 紹 介

慢性空洞性結核症の免疫学的治療法について

フランス学派の文献紹介 1

関西医科大学微生物学教室

大澤 忍 婦, 藪 内 英 子

**Introduction to a French Schoolwork of a New Immunological
Therapeutic Method for Chronic, Cavernous Tuberculosis and
some of their Important Work abstracted**
Shinobu Osawa M.D, and Eiko Yabuuchi

Depart. of Microbiology, Kansai Medical School

結核の治療は現在各国ともに主として抗生物質と化学的薬剤によつてゐる。免疫学的には BCG の如き予防面に用いる方法以外にはあまり注意されていない。然し BCG を創製したフランスの Calmet 学派の人達は結核の予防と共に免疫学的な治療の面にまで勝れた研究と成果とをあげている。BCG が夙に世人の注目を浴びたに拘らずこの方面の事実最近に至るまで我国ではあまり関心を集めていない。結核に対する免疫学的治療剤としてフランス学派の主張を聞くのに都合のよい手近かな著書は2冊ある。1つは L. Nègre と A. Boquer との共著による "メチールアンチゲンによる結核の治療" — *Le Traitement de la Tuberculose par L'Antigène Méthylique (Antigenothérapie,)* Masson, Paris 1932, pp. 236, 他の1つは L. Nègre 著 "結核菌のリポイドと結核症" — *Les Lipoides dans les Bacille Tuberculeux et La Tuberculose*, Masson, Paris, 1950, pp. 143. である。このうち後者についてはその道の権威者によつて最近完全な翻譯が行われつつあるときから日本文の書物として吾々の目の前にあらわれる日も遠くないと思われる。従つてここではそれらの両書の内容を抄出することを止めて、それらに連関する最近の文献のうちから特に密接な関係のあると思われるものを抄出してみようと思つた。大体の方針は、(A) 臨床に関するもの、(B) 動物実験に関するもの、(C) 結核菌

体成分のうち特にリポイドに関するものと分けられるつもりであるが、抄出の順序は必ずしも発表の年次によらない。抄出の精粗も区々であつて必要と認めたものは精しい。

理論及び方法: 文献の抄出に先立つて結核菌体成分による免疫学的治療法の基礎となる理論と方法について簡単に述べて内容の理解に便しようと思ふ。

理論: 結核菌体の成分のうちに免疫的抗原になる物質が2つある。リポイド性物質であつて、1はアセトン溶性の健康動物に結核死菌同様の毒性態度を示す中性脂肪と遊離脂肪酸である。他はアセトン処置菌からメタノールによつて抽出される磷脂質で、前者に比して抗原性が強く、未感染動物に対しては全く無毒性でしかもこれを注射すればツベルクリンに対する感受性を生ずることなしに抗体の産生を来し、動物の結核感染による病巣の進展を阻止する他、補体結合反応性抗原となる如き性質を持つてゐる。この物質を Nègre 氏等はメチールアンチゲン *Antigène méthylique* と呼んで免疫学的な意味に於ける結核治療剤として用いた。

このメチール抗原の反覆注射による免疫の発現は BCG と同一の免疫機序によると認められ、感染結核症の経過に対して極めて良好な影響を与えることを Nègre や Bretey が示してをり、それらの実験的な成績を基礎としてパストール研究所

