綜 説

慢性エリテマトーデスに対する結核ワクチン療法

日本医科大学皮膚科教室 (主任 丸山千里教授)

講 師 宗 像 醇

Atsusi Munakata

緒 言

慢性エリテマトーデスに対する療法としては、古くから蒼鉛、砒素、金剤を始めとして、抗生物質、化学療法剤、自律神経遮断剤、ビタミン類、ホルモン類による療法が行われ、最近抗マラリア剤が本症に対しかなり有効のように報告されている。

我々は長年、本症に対して丸山の結核ワクチンを用い、可成りの効果を見たので、その治療成績及び作用機序について、いささか考察を加えてみたいと思う。

結核ワクチン療法

結核ワクチンを本症に対し使用し始めたのは昭和 22 年からである。今迄何回¹⁾²⁾か報告した通り、皮膚結核に対しワクチンは好成績を得ていたのであるが、ワクチン療法の研究の当初、皮膚結核患者の来院が多くなるにつれて、エリテマトーデスの患者も亦比較的多く来院するようになった。当時我々も本症の治療法に悩んでいた時代でもあったので、最初は特別確固たる使用根拠があつた訳ではなかつたが、このワクチンを使用してみようということになったのである。幸にも最初の数例に非常に良好な成績を収め、又追試者の成績も良く、治効の理由はともかくとして、このワクチン療法を続行してみようという考えのもとに、今日迄 10 余年に及んだのである。

治療方法及ワクチンの性状

注射はワクチン A、ワクチン C 共に週 1 回、0.1～1.0 cc を皮下に注射し、一般的な注意事項 (例えば日光の直射をさける事等) 以外には、一切他の治療を行わなかつた。

尚、現在迄に判明したワクチン C の性状は次の通である。

成分—炭水化物 (多糖体) 劃分

毒力—健常家兎、モルモット、マウスに対し(—)。

結核モルモット (人型フランク フルト 株接種、レーメル反応 (+)) に対し(—)。

血中抗体産生能力—家兎免疫血清に対し

{ 補体結合反応(—)
 感作血球凝集反応(—)

ツ・アレルギー賦与能力—家兎に対し(—)

皮内反応抗原としてはワクチン C 原液<旧ツ (2000 ×)、初期のワクチン A は成分—炭水化物 (多糖体) 劃分 + 少量の蛋白劃分で血中抗体産生能力 (+) であつた。

治 療 成 績

昭和 22 年以後昭和 33 年末迄、比較的長期間ワクチン療法を行い、経過を観察し得たもの 81 例についての治療成績は別表の如くである。

性別	効果		
	♂	♀	計
治 癒	6	15	21
有 効	7	16	23
無 効	9	14	23
中 止	5	9	14
計	27	54	81

尚治癒とは発赤、鱗屑等は完全に消失し、中には色素沈着或は色素脱出のみを僅かに残したもので、以後少なくとも 3 カ月以上を経過したものである。尚我々は治癒症例でも色素沈着のある限り、出来るだけ注射を続行している。

有効とは略治のもの或は発赤、鱗屑等の減少したものを含め、何らかの好転の徴候を認めたもので、未だ治癒に到らざるものである。

治癒症例の注射回数は最少回数 7 回、最多回数 96 回とかなりの差がある。期間にすると最短 4 カ月半、最長 3 年間を要した (注射は原則として週 1 回であるが、厳密に行われない場合があつた)。参考迄に平均をとつてみると約 10 カ月間の治療期間を要したことになる。

治療期間と慢性型のこまかい分類による型との間には全く関係は認められなかつた。

勿論、この成績は、種々の治療法よりも全てに勝れているという訳ではない。しかし大多数の症例は既に種々の治療法を行い殆んど無効であつたものであり、81 例の約半数は治癒又は効果を認めたもので、しか

も再発例は今日迄に僅かに2例にすぎなかつたことは事実であつて、本ワクチンが本症の治療機転に重大な役割を演じていることは十分考えられる。

尚治療症例を年代別に考察してみると、

昭和22年～28年—39例中8例(20.5%)治療、

昭和29年～33年—42例中13例(31.0%)治療、

と後者の方が僅かではあるが治療成績が向上していることが分る。これは昭和29年7月以後に使用したワクチンの研究経過と併行して好転したものと考えられる。即ち昭和22年より28年迄は主にワクチンA(多糖体+蛋白体)及びワクチンB(蛋白体)(これの使用期間は約3カ月にすぎなかつた)であつたのが、昭和29年以後はワクチンC(多糖体)に変わり、このワクチンCによる治療成績が良くなつてきているわけである。

