

肺結核患者血清における Necrotizing factor と臨床症状との関係

東京女子医科大学三神内科教室 (主任 三神美和教授)

教授 三 神 美 和 • 教授 小 山 千 代

竹 内 富 美 子

(受付 昭和38年 8月30日)

緒 言

近年, 人血清, 特に結核患者血清中にモルモットや他の動物に壊死をおこす因子のあることが報告され^{1)~5)}, その因子の解明が試みられているが, Lovell ら⁶⁾はリウマチ熱, その他の疾患にも壊死性因子があることを報告し, Cohn⁷⁾はその因子が Globulin fraktion III (1, 2, 3)の中にあると述べ, Klemperer ら⁸⁾は炎症性疾患をもつ患者血清についての実験の結果, 蛋白溶解酵素, C-reactive Protein, RA factor, Plasmin でもなく, また, histamine, Cortison 等にも関係なく, 今までの知られた heat lability でもない因子だと報告している. 既に本学細菌学教室, 中野・須子田・彌吉らは Necrotizing factor の要因を解明するに先だち, まず患者血清, 殊に肺結核患者血清 (三神内科入院患者)における Necrotizing factor について実験を行ない, 一方, 実験的に結核菌およびこれと共通の抗原を有する鼠ライ菌感染の実験動物の血清を用いて本反応を行ない, その成績を報告した. われわれは, 結核患者血清の壊死性因子の存否と, その臨床症状との関係を検討し, 肺結核患者における Necrotizing factor の陽性率および疾患の軽重とは, 諸家の報告の如く陽性率は60%強であり, 重症例に陽性率が多いことなど, ほゞ一致した成績を得ている. われわれは更にこれら Necrotizing factor の陽性成績と個々の患者の臨床症状との関係について研究し, 若干の知見を得たので報告する.

実験材料および方法

- 1) 材料: 昭和37年 8月, 当科入院中の17才より75才迄の結核患者44名, うち男子24名, 女子20名を選び, また対照として健康女子1名を選んだ.
- 2) 方法: 中野・須子田・彌吉らの報告によつた.

実験成績

- 1) (表1)全例44名中, 6名の血清においては動物の個体差を認めたが, 27名の血清は Necrotizing factor Test (N.F.T. と略す) 陽性を示し, 17名の血清と対照の1名は陰性であつた.
- 2) 性別についてみると, 全例44名中, 男子は24名で, うち15名はN.F.T.陽性, 9名は陰性であり, 女子20名中, 12名は陽性で, 8名は陰性であり, 性別による差異は明らかではなかつた.
- 3) (表2) 年齢別についてみると, 全例44名中, 19才以下の者は5名, うち3名は N.F.T. 陽性, 2名は陰性, 20才代の者は8名で, うち4名は陽性, 4名は陰性, 30才代の者は5名で, うち4名は陽性, 1名は陰性. 40才代の者は4名で,

表1 Necrotizing Factor Test と性別について

性別		N.F.T.		計
		陽 性	陰 性	
男	子	15	9	24
女	子	12	8	20
計		27 (61.4%)	17 (38.6%)	44

Miwa MIKAMI, Chiyo KOYAMA, Fumiko TAKEUCHI (Mikami Clinic, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College): The Relationships between the necrotizing factor in the serum of pulmonary tuberculous patients and their clinical symptoms.

うち3名は陽性、1名は陰性、50才代の者は11名で、うち6名は陽性、5名は陰性、60才代の者は8名で、うち5名は陽性、3名は陰性、70才代の者は3名で、うち2名は陽性、1名は陰性であった。

4) (表3,4)喀痰については、発病当時に喀痰著明(卅)であった者は9名で、これは全部 N.F.T. 陽性、7名は喀痰やや著明(卅)で、うち5名は陽性、2名は陰性、11名は喀痰軽度(+), うち6名は陽性、5名は陰性、全然喀痰のない者は17名、うち7名は陽性、10名は陰性であった。採血当時においては1名が喀痰著明で陽性、5名は喀痰やや著明で全部陽性、8名は喀痰軽度で全部陽性、全然喀痰のない者は30名、うち15名は陽性、15名は陰性であった。なお、発病当時、血痰又は咯血があつた者は9名、うち7名は陽性、2名は陰性であり、採血当時も血痰があつた者は2名で N.F.T. 陽性であった。喀痰および血痰は N.F.T. 陽性者に著明に多かつた。