はこのメチール抗原の製剤化を行い、既に30年に及ぶ綿密な臨床経験を積んでいる。殊に最近結核に対する抗生物質の発見や化学的治療剤の進歩に伴い、これらの化学療法とメチール抗原との併用が唱導され、フランスに於てはこの方法が結核治療に必須であるとされるに至つた。それはこの方法によつて従来の化学療法の不備を補うことが出来るからであつて、例えばストレプトマイシン或はイソニコチン酸ヒドラジッドの単独使用による治療の中止の後に屢々起る再発はメチール抗原の併用によつてこれを阻止することが出来るという。殊にメチール抗原の注射によつて生ずるアレルギー性の副反応は従来その使用量の上の一つの制限となつていたのであるが、恐らくその改善と化学的薬剤の併用によつてその制約から解除され、充分な大量を使用し得るに至り、しかもそれらの薬剤が相乗的に治療効果を強化補足し得るに至つたということは極めて興味深い。慢性化した無熱性の、しかもSM, INAH等の如き抗菌剤の効果のなかつた患者に対してはメチール抗原に沃度加里と抗生物質の併用が賞用されている。殊にこの方法は慢性の空洞性結核に対して著しい効果を示すことが記されている点で特に注目される。これらの基礎実験はNégre, Boque, Betrey等によつて行われ、臨床実験はNouvion等が中心となり、菌体のリビドの研究はAsselineaux等がそのグループの中核をなしているように見える。

用法：パストール研究所の原法によるものが標準となつているが逐次改良されつつあるように見られる。メチール抗原は純液（濃厚液）と稀釈液との2種の製品として提供され、稀釈液の少量（0.1cc）を週2回づつ漸増しながら皮下に接種し、数ヶ月で1クールを終る。肺及び喉頭結核では稀釈抗原の1.0cc注射で終り、純抗原は用いない。肺外結核では稀釈抗原の使用につづいて純抗原1.0cc迄増量するが、腎結核では純抗原0.5ccを越えてはならない。治療を中断してから（2週間以上）再開する場合には少量から始めなくてはならないし第2クールとの間隔は6ヶ月を要する。注射によつて発熱（0.5℃以上）を見る場合には減量しなくてはならない等、使用上の綿密な注

意が指示されている。

慢性結核に対して沃度加里の内服を併用するのは所謂Nouvion法であるが、1日量3gに及ぶ沃度による副作用に注意しなければならない。また沃度加里、SM、INAH等の抗菌物質とメチール抗原との3者併用治療法が極めて有効であるという。これらの一般の使用法の詳述は他書にゆづる。

A-001

沃度カリとAntigène méthyliqueとを併用したStreptomycineによる慢性肺結核症の治療試験

H. Nouvion, G. Pellier, P. Guibaud, R. Chovelon et A. Place-Verghnes (Champrosay) Société Française de la Tuberculose : Séance du 11 Oct. 1952. pp.1010-1013

慢性肺結核症、特に空洞型に於いてはStreptomycine (SM) の治療効果が弱いので、吾々は併用的に薬剤を用いて効果をあげるように努力して来た。

1949年以来吾々は強い血管作用によつて抗生物質をより一層病巣に接近させようと考えて、結核病巣に活動性の充血を惹起させるように試みた。

病巣の活動性を惹起するためには沃度カリとメチールアンチゲンの2つの薬物を使用した。

1949年4月から1950年7月迄72人の患者を治療した。

第1群（52人）は毎月1.5g宛の沃度カリを与え10日間の沃度連続投与後10日間休止した。

SMは若干の休止期間をはさみながら1日1g宛連続投与した。

3ヶ月乃至1年の治療後のレ線像の変化は次の様であつた。

11例 改善 多くは非常に部分的

20例 増悪

得られた成績は悲観的であつたし、また機能的並びに一般的症状に於ける興味ある改善もなかつた。非治療患者又はSM単独治療患者に比べて咯血もしくは発熱の頻度の少いという事もなかつたし、レ線所見の改善についても同様であつた。失敗である。

次で稀釈アンチゲンの $\frac{1}{4}\text{cm}^3$ から始めて従来の方法により投与量を $\frac{1}{4}\text{cm}^3$ 宛増加し、且同じ量を3回繰返して純アンチゲン 1cm^3 に至る迄、週2回宛投与してみたがその成績も思わしくなかつた。

