

第 63 回総会特別講演

結核症における呼吸機能障害の発生と対策

芳 賀 敏 彦

国立療養所東京病院院長

受付 昭和 64 年 1 月 4 日

The 63rd Annual Meeting Special Lecture

DEVELOPMENT AND TREATMENT OF RESPIRATORY FAILURE
DUE TO TUBERCULOSIS

Toshihiko HAGA *

(Received for publication January 4, 1989)

Though the incidence, prevalence, and mortality of tuberculosis have decreased so quickly in last thirty years in Japan, we still have many persons suffering from so called tuberculosis sequelae who complain pulmonary symptoms, particularly respiratory failure. As I have been studying this problems for last many years as a part of tuberculosis treatment, I would like to summarize the present status of the problem.

- 1) Acute respiratory failure is observed in DIC followed by milliary tuberculosis and in far advanced cases.
- 2) Chronic respiratory failure is common in pulmonary tuberculosis sequelae. Sexual ratio, male to female is three to two and average age is 60.5. It is quite reasonable that advanced restrictive failure, %VC less than 40% , occurs in 70% of all cases, but obstructive disturbance, FEV_{1.0} % less than 55%, was also observed in 40% of cases. It is still not so clear why tuberculosis sequelae shows obstructive ventilatory failure, but the response to obstruction with the administration of β -stimulant is observed. Advanced hypoxemia, PaO₂ less than 50 Torr, is observed in 30% and hypercapnea is observed in 70% of total cases. Clinical right heart disturbance is observed in 80% of cases.
- 3) Based on to calculation from the number of interval organ failure and questionnaire to hospitals, the number of persons suffering from respiratory failure is estimated at 20 per 100,000. and it is presumed that the prevalence of respiratory failure will begin to decrease in two to five years later.
- 4) Pulmonary hypertension, mPA 28.8mmHg, and higher PVR, 402, are observed in 90 catheterized cases. α -NA Peptide in serum and ACT, RVET by echocardiogram are well related to the value of mPA.
- 5) Average accumulated survival rate is 50% after three years, and it related closely with PaO₂.
- 6) Long term oxygen therapy is the most reasonable and practical treatment for not only to increase the life span but also to improve QOL of the patient. Exercise training is

* From the Tokyo National Chest Hospital, 3-1-1 Takeoka, Kiyose, Tokyo 204 Japan.

also effective. Almitrine (clinical trial base in Japan), Doxopram and other drugs are effective to recover hypoxemia and to improve pulmonary hypertension. Home mechanical ventilation just started in Japan, and two cases for tuberculosis sequelae are reported. In persons suffering from respiratory failure, special consideration should be made on the treatment of complications, for example abdominal surgery.

- 7) Social measures, for example, residence with sheltered workshop and vocational training center are quite important to care the respiratory failure due to tuberculosis sequelae. Profile and follow up study of the residence and the training center are reported. The writer thanks Tuberculosis Research Committee (Ryoken), and Cooperative Study Unit of Respiratory Failure of National Sanatoria in Japan for the permission to use their data, and also thanks Dr. K. Machida, Dr. Y. Kawabe, Dr. N. Nagayama, Dr. Y. Ohtuka, for their cooperation in this studies.

Key words : Tuberculosis sequelae, Respiratory failure, Pulmonary Hypertension, Long term (home) oxygen therapy, Cor pulmonare, Residence with sheltered workshop

キーワード : 結核後遺症, 呼吸障害 (不全), 肺高血圧症, 長期 (在宅) 酸素療法, 肺生心, 収容授産施設

はじめに

わが国の結核も、ここ2、3年の新発生減少の鈍化、感染性新発生の増加ということもあり、感染症としての結核も見直される必然性があるが、かつて300万とも500万ともいわれた結核患者をかかえていたわが国では、それらの人々の加齢と相俟って、それらの病状や治療手段による後遺症なかならず呼吸障害の問題は大きく、現在のわが国の結核対策のもう一つの柱となっている。そこで、この避けて通れない問題について述べる。

呼吸障害

呼吸という人間の生存上欠くべからざる機能の障害について、呼吸を中心に障害とのかかわりあいから考えてみる。WHOは今までの国際疾病分類と並行して国際障害分類を発表し、わが国でもすでにその訳は完成されている。WHOの障害の考え方は、3段階に分かれている。すなわち第1は機能不全で生体(人体)の特殊な臓器単位の機能障害(不全)を表し、ここでは当然呼吸を司る肺の病変による呼吸機能の障害となり、それを表すものとしては、まず換気機能として肺活量、1秒量、1秒率、フローボリュームカーブ (\dot{V}_{50} , \dot{V}_{25} , $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ およびその身長比)が日常の簡単な機能で測定できる。また呼吸機能の一応の最終結果とみられる血液ガス分圧値もこれに入る。第2は能力障害(不全)とした患者を一個人としての生理的機能をみるもので主として移動動作に代表されている。この評価にはADL、またはPS分類が用いられる。第3は、1人の人間の家庭、就学、就

業等の生活を含めた全人的なものである。しかし、最近これらをさらに総合したものとしてのQOL (Quality of Life)、生存の質の考え方が出てきた。

さて、これを呼吸の特性を生かして定義したものは古く1969年故笹本浩先生のものがある。すなわち「動脈血酸素飽和度および炭酸ガス分圧、あるいはそのいずれかが正常範囲を逸脱しており異常な値を示し、それがために正常な機能を営み得ないもの」とされている。しかし、これはあくまで定義、概念であって、患者を目の前にしてこの患者が呼吸障害であるかどうかの診断には役立たない。それで当然呼吸障害の診断基準が必要となる。厚生省の特定疾患調査研究班は診断テーマとして呼吸障害(ここまではなんとなく障害という言葉を使ったが、厚生省研究班の名前および診断基準の作製より以後呼吸不全にする)の研究班を作り、その中でまず診断基準を作り、これを基に研究が展開されていった。

この診断基準とは「室内空気吸入時の動脈血酸素分圧が60 Torr以下となる呼吸障害、またはそれに相当する呼吸障害を呈する異常状態を呼吸不全と診断する」である。また動脈血炭酸ガス分圧が異常な高値を呈するものと然らざるものとに分類する。今後の発表もおおむねこの基準に従っていく。

歴史的背景

結核患者が呼吸障害を示すことは多くの小説や随筆の記載の中に出てくるが、驚くべきことには1579~1657年のWilliam Harveyの講義の中に、実は現在の呼吸障害の一部として起こる肺性心についての記載があるこ

表1 肺結核と呼吸障害の歴史

| | |
|--------|---|
| 昭和14年 | 吉村英一：(滋賀比良園) 血液ガス測定 山内美義：(京都宇多野) PO_2 不変，一部上昇 |
| 18年 | 古賀 努：(日立病院) 肺呼吸機能検査，VC，MBC，V， VO_2 |
| 28年 | 佐藤源彦：高度運動負荷，無処理 RMR 2.5 30分可，成形悪い |
| 30年 | 原沢道美，吉田精一：老年者結核，青年に比し息切れ，心悸亢進 植村，千葉，長沢：遠隔成績1名死亡，呼吸不全 |
| 31年 | 笹本 浩：換気指数と作業能力 (この頃より米国から紹介の肺機能が普及) 竹内惣二，%VC 65以下，換気指数50以下，肋膜病変 |
| 35年 | Comroe 著 肺出版 |
| 31~36年 | 長沢，古賀，芳賀：肺結核手術後の理学療法 |
| 37年 | シンポジウム「肺結核における肺機能低下」 |
| 37年 | 血液ガス PaO_2 ， $Paco_2$ の電極による測定開始 |
| 40年 | 塩沢：(パネルの中で低肺機能側の病態生理学的変化) |
| 42年 | 加納保之：「肺結核症の社会復帰における呼吸機能障害」 |
| 44年 | 療研「肺結核側の肺機能障害」 |
| 45年 | 中島，植村：「回復者10年の調査」%VC 換気指数と就業シンポジウム |
| 46年 | 芳賀：「結核死亡率の減少」IRCU，IPPB， O_2 吸入 |
| 48年 | 芳賀：在宅 O_2 第一報 (TB 後遺症) |
| 49年 | 佐々木：悪化は年齢や労働でなく肺機能低下とした |
| 53年 | 難病呼吸不全 |
| 58年 | 芳賀：肺結核と心肺機能障害 (結核) |
| 60年 | 在宅酸素療法健保適応 |
| 62年 | 芳賀：肺結核後遺症としての呼吸循環不全 (シンポジウム) |

とである。すなわち“心は Galen (130~139) が推測したように，phtthisis (結核) においても消耗されておらず，肺がいつも消耗状態であっても，心は反対に succulent (液体の多い)，fleshy (肥大) である”と記している。すなわちこの時点で肺が広範に侵された結核患者では，心内は succulent (血液が貯留し右心内圧上昇) であり fleshy (肺性心の特性である右室壁の肥大) を示している。

さて，わが国におけるこの方面の研究をながめてみると，表1のごとく昭和14年にはおそらく大変な苦勞をして行われた血液ガス測定の記録がある。昭和18年に肺結核患者に対する呼吸機能障害 (VC，MBC， \dot{V} ， $\dot{V}O_2$) の発表がある。終戦後は運動負荷に対する反応，老人結核の機能等があり，昭和30年代前半にこの頃米国留学より帰った笹本を中心とする呼吸機能検査が Comroe の教科書の翻訳とともにわが国の呼吸障害の基礎として普及した。そして昭和37年には結核病学会で「肺結核における肺機能低下」のシンポジウムが開かれ，次いで40年，42年，44年，45年，引き続き結核の対

策としての社会復帰ともからませながら，多くの発表がなされた。

一方，昭和30年は「肺の理学療法」という新しい治療方法が，これまた欧米留学の諸氏により紹介され，また当時在日の米軍病院の理学療法士 (PT) の応援を求め，主として肺結核に対する外科療法の合併症防止，呼吸機能維持に用いられ今日に及んでいる。そしてこれら結核患者の呼吸障害者は長期の酸素吸入で生存が長びくことが分かり入院より在宅へとなり，現在の在宅酸素療法のはしりが昭和48年著者によりリハビリテーション医学会で初めて報告された。昭和53年には厚生省もこの問題を探り上げ呼吸不全そのものを研究対象とした研究班を創り今日に及んでいる。また著者はコッホ生誕100年記念号に「肺結核と心肺機能障害」を掲載し，昭和62年には「肺結核後遺症としての呼吸循環不全」のシンポジウムを司会し，また，第63回学会総会で特別講演を行う名誉を得た。

こうして診断，治療，対策を通じ結核症における呼吸障害は，なお大きな問題である。

急性呼吸不全

著者は、かつて本誌の論文の一部に肺結核におけるARDSについて述べたので、今回は肺結核特に粟粒結核におけるDICについて述べる。ここに1例を示す。血小板 6.8 万/ mm^3 , FDP 66 , 血沈1時間値 3 mmで PaO_2 は空気吸入下 52.6 Torr, PaCO_2 23.6 Torrと著しい低酸素血症と低炭酸ガス血症を示した。35% O_2 吸入で PaO_2 は 77 Torrとなったが、Shunt率は22.3%であった。他のもう1例で経過をみると、空気吸入で PaO_2 31.9 Torrが同日40% O_2 吸入下でもなお 42.7 Torrに止った。それから4日後は 3 l O_2 吸入下 PaO_2 72.4 Torrに改善し、20日後には空気吸入下で 60.2 Torrとなった。私どもの所では、過去10年間で21例の粟粒結核をみたが、うち4例にDICを、またそのうち3例に急性呼吸不全を認めた。このほか発病時Far advancedの例で PaO_2 低下の著しい例もあり、また最近初回治療初期に急性呼吸不全でベンチレーター使用必要となった例を報告している。一般に肺結核における呼吸不全は慢性に経過したものに限られると思われているが、このようなARDS, DICを含む急性呼吸不全例も少なくはないことに注目すべきである。

慢性呼吸不全

急性呼吸不全例に比し数の上で圧倒的に多いのは慢性呼吸不全であり、しかも、もはや感染症としての結核の治療は必要ないのに呼吸機能低下が臨床的問題となる、いわゆる結核後遺症が多い。その実態を結核療法研究会が昭和61年2月28日の入院患者、同年2月1日～28日間の外来患者につき調査した成績と、国立療養所呼吸不全研究会が昭和61年度に新たに発生した呼吸不全を調査したものとを比較しながら、わが国の結核後遺症による呼吸不全の実態を少し見てみたい。以後、結核療法研究会を療研、国立療養所呼吸不全研究会を国療と略記する。

1. 性・年齢

性別をみると、療研では入院は男248, 女132で、外来は男138, 女60で、おおよそ男女比は2:1である。国療の例では男100, 女62で、男女比はほぼ3:2である。年齢をみると、療研では入院・外来とも60歳代にピークがあり、60歳以上が入院で380中239(62.9%)であり、外来では198中126(63.6%)で3分の2は60歳以上である。入院・外来合計の平均年齢は63.06歳である。国療では平均年齢でのみみているが、 64.0 ± 9.1 歳である。

2. 息切れ

息切れの程度をHugh Jonesの分類でみると、療研では入院で29.6%がVでほぼ寝たきりであるが、外来

表2 息 切 れ (H. J)

国療：後遺症 療研：結核治療なし

| 息切れ | 国療 | 療 研 | | |
|-----|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | | 入 院 | 外 来 | 計 |
| I | 0 | 0 | 0 | 0 |
| II | 11 (7.0) | 4 (1.1) | 5 (2.7) | 9 (1.6) |
| III | 48 (30.4) | 74 (19.9) | 75 (40.8) | 149 (26.8) |
| VI | 65 (41.1) | 183 (49.3) | 88 (47.8) | 271 (48.8) |
| V | 34 (21.5) | 110 (29.6) | 16 (8.7) | 126 (22.7) |
| 計 | 158 (100) | 371 (100) | 184 (100) | 555 (100) |

表3

| | 国療 | 療 研 | | | |
|-------------------------|-----|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 入 院 | 外 来 | 計 | |
| % | ~40 | 53 (52.0) | 178 (73.0) | 120 (69.4) | 298 (71.5) |
| | ~60 | 35 (34.3) | 52 (21.3) | 43 (24.9) | 95 (22.8) |
| | ~80 | 10 (9.8) | 11 (4.5) | 8 (4.6) | 19 (4.6) |
| | 81~ | 4 (3.9) | 3 (1.2) | 2 (1.2) | 5 (1.2) |
| | 計 | 102 (100) | 244 (100) | 173 (100) | 417 (100) |
| F E V 1.0 % | ~55 | 33 (32.7) | 99 (40.4) | 69 (39.7) | 168 (40.1) |
| | ~70 | 29 (28.7) | 61 (24.9) | 52 (29.9) | 113 (27.0) |
| | 71~ | 39 (38.6) | 85 (34.7) | 53 (30.5) | 138 (32.9) |
| | 計 | 101 (100) | 245 (100) | 174 (100) | 419 (100) |

