結核ワクチン(多糖体を主成分とする菌体成分ワクチン) による癩の治療に関する研究

国立療養所多磨全生園 (園長 林芳信博士)

渡 辺 芳 子

Yoshiko Watanabe

緒 言

癩の治療は Promin の出現によつて画期的の進歩を遂げ、特に斑紋、結節、潰瘍等に対する治療効果は瞠目に値するものがある。

然しながら癩の最も重要な症状に属する神経障害、就中知覚麻痺、運動麻痺ならびに発汗障害等に対しては、発病初期のものは兎も角発病後数年を経過したものにおいては Promin も殆んど効果が無いといわれている。

従つて Promin 療法の弱点ともいふべき神経障害、発汗障害等の治療法を研究することは癩の治療法の完成という点からきわめて重要なことといわなくてはならない。

昭和33年丸山・岸・松下は結核ワクチン(菌体成分ワクチン……多糖体を主成分とするもの)による癩の治療成績について報告し、特にワクチンが癩の神経障害、発汗障害等に有効であることを述べている。

私は目下丸山と共に右研究を更に続行中であるが、偶々ワクチン研究上興味のある、又きわめて重要な事実について経験したので、その概略を報告したいと思う。

研究 方法

使用ワクチン 結核ワクチンC型

人型結核菌をソートン培地に培養(6週間)し、培養液を濾別した後、菌体を磨砕し、溜水を加えて結核菌浸出液をつくる、次いでその pH を酸性側におき水浴中で 100°C 120 分間加熱する。

このようにして全菌体成分の浸出をはかり同時に蛋白質成分中加熱により凝固する成分を処理する。次に浸出液を遠心して沈渣を分離し、上清をベルケフェルト濾過管 N にて濾過した後、濾液に対しトリクロール醋酸(ズルフオサリチル酸、ピクリン酸その他各種の蛋白沈澱剤)を用いて蛋白～ペプチド成分の除去をはかる。次に透析を行い最後に pH を酸性側におき 3～4 倍量の純アルコールを加える。

この際白色絮状の沈澱を生ずるので、遠心分離し、沈渣を秤量して 1% となるよう溜水を加えると速かに溶解して淡黄色、透明の水溶液となる(原液)。

なお臨床実験には、原液を生理的食塩水を用いて 10 倍、100 倍、1000 倍……と希釈し適宜使用することとした。

ワクチン の 性 状

表 1 ワクチン C の性状

成分—炭水化物(多糖体) 画分

毒力— $\left\{ \begin{array}{l} \text{健康の家兎, モルモット, マウスに対} \\ \text{し……毒性を示さない} \\ \text{結核モルモット(人型フランクフルト} \\ \text{株接種レーメル反応(++) に対し……} \\ \text{毒性を示さない} \end{array} \right.$

血中抗体—家兎免疫血…/結核補体結合反応(—)
産生能力—清に対し/結核血球凝集反応(—)
ツ・アレルギー賦与能力…同一家兎に対し…
……レーメル反応(—)

皮内反应用抗原の力価—ワクチン C 原液<旧ツ(2000×)

注射 方法

毎週 1 回ワクチンを 0.5 cc ずつ患者の上腕皮下に注射し経過を観察した。

なお昭和 26～30 年の 5 カ年は、その効果を正確に判定するため Promin の治療を受けていない者に対してワクチン療法を試みたが、その後 Promin が神経障害、発汗障害に余り効果のないことが判明したので、今回は Promin 療法施行中のものも患者の希望により治療することとした。

結核ワクチン C による癩の治療について(その 1)

供試患者 国立療養所多磨全生園入園患者 100 名について行つた(昭和33年 5 月～10 月)

その性別、病型は第 2 表の如くである。

治療成績

第 3 表に示す如く、供試患者 100 名中、発汗機能の回復をみたもの 56 例、従来多少発汗を認めたがワクチン注射によつて著しい増加をきたしたもの 12 例、計 68 例で好転を認めた。

次に温覚、冷覚、痛覚等の知覚麻痺の回復し始めたもの 46 例

表2 癩患者症例

	♂	♀	T型	L型	計
第 I 群	87	13	18	82	100
第 II 群	77	45	18	104	122
第 III 群	155	81	35	201	236
計	319	139	71	387	458

(昭和33年5月～34年12月)

表3 ワクチン療法有効例

汗腺の機能の回復しはじめたもの	35	} 43
発汗増加	8	
知覚麻痺の回復しはじめたもの	27	
運動麻痺の回復しはじめたもの	2	
癩性禿髪発毛	3	
神経痛軽快	7	
身体温感増加	15	

