

IMMUNOLOGICAL AND CLINICAL IMPROVEMENT IN PATIENTS WITH DIFFUSED PANBRONCHITIS BY MINOCYCLINE NEBULIZING THERAPY : ANALYSIS OF T LYMPHOCYTES SUBSETS BY MONOCLONAL ANTIBODIES

Yoshio Nishizawa

The Department of Allegology, Nishizawa Clinic

The Department of Anesthesiology, Shiga University of Medical Science

Diffused panbronchitis (DPB) with chronic sinusitis a chronic obstructive lung disease, to which attention has been paid because of its characteristic clinical features.

Twenty these patients(male:female=13 : 7 , 22-68, mean:49.6 years old)were administered minocycline nebulizing therapy(5-0mg) in 30ml of distilled water at 54°C for 15 min using with ultrasonic nebulizer after lidocain spray and beclomethasone dipropionate inhala (200 μ g) (3/week for 6 months).

Respiratory function(%VC and FEV_{1.0}%) and volume and nature of sputum was improved after this treatment.

As compared with health subjects, in DPB cases the percentage of OKT8 and Leu-2a decreased, and OKT4 and Leu-3a incre-

ased significantly. OKT4/OKT8 ratio and Leu-3a/Leu-2a ratio (Th/Ts) also elevated significantly. The lymphocyte subsets of DPB cases tended to return to normal following this minocycline nebulizing therapy, running parallel with the clinical improvement.

Bacterial eradicating ratio was also good by this therapy. Laboratory data did not change after this therapy without WBC counts. Some side effects (irritability of upper respiratory tract and others) was appeared, however these side effects were slightly. These therapy was continued.

These results suggested that minocycline nebulizing therapy was useful tool for DPB treatment. It is therefore possible that these changes in the lymphocyte subsets may be due to co-existing chronic bacterial infection.

慢性副鼻腔炎に合併したびまん性汎細気管支炎に対する Minocycline(MINO)吸入療法の効果の検討

西沢クリニック

滋賀医科大学・麻酔学教室

西 澤 芳 男

緒 言

慢性副鼻腔炎に慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎(diffused panbronchitis: 以下DPBと略す)が高頻度で合併することはよく知られた事実である。^{1) 2)}特にDPBは発症機序から慢性副鼻腔炎との関係が重視されている疾患の一つである。^{1) 2)}これまで慢性副鼻腔炎に対するMinocycline(以下MINOと略す)鼻吸入療法の効果に関し報告してきた。^{4) 5)}MINO鼻吸入療法として用いた理由とし慢性副鼻腔炎治療時の長期抗生物質使用による起因菌耐性化、菌交代現象による日和見感染菌の増加に対しMINOが耐生菌を比較的生きにくいこと、日和見感染菌に対して有用なこと等があげられる。DPBも慢性副鼻腔炎と同様起因菌耐性化、菌交代現象の点から日和見感染菌を多く検出する。この点に関しDPBにaminoglycosides(以下AGsと略す)吸入療法を従来試み一定の効果をあげてきたがMINOのDPBに対する吸入療法に関しても検討してみる価値があると考えられる。

以上の点から、今回、DPBに対するMINOの鼻吸入療法に関する有用性に関し検討するとともにMINO吸入療法がDPBの免疫機能に対して影響を与えるか否かに関して併せ検討したのでこれらを報告する。

対 象 と 方 法

1) 対象患者

慢性副鼻腔炎を有し厚生省研究班のDPB

診断基準²⁾に合致した20名(男:女=13:7, 平均年齢49.6歳, 22~68歳)を対象とした。(Table 1)尚, 正常対照健常者とし性, 年齢のマッチした20名を同意をえたうえで選んだ。

