオゾンの影響

○青木俊明、大友幸二、山田博之、水野悟、
宇田川忠、菅原勇、

(財)結核予防会結核研究所 分子病理学科

【目的】オゾンは多数の菌に対して殺菌効果を発揮す事が報告されているが、結核菌に対しての詳細なデータは報告されていない。われわれは抗酸菌に対してのオゾン効果の条件を探るべく検討をした。

【材料と方法】菌株：H37Rv(2×10^7 cfu), BCG (2×10^7 cfu), M.avium (2×10^7 cfu) を生理食塩水1mlに溶解し使用した。

オゾン発生装置：マイナス・オゾン発生装置・オースリー・マウスタイプ(株)ルック、原理は電氣的放電法で高電圧で加速された電子を衝突させ、酸素のプラズマを形成させることによりオゾンを作製するである。

【方法】照射箱(265×175×90 mm)に上部に発生装置の照射口を差し込めるように穴をあけ、下部と50mmの距離を置いた。下部には上記菌株100 μ lに調製して滅菌シャーレにスマア状に塗抹し乾燥状態としたものと1mmの深さに生理食塩水を入れたもの(水溶液)を作製した。同時に、オゾンを照射しない陰性コントロールとして同様に作製した。他に塗抹しない希釈状態(生菌直接培養)の陰性コントロールも作製した。また、室内による照射もおこなった。オゾン照射は各々に30分行った後、生理食塩水1mlシャーレに注ぎ、Cell Scraper(NUNC社)により収集し、1.5mlのEppendorf tubeに回収した。引き続き、10倍希釈を4段階行い、小川培地各2本に100 μ lづつ蒔いた。3週と4週後にコロニーをカウントした。【結果】H37Rvの生菌直接培養は 1×10^6 cfuで、塗抹オゾン照射では 1×10^4 cfu、塗抹コントロールでは 1.3×10^4 cfu。水溶液のオゾン照射では、 2×10^4 cfu コントロールは 3×10^4 cfuであった。BCGもM.aviumも同様の傾向にあった。

【まとめ】今回の実験ではオゾンの結核菌に対する殺菌作用は弱が効果があった。これはオゾン照射濃度が低いことと、菌の表面と水面から照射した方法をとったためと考えられる。

共同研究者：佐々木啓祐 (株)ルック

気管支結核後の気管支狭窄に対する気管支鏡下超音波検査の検討

○小河原光正・延山誠一・安宅信二・坂谷光則
(国立療養所近畿中央病院内科)

〔目的〕気管支結核後遺症としての気管支狭窄における気管支壁の変化を検討し、気管支拡張術等施行に利用する目的で気管支鏡下超音波検査を行った。

〔方法・対象〕気管支結核治癒後に後遺症として気管支狭窄をきたした症例を対象とした。気管支鏡下に20MHzのオリンパス製気管支エコー用細径プローブXUM-B20-26Rを専用バルーンシースに挿入して用い、Bモードで、プローブ挿入方向に対して直角方向を走査した。

〔結果〕症例1：45歳，女性。27歳で気管支結核。左無気肺のため入院。気管支鏡では左主気管支の閉塞を認めた。同部の気管支超音波検査では第1層（気管支粘膜）の肥厚を認めたが第2層以下（粘膜下組織，軟骨，外膜）には著変を認めなかった。気管支周囲の血管を観察後，バルーン拡張術および電気焼灼を行った。症例2：78歳，女性。56歳で気管支結核。左肺炎を反復。72歳時左主気管支狭窄に対し電気焼灼を実施。左肺炎のため入院。気管支鏡では左主気管支入口部に膜様の狭窄を認めた。同部の気管支超音波検査では第1層の著しい肥厚を認めたが第2層以下には著変を認めなかった。周囲の血管を確認し，電気焼灼後にバルーン拡張術を実施した。さらに症例を追加報告する。

〔考察〕気管支結核後の気管支狭窄では粘膜の肥厚が主体で，粘膜下組織，軟骨部，外膜の変化は乏しかった。また，気管支周囲の血管の走行を確認することが可能であり，気管支拡張術等を実施する上で適応や部位を決定するための情報を得ることができた。

〔結論〕気管支結核後の気管支狭窄に対する気管支鏡下超音波検査は気管支壁の変化を明らかにすることができ，狭窄に対する処置を検討するうえで有用と考えられた。

当院で経験した気管・気管支結核症例の臨床的検討

○藤山理世 大西 尚 多田公英 富岡洋海
桜井稔泰 坂本廣子 岩崎博信 (西神戸医療
センター呼吸器科) 奥村典仁 青木 稔 (同呼
吸器外科) 橋本公夫 (同病理科)
西口 光 山本 剛 阪下哲司 (同中央検査部)

〔目的〕結核の緊急事態宣言がだされ，結核症の早期診断，早期治療が重要視されている。気管・気管支結核は通常の胸部レントゲン写真では典型的所見を呈さずに排菌していることがあり，当院に紹介されてきた症例のなかにも診断に難渋した例も認めた。特に喘息との鑑別は困難と考えられたため当院での気管・気管支結核症例の臨床的背景を調べた。

〔方法〕1994年8月の開院時より1999年7月までの5年間に当院に入院し気管支鏡下に活動性の気管・気管支病変を認めた症例を対象とした。ただし，区域気管支レベル以下の症例は除外した。対象症例の症状，受診動機，画像所見等を検討した。

