

原 著

粟粒結核症における血清 ACE 活性の上昇

安 部 康 治・水 城 まさみ・津 田 富 康
杉 崎 勝 教・吉 松 哲 之

大分医科大学第3内科

受付 昭和 60 年 7 月 31 日

ELEVATED SERUM ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN MILIARY TUBERCULOSIS

Yasuharu ABE*, Masami MIZUKI, Tomiyasu TSUDA, Katsunori SUGISAKI and Tetsuyuki YOSIMATSU

(Received for publication July 31, 1985)

Serum angiotensin-converting enzyme (S-ACE) was measured in twenty five patients with pulmonary tuberculosis (four: miliary tuberculosis, twenty one: non-miliary tuberculosis) and in twenty five healthy subjects. S-ACE was determined by fluorimetric assay (modified Lieberman method).

The mean value of S-ACE in normal controls was $27.5 \pm 6.3 \mu\text{m}/\text{ml}$ with range 21.0 to $34.0 \mu\text{m}/\text{ml}$. Four patients with miliary tuberculosis had elevated levels of S-ACE (mean 49.6 ± 9.4 , range 39.9 to 65.7). On the other hand, twenty one patients with non-miliary tuberculosis had normal ACE levels (mean 28.3 ± 10.2 , range 14.1 to 52.1). According to the chest X-ray (Gakkai classification), eleven patients with extensive bilateral tuberculosis showed higher ACE levels (mean 36.2 ± 14.8 , range 14.1 to 48.3) than those of twelve patients with unilateral tuberculosis (mean 28.7 ± 10.3 , range 11.9 to 52.1), but there was no significant difference between both groups. There was also no significance between the S-ACE levels and arterial Po_2 levels and excretion of acid fast bacilli.

It is concluded that the S-ACE is elevated in miliary tuberculosis but normal in non-miliary tuberculosis. The elevation of S-ACE level in miliary tuberculosis may be due to the systemic activation of the reticuloendothelial system.

Key words: Miliary tuberculosis, Pulmonary tuberculosis, Angiotensin-converting enzyme (ACE), Granulomatous disease, Epithelioid cell

キーワード: 粟粒結核, 肺結核症, アンギオテンシン変換酵素, 肉芽腫性疾患, 類上皮細胞

はじめに

血清 ACE 活性 (以後 S-ACE と略す) は多くの肉芽腫性疾患^{1) 2)} で上昇していることが報告されているが

肺結核症での上昇は Thomas³⁾ ら, Rohatgi⁴⁾ の報告以外認められず, ことに本邦ではまだその報告をみない。一方, 組織 ACE 活性 (以後 T-ACE と略す) は Substrate film 法⁵⁾ を用い, リンパ節結核の病巣で証明

* From the Third Department of Medicine, Medical College of Oita, 1506, Hazama, Oita 879-56 Japan.

し、既に報告した。また肺結核症の治療前後における S-ACE の変化をみた報告⁶⁾では治療後は治療前に比し、ACE 活性が低下し、治療前が少し高い傾向にあったことを推測させている。以上肺結核症では一般に S-ACE 活性は正常値の範囲内にあるが、サ症と異なり結核の類上皮細胞が必ずしも ACE 産生をしていないということではないように考えられる。そこでもう一度肺結核症を粟粒結核症と非粟粒結核症に分け、その S-ACE を測定し 2, 3 の興味ある結果を得たので報告する。

対象および方法

対 象

昭和58年から60年までに当科および大分県立三重病院に入院した25名の肺結核患者を使用した。性別は男性17名、女性8名で年齢は24歳から90歳にわたっていた。また、25名の患者のうち、4名が粟粒結核患者で、排菌者は13名であった。なお、S-ACE 活性の上昇を来す可能性のある糖尿病、肝炎、肝硬変、甲状腺機能亢進症などの合併した患者は除外した。また、対照としては健康者25名を使用した。

方 法

この研究では、全員入院直後の早朝空腹時に安静臥床位にて採血および血液ガスを測定した。血清 ACE の測定は Lieberman, et al. の変法に従い測定した。また、血液ガスの分析は Radiometer 社製の ABL-3 を使用し測定した。また、得られた値の有意差は unpaired difference student-t-test にて行なった。