Table 1 Summary of patients with DPB associated with chronic sinusitis

Patient Case Number	20
Age (years old)	22~68
mean value ±S.D.	49.6~13.4
Male:Female	13:7
Chief complaint	
Cough	100%
Sputum	100%
Shortness of breath	100%
Wheeze	100%
Stridor	10%
Others	75%
(muscular pain etc.)	
Complication chronic sinusitis	100%
Years from on set	8~58m.
mean value ±S.D.	21.2±9.7m.
Diagnosis given to the patients prior to admission	
Bronchial asthma	25%
Bronchiectasis	25%
Chronic bronchitis	10%
Emphysema	10%
Others	5%
Unknown	25%
Therapy given to the patients prior to administration	
Bronchodilator	100%
Antibiotics(p.o.)	90%(30%)
Glucocorticoids(p.o.)	75%(20%)
Cold hemagglutinin titer	2 ⁶ ~2 ¹⁴
mean value	2 ¹⁰
Serum Immunoglobulin	
IgG (mg/dl)	1045.9±106.9 (1120.0±230.3)
IgA (mg/dl)	438.9±96.7 (250.0±75.2)
IgM (mg/dl)	189.7±31.8 (95.0±22.2)
RAHA(+)	30%
Tuberulin reaction	80%
hyper γ-globulinemia	100%

2) M I N O吸入療法

Beclomethasone dipropionate 50 μ g \times 2回吸入後, キシロカインスプレーで口腔より咽頭を麻酔(M I N Oの刺激性を抑制)した上でM I N O100mgを60mlの注射用蒸留水に溶解し30ml (M I N O50mg含有)を54 $^{\circ}$ Cで15分間かけultrasonic nebulizer (Omron製)で1週3回6ヶ月間吸入させた。

3) 菌の消長

DPB起因菌は月1回BAL法により採取し菌同定, 感受性, 菌消長, 交代現象を検討した。

4) 呼吸機能検査

試験期間前後における呼吸機能はフローボリュームカーブレコーダー(0SD70D, チェスト社製)を用い測定した。

4) 喀痰の検討

喀痰量は一日量をもとめviscous resistance³⁾はDulfnoらの方法に従って測定した。

5) 血中Pao₂ Paco₂の測定

動脈血ガスをM I N O吸入前後に測定した。

6) 臨床検査項目

Cold hemagglutinin (CHA), 血清 γ -globulin (%), IgG, IgA, IgM, RAHA値, Tuberculin reaction, 末梢血白血球数, 同リンパ球数, 比絶対数, 末梢血T, B cells分画, B-cellesは自家精製gout-anti-human IgでT-cellsはB cellsの残りの細胞をOKT₃m monoclonal antibodiesを用いレーザーフローメトリーによる直接免疫蛍光法で測定した。また, 自家製OKT₄, OKT₈, Leu2a, Leu3a, monoclonal antibodiesを用いて同様にhelper, suppressor T cell数を検討した。なお末梢血は10mlをheparin加採血後Ficoll Conray法により単核細胞分画をえたのち, これを採取十分洗浄し用いた。

4) 臨床検査値の変化

各症例によりM I N O吸入療法前の臨床検査値が異なるため治療開始前値を100%とし治療中, 治療終了後値をこれらに対する% of con-

trolでしめした。

5) 副作用

詳細な問診により副作用をチェックした。

6) M I N O吸入療法の効果判定

菌消長, 臨床検査値, 副作用等を加味してM I N O吸入療法の効果, 有用性を判定した。

7) 統計的処理

えられた成績の統計的検討は χ^2 -test, student's t-test, Cochran-Cox's t-testを用い, 危険率5%以下を有意水準とした。