5) 排菌状態については、発病当時において全例44名中20名が喀痰塗抹で結核菌陽性、うち17名は N.F.T. 陽性、3名は陰性であり、23名は喀痰培養で結核菌陽性、うち18名は陽性、5名は陰性であった。採血当時においては、全例44名中、12名が喀痰塗抹で結核菌陽性、うち11名が陽性、1名は陰性であり、13名は喀痰培養で結核菌陽性、うち12名は陽性、1名は陰性であった。すなわち、大部分の排菌者は発病当時および採血時のいずれにも、N.F.T. 陽性者であった。

6) 咳嗽については、発病当時において、咳嗽の激しかつた者(卅)は7名、うち6名は N.F.T. 陽性、1名は陰性、やや咳嗽の激しかつた者(卅)は9名、うち7名は陽性、2名は陰性、咳嗽軽度の者(+)は10名、うち7名は陽性、3名は陰性、全然咳嗽のない者は18名、うち7名は陽性、11名は陰性であった。採血当時においては咳嗽の激しい者はなく、やや咳嗽の激しい者は6名で全部陽性、咳嗽軽度の者は9名、うち7名は陽性、2名は陰性、全然咳嗽のない者は29名、うち14名は陽性、15名は陰性であった。咳嗽ある者の多くは N.F.T. 陽性成績を示した。

7) 食欲不振については、発病当時は、食欲不振著明(卅)であつた者は14名、うち11名は N.F.T. 陽性、3名は陰性、食欲不振軽度(+)の者は6名、うち4名は陽性、2名は陰性、時々食欲不振(±)があつた者は1名で陰性、食欲不振のない者は23名、うち12名は陽性、11名は陰性であった。採血当時において、食欲不振著明であつた者は1名で陽性、食欲不振軽度の者は9名、うち8名は陽性、1名は陰性、時々食欲不振のあつた者は1名で陽性であった。

8) 血沈値については、1時間値が10mm以下を正常、10mmより20mmをやや促進(+), 20mmより40mmを促進(卅), 40mm以上を高度促進(卅)として分類した。その結果、発病当時は、23名が高度促進、うち17名が N.F.T. 陽性、6名が陰性、促進の者は4名、うち2名は陽性、2名は陰性、血沈20mm以下の者および正常者は17名、うち7名は陽性、10名は陰性であった。採血当時においては、13名が高度促進、うち11名は陽性、2名は陰性、促進の者は10名、うち5名は陽性、5名は陰性、血沈20mm以下の者および正常者は21名、うち10名は陽性、11名は陰性であった。

すなわち、血沈高度促進者の多くは N.F.T. 陽性者であった。

9) 胸部レ線像について：発病当時においては、混合型病巣を示した者は15名、浸潤乾酪型病巣を示した者は26名、繊維乾酪型病巣を示した者は1名、播種型病巣を示した者は1名、滲出型病巣を示した者は1名、以上の中で空洞の認められた者は30名、うち22名は N.F.T. 陽性、8名は陰性であった。

表2 Necrotizing Factor Test と年齢別について

年齢別	N.F.T.		計
	陽性	陰性	
19才以下	3	2	5
20才~29才	4	4	8
30才~39才	4	1	5
40才~49才	3	1	4
50才~59才	6	5	11
60才~69才	5	3	8
70才~79才	2	1	3
計	27	17	44