(昭和33年5月～10月)

表4 ワクチン療法有効例

	I群	II群	III群	計
汗腺機能の回復しはじめたもの	56	40	38	188
発汗増加	12	20	22	
知覚麻痺の回復しはじめたもの	46	40	33	119
運動麻痺の回復しはじめたもの	9	3	2	
同(但、物療併用)	7			21
癩性禿髪発毛	9	2	2	13
水疱発生著減	12	3	4	19
創傷発生著減	26	8	8	42
神経痛軽快	23	10	24	57
身体温感増加	41	45	86	172

表5 ワクチン注射による副作用

	第I群			第II群			第III群			計
	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++	
癩性皮疹の増悪又は再燃	11	0	0	9	2	3	30	3	1	59
ENLの発生	4	0	1	1	3	0	5	2	0	16
眼症状	4			2						16
神経痛の増加	4			7			24			35
創傷の難治又は悪化	4			5			11			20
痒感	19			40			63			122

(昭和33年11月～34年3月)

(+)軽度 (++)中等 (+++)度高度

癩性脱毛の再生を認めたもの9例

神経痛の軽快を認めたもの23例

身体温感増加を認めたもの41例

副作用について 上記6ヵ月間には皮疹の増悪、再燃、その他刺激症状は100例中4例認めたに過ぎない。

結核ワクチンCによる癩の治療について(その2)

供試患者 国立療養所多磨全生園入園患者 458名に

ついて行つた。その性別、病型は次の如くである(第2表参照)。

第1群 昭和33年5月～34年12月迄のワクチン受療患者

第2群 昭和33年11月～34年12月迄のワクチン受療患者

第3群 昭和34年1月～34年12月迄のワクチン受療患者

治療成績

第4表に示す如く、供試患者 458名中、発汗機能の回復を認めたもの134例、従来多少発汗を認めたが、ワクチン注射によつて著しい増加をきたしたもの54例計188例に好転を認めた。

次に温覚、冷覚、痛覚等の知覚麻痺の回復し始めたもの119例

握力の回復、手指の運動の回復等運動麻痺の回復し始めたもの21例

癩性脱毛の再生を認めたもの13例

神経痛の軽快を認めたもの57例

身体温感増加172例、で相当好成績を示している。

副作用について(第5表参照)

前回(実験その1)と異なり、昭和33年11月～34年3月の間に供試患者の中からワクチン注射による反応例(副作用)を多数認めた。

なお前回殆んど副作用を認めなかつた患者群すなわち第1群からも今回副作用を訴えるものの生じた原因について検討を加えてみた。

ここで当然考えられることは、その当時使用したワクチンの内容であつて、必然的にワクチン調製の過程、ワクチンの濃度、ワクチンの材料である結核菌株の毒力等が問題となる。

最初使用ワクチンの調製過程について吟味してみた。結核ワクチンは研究開始以来15年をこえ、その抽出方法も幾度か改良されて現在に及び、種類も150種に達している。

ところで、私共は長期間の経験から調製したワクチン(特異物質溶液)の原液について、その都度必ず定性反応を行い、蛋白質(-)、多糖体(+)なることを確認し、然る後用に供するのを常としてきたのである。それ故調製方法を変更した場合は勿論原液について精細な定性反応を行つたのであるが、実際問題として次回よりは代表的の反応数種について行い、それらの反応が明確に陰性乃至陽性を示した場合爾余の反応の実施を省略したこともあつたのである。

実験(その2)の場合もその例にもれず調製したワクチン(特異物質溶液)についての蛋白質の定性反応がズルフオサリチル酸(－), トリクロール醋酸(－), ニンヒドリン(－), ビウレット(－)を示したため一応蛋白系成分(－)とみなしておいたのである。

然るに副作用の出現によりその後再検討を加えてみると、ズルフオサリチル酸(－), トリクロール醋酸(－), ニンヒドリン(－), ビウレット(－)なるにも拘らず、フォスフォールタンングステン酸(＋)という成績となりペプチード様物質の存在が明らかとなつた(第6表参照)

表 6 副作用(＋)時のワクチンの定性反応

反 応 名	成 績
Ninhydrin	(－)
Biuret	(－)
Hopkins-Cole	(－)
Millon	(－)
Xanthoprotein	(－)
Sulfosalicylsäure	(－)
Trichloressigsäure	(－)
Phosphortungstensäure	(＋)
Heller	(－)
Trommer	(－)
Benedict	(－)
Nylander	(－)
Molisch	(＋)
Orcin	(＋)
Diphenylamin	(＋)