結 果

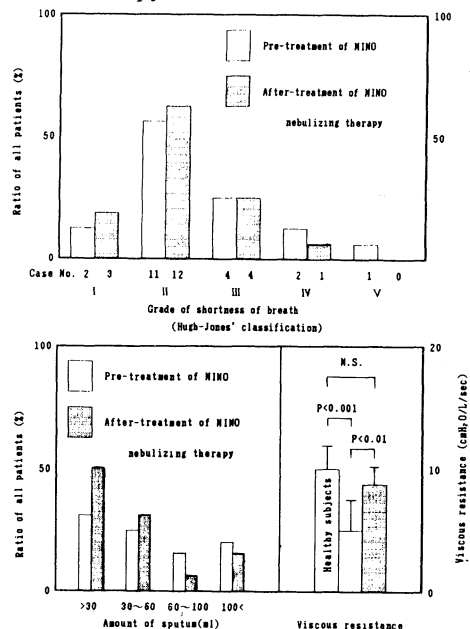
1) 背景因子

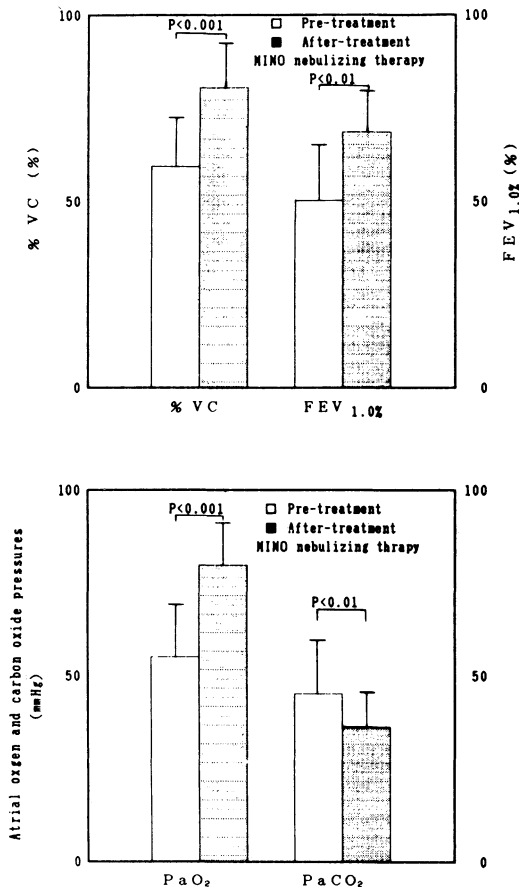
全例慢性副鼻腔炎を合併し, 発症よりの月数は8~58ヶ月(平均21.2+9.7ヶ月)で, 主訴, D P B確定診断前の診断, 治療はTable 1にあげた。

2) 呼吸困難, 喀痰の変化

M I N O吸入前後の呼吸困難度をHugh-Johnsis の分類で検討するとM I N O吸入後D P B患者の呼吸困難度はやや改善していた。また, 喀痰量, Viscous resistance もM I N O吸入後改善をしめした。(Fig 1)

Fig 1 Respiratory function in Patients with DPB after minocycline nebulizing therapy





2) 血中 Pao₂, Paco₂, %VC, FEV 1.0% の変化

MINO 吸入療法後 DPB 患者の Pao₂, Paco₂, %VC, FEV 1.0% のいずれも P<0.01 の危険率以上の改善をしめた。(Fig 1)

