

原 著

## 肺結核患者の遅延型皮膚反応

藤井昌史・林和雄・大森誠

結核予防会岡山県支部附属病院

受付 昭和 53 年 10 月 3 日

DELAYED HYPERSENSITIVITY SKIN REACTION IN PATIENTS  
WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Masafumi FUJII\*, Kazuo HAYASHI and Makoto OMORI

(Received for publication October 3, 1978)

PHA and PPD skin reactions, peripheral lymphocytes and monocytes of 114 patients with pulmonary tuberculosis hospitalized in our hospital were investigated in relation to the types of pulmonary tuberculosis, the duration of bacilli discharge, the presence or absence of cavities, and the administrations of RFP. The following results were obtained:

1. RFP-treated patients showed significant reduction in PHA skin reaction as compared with non-treated patients.
2. All of B, C and F types according to GAKKEN classification showed reductions in PHA skin reaction as compared with the control group, while D type showed a rather higher value. The same trend by the type of lesions was also seen in bacilli positive cases. According to NTA classification, the reaction tended to decrease in proportion to extent of lesions.
3. PHA skin reaction in cases with continuous bacilli discharge and cavities tended to decrease as compared with the control group.
4. PPD skin reaction was found to be (-) or ( $\pm$ ) in many cases with advanced lesions according to NTA classification, and the proportion of tuberculin negative or doubtful cases was higher among cavitory cases.
5. It was found that the stronger the PPD skin reaction, the stronger the PHA skin reaction.
6. Peripheral monocytes tended to decrease in accordance with the extent of lesions according to NTA classification, and the trend was more marked in cavitory.

## I. 緒 言

細胞性免疫のモデルとも考えられる肺結核においてTリンパ球, マクロファージの占める役割は大きく, 結核菌に感染した宿主の免疫抵抗性を知るためには, まずこれらの機能を検討する必要がある。遅延型皮膚反応は細

胞性免疫能の一側面をみる指標として各種免疫不全症に応用されているが, その理由として本反応が簡便で, かつ比較的よく細胞性免疫能を表現していると考えられるからであろう。

今回われわれは, Phytohemagglutinin による皮膚反応 (以下 PHA 皮膚反応) と PPD 皮膚反応を中心に

\* From the Affiliated Hospital to the Okayama Branch of the Japan Anti-Tuberculosis Association, Hirata, Okayama-shi, Okayama 700 Japan.

肺結核患者における細胞性免疫能を検討したので報告する。

## II. 方 法

対象は当院に入院した肺結核患者のうち6カ月以上RFPを使用した症例24例とRFP非使用例87例で、後者については男性60例、女性27例で、年齢は21歳から85歳、平均56.1歳である。病型別ではRFP非使用例において、学研分類B型7例、C型67例、D型5例、F型8例であり、NTA分類ではMin. 16例、M.A. 34例、F.A. 32例である。また空洞の有無についてはあり47例、なし40例で、1年以上の持続排菌例は4例である。RFP使用例と非使用例間に年齢および病型の差はなかった。

PHA皮膚反応はPHA-P (Difco社製) を75 $\mu$ g/mlとなるように生理食塩水にて溶解、その0.1mlを前胸部に皮内接種し、24時間後にその紅斑径を計測して長径と短径の和の平均(mm)を算出した。PPD皮膚反応は一般診断用PPD液(日本ビーシージー社製) 0.1ml(0.05 $\mu$ g)をPHA皮膚反応部位から離れた前胸部に皮内接種し、48時間後にその紅斑径をPHA皮膚反応と同様に算出した。いずれの皮膚反応を主として入院時に施行した。末梢リンパ球数、単球数は末梢白血球数にそれぞれの百分率をかけることにより求めた。