では8.7%であり、IVは入院で49.3%, 外来で47.8%で、入院例に息切れが重度の例が多く、やはり入院せねばならない理由となっている。国療のでもIVとV合わせると62.6%とやはり息切れは重大な症状である(表2)。

3. 換気機能

%VCは療研では入院、外来とも40%以下が70%近くあり、60%以下をとると90%以上となる。国療では40%以下は52%とやや少ないが、やはり60%以下をとると90%近くなる。結核病変が肺内、肋膜、また胸部手術例に多いことより当然と思われ、またその程度が著しい。

FEV_{1.0}%は、療研では入院・外来とも高度の閉塞を

表4

| | Torr | 国療 | 療 研 | | |
|------------------|-------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | | | 入 院 | 外 来 | 計 |
| PaO ₂ | ~40 | 29 (17.9) | 74 | 38 | 112 |
| | ~50 | 34 (21.0) | (30.8) | (20.4) | (26.3) |
| | ~60 | 60 (37.0) | 89 (37.1) | 66 (35.5) | 155 (36.4) |
| | ~70 | 39 (24.1) | 70 (29.2) | 71 (38.2) | 141 (33.1) |
| | 71~ | 0 (0) | 7 (2.9) | 11 (5.9) | 18 (4.2) |
| | 計 | 162 (100) | 240 (100) | 186 (100) | 426 (100) |
| | \bar{x} | 53.3 | 54.6 | 58.2 | |
| | Paco ₂ | ~34 | 3 (1.9) | 4 (1.7) | 4 (2.2) |
| ~45 | | 46 (28.6) | 49 (20.4) | 50 (27.0) | 99 (23.3) |
| ~60 | | 87 (54.0) | 146 (60.8) | 109 (58.9) | 255 (60.0) |
| 61~ | | 25 (15.5) | 41 (17.1) | 22 (11.9) | 63 (14.8) |
| 計 | | 161 (100) | 240 (100) | 185 (100) | 425 (100) |
| \bar{x} | | 50.7 | 51.4 | 49.0 | |

示す55%以下が約40%にみられ、70%以下の異常値を示すのが65~70%である。国療の方はこれよりやや軽度で55%以下は33%に過ぎない。しかし70%以下の異常値は60%に及ぶ。このことは本来の結核病巣の局在を考えると説明しにくい点があるが、かつて私は、本学会のシンポジウムでこの点の一部を究明したし、また少し今回新たなデータも加えたので、後にくわしく述べる(表3)。

3. 血液ガス

呼吸不全の定義、診断基準に血液ガスの変化、特に低酸素血症があるから当然この変化は著しい。PaO₂(空気吸入下)は療研では入院では50 Torr以下が約30%、60 Torr以下の呼吸不全が68%、準呼吸不全までとると全例近くである。外来では50 Torr以下は20%に過ぎない。60 Torr以下は56%であり、残りは準呼吸不全である。国療は50 Torr以下が39%と療研よりやや多く、60 Torr以下は77%である(表4)。

Paco₂は、療研の入院では45 Torr以上が78%あり、うち61 Torr以上が17.1%ある。外来では45 Torr以上は70.8%で、うち11.9%が61 Torr以上である。国療では45 Torr以上が69.5%あり、うち61 Torr以上が15.5%である。すなわちかなりの割合に低酸素症の

表5 右心負荷

国療:後遺症 療研:結核治療なし

| | | 国療 | 療 研 | | |
|------------------------|---|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | | | 入 院 | 外 来 | 計 |
| 右心負荷 | 有 | | 281 (76.6) | 153 (78.5) | 434 (77.2) |
| | 無 | | 86 (23.4) | 42 (21.5) | 128 (22.8) |
| | 計 | | 367 (100) | 195 (100) | 562 (100) |
| WHO規準 | | 31 (19.1) | | | |
| P _{II} 0.2 mV | | 86 (53.1) | | | |

表6 手術の影響

国療:後遺症 療研:結核治療なし

| | 国療 | 療 研 | | |
|-----|----------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 入 院 | 外 来 | 計 |
| 無 | 101 (62.3) | 220 (59.3) | 87 (44.6) | 307 (54.2) |
| 有 | 61 (37.7) | 151 (40.7) | 108 (55.4) | 259 (45.8) |
| 成形 | × 47 (29.0) | 98 (26.4) | 73 (37.4) | 171 (30.2) |
| 切除 | × 20 (12.3) | 23 (6.2) | 17 (8.7) | 40 (7.1) |
| その他 | | 30 (8.1) | 18 (9.2) | 48 (8.5) |

× 重複あり

みならず高酸素ガス血症のあることが分かる(表4)。さらに高度の高炭酸ガス血症(Paco₂ 80 Torr以上)が安定期に稀でなく見られるので、私どもの病院で経験したのを示す、13例で男9、女3、年齢は平均62.6歳、VCは平均708 ml、%VCは23.3%、FEV_{1.0}は427 ml、FEV_{1.0}%は67.6%である。室内空気吸入時Paco₂の平均は82.6 Torrであり、この時のPaO₂は38.4 TorrでありpHは7.37と正常範囲内である。酸素吸入によりPaO₂は71.0 Torrと必要量まで上昇するが、Paco₂も約10 Torr上昇し92.3 Torrとなり、pHは7.32と降下する。Paco₂の上昇はHolden効果による。しかし、臨床的に傾眠に落ち入ることなく安定して日常生活ができています。

4. 右心負荷

臨床的に認められた右心負荷は、療研の入院例では76.6%に、外来で78.5%にみられている。国療のはWHO規準の肺性心は19.1%にみられているが、P_{II}0.2 mV以上をとると53.1%にみられた。いずれにし

表7 全国推定数

| 報告者 | サンプル | 積算根拠 | 人口10万対 | 全国推定数 |
|-----|---------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|
| 芳賀 | 厚生省 身障者調査 | 昭和62年2月 呼吸障害42,000 結核40% | 10万:14 10万:46 (手帖所有率30%) | 16,800 56,000 |
| 芳賀 | 国療呼吸不全 研究会 | 年間新発生220 年間死亡20% 10年積算 | 10万:6 (入院例のみ) | 7,000 |
| 三輪 | 名古屋市 身障者調査 | 昭和60年 結核64% | 10万:26 | 31,200 |
| 三輪 | 愛知県 | 209病院アンケート 結核45.4% | 10万:38 (全呼吸不全) 10万:17.3 | 20,700 |
| 木村 | 大阪府 | 府下病院アンケート 含準呼吸不全 結核32.1% | 10万:76.1 10万:23.7 | 28,000 |

でも臨床的に肺結核による呼吸障害には肺性心、右心負荷、右心不全は切り離せない障害なので、後で少し詳しく述べる(表5)。

5. 手術の影響

療研では入院の40%、外来の55%が、かつて胸部の手術を受けており、その中で肺切除が約4分の1である。国療では37.7%が手術を受けており、こちらは肺切除が約3分の1である。手術の前から行なわれていた人工気胸は療研のデータしかないが入院で22.5%、外来で15.5%が受けている(表6)。

全国推定数と将来数

さて問題は、このような肺結核に起因する呼吸不全が全国で何人いるかである。完全な無作為抽出による実態調査はない。一つは身体障害(内部障害)として呼吸障害を持っている人は昭和62年42,000人、この中で結核起因は40%(他は多く閉塞性肺疾患または肺線維症)とすると約16,800人、しかし手帳の所有率は30%なので、これを考慮すると56,000人、人口10万:46となる。同じく三輪が名古屋市の身障者調査から出したのは

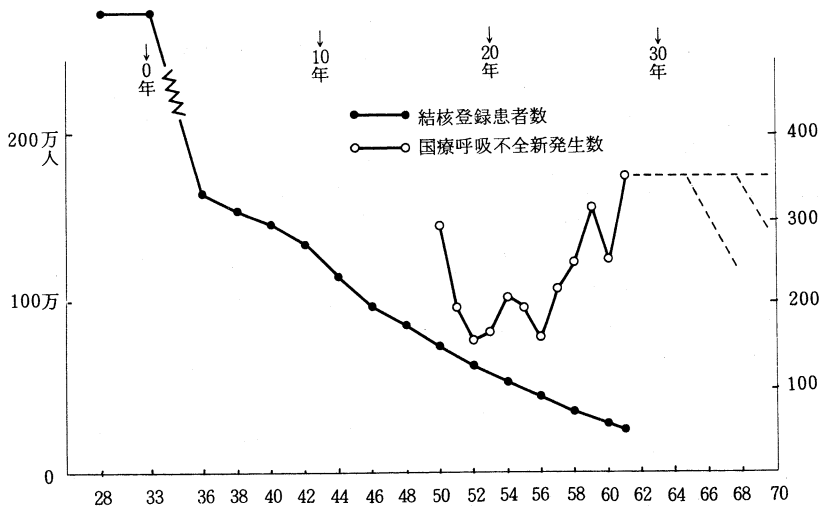


図1

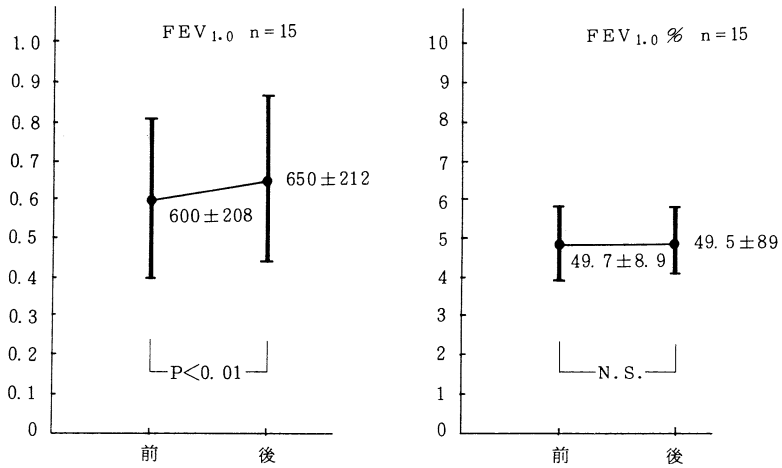


図2 肺結核後遺症閉塞例 (FEV_{1.0}% 70以下) の気管支拡張に対する反応 (川辺)

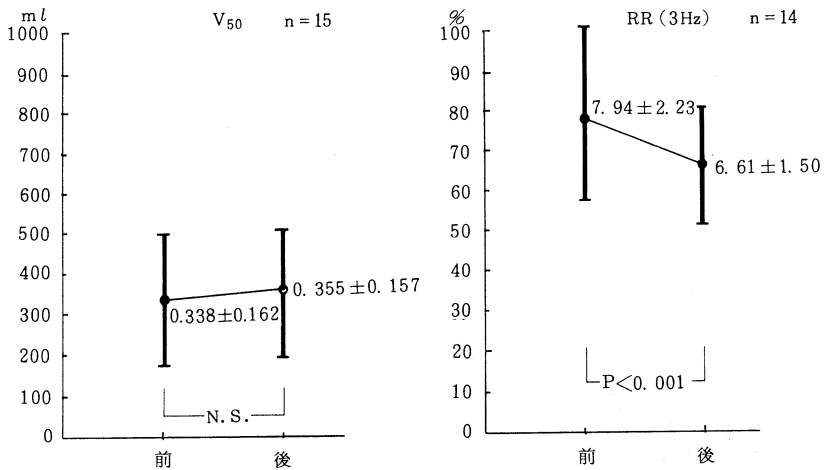


図3 肺結核後遺症閉塞例 (FEV_{1.0}% 70以下) の気管支拡張前に対する反応 (川辺)

人口10万:26。また同じく三輪の愛知県の病院アンケートより結核起因呼吸不全は人口10万:17。また木村の大阪府における病院調査では10万:23.7となっている。このほか沖縄の調査で人口10万:16等の報告もあり、これらを見るとそんなに大きなへだたりはなく、だいたい人口10万:20前後、すなわち24,000人前後ではないかと思われる(表7)。

問題は、このような状態がいつまで続くかである。国療の研究班では過去10余年にわたり毎年結核起因の呼吸不全新発生例を登録しているが、その実数は増えこそすれ減少せずだいたい300例近くが新しく呼吸不全とし

て登録されている。その中で結核の後遺症の率は約3分の2である。このように国療という特殊集団かも知れないが減少していない。一方、全国的な結核の登録患者数をみると、図1のごとく昭和33年より減少し始めたと思えてよい。一方、呼吸不全になったのが肺結核の発病よりどれぐらい経過したかをみると実に20年以上経過した後の発病が80%に及んでいるし、私どもの所の症例の平均年齢は60~63歳が最も多い。これは20歳代の発病とすると少なくとも40年はかかっている。すると結核自身の減少が始まった昭和33年から30~40年たって初めて呼吸不全も減少し始めるのではないかと昭和

表 8 肺結核後遺症の肺循環諸値

| 例 数 | 90 |
|----------------------|-------------|
| 年 | 58.7 ± 7.4 |
| mRA | 4.8 ± 3.9 |
| sRV | 40.9 ± 13.2 |
| RVEDP | 6.8 ± 5.4 |
| mPA | 28.8 ± 10.1 |
| PCWP | 10.6 ± 4.8 |
| PVR | 402 ± 241 |
| C. I. | 3.5 ± 0.8 |
| PaO ₂ | 59.2 ± 13.1 |
| PaCO ₂ | 52.4 ± 9.2 |
| % VC | 36.8 ± 12.6 |
| FEV _{1.0} % | 61.9 ± 16.8 |
| Index | 21.2 ± 9.0 |

(大塚)

和 63年~70年になるのではないかと推察される。また森のデルファイ法による推定では20年後(昭和61年より)多いとなお10万:19が残るとい報告がある。

呼吸障害の原因

1) 拘束性換気障害

先に述べた%VCの減少がはなはだしいことで明確

-- Graph --

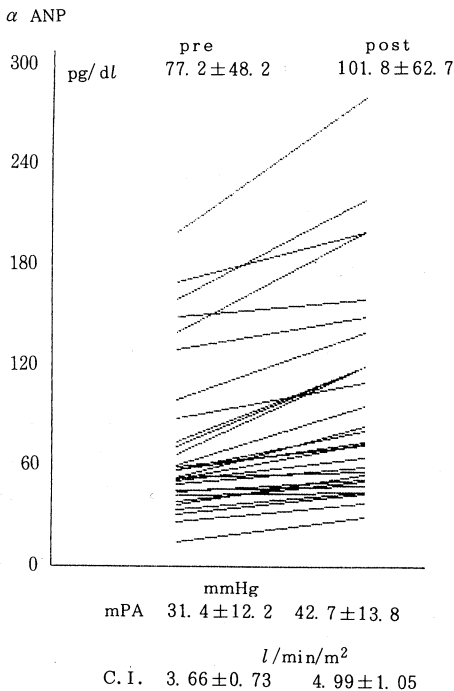


図 4 (大塚)

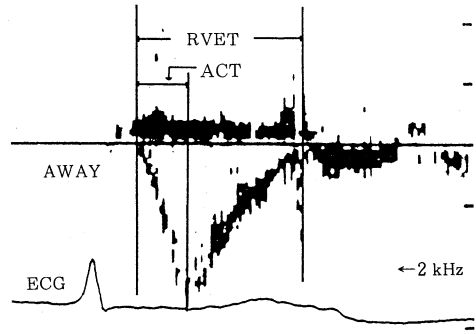


図 5 平均肺動脈圧推定のための指標の計測

ACT = 加速時間 (acceleration time); RVET = 右室駆出時間 (right ventricular ejection time); ECG = 心電図.