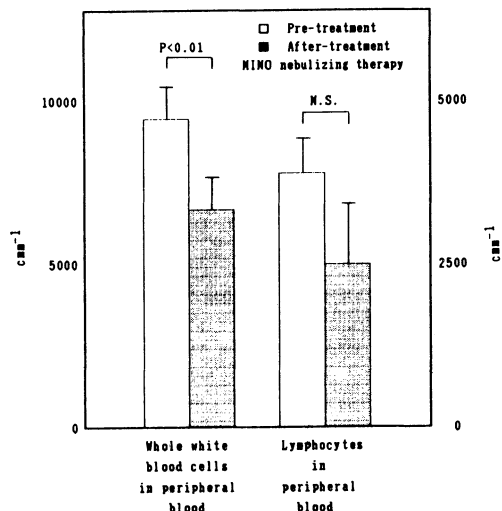
3) 免疫学的検討

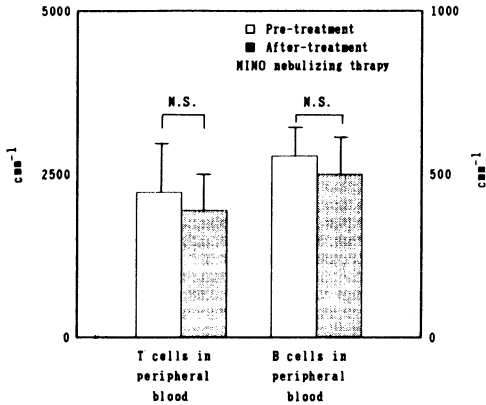
CHA は全例で有意に陽性をしめし, γ -globulin の高値を認めた。Ig は Ig A のみが有意に高値をしめし, Tuberculin reaction は glucocorticoid 経口投与をうけていた患者では受けていない患者に比較し有意に低値をしめしたが全体的には 80% で陽性であった。RAHA は 30% で陽性であった。(Table 1) これは MINO 3 ヶ月吸入療法では有意の変化をしめさなかったが, 6 ヶ月治療迄到った群ではこれら異常値 (CHA, γ -globulin, IgA, RAHA) の改善傾向を認めた。

4) 末梢血の変化

MINO 吸入療法後, 白血球数は有意に低下 (P<0.01) したがリンパ球数の変化, T, B cells の有意な変化は認められなかった。一方, DPB 患者では OKT₈, Leu 2a が正常健人 32.62±6.4%, 26.54±6.32% であった。MINO 吸入療法前 23.28±9.10%, 16.18±4.33% であったが吸入療法後 28.42±7.10%, 20.01±9.18% と P<0.05, P<0.01 で有意の上昇を認めた。OKT₄ Leu3a は正常健人でそれぞれ 31.31±5.42%, 39.36±7.01% であった。DPB 患者では MINO 吸入療法後 40.36±9.22%, 49.98±7.20% であったが吸入後 33.25±4.19%, 42.01±6.14% と P<0.01, P<0.05 で有意の低下を認めた。OKT₄/OKT₈, Leu 3a/Leu2a ratio は正常健人では 0.97±0.54, 1.48±0.61 であった。MINO 吸入療法前は 1.73±0.28, 3.10±0.33 であったが吸入療法後 0.87±0.75, 2.09±0.71 と P<0.001, P<0.005 と有意の低下を認めた。(Fig 2, 3)

Fig 2 Subpopulation of WBC and T, B lymphocytes in peripheral blood from patients with DPB after minocycline therapy





4) 菌の消長

本治療前 *P. aeruginosa* が感染していなかった群 (Group I) *P. aeruginosa* の感染を認めた群 (Group II), *P. aeruginosa* 感染があり glucocorticoid 治療をうけていた群 (Group III) にわけ菌の消長を検討した。菌消失率, 菌交代出現数はそれぞれ Group I で 7.1%, 2 菌, Group II では 26.7%, 2 菌, Group III では 25.0%, 4 菌で, 全体では 20.4%, 8 菌であった。(結果省略)

5) 臨床検査の検討

白血球数の減少 (Fig 2) 以外 RBC, Hct, Hb, pletlet, GOT, GPT, Alp, γ -GTP, LAP, LDH, Na, K, Cl, P, BUN, Creatinine, Uric acid その他の検査値は治療前に比較し, 治療中, 後共に有意の変化を認めなかった。

6) 副作用

MINO 吸入療法上の副作用とし咽喉頭の不快感 20%, 咳嗽 15%, 口腔異和感, 嘔気, 食欲不振, 眩暈各 5% であったが, 重複して副作用の出現した症例を総めると 20 例中 5 例 (25%) に副作用が認められた。(Table 2)