## III. 成 績

### 1. PHA皮膚反応

健康人のPHA皮膚反応を年齢別に検討すると、20~40歳の16例の平均 $\pm$ 標準偏差は20.4 $\pm$ 7.6、41~64歳の11例は18.4 $\pm$ 5.9、65歳以上の13例は21.4 $\pm$ 7.5であった。したがって健康人対照群(以下対照群)40例では20.2 $\pm$ 6.0となり、15mm以上の紅斑径を示した症例をPHA皮膚反応陽性例とした。肺結核患者についてはRFP使用24例で14.3 $\pm$ 5.7、RFP非使用87例で18.1 $\pm$ 8.0を示し、RFP使用例は対照群、あるいはRFP非使用肺結核患者と比較して有意な低下を示した( $p < 0.05$ )が、RFP非使用肺結核患者は対照群に比較して低下傾向を示すにとどまった。以後はRFP非使用87例を対象に詳細に検討を加えた。

学研分類については表1のごとくB型C型はそれぞれ17.8 $\pm$ 10.5、18.8 $\pm$ 7.6と対照群より低下傾向を示し、D型は22.4 $\pm$ 5.2と対照群よりやや増加傾向を示したが、いずれも有意差は示されなかった。しかしF型は11.0 $\pm$ 7.7と他の病型あるいは対照群に比較して有意に低下した( $p < 0.05$ )。また陽性例の比較においてはB型7例中陽性を示した例3例、C型67例中44例であったが、F型では8例中2例と比較的F型に陽性例が少なかった。D型は5例いずれも陽性を示した。NTA分類ではMin. 18.9 $\pm$ 7.4、M.A. 17.4 $\pm$ 7.8、F.A. 16.7 $\pm$ 9.0と病巣が

表1 PHA皮膚反応と病型

		例数	紅斑径	陽性例
学 研 分 類	B	7	17.8 $\pm$ 10.5	3
	C	67	18.8 $\pm$ 7.6	44
	D	5	22.4 $\pm$ 5.2	5
	F	8	11.0 $\pm$ 7.7	2
NTA 分 類	Min.	16	18.9 $\pm$ 7.4	8
	M.A.	34	17.4 $\pm$ 7.8	23
	M.F.	32	16.7 $\pm$ 9.0	18
対 照 群		40	20.2 $\pm$ 6.0	

表2 PHA皮膚反応と空洞病変

		例数	紅斑径	陽性例
空 洞	有	47(32)	16.7 $\pm$ 8.5(17.9 $\pm$ 7.6)	26(18)
	無	40(33)	19.2 $\pm$ 7.4(19.2 $\pm$ 7.8)	28(23)
対照群		40	20.2 $\pm$ 6.0	

( )内はC型のみ

進展するにつれ低下傾向を示したが、陽性例の比較では同様の傾向はうかがわれなかった。

持続排菌1年以上の4例について検討すると12.3 $\pm$ 10.6を示し、4例中1例のみが陽性であった。

空洞の有無との関係では空洞あり47例は16.7 $\pm$ 8.5、陽性率55%で、空洞なし40例の19.2 $\pm$ 7.4、陽性率70%と比較して、紅斑径、陽性率ともに低下傾向を示した(表2)。この傾向は基本病変を一致させたC型のみの症例における検討でも同様であった。また空洞あり47例を硬化壁空洞、非硬化壁空洞に分けて検討したが、それぞれ16.7 $\pm$ 8.7、17.0 $\pm$ 7.2と差はほとんどみられなかった。空洞の大きさについて基本病変、特殊病変を一致させたC型硬化壁空洞症例31例で検討すると、大きさ1は23.0、2は20.5 $\pm$ 8.1、3は16.1 $\pm$ 7.2と空洞面積が大きいほど低下傾向を示した。

### 2. PPD皮膚反応

PPD皮膚反応についてはRFP非使用82例で(-)~(±)症例を検討した。学研分類ではB型8例中1例、C型61例中7例、D型5例いずれも陽性、F型8例中1例と病型間に差はみられなかった。NTA分類ではMin. 15例中1例、M.A. 32例中3例、F.A. 30例中5例と病巣が広がるにつれ(-)~(±)症例が増加傾向にあった。また空洞病変の有無については空洞あり47例中6例と、空洞なし35例中2例に比較して(-)~(±)症例が多くみられた(表3)。