なように、まず基本的にはこれが問題になる。肺結核でこれが起こるのは肺内の a. 広範病巣, b. 胸膜の肥厚, c. 手術による肺自身の亡失, 胸郭の変形である。

2) 閉塞性換気障害

本年気道の閉塞の指標である FEV_{1.0} % のはなはだしい低下 (55%以下) が全例の 30~40% に認められることは、単に拘束性変化の所で述べた以外の原因が起きていることを示す。その一つは一部肺の結核治癒による萎縮で他部の肺の代償的気腫で、これは日常胸部 X 線によく見られるもので、両肺門の挙上、両上葉の萎縮、無気肺、横隔膜低下が見られる。

もう一つは生化学的变化 α₁ Antitrypsin の減少が起きているかどうかで、かつて私は肺結核合併肺気腫例 21 例に測定したが、平均値 247 ± 78.3 で正常範囲内であり、また低下例もなかったので、Protease を中心とする変化でなさそうである。

肺結核後遺症には二次感染としてアスペルギールスの関与がアレルギー反応 (喘息様症状) として存在するのではないかとあってアスペルギールス症における結核の関与を調査したが、球菌型と肺炎型では明らかに結核の関与は認められたが、アレルギー型では結核の関与は 1 例もなかった。だからアスペルギールス感染によるアレルギー性閉塞は一応否定された。

次にこの閉塞の可逆性の有無を調査した。15 例の結核後遺症で、FEV_{1.0} % 70% 以下の例に、β-Stimulant である硫酸オルシプレナリンを 3 分間吸入させ、その前後の換気機能を調べた。図 2 のごとく FEV_{1.0} は 600 ml より 650 ml に有意に上昇したが、FEV_{1.0} %, V₅₀ は有意差の変化はなかった。また呼吸抵抗 (3Hz) は 7.94 から 6.61 と確かに減少した。

以上のことより肺結核後遺症の気道閉塞はいくらかの可逆性を伴うことは分かったが、その原因はなかなか判断がつかない。今後の研究課題となろう。

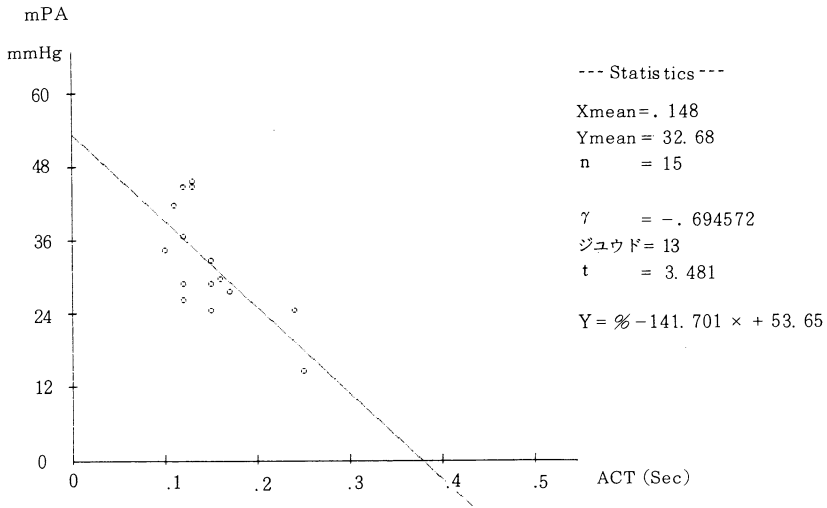


図 6

(大塚)

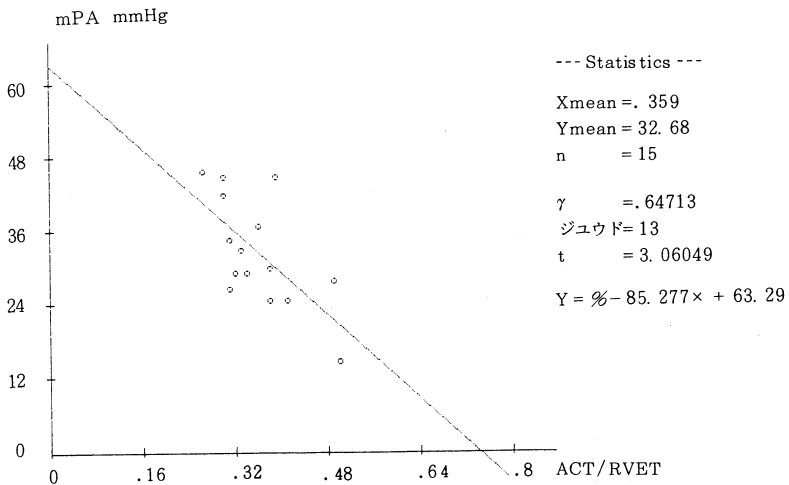


図 7

(大塚)

3) 換気血流化不均等分布

肺結核後遺症 12 例にゼノンにより換気，血流分布を調査した。症例が 1 例 1 例特徴があり，全体的統一性がないので，その分布も 1 例 1 例特異的で特徴はつかめない。しかし胸部 X 線では判断できない所見も得られた。例えば左成形で右はほぼ正常と思われたが，右の上部の \dot{V}/\dot{Q} 比 0.7 で下部は 1.2 と正常と逆であり，このため PaO_2 55 Torr の原因と思われた。

肺循環障害

肺性心の合併が多くまた臨床的に心不全（右）の治療

を必要とする例が多いのでこの問題は肺結核の後遺症による呼吸不全管理上重要である。約 15~20 年前の右心カテーテルのデータをみると肺動脈圧平均値（mPA）は重症でも 21 mmHg である。最近行われた 90 例の成績をみると mPA は 28.8 mmHg とかなり高く，全肺血管抵抗（PVR）も 402 と 20 年前の 350 より高い（表 8）。

さて，このような肺循環動態は一応観血的に右心カテーテル法で行うが，その他の方法で調査したものを 2, 3 述べる。

a) 心房性ナトリウム利尿ペプチド (α ANP)

表 9 右心カテ deta と心電図, 心筋シンチ, 心エコー検査の相関係数

| | mPA | sRV | mPCWP | PVR | RVEDP |
|----------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| ECG (RVHSCORE) | n = 48 $\gamma = 0.638$ + | n = 46 t = 0.633 + | n = 36 $\gamma = 0.522$ + | n = 35 $\gamma = 0.423$ + | n = 42 $\gamma = -0.114$ |
| 心筋シンチ (R/L 比) | n = 42 $\gamma = 0.633$ + | n = 42 $\gamma = 0.660$ + | n = 38 $\gamma = 0.198$ | n = 38 $\gamma = 0.304$ | n = 39 $\gamma = 0.358$ |
| UCG (RVAWT) | n = 36 $\gamma = 0.448$ + | n = 35 $\gamma = 0.376$ | n = 28 $\gamma = 0.402$ | n = 28 $\gamma = 0.088$ | n = 28 $\gamma = 0.020$ |

P < 0.001 + P < 0.01 (大塚) +

安静時の平均肺動脈圧 (mPA) との相関は $\gamma = 0.03575$ でありよくない。一方, 運動時の変化をみると図4のごとく mPA が 31.4 から 42.7 mmHg 上昇し, また心係数は 3.66 から 4.99 に上昇した時には確かに α -ANP は 77.2 pg/dl より 101.8 pg/dl に上昇していた。今後症例を重ね安静時の例の mPA との相関が見られるかどうか検討すべきと思う。

b) 超音波パルスドプラー法 (図5)

右室駆出から血流速度がピークに達する acceleration time ACT と, これを右室駆出時間 (RVET) で割っ

た値と肺動脈圧との相関をみた。図6のごとく ACT とは $\gamma = -0.694$ で逆相関し, ACT/RVET は図7のごとく $\gamma = -0.647$ と同じく逆相関した。

c) 心筋シンチ

タリウムによる心筋シンチより得られた右室/左室比も, 平均肺動脈圧と $\gamma = 0.633$ で相関した。

各種非観血的検査と肺循環諸量の関係を表9に示した (これは結核後遺症以外の例も含む)。

予 後

肺結核後遺症の予後については国療が過去調査登録された呼吸不全は毎年その予後を調査しているが, その結果は図8のごとくで調査年より2年後 (2年~3年経過) では累積生存率は50%である。当然当初の PaO₂ 別によって異なり PaO₂ 50 Torr 以下では約35%と低く, 61~70 Torr では60%であり, 51~60 Torr が全平均と同じく50%である。このことは5年後 (5年~6年経過) でも同じである。7年後 (7年~8年経過) では累積生存率は25%となる。ただしこれは確実な死亡を除いたものを生存とした。われわれの所で呼吸不全になってからの各疾患別の累積生存率をみると, 結核後遺症は10年以上経過しても約80%と高く COPD や他疾患より良い。このことは後で述べる在宅酸素例でも同じで, 在宅酸素開始後の生存率は10年を超えても80数%に達している。

死亡と血液ガスの関係を国療のデータよりみると, 単年 (呼吸不全となった年の年末) の死亡率は, PaO₂ 40 Torr 以下では30.8%に及び, 41~50 Torr で20.8%, 51~60 Torr で10.6%, 61~70 Torr では5.3%と明らかに PaO₂ と相関する。Paco₂ との関係は正常範囲内の45 Torr 以下では17.7%, 46~60 Torr 16.1%, 61 Torr 以上で21.2%と61 Torr 以上がわずかに多い。

国療の肺結核死 (入院時肺結核であったもの) の原因

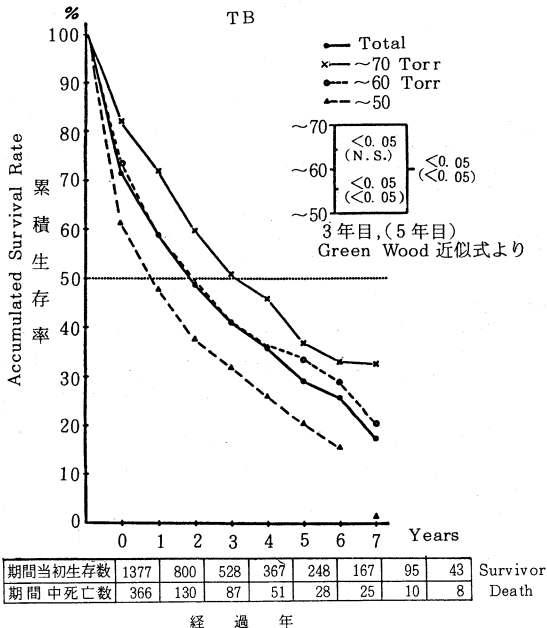


図 8

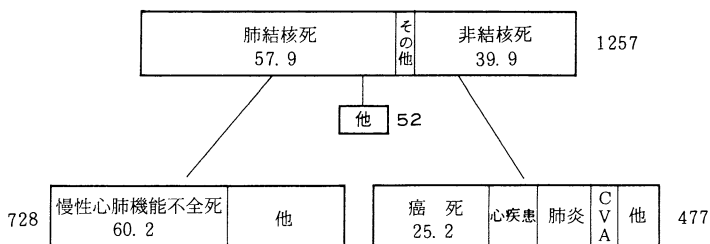


図9 国立療養所結核死亡調査(1984)

の年次経過をみると1959年以降5年毎に調査しているが、50~60%が心肺機能不全であり経年変化はない。特に1984年度の1,257例の死亡原因をみると肺結核死は57.9%に過ぎず、実に40%は非結核死であり、結核死の60.2%は心肺機能不全死で、非結核死の25.2%はがん死である(図9)。

対 策

酸素療法

呼吸不全の基本は低酸素血症であるので、対策の第一は酸素投与である。私どもは長期投与の心肺動態に対する成績は持たないが、短期間(酸素投与前後)においては右房収縮期圧は40 mmHgから35 mmHgに、また右房平均圧も14.5 mmHgから12.75 mmHgに低下し、平均肺動脈圧も25 mmHgから24 mmHgとわずか1 mmHgであるが有意に低下している。

長期酸素吸入例はコロラド大学 Thomas L. Petty の1カ月投与前後で確かに mPA の低下および多血症の改善が認められている。

もう一つの効果は運動量に対するもので、酸素投与により運動中の酸素飽和度の低下防止、脈拍数の変化、歩行距離の延長等いずれも有効であった。

もう一つは死亡率の減少であり、これは結核後遺症について行った比較試験は外国にもわが国にもない。ただ、COPD を中心に行った英国 BMRC、米国 NIH の成績では酸素投与した方が、また投与例では1日投与時間の長い方が(12時間夜間と平均19時間の比較)死亡率は低い。

そのほか精神症状に対する効果、日常生活動作の向上等が見られることは事実である。

さて問題は、このように長期酸素療法の基本的事項に対する効果は確かであるが、現実はどう対処するかである。私は昭和56年わが国の長期酸素療法(6カ月以上連続毎日)について調査したが、その時の対象の中の33.4%は結核後遺症であり、またその中の実に74.3%は施設内投与で、在宅はわずか25.7%に過ぎなかった。

