STUDIES ON THE LEPROMIN REACTION

Part. 4 SYMPTOMS AND CLINICAL COURSE OF LEPROSY CASES IN WHICH THE LEPROMIN REACTION AND THE TYPE DO NOT AGREE

Minoru FUKUDA

(Research Institute for Tuberculosis and Leprosy, Tohoku University, Sendai)

Early and late reactions to Mitsuda's antigen and early reactions to Dharmendra's antigen were studied in 718 cases of the lepromatous type and 181 cases of the non-lepromatous type of leprosy. The symptoms in which the reaction and the type do not agree were observed and the clinical course with sulfone treatment in these patients was followed.

1) Early reaction—The cases of the lepromatous type, positive to Mitsuda antigen (5.3%) were for the most part subsided cases but those positive to the Dharmendra's antigen (7.8%) still showed residual dermal eruptions and a large number were still bacteriologically positive whereas 15.7% of the non-lepromatous type were negative or indefinite to the Mitsuda antigen and 10.5% to the Dharmendra antigen and all were bacteriologically negative with depigmented maculae or residual maculae being present in about 1/2 of the cases.

2) Late reaction—Evaluation according to the current criterion of considering a size of greater than 3 mm as positive, showed that the late Mitsuda reaction was positive in 88.3% of the lepromatous type and dermal eruptions were present and bacteria positive in more than one-half of the positive cases with only a small number of subsided cases. All of the non-lepromatous type gave a positive late reaction. If however, a size of more than 7 mm is considered positive, as proposed by the author, there were 15.2% positives in the lepromatous type and though the positive cases were not limited to those in which the dermal eruptions were completely absorbed, the majority were cases in the subsided stage. The finding that 13.3% of the non-lepromatous type were negative coincides well with the clinical observations.

3) No significant relationship was found between the size of reaction and the duration or dosage of sulfone therapy.

癩患者における Lepromin 反応異常例 の病状と治療経過に就て

Lepromin 反応の研究(其の四)

福 田 実

東北大学抗酸菌研究所(主任 佐藤三郎教授)

(昭和32年8月12日受稿)

光田反応が結節癩で陽性に出るのは主に治療により結節浸潤が吸収した場合で予後の良いことを示し、一方神経斑紋癩の陰性者には結節癩への移行途上にあるものが少なくないといわれ(林¹⁾、田尻²⁾、五十嵐・林³⁾)、中でも林は反応移行は病型移行に先進 antepionieren すると述べた。然るに近年 Sulfone 剤による化学療法の進展は癩の病相を著しく変え、かつての重篤なる病状は影をひそめるに至つたが、これに伴つて当然起ると予想される Lepromin 反応の推移には甚だ興味深いものがある。本邦でも結節癩での陽性例増加の報告があり私も先に佐藤等⁴⁾⁵⁾と共に1500例の患者でその病型と反応との関連を光田及び Dharmendra の両抗原を用いて再検討した。その結果早期反応(以下早反と略)は病型とかなり一致したが、晩期反応(以下晩反と略)即ち光田反応は癩腫(結節)癩での陽性例が激増し、現行の判定基準では病型判定に援用し難く基準のひき上げを考えざるを得ない成績を得た。そこで私は Lepromin 反応が陽性を呈した癩腫型“L”と反対に陰性を示した非癩腫型(神経斑紋癩の大部分—“non-L”)の症例に就て、その臨床所見を更に精査分析し治療状況とも照合して反応との関連を吟味した。

研究 方 法

1. 対象: 前述の佐藤等と共に Lepromin 反応を実施した患者の中、新生園と保養園に入所中のもので病歴と臨床所見から確実に病型を決定できたL型718例と non-L型181例計899例を選んだ。

2. 反応の実施と判定方法: 光田及び Dharmendra (以下Dと略)の両抗原の各々0.1ccをそこに病変のない限り前膊屈側皮内に間隔を置いて注射し、早反は48時間後に発赤浸潤を、晩反は14日後に浸潤硬結を計測し