ワクチン治効作用機序の考察

治効作用機序を考えてみる前にエリテマトーデスの原因について少し振り返つて考えてみたいと思う。本症の原因については既に、本邦において伊藤³⁾、加納⁴⁾、三浦⁵⁾、北村(包)⁶⁾、速水⁷⁾、北村(精)⁸⁾教授等の記述があり、ここに再び詳述することは避けるがいま一度簡単に現在迄の原因乃至本態に関する論説について述べ、本論文の参考に供したい。

結核説……1851年 Cazenave の本症に対し Lupus の冠名以来、1889年 Besnier, Boeck 等主にフランス学派により近年迄比較的長い間支持された説であるが、今日この説を真向から支持する学者もなければ、真に根拠となるべき事実も無いのである。今迄は唯、結核とエリテマトーデスの合併を臨床上又剖検上に認めることがあるというのであり、特に急性型においては剖検上、結核病巣を間々見出すことが出来るのであるが、それが為には本症の原因は結核であると言い切ることは、現在殆んどなされていない。

唯伊藤教授等の言うような結核病巣が Focus となり、その結核菌によるアレルギーが本症発生の一つの根拠となることは既に多くの学者から支持されている。

梅毒説……フランス学派から提唱されたものであるが、近年では殆んど顧みられなくなつてゐる。

Focal infection 説……これは主に英米学派から提唱されたもので、これは Focus なるものが歯牙、歯槽の疾患、扁桃腺炎、蓄膿症或は結核等であつて、それ等の原因菌である連鎖球菌、葡萄球菌、或いは結核菌等による Focal infection を重視し、本症を感染ア

レルギーと見做したものである。

この Focal infection による本症発生機転の説明について伊藤教授(1939)はエリテマトーデスは病原菌の伝染に起因するところの特殊アレルギーの状態にあるものが、Milian の言う日光光線、寒冷等の刺激により誘発されるという Biotropisme で説明している。

こまかい点では種々疑問を投げかけている人がいるが、大方はこの説を認めている。

アレルギー説……前述の Focus による細菌アレルギーによるものという抗原の解釈を更に拡大して、伊藤教授の発表と殆んど同時に Rost(1939)はその抗原菌乃至その毒素のみでなく、これに加うるに、寒冷、光熱等の外的刺激乃至薬物の影響の如き非特異的な因子も亦アレルギー性に過敏になつた患者個体の細胞に対し発病させ得る因子となると解釈して、一種の Pathergie を推測している。

又 Gold⁹⁾(1952)によれば、本症の発生は、L.E. 細胞の L.E. 因子を γ -globulin に含まれる自家抗体と見做して、エリテマトーデスの慢性型を下垂体副腎皮質系が十分 Anti-stress 作用を保持している状態に於て、断えず抗原刺激が加えられ、自家抗体と抗原抗体反応を起す場合であると説明し、本症の慢性型が治療するのは抗原の侵入が消失した場合であると説明している。

その他の考え方……加納教授(1954)は齲齒を抜いたり、蓄膿症の手術を行つて本症の皮疹の軽快する事実は病巣感染説の論拠の一つとして考えられているがこれはマラリヤ、肺炎又は発熱療法等、発熱後皮疹の消退と同様に抜歯等の手術の一つの Stress と見做し、Selye の言う如く、外界からの Stress によつて下垂体副腎皮質系の内分泌の変化が起るとすれば、逆に何等か他の Stress によつてその失調が正常に復することもあり得ると考えてもよいではなからうかと述べている。従つて病巣感染説を否定している訳ではないが、手術そのものが Stress として下垂体副腎皮質系に作用して、本症も治療することがあろうというのである。

又 Barber¹⁰⁾(1950)は全ての Stress に対して反応する組織又は器官を target organ と呼び、これは皮膚、関節、血液循環器、消化器又内分泌腺と種々あるが、或る一つの Stress に対して反応する target organ は必ずしも一定していないし又相次いで作用を異にする Stress に終始同一の target organ が反応

することもあるという考えを述べている。そこで Selye のストレス学説によるところの下垂体副腎皮質系を中心とした活動によつて生体對外力に対する防衛機構が作られ、外力に対する個体の適応が企てられ、これがやがては下垂体皮質系の機能の異常亢進及びホルモン分泌の均衡破綻を起すに到る、この汎適応症候群という現象の概念と、前述の Barber の target organ の構想は、エリテマトーデス発生機序を説明するに最も都合が良いという学者もいる。