結 果

血清 ACE 値と粟粒結核

血清 ACE 値は健康者で 27.2 ± 6.3 (N=25) 全肺結核患者で $33.2 \pm 14.0 \mu\text{m/l}$ (N=25) と殆んど差を示さなかったが、肺結核患者を、粟粒結核患者と非粟粒結核患者とに分けて測定すると (Fig. 1), 粟粒結核患者 $49.6 \pm 9.4 \mu\text{m/l}$ (N=4), 非粟粒結核患者 $28.3 \pm 10.2 \mu\text{m/l}$ (N=21) と $P < 0.001$ で、粟粒結核で有意に血清 ACE 値が高かった。

血清 ACE 値と動脈酸素分圧 (Fig. 2)

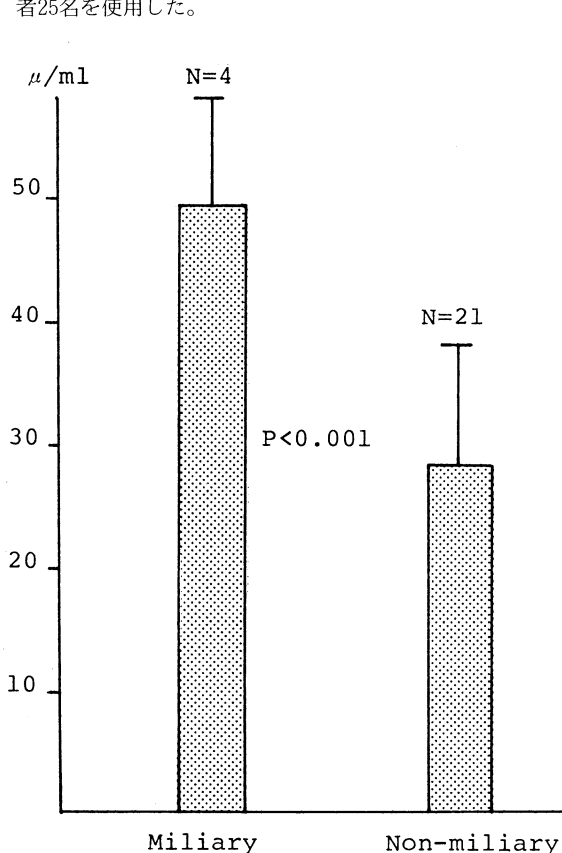


Fig. 1. Serum ACE levels in patients with miliary and non-miliary tuberculosis.

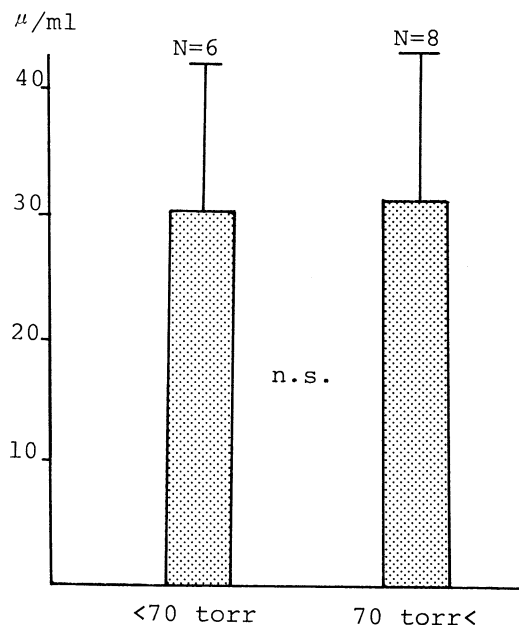


Fig. 2. Serum ACE and arterial Po₂.

一応 Pao₂ が 70 torr 以下と以上に分けて分析してみたが、70 torr 以下の患者 30.4 ± 12.3 (N=6) 70 torr 以上の患者 31.9 ± 12.0 (N=8) と有意の差を認めなかった。

血清 ACE 値と肺結核の拡がり (Fig. 3)