長短径の平均を反応値とした。その判定は Madrid の国際癩学会(1953)に提示された基準に従い、早反は10mm以上を、晩反は3mm以上を陽性とした。晩反に就ては W. H. O. の4mm以上を陽性とする基準と我々が先に提議した7mm以上を陽性とする基準をも併用した。

3. 病状の記載: L型での反応陽性者、non-L型での陰性者に就て皮膚症状を主として観察したが、煩雑を避けて以下の如く記載した。なお病理組織学的検査を行った者もあつたがその結果は別の機会に譲りたい。

A) 癩腫型の所見

1) 結節。多数見られるものを(++)、多数ではあるが半ば吸収したもの又はかなりの数の結節あるものを(+)、少数存在するものを(+), 全く吸収したもの又は発生したことのないものを(−)とした。

2) 癩性浸潤。全身各所に著明なものを(++), かなり顕著なものを(+), 小なる限局した浸潤斑が殆んど吸収しているがなお浸潤として認めるのを(+)とし、完全に吸収されたものを(−)とした。

3) 脱毛。頭髮又は眉毛の一部でも脱毛を来しているのを(+), 脱毛なきもの及び完全に再生したものを(−)とした。

4) 癩性結節性紅斑(E. N. L.)。現在発生しているものを(+), 時々見られるものを(±), 2年以上発生なきものを(−)とした。

5) 神経症状。皮膚の知覚異常や皮神経の肥厚等は殆んど症例に認められるので記載から除き、指趾の屈曲又は断節あるものを畸型(+)とし、顔面、腓骨の神経の侵されているものを運動神経麻痺(+)とした。

6) 皮疹の細菌学的検査。皮膚病巣の最も著明な部分から先端鈍なるメスで皮膚をえぐるようにして得られた組織片の塗沫標本を作り Ziehl-Neelsen 染色後鏡検し

た。その成績は癰腫と共に多数の菌を認めるものを(++)、毎視野にかなりの散在菌あるものを(+)、全視野に少数の菌を証明するものを(±)、菌の存在の判然としないものを(-)とした。又一部の者では鼻汁中の癰菌の有無も検した。

7) 病勢 以上の所見並びに病歴を総合して(i)旺盛期一病巣の新生、再燃等あつて症状の増悪しつつあるもの(ii)中間期一病状は消褪の途上にあるがなお改善の余地あるもの(iii)沈静期一病状は殆んど改善乃至は吸収され数年以上増悪の傾向のないものの3期に分けた。

B) 非癰腫型の所見

結核様斑の有無並びに性状、神経症状等を検し斑紋あるものは菌検査を行った。

研究成績

I. 早期反応

1. 反応成績

第1表に示す如く光田抗原による反応ではL型718例中の38例が陽性を呈し、non-L型165例中26例(15.7%)が陰性乃至疑陽性であつた。一方D抗原による反応はL型704例中55例が陽性、non-L型108例の中19例(10.5%)が陰性乃至疑陽性であつた。

第1表 光田と Dharmendra 両抗原による早期反応の大きさと病型との関係

抗 原	病 型	反 応 の 大 き さ			計
		0~5	6~9	10~	
光 田	癰 腫	612 (85.2%)	68 (9.5%)	38 (5.3%)	718 (100.0%)
	非 癰 腫	17 (10.3%)	9 (5.4%)	139 (84.3%)	165 (100.0%)
Dharmendra	癰 腫	618 (87.8%)	31 (4.4%)	55 (7.8%)	704 (100.0%)
	非 癰 腫	15 (8.3%)	4 (2.2%)	162 (89.5%)	181 (100.0%)

2. 反応異常例の病状と治療経過

(1) 癰腫型における陽性例に就て

光田抗原による陽性例は第2表に示す通り結節及びE.N.L.は見られなかつたが、脱毛は殆んど全例に、浸潤は軽度ではあつたが症例の $\frac{2}{3}$ に残在し、15例(39.5%)でそれらの病巣から少数の菌が証された。而して症例の約80%は沈静期にあつた。