### 3. PHA皮膚反応とPPD皮膚反応の関係

表4に示すごとくPPD(-)~(±)症例9例のPHA皮膚反応は10.2 $\pm$ 6.2、(+)症例22例は14.1 $\pm$ 6.2、(++)症

表3 PPD 皮膚反応

	学 研 分 類				NTA分類			空洞	
	B	C	D	F	Min.	M. A.	F. A.	有	無
例数 (-)~ (±)	8	61	5	8	15	32	30	47	35
	1	7	0	1	1	3	5	6	2

表4 PPD 皮膚反応と PHA 皮膚反応

PPD 皮膚反応	例 数	PHA 皮膚反応
(-)~(±)	9	10.2±6.2
(+)	22	14.1±6.2
(++)	34	19.4±8.1
(+++)	17	22.5±5.7

表5 末梢リンパ球数, 単球数と病型, 空洞病変

		例 数	末梢リンパ球数	末梢単球数
学 研 分 類	B	8	2,275±595	91±33
	C	24	2,717±664	133±41
	D	3	2,433±58	150±17
	F	2	3,200±283	175±70
NTA 分 類	Min.	8	2,625±618	139±37
	M. A.	17	2,671±770	127±45
	F. A.	9	2,600±543	111±48
空 洞	有	18	2,439±561	111±44
	無	16	2,869±713	143±38

例34例は19.4±8.1, (++)症例17例は22.5±5.7を示し, PPD による皮膚反応性が強くなるほど PHA による皮膚反応性も増加傾向にあった。

4. 末梢リンパ球数と単球数

表5に示すごとく学研分類についてはいずれも傾向が明らかでなかつたが, NTA 分類において単球数が病巣の進展するにつれ減少傾向を示した。空洞の有無についても空洞ありの症例は空洞なしの症例に比較して単球数の減少傾向が示された。

IV. 考 案

PHA 皮膚反応は遅延型アレルギー反応に極めて類似した皮膚反応が惹起されることが知られ, 前感作を必要とすることなく繰り返し施行でき, 再現性に富むことから免疫不全状態の検出に広く応用されてきた<sup>12)</sup>。PHA 皮内接種部位に集簇する細胞はマクロファージ, リンパ球が主体と考えられ<sup>3)</sup>, したがって結核病巣の形成過程にこれらの細胞が関与すると考える説<sup>4)</sup> に立てば PHA 皮膚反応は適当な指標となりうる。われわれはこの観点

から, 本反応を非特異的細胞性免疫能検出の指標として, 肺結核患者の免疫動態を把握しようと試みた。

健康人における加齢の PHA 皮膚反応性に及ぼす影響は, 高齢者においても比較的安定した反応性が示され, 各年齢層にわたって分布する肺結核患者の検討において有用な指標と考えられた。また RFP の影響については, RFP 使用例に皮膚反応性の低下が示され, RFP の免疫抑制作用としての一端がみられた。本薬剤の免疫抑制作用については臨床的に問題にならないとする報告<sup>5)</sup> もあるが, 長期間使用の際はやはり注意すべき点と考えられる。

PHA 皮膚反応について学研分類の B, C 型症例は対照群より低下傾向を示し, F 型は有意に低値を示したが, D 型は対照群よりやや高値であつた。この傾向は陽性例の比較においても同様で, B, C 型に比較して F 型の陽性例は少なく, D 型は全例陽性であつた。更に病巣の広りを NTA 分類で検討すると, Min., M. A., F. A. の順に低下傾向を示した。志摩ら<sup>6)</sup> は末梢 T, B リンパ球の面から検討し, C, B, F 型症例で対照群より T リンパ球の割合, 実数とともに減少傾向を認め, NTA 分類では F 型に著明な実数の減少をみている。また Zeitz ら<sup>7)</sup> は PHA の *in vitro* 法を用いて検討し, 非活動型より活動型にリンパ球反応性の低下をみている。これらの成績から, 肺結核病巣の進展はリンパ球を中心とした細胞性免疫能の低下と密接な関係があるものと考えられる。