〔結果〕対象症例は19例。男性5例，女性14例。年齢は20代から80代までほぼ均等に分布していた。主訴は咳嗽15例，喀痰8例，発熱5例，喘鳴4例，呼吸困難3例，体重減少2例，胸痛1例であった。喘息といわれていた症例は7例あり，うち1例は結核治療中に喘息発作を生じ，また1例は10年前より喘息発作を反復しており，喘息合併症例と考えられた。他の5例の喘息といわれてから結核と判明するまでの期間は2カ月から1年であった。うち2例ではIgEが高値であった。いずれも気管及び主気管支のレベルに病変を認め，両肺でrhonchiを聴取した。7例の胸部レントゲン写真は未撮影か，陳旧性病巣・中葉症候群とされていた。19例には標準的化学療法が行われ，うち5症例にSM 100mg，デキサメタゾン 0.5mgの吸入も併用した。レーザー焼灼は2例に施行した。〔考察〕気管・気管支結核では肺結核に比し胸部レントゲン所見に乏しく，診断が困難である。一方で咳嗽が激しく，感染源となりやすいため早期発見・早期治療が重要である。特に症状が重複する喘息との鑑別には注意が必要であると考えられた。

167

最近の非定型抗酸菌症肺切除例と肺結核肺切除例の背景因子等の検討

○中野 昇(国立療養所愛媛病院外科)、
平山 猛・阿部聖裕・西村一孝(同 呼吸器内科)

[目的]非定型抗酸菌症肺切除例と肺結核肺切除例との手術適応の参考とするため、両者の背景因子等を比較検討したので報告する。[対象と方法]最近10年間の当院における非定型抗酸菌症肺切除例(以下AM肺切除例)は3例、肺結核肺切除例(以下TB肺切除例)は14例であった。両者の肺切除時の年齢、性別、胸部写真所見などの背景因子等と手術の方法等を比較した。[結果]AM肺切除例の年齢は 37.3 ± 11.5 歳、TB肺切除例では 54.0 ± 13.5 歳で(NS)、発見動機としての検診発見例はそれぞれ0例、10例で(NS)、有症例はそれぞれ3例、2例で($p < 0.05$)、基礎疾患として糖尿病を有する例はそれぞれ0例、2例で(NS)、胸部写真上空洞を有する例は3例、1例であった($p < 0.01$)。発症または発見から手術までの期間はそれぞれ 21.3 ± 12.9 月、 4.7 ± 8.0 月で($p < 0.01$)、手術動機としての肺癌疑い例はそれぞれ0例、12例であった($p < 0.05$)。手術方法はAM肺切除例では葉切3例、TB肺切除例では葉切7例、部切7例で(NS)、術後再排菌例はそれぞれ1例、1例(NS)であった。[結論と考察]AM肺切除例では有症例、空洞例が多く、発症から手術までの期間が延長していた。TB肺切除例では肺癌疑いで手術された例が多かった。

168

急速に進行し肺機能障害と胸郭変形をきたした、
7歳女児、結核性膿胸の一手術例

○李美於 長谷川誠紀(京都大学医学部付属病院呼吸器外科)、鈴木克洋(同感染症科)

目的：急速に進行し、胸郭変形と呼吸機能低下を招いたため、発症から6ヶ月目に、膿胸嚢摘出術+胸膜肺剥皮術を施行し、経過良好であった小児症例を経験したので、報告する。症例：7歳女児(身長115.8cm、体重17.8Kg)。既往歴：特記すべきことなし。家族歴：同居の家族に結核既往なし。現病歴：1999年1月2日発熱、1月13日近医にて右胸水検査の結果、ADA 72.7 IU/l と高値。1月29日胸膜生検の結果、結核菌群核酸同定(+)であり、結核性胸膜炎と診断された。抗結核剤の治療が開始され、3ヶ月間、INA, RFP, PZAの内服。その後、前2者による、治療を続けていたが、5月に入り、レントゲン上、胸膜の全周性肥厚の改善が無く、成長に伴い、患側の胸郭萎縮が顕著となったため、膿胸に対する手術適応について、当科を紹介された(6月14日)。検査成績：ツ反17 X 20 mm、胸膜生検では、壊死を伴う類上皮肉芽腫で、抗酸菌は認めず。肺機能：術前VC 0.66L、%VC 48.6%、術後VC 1.15L、%VC 77.9%。

経過：1999年6月14日、右膿胸嚢摘出術、胸膜肺剥皮術施行。開胸所見は肺は全面的に癒着、特に縦隔と横隔膜面に肥厚した膿胸嚢を形成しており、厚さは約10mm。膿胸嚢内には、乾酪様物質を認めしたが、ガフキー(-)。肺剥皮術を全肺葉に行い、再膨張をはかった。術後の経過は良好。術後大11日目に退院した。術後5ヶ月の現在、肺の再膨張は良好である。胸部CTにて胸郭変形の改善も認め、経過観察中である。

開発途上国の都市部における結核問題の現状
フィリピン・セブ市的事例

○ 下内 昭・須知雅史・石川信克
(結核予防会結核研究所)

[背景]結核の罹患率は人口が密集する都市部の方が農村部より高い。開発途上国では、今後も人口の増加、特に都市部の人口が増加すると予想されており、結核の問題に対して早急に強力な対策を実施することが望まれる。しかし、現状は人口の絶えざる移動、貧困層およびスラムの存在、標準化されていない診断および治療、処方箋不要の薬剤の販売などの問題を抱えており、多剤耐性菌結核など慢性患者の増加が危惧されている。