しかし、在宅酸素療法の保険点数化以来長期酸素投与

表10 在宅酸素療法

(国立療養所東京病院) 1982~1987

| 背景疾患 | 男 | 女 | 計 |
|--------|-------------|----|-----|
| 肺結核後遺症 | 90 | 33 | 123 |
| 肺気腫 | 21 | 7 | 28 |
| 慢性気管支炎 | 18 | 5 | 23 |
| 他肺疾患* | 7 | 10 | 17 |
| 計 | 136 | 55 | 191 |
| 肺性心合併 | 150 (78.5%) | | |
| 多血症 | 51 (26.7%) | | |
| 死亡** | 38 (19.9%) | | |

* 肺線維症5、活動性結核3、肺がん3、P.P.H 2、巨大ブラ1、非定型抗酸菌症1、血胸1、ABPA 1、
** 呼吸不全29、心不全2、がん死6、心筋梗塞1

は在宅に変わりつつある。わが国においては、その必要は肺結核後遺症から始まり、私は昭和48年初めて肺結核後遺症18例につき発表した。それから15年が経過し、私どもの所ではその約10倍の191例の在宅酸素療法を行っている(表10)。その内容は結核後遺症が123例(64.4%)である。全体のプロフィールとしては、男女比は3:1、80%近くが臨床的に肺性心を伴い、4分の1に多血症が認められた。方法としては、当初酸素ボンベであったのが次第に酸素濃縮器それも膜透過型より分子吸着型になりつつある。しかし私どもの所ではかなり古くから行っているのも、すでに自宅にパイピングをしている所もあり、他に比しなお酸素ボンベ使用の頻度は高い。流量は多くが0.5~1.0 l/分であり、1回の吸入時間は80%が15時間以上である。その予後は先に述べたごとく10年目でも生存率は80%を越えている。問題は在宅で家から外へ出られないと意味がないが、昭和63年4月より携帯用使用が健保適用になり小型軽量ボンベ(200~400 l)も普及した液体酸素用携帯器の治験も終わり、その使用許可も近く下りると思われる。

肺理学療法

肺理学療法は当初肺結核手術後の機能維持に用いられたが、次いで一般呼吸障害に呼吸訓練、排痰、を主軸に

表11 運動療法前、後の肺機能成績 (9例)

| | 訓練前 | 訓練後 |
|--------------------------|-------------|-------------|
| VC (ml) | 1584 ± 658 | 1634 ± 722 |
| % VC | 48.2 ± 20.9 | 50.4 ± 22.7 |
| FEV ₁ (ml) | 731 ± 188 | 737 ± 170 |
| FEV ₁ % | 56.7 ± 20.8 | 60.2 ± 19.8 |
| PaO ₂ (Torr) | 58.6 ± 8.4 | 60.0 ± 7.0 |
| PaCO ₂ (Torr) | 50.2 ± 6.9 | 49.8 ± 8.5 |

(Mean ± SD)

表12 運動療法の効果 (9例)

| | 訓練前 負荷(A) | 訓練後 | |
|------------------------------------|--------------|-------------|-----------|
| | | 負荷(A) | 負荷(B) |
| 負荷時間(air,min) | 7.5±3.8 | | 9.4±3* |
| $\dot{V}O_2$ max/kg (ml/min/kg) | 11.4±2.4 | 11.1±2.6 | 12.5±2.4 |
| $\dot{V}E$ max (l/min) | 21.2±7.2 | 19.4±7.6 | 21.8±8.1 |
| V _T max (l) | 0.70±0.25 | 0.76±0.23 | 0.77±0.21 |
| RRmax | 30.8±3.3 | 25.4±6.5* | 27.9±5.0 |
| HRmax | 121±10.2 | 113.6±11.9* | 128±20.9 |
| 負荷時間(O ₂ ,min) | 10.1±3.5 | 11.7±2.6* | |
| 12MD (m) | 590±87 | 697±95† | |

* P<0.05, † P<0.001 (N=9)

負荷Aは訓練前の最大負荷, 負荷Bは訓練後の最大負荷 (町田, 川辺)

行われた。これらに関してはもう発表も多いので除き、患者の活動範囲を増す運動訓練に焦点をあわせる。これを行ったのは9例で、うち4例が結核後遺症で残り5例はCOPDであるが、数が少ないので、これを合わせた成績を示す。方法はトレードミル上で酸素吸入毎分2~3l/分下で毎時2~3.2kmの速さで1回10分、週3回、2週間にわたり行い、その前後の結果をみた。肺機能成績は表11のごとく訓練前と後では数字の上では少しづつ訓練後の方がよいが有意差はない。しかし最大負荷時のパラメーターを見ると、表12の同一負荷量に対しては呼吸数が30.8/分より25.4/分と減少し、また心拍数は121/分より113/分といずれもP<0.05で有意に低下している。また訓練前後の最大負荷をみると、負荷時間が空気吸入下7.5±3.8分より9.4±3分に増し、また酸素吸入下でも10.1±3.5分より11.7±2.6分と増加している。また、12分間の歩行時間も590±87mより697±95mと約100m増加しており、かかる症例の運動訓練の有効性を示した。

薬物療法

表13 呼吸不全の薬物療法

| | |
|------------------------|----------------------------|
| I, 基礎疾患治療 | 抗生物質 去痰, 鎮咳薬 強心, 制尿薬 |
| II, 特異的なもの | |
| a) 呼吸中枢刺激薬 | ドキシプラム等 1mg/kg/h |
| b) 呼吸筋賦活薬 | テオフィリン COQ10 |
| c) V/Q改善薬 (Alimitrine) | |
| d) 肺血管拡張薬 | ニトロ系 Ca拮抗薬 (ニフェジピン) |
| e) 酸素療法 | |

呼吸障害に対する薬物療法には表13のごときものがある。これらを各症例の適応時期に合せて使用する必要がある。この中でやや特異的な意味を持つAlimitrineについてまず触れる。これは \dot{V}/\dot{Q} 不均分布の改善によるPaO₂上昇を期待するもので、投与前には \dot{V}/\dot{Q} が0.1~1.0の間の血流が多く、いわゆるShunt効果で低酸素血症が起こっているものが本剤投与後は換気と血流はうまく一致してPaO₂は50Torrから61Torrに上昇している(C. Melot)。また本剤の効果は投与後3カ月より12カ月まで約PaO₂6mmHg上昇が続いている報告がある(J. C. Ansquer, Eur. J. Resp. Dis, 69: 703, 1986)。そこで本剤をわが国で結核後遺症29例に投与した。その結果は図10のごとく6週にわたり各doseでPaO₂3~4Torrの上昇を認めた。しかし本剤は第二相後期試験後末梢神経障害のあることがフランスで分かり、三相に至らず実験を中止した。

次は中枢性の呼吸刺激剤でその一つドキシプラムにつき私どもの所で結核後遺症30例を含む36例に特に急性増悪時の低酸素、高炭酸ガス血症に試みた。投与量は1mg/時間/kgで、投与したところPaO₂は53Torrより60Torrに上昇し(酸素吸入併用)、特にPaCO₂が92Torrより71Torrへ減少した。これにも急性増悪時人工呼吸をさけ得た例が少なからずあった。

このほか二次的肺高血圧症、肺性心、右心不全に対し特に後2者には強心剤、利尿剤が用いられるのは常識であるが、二次肺高血圧症に対してはCa拮抗薬、亜硝酸剤、ACE阻害薬PGI₂等が試みられ、また呼吸筋を賦活するとされるCQ10、キサンチン系薬剤も含めその有効性の報告もあり今後検討すべきである薬剤である。

人工呼吸

換気のはなはだしい低下に関してはまず中枢性呼吸刺激剤が試みられるが、その効果が期待できないときは最

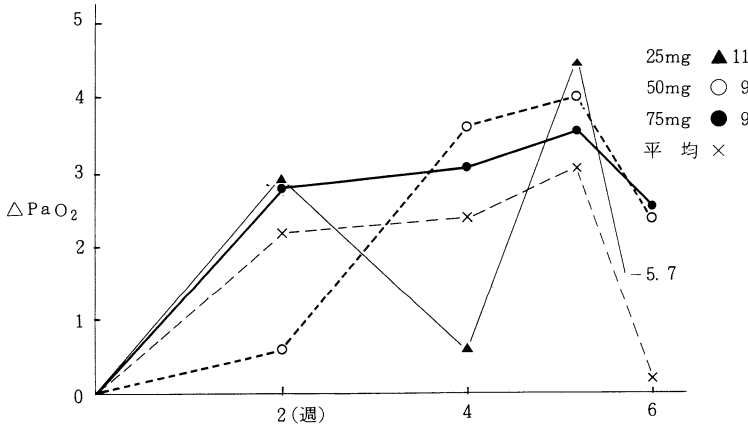


図10 結核後遺症群におけるPaO₂の変化 (Almitrine 投与) (SE-2620後期第二相研究会)

急に人工呼吸器を使用する。私どもの所では結核の後遺症37例に53回にわたり行った。うち死亡は13例で35.1%と決して低くはないが、残りは救命されている。また3回以上同一例に試みられたものが3例ある。

さて、在宅医療推進のうち在宅人工呼吸も決して夢ではない。肺結核後遺症に対する在宅人工呼吸は昭和61年~62年のわが国の25例の中でわずか2例(8%)に過ぎない(表14)。外国の例ではフランスが298例中72例(24.2%)と肺結核後遺症の頻度がはなはだしく高い。また、ベルギーでは57例中3例(5.3%)しかなかった(昭和63年3月International Conference on Pulmonary Rehabilitation and Home Mechanical Ventilation. Denver, U. S. A.)。

他疾患対策

肺結核後遺症による呼吸不全者が他疾患に罹患した時は、特別の対策を必要とする。その中で最も多いのが手

術時特に腹部手術時である。私どもの所の消化器外科が取り扱った重症呼吸障害(不全)例に対する腹部手術は27例で、このうち22例(81.5%)が結核後遺症である。%VCの平均は59.6% FEV_{1.0}%は71%, PaO₂ 50 Torr, Paco₂ 54 Torrで、術後Paco₂ 50 Torr以上の低換気を示したのが8例(30%)にみられた。しかしこの中で術後人工呼吸を必要としたのはわずか3例(11.1%)であった。そして消化器の方では%VC+FEV_{1.0}%が100近いと、術後人工呼吸を必要としたと述べている。

社会福祉対策

呼吸不全で問題になるのは、入院して治療する必要はないが、さりとて在宅酸素療法のため自宅には単独世帯のため生活上の困難性がある患者の処遇である。この目的のために中間施設的なものとして昭和51年私どもの病院のキャンパスの一部に都立民営として100人

表14 肺結核後遺症在宅機械呼吸

| 国名 | 報告者 | 例数 | 備考 |
|------|------------------|-----------------|-----------|
| 日本 | 芳賀, 末次, 佐賀 | 25例中2例(8%) | 61.7~62.6 |
| ベルギー | A. Cornil et al. | 57例中3例(5.3%) | 過去6年 |
| フランス | D. Robert | 298例中72例(24.2%) | 予後中等度 |

日本の例

| 氏名性 | 年齢 | 使用器具 | F _{1.02} | 時間 | PS | 報告者 |
|---------|-----|-------|-------------------|--------|-----|-----------------|
| E. N. 男 | 73歳 | LP 4 | 0.21 | 24時→夜間 | 4-1 | 西陣病院内科 丸山圭史 |
| H. A. 男 | 64歳 | E 100 | 0.4 | 24時 | 3 | 平和会吉田病院 市川 篤 |

表15 重度内部障害(呼吸)収容授産施設(喜望園)入居者現状

| | | 男 | 女 | 計 |
|------|----------------------|---------|--------|-------|
| 人 | 数 | 55 | 41 | 96 |
| 年 | 齢 | 60.8歳 | 60.2歳 | 60.0歳 |
| 換気 | VC | 1220 ml | 850 ml | |
| | %VC | 33.9% | 33.3% | |
| | FEV _{1.0} | 670 ml | 530 ml | |
| | FEV _{1.0} % | 56% | 66% | |
| 血液ガス | PaO ₂ | 53 Torr | | |
| | Paco ₂ | 63 Torr | | |

表16 重度内部障害(呼吸)収容授産施設(喜望園)入居者の予後(1976~1987)

| | | | |
|--------|----------------|------|-------|
| 現在入居者 | 96 | | |
| 退所者 | 80 | | |
| 退所時の状態 | 退所時生存41例の予後 | | |
| 死亡 | 39 | | |
| 他病院の入院 | 26 | } 41 | 死亡 19 |
| 社会復帰 | 14 | | 入院 13 |
| 他施設へ | 1 | | 帰宅 6 |
| | | | 他 3 |
| 全死亡率 | 58/176 (33.0%) | | |

収容の重度障害者収容授産施設喜望園が出来た。本施設に現在入所中の患者のプロフィールは、表15のごとく96名中男55(57.3%)女41(42.7%)であり、年齢は男平均60.8歳、女60.2歳と変わらない。VCは男子平均1220ml、女子850ml、%VCは33.9%と33.3%、FEV_{1.0}は男670ml、女530mlと低い。FEV_{1.0}%も男56%、女66%と男に高度の閉塞性がある。PaO₂は平均53Torr、Paco₂63Torrである。

入所者の酸素吸入は年毎その数を増し、1986年では半数の者が酸素吸入しており、しかも1日の吸入時間12~24時間の例が過半数である。

さて、本施設は開設以来12年を経過したが、その間

の入所者の予後をみると表16のごとくこの間の退所者は80名で、退所時死亡39、生存退所41で、この内訳は他病院の入院26、社会復帰14、他施設1であった。この生存退所41の予後を追跡すると、死亡19、入院13、帰宅6、他3である。こうしてみると過去12年間本施設に入所した者は計176で、この間の死亡は58で死亡率は33.0%であった。

結核回復者の職業訓練は古くから行われていたが、次第に、結核後遺症特に呼吸不全が多ことから、他臓器の機能障害も含めて行われるようになった。私どもの近くにある内部障害者職業訓練所の実態をみると、1970年から1975年まではほとんどが呼吸障害者であったが、

