

原 著

肺結核患者における免疫皮膚反応に関する研究

第2報 活動性肺結核患者における DNCB 反応低下
の臨床的意義について

石 橋 純 子

奈良県立医科大学第2内科（主任：三上理一郎教授）

受付 昭和 57 年 7 月 26 日

A STUDY ON IMMUNOLOGICAL SKIN REACTIONS IN PATIENTS
WITH ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS2. Clinical Significance of the Reduction of DNCB Reaction in
Patients with Active Pulmonary Tuberculosis.

Junko ISHIBASHI*

(Received for publication July 26, 1982)

In the previous paper, it was reported that DNCB reaction as immunological skin test showed marked reduction in active pulmonary tuberculosis. In the present study, it was tried to clarify the clinical significance of the reduction of DNCB reaction, and the results were summarized as follows:

- 1) Seventy-four percent of patients showed reduced reaction to DNCB. Among them, 77% showed normal reaction to PPD and 23% were negative.
- 2) Those with reduced DNCB reaction showed a tendency of increased immunoglobulins (IgG and IgM).
- 3) There was significant correlation ($p < 0.05$) between the extent of lesions on chest roentgenogram and the rate of negative reaction to DNCB. The more the extent of lesion the higher the negative reaction to DNCB.
- 4) When clinical improvement was achieved with antituberculous drug therapy, DNCB reaction was enhanced in 26 (79%) out of 33 cases with reduced DNCB reaction before treatment. These results suggest that reduced DNCB reaction indicates the hypofunction of cellular immunity in pulmonary tuberculosis, and DNCB test could be used as an important indicator to estimate the clinical prognosis.

1. 緒 言

近年続発性細胞性免疫能低下状態に結核の合併する報告が多くなっている¹⁾。前報において²⁾著者は、活動性肺

結核患者50例について、PPD 反応、DNCB 反応、PHA 反応、Candida 反応の4免疫皮膚反応の比較検討を行ない、DNCB 反応が患者群では高頻度に低下しており、細胞性免疫能低下の検索に、Candida 反応・PHA 反応よ

* From the 2nd Department of Internal Medicine, Nara Medical University. 840 Shijo, Kashihara-shi, Nara 634 Japan.

りも DNCB 反応が鋭敏であるという成績を報告した。今回は同じ対象の結核患者について DNCB 反応低下の臨床的意義に関し検討を行なつた。

2. 対象および方法

対象(表1)は、肺結核患者50例と健常対照群50例である。男31例、女19例であり、年齢は19歳から78歳に及んでいた。全例排菌陽性例である。

患者群のX線病型(表2)は学研分類でA: 1例, B:

表1 対象結核患者の発病年齢と排菌状況

発病年齢	男	女	総数
～19歳	2	1	3
20歳～	4	3	7
30～	3	1	4
40～	7	4	11
50～	5	4	9
60～	6	4	10
70～	4	2	6
			50

排菌状況

塗抹陰性, 培養陽性	11
塗抹陽性, 培養陽性	39

表2 症例の病型分類

学研分類

A	1
B	35
C	1
D	0
E	4
F	9
	50

学会分類

I	5
II	43
III	2
IV	0
	50

NTA 分類

Min.	10
M. A.	22
F. A.	18
	50

病巣拡り

1	10
2	24
3	16
	50

表3 ツベルクリン反応歴

発病年齢とツベルクリン反応

発病時年齢	男	女	総数	ツベルクリン反応	
				既陽性	不明
～19歳	2	1	3	3	0
20歳～	4	3	7	6	1
30～	3	1	4	2	2
40～	7	4	11	7	4
50～	5	4	9	4	5
60～	6	4	10	4	6
70～	4	2	6	0	6
			50	26	24