[方法]フィリピン第2の都市セブでは、JICA プロジェクトとして結核対策が推進され、政府の診療所における診断・治療が推進されているが、政府一般病院、民間病院、一般開業医、NGO の診療機関などでは、標準診断・治療はまだ徹底されていない。JICA のスキームである NGO 連携強化事業を利用して、政府一般病院や民間病院などがどのように国家結核対策の標準診断・治療、患者の転出、患者登録を実行できるかについて現状を調査し、さらに介入して検討した。

[結果および考察]

セブ市では 1998 年には約 700 名の結核患者が登録され、8 割以上の治癒率を上げている。しかし、その他に政府の 2 ヶ所の一般病院では、それぞれ入院患者約 200 名、外来患者約 600 名が治療を受けており、現状では国家結核対策の標準診断が徹底しておらず、X線検査中心であるため、その多くが喀痰塗抹陰性の患者である。政府からの抗結核薬は塗抹陽性患者に優先的に供給されるため、塗抹陰性患者は NGO の診療機関に紹介されている。しかし、NGO では、ボランティアの医師の指示を間接的に仰いでいるに過ぎず、不十分な治療を受けている。また、民間病院および一般開業医からは、結核患者は報告されていない。現在、政府一般病院の従事者の訓練を実施し、どれだけ診断および治療が改善するかを観察している。また、民間病院の医師が中心となって、市当局と

民間からの登録方法の議論を進めている。

ネパールの女性結核患者の受診行動の社会的特徴

○山崎美和(京都府立医科大学公衆衛生学教室)・小笹晃太郎(京都府立医科大学・老化研・社会医学)・山田紀男・下内昭・石川信克(結核予防会 結核研究所)・大菅克知(ネパール結核対策プロジェクト)

[目的] 発展途上国で女性の結核登録患者が男性と比較して少ない事が近年問題視され、要因の一つとして発症から治療までの遅れが男女で異なるのではないかと疑われている。このような男女間での遅れおよび受診行動の相違を明らかにする。**[対象と方法]** ネパールの人口16万人の地域で1997年12月より1999年6月までに同地域の政府医療機関でDOTSを開始した患者を対象とし、結核治療を受けるまでの行動について聞き取り調査を行い男女で比較検討した。**[結果]** 発症から治療開始までの期間は女性で長かった(Mann-Whitney 検定 $p=0.04$)。中央値は男性で2.5ヶ月、女性で3.4ヶ月であった。遅れの内訳では、発症から医療従事者受診までの期間は男女差を認めなかったが、伝統祈禱師を含む医療従事者を受診してから結核と診断されるまでの期間が女性で長かった($p=0.058$)。女性では、伝統祈禱師に相談する患者が男性と比べて多く($p=0.002$)、また本格的な祈禱を依頼していたものが多かった($p=0.07$)。各種の遅れと要因の関連を見たところ、女性でのみ近隣の医療従事者の有無で発症から医療従事者受診までの遅れに有意差を認めた($p=0.05$)。**[考察]** 女性の遅れが長かった。遅れが長いと、受診しないままに自然治癒する例もしくは死亡する例が増加し、診断治療される患者が少なくなると推測される。また女性では伝統祈禱師を受診するものが多く、本格的な祈禱を受け、受診から結核治療までの期間が長かった。近隣に医療従事者が存在しない場合、女性でのみ発症から医療従事者を受診するまでの期間が長くなることが認められた。伝統祈禱師がその他の医療従事者と比較して近隣に存在する事から、女性はアクセスの良好な身近な医療従事者として伝統祈禱師をみていると思われ、今後伝統祈禱師に対する結核に関する知識の普及などが遅れを短縮するのではないかと考えられた。**[結論]** 発症から結核治療までの遅れが女性で男性より長かった。このことが、女性の結核登録患者数が少ない事の一因と推測される。また男性と比較して女性の受診行動に伝統祈禱師が大きく関わっていた。

当院における在日外国人結核症例の臨床的検討

○坂本龍彦・柳沢 勉・杉田 裕・松島秀和・茂木 充・
生方幹夫・高柳 昇・金沢 実・黒沢知徳・吉田文香
(埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器科)

【目的】在日外国人結核症例の特徴、問題点などについて検討した。【対象と方法】1994年4月より1999年10月までに当院に入院した外国人または外国生まれで日本に入国後10年以内の結核症例25例を対象とし、年齢、出身国、入国目的、排菌状況、治療状況、問題点などについて検討した。【結果】症例数の推移は1994年3例、1995年4例、1996年4例、1997年4例、1998年5例、1999年5例であった。年齢は17歳から51歳までで、平均28.8歳、中央値26歳であり若年者が多数であった。出身国はペルー8例、フィリピン6例、タイ4例、ブラジル3例、中国、韓国、バングラデッシュ、ケニアがそれぞれ1例であった。入国目的は就労18例(不法就労8例)、留学2例、日本人男性との結婚5例であり、就労内容は工場勤務11例、工事現場勤務3例、酌婦2例、ベビーシッター1例、仕事の斡旋1例であった。入国から結核発病までの期間は3~108カ月で、入国後1年以内の発症例は6例、入国前からの有症例は2例であった。診断は肺結核21例、結核性胸膜炎2例、粟粒結核1例、頸部リンパ節結核1例(AIDS合併)であった。排菌状況は喀痰Gaffky0号3例(結核性胸膜炎とリンパ節結核)、1~3号8例、4~6号7例、7号以上7例であった。耐性検査は調べ得た16例中完全耐性を示したのはSM1例のみ。不完全耐性はINH4例、SM1例、RFP6例などであり特に耐性菌が多い傾向はなかった。排菌消失までの期間は1カ月以内5例、2カ月以内8例、3カ月以内4例であったが、6カ月1例、7カ月1例と長期間を要した例もあった。入院中の心配事は言葉の問題、経済的な問題、強制送還の問題などがあった。退院後の治療は帰国した者6例、当院の外来で治療を継続した者14例、他の医療機関で治療を継続した者2例であり、現在入院中の者は3例である。【結論】在日外国人結核症例には若年者や経済的問題を抱えた例が多いが、治療の必要性を十分に認識させ、個々の症例の問題点を解決できるよう可能な範囲で努力し、治療中断例をなくしていくことが大切である。