同様に2～8ヶ月間SM(1日1g)併用によつて治療した20人の患者についての成績は次の様であつた。

レ線の改善 0

レ線の増悪 3

吾々は薬剤の投与なしに又はSM単独療法によつて得た成績と吾々のそれとを比較して次の様に結論した。即ち1日1.5g宛の沃度カリ又は従来の量のメチールアンチゲンは成人の慢性肺結核症に対し、明かな好影響を与えることなく、又特にレ線像に現われる病巣の改善を来たさなかつた。

この失敗の後、吾々は同じ薬物を用いて同じ問題を追求している人々の努力のあとに興味深く迎つてみた。

特に1951年4月 Diseases of the Chest に重要なレ線学的論文として発表された M. Edger Woody 等の研究は、SM(1日1g)に1日4gの沃度カリを併用すると、空洞に対して作用し、その容積を減じ又時にはその完全消失を来たすことを認めた。

他方1949年10月8日以来吾々の Société に掲載された M. Nègre の実験的研究は "海猿及び家兎の結核症に対するメチール抗原とストレプトマイシンとの併用作用" によつて得られた良好な成績を明かにした。

吾々はこの成績に勇気づけられ刺戟されて、新しい術式で再び吾々独特の研究に着手した。

1952年1月から7月迄吾々は25人の肺結核患者(凡て排菌性)を沃度カリとメチールアンチゲンとの併用によつて治療した。患者の大部分は50～60才で、治癒可能な患者達に迷惑をかけながら病院や Sanatorium に生活をつづけている患者で、施設以外では生活の基盤をもたず、しかも虚脱療法によつては治療の困難な無熱性且半健康的な慢性型の範疇に属しているものである。

レ線像に混濁や紋理やまた空洞像のあらわれる古い患者と古い病巣とが問題である。

1～3ヶ月の治療後のレ線の改善は次の様であつた。

改善 12

増悪 2

8例に於いては2～5ヶ月後に Koch 菌はもはや証明されなかつた。従つて吾々の最初の報告の際の改善数は増加した。72例中11例の代りに25例中12例の改善を見、増悪の百分率は減少して72例中23例の代りに25例中2例(第4例と第25例)だけとなつた。

これ等12例のレ線の改善のうち3例は特に顯著で(第8, 12, 18例), その2例では断層撮影により空洞の消失を証明した。研究に用いた患者の範囲内ではこの種の改善は通例3%の割合で認め得たに過ぎない。

レ線の改善の総数は吾々が前回行つた研究に於いて認められた改善数の2倍以上である。

従つてこの成績は使用した治療法(下記の通り)によるものと考えられる。即ち

Dihydrostreptomycine 隔日に1g宛注射

沃度カリとメチールアンチゲン毎月20日間連続して同時投与。

沃度カリ(1日3g 2回に分服)は7人の患者に於いて2～8日後に投薬を中止せねばならない反応を起した(高度の鼻咽頭炎, 発熱, 血痰)。

アンチゲンは——今迄の処方にして——純アンチゲン(Antigène pur) 2cm^3 に至る迄急速に増量しつつ毎日注射した。

体温曲線の変化に従つて2つの処方を使用した。

弱処方: 稀釈アンチゲン(Antigène dilué) $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}\text{cm}^3$, 1cm^3 , 次いで純アンチゲン(Antigène pur)を同じ様に増量する。各量は2回繰返す。

強処方: 稀釈アンチゲン(Antigène dilue) $\frac{1}{2}$, 1cm^3 , 次いで純アンチゲン(Antigène pur)を $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$, 1 , $1\frac{1}{4}$, $1\frac{1}{2}$, $1\frac{3}{4}$, 2cm^3 。

純アンチゲン 1cm^3 を2日連続して反覆した。以後の場合の他は毎日増量した。

稀には局所の反応(疼痛と硬結)のため1～2日間アンチゲンの使用を中止することもある。

この25人の患者には4例を除いて所定の治療を施した。その4例には沃度カリを用いず、またアンチゲンは1日の注射の量が 2cm^3 purに達した後も継続して投与した。