ツ反陽転確認例 26例

3～5年	2
6～10年	0
10～15年	3
15～20年	5
20年～	4
時期不明	12

35例, C: 1例, D: 0例, E: 4例, F: 9例で, 学会分類では, I・II型が48例, III型2例で, 殆んどが有空洞性肺結核患者である。NTA 分類で Min. 10例, M. A. 22例, F. A. 18例である。病巣の拡りで見ると, 拡り 1: 10例, 拡り 2: 24例, 拡り 3: 16例である。

発病年齢と問診によるツベルクリン反応との関係を見ると, 表3のごとく26例はツベルクリン反応陽転をほぼ明らかにできたが, 年齢が高まるにつれ不明例が多かった。陽転時期を確認できた14例中12例は陽転後10年以上を経て発病している。

DNCB 反応の方法・判定については前報²⁾で詳細に記載しており省略する。PPD 反応についても同様である。皮内反応施行前に, 患者群については, 赤沈・CRP 反応・末梢血リンパ球数・ γ -グロブリン値・免疫グロブリン値の測定を行なつた。

反応については, 抗結核剤治療開始 3・6・9 カ月後の経過の追跡を行なつた。再検時には判定用の 0.1% DNCB アセトン溶液 0.05 ml をパッチに滴下し, 48時間右上腕内側に貼布後判定した。

3. 成 績

1) PPD 反応と DNCB 反応の関係 (図1)

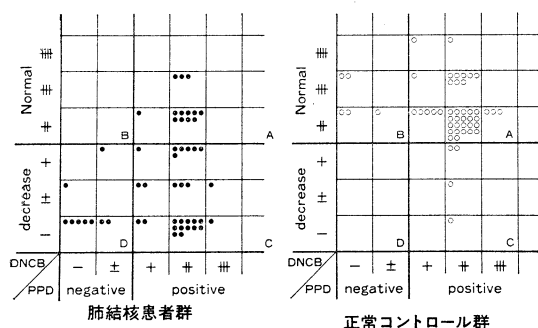


図1 DNCB 反応と PPD 反応の関係

図1は、縦軸の DNCB 反応と横軸の PPD 反応を、それぞれ A, B, C, D の4群に分けプロットし、患者群と対照群間で比較したものである。表4はこの関係をさらに表示したものである。すなわち、A群 DNCB (正常) PPD (陽性) は患者群で26%, 対照群82%, B群 DNCB (正常) PPD (低下) は患者群0% 対照群10%, C群 DNCB (低下) PPD (陽性) は患者群56% 対照群8%, D群 DNCB (低下) PPD (低下) は患者群18% 対照群0%であった。患者群ではBグループの症例はなく、対照群にはDグループはみられない。患者群では対照に比しCグループが多い。対照群は41例(82%)がAグループすなわち PPD 反応陽性。DNCB 反応正常に含まれるのに対し、患者群では37例(74%)がC・Dグループの DNCB 反応低下群に含まれている。

2) 免疫グロブリン値

患者群の免疫グロブリン値を正常値と比較すると、表5のごとく、IgG, IgM, IgA は患者群に高い傾向を認め

表4 肺結核患者群と健常対照群の DNCB 反応と PPD 反応の関係

	肺結核患者群	健常対照群
A群 DNCB(正常)PPD(陽性)	13	41
B群 DNCB(正常)PPD(低下)	0	5
C群 DNCB(低下)PPD(陽性)	28	4
D群 DNCB(低下)PPD(低下)	9	0
	50	50

表5 患者群の免疫グロブリン値と当院中検の正常値

	肺結核患者群	当院中検の正常値
IgG	1790±680	1450±300
IgM	170±85	110±30
IgA	400±190 mg/dl	280±60 mg/dl

表6 DNCB 反応と免疫グロブリン値との関係

	DNCB 低下群 (n=37)	DNCB 正常群 (n=13)
IgG	1880±725	1560±340
IgM	190±90	125±40
IgA	390±200 mg/dl	410±160 mg/dl