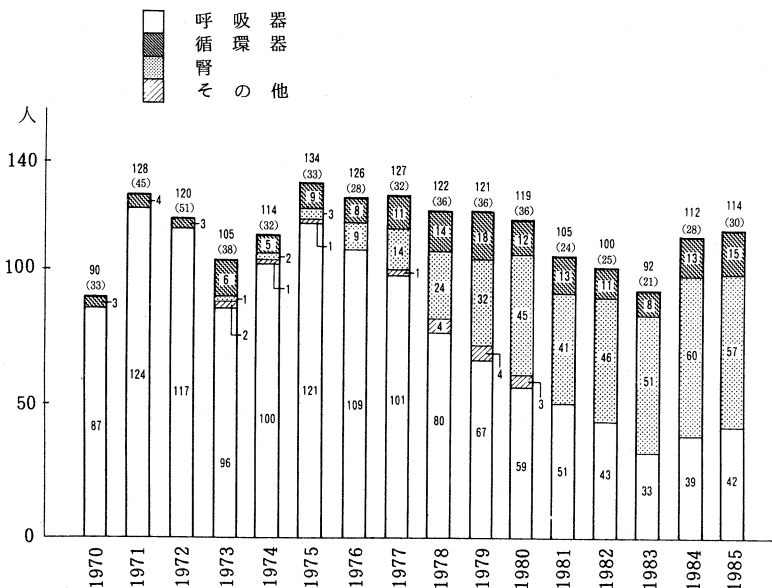


図11 内部障害臓器別分布

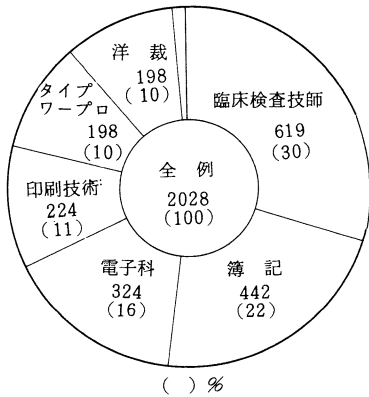


図12 職業訓練 (1956~1986)

1976年より循環器、腎が増加してしてきた。1981年度には呼吸障害と他臓器障害が半々になり、1982年からは50%を割っている。それでも1985年の呼吸障害が42人を占めている(図11)。

訓練される職業の種類を結核回復のみ取り扱っていた1956年より約30年間みると、図12のごとく一番多いのは臨床検査技師である。これは患者であったため医学的なものに興味のあること、また就業先が医療機関であるので健康管理が容易であること等である。その次が坐業でありしかも一定の資格のある簿記が男女に人気があり、時代の需要に応じた電子科や印刷、ワープロ等がこれに次いだ。

呼吸機能障害対策のシステム

慢性期の管理から急性増悪時の濃厚治療(病院のIRCU)、中間的な収容授産施設、職業訓練所、これら医療法上の施設から社会施設までが1人の呼吸機能障害者をめぐって組織的な連携の下に行われるべきであろう。私どもの病院の在存する清瀬市は人口6万都市であるが、直径2kmの中にこれら施設すべてが在存し、お互いに連携しながら機能していることが呼吸機能障害者対策の有効性を向上させる因子と思われる。

結 論

- 1) 急性呼吸不全が粟粒結核に合併したDIC例にみられた。
- 2) 慢性呼吸不全は療研、国療のデータより男女比3:2、年齢は60歳以上3分の2、HJの息切れIV、Vで60%、%VCは40%以下が70%あり、FEV_{1.0}%55以下の高度閉塞例が40%に認められる。PaO₂は50

Torr以下の高度が約30%、PaCO₂70%が異常で60Torr以上が10%数ある。右心負荷が臨床的には80%に認められる。

3) 全国推定数: 身体障害者内部障害(結核)と各地域の病院調査より人口10万対20前後が結核後遺症による呼吸不全数である。また結核呼吸不全数が今なお不変であり、結核発病より呼吸不全までの期間30年より平成2~3年以降に減少か。

4) FEV_{1.0}%減少原因はAspergillus Allergy等考慮したが否定された。しかし気拡剤には反応するものである。

5) 循環動態としてmPA高くまたPVR高い者が多い。利尿ペプチド、エコーACT、RVET等が目安になる。

6) 予後は3年目で生存率50%、PaO₂に影響される。

7) 対策: 酸素は在宅で投与が多く、運動療法は有効であり、薬剤はAlimitrine(治験)、Doxopramが有効。在宅人工呼吸は2例のみ、フランスに多い。他疾患特に腹部外科に配慮を。

8) 重度呼吸障害収容授産施設の概要および呼吸不全職業訓練の実態説明。

謝 辞

第63回日本結核病学会で特別講演の機会をお与え下さった会長北海道大学名誉教授山本健一先生および座長の労を採って下さった北海道大学医学部第一内科川上義和教授に心より御礼申上げる。

また多くのデータを利用させていただいた結核療法研究協議会(会長・青柳昭雄先生)、国立療養所呼吸不全研究会(会長・長野準先生)に深く感謝する。

また永年呼吸機能障害の治療、研究に労を共にした町田和子、川辺芳子、大塚義郎、長山直弘先生を始め医局員一同に深く感謝する。

文 献

- 1) 芳賀敏彦: リハビリテーション, 結核, 50: 593, 1975.
- 2) 芳賀敏彦: 肺結核に合併した肺気腫(シンボジウム) 結核, 56: 471, 1981.
- 3) 芳賀敏彦: 肺結核と心肺機能障害, 結核 58: 329, 1983.
- 4) 芳賀敏彦(座長): シンボジウム・肺結核後遺症としての呼吸循環不全, 結核, 63: 49, 1988.

第 63 回総会教育講演

結核の免疫学

徳永 徹

国立予防衛生研究所副所長

受付 昭和 63 年 12 月 19 日

The 63rd Annual Meeting Educational Lecture

THE IMMUNOLOGY OF TUBERCULOSIS

Tohru TOKUNAGA *

(Received for publication December 19, 1988)

An introductory overview on the present state and future prospect of the immunology of tuberculosis is presented with the following six chapters.

1. Contribution of tuberculosis immunologists to the modern immunology.

When one reminds Koch's phenomenon, Freund's adjuvant, and the findings or new ideas of, for instance, cell-mediated transfer of tuberculin allergy, test of MIF which was first described as "lymphokines", effector macrophages activated with immune lymphocytes against mycobacterial infection, MHC-restriction for presenting tuberculin-antigen from macrophages to T cells, everyone may agree with saying that the tuberculosis immunology contributed greatly to the opening and development of modern immunology.

2. Central dogma of tuberculosis immunology.

Tuberculosis immunology possesses a central dogma : infection of tubercle bacilli → phagocytosis → antigen presentation → expansion of specific T cell clone → production of lymphokines → macrophage activation → killing of the bacilli. Recent knowledges from modern immunology have clarified many things in or around this immunological process. However, there remain many important questions.

In the following chapters and subtitles, what have been clarified and what are still unsolved will be described.

3. Induction of tuberculosis immunity.

- (1) Mechanisms of phagocytosis with macrophages, and natural resistance.
- (2) Antigen presentation and sensitized T cells.

4. Expression of tuberculosis immunity.

- (1) Lymphokines.
- (2) Activation of macrophages.
- (3) Immune suppression.

5. Special characters of tubercle bacilli in relation to the host response.

Biochemistry of cellular components of tubercle bacilli and their biological activities

* From the Deputy Director-General, National Institute of Health, 2-10-35, Kamiosaki Shinagawa-ku, Tokyo, 141 Japan.

have been reported by many investigators already in this journal. Therefore, the following items only are discussed here.

- (1) Mycobacterial proteins produced by gene-technology.
- (2) Adjuvant active derivatives of MDP.
- (3) DNA from BCG and its biological activities.
- (4) Difference of immunity induced by viable and dead bacilli.

About (4), possible mechanisms to explain the difference are discussed, with emphasis of both MPB70 protein as an antigenic metabolite released from viable bacilli and the heat-shock mycobacterial proteins.

6. Unsolved problems in tuberculosis immunology.

- (1) Mechanisms of endogenous reactivation.
- (2) Development of new vaccine.
- (3) Others.

In addition to the practical problems on tuberculin diagnosis and BCG vaccination, problems to be solved in and around the central dogma are discussed. Some examples of these problems are illustrated in Fig. 7 in English.

Key word : Tuberculosis immunology, Cytokines, Macrophages, T lymphocytes, BCG, Natural resistance

キーワード : 結核免疫学, サイトカイン, マクロファージ, Tリンパ球, BCG, 自然抵抗性

1. 結核病学から現代免疫学への貢献 — 序にかえて —

近年における免疫学の発展は目覚ましく、今や医学生物学の全般にわたる基礎的学問体系として確立されるに至ったが、その発展の過程において、結核病学が実に大きな貢献をしたという事実を強調することで、本稿の序としたいと思う。結核菌の発見者である R. Koch 自身が、細胞性免疫現象についての最初の的確な記載者であった。彼は、皮内に結核菌を再感染せしめたモルモットで、宿主応答が迅速かつ顕著に発現すること、しかもその反応は局所に限定され、その結果宿主は死を免れることを観察した。Koch 現象として知られるこの事実は、細胞性免疫ないし遅延型アレルギーの最も典型的な例として今日もよく知られている。

その後 1945 年、Chase は結核免疫モルモットのツベルクリンアレルギーを、血清ではなく白血球により受身移入し得ることを見出し、細胞が免疫を担うことの明確な証拠を提示した。その後、この白血球中の有効成分がリンパ球であり、さらに胸腺に依存して成熟するリンパ球の、しかも特定のサブセットであることが知られるようになり、今日の細胞性免疫の概念が確立したのであった。結核菌に対する生体防御機構を細胞レベルで解析し、最終的なエフェクターが、抗原特異的なリンパ球により賦活化される「活性化マクロファージ」であることを示

したのは、Mackness であり、それが細胞性免疫学全般に与えたインパクトは大きかった。その後、すべての免疫現象が、さまざまな免疫細胞の産生する微量のサイトカイン分子のネットワークによって成立することが知られたが、最初に報告されたサイトカインは MIF で、Bloom らと David らが、結核免疫動物のリンパ球をツベルクリンで刺激することにより見出したものである。その後、このようなサイトカインの遺伝子が次々にクローニングされ、大腸菌等によって純粋かつ大量に産生するようになったが、たとえば最近見出されたインターロイキン-6 も高津聖志らにより、ツベルクリン反応性 T 細胞を用いて得られたものである。

現代免疫学の顕著な発見の一つは、リンパ球とマクロファージ間の抗原提示において両細胞の主要組織適合性遺伝子の一致が必要であるという事実であるが、これも Rosenthal と Shevach によって、結核免疫モルモットの系で見出されたものである。また、自然免疫の主要な担い手であるナチュラルキラー (NK) 細胞の存在も、BCG 免疫動物で初めて報告されたものであった。このような例を挙げると限りが無いが、これらの例からも、結核がいかに現代免疫学の発展へ貢献したかが知られよう¹⁾。

2. 結核免疫の中心的ドグマ

このようにして確立してきた結核の免疫学において、

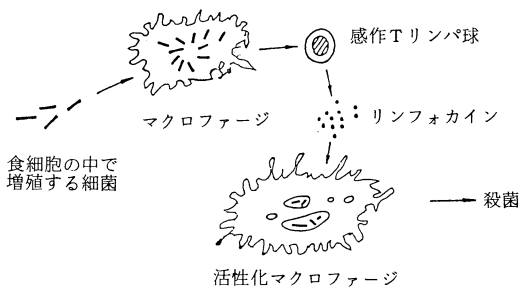


図1 結核免疫学の Central Dogma (本文参照)

ドグマとも言うべき中心的な概念があり、その考え方が結核菌以外のサルモネラ、リステリアなどの細胞内寄生性細菌に対する免疫についても一般化して考えられている。それは「結核菌の侵入→貪食と抗原提示→特異的Tリンパ球のクローンの増大→結核菌侵入部位でのリンフォカインの産生→マクロファージの活性化→殺菌」という図式で示される(図1)。この図式については、その後の免疫学の進展により、多くの知見が加えられてきた。他方またこの図の周辺には、未だに明らかでない多くの問題が残されており、今後の解明が待たれている。本稿ではこのドグマ的な図式を出発点として、すでに解明された諸事実を紹介し、また未解明の問題点を指摘して、結核病学の一分野としての結核免疫学の今後の方向をも示唆したいと思う。

3. 結核免疫の成立

(1) マクロファージによる食菌の機序と宿主抵抗性

BCGあるいは少数の結核菌を皮内注射すると、局所には好中球、ついでマクロファージが浸潤し食菌を行う。好中球に比べマクロファージは異物に対する選択性(selectivity)が低く、シリカや砂鉄のような鉱物から自己の老廃細胞などをも貪食するが、原則として自己の正常細胞を貪食するようなことはない。マクロファージの異物識別機構としては、異物と細胞表層の疎水性や荷電などの物理的差異のほか、トランスフェリンやLDL(low density lipoprotein)などの分子に特異的なレセプターが多数知られるようになった。細菌の場合は多糖に対するレクチン様レセプターの重要性が指摘されているが、結核菌の場合はいまだ明らかでない。このほかマクロファージの異物識別ととり込みには、表層の補体レセプターとFcレセプターが関与する免疫学的な機序があるが²⁾、結核菌の貪食の場合、このような「免疫学的味つけ」の意義も明らかでない。

マクロファージによる異物のとりこみ(endocytosis)

に関しては、リガンドが異物粒子の周囲に均等分布している場合に効率よく進行するというジッパーモデルや、アクチン結合蛋白の活性化によるフィラメントのゲル化など、詳細な研究が主として外国で進んでいる³⁾。

リガンドとレセプターが結合したのち、この複合体の運命に関しては、レセプターだけリサイクルして表面に出現する場合(LDL、ペプチドホルモンなど)、ともにリサイクルする場合(トランスフェリン、クラスII抗原など)、ともに細胞内で破壊される場合(表皮増殖因子、Fc複合体など)、ともに細胞外へ輸送ないし放出される場合(母体のIgG、分泌性IgAなど)の4つの場合が知られている²⁾。

異物はファゴソームと称する袋の中にとり込まれ、これと種々の消化酵素を充満しているライソソームとが融合して、ファゴライソソーム(phagolysosome)を形成し、この中で種々の細菌やその他の異物のほとんどが殺菌消化され、やがて細胞外へ放出される。ファゴライソソームの中での殺菌の機序については、主として好中球で良く研究され、活性酵素およびペルオキシダーゼに依存性の機構が知られている²⁾。しかしこのような機序によって、結核菌や非定型抗酸菌の多くが傷害を受けず、「細胞内寄生性細菌」として食細胞の中で増殖を続けてゆくことになる。

BCGの日本株は食細胞中でも、また生体内でもほとんど増殖することなく処理されるが、BCGのパストゥール株は、細胞内、生体内で増殖するので、同じBCGでもいわゆるビルレンスに差があることは明らかである。しかしこのビルレンスを規定する因子が何であるかは明らかでない。