年齢層別にみた当院結核病棟の新規入院患者の臨床的諸因子の検討

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

【目的】近年、高齢者の肺結核が増加傾向にある。年齢と肺結核発症の関連を明らかにすべく、当院結核病棟に最近3年間に入院となった活動性肺結核患者の入院時の臨床的諸因子を年齢層別に検討した。

【対象】入院時に排菌陽性が確認された活動性肺結核患者96名(男性73名、女性23名)。

【方法】対象者を年齢別に、A群:39歳以下(23名)、B群:40歳以上64歳以下(39名)、C群:65歳以上(34名)に分け、性、比体重、治療歴、病型、血液検査(白血球数、リンパ球数、赤沈、総蛋白、血清アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、Ch-E、CRP、Ig-E、PHA、Con-A、CD4/CD8)、免疫皮膚反応(PPD、DNCSB)、排菌量、合併症、排菌日数について検討した。

【結果】3群とも男性が多く、比体重はC群が他の2群に比べ($p=0.0011$ 対A群、 $p=0.0004$ 対B群)低下を認めた。治療歴では再治療がA群1例、B群7例、C群10例あった。病型では各群ともⅢ型が多く、病巣の拡がりではA群では1が、B群、C群では2が多かった。血液検査ではC群は他の2群に比べ総蛋白($p=0.0008$ 対A群、 $p=0.0113$ 対B群)、血清アルブミン($p<0.0001$ 対A群及びB群)、Ch-E($p=0.0004$ 対A群、 $p=0.0191$ 対B群)の低下を、C群はB群に比べリンパ球数($p=0.0148$)、総コレステロール($p=0.0289$)、中性脂肪($p=0.0366$)の低下を、C群はA群に比べCRP($p=0.0154$)の低下を認めた。またC群は免疫皮膚反応(DNCSB)の陰性例が多い傾向にあった。排菌量は各群で明らかな傾向を認めなかった。合併症ではB群で糖尿病を28.2%に認め、A群の4.3%、C群の17.6%より高い傾向にあった。排菌日数は各群で明らかな長短を認めなかった。

【考察】以上の結果から高齢者肺結核では栄養状態や免疫能の低下が発症に関与している可能性が示唆された。合併症では糖尿病が重要であり、特に中年層では結核発症と強い関連が推測された。

結核患者のビタミンDレセプター遺伝子多型の検討

○新美 岳, 佐藤滋樹, 上田龍三(名古屋市立大学2内科), 富田博司(豊川市民病院内科), 森下宗彦(愛知医科大学2内科), 秋田裕子, 鈴木雅之(名古屋第二赤十字病院呼吸器科), 大鹿裕之, 吉川公章(大同病院呼吸器科), 山本正彦(名古屋簡易保険総合検診センター)

〔目的〕 活性型ビタミンDである1,25デヒドロキシビタミンD₃(以下1,25OH₂D₃)は、サイトカインや免疫グロブリンの産生に影響を与え単球, マクロファージの分化に関与するなど、多彩な免疫修飾作用を持つステロイドホルモン類似体である。

1,25OH₂D₃は結核, サルコイドーシス等の肉芽腫から産生され時に高カルシウム血症を引き起こす。また1,25OH₂D₃はそれ自体が肉芽腫形成に促進的に働く事が報告されている。最近このレセプターであるビタミンDレセプター(以下VDR)に遺伝子多型が報告され、骨密度との関連が報告された。さらに最近この遺伝子多型はまた結核, 癩, サルコイドーシスの危険と関連する可能性が報告され注目されている。今回我々は日本の結核においてVDR遺伝子多型の与える影響について検討した。

〔方法〕 結核患者および正常対照者の末梢血単核球よりDNAを抽出しPCR-RFLP法により多型を検討した。すなわち多型部分を含む部分をPCRで増幅後、制限酵素Bsm Iにて特異的塩基配列を切断しBB, Bb, bbの3つの遺伝子多型を判定した。

〔結果〕 現在までの我々の検討例(45例)では結核患者と正常対照者(100例)との間に遺伝子多型の分布に差を認めなかった。また病巣の広がり, 排菌量等の臨床的指標との関連も否定的であった。

〔考察〕 現在までの検討では海外での報告と異なり、VDR遺伝子多型が結核の発症に関与する可能性は否定的である。また臨床病態への関与も明らかではなかった。さらに症例数を追加し報告する予定である。

活動性肺結核患者における加齢と栄養障害の関連性

○生駒行拡, 米田尚弘, 塚口勝彦, 岡村英生, 吉川雅則, 岡本行功, 竹中英昭, 福岡篤彦, 友田恒一, 玉置伸二, 斧原康人, 成田亘啓(奈良県立医科大学第二内科) 田村猛夏, 宮崎隆治(国立療養所西奈良病院)