表7 X線病型と皮膚反応

NTA 分類

	PPD 陽性, DNCB 正常	PPD 陽性, DNCB 低下	PPD 低下, DNCB 低下	
Min.	4	4	2	10
M. A.	7	13	2	22
F. A.*	2	11	5	18*
	13	28	9	50

学会分類 (拡り)

	PPD 陽性, DNCB 正常	PPD 陽性, DNCB 低下	PPD 低下, DNCB 低下	
1	4	4	2	10
2	8	14	2	24
3*	1	10	5	16*
	13	28	9	50

* p<0.05

た。

免疫グロブリン値をさらに DNCB 反応低下群と DNCB 反応正常群の間で比較すると、表6のごとく DNCB 反応低下群が DNCB 反応正常群よりも IgG, IgM の値が高い傾向にあった。

3) 免疫皮膚反応とX線病型 (表7)

患者群にみられた PPD 反応と DNCB 反応の組み合わせにより3つのパターンに分け、それらとX線病型との関係をみた。表6のごとく、NTA 分類の F. A. 型は PPD 反応陽性・DNCB 反応正常2例、PPD 反応陽性・DNCB 反応低下11例、PPD 反応低下・DNCB 反応低下5例がみられた。学会病型の拡り3では PPD 反応陽性・DNCB 反応正常1例、PPD 反応陽性・DNCB 反応低下10例、PPD 反応低下・DNCB 反応低下5例がみられた。すなわちX線病型の広汎進展例に DNCB 反応の低下が有意 (p<0.05) に多く認められた。

4) 治療後の DNCB 反応の経過

患者群50例では、抗結核剤治療により46例は菌陰性化が認められた。DNCB 反応の経過を3カ月後に追跡できたのは42例で、図2のごとく、肺結核の改善により DNCB 反応は67%が増強した。6カ月後、9カ月後に

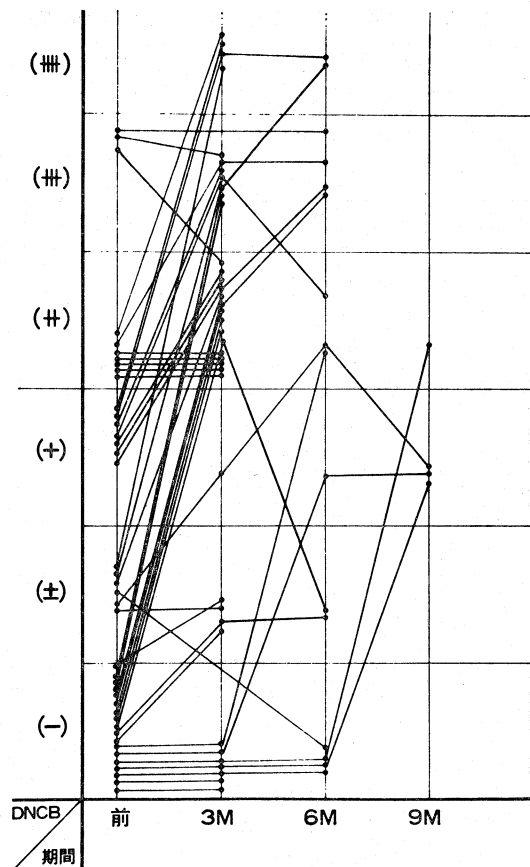


図2 DNCB 反応の治療による変化

増強を認めた例もあった。健常対照群は図3のごとく、20例に6ヵ月後の DNCB 反応を行なつたが5例を除き反応は不変であつた。5例中反応増強は4例で、他の1例は卅から+に変化していた。

4. 考 察

結核における遅延型皮膚反応については、ツベルクリン反応が、1907年 Pirquet³⁾ によつて初めて記載されて以来、結核感染の有無を知り、結核アレルギーを推測する唯一の方法として今日まで広く行なわれている。Hayek⁴⁾ (1919) はツベルクリン反応の出現しないものをアネルギーとよび、重症結核などによる無反応を negative anergie とし、結核の治療または脱感作による陰性を positive anergie と分類した。その後ツベルクリンを精製し PPD が作られ、わが国では1968年以降は PPD を用いて反応が行なわれている。肺結核患者に PPD 反応以外の免疫皮膚反応が試みられ、その成績が報告されたのは1970年代に入ってからである。