表3 Necrotizing Factor Test

No.	氏名	性別	年齢	N.F. Test	胸部 X 線像 (学研分類による)		結核菌 (咯痰)				血沈 Nは正常	
							塗抹		培養		発病時	採血時
					発病時	採血時	発病時	採血時	発病時	採血時		
1	K. S.	♀	60	+	F ₃ Kz ₃ PLs	F ₃ Kz ₃ PLs	+	+	+	+	##	##
2	N. A.	♂	39	+	F ₃ Kz ₃ PLs	F ₃ Kz ₃ PLs	+	+	+	+	##	##
3	S. M.	♀	53	+	F ₃ Kz ₃ PLvs	F ₃ Kz ₃ PLvs	+	+	+	+	+	##
4	I. M.	♀	44	-	B ₂ kb ₂	B ₂ Kb ₂	-	-	-	-	##	##
5	M. T.	♀	60	+	F ₃ Kz ₃ PLv	F ₃ Kz ₃ PLv	+	+	+	+	##	##
6	K. S.	♂	57	(+)	B ₂	B ₁	-	-	-	-	+	+
7	N. N.	♂	56	+	B ₂ Kb ₂	B ₁ Kb ₂	+	-	+	-	##	N
8	K. N.	♀	23	-	B ₂ Kb ₂	B ₁ Kb ₁	+	-	+	-	##	+
9	S. S.	♂	47	(+)	F ₃ Kz ₃ PLs	F ₃ Kz ₃ PLs	+	-	+	+	##	+
10	T. T.	♀	21	(+)	B ₁	B ₁	-	-	-	-	+	##
11	S. S.	♀	69	(+)	F ₃ Kz ₃	F ₃ Kz ₃	+	-	+	-	##	##
12	K. N.	♀	75	+	C ₃	C ₃	-	-	-	-	##	##
13	I. S.	♀	75	-	F ₃ Kz ₃	F ₃ Kz ₃	-	-	-	-	##	##
14	A. E.	♀	17	+	B ₃ Kc ₃	B ₃ Kc ₃	+	-	+	+	##	##
15	U. Y.	♀	17	+	B ₁	B ₁	-	-	-	-	##	##
16	M. S.	♀	25	-	B ₁	B ₁	-	-	-	-	+	##
17	Y. N.	♀	22	-	B ₁	B ₁	-	-	-	-	+	N
18	M. Y.	♀	53	-	B ₁	B ₁	-	-	-	-	+	+
19	S. T.	♀	31	+	F ₃ Kz ₃	F ₃ Kz ₃	+	+	+	+	##	##
20	O. K.	♂	56	-	B ₂	B ₁	+	-	+	-	##	##
21	S. T.	♂	57	-	F ₂ Kz ₂ PLs	F ₂ Kz ₂ PLs	+	+	+	+	##	##
22	T. K.	♂	56	+	B ₂ Kb ₂	B ₂ Kb ₂	-	-	+	-	+	N
23	S. I.	♂	25	+	B ₂ Kb ₂	B ₁ Kb ₁	+	+	+	+	##	N
24	A. K.	♂	68	+	F ₃ Kc ₂ PLv	F ₃ Kc ₂ PLv	+	-	-	-	##	##
25	M. Y.	♂	29	+	B ₃ Ka ₂	B ₃ Ka ₂	+	-	+	-	##	+
26	S. Y.	♂	17	-	B ₁ Kb ₁	B ₁ Kb ₁	-	-	+	-	+	N
27	K. H.	♂	65	-	B ₃	B ₁	-	-	-	-	##	+
28	S. E.	♂	31	+	B ₂ Kb ₁	B ₁ Kb ₁	-	-	-	-	+	N
29	E. M.	♂	26	-	B ₁	B ₁	-	-	-	-	N	N
30	Y. I.	♂	53	-	B ₁ Kb ₁	B ₁ Kb ₁	-	-	-	-	N	N
31	H. K.	♂	73	+	B ₁	B ₁	-	-	-	-	##	##
32	T. K.	♂	35	-	F ₃ Kb ₂	F ₃ Kb ₂	-	-	+	-	N	N
33	A. N.	♂	19	-	B ₁	B ₁	-	-	-	-	N	N
34	S. S.	♂	29	+	B ₂ Kb ₂	B ₂ Kb ₁	+	+	+	+	##	##
35	A. M.	♂	38	+	B ₃ Kc ₂	B ₃ Kc ₂	-	-	-	-	+	+
36	I. G.	♂	67	-	F ₃ Kc ₂	F ₃ Kc ₂	-	-	-	-	+	+
37	K. I.	♂	18	(+)	B ₁ Kb ₁	B ₁ Kb ₁	+	+	+	-	N	N
38	T. K.	♂	56	(+)	B ₂ Kb ₁ PLv	B ₂ Kb ₁ PLv	-	-	-	-	+	N
39	Y. M.	♂	66	+	F ₃ Ky ₃ PLv	F ₃ Ky ₃ PLv	+	+	+	+	##	##
40	Y. T.	♀	41	+	B ₂ Kc ₂	D ₁	-	-	+	-	##	##
41	F. K.	♀	64	-	E ₃	O	-	-	-	-	##	##
42	A. H.	♀	53	+	F ₃ Kc ₂	F ₃ Kc ₂	+	+	+	+	##	##
43	H. K.	♀	50	-	A ₁ PLv	A ₁ PLv	-	-	-	-	##	+
44	O. K.	♀	40	+	F ₃ Kc ₃ PLv	F ₃ Kc ₃ PLv	+	+	+	+	##	##
45	S. K.	♀	40	-								