初めに薬物を投与してみた結果から25人の患者を3群に分けて夫々処方を変えることにした。

第1群: 14人 アンチゲン中止 (K.I.併用)

第2群: 7人 " (沃度カリに堪えぬ)

第3群: 4人 アンチゲン継続 (沃度カリなし)

レ線の改善も同じく群によつて分れる。

第1群に於いては14例中9例改善。これは沃度カリの有効な作用を確認し Woody の業績を裏付けている。

第2群に於いては7例中3例の改善。これは人に於ける SM, メチールアンチゲン併用の有効な作用を確実に証明したものであり、また動物について行つた M. Nègre の業績に一致している。

第3群に見る改善はすべて連続投与したメチールアンチゲンがあまり有効な作用を持つとは思われないことを示している。

他方これ等の改善の出現に関する成績を見ると、それらが早期に現われることに気がつく。これがこの治療の有効性についての有利な新しい論拠である。

第1ヶ月後: 7改善 (第1群の6例と第2群の1例)

第2ヶ月後: 2改善 (第1, 2群各1例宛)

第3ヶ月後: 3改善 (第1群2例, 第2群1例)

従つて吾々は次の様なことを云い得ると思う。即ち SM, 沃度カリ及びアンチゲンの併用はレ線の改善について有利な役割を演じたこと、沃度カリはより速かな作用を有すること、しかもアンチゲンは——連日且急速に増加する投与量でしかも投与系列を中断しないという条件では——慢性肺結核症の改善に於いてその空洞型に対してさえも好ましい効果をもたらすこと。

吾々は、或は SM を使い、或は他の静菌的乃至殺菌的薬剤を使つて追求する諸々の研究に於いてこれ等の特性を考慮に入れる理由があると信ずる。

討論——M. Bordet——

ほぼ同じ目的をもつて、即ち脳膜の再感染を惹起する原因となるべき皮質部の血管形成を来した病巣に、よりよく接近させる目的で吾々は SM に沃度カリ又はルゴールを併用してみた。殊に重篤な最初の症例では le formule albuminocytologique の改善を伴つた少康状態がこの試みと同時に現われたが、然し最終的には悲惨な数奇な経過——抗生物質療法は失敗し結核性脳膜炎という結果に到達せざるを得なかつた。

脈絡膜結核の存在によつて確認された第2の症例では皮質症状(頭痛, Jackson 氏発作, 不全麻痺)が顕著で脳膜反応が弱いのであまりに不安定な治療作用によつては刺激作用が充分償われないと思われる脊髓路を避ける目的で、吾々は再び上記療法をとり上げてみた。がこれは十分な成功を収め且数ヶ月間持続した。

結論を下すことは差控えるが、かような試みが、ある場合には追試される価値があると吾々は考えたい。

A—002

慢性肺結核病巣に対する沃度カリ, Antigène méthylique に併用せる Streptomycine 又は Isoniazide の作用

H. Nouvion, G. Pellier, P. Guibaud, R. Chovelon et A. Place-Verghnes (Champrosay), le periodique Revue de la Tuberculose, Tome 17, n° 6, 1953. (pp.699-701)

先の報告の中で、吾々は1952年1月から6月迄に至る間の慢性肺結核患者25人に対して、Streptomycine (SM) に沃度カリとメチールアンチゲンを併用して得た良好な変化について述べた。

それ以後治療した患者数は115人に達した。他方吾々は同様に Isoniazide を抗菌剤として使用した。或は単独に、或は SM と一緒に(個々別々に、交互に、或は同時に)用いた。その結果も亦吾々を勇気付け、且研究の示針となる性質のものである。

然し吾々の最初の25人の患者だけは著明な軽快を示した。吾々が差当つて報告しようとするのはこれ等の患者である。治療開始1年の後(1953年

2月)肺の病巣は改善され、良好なレ線的变化は12~16に及んだ。菌検索陰性化は8~10であつた。

吾々が百分率にあらわし得るのは病状をあらわす値であつて、それに絶対的な価値を結びつけようとするものではない。

レ線改善 64%

菌検索陰性 (一般に最も明瞭な
陰影消失を伴う) 40%

これ等の成績を理解するためにはこれらの患者が Champrosay の定期募集にあつている40~60才迄の慢性結核に関するものであることを考えてみなくてはならない。