DNCB 反応は、1935年 Wedroff & Dolgoff⁵⁾ によつて初めてヒトの皮膚反応に用いられてから、種々の量を用いて皮膚炎を起こす濃度が検討されてきた。わが国で

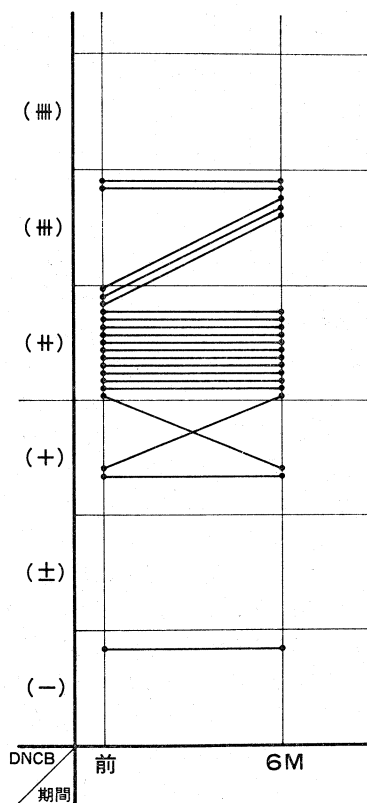


図3 正常対照群の DNCB 反応の変化 (6ヵ月後)

は、田久保⁶⁾、北郷・溝口⁷⁾ がその感作量・惹起量を検討している。活動性肺結核患者について Gorodezky⁸⁾ (1974) Malaviya⁹⁾ 20) (1975) は PPD 反応と DNCB 反応を行ない、PPD 反応陽性で DNCB 反応低下する例が多いことを報告し、活動性肺結核患者は細胞性免疫不全状態にあると指摘した。その報告⁹⁾ 20) によると治療前の患者群45例の DNCB 反応低下率は60%と健常対照55例の DNCB 反応低下率0%に比し著明に高く、また治療中患者106例ではその低下率は42%、治療後の患者15例では低下率13%と減少している。

著者の行なつた DNCB 反応は、感作量 250 μ g、惹起量 50 μ g であり、Malaviya らの感作量 2,000 μ g、惹起量 50 μ g に比し感作濃度が相当に低いが、健常対照では92%に陽性にており、活動性肺結核患者50例中74%に感作能の低下が認められた。Malaviya らの成績に比し反応低下率が高いのは感作量が少ないためである可能性がある。患者群で PPD 反応低下9例は、従来ツベルクリン・アネルギーの範ちゆうに入れられてきたものであるが、DNCB 反応はいずれも低下し、9例中5例は両反応とも全く陰性であつた。ツベルクリン・アネルギーを呈する例は、細胞性免疫能が極めて低下していると

推測されている¹⁰⁾。この他に PPD 反応陽性でも DNCB 反応の低下していた例が54%に認められたことは、肺結核患者における細胞性免疫能の検査に DNCB 反応が有用であり、PPD 反応よりも鋭敏であることを示している。

治療による DNCB 反応の変化について Malaviya ら²⁰⁾は、治療前の群、治療中の群、治療後の群に分けたグループ別の陽性率を比較して、治療による反応の増強を推測している。著者は Malaviya らの検索方法とは異なり、各症例ごとに、治療開始後3・6・9カ月の反応を追跡し、患者群の67%に反応の増強を認めた。これは、活動性肺結核発病時に低下していた DNCB 反応が、抗結核剤治療による病状の改善とともに DNCB 反応が増強し正常化することを確かめた成績である。