(注) X線像病型分類: A 滲出型, B 浸潤乾酪型, C 線維乾酪型, D 硬化型, E 播種型, F 重症混合型.

と臨床症状について

咳 嗽		喀 痰		咯血又は痰血		発 熱		食 欲 不 振		化学療法：()は耐性						備 考						
発病時	採血時	発病時	採血時	発病時	採血時	発病時	採血時	発病時	採血時	S	M	P	A	I	N		P	Z	S	I	K	M
卅	+	卅	+	-	-	卅	+	卅	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	CS, 1314 th
卅	卅	卅	卅	+	-	+	-	-	-	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Tibion
卅	+	卅	+	-	-	+	+	卅	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Asth. bron.
+	-	+	-	-	-	卅	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	W-Karies.
卅	卅	卅	卅	+	+	卅	+	卅	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	13 14 th
-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Perkinson
卅	-	卅	-	-	-	卅	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
卅	+	卅	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	CS, 1314 th
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
卅	-	卅	-	-	-	卅	-	卅	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Gelenk rheu.
+	-	+	-	-	-	+	+	卅	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
-	-	-	-	-	-	+	-	卅	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
卅	+	卅	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
卅	卅	卅	卅	-	-	卅	+	卅	+	(+)	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1314 th
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D.M.
-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C.S.
-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	P A S 副作用
-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C S
卅	-	卅	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
卅	-	卅	-	-	-	+	-	卅	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
-	-	-	-	-	-	+	-	±	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
+	+	卅	+	-	-	卅	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
+	-	-	-	-	-	卅	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
卅	卅	卅	卅	-	-	卅	+	卅	卅	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Leberzirrho.
+	-	卅	-	-	-	卅	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
卅	卅	卅	卅	+	-	卅	+	卅	+	+	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1314 th W-Karies
+	-	+	-	-	-	+	-	卅	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
卅	卅	卅	卅	+	-	+	-	卅	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
																						対 照

Pl 肋膜 { v, s, e (癒着, 肥厚, 蓄水), K_a 非硬化輪状空洞, K_b 浸潤巢中の空洞, K_c 非硬化多房空洞, K_d 空洞化結核腫 K_x 硬化輪状空洞, K_y 硬化巢中の空洞, K_z 硬化多房空洞, 1 拡がり小, 2 " 中, 3 " 大.

表4 Necrotizing Factor Test と臨床症状について

N. F. T.		発病時			採血時		
		陽性	陰性	計	陽性	陰性	計
空洞有		22	8	30	21	8	29
結核菌 (喀痰)	塗抹陽性	17	3	20	11	1	12
	培養陽性	18	5	23	12	1	13
血沈	卅	17	6	23	11	2	13
	卅	2	2	4	5	5	10
	十又は正常	7	10	17	10	11	21
咳嗽	卅	6	1	7	0	0	0
	卅	7	2	9	6	0	6
	十	7	3	10	7	2	9
	一	7	11	18	14	15	29
喀痰	卅	9	0	9	1	0	1
	卅	5	2	7	5	0	5
	十	6	5	11	8	0	8
	一	7	10	17	15	15	30
血痰又は喀血		7	2	9	2	0	2
発熱	卅	6	0	6	0	0	0
	卅	5	2	7	0	0	0
	十	12	9	21	12	2	14
	一	4	6	10	15	15	30
食欲不振	卅	11	3	14	1	0	1
	十	4	2	6	8	1	9
	士	0	1	1	1	0	1
	一	12	11	23	17	16	33
薬剤耐性		S M			5	1	6
		I N A H			3	0	3
		P A S			0	0	0