D抗原による陽性例に就ては少数の結節を有し且E.N

L. 発症中のものが1例あり、浸潤を認めたものも(++)以上のもの3例を含めて41例(74.5%)の多数を算し、菌も半数近くに検出された。従つて病勢では沈静期にあるものは63.6%に過ぎなかつた(第2表)。

第2表 癰腫型における Lepromin 早期反応陽性例の病状

病 状	抗 原			
	光 田		Dharmendra	
	例 数	%	例 数	%
結 節 +			1	1.8
	38	100.0	54	98.2
浸 潤 +	2	5.3	1	1.8
	21	55.2	2	3.6
	15	39.5	38	69.1
脱 毛 +	35	92.1	14	25.5
	3	7.9	8	14.6
E. N. L. ±			1	1.8
	38	100.0	54	98.2
畸 型 +	14	36.8	22	40.0
	24	63.2	33	60.0
運動神経麻痺 +	3	7.9	5	9.1
	35	92.1	50	90.9
皮 疹 の 菌 +			3	5.5
	15	39.5	21	38.2
	23	60.5	2	3.6
病 勢			29	52.7
			1	1.8
			19	34.6
中 間 期	8	21.0	35	63.6
	30	79.0		
沈 静 期				
	38	100.0	55	100.0

次に治療との関係を見るにこれら陽性例の殆ど全部がPromin 又は Promizol 療法を現在行つているか或は行つたことのあるものであつた。治療期間に就ては規則的に長期にわたつて運用していないものは1年以内に数えたが、光田早反陽性例の中1年以上のものは21例(55.2%)この中3年以上のものが15例であつた。使用量は30% Promin に換算して500cc以上のもの21例を算した。D抗原による陽性例では41例(74.5%)が1年以上服薬して居り、3年以上は32例で500cc以上の使用者は42例であつた。

(2) 非癰腫型における陰性及び疑陽性例に就て

光田抗原による26例の病状を見るに、その半数に結核様斑があつたが新生したもの又は典型的な皮疹は一つもなく何れも遺残斑ともいふべきもので、その中の $\frac{1}{3}$ は

色素脱失斑であつた。これらの皮疹から菌を証し得たものはなかつた。要するに症例の大多数は数年乃至10数年にわたつて病状に変化のないもののみであつた(第3表)。D抗原による陰性乃至疑陽性例でも殆んどこれと同じ所見であつた。又これら症例の半数はSulfone剤による治療をうけていなかった。以上凡ての例を通じL型に移行しつつあると思われるものはなかつた。

第3表 非癰腫型におけるLepromin早期反応の陰性及び疑陽性例の病状

病 状	抗 原	
	光 田	Dharmendra
斑 紋 (色素脱失斑)	13 (5)	9 (3)
知 覚 異 常	26	19
指 趾 屈 曲	16	7
指、趾、肢、断節	6	5
顔 面 神 經 麻 痺	10	6
腓 骨 神 經 麻 痺	6	4
病 勢	旺 盛 期	0
	中 間 期	4
	沈 静 期	22
	計	26
		19

II. 光田抗原による晩期反応(光田反応)

1. 反応成績

L型682例の成績は第4表に見る様に2mm以下の大きさのものは僅かに11.7%であり、4~6mmの範囲の値を示すものが多く(64.3%)、7mm以上のもの15.2%で陽性例は従前の報告に比べ激増していた。一方non-L型158例では3mm以下の反応例はなく大多数が7mm以上の値を示した。

第4表 光田抗原による晩期反応の大きさと病型との関係

病 型	反 応 値 (mm)					計
	0~2	3	4~6	7~9	10~	
癰 腫	80 (11.7%)	60 (8.8%)	438 (64.3%)	93 (13.6%)	11 (1.6%)	682 (100.0%)
非 癰 腫	0	0	21 (13.3%)	63 (39.9%)	74 (46.8%)	158 (100.0%)

2. 癰腫型における陽性例の病状

(1) Madrid 基準による陽性例に就て

3mm以上の陽性は602例(88.3%)の多数にのぼり病状は第5表に記す如くであつた。即ち結節あるもの96例(16.4%)でその中4例は(++)を示し、浸潤を認めるものは(++), (++)の19例(31.7%)を含めて519例(86.2%)にも達した。脱毛は80%近く、E. N. L. 発症中のものは30例(5.0%)に見られ、菌の検索は552例で行いその中の68.1%が陽性で(++)以上のもの20.3%に及んだ。以上の所見からも判るように沈静期にあるものは39.2%にすぎなかつた。