DNCB 反応が低下し、recall antigen である PPD による反応低下が少ないという理由については、以前感作をうけた抗原に対する免疫記憶は保たれているが、新しく抗原を認識できない状態になつているためとして、免疫反応の afferent limb の障害という Holmes ら¹¹⁾の説明がある。しかし今回の成績でみられるように、DNCB 反応陰性例において、治療中症状の改善に一致して再惹起によつて陽性化する例が多いことは、この説では説明できない。最近 DNCB 反応の意義について丹羽は¹²⁾、従来から言われている afferent limb の障害ではなく、DNCB 反応低下はツベルクリン反応低下と同じく efferent limb の障害で起こると説明している。今回の肺結核患者における DNCB 反応の成績では、結核発病時に認められた DNCB 反応の低下は、感作は成立しているが efferent limb の障害のために起こっている現象と考えられ、丹羽の説を裏づけている。

DNCB 反応は、膠原病・ホジキン病を含む悪性リンパ腫・末期癌などにみられる続発性免疫不全の患者では、細胞性免疫能の診断のためのテストとして、またそれらの疾病の予後判定の指標の一つとして臨床的に利用されている¹³⁾。従来の臨床成績のほかに、活動性肺結核患者でも高率に DNCB 反応の低下が認められ、細胞性免疫不全状態を呈していることが明らかになつたことは非常に重要である。

一般に遅延型皮膚反応の低下の原因として、老化および栄養失調がまず問題となる⁹⁾が、今回の研究では、年齢別マッチドペアとして加齢の問題は否定できる。前報で述べたごとく、肺結核患者では年齢とほとんど無関係に、若年者でも DNCB 反応低下例がみられている。前述の Malaviya らは DNCB 反応低下の原因として、栄養失調も重視している。今回の患者群の体重は、標準体重の55.2%から110.9%にあり、平均88.8±13.2%であつた。血清アルブミン値、総蛋白量も正常値

以下の例はほとんどなく、栄養失調といえる例はない。

免疫グロブリン値の成績では、肺結核患者群に IgG、IgM の高い傾向を認め、DNCB 反応正常群と低下群の比較では、IgG の上昇は DNCB 反応低下群に多く認められた。結核患者では IgG の値の上昇は従来から指摘されている²¹⁾が、DNCB 反応低下群に IgG の上昇が特に強く認められたことは興味深い。

最近、抗結核剤とくにリファンピシン (RFP) が免疫皮膚反応を抑制することが問題になつている¹⁵⁾¹⁶⁾が、その影響をさけるために治療前に検査を行なつた。また、RFP 内服中の患者でも病状改善後は DNCB 反応は増強していた。今回の場合、薬剤による大きな影響は考え難い。

DNCB 反応低下例は、広汎進展型に有意に多く認められている。志摩¹⁷⁾は、学研分類F型において、B・C型よりも DNCB 反応低下の頻度が高いことを指摘している。今回、対象とした肺結核患者は多くはツベルクリン反応既陽性発病であり、ほとんどが有空洞例であつた。このような肺結核患者における細胞性免疫低下状態が、結核症の発病の結果として起こつたものなのか、あるいは、既に結核菌の感染している個体に結核症が発症するという結核特有の既感染発病¹⁸⁾¹⁹⁾を起こす原因となつたものか否かは現在のところ言及できない。いずれにしても、活動性肺結核患者において74%に DNCB 反応低下が認められたことは、既に結核菌に感染している個体における肺結核症の発生機序の解明にも重要な示唆を与えるものと考ええる。

5. 結 語

前報において、活動性肺結核患者50例について免疫皮膚反応を行ない、DNCB 反応低下が74%と高率に認められることを報告した。今回、その臨床的意義について検討を行なつた。