〔目的〕 我々は肺結核の発病要因として栄養障害を報告してきた。また我国では高齢者の罹患率が高いことが知られている。そこで、今回は主として加齢との関連性につき検討を行った。

〔対象〕 平成6年1月1日～平成10年12月31日の期間に入院した排菌陽性の活動性肺結核患者153名(男性115名, 女性38名)

〔方法〕 各入院患者の入院時における年齢, 比体重(以下%IBW), 血液検査(白血球数, リンパ球数, 血沈, 総蛋白, 血清アルブミン, 総コレステロール, 中性脂肪, ChE, CRP, IgE, PHA, Con-A, CD4/CD8), 排菌量, 入院治療後の排菌日数, 免疫皮膚反応(PPD, DNCB)を調べた。以上の各因子間の相関, またPPDは陰性・陽性群, DNCBは減弱・正常群に分け年齢, 栄養指標の相異を検討した。

〔結果〕 全症例の平均年齢は54.6±19.2歳であった。%IBW, 総蛋白, 血清アルブミン(以下Alb), 総コレステロール, ChEの平均値は低値を示した。各因子間の相関では年齢は%IBW($R=-0.272, p=0.0093$), 総蛋白($R=-0.243, p=0.0024$), Alb($R=-0.415, p<0.0001$), ChE($R=-0.392, p<0.0001$), リンパ球数($R=-0.206, p=0.0152$)と有意な負の相関がみられた。またリンパ球数はAlb($R=0.265, p=0.0066$), %IBW($R=0.293, p=0.0003$)と正の相関を認めた。PPDは16例が陰性であり, DNCBは69例が減弱傾向を示した。PPD陰性者は陽性者に比較して高齢($P=0.0463$), 低体重($p=0.023$), 低Alb($p=0.0013$), 低ChE($p<0.0001$)を, DNCB減弱者は正常者に比し高齢($p=0.0052$), 低体重($p=0.0066$), 低ChE($p=0.0012$)を有意に認めた。

〔結語〕 肺結核患者は栄養状態の低下が今回の検討でも確認された。またこのような栄養指標が年齢と負の相関を示したことから, PPD陰性者・DNCB減弱者が高齢・低栄養傾向であったことより高齢者の栄養障害が肺結核発病の要因となっていることが示唆された。

糖尿病合併肺結核患者の臨床的検討

○田村猛夏・松澤邦明・生駒行弘・竹内章治・宮崎隆治(国療西奈良病院)・岡村英生・吉川雅則・塚口勝彦・米田尚弘・成田亘啓(奈良医大二内)

〔目的〕種々の基礎疾患を有する肺結核患者が増加してきているが、とくに糖尿病をもつ症例が増加してきている。今回、肺結核と糖尿病との関連について臨床的に検討を行なったので報告する。〔対象と方法〕1995年1月～1996年12月に当院に入院した排菌陽性の活動性肺結核患者は238名で、この中で糖尿病を基礎疾患とする68名を対象とした。この対象について、糖尿病の有無、糖尿病の程度などと胸部胸部X線所見や排菌量などの肺結核の重症度との関係、アルブミン値などとの関係さらに入院後の菌陰性化までの期間といった入院後の経過に対する影響などについて検討を行なった。〔結果〕排菌陽性の活動性肺結核患者238名中、基礎疾患を有する者は174名73.1%であった。糖尿病は68名28.6%で第一位であった。糖尿病を有する者ではI型、II型といった空洞を有する者が58名85.3%、塗抹陽性者が60名88.2%であり、糖尿病を有しない者の70名41.2%、116名68.2%と比較して有意に多かった。菌陰性化までの期間は糖尿病を有する者では 57.2 ± 50.2 日であり、糖尿病を有しない者の 30.3 ± 26.9 日と比較して有意に長かった。アルブミン値は糖尿病を有する者では 3.2 ± 0.6 であり、他の基礎疾患のない者の 3.9 ± 0.3 と比較して有意に低かった。糖尿病の程度との関係ではHbA1C 9以上の者54名と、HbA1C 9未満の者14名の2群に分けて検討した。HbA1C 9以上の者では空洞を有する者が52名96.3%、塗抹陽性者が52名96.3%であり、HbA1C 9未満の者の6名42.9%、8名57.1%と比較して有意に多かった。菌陰性化までの期間はHbA1C 9以上の者では 68.2 ± 51.6 日であり、HbA1C 9未満の者の 18.0 ± 7.3 日と比較して有意に長かった。アルブミン値はHbA1C 9以上の者では 3.0 ± 0.6 であり、HbA1C 9未満の者の 3.7 ± 0.5 と比較して有意に低かった。〔結論と考察〕糖尿病の合併が肺結核の発症および進展に影響を及ぼしていることが示唆された。HbA1C 9以上の者では空洞を有する者や塗抹陽性者が多く菌陰性化までの期間が長くアルブミン値が低く、糖尿病のコントロールとの関連が示唆された。

著しい高炭酸ガス血症と呼吸理学療法—フラッター—使用例の追跡

○町田和子、川辺芳子、坂本恵理子、山口泰弘、長山直弘、四元秀毅、毛利昌史(国立療養所東京病院呼吸器科)坪井知正(国立療養所南京都病院呼吸器科)