7) DPB に対する MINO の効果判定と有効度

DPB に対し MINO 吸入療法を行ったところ, 著効 5 例 (25%), 有効 8 例 (40%), やや有効 4 例 (20.0%), 無効 2 例 (10%), 悪化 1 例 (5%) であった。副作用等を考慮に入れ有用度を検討すると極めて有用 3 例 (15.0%),

有用 8 例 (40.0%), やや有用 4 例 (20.0%), 有用性なし 5 例 (25.0%) で, 有効以上 13 例 (65.0%), 有用以上 11 例 (55%) であった。(Table 2)

Table 2 The side effects and efficacy of MINO nebulizing therapy in patients with DPB

Side effects	Case No.	(%)
Irritability of pharyngolarynx	4	(20%)
Cough	3	(15%)
A sensation of oral cavity	2	(10%)
Nausea	1	(5%)
Anorrhexia	1	(5%)
Dizziness	1	(5%)
Total	13	

Appearance Case of side effect in all patient with DPB inhaled with MINO nebulizing therapy

Efficacy of MINO nebulizing therapy in patients with DPB	Case No. (%)	Usefulness of MINO nebulizing therapy in patients with DPB	Case No. (%)
Remarkable effectiveness	5 (25.0%)	Remarkable usefulness	3 (15.0%)
Modulate effectiveness	8 (40.0%)	Modulate usefulness	8 (40.0%)
Slight effectiveness	4 (20.0%)	Slight usefulness	4 (20.0%)
No effectiveness	2 (10.0%)	No usefulness	5 (25.0%)
Take a bad turn	1 (5.0%)		

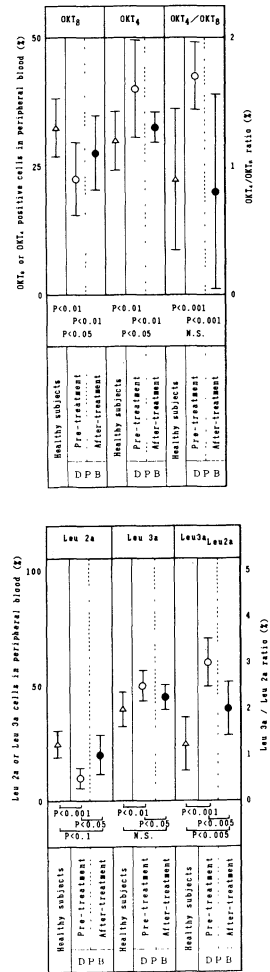
考 察

DPB が慢性副鼻腔炎に併発すること (75~80%) はよく知られた事実であり, 慢性の労作時息切れ, 咳, 痰を主症状とし, 頑固な肺感染症を反覆し, 喀痰中の菌は当初 *Haemophilus influenza* を主とするが *Streptococcus pneumoniae* にかわり最終的に *Pseudomonas aeruginosa* 感染となる。このため治療上使用する抗生物質とし当初 ABPC, CTM, 第3世代 CEPs (III CEPs と略す) 単独, ついで CFS, PIPC, TOB, ASTM 等の併用が行なわれる。しかし AGs, C

EPs系は腎障害があり、特にAGsは長期投与には副作用上問題がある。従来、DPBに対しAGsの副作用軽減、長期使用のためAGsの吸入療法を行ってきたがAGsの新剤であるNTLをDPBに用いた所7例中(男:女=4:3)男性4例にNTL血中濃度上昇を認めないにもかかわらず四肢の浮腫を認めた。これは他AGsには認められない副作用でありNTLにはAGs以外の何らかの腎毒性、浮腫を誘発する原因が考えられる(投稿中)。また、AGs以外で*Pseudomonas aeruginosa*に有用な抗生物質中CFSは*Pseudomonas aeruginosa*以外には無効である。PC系は臭いの上から吸入にむかない。III CEPsに関しても、総ての菌に有用とはいいい難い。そこで、多菌感受性を有し*Pseudomonas aeruginosa*にも効果のあるMINO吸入療法をDPBにtrialすることとした。