膠原病と見做す説……この説は既に多くの人から論述せられ、更めて説明する必要もないが、本症が組織、器官の膠原線維の病氣であることは否定されるべくもないが、本症の本態にふれるには更に研究が進展されなければならない、膠原病であるということは本症の原因論でなく、むしろ結果論であり、本説のみでは到底説明がつかない。

以上の様に、依然として本症の原因については万人を納得せしめるものがない状態である。

しかし現在は、一般に、北村 (包)¹¹⁾ 教授の言うように、「本症は原因的には独立したものではなく、紫外線、寒冷、物理化学的刺戟、精神的ストレス、細菌感染、陳旧感染症の増悪等の種々の誘因から一定の皮膚素質の存在において生ずるものと考えたい」というように理解されている。

ところが、L.E. 現象の発見以来急に本症 (特に急性型ではあるが) の病因論も、形態学的な解釈から新たな免疫学的な解釈が行われるようになってきた。

即ち最近では自家免疫疾患 (auto-immune disease) という概念が登場してきた。これは Billingham¹²⁾ (1959) による runt disease, Kaplan, Smithers¹³⁾ による homologous disease (或は secondary disease, parabiosis intoxication 等と呼ばれている) という動物実験による一連の疾患があり、この疾患の理論と同様にエリテマトーデスも解釈され、本症を複雑な自家免疫疾患と呼んでいるのである。(Dameshek¹⁴⁾ (1960))

この runt disease とか homologous disease というのはどういうものかという、ある動物 (host) に、同種の他の動物の組織 (graft) を移植すると、普通では host と graft との間に抗原抗体反応が起つて、graft は host の体内に止まることができないが、幼弱な動物或は適当量の放射性物質をかけた動物においては、即ち host は graft に対する抗体は産生出来なくて、host が抗原となつて graft の細胞を刺戟して抗体を産生させるようになり、この抗体が host に働

いて色々な障害を生ずるというのである。この graft 対 host の障害を runt disease, 或は homologous disease というのである。そこでこの理論をエリテマトーデスに応用したのは Friou¹⁵⁾ (1957), Alexander, Duthie¹⁶⁾ (1958), Burnet¹⁷⁾ (1959) 等である。

即ち、host (患者) の中に異常抗体産生細胞があると考え、この細胞は丁度 runt disease における graft に相当する。又この graft は Burnet の自家免疫疾患についての理論に出てくる “forbidden clones”, 或は “forbidden pattern” という言葉に相当する。そこでこの細胞が host によつて刺戟されることにより、種々の抗体を産生する。即ち本症におけるこの抗体は、或るものはワ氏反応陽性を示す抗体であり、又或るものは L.E. 現象を起させる抗体であつたりするし、更には本症の症状である関節腫脹、紫斑、白血球減少、皮疹を生ぜしめるような抗体である、という考え方である。

そこで私は種々の説を参考にし乍ら、結核ワクチンが本症に確実に奏効することのある事実より、ワクチンの作用機序を少し考えてみたいと思う。

細菌 (結核菌) アレルギー説を 支持する立場において

この場合のワクチン作用機序を考えると、一つは、ワクチン注射により結核症に対し、過敏性が減弱する程度に減感作用が起り、抗体の減少を見る、又一方においては適当量のワクチン (抗原) の注入により抗原抗体反応が起り、この反応そのもので一部結核菌に対し抗菌的に作用するという、従来我々が皮膚結核のワクチン療法で述べてきたような考え方である。この考え方をそのままエリテマトーデスに応用し、伊藤教授の言うところの結核菌が Focus となつていて、結核菌による特殊アレルギーによつて生じたと考えられる症例には、仮令少しの結核病巣でもワクチンにより治つたと考え、或いは軽快したと考え、エリテマトーデスの皮疹も亦治つても良い訳である。この考え方が現在私が抱いている一つの理屈である。

しかし、この考え方には、この様な立場に立つた場合、何故に抗生物質或は化学療法剤を使用しないか。使用すれば尚良い結果が出る訳であるが、かつて一般に連鎖球菌が本症の発生機序に関連するという見解にもとづいて、ペニシリンが使用され 7~8 年前迄はペニシリンが本症に有効であつたという報告があつたが、常には有効でなく、現在では治効的価値を疑問視