なお上記の変化の生ずるに至つた原因について追究してみたところ、結核菌を溜水にて加熱した際の溜水の pH に問題のあつたことも同時に明らかにすることができた。

そこで右ワクチンの使用を中止し、フォスフォールタンングステン酸(－), つまりペプチード様物質(－)のワクチンを使用したところ、副作用を訴える患者は、急速に減少するに至つたので、その原因が主としてペプチード様物質の存在と密接に関連することが判明した。

上述のペプチード様物質が癩患者に対し反応するという事実は、結核の場合と軌を同じうするものであり、又治効物質の本質にも関連するわけできわめて重要なことであると思う。

考 按

昭和22年丸山はワクチンによる癩の治療を企てたのであるが、癩菌の純培養の不可能な点を考慮し、癩菌の多数存在する癩結節を材料としてワクチンをつくることを考えた。このような考えのもとに調製したワクチン

チンを最初光田反応と同様癩の診断に使用してみたところ興味ある成績がみられ、又治療の面においても少数例ながら好成績を認めることができた(昭和22～25年)。

然るに当時化学療法剤 Promin の治療成績が次第に注目され、全生園においても斑紋、結節、潰瘍などに卓効がみられるようになった。上述のように斑紋、結節、潰瘍等が迅速に軽快乃至治癒するところから、その影響を受け、ワクチン調製に適当な結節の入手が困難となつた結果結節を材料とするワクチンの研究は残念ながら中止せざるを得ないことになつた。

前述の通り癩結節を使用したのは、結節中に含まれている癩菌を対象としたわけであるが、その結節の入手が困難となると、結局癩菌を材料とした研究は不可能ということになる。そこで止むを得ず、形態学的にも、又免疫血清学的にも癩菌に最も近縁の結核菌を癩菌の代りに使用してみることに考え及んだ。

癩に対する現在のワクチン療法はこのようにして始まつたのである。

こゝで順序として癩ワクチンと密接な関係にある結核ワクチンについて述べてみる。

丸山による結核ワクチンの研究歴はすでに15年になり、皮膚結核ならびに肺結核について良好な成績を収めている。特に化学療法剤を使用して効果の認められなかつたもの、或いは長期にわたる化学療法にも拘らず病状が停頓状態となり改善の傾向のみられないもの、などにきわめて有効であることが判明し、化学療法の欠点を補うもの或いはこれに代る治療法の一つともいわれるようになってきた。

丸山は最初人型結核菌青山 B 株よりアルコール不溶性、水可溶性の物質(多糖体+ペプチード)を抽出し、これをワクチンとして皮膚結核の治療を試み、好成績を収めることに成功した。然し多数の症例中には副作用特に病巣反応を呈するものが相当数あつたことから、刺激物質ならびに治効物質が菌体成分中如何なる画分に属するかを明らかにしようと試みた。そして150 種に上るワクチンを実験することによつて刺激因子は蛋白～ペプチード系統の物質に、又治効因子は多糖体を主成分とする物質に存在することを確めた。

而も興味あることは、ワクチンによる皮膚反応原性は蛋白～ペプチード様物質の存在によつて増強され、又血中抗体産生能力は蛋白～ペプチード様物質の除去によつて減弱乃至消失するにも拘らず治効作用は却つて顕著になるという事実を確めたことである。

以上の点を考慮すると、癩の病変部が結核菌の菌体成分特にペプチド様物質によつて反応を起すという事実は、結核菌が癩菌と同じく抗酸菌に属しておる点からもきわめて興味深いことといわなくてはならない。

すでに刺戟物質において共通性があるとすれば、治効物質についても同様共通性が考えられるわけであり、実験の結果も亦これを立証している。次に

癩において発汗障害が早期より出現することは周知の事実であるが、その原因については、汗腺自体或いは汗腺周囲の癩性浸潤による場合のほか、汗腺の支配神経である分泌神経（交感神経）の変性に基因する場合もあるとされている。

然しながら知覚障害の高度の部位では、汗の分泌も高度に侵され、知覚障害の軽度の部位では発汗障害も亦軽度であるという事実を考えると、知覚神経に障害が起る場合、同一部位における分泌神経に同様の变化の起ることは想像に難くない。従つて発汗障害は支配神経の機能障害による場合も多いように思われるのである。