一方、同じ非定型抗酸菌でも、マウス系統によって生体内で増殖を続け得る系統と増殖しないで排除される系統とがある。後藤らによれば、*M. intracellulare*のMino株の場合、BALB/c, C57BL/6, B10Aマウスなどは前者に属し、A/J, C3H/He, DBA/2などは後者に属する⁴⁾。E. Shameneらは抗酸菌などに対するマウス宿主抵抗性の遺伝学的研究を行い、それがBcg geneと呼ばれる遺伝子によってコントロールされることを見出した⁵⁾。この遺伝子が支配する形質については不確定であるが、彼らの一連の研究により知られたこの遺伝子の性状を表1にまとめてみた。宿主抵抗性に関しては種々の機序が存在し、したがって多くの遺伝子の関与が考えられるが、Bcg遺伝子はそれらの中でも重要な遺伝子の一つと思われる。

(2) 抗原の提示と感作Tリンパ球

皮内に接種されたBCGは、2時間後にはその約1/10が所属リンパ節中に見出される。皮膚においては、マクロファージのほか、クラスII抗原陽性のランゲルハンス細胞が重要な役割を果たし、抗原を担って輸入リンパ管か

表1 Bcg 遺伝子の性状

1. 抗酸菌（結核菌，BCG，非定型抗酸菌，鼠癩菌を含む），チフス菌，ライシユマニアの感染に対する自然抵抗性を支配する。
2. マウスでは1番目の染色体上にマップされる。
3. ヒトの染色体2q上に強いマーカーホモロジーがある。
4. この遺伝子の congenic mouse (BALB/c × DBA/2) において，細胞移入により抵抗性が獲得される。
5. 抗体産生やNK活性とは関係がない。
6. 抵抗性はシリカ処理で消失するが，マクロファージの貪食能には差がない。
7. 抵抗性マウスではリンフォカイン処理後，マクロファージの Ia 発現や抗原提示能が高い。
8. この遺伝子が支配する分子は不明であり，遺伝子のクローニングも成功していない。

ら所属リンパ節の皮質下層へと移動し，interdigitating cell を介して，T細胞と接触するものと思われる。実際数日後には，傍皮質領域のリンパ球が活発な増殖をはじめ，10日目頃には血中にも見出される。そのリンパ球のほとんどがBCG抗原に特異的なレセプターをもつ感作Tリンパ球であるが，それらのあるものはやがて全身のリンパ性臓器に記憶細胞として定着し，全身的な免疫状態が成立する。

この過程は，免疫学の進歩によってさらに詳細に知ら

れるようになった。中でも現代免疫学の最大の成果の一つは，抗原提示細胞とT細胞との相互作用に関するものであろう。ヒトの抗原レセプターは，図2に示すようにT細胞クローンによりそれぞれ異なった，いわば抗体の変数部に相当する α 鎖と β 鎖のヘテロ2量体と，定常部に相当するCD3分子(γ ， δ ， ϵ 鎖から成る)とが，T細胞膜上で複合体を形成して存在する。このほかT細胞レセプターとCD3複合体の細胞表面への発現を制御する多くの因子(たとえばCD3- ω)も知られてきた。

T細胞へ提示されるための抗原の処理に関しては，表2に示すように，抗原により異なり，酵素分解を要するもの，unholdingを必要とするもの，またフィブリノゲンなどのように巨大分子のままでも抗原提示が可能なものなどさまざまである。結核菌抗原の場合についての詳細は知られていない。

T細胞レセプターとマクロファージが抗原を介して結合すると，マクロファージはIL-1を産生し，CD3のはたらきによりCaの流入が促進されたT細胞にIL-1が作用して，IL-2(T細胞増殖因子)が産生され，またIL-2レセプター(IL-2R)の発現も促進される結果，T細胞は分裂増殖を開始する。つまり特定の抗原レセプターをもつT細胞クローンだけが選択的に増殖するという極めて合目的な応答が生起するわけである。誘導されるT細胞のサブセットとしては，ヘルパーT細胞(T_H)，遅延型アレルギーに関与するT細胞(T_D)；マクロファージ活性化T細胞と呼ぶ人もある)，細胞傷害性T細胞(T_C ；キラーT細胞と呼ぶ人もある)，サ

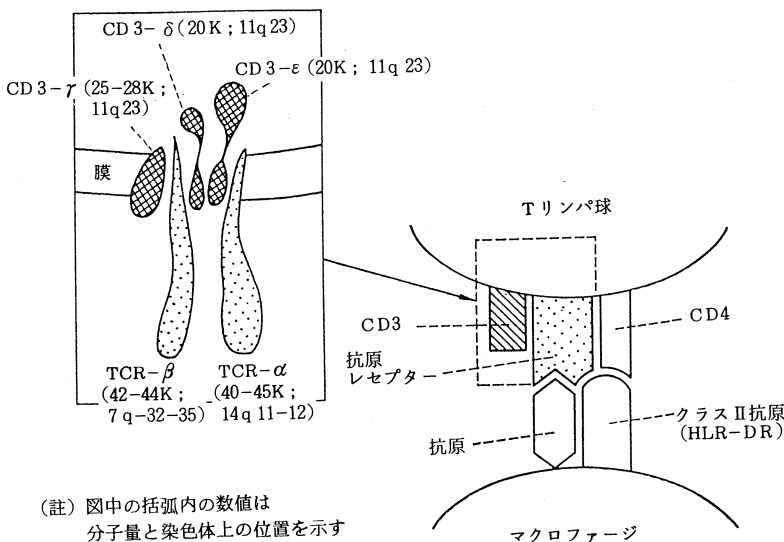


図2 抗原の提示とCD3/T細胞抗原レセプター(TCR)複合体

ブレッサー T 細胞 (T_S) の 4 種があり、マウスでは T_H はさらに、表 3 に示すように、T_H 1 と T_H 2 の 2 種類が存在し、T_H 1 は炎症や骨髄の造血に、T_H 2 は好塩基球や肥腫細胞の機能に関与するらしいことが知られるようになった。これらの T サブセットのいずれが誘導されるかについては、(i) 異なるリガンドに対応する異なるレセプターのレパトリーに基づく、(ii) リガンドの密度に対応した異なるシグナルに依存する、(iii) 異なる抗原提示細胞による異なるアクセサリーシグナルに依る、などいろいろの考え方がある。一般に溶連菌や肺炎球菌などの場合には T_H が、結核菌やリステリアなどでは T_D が、ウイルスでは T_C が優位に誘導されると考えられているが、厳密なものではない。

4. 結核免疫の発現

(1) リンフォカイン

全身のリンパ性臓器に定着した感作 T リンパ球は、抗原の再侵入に対して速やかに出動しこれと結合する。BCG 感作生体の場合には、結核菌との共通抗原に対するレセプターをもつ T 細胞が図 2 に示すような形で抗原と結合し、図 3 のように増殖する。それと同時に、抗原と結合した T 細胞は多種類のリンフォカインを産生し、そのあるものはマクロファージを強く活性化する。

リンフォカインの中で最初に見出された因子は前述のように MIF (マクロファージ遊走阻止因子) であるが、その後リンパ球以外にも種々の細胞が産生する炎症や免

表 2 マクロファージによる抗原処理

| | |
|---|---|
| 酵素による分解を必要とするもの | リゾチーム、ミオグロビン リボヌクレアーゼ オボアルブミン、インスリン、チトクローム C など |
| ポリペプチド鎖の折りたたみをはずすこと (un-holding) を必要とするもの | リゾチーム ミオグロビン リボヌクレアーゼ |
| 処理を必要としないもの (抗原決定基の形成のため構造変化を必要としない) | フィブリノゲン (分子量34万)、リステリアの或るタンパク |

疫に関連する因子が次々に見出されて、サイトカインと総称されるようになった。今日表 4 に示すように多くのサイトカイン遺伝子のクローニングが成功し、細胞工学的に作製されるようになった。

これらのうちマクロファージを活性化して結核菌を殺菌し得る因子はどれであろうか。IFN- γ の作用が注目されているが、必ずしも明確とは言い難い。表 5 は後藤らの試験管内での殺菌作用を見た実験成績である⁶⁾。組換え型 IFN- γ との培養で、マクロファージ内の BCG はよく殺菌あるいは増殖抑制されているが、結核菌の場

表 3 マウスのヘルパー T (CD 4⁺) 細胞の 2 つのサブタイプ

| | T _H 1 | T _H 2 |
|-------------------|------------------|------------------|
| 機能 B細胞増殖 | + | + |
| ポリクローナルな抗体分泌 | + | + |
| 特異抗体産生のヘルプ | - | + |
| 細胞障害性 | + | - |
| 抗体分泌の抑制 | + | - |
| 遅延型アレルギー | + | - |
| サイトカイン産生 IL-2 | + | - |
| IL-4 | - | + |
| IFN- γ | + | - |
| リンフォトキシン | + | - |
| IL-3 | + | + |
| GM-CSF | + | + |
| サイトカインレセプター IL-2R | + | + |
| IL-4R | + | + |
| IL-1R | - | + |

表4 主要なヒトの遺伝子組換え型サイトカイン

| | |
|---------------|-------------------------------|
| インターロイキン (IL) | IL-1 |
| | IL-2 |
| | IL-3 |
| | IL-4 (=BSF ₁) |
| | IL-5 |
| | IL-6 (=BSF ₂ =TRF) |
| | IL-7 |
| インターフェロン(IFN) | IFN- α |
| | IFN- β |
| | IFN- γ |
| 集落形成因子 (CSF) | G-CSF |
| | M-CSF |
| | GM-CSF |
| 腫瘍壊死因子 (TNF) | TNF- α |
| | TNF- β (=LT=OH-1) |

合はそれより劣り、非定型抗酸菌の場合はさらに弱いことが知られる。最近の中村玲子の米国での仕事によると、非定型菌の場合も IFN- γ と IL-4 の併用により殺菌が見られるという。もしそうなら、T_H1 と T_H2 の協同作用ということも考えられよう。今後の検討が必要である。

Kaufmann は最近細胞内寄生性細菌の排除に T_D のほか T_C が重要な役割を演じる可能性を強調している⁷⁾。しかし、この点については種々問題があり、議論の存在するところである。

(2) マクロファージの活性化

免疫の発現に関連して重要な問題は、T細胞サブセットやリンフォカインの問題のほかに、最終エフェクターとなるマクロファージの問題がある。マクロファージの分化の様態が臓器により異なることを示す1例として、マウスの肺マクロファージの場合につき述べる。赤川らは、マウスの肺マクロファージが腹腔や脾のマクロファージと少なくとも2つの点で著しく異なることを見出した。第1は前者が糖脂質アンアロ GM1 を多量に持っている

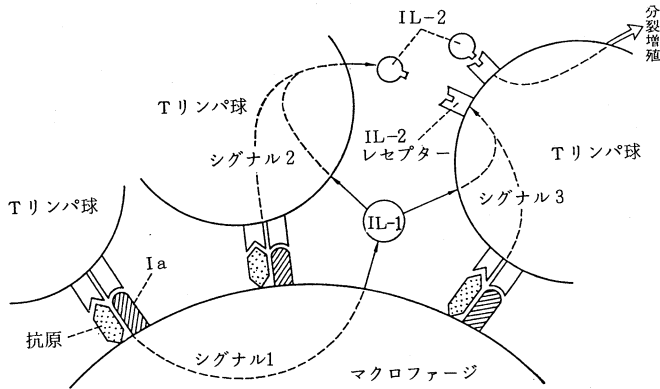


図3 抗原提示によるTリンパ球の活性化²⁾

表5 マウスマクロファージ中の抗酸菌の IFN- γ による増殖抑制⁶⁾

| 抗酸菌 | 処 理 | 10 ⁶ 細胞当たり集落数 | 抑 制 (%) |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|
| 結核菌 (H37 Rv) | 培地単独 | 2.7 × 10 ⁵ | |
| | IFN- γ (100 U/ml) | 2.2 × 10 ⁵ | 16.7 |
| | IFN- γ (200 U/ml) | 1.1 × 10 ⁵ | 59.3 (P<0.01) |
| | BCG-PPD 上清* | 1.8 × 10 ⁵ | 33.4 (P<0.05) |
| B C G (Pasteur) | 培地単独 | 7.4 × 10 ⁴ | |
| | IFN- γ (100 U/ml) | 1.1 × 10 ⁴ | 85.2 (P<0.01) |
| | IFN- γ (200 U/ml) | 4.3 × 10 ³ | 94.2 (P<0.01) |
| <i>M. intracellulare</i> (Mino) | 培地単独 | 8.9 × 10 ⁴ | |
| | IFN- γ (100 U/ml) | 5.9 × 10 ⁴ | 33.7 (P<0.05) |
| | IFN- γ (200 U/ml) | 5.6 × 10 ⁴ | 37.1 (P<0.05) |

* BCG免疫マウスの脾細胞に PPD 添加培養上清

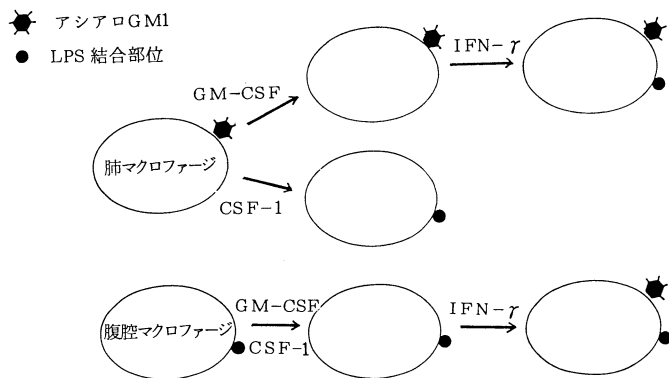


図4 肺マクロファージの分化

のに、後者では強く活性化されなければ発現しないこと、第2には、後者はLPSによって強く活性化されるのに、前者はLPSレセプターをもたず、したがってLPS単独では活性化されないことである。しかし肺マクロファージでもあらかじめIFN- γ とともに培養すると、LPSレセプターを発現するようになり、LPSによって活性化が起り、試験管内で腫瘍細胞を破壊し得るようになる⁸⁾。