第5表 癰腫型における光田反応陽性例の病状

病 特	客 判 定 基 準 に よ る 陽 性 例					
	Madrid 基準		W. H. O 基準		我々の仮基準	
	例 数	%	例 数	%	例 数	%
結 節	++	4	0.7	4	0.7	
	++	23	3.8	19	3.5	2
	+	66	11.0	61	11.3	7
	-	509	84.5	458	84.5	95
浸 潤	++	38	6.3	22	4.1	2
	++	159	26.4	140	25.8	23
	+	328	54.5	300	55.3	59
	-	83	13.8	80	14.8	20
脱 毛	+	470	78.1	425	78.4	84
	-	132	21.9	117	21.6	20
E. N. L.	+	30	5.0	23	4.2	3
	±	7	1.2	5	0.9	1
	-	565	93.8	514	94.9	100
畸 型	+	240	39.9	219	40.4	57
	-	362	60.1	323	59.6	47
運 動 神 經 麻 痺	+	29	4.8	24	4.4	4
	-	573	95.2	528	95.6	100
皮 疹 の 菌	++	27	4.9	27	5.0	5
	++	85	15.4	81	14.9	10
	+	264	47.8	260	48.0	44
	±	8	1.5	8	1.5	5
	-	168	30.4	166	30.6	40
	未検	50				
病 勢	旺盛期	33	5.5	27	5.0	2
	中間期	333	55.3	298	55.0	39
	沈静期	236	39.2	217	40.0	63
例 数	602	100.0	542	100.0	104	100.0

(2) W. H. O. 基準による陽性例に就て

542例(79.5%)が4mm以上の陽性を呈したがこれらは(1)の場合と殆んど同じ所見を示し大差がなかつた(第5表)。

(3) 我々の仮基準による陽性例に就て

7mm以上は104例(15.2%)を算し中9例に結節が見られ殊に2例ではかなり顕著であつた。浸潤は80%の症例に残在し(+++)以上のものが24%もあり、E.N.L.

は3例に発生していた。症例の半数で皮疹から菌が証明されたが鼻汁よりは発見できなかった。病勢は沈静期のものが多かったが、然らざるものもかなりあつた（第5表）。

3. 癰腫型における陽性例の治療経過

各基準による陽性例の Sulfone 剤による治療経過を第6、7表にまとめた。各群とも殆んど全例が Sulfone 剤を服用しておりこの中1年以上連用したものは70%内外であるが、治療期間の長短と反応の強弱とは必ずしも一致しなかつた。又使用量も500cc以上のものが各群とも同じく70%内外を占めるが、ここでも反応値と薬量との関係は認め得なかつた。

第6表 癰腫型における光田反応の陽性例の Sulfone 剤による治療期間

期	問 (年)	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~	計
客判定基準による陽性例	Madrid 例数	173	35	41	90	107	156	602
	基準 %	28.7	5.8	6.8	15.0	17.8	25.9	100.0
	W.H.O 例数	158	30	35	85	96	138	542
	基準 %	29.1	5.5	6.5	15.7	17.7	25.5	100.0
	我々の例数	36	2	4	13	21	28	104
	仮基準 %	34.6	1.9	3.8	12.5	20.2	27.0	100.0

第7表 癰腫型における光田反応陽性例の Sulfone 剤使用量

量 (cc)		0 ～ 500	500 ～ 1000	1000 ～ 2000	2000 ～ 3000	3000 ～ 4000	4000 ～	計
客判定基準による 陽性例	Madrid 例数	160	46	116	137	82	62	602
	基 準 %	26.6	7.5	19.3	22.7	13.6	10.3	100.0
	W.H.O 例数	146	32	101	131	73	59	542
	基 準 %	26.9	5.9	18.6	24.2	13.5	10.9	100.0
	我々の 例数	36	4	21	26	8	9	104
	仮基準 %	34.6	3.8	20.2	25.0	7.7	8.7	100.0