かかる患者——治療をうけていないか、又はSMのみで治療された——に於いてはレ線改善の総数は20%迄にすぎない。そして陰影が消失し且菌検索も陰性となるものが3%を越えることは稀である。一側性のものでは8%である。1年間の死亡数は定員530人のうち100人前後である。

吾々の25例の患者は9例を除いて改善を示した。9例中7例は停止性であつたが、他の2例は1953年の1月と2月に夫々死亡した。その1例は季節的気管支炎の経過中の心不全により、他の1例は治療中止後45日目に突発した咯血によつた。

要約すれば、結核病巣の拡大が停止するのみならず、吾々が今日迄通常観察してきたものより数に於いても性質に於いても優れたレ線改善が認められると云い得る。

これ等16例のレ線改善の状況についてみると、10例に於いて改善が特に顕著であり、且菌検索は陰性であつた。空洞の形態が平滑な輪廓によつて明確に認められた15例に於いては、成績は次の様に分類された。

変化のない空洞: 6例 (平均直径2~4cm)

縮小した空洞: 5例 (平均直径2.5~7cm)

消失した空洞: 4例 (平均直径1.5~3.5cm)

しかしこれ等の慢性型に於いては当然考え得る如く、多数の痕跡的陰影が残存する。

1例を挙げると

第18例: 1951年12月10日の断層撮影で右肺上3分の1に陰影並びに空洞像がある。1952年6月30日の断層撮影 (同じく plan posterieur で12cmの距離) は陰影甚減縮少し、空洞の存在を明確な

らしめる像は認められない。

レ線改善の非常に特徴的な他の症例(第1例)では、1951年12月10日迄かなり鮮明な空洞像があつたが、これは糸状の輪廓を持つに至る迄薄くなり(1953年1月)、同時に反復施行した菌検索に於いて、1952年3月以来陰性となつた(tubages, homogenisations, 3 cultures)。1952年5月から M. Morin によつて記載せられたこの壁の菲薄になつた空洞像は、1953年3月の断層写真により plan posterieur の8及び9cmのところに尙認められた。

このようにして古い病巣、特に新しい病型と異なり、通常SM及び他の抗菌剤に抵抗する慢性空洞を改善し得た。吾々が実際に使用している治療方式を次に示す。

1日3gの沃度カリを2分し、コップ一杯の水で稀釈し、朝夕食前に内服させる。この量には速かに到達する(第1日目1g、第2日目2g、その後3g)。熱性の反応は不定である。体温が38°C附近になつた場合は沃度カリを中止すれば直ちに解熱する。次で最初と同じ方式で直ちに沃度カリを再投与し、投与系列の第16日目に中止する。

他の反応、即ち頭痛を伴う鼻漏、眼窠周囲部痛及び上顎部痛は毎常みられる。これ等に対しては治療を中止する必要はない。

咯血は非治療患者より多いということはない。

メチールアンチゲンは、既に吾々が記載した如く、強力に且増量しながら連日皮下に注射する。これ等の量は従来の投与量より遙かに多いにも拘らずよく認容され、且この量は——治療をうけている患者の体重に比較して——動物実験に於いて M. Nègre が用いた使用量に近い。それらの点からみて上記の成績は充分に強調出来る。

抗菌剤(Dihydrostreptomycine と Isoniazide)は連続投与する。抗菌剤の中止が遅すぎたり、或は早すぎたりすると、得られた成績即ち実験の範囲に応じた成績を悪くすることも確認出来た。

以上の臨床実験は、今日迄吾々が武器を持たなかつた慢性肺結核の或種の病型の有効な治療に貢献し得ると考えられる。

(未完)