する者が多く最近では消炎作用の目的と、合併症に対し補助的に用いられるにすぎない。サルファ剤においても亦然りで、むしろ安田の言うようにサルファ剤の光線過敏症の喚起のために皮疹の増悪する例があり、今日では殆んど顧みられず、又ストマイによる増悪例が屢々みられるようである。

この様に唯単に病巣感染症のみに重点を置けば、結核ワクチンよりもストマイの方が結核菌そのものに対する作用より考えて、はるかに良い訳であるが、実際にはその反対であることから、本症発生の複雑性が窺える訳である。

もう一つは、ワクチン注射により体内の組織細胞内で抗原抗体反応が起り、これが一つの Stress として働くのではなからうか、即ち加納教授の言う如く、この反応が Stress として脳下垂体副腎皮質系の内分泌異常を逆に正常に復するのではなからうかという考え方も成り立つのである。

本療法は非特異刺激療法であろうか

我々が奏効したと考えるワクチンの主成分は多糖体であり、蛋白体を主としたワクチンBを使用した時は、本症の病巣も亦刺激され増悪した事実があつた（皮膚結核症においては最も顕著な現象であつた）。即ち多糖体を主成分とし、蛋白劃分の極く僅かに含まれているワクチンA、或は蛋白定性反応が全く陰性であつたワクチンCを用い、特にワクチンCが最も有効であつた事実を考えてみても、唯単にワクチン療法が異種蛋白による非特異刺激療法とは簡単に考えられない。

ところでこの非特異刺激療法という意味について少しく述べてみたいと思う。

Weichert (1915) が非特異的療法と又 Schmid (1916) が刺激療法と言つてから、今日迄種々の疾患に応用されてきたが、その作用機序を考えてみると種々の説がある。

従来は網内系細胞を刺激するとか、二次的に体内に発生した作用物質による細胞機能の活性化であるとか、或は漠然と身体機能の変調と言われてきたのである。又最近に到り種々の実験からももう少し精しく述べられるようになった。

滝野¹⁸⁾は喘息における肺と皮膚との副交感神経緊張の拮抗性即ち、喘息と湿疹の合併例において、喘息が良くなると湿疹が悪くなり、湿疹が良くなれば喘息が悪化するということから、身体の一部の神経刺激が、身体の一部或は生体全体の神経緊張の変動を招くということも考えられると述べている。

又これと同じ様な理由で灸のつぼという概念も考えられる。もつともこの場合は野田等¹⁹⁾によれば、灸により副腎機能が亢進することを観察している。

又前述したように、Selye の理論をもつてきて、Stress を非特異刺激と考へて、これにより下垂体副腎系の活動が発揮され、所謂適応症候群が起るのであるが、非特異的刺激が更に加わつても、身体の内分泌系調節機能が亢進して、次にアレルギー反応というような別の Stress に対して直ちに対応出来るようになるという考え方もある。

又その他柳原²⁰⁾はコンムニンや矢追抗原について、血清の拡散因子、白血球数、喰菌作用、血清カタラーゼ量の測定を行い、これ等の非特異的生物学的製剤の作用は網内系を刺激することを示していると述べている。

又鎌田²¹⁾は冷凍植皮の研究において、ムコポリサッカライドがこの非特異療法的作用機序に関係があるらしいと述べている。

又川上等²²⁾²³⁾の実験によれば、予め非特異物質で数回前処置した動物を更に受身感作して、このものに当該抗原を注射して、アナフィラキシーの度合を観察した場合、かかる動物に対してはショックの度合が少なく、アナフィラキシー減退作用のあることを認めている。その結果、非特異療法というのは、その療法に用いる物質或はその物質注射によつてもたらす変化が、抗体の細胞固着を妨げるか、或いは細胞内の抗体の場を占居するために抗体の減弱をはかり、ひいてはアレルギー反応の減弱をきたすものと考えている。しかし川上等はこの様な考えばかりでなく、別の考え方もしている。

即ち非特異的刺激により生体内に何等かの生化学的变化が起り、これが抗アレルギー的に作用するのではないかという考えのもとに実験を行つた。即ちアナフィラキシーの際の臓器核酸代謝を研究し、アナフィラキシー修復期には各臓器の R.N.A. の増加することを確めた。即ち R.N.A. は生体内に重要な役割を占め細胞の正常機能上必要なものであるから、非特異物質の作用が R.N.A. を生み、これが細胞機能賦活作用の主なものであるとした。

