

第 49 回 総 会 特 別 講 演

結 核 病 学 の 未 来

1. 細菌学・免疫学の立場から

武 谷 健 二

九州大学医学部細菌学教室

受付 昭和 49 年 6 月 21 日

The 49th Annual Meeting Symposium
PROSPECT OF TUBERCULOSIS RESEARCH
—In Reference to Bacteriological Aspect—

Kenji TAKEYA*

(Received for publication June 21, 1974)

Future aspects based on the present progress in the field of bacteriology and immunology of tuberculosis were presented. From the parasite-side, problems of classification and nomenclature of mycobacteria and those of bacteriocin-typing of human type tubercle bacilli were discussed. From the host-side, problems of the nature of protective immunity to tuberculosis, those of immune-response gene in tuberculosis, those of immune deviation-like phenomenon as known in leprosy and the those of BCG treatment of tumors were discussed.

結核病学の未来というテーマのもとに砂原会長の期待されたのは、30年～50年先を見通した高邁な展望であろうと思うが、残念ながらそれは演者の能力及ばぬところで、ここには結核菌—抗酸菌の細菌学、免疫学の研究の現状において何が解決さるべき問題として提起されているか、また逆にそれらの研究が広い細菌学、免疫学の研究全般にいかなる意義をもつかなどという具体的な問題についてかなり自由な考え方に基づいて紹介したい。

結核菌は抗酸菌属 (*Genus Mycobacterium*) に含まれるが、*Mycobacterium* はその名称の示すように細菌の中でも分類学的に真菌にもつとも近い位置を占める菌属で、一般の細菌とは異なつた種々の特異な性状を示すことがよく知られている。したがつて結核という疾患の病原体という見地を離れても、細菌学者としての興味はつきない。

一方、免疫生物学的見地からみると、結核菌ないし抗

酸菌は細胞壁画分に多量の wax を含みフロイド完全アジュバントの主成分として、遅延型過敏症ないし細胞性免疫を煮起させるという特異な性質をもつ点などから広い範囲の研究者に注目されている。

ここでは大まかに菌側と宿主側の問題に分けて考えてみたい。

1. 菌側の問題

抗酸菌の菌体成分とその抗原性、生化学的活性などの問題は山村教授が取り上げられると思うので、ここでは主として分類と型別の問題にふれる。

結核菌ないし抗酸菌について最近国際的に興味の中心となつているものの1つは分類の問題である。抗酸菌の分類は他の細菌に比べて従来やや立ち遅れた状態にあつたが、十数年以前から非定型抗酸菌の問題が取り上げられるに至り、正確な菌種の命名、同定の必要に迫られるようになった。特に最近は一般に細菌の分類に、形態や病

* From the Department of Bacteriology, School of Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812 Japan.

原性、免疫学的性状などの生物学的性状のみならず、生化学的、遺伝学的あるいは数学的方法が駆使されるようになり、これらに応用した分類の研究が1つの学問分野として急速に成長してきた。その事実は International Journal of Systematic Bacteriology なる国際誌が国際微生物学会の国際系統細菌学委員会の正式機関誌として近年採用され活躍していることから推測できる。

抗酸菌に関しては国際抗酸菌分類研究班 (IWGMT) なる研究者集団を中心としてその研究が着々と進められ、従来、非定型抗酸菌として漠然と取り扱われていた菌群のそれぞれが、独立の菌種として次々に確立されつつあるのが現状である。

現在、結核菌について問題となっているのはアフリカでヒトの結核症から分離される *M. africanum* であり、この菌はヒト型結核菌とウシ型菌との中間的性質を示すが新種とすべきか、ヒト型の変異ないし