4. 非癰腫型における陰性例の病状

3 mm 以下の反応を呈したものと我々の仮基準を採用すれば21例(13.3%)が陰性となる。これらに就て病状を分析するに所謂斑紋を有するものは10例あるが、その中6例は色素脱失斑であり他の例も吸収期のもので菌を証したものは1例もなかつた。知覚異常は全例に見られ、大多数に指趾屈曲があり、顔面及び腓骨神経の麻痺は夫々6例及び2例で見られた。而して16例は数年乃至10数年以上に亘り病状が固定していたものである。即ちこの場合も臨床上L型に移行しつつあると思われる例はなかつた。

総括及び考按

癰の治療が専ら大風子油に依存していた時代にはL型の光田反応の陽転は甚だ稀とされていたが、化学療法の進歩は病状の顕著な改善をもたらし、諸家の関心はそれに伴つて当然起ると思われる Lepromin 反応の推移に向けられた。即ちL型の観察で Mom⁶⁾は54例中60.4%、Azevedo⁷⁾は14例中36%、Foil⁸⁾は病状改善者の10%、Merklen and Riou⁹⁾は4例の全部が Sulfone 剤の治療によつて光田反応の陽転を来したとし、Basombrio et al¹⁰⁾も規則的に治療をうけた患者で臨床的に改善されたものは反応が増強したと云い、Schujman¹¹⁾は100例を Sulfone 剤、50例を大風子油で治療し臨床的に改善され菌が陰性となつた20例(前者8, 後者12)中5例が陽転したと述べた。本邦でも林・馬場¹²⁾(552例中4例)、田尻等¹³⁾(66例中6例)、犀川¹⁴⁾(被検例の14.09%)等の同様な報告がある。特に早反については Gay and Alonso¹⁵⁾(2例全部)、Dharmendra and Mukherjee¹⁶⁾(78例中1例)の記載がある。以上の報告を見るに夫々の陽転率にかなりの差があるが、個々の症例も異り治療経過も違う故一率に論ずるのは無理である。

処で今回私が得た成績を見るに、早反では光田、D両抗原共L型(約700例)での陽性例少く(5~8%)、non-L型では大多数(84~90%)が陽性を示し病型とかなり一致した成績であつた。この中L型の光田早反陽性例の半数は菌が証明されたが病状としては沈静したものが多かった。それに対しD抗原での陽性例中には完全に沈静していないものがやや多かった。これらの大部分は Sulfone 剤治療により軽快したものであつたが、本邦では早反は従来殆んど観察されていず治療前の反応の記録もないから、治療による陽転か否かを直ちに決定できないかも知れない。一方 non-L型での陰性乃至疑陽性者は一般神経障害の症状強くその半数に遺残斑紋が見られたが、L型に移行しつつあると思われる症例はなかつた。

次に私の取り上げた光田反応の成績はL型682例で現行の3 mm 以上陽性の基準に従う時は90%近くも陽性を呈した。その病状分析の結果はなお皮疹を有し菌も陽性である症例が大部分で、林¹³⁾等の認めたかつての大風子油時代の光田反応陽性者の病状と著しく相違していた。このことは W. H. O. の4 mm 以上を陽性とする基準を適用しても殆んど同じであつた。そこで先に我々が提案した7 mm 以上を陽性とする仮基準を採用して得たL型の陽性者104例と non-L型21例に就てそれ等の病

状、病勢に検討を加えてみた。それによるとL型の陽性例では病状は顯著に輕快し沈静期のものが多かったが、なお軽度の浸潤が残在し稀には結節を有するものも見られ、菌も少数ながら症例の $\frac{2}{3}$ に陽性であった。即ち現行の基準はこのままでは病型分類に役立ち難いとする我々の説を裏付けたものである。又各基準における陽性例は何れも Sulfone 剤の投与をうけて多少とも治療前より輕快しているものが大多数であつたが、反応値の高いものの程服用期間が長く薬量が多いとは言えなかつた。これは Sulfone 剤そのものが反応に影響を与えるものでなく個々の患者の治療状況に左右されるためと思われる。然し犀川は陽転率は薬量と治療期間に略平行すると云い、Pereira et al¹⁷⁾は Lepromin 反応陰性の児童に Sulfone 剤を連用し Sulphetron と Diasone 投与群で1年後に66%、Diasone のみの投与群で4ヶ月後に25%、1年後に45.6%の陽転を見たと述べているのは興味深い。