この様に非特異刺激療法は、生体細胞に何等かの刺激を与えることにより、R.N.A. の如き物質を体内に放出せしめることができ、これが生体に有利に作用すると考えた。更にこの R.N.A. の放出は非特異的な刺激のみならず、特異的な生体内の抗原抗体反応によつ

でも起り、尚かつこの最も能率の良い放出法は特異的抗原抗体反応かも知れないと述べているのである。

いづれにしてもこの様に非特異刺激療法という意味が実はよく分っていないのであり、確定した説はなく、従来より自家ワクチンとか連鎖球菌ワクチンとかによりエリテマトーデスが治癒する場合も特異的と考えずに、一種の非特異刺激療法であるとする学者が多い、もつともこの場合のワクチンは大多数が蛋白体を主成分となすもので、丸山が多糖体ワクチンとは趣を異にする。

ここでもう一度丸山のワクチンについて振り返ってみると、初めワクチンCは補体結合反応に於いて抗体をつかみ得ないとしたが、その後感作血球凝集反応において、本ワクチンは結核動物に対し又新海²⁴⁾の臨床実験において凝集価の上昇をもたらすことを明らかにしており、この点からも本ワクチンは結核に対し、特異的な抗原抗体反応を起すものであるから、現在のところ本療法が非特異刺激療法のみでは説明し難いと考えているのである。

結 論

私は結核ワクチンによる慢性エリテマトーデスの治療成績を簡単に述べ、更にその作用機序についていささか考察を加えた。

本症の原因の明らかでない現在、明確な根拠を述べる訳にはゆかないが、現在のところ、日光、寒冷等の外界の刺激や、脳下垂体副腎皮質系の内分泌異常が本症に関係のあることは十分考慮に入れて、ワクチン注射により治癒する事を見出し、本症は結核菌によるアレルギー変化である場合もあり、その場合には本療法により治癒乃至好転すると考えている。そしてこの場合の作用機序は理論的に、結核に対するワクチン療

法の理論を応用して考えており、単に非特異刺激療法とは考えていない。

本療法はエリテマトーデスに対しても一応試むべき方法であると考えている。

(尚本論文の一部は昭和 35 年第 59 回日本皮膚科学会総会において発表した)

主 要 文 献

- 1) 丸山千里他：日医新報，1428，12（昭27）
- 2) 丸山千里・松原正香・牛山清司：日医新報，1795，14（昭 33）
- 3) 伊藤実・佐藤哲司：最新医学，10，530（昭 30）
- 4) 加納魁一郎・小林敏夫・三矢英輔・広瀬輝彦・須山敬二・野山改介：内科の領域，2，1（昭 29）
- 5) 三浦修：日本皮膚科全書，4 卷，第 1 冊，42，金原出版 KK（昭 30）
- 6) 北村包彦・安田利顕・笹川正二：臨皮泌，3，50，150（昭 24）
- 7) 速水伸三：皮膚科最近の進歩，第 1 集，193，医歯薬出版 KK（昭 30）
- 8) 北村精一・矢村卓三・江良栄一・徳永信三：最新医学，11，245（昭 31）
- 9) Gold：Zbl. f. Derm. u. Geshl. Krht.，90，139（1955）
- 10) Barber：Brit. Med. J.，1，219（1950）
- 11) 北村包彦：皮紀要，54，391（昭 34）
- 12) Billingham，R.E.：Science，130，947（1959）
- 13) Kaplan，H.S.，a. Smithers，D. W.：Lancet，II，1（1959）
- 14) Dameshek，W：Arch. Derm. 82，646（1960）
- 15) Friou：13）より引用
- 16) Alexander a. Duthie：13）より引用
- 17) Burnet，M：Brit. M. J. Oct.，17，720（1959）
- 18) 滝野増市：アレルギー，3，13（昭 29）
- 19) 野田茂樹・福井圀彦：日温泉気候会誌，22，70（昭 33）
- 20) 柳原省一郎：日血誌，15，336，381（昭 27）
- 21) 鎌田義文：福岡医誌，43，260（昭 27）
- 22) 川上保雄：アレルギー，586，金原出版 KK（昭 32）
- 23) 川上保雄・高橋昭三・高島盛輝・里見智正・松原寛・谷江澄子：内科，4，761（昭 34）
- 24) 新海恒：日医大誌，23，615（昭 31）