MINO吸入療法に対してはMINOのpH特性上口腔、咽喉頭、気道への刺激性という欠点がある。この点に関して、慢性副鼻腔炎にMINOを用い、その刺激性を低下させることに成功した結果から、DPBに用いられるglucocorticoidのかわりにBDIを使用し、気道への刺激性を抑制し、加えてLidocain suprayでさらに刺激性を抑制した。さらに、吸入量を多くすることによりMINOの上気道刺激性を低下させた。(Table 2)しかし、菌消失度、OKT₄、OKT₈、Leu2a、Leu3a呼吸能、喀痰量、性状の改善度、動脈血改善度(Fig1-3)からえられたMINO吸入療法の効果に比較し有用性がやや低かった(Table 2)のはMINOによる気道刺激性副作用によると考えられる。

Fig 3 The change of subpopulation of T, lymphocytes determined monoclonal antibodies against cell surface antigens on these cells from patients with DPB treated with MINO or healthy subjects.



従って、MINOをDPB吸入療法として用いる場合、気道刺激性を低下させることが必要となる。また、*Pseudomonas aeruginosa*のOEP, PT, ET, exofoxinをも現在の皮下注射から吸入療法に加えることでMINO吸入療法の効果は更に上るといえよう。現在OEP, PT, ET, exotoxinを加えてのDPBに対するMINO吸入療法に対して検討中である。

DPBに関してはACH^{1) 2) 6)}高値、高IgA血症^{1) 2)}、RAHA値^{1) 2) 6)}、Tuberculin reaction陽性等より免疫異常を示唆する疫学調査があり、最近我国のインシュリン依存性糖尿病、原因不明の肝硬変、Vogt-小柳-原田病等自己免疫疾患と関与があるとされているBw54抗

原を有する患者にDPBが有意に高頻度で認められることが明らかとなって¹¹⁾きた。また、Bw54はモンゴロイド特異的な組織適合抗原であり、日本人と中国人の10-15%に認められる以外ユグヤ人に僅かに認められるに過ぎないこと、DPBが日本、中国、韓国人に多く、欧米で殆ど認められないことより組織適合抗原であるBw54を介して免疫機能の異常に基づく疾患でないかと考えられる。

DPBの免疫異常に関してNatural killer⁷⁾ cellsに異常はないことが明らかとなっている。OKT₄, Leu3a, 即ちhelper T cellの増加, OKT₈, Leu2a, 即ちsuppressor T cellの低下が認められる。(Fig 1) これらは膠原病の場合と類似している。⁸⁻¹⁰⁾本症の一次的原因として免疫異常があるのか、免疫異常になりやすい基本があり感染により二次的に免疫異常が生じるのかは不明である。伝染性単核症、¹¹⁾結核¹²⁾においてOKT₄/OKT₈比Leu3a/Leu2aの上昇が治療により正常化したという事実、DPBでもerythromycin治療でLeu3a/Leu2a比が低下するという事実¹³⁾から感染症による二次的免疫異常が考えられよう。MINOは蛋白合成抑制作用をもち、今回えたOKT₄/OKT₈比Leu3a/Leu2a比(Fig 3)の改善にMINO自体がT cell subsetに与える影響を否定しきれない。しかし、以前報告したごとくMINO吸入療法では血中MINO濃度の上昇が認められなかった結果より末梢血T cell subsetの分化、増殖に何らかの影響を与えることは考えにくい。

しかし、TuberculinやT cell subsetの結果(Table 1, Fig 2-3)よりcellular immunityの低下は考えにくい。DPBではB-cellsの増殖能は正常であるが分化能が低下していることを示唆する結果をえている。今回えられたOKT₄, OKT₈, Leu3a, Leu2aの異常はB cell differential factor (BCDF)の産生異常か、B cellsのBCDF receptor結合、その後