学会分類にて一側肺を越えないものと越えるものとに分けて分析してみた。

一側肺を越えないもの 28.7 ± 10.3 (N=12), 一側肺

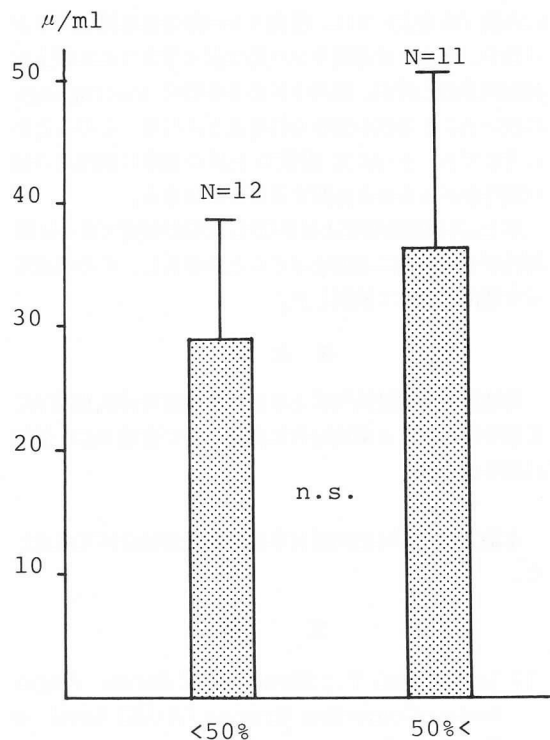


Fig. 3. Serum ACE and extension of lesion on chest X-ray.

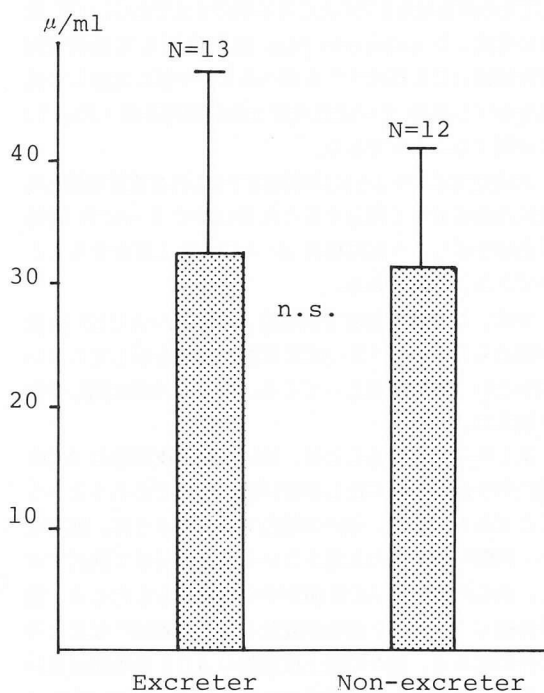


Fig. 4. Serum ACE and excretion of acid fast bacilli.

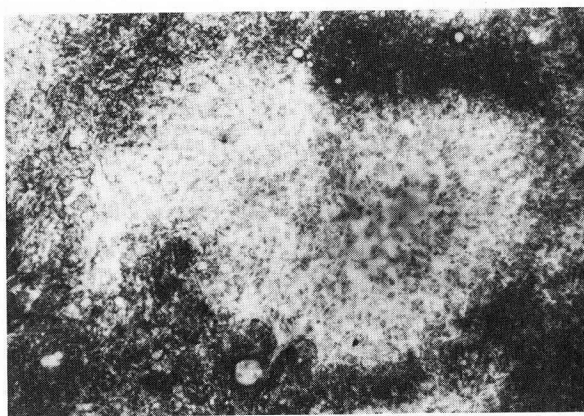


Fig. 5. Tuberculous lymph node.

Young epithelioid cell granuloma near large central caseation showed marked ACE activity but weak activity in central necrosis.

を越えるもの 36.2 ± 14.8 ($N=11$) とやや一側肺を越えるものに S-ACE 値が高い傾向が認められた。しかし、特に有意の差は認められなかった。

血清 ACE 値と排菌の有無 (Fig. 4)

排菌者 ($N=13$) は $32.6 \pm 15.0 \mu\text{ml}$ で排菌なしの者 ($N=12$) 31.3 ± 9.7 と特に有意の差を認めなかつ

た。

考 案

S-ACE 活性がサ症をはじめとする肉芽腫性疾患で上昇し、その源の 1 つとして類上皮細胞が明らかにされてきた。しかし、一方で肺結核症はその病変が類上皮細胞

肉芽腫であるのに、S-ACE は一般に上昇しない。そしてその理由は今までのところ不明のままである。一方、我々が考案した substrate film 法を使用して結核性病変の組織 ACE 活性^{7) 8)}を調べると、サ症に比較して低値を示すものの、その活性を類上皮細胞肉芽腫 (Fig. 5) に証明することができる。