又石津は癩性禿頭を組織学的に検索した結果、その成因には神経線維の萎縮が多少とも関係すると述べている。

すなわち癩における発汗障害及び脱毛も亦汗腺又は毛嚢自体の器質的变化のほか、これを支配する自律神経の機能低下乃至は脱落が関与するのではなからうか。とすれば癩の発汗障害及び禿髪に対する本ワクチンの効果は、汗腺又は毛嚢の癩性浸潤を消退せしめることのほかに、恰も知覚神経に働くと同様に自律神経にも作用し、以て発汗、発毛を促すものと解釈するのが妥当と思われる。

なお、握力の回復、手指の運動回復についても亦知覚神経、分泌神経と同様運動神経の機能回復による場合もあるものと想像される。

兎も角、本ワクチンに癩患者の発汗、発毛、知覚ならびに運動等の機能を幾分でも回復させる作用の存することは疑う余地がない。

以上の治療効果は本療法開始当時は全く予測しなかつたことである。一般に神経障害に基づく症状の変動はこれを他覚的に判定することは困難であり、上述の治療効果もその多くは、注射回数を重ねるに従い、患者よりの訴えによりはじめて気付いたものである。

従つて、以上の成績のうち、汗腺機能、知覚及び運動麻痺の回復はいずれも患者の供述によつたものであ

り、患者自身明らかに軽快を断言した場合のみ有効例とみなした。

周知の如く、近年癩に対する化学療法の進歩は目ざましいものがあり、特に Promin, Promizol, Diasone 等の優れた効果は諸家の報ずるところである。

然しながら、これらの薬剤は斑紋、結節、潰瘍に対しては卓効を奏するものの神経障害には余り効果がないとされている。この点本ワクチンは趣きを異にし、むしろ神経症状に有効である。このような化学療法剤とワクチンとの効果のくい違いは皮膚結核症においてもみられるところであつて、従つて化学療法によつて処理し得ない癩の症状がワクチン療法によつて改善されることは敢て奇とするに足りないのである。

それ故、ワクチン療法を化学療法と巧みに併用する時は、互いに両者の欠点を補うことができ不幸な癩患者に多大の福音をもたらすことができるものと信じている。

結 語

昭和33年5月以来、私は神経癩71名、結節癩387名計458名に対し、結核ワクチン（多糖体を主成分とする菌体成分ワクチン）を使用し、それらの経過を観察したところ、汗腺機能の回復し始めたもの188例、知覚麻痺の回復し始めたもの119例、運動麻痺の回復し始めたもの21例、癩性脱毛の再生13例等を認めることができた。

なお、昭和33年11月～34年3月頃認められたワクチンによる副作用を検討し、その原因がワクチン中に含まれたペプチド様物質にあつたことを確めた。蛋白系成分による副作用出現の事実は、結核症の場合にも屢々みられたことで、この点については癩も結核も軌を同じくすることを確認した。

癩の化学療法が斑紋、結節、潰瘍等にきわめて有効な反面、発汗障害、神経障害等に余り効果がないと言われている点を考えると、ワクチン療法の研究は重要な意味を持つものと考えらる。

（本論文の要旨は昭和35年4月5日第33回日本癩学会総会において報告した）

摺筆するに当り 園長林芳信先生ならびに日本医科大学皮膚科教室丸山千里教授の御指導を深謝する。

文 献

- 1) 丸山千里他：日医新報，1795，14（1958）
- 2) Long, D.A et al.: Bull. Wld. Health. Org., 10, 989（1954）
- 3) Paterson, A.B. & Leech, F.B.: Am. Rev. Tbc. 69, 806（1954）

- 4) Clark, L.T. & Follin, S T. : Am. Rev. Tbc., **46**, 77 (1942)
 - 5) Holm, J. & Lind, P. : U.S. Pub. Health Rep., **62**, 188 (1947)
 - 6) Seibert, F.B. & Du Four, E.H : Am. Rev. Tbc., **58**, 363 (1948)
 - 7) Chen, G. & Sarber, R.W. : Am. Rev. Tbc., **59**, 692 (1949)
 - 8) Wadley, F.M. : Am. Rev. Tbc., **60**, 131 (1949)
 - 9) Seibert, F.B & Crumb, C. : J. Am. Chem. Soc., **72**, 2678 (1950)
 - 10) Corper, H.J. & Cohn, M.L. : Am. J. Cl. Path., **20**, 603 (1950)
 - 11) 石津 俊 : 日皮会誌, **34**, 261 (1932)
-