採血当時において混合型病巣を示した者は15名、浸潤乾酪型病巣を示した者は25名、繊維乾酪型病巣を示した者は1名、硬化型病巣を示した者は1名、滲出型病巣を示した者は1名、無所見となつた者は1名。以上のうち、空洞の認められた者は29名、うち21名は陽性、8名は陰性であつた。すなわち、空洞保有者の大多数においてN.F.T.は陽性であつた。

10) 治療については、発病以来採血当時迄に使用した薬剤はSM, PAS, INAH, SI, KM, CS, Tibion, 1314 th 等で殆どの者がSM, PAS, I A N Hの三者併用療法をうけていた。

薬剤耐性についてはSM完全耐性6名(10%以上)、うち5名はN.F.T.陽性、1名は陰性、P A

S完全耐性(10%以上)はなく、I N A H完全耐性(5%以上)3名は陽性であつた。すなわち、殆どの薬剤耐性者はN.F.T.陽性であつた。

11) 合併症としては、気管支喘息1名、パーキンソン氏病1名、関節リウマチ2名、肝硬変症1名、糖尿病1名であつたが、糖尿病以外の合併症を持つ結核患者はN.F.T.陽性であつた。

12) 対照の1例はN.F.T.陰性であり、自・他覚症状は認められなかつた。

考 按

いわゆる壊死性因子の解明には多くの問題を含んでいるが、その因子は炎症性疾患、特に結核患者血清中に存在するといわれている。当三神内科入院の結核患者44名のうち27名(61.4%)に壊死

性因子が存在し、これら壊死性因子陽性患者においては、その臨床所見は著明で、かなり重症に属する者が多い。なお、この中には気管支喘息、パーキンソン氏病、関節リウマチ、肝硬変症の合併症をもつ5名が(18.5%)含まれているが、これら5名を除く22名についても、壊死性因子は臨床所見著明な結核患者血清中に出現しやすいことは疑のない事実である。また、N.F.T. 陽性者は、採血当時のみならず発病当時においても臨床所見が著明であることから、結核性炎症の強い者は、長期にわたって壊死性因子を保持しているのではないかとも思われ、これは今後に残された興味深い問題であり、壊死性因子と臨床的關係、特に結核、その他の疾患との關係についても検索を続けたいと思つている。

結 論

当科入院結核患者44名に Necrotizing factor Test を行なつた結果、陽性成績を示した27名について次のような成績を得た。

- 1) 年齢、性別については、特に差異を認めなかつた。
- 2) 喀痰、血痰、咳嗽、食欲不振、血沈促進等の臨床所見が著明であつた者の大部分は N. F. T. 陽性であつた。
- 3) 大部分の排菌者は、N.F.T. 陽性であつた。

- 4) 空洞保有者の多くは N.F.T. 陽性であつた。
- 5) 殆どの薬剤耐性者は N.F.T. 陽性であつた。
- 6) N.F.T. は、臨床所見の著明な重症者の多数に陽性であつた。

稿を終るにのぞみ、御助力頂きました本学細菌学教室 須子田キヨ講師、中野寿夫助手、弥吉真澄助手に深謝致します。

(本論文の一部は、昭和38年5月、東京女子医科大学々会第120回例会において発表した。)

文 献

- 1) **Menkin, V.M.A.:** Biochemical Mechanisms in Inflammation 2nd Edition (1956)
- 2) **Menkin, V.M.A.:** Newer Concepts of Inflammation (1954)
- 3) **Boake, W.C. et al.:** Brit J Exp Path 35 350 (1954)
- 4) **Elder, J.M. et al.:** Brit J Exp Path 39 (4) 335 (1958)
- 5) **Mill, P.J. et al.:** Brit J Exp Path 39 (4) 343 (1958)
- 6) **Lovell, R.R.H. et al.:** Brit J Exp Path 35 345 (1954)
- 7) **Cohn, E.J. et al.:** J Amer Chem Socie 72 (1) 465 (1950)
- 8) **Klemperer, F. et al.:** Brit J Exp Path 43 116 (1962)