持続排菌症例における皮膚反応性の有意な低下に対しては, これらの症例が広範囲な病巣をもっていることに加え, 慢性気管支炎, 肺気腫の合併, 栄養低下の問題など多くの因子が考えられ, その解析が困難であつた。空洞の有無についてはその存在が皮膚反応性の低下を来し, 加えて空洞が大きくなるにつれ低下傾向が増強し, 空洞の出現が肺結核の細胞性免疫能低下をより促進させるものと考えられた。

PPD 皮膚反応は肺結核に関しては特異的細胞性免疫能把握のための指標と考えられ, その臨床的検討の意義は深い。学研分類では差が示されなかつたが, NTA 分類で病巣で進展するにつれ(-)~(±)例が増加し, 空洞症例に皮膚反応性の低下がみられた。PPD 皮膚反応性に加齢が重要な因子とされているが<sup>8)</sup>, 今回の対象症例のほとんどが50~60歳代に集中しており, 年齢因子は無視できるものと考えられた。したがって PHA 皮膚反応との間に類似の傾向がみられたが, かかる関連性を明らかにするため両者について比較検討したところ, PPD 皮膚反応が増強するにつれ PHA 皮膚反応の増強傾向が認められた。*In vitro* 法においても PHA と PPD のリンパ球反応性に関連性のある成績<sup>9)</sup> が得られており, 両者の肺結核治療に伴う経時的な追跡は結核—宿主—薬剤間相互の解析に有用な情報を提供してくれるであろう。

単球については酵素活性の面からの検討<sup>4)</sup>など細胞性免疫における重要性が示唆されているが、いまだ信頼される指標が確立されていない。われわれは末梢血単球数の検討をするにとどまつたが、NTA分類において病巣の進展するにつれ単球数の減少傾向が示され、空洞を有する症例に減少傾向がみられたことは単球の結核免疫への関与を示唆し、これからの研究課題と考えている。

## V. 結 語

当院に入院した肺結核患者114例についてPHA、PPD各皮膚反応、末梢リンパ球、単球数を指標に肺結核の病型、持続排菌あるいは空洞の有無、RFP投与との関係を検討し、以下の成績を得た。

1. RFP投与症例は非投与例に比較してPHA皮膚反応の低下が有意であつた。
2. PHA皮膚反応については学研分類のB、C、F型ともに対照群と比較して低下し、D型はやや高値であつた。この傾向はPHA皮膚反応陽性例の比較においても同様であつた。NTA分類では病巣が広がるにつれ低下傾向を示した。
3. 持続排菌症例、空洞症例のPHA皮膚反応は対照

群と比較して低下傾向を示した。

4. PPD皮膚反応についてはNTA分類で病巣が進展するにつれ(-)~(±)例が増加し、空洞症例に(-)~(±)例が多くみられた。
5. PPD皮膚反応が増強するにつれPHA皮膚反応の増強傾向が示され、両者の間に関連性が示された。
6. 末梢単球数はNTA分類で病巣の進展するにつれ減少傾向を示し、空洞例に減少傾向がみられた。

## 文 献

- 1) Airó, R. et al.: Lancet, 1: 899, 1967.
- 2) Blaese, R. M. et al.: J. Lab. Clin. Med., 81: 538, 1973.
- 3) Shrek, R. and Stefani, S.: Fed. Proc., 22: 428, 1963.
- 4) 志摩清: 結核, 48: 521, 1973.
- 5) Goldstein, R. A. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 113: 197, 1976.
- 6) 志摩清他: 結核, 51: 363, 1976.
- 7) Zeitz, S. J. et al.: J. All. Clin. Immunol., 53: 20, 1974.
- 8) 森亨他: 結核・呼吸器抄録, 26: 323, 1975.