1) DNCB 反応と PPD 反応の関係をみると患者群では DNCB 反応低下例は74%であり、そのうち PPD 反応正常77%、陰性23%であつた。

2) DNCB 反応低下例では血清免疫グロブリンの IgG、IgM が高値を示す傾向を認めた。

3) 胸部 X 線写真による病巣の拡りと DNCB 反応の低下との間に有意の相関を認めた。

4) 抗結核剤治療による病状改善後、DNCB 反応低下例33例中26例 (79%) に反応増強を認めた。

以上の成績より、肺結核症における DNCB 反応の低下は、患者の細胞性免疫能の低下を反映するものであり、その低下率の頻度の高いことから、その臨床的意義は大きいと考える。

終りに、御指導・御校閲を頂きました三上理一郎教授ならびに、多くの示唆にとんだ御助言・御教示を頂いた駒込病院皮膚科部長北郷修先生、結核研究所第二研究部長青木正和先生に深謝致します。また御協力を頂きました本学第2内科学教室の諸先生に感謝致します。

本研究の第1報、第2報の要旨は、第54回日本結核病学会総会において発表した。

文 献

- 1) 島尾忠男: 肺結核, 最新医学, 36: 2120, 1981.
- 2) 石橋純子他: 肺結核患者における免疫皮膚反応に関する研究 第1報 4反応—PPD 反応, DNCB 反応, PHA 反応, Candida 反応—の比較検討, 結核, 57: 585, 1982.
- 3) v. Pirquet, V. C.: Allergie, Muench. Med. Wschr. No. 30, 1457, 1906.
- 4) v. Hayek, H.: Die praktische Bedeutung der Immunität für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose. Ergebnisse der Hygiene. III, 113, 1919.
- 5) Wedroff, N. S. & Dolgoff, A. P.: Über die spezifische Sensibilität der Haut einfachen chemischen Stoffen gegenüber: Arch. Derm. Syph. (Berl) 171: 647, 1935.
- 6) 田久保浩: DNCB 反応について, 臨皮, 24: 1166, 1970.
- 7) 北郷修他: 予防接種とアトピー性皮膚炎, 小児科診療, 36: 546, 1973.
- 8) Gorodezky, C.: Dinitrochlorobenzen sensitization in tuberculosis. Presented at the International course at the WHO Immunology Research and Training Center on, Immunology of Infectious diseases, 'held at Lausanne, 2-20 September 1974. (文献 9) より引用)
- 9) Malaviya, A. N. et al.: Factors of delayed hypersensitivity in pulmonary tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis., 112: 49, 1975.
- 10) Zeitz, S. J. et al.: Humoral and cellular immunity in the anergic tuberculosis patient., J. Allergy Clin. Immunol. 53: 20, 1974.
- 11) Holmes, E. C. and Golub, S. H.: Immunologic defects in lung cancer patients. J. Thorac. Cardiovas. Surg., 71: 161, 1976.
- 12) 丹羽勲負: DNCB 感作試験についての再検討会, 日内会誌, 67: 1173, 1978.
- 13) 北郷 修: リンパ球検査, 皮膚反応, 臨床検査, 23: 1123, 1979.
- 14) 酒井秀造: 肺癌患者における細胞性免疫能の検討—臨床病期, 治療, 予後との関係について, 肺癌, 20: 251, 1980.
- 15) 藤井昌史他: 肺結核患者の遅延型皮膚反応, 結核, 54: 281, 1979.
- 16) 河合 健: RFP の作用動態—副作用の面から, 結核, 54: 578, 1979.
- 17) 志摩 清: 肺結核病巣における Macrophages の機能と Kinetics. 結核, 48: 375, 1973.
- 18) 島尾忠男: 結核. 新臨床内科学 (阿部正和他編集) 医学書院, 東京, 1976. 77頁
- 19) 青木正和: わが国における結核の感染, 進展の最近の様相, 結核, 54: 527, 1979.
- 20) Malaviya, A. N. et al.: Dinitrochlorobenzene contact sensitization in pulmonary tuberculosis. Clin. Exp. Immunol., 22: 399, 1975.
- 21) 志摩清他: 肺結核患者における免疫グロブリンの動態に関する研究, 結核, 51: 337, 1976.