いづれにしてもL型での反応陽転者の激増は主として Sulfone 剤の偉効に帰せらるべきものであるが、病状の著明に改善されたものでも反応は陰性に止まるものもあり、逆に改善が著明でなくても陽性を呈するものも多いことから、病状の改善と癰菌に対する免疫乃至抵抗力の増強とが常に平行して起るわけではなく、時には前者に先立つて後者が著しく昂まる場合もあるのであろう。

なお non-L 型では3 mm 以下を呈したものは1例もなかったのは注目してよく、6 mm 以下のものは13.3%を算したが皆所謂在来の神経型に入るべきもののみであつた。

結 論

臨床的に病型を精査決定した癰腫型718例、非癰腫型181例に就て光田抗原による早期及び晩期反応並びに Dharmendra 抗原による早期反応を検し、現用の判定基準 (Madrid 学会及び W. H. O.) に従つてその陰陽を決定した成績を症例の臨床所見並びに治療状況と照合分析した。

それによると早期反応に就ては Dharmendra 抗原による反応陽性の癰腫癰中にはなお症状の安定せぬ者がやや多く見られたとは云え、これを病型判定に役立て得るものと思う。晩期反応即ち光田反応に就ては癰腫癰での陽性者が激増する結果となり、而もその中には症状顯著な

ものが多く含まれて居るので現用の基準による限りこれを病型判定に援用し難いと思われた。而して我々が先に仮に設定した7 mm 以上陽性の基準に拠る場合、癰腫癰の15.2%に陽性、非癰腫癰の13.3%に陰性例が見られるが臨床所見とはかなり合致することが今回の調査で更に確められた。

なお反応の強弱と Sulfone 療法の継続期間及び薬量との間には一定の関係を認め難かつた。

(御指導、御校閲を賜つた佐藤教授に深謝し、又御協力を戴いた新生園上川園長及び保養園阿部園長並びに両園医局に謝意を表します)

文 献

- 1) 林 文雄：東京医事誌，No. 2737，1796 (昭和6)
- 2) 田尻 敢：同誌，No. 3027，1017 (昭和12)
- 3) 五十嵐正・林文雄：レブラ，**11**，100 (昭和15)
- 4) 佐藤三郎他：日本医事新報，No. 1711，15 (昭32)
- 5) 佐藤三郎他：同誌 (印刷中)
- 6) Mom, A. M.: Internat. J. Leprosy, **15**, 337 (1947)
- 7) Azevedo, J. G. and Mariano, J.: Ibid, **16**, 260 (1948)
- 8) Foil, H., Jonpuieres, E. D. L., Brusco, C., Melamed, A. & Firpo, C.: Ibid, **16**, 501 (1948)
- 9) Merklen, F. P. and Riou, M.: Ibid, **24**, 121 (1956)
- 10) Basombrio, G., Gatti, J. C., Cardama, J. E. y Colombo, C. V.: Ibid, **18**, 481 (1950)
- 11) Schujman, S.: Ibid, **21**, 125 (1953)
- 12) 林芳信・馬場省二：レブラ，**20**，193 (昭和26)
- 13) 田尻敢・馬場省二・小城英男：レブラ，**20**，160 (昭和26)
- 14) 犀川一夫：レブラ，**25**，220 (昭和31)
- 15) Gay and Alonso: Internat. J. Leprosy, **18**, 442 (1950)
- 16) Dharmendra and Mukherjee, N.: Ibid, **19**, 259 (1951)
- 17) Pereira, P. C. R., Salomão, J., Rodrigues Vieira, I., Pereira, A. C., Pires, U. and Casilo, A.: Ibid, **21**, 125 (1953)