最近マクロファージを増殖させるいくつかの集落形成因子(CSF)の遺伝子がクローニングされたが、興味あることに、マウス肺マクロファージはM-CSFとともに培養すると腹腔マクロファージ型の細胞として増殖するが、GM-CSFとともに培養すると、肺マクロファージの形質を保持したままで増殖する⁹⁾。その結果をまとめて図4に示した。GM-CSFは肺組織の培養上清中に比較的多量に認められるので、この因子が肺マクロファージの特性に関与していると考えられ、類似の機序がヒトの場合にも種々の臓器特異的な細胞分下と関連して存在することが考えられる。

マウスの肺にあらかじめ腫瘍細胞を撒布しておき、IFN- γ とLPSを注射すると腫瘍増殖が顕著に抑えられる。しかしIFN- γ とLPSのそれぞれ単独では無効である。このことはBRM(生体応答調節剤)の投与には、臓器細胞の分化段階などの十分な解析に基づくBRMの選択と、投与の順序およびテンポが決定的に重要なことを示すものである。なお、BCGを静注した場合の肺マクロファージのLPSレセプターの発現は1~3日であり、IFN- γ の作用を必要としないと思われる。

IFNやLPSによるマクロファージ活性化の機構については、それぞれのレセプターやシグナル伝達の機序の解明が急速に進んでいる。しかし最終的な殺菌物質の同定については、間接的状況証拠に基づく種々の考え方が

あるものの、確実ではない。

(3) 免疫応答の抑制

BCG接種後容易に陽転しない例が見られるし、重症結核や麻疹ウイルスなどの感染によりツベルクリン反応(ツ反)が陰転化することも知られている。脱感作という現象も古くから注目されてきた。BCG難陽転の場合には、免疫成立の過程に何らかの遺伝的欠損がある場合なども考えられるが、多くは免疫を抑制する機序が働くためと考えられる。

抗酸菌感染の場合に出現する免疫抑制性細胞としては、抗原特異的あるいは非特異的な抑制性T細胞と抑制性マクロファージとが、多くの研究者により報告されている¹⁰⁾。たとえば中村らは、C3H/HeマウスのBCG低応答性は、特異的抑制T細胞の誘導によることを示しており、Ellnerらは結核患者の末血単球による免疫抑制がプロスタグランジン産生によることを報告している。このほか液性の抑制機序の存在についても、たとえば吉田らは肉芽形成やアレルギーと循環性リンフォカインの因果関係を考察しており¹¹⁾、また斑紋癩や非定型抗酸菌症の患者では、IL-2産生あるいはIL-2レセプターの発現が低いという報告もある¹²⁾。

5. 結核菌に対する生体応答

結核菌体成分の生化学とその活性に関する研究は、わが国の結核病学が世界に大きく貢献した分野の一つであり、とくに細胞壁脂質に関する研究や空洞形成の機序に関する研究は世界に冠たるものであるが、それらについては本誌などでもすでにしばしば紹介されているので¹³⁾¹⁴⁾、本稿ではこのうち、(1)結核菌の蛋白、(2)アジュバント活性物質、(3)核酸分画の活性、および(4)生菌免疫と死菌免疫の問題について簡単に紹介してみよう。

表6 ミコバクテリアから単離された蛋白

| 蛋白 (Kd) | ミコバクテリア | | | クローニング | ストレス蛋白 | 備 考 |
|------------|---------|-----|----|--------|--------------------|--------------------|
| | 結核菌 | BCG | 癩菌 | | | |
| 70/71 | + | | + | + | Dnak GroEL, C62 | MPB59, α 蛋白 |
| 65 | + | + | + | + | | |
| 38 | + | | | - | | |
| 36 | | | + | - | | |
| 30 | + | + | ? | + | | |
| 28 | | | + | - | | |
| 23 | + | + | + | - | | |
| 19 | + | | | - | | |
| 18 | - | | + | + | Soybean17 | |
| 16 | | +* | | + | MPB70 | |
| 14 | + | | | - | | |
| 10 | | + | ? | + | GroES, htp A | MPB57 |

* BCG 菌株により異なる

(1) 結核菌の蛋白

結核菌由来の蛋白としては、Seibert の精製ツベルクリン (PPD) が有名であるが、PPD は実際には約 300 種の蛋白分子の加熱凝集したものであり、結核の診断や予防の目的でさらに精製した蛋白ないしペプチドを用いようとする試みは数多くある。一方、癩菌については培養が不可能なために、単クローン抗体や遺伝子工学的技術の応用が精力的に試みられ、大腸菌により癩菌の蛋白を作製させることに成功し、その技術が結核菌や BCG にも応用されるようになった。今日までに表 6 に示すような 12 種類の蛋白が単離されている。この表の一番上の 70/71Kd (キログルトン) 蛋白を例にとり説明すると、それは結核菌と癩菌の双方から分離可能であり、すでに遺伝子のクローニングが完了している。この蛋白はストレス蛋白あるいは熱ショック蛋白 (Hsp) として知られる Dnak¹⁵⁾ と同一の分子とみなされる。備考欄に示したものは、わが国で分離された蛋白で同一の分子と考えられるものであり、MPB は永井定、 α 蛋白は米田正彦、田坂博信らにより報告された。

これらの蛋白のうち、最もよく研究されているものは 65Kd 蛋白である。図 5 は、65Kd 蛋白に対する免疫応答のエピトープ地図である¹⁶⁾。中央縦長のボックスは、左側が癩菌、右側が結核菌と BCG のペプチド鎖を示すもので、結核菌の場合、N 末端をメチオニンとする 576 個のアミノ酸が並んでいる。BCG と結核菌の配列は 100% 同一であり、癩菌とは 95% 以上のホモロジーがある。中央ボックスの左側の波型は、コンピューターで解析された蛋白の親水性と疎水性の部分を示したもので、7カ所の両親水性ペプチドが見られる。図の右側は 28

種の単クローン抗体がそれぞれ反応し得る分子内の部分を示し、識別し得る抗原決定基が分子全体にわたって存在している。一方、図の左側は 10 個の T 細胞クローンとポリクローナルな T 細胞が反応し得るエピトープを示しており、アミノ末端側に偏在している傾向がみられる。この 65Kd 蛋白と大腸菌の熱ショック蛋白である 60Kd 蛋白 (GroEL) との間には、60% のアミノ酸配列の一致が見られる。

結核の防御免疫の主体は、抗体ではなく T 細胞と考えられているが、65 Kd 蛋白をはじめこれらクローン化された蛋白に対する T 細胞応答は、未だチミジンのとりこみで測定している段階である。しかし、このような研究が進むことにより、結核の防御抗原あるいは診断抗原の研究が飛躍的に進むであろうことは疑いない。

(2) アジュバント活性物質

結核菌体は古くからフロイドの完全アジュバントに必須の成分として知られるが、その有効最小単位がムラミルジペプチド (MDP) であることが知られ、MDP の合成も行われ、IL-1 の誘導や催眠作用を含め多彩な生物活性が明らかにされた。MDP がアジュバント活性をもつためには、抗原とともにオイルの添加が不可欠であるが、最近片岡らは表 7 に示すように、モルモットの照射腫瘍細胞を単に水溶性の MDP 誘導体 (B30-MDP) と混合するだけで強い腫瘍免疫を誘導し得ることを見出した¹⁷⁾。詳細は省略するが、その応用範囲は広いと考えられ、結核菌体成分の研究がもたらした成果の一つと見てよいだろう。

(3) 核酸分画

著者らは BCG から抽出した DNA 分画 (MY-1) に、

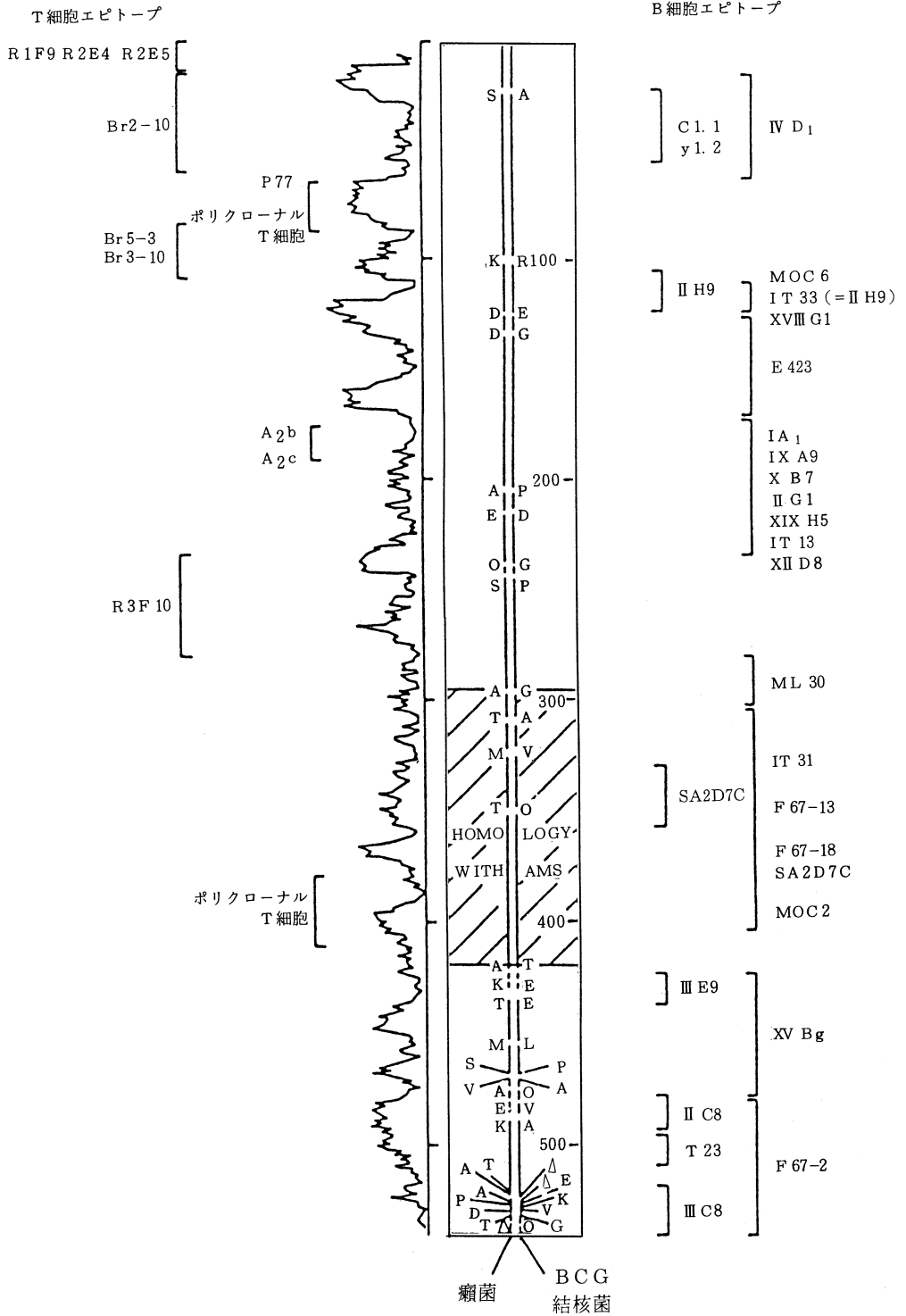


図5 65 Kd ミコバクテリア抗原のエピトープ地図¹⁶⁾

表7 腫瘍免疫の誘導に及ぼすB30-MDPのアジュバント効果¹⁷⁾

| 免疫原 | 個々の動物の生存日数 | 治癒率(%) |
|--------------|--|--------|
| 未処置 | 53, 53, 60, 61, 64 | 0 |
| 腫瘍細胞/緩衝液 | 49, 50, 57, 58, 63 | 0 |
| 腫瘍細胞/MDP | 53, 53, 53, 61, 68 | 0 |
| 腫瘍細胞/B30-MDP | >100, >100, >100, >100, >100 >100, >100, >100 | 100 |
| 腫瘍細胞/BCG | >100, >100, >100, >100, >100 | 100 |

Line-10 腫瘍細胞 (1×10^6) をあらかじめコバルト照射し、緩衝液、MDP、B30-MDP あるいはBCG (10^8) と混じ、同系モルモットを2回免疫、その1週後に 10^6 の生腫瘍細胞をチャレンジした。

抗腫瘍性ととも、強いNK活性増強作用、IFN- α/β および γ の誘導作用があることを見出した¹⁸⁾。MY-1は毒性が極めて弱いため、ヒトの悪性リンパ腫や成人T細胞白血病の皮膚症状などに応用され、著効を奏する例が示されている。

試験管内での上述の活性は、合成DNAを用いても認められた¹⁹⁾。表8は、混入の可能性があるLPSの作用を避けるため、LPS非応答性のマウス脾細胞を用いていくつかの合成DNAの活性を測定した成績である。単一鎖のGCコポリマーに強い活性が認められたが、MY-1がGC-richな単一鎖DNAであることと合わせて興味深い。対照にとった合成二重鎖ポリICは既知の物質で、活性は強いが毒性もはなはだ強く、実用にはならないと考えられているので、毒性の弱いDNAに対する生体応答は今後基礎・臨床の両面から注目されよう²⁰⁾。BCGのもつ既知のアジュバント活性や抗腫瘍活性のどれだけがそのDNAに依存しているかは明らかでなく、今後検討の必要がある。

(4) 生菌免疫と死菌免疫

結核菌に対する防御免疫を誘導するには少量の生菌の接種が有効で、大量の死菌の接種はツベルクリンアレルギーを誘導できるが、防御免疫の誘導は弱いことが知られている。生ワクチンを用いる感染防御の有効性は現象としては広く知られながら、その機作については不明の部分が多い。数年前に筆者は本誌でこの問題を論じ、(1) 菌増殖による菌体抗原量の増加、(2) 抗原が体内にpersistする時間の差、(3) 抗原性をもつ代謝産物の有無、(4) 加熱などの処理による抗原性やアジュバント活性の変化、(5) 細胞内で自己複製する抗原がクラスII抗原と結合しやすい可能性、などの可能なメカニズムについて議論したが¹⁾、今回はとくに抗原としてのMPB70蛋白、およびストレス蛋白との関連について論じてみたい。MPB70は永井が分離精製した蛋白であるが²¹⁾、その後クローニングにも成功している。モルモットにBCG(日本株)を接種し、PPDおよびMPB70で経時的に皮内反応を追跡すると²²⁾、図6に示すように、PPDに