〔目的〕私達は第72回本学会総会で、肺結核後遺症による著しい高炭酸ガス血症例へのフラッターによる長期呼吸訓練の有効性について報告した。ところで非侵襲的な人工換気(NIPPV)は、肺結核後遺症によるII型呼吸不全の確実で有効な治療法であるとされている。そこでフラッターによる長期呼吸訓練を行った著しい高炭酸ガス血症例、5症例の長期予後の検討を行った。〔方法〕対象は、呼吸不全の急性増悪により入院し回復後も70torr以上の高炭酸ガス血症を示した肺結核後遺症による慢性呼吸不全例5例(男3、女2)で、すべて在宅酸素療法例である。方法はまず短時間のフラッターによる呼吸訓練によりその有効性を確認後、1回5分間、1日3回の長期訓練を行った。訓練開始後、動脈血ガスとスパイロメトリー及びピークフローの追跡を行った。検討項目は、急性増悪と入院頻度、在宅率、人工呼吸の有無、予後である。〔結果〕訓練開始時年齢64～69才、すべて胸郭成形歴あり、1例は呼吸不全の増悪による気管切開、人工呼吸施行歴あり、1例は急性増悪によりNIPPV施行、訓練開始時の肺機能は、%肺活量25～34%、一秒量320～850ml、一秒率70～80%、動脈血ガス(O₂)PaO₂75～80torr、PaCO₂75～85torr、pH7.30～7.33、訓練開始後の入院は4例、12回、そのうち急性増悪は3例、8回。フラッターによる訓練開始後2年9ヵ月～3年11ヵ月の期間中に、2例は急性増悪なく比較的活動的な在宅生活をおくっているが、PaCO₂は60torr台後半から70torr台にある。急性増悪(肺炎)により入院した3例は、1999年6月現在、在宅NIPPVを実施中でPaCO₂は50～60torr台にある。うち1例はNIPPV開始後も2回気道感染による急性増悪で入院した。また1例がNIPPV後労作時の息切れの増加を訴えた。〔考察及び結論〕著しい高炭酸ガス血症例に対しても、フラッターによる長期呼吸訓練は一定の有効性を持つ。しかし急性増悪をきっかけにより有効な治療法であるNIPPVを開始する可能性が高い。

陳旧性肺結核患者におけるエネルギー代謝

○沖 良生・森下宗彦・加藤晴通・袴田美智子
渡部和近・宮良 肇・渡邊義文・鎌沢隆一
仁田正和（愛知医科大学第二内科）、
吉川公章（大同病院呼吸器科）、佐藤滋樹
河口治彦（名古屋市立大学第二内科）、
鈴木雅之（名古屋第二赤十字病院呼吸器科）

【目的】肺結核は消耗性疾患であり、古くから栄養補給が治療上重要といわれてきた。近年は陳旧性肺結核が慢性呼吸不全の原因の一定の割合を占め、その管理上も栄養補給が重要であると考えられる。しかし、その基礎となるエネルギー代謝の定量的研究は少ない。我々は今回、新しく開発された携帯型カロリメータを用いて陳旧性肺結核患者でのエネルギー代謝を検討した。

【対象】対象は陳旧性肺結核10例、慢性閉塞性肺疾患12例、肺癌10例、健常者9例である。

【方法】エネルギー消費量は最近新しく開発された携帯型カロリメータ(METAVINE-N、VINE社)により測定した。安静時エネルギー消費量(REE)は食後3時間以上経過した時点で15分間の臥位(または座位)で安静を保った後にマスクを装着して3分間の測定を行った。

【結果】REEは健常者では 1672 ± 301 kcal/日に対し、陳旧性肺結核では 1486 ± 189 kcal/日であり、慢性閉塞性肺疾患では 1455 ± 178 kcal/日であり、健常者との間に有意差は見られなかった。しかし、体格年齢などを補正して比較するために予測基礎代謝量に対する安静時エネルギー消費量率(REE/PBMR)を検討すると、健常者では $102.2 \pm 8.1\%$ であるのに対して、陳旧性肺結核ではREE/PBMRは $129.5 \pm 24.3\%$ であり、慢性閉塞性肺疾患では $127.1 \pm 15.9\%$ であり、健常者に比し、有意に亢進していた。

【結論と考察】携帯型カロリメータMETAVINE-Nは酸素センサーに補正の必要のないジルコニアセンサーを使用し、一方弁により被験者の呼吸を吸引回収して呼気量と酸素濃度を測定し、エネルギー消費量を計算するものである。炭酸ガスは測定していないが、据え置き型のエネルギー代謝計との比較試験では、運動量の変化が少ない場合には呼吸商はほぼ一定になっており、実際には誤差は無視できるほどわずかであった。