本研究で示したように肺結核症でもこれを粟粒結核と非粟粒結核に分けて検討すると有意の差で S-ACE 活性は高値を示し、サ症同様に S-ACE を上昇させることができるという理解される。

では、なぜ肺結核症では組織 ACE (T-ACE) 活性が認められるのに⁷⁾ S-ACE 活性が高値を示してこないのかという疑問が起ってくる。以下この点に関し考察を加えた。

第1に考えられることは、結核の類上皮細胞の ACE 活性がサ症のそれに比し非常に低いためであろうということである。また、今回の報告で示したように、肺病変が一側肺を越すものと越さないものとに分けて検討すると、前者において ACE 値がやや高値を示したと、治療前後で S-ACE 活性が変化したとの報告⁶⁾などと考え合わせると、個々の類上皮細胞の ACE 産生能は低いものの、総和としては軽度ではあるが S-ACE 活性の上昇に寄与していると考えられることができる。

第2には肺結核症における X 線学的拡がりは病変の拡がりを表現しているとしても類上皮細胞肉芽腫の量、言いかえると ACE 産生能をもった類上皮細胞の拡がりを表現しているわけではないという考え方である。即ち、結核病巣には大きな乾酪性壊死巣が多数認められ、肉芽腫を形成している類上皮細胞は短い life span で一生を終えているものと推測される。

第3に考えられることは、結核の類上皮細胞は ACE 産生能が短いのではないということである。それを証明しているものとして、前項で書いたように、life span が短く壊死の傾向が強いこと、また我々⁸⁾が動物実験で adjuvant 肺炎と BCG 肺炎を作り観察した結果では、BCG 肺炎で、S-ACE は短い期間のみ上昇したことからも想像することができる。

第4には肺結核症では全身の網内系賦活作用がないか非常に弱いのではないということである。言いかえると S-ACE の上昇が認められるサ症や粟粒結核はその病変が全身に拡がっており、網内系全般が強く賦活されており、それが S-ACE 活性の上昇と強く関わっているのではないかと考えられる。

それでは、網内系から ACE が分泌されているかという問題が起ってくるが、我々が調べた adjuvant 肺肉芽腫

の実験 (未発表) では、所属リンパ節である胸腔内リンパ節や、脾または遠隔リンパ節などに形成された類上皮細胞肉芽腫と脾洞、髄洞中にある多数の macrophage に強い ACE 活性が認められるようになる。このことから考えても、S-ACE 活性の上昇の機序に網内系の強い関与があるものと推測することができる。

以上、非粟粒結核症とは異なり、粟粒結核症で S-ACE 活性がサ症同様に高値を示すことを報告し、その相違を示す理由について検討した。

ま と め

肺結核症を粟粒結核症と非粟粒結核症に分け、血清 ACE 値を検討すると粟粒結核に有意の差で血清 ACE 値の高値を認めた。

本論文の一部は第60回日本結核病学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Lieberman, T.: Elevation of Serum Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Level in Sarcoidosis, *Am J Med*, 59: 565, 1975.
- 2) Gronhagen-Riska, C., et al.: Angiotensin-Converting Enzyme and Lysozyme in Sili-cosis and Asbestosis, *Scand J Respir Dis*, 59: 228, 1978.
- 3) Thomas, A. V., et al.: Elevated Serum Angiotensin-Converting-Enzyme in Miliary Tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 119: 83, 1979.
- 4) Rohatgi, P. K.: Serum Angiotensin Converting Enzyme in Pulmonary disease, *Lung*, 160: 287, 1982.
- 5) 鬼塚 徹他: Substrate film 法を使用してのサルコイド-ジス肉芽腫におけるアンギオテンシン変換酵素の局在, *日胸疾会誌*, 22: 255-259, 1984.
- 6) Harving, H. and Romer, F. K.: Changes of S-Angiotensin-Converting Enzyme (SACE) During Antituberculous Chemotherapy, *Lung*, 161: 307, 1983.
- 7) 吉松哲之他: サ症と頸部リンパ節結核の病巣リンパ節の ACE の局在, *結核*, 59: 255-256, 1984.
- 8) 吉松哲之他: 実験的肺肉芽腫におけるアンギオテンシン転換酵素の局在と経時的推移—Substrate film 法による新しい試み—, *結核*, 59: 27-31, 1984.