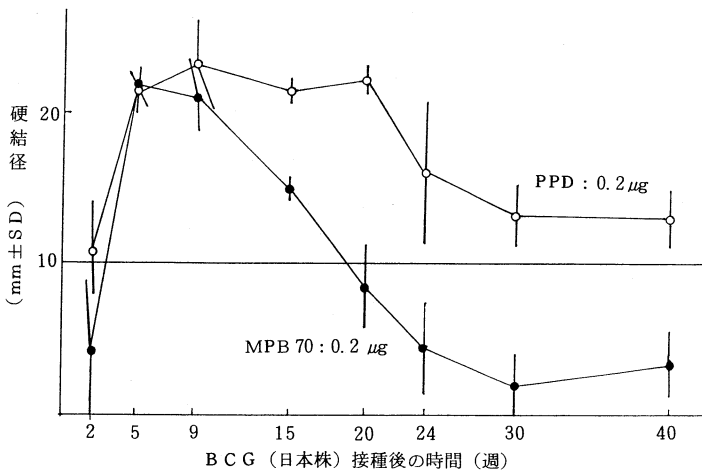


図6 BCG生菌免疫後のモルモットのPPDおよびMPB70の皮内反応の推移²²⁾

表8 合成DNAで刺激されたC3H/HeJマウス脾細胞の応答

| 合成DNA | タイプ | NK活性 | MAF活性 | IFN活性 |
|-----------------------------|------|------------|------------|-------|
| Poly (dA, dT) | ss-c | 1.9 ± 2.2 | 2.8 ± 3.0 | < 4 |
| Poly (dG, dC) | ss-c | 28.2 ± 3.1 | 30.4 ± 0.2 | 46 |
| Poly (dA)・Poly (dT) | ds-h | 2.2 ± 0.6 | 0.2 ± 0.3 | < 4 |
| Poly (dG)・Poly (dC) | ds-h | 2.1 ± 1.0 | 1.9 ± 0.5 | < 4 |
| Poly (dA, dT)・Poly (dA, dT) | ds-c | 1.7 ± 0.8 | 1.3 ± 2.2 | < 4 |
| Poly (dG, dC)・Poly (dG, dC) | ds-c | 12.3 ± 0.7 | 0.5 ± 0.3 | < 4 |
| Poly (rI)・Poly (rC) | ds-h | 65.9 ± 4.7 | 42.3 ± 3.4 | 64 |
| None | | 3.8 ± 3.2 | 2.8 ± 1.7 | < 4 |

LPS 不応答性マウス C3H/HeJ の脾細胞 ($1 \times 10^7/ml$) と 100 $\mu g/ml$ の合成抗原とを20時間培養後のNK活性と、上清中のMAF活性およびIFN活性を測定した¹⁷⁾。ss: 単鎖, ds: 二重鎖, c: コポリマー, h: ホモポリマー

に対する皮内反応は40週以上にわたり陽性であるが、MPB70に対する皮内反応はPPDとほぼ同時に陽性となり、5週後をピークとして減弱し、20週後には疑陽性となり、やがて陰性化する。MPB70がBCG(日本株)の培養濾液中の蛋白の約1/10を占め、菌体中にはわずかし認められない事実と上述の現象を考え合わせると、MPB70は生菌が分裂増殖しつつ菌体外に放出する主要な蛋白であり、BCG接種初期にはこの蛋白に特異的なT_Dクローンが誘導されアレルギーが成立するが、菌の増殖分裂が停止すると抗原が体内より消失し、皮内反応で検出できなくなるものと解釈される。MPB70特異的T_Dが記憶細胞として残り得ることは、ブースター効果が認められることから知られる。この蛋白単独では防御抗原とはなり難いが、このような抗原性代謝産物の役割を示す例として興味ある知見と考えられる。

いま一つ、生菌と死菌の場合の顕著な差としてストレス蛋白の有無に注目すべきであろう。表5に示したように、ミコバクテリアにはいくつものストレス蛋白が見られる。Gro-EL蛋白はサルモネラやコクシエラに、hsp70蛋白はプラスモジア、シストゾーマ、フィラリアなどに見出されているが、ミコバクテリアにはその両者とも存在する。このような蛋白の豊富な存在は、マクロファージ内での菌の抵抗性を強め、巨大細胞やグラヌローマの形成の誘因となると同時に、それ自体が抗原として作用することによって、強い防御免疫を誘導する可能性がある。筆者が数年前に総説¹⁾を書いた時点では考え及ばなかったこの可能性を、生菌と死菌の大きな差の一つとして今回は強調したいと思う。

6. 結核病学における免疫学の課題

(1) Endogeneous reactivation

少数の結核菌が気道を経て感染した場合、正常なヒト

では免疫の成立によって、初感染原巣と肺内リンパ節病変を形成して完全に治癒する。一部の人では進行性病変を形成し、さらに二次病巣を形成するが、その後高齢に達し免疫状態が落ちることがあると、永い年月のうちにあっても、結核が再燃し、慢性結核の初発病巣となる。結核の発病に関するこのような考え方はendogeneous reactivationと呼ばれ、外来性再感染と区別される。再感染のケースも否定できないが、多くの場合再発は内在菌の再活性化によると考えられている。しかし結核二次病巣内の結核菌が、時には数十年の間persistしているメカニズムや、眠った菌の再活性化の機構などについては、未だに謎と言ってよい。

(2) BCG ワクチン

BCG免疫の有効性については種々議論があるが、BCGの効果は一次感染巣の形成を防ぐのではなく、血行を介しての散布を防止することにあると考えられる。したがって結核性髄膜炎や粟粒結核などに対しては明らかに有効であろう。BCGに代わる新しいコンポジットワクチンなどの開発も試みられているが、当分はBCGを凌駕するワクチンは得難いと思われる。BCGワクチンについては、新しいベクター系の開発がBloomらおよび水口(産業医大)と筆者らのグループでそれぞれ精力的に進められているが、莫大な接種経験をもち、安全でアジュバント活性が強力なBCGに、新しく遺伝子導入が可能となれば、結核ばかりでなく、極めて応用範囲の広い生ワクチンの開発が可能となると期待される。

(3) ふたたび結核免疫学の中心ドグマをめぐって —— 結語に代えて ——

図1のCentrl dogmaを、免疫の成立と発現の段階に分けて図示すると、図7のようにまとめられる。第1章に記した歴史的業績に続いて、この図式の周辺で明らかにされたいくつかの事柄について、紙面の許す範囲で

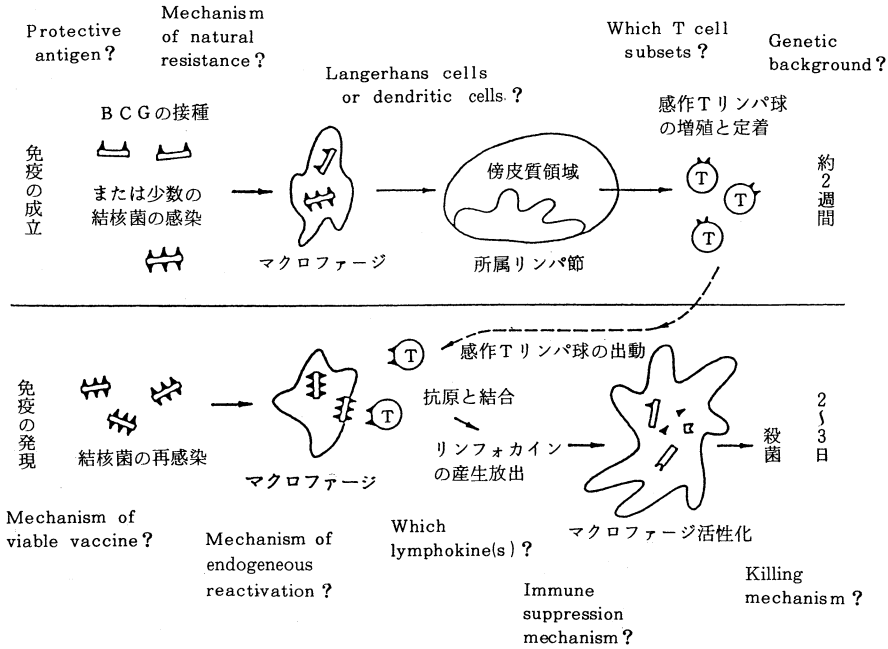


図7 結核免疫の成立と発現
(英語の表示は未解明の問題点の例示)

述べてきた。しかし一方、この図の中に英語で示したように、この経路の周辺には未だ分からない問題がたくさんある。ここに挙げたいいくつかの例を見て、余りに多くの基本的な問題が明らかにされていないことに驚かれる方もおられよう。

一方、結核の診断や予防への免疫学の応用に関しても、BCGとツベルクリンが確立されて以後、現場が抱えている種々の問題、たとえばBCG免疫の持続期間やPPDによるブースター効果の評価、容易で確実な乳児つ反の方法など、解答が難しい実際の問題も少なくない。治療への応用に至っては、IL-2投与の可能性¹²⁾が示唆されているくらいで、未だほとんど手がつけられていない。

天然痘は結核と同じく細胞性免疫が関与する疾患として、多くの教科書に例示されている。しかしそのウイルスは地上から姿を消しWHOは根絶を宣言したが、一方の結核は毎年300万~400万の塗抹陽性患者が発生し、200万~300万人が結核で死亡していると推定されている²³⁾。天然痘の根絶の理由として蟻田は、社会学的理由のほかに、動物宿主がいらない、不顕性感染がない、臨床症状が定型的である、効果のすぐれた耐熱性ワクチンがあった、などの生物学的理由を挙げているが²⁴⁾、両者の大きな相違が、その病原体の相違から生じる広義の免疫応答の相違にあることは明らかであろう。結核菌体の特殊性の故に、この菌は細胞性免疫という単純な概念

では律し切れない宿主との極めて特異なかかわりを持ち、その故に極めて複雑な病像を呈する。この宿主応答と病態についてのより正確な理解が、結核症の撲滅のためには不可欠と考えられる。結核の免疫学が、そのような方向で今後いっそう発展することを願ってやまない。

文 献

- 1) 徳永 徹：結核の免疫学（結核菌発見100周年記念総説），結核，57：455~465，1982。
- 2) 徳永 徹：マクロファージ，講談社，1986。
- 3) Silverstein. S. C., Leike. I. D. : Phagocytosis. Monuclear Phagocytes. Functional Aspects Part II. ed. van Furth. R., pp.895-919, Martinus Nijhoff Publishers, Hague/Boston/London, 1980.
- 4) Goto, Y., Nakamura, R. M., Takahashi, H., Tokunaga, T. : Genetic control of resistance to *Mycobacterium intracellulare* infection in mice, *Infec Immun*, 46 : 135-140, 1984.
- 5) Skamene, E., Gros. P., Forget. A, et al. : Genetic regulation of resistance to intracellular pathogens. *Nature*, 297 : 506-509, 1982.
- 6) Goto, Y., Nakamura, R. M., Tokunaga, T. : Mycobacterial growth inhibition by lympho-

- kine activated murine peritoneal macrophages. Proc. 23th US-Japan Tuberculosis Conference. pp.117-126, Nara, 1988.
- 7) Kaufmann, S. H. E. : CD8⁺ T lymphocytes in intracellular microbial infections. Immunology Today, 9 : 168-173, 1988.
 - 8) Akagawa, K. S., Tokunaga, T. : Lack of binding of bacterial lipopolysaccharide to mouse lung macrophages and restoration of binding by interferon, J. Exp Med, 162 : 1444-1459, 1985.
 - 9) Akagawa, K. S., Kamoshita, K., Tokunaga, T. : Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and colony-stimulating factor-1 on the proliferation and differentiation of murine alveolar macrophages, J Immunol, 141 : 3383-3390, 1988.
 - 10) Nakamura, R. M., Tokunaga, T. : Suppressor cells in mycobacterial infections. Bendinelli, M., Friedman, H. (eds.) : Mycobacterium tuberculosis, pp.227-241, Plenum Publ. Co., 1988.
 - 11) Boros, D. L., Yoshida, T. (eds.) : Basic and clinical aspects of granulomatous diseases. Elsevier North Holland, Amsterdam, 1980.
 - 12) 露口泉夫 : 結核の臨床免疫, 結核, 62 : 253-264, 1987.
 - 13) 結核菌菌体成分の免疫, 第16回総会シンポジウム (座長 : 東 市郎), 結核, 61 : 45-66, 1986.
 - 14) 山村好弘 : 結核の免疫・アレルギー, 内科MOOK No.36, 結核, 金原出版, 東京, 1987.
 - 15) 矢野良治, 由良 隆 : 大腸菌の熱ショックタンパク質, 細胞工学, 7 : 18-25, 1988.
 - 16) Thole, J. E., Schooten, W. C. A., Keulen, W. J, et al. : Use of recombinant antigens expressed in E. coli K-12 to map B-cell and T-cell epitopes on the immunodominant 65-kilodalton protein of *Mycobacterium bovis* BCG. Infection Immunity, 56 : bovis BCG. Infection Immunity, 56 : 1633-1640, 1988.
 - 17) Kataoka, T., Tokunaga, T. : A synthetic adjuvant effective in inducing antitumor immunity, Jpn J Cancer Res (Gann), 79 : 817-820, 1988.
 - 18) Tokunaga, T., Yamamoto, H., Shimada, S., et al. : Antitumor activity of deoxyribonucleic acid fraction from *Mycobacterium bovis* BCG. I. Isolation. physicochemical characterization and antitumor activity. JNCI, 72 : 955-962, 1984.
 - 19) Tokunaga, T., Yamamoto, S., Namba, K. : A synthetic single-stranded DNA, poly (dG. dC), induces Interferon- α/β and- γ , augments natural killer activity, and suppresses tumor growth. Jpn J Cancer Res (Gann), 79 : 682-686, 1988.
 - 20) 徳永 徹 : 外来 DNA に対する生体応答, 89 先端科学・技術開発年鑑, 印刷中, 技術出版, 1989.
 - 21) Nagai, S., Matsumoto, J., Nagasuga, T. : Specific skin-reactive protein from culture filtrate of *Mycobacterium bovis* BCG, Infection Immunity, 31 : 1152-1160, 1981.
 - 22) Tokunaga, T., Miura, K., Haga, S., et al. : Host response to a protein antigen. MPB70. produced by viable BCG (Tokyo strain). Proc. 17th US-Japan Tuberculosis Conference. pp.126-140, Tokyo. 1982.
 - 23) Snider, D. Gr., Bloom, B., Tokunaga, T., et al. : Summary, conclusions. and recommendations from the International Workshop on "Research towards global control and prevention of Tuberculosis : With an emphasis on vaccine development", J. Infect. diseases, 158 : 248-253. 1988.
 - 24) 蟻田 功 : 痘瘡根絶から EPI へ, 第 23 回健康管理研究協議会総会講演集, pp.29-41, 1985.