に生じるB cellsの代謝の変化をもたらしている可能性がある。このB-cellsのBCDFに対する反応性の低下もMINO吸入療法で改善される。このことはDPBにおいては呼吸細気管支領域でのbronchus associated lymphoid tissueの関与等が考えられる。更にDPB局所のbronchoalveolar lavage法によるbronchoalveolar lavage fluidにおける局所免疫能とcell分画がMINO吸入療法でいかに変化するかを検討してゆくことで明らかとしてゆきたいと考えている。

文 献

- 1) 本間正臣：びまん性汎細気管支炎，日胸疾患誌 13：383～395，1975
- 2) 本間正臣：びまん性汎細気管支炎，代謝 23 71～85，1986
- 3) Dulfano, M. J. and Luk, C. K. : Sputum and ciliary inhibition in asthma, Thorax, 37：646～676，1982
- 4) 西澤芳男：慢性副鼻腔炎に対するMinocyclineの鼻吸入療法の効果：日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌4：33～38，1986
- 5) 西澤芳男：改良法による慢性副鼻腔炎に対するMinocycline鼻吸入療法における臨床効果の検討：日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌，5：129～135，1987
- 6) 平田健雄，西川伸一，泉考英：びまん性汎細気管支炎の免疫学的考察，日胸，38：90～95，1979
- 7) 吉村邦彦，蝶名林直彦，中谷龍王，中森祥隆，中田紘一郎，谷本普一：びまん性汎細気管支炎患者におけるNatural killer細胞活性に関する研究，アレルギー，35：275～281，1986
- 8) Morimoto, C, Reinherz, E. L. Schlossman, S. F., Schur, P. H., Mills P. H. and Stinberg, A. D: Alteration in immunoregulatory T cell subsets in active SLE. J. Clin. Invest 66：1171～1177，1980

9) Morimoto, C, Reinherz, E. L. Borel, Y. Mantzouranis, E., Stinberg, A. D. and Schlossman, S. F. : Auto antibody to an immunoregulatory indercer populalion in patients with JRA J.Clin Invest 67 : 753 ~ 763, 1981

10) Morimoto, C., Reinherz, E. L. and Nandler, L, M. : Comparison T and B cell markers in patients with Sjogren syndrome and SLE. Clin Immunol Immunopathol. 22 : 270~276, 1982

11) Da Waele, M., Thielemans, C and Van

Camp B. K. G. : Characterization of immunoregulatory T cells in EBV-induced infectious mononucleosis by monoclonal antibodies N. Eng. J. Med 304 : 406~410, 1981

12) 三上理一郎：臨床免疫学的にみた結核発病の要因，結核，59：39~49，1984

13) 杉山喜比古，工藤翔二，浦部晶夫，北村論，高久史磨：びまん性汎細気管支炎患者における末梢血リンパ球subsetの検討，日胸疾会誌，22：1116~1121，1984

質 疑 応 答

質問 松永 喬 (奈良医大)

ミノサイクリンの吸入療法における効果は、抗菌作用のためか免疫賦活作用のためか。

応答 西澤芳男 (真正会病院)

- ① 感染が消失した結果免疫異常が是正されたと考えられるが，DPBにHLA上BW54が多いことから何らかの免疫異常が連鎖均衡的にdaseにあるかもしれない。慢性副鼻腔炎とDPBの免疫異常，MINO吸入療法後の変化をみ検討を加えたい。
- ② Ulfrasonic nebulizerの使用は経口を介してである。

質問 耳鼻科 (新潟大)

M R S Aなどの耐性菌に対する切りふだ的薬剤であるMINOを、日常臨床で使われる頻度の高いネブライザーに使用することに問題はないか。

応答 西澤芳男 (真正会病院)

P. aeruginosa 菌の消失を十分にはかれば5%位しかこの3~5年間に出現していない。O E P, P T, E T等の吸入療法を組み合わせることにより耐性菌の出現は更に抑制されるものと思われる結果をえている。