陳旧性肺結核ではREE/PBMRが健常者に比して有意に亢進しており、主に、呼吸筋の仕事量が增大しているものと考えられた。

肺結核後遺症患者の運動負荷による
機能的残気量の変化

○鈴木恒雄・川田 博・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）

運動負荷をおこなう時運動負荷と共に分時換気量の増加がおこる。この際分時換気量を増加させるためには、一回換気量の増加と呼吸数の増加の両方の増加による。肺結核後遺症などの拘束性肺障害では一回換気量の増加が起りにくく、呼吸数の増加が主と考えられる。我々は肺結核後遺症患者に運動負荷を行かせた時の呼吸数の変化と一回換気量の変化および運動負荷中の機能的残気量の変化について検討を試みた。【対象】70例の病状の安定した肺結核後遺症を対象とした。男女比は61対9で男性が多い。平均年齢 63.6 ± 10.1 、%VCは 55.2 ± 19.8 、FEV_{1.0}%は 68.3 ± 17.3 である。【方法】運動負荷はRAMP 負荷を行い、Breath by breath で換気、吸気量を分析し一回換気量、呼吸数、分時換気量の変化を求めさらにパルスオキシメータをつけ、SPO₂の変化を調べた。一呼吸ごとの呼気吸気量を求めることにより安静時の機能的残気量から運動負荷により機能的残気量が負荷によりどのように変化したか調べた。この方法では安静時の機能的残気量の定量は出来ないで安静時の機能的残気量を100として運動負荷後の値を数値で求めた。すなわち機能的残気量が低下すれば100以下となる。この運動負荷後の機能的残気量の値と最大呼吸数と安静時呼吸数との比(呼吸数増加率)、最大一回換気量と安静時一回換気量の比(一回換気量増加率)、およびその差の増加量(Δ一回換気量)、最大分時換気量と安静時換気量の比(分時換気量増加率)およびその差の増加量(Δ分時換気量)および肺機能、血液ガス所見との相関を求めた。【結果】機能的残気量は運動負荷により平均で 94.2 ± 5.2 と低下傾向にあった。個々のこの値と%VC、PaO₂、Δ一回換気量とは相関したが、その他の血液ガス所見、肺機能とは相関せず、呼吸数増加率、一回換気量増加率、分時換気量増加率とは相関しなかった。【結語】肺結核後遺症においては運動負荷により機能的残気量は低下傾向にあり、%VCが大きいほど低下は大きく、Δ一回換気量が大きいほど低下は大きかった。

吸入暴露装置を用い H37Rv 株で誘導された
モルモット結核慢性病変

宇田川 忠・大友 幸二・山田 博之
青木 俊明・水野 悟・菅原 勇
(結核予防会結核研究所・分子病理)

[目的]昨年度の本学会において我々は、結核菌強毒株 H37Rv により吸入感染装置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報告した。今回我々は、吸入暴露条件下、モルモットに対し慢性感染実験(10ヶ月間観察)を行ったので報告する。

[方法]バイオハザード(P3)領域内に設置された吸入感染実験室内において吸入暴露装置(Glas-Col社製)を用い、モルモット Hartley 系、♀、5週令、4匹に対し結核菌毒力株 H37Rv、 10^6 CFU/5ml を30分間暴露し、他の4匹に対し BCG-Pasteur、加熱死菌(98℃、30分)を筋注した。菌暴露後、週一回体重測定、週3回臨床観察し、モルモット4匹の内、2匹は菌暴露後12日、残り2匹については、瀕死と認められた時点で剖検を行い、肉眼所見及びヘマトキシリン・エオジン、チール・ネルゼン、アザンの各染色を行った組織切片標本について光顕による病理組織学的検索を行った。[結果]結核菌暴露後12日での剖検例では肉眼所見により肺表面に白色小結節一個を観察、組織切片の光顕による観察においても肉芽腫様病変を認めた。結核菌暴露後長期観察した2匹のモルモットの内、1匹は8ヶ月後に死亡し、他の1匹は体重減少が著明となった暴露後10ヶ月でそれぞれ剖検した。肉眼所見では心嚢水貯留、肺の各葉硬化、肺門リンパ節腫大、肝、脾の結節(直径1.5mm-10mm)を認めた。組織所見では肺の各葉共に広範かつ著明な線維化を示し、一部の肺葉では中心性壊死、或いは石灰化を被抱する厚い膠原線維化病巣を認め、肺門リンパ節、肝、脾では同様に線維化を伴う肉芽腫性病変を多数観察した。[考察]今回の実験では長期生存10ヶ月剖検例で空洞形成の初期像と思われる組織所見を得、結核菌暴露後の観察期間を更に延長することにより、この病巣が空洞形成に至る可能性が示唆された。今後、免疫学的機序を利用した空洞形成実験を行う予定である。

パラフィン組織内抗酸菌 DNA 診断症例

○ 大友幸二、青木俊明、山田博之、水野悟、
宇田川忠、菅原勇、

(財)結核予防会結核研究所 分子病理学科

[はじめに]近年の結核症は、悪性腫瘍や免疫不全等の免疫低下患者での発生や高齢者の増加により、肺外結核など結核が多様化し、類上皮細胞肉芽腫を形成しないか、あるいは幼弱な肉芽腫で抗酸菌染色や培養が陰性で病理診断が困難な場合がある。また他の肉芽腫性疾患との鑑別が必要とされる場合がある。われわれの施設は、このような症例のパラフィン標本切片から DNA 診断により確定的な結核病理診断に導く試みをしている。

[材料と方法]症例：1997-1999年の2年間に各施設から結核 DNA 診断を依頼された12症例。

方法：薄切6-7 μ mの組織切片6-7枚を無菌的にエッペン・チューブに採取し、キシロール、純アルコール各二回、95%、70%アルコールと脱パラフィンを行いペレットにして室温乾燥。次に、DNAの抽出は Nucleon II (SCOTLAB社)を多少改良して用いた。1)抽出緩衝液600 μ lに20mg/ml Proteinase K 30 μ l加え、55℃一晩。2)10mg/ml RNase A 10 μ l, 37℃、30分。3)5M Sodium Perchlorate 室温15分後、65℃25分。4)クロロホルム550 μ l, 室温10分。2500rpm, 1分。5)Nucleon silica 80 μ l, 3250rpm, 3分。6)上清を新しいチューブに移し、100%アルコールを等量加え、14,000rpm 10分、7)ペレットに70%アルコール1ml, 14,000rpm 10分。8)ペレット乾燥後50-100 μ lのTE(10mM Tris-1mM EDTA)で溶解。PCRは AmpliTaq Gold with GeneAmp (PERKIN ELMER)を用い、プライマーは M.tbc の検索には TB1-2(320bp)と IS6110 (541bp)を、MAC の検索には AVI1-2(275bp)を用いた。

[結果]抗酸菌症を疑われた12例中4例が陽性で、M.tbc 陽性2例(胸膜、腹膜)、MAC 陽性2例(解剖例：肺、解剖例：肺)だった。8例の陰性例は腹膜嚢孔、回盲部リンパ節、鼠径リンパ節、回盲部が各1例、肺生検2例、TBLB 2例で、その内線維化高度2例、小組織片2例、石灰化1例は DNA の抽出量が少なかったため PCR は1法しかできなかった。

粟粒結核の臨床経過に関する検討
—入院時諸指標からの予測—

○猶木克彦・豊田丈夫・松岡克善・高杉知明・
米丸亮・青柳昭雄・川城丈夫
(国立療養所東埼玉病院)

【目的】粟粒結核の入院時諸指標から臨床経過を予測する可否につき検討した。

【方法】当院に過去10年間に入院した粟粒結核症例のうち、詳細に臨床経過を追えた16例をretrospectiveに検討した。

症例は男性8例、女性8例。平均年齢51.6歳。死亡例は1例で、他の15例は軽快した。入院時の諸指標として、年齢・症状出現から診断（治療開始）までの期間（月）・ESR・CRP・白血球数・リンパ球百分率・リンパ球数・TP・ALBを、臨床経過の指標として、治療開始から体温が37℃以下に解熱するまでの期間（日）（以下、解熱期間）を調べ、それらの間に相関があるかにつき、検討した。

【結果】入院時のリンパ球百分率と解熱期間との間に負の相関を認めた ($r=-0.51$, $p=0.044$)。リンパ球数自体と解熱期間との間には負の相関傾向を認めた ($r=-0.46$, $p=0.074$)。入院時CRPは入院時リンパ球百分率 ($r=-0.61$, $p=0.01$)、入院時リンパ球数 ($r=-0.54$, $p=0.028$)と負の相関を認めたが、解熱期間との間には明らかな相関関係を認めなかった ($p=0.176$)。

【考察】解熱期間は粟粒結核の臨床経過を反映する一つの指標であると考えられるが、治療法、副作用の有無、合併症の存在など、種々の要因により影響を受ける可能性がある。しかしながら、本研究により、それらの因子を考慮せずとも、入院時のリンパ球百分率から治療の効果を予測する事が可能であるとの結果が得られた。

【結論】入院時リンパ球百分率が、粟粒結核症の治療による解熱期間を予測する指標になる可能性がある。

当科における咯血症例110例の検討
—抗酸菌感染症との関連について—

○久保嘉朗 網谷良一
大阪赤十字病院呼吸器内科

【目的】咯血の原因となる呼吸器疾患は多岐にわたるが、なかでも肺結核、肺非定型抗酸菌症は比較的咯血をきたすことが多い疾患である。近年の診断法の進歩や結核・非定型抗酸菌症の増加に伴い咯血例のなかに占める抗酸菌症の頻度も増加しているものと推測される。今回我々は当科における咯血症例110例について抗酸菌感染症との関連を検討した。【対象と方法】平成6年1月から平成11年8月の間に咯血を主訴として当科に入院した患者と平成8年2月から平成11年9月の間に咯血の精査のために気管支鏡を施行した患者の計110例を対象とした。対象例のカルテにて諸検査結果を検討し、咯血の原因疾患を確定した。【結果】110例のうち男性は66例、女性は44例で、平均年齢はそれぞれ57.7±14.2歳、59.2±13.4歳であった。原因疾患としては、全体では原因不明が36例(32.7%)で最も多く、ついで中葉症候群、気管支拡張症などの慢性気道感染症16例(14.6%)、陳旧性肺結核14例(12.7%)、気管支肺アスペルギルス症11例(10.0%)、活動性肺結核10例(9.1%)、非定型抗酸菌症9例(8.2%)の順であった。肺癌は3例(2.7%)と低頻度であった。男女別でみると、男性では原因不明を除けば活動性肺結核が8例(12.1%)と最も多く、以下陳旧性肺結核7例(10.6%)、気管支肺アスペルギルス症6例(9.1%)、慢性気道感染症6例(9.1%)の順で非定型抗酸菌症は2例(3.0%)のみであった。一方、女性では原因不明と慢性気道感染症がいずれも10例(22.7%)で最も多く、ついで非定型抗酸菌症、陳旧性肺結核がそれぞれ7例(15.9%)、気管支肺アスペルギルス症が5例(11.3%)であり、活動性肺結核は2例(4.6%)と比較的少数であった。【結論と考察】今回の結果から、咯血の原因疾患の頻度が男性と女性の間ではかなり異なることが推測される。特に抗酸菌感染症においては、女性の非定型抗酸菌症の頻度が男性に比べて顕著に高い。これは中高年女性にM.avium complex症が多いことを反映していると考えられるが、その他にも慢性気道感染症や陳旧性肺結核の頻度も高く、これらの症例の中には菌が検出されていない非定型抗酸菌症が含まれている可能性があり、女性の咯血例に占める非定型抗酸菌症の割合は実際は更に高くなるものと思われる。肺結核・肺非定型抗酸菌症の頻度には地域的な差があり、当科での結果が普遍的なものであるかどうかは今後の検討を要するが、女性の咯血例では常に非定型抗酸菌症を念頭に置いての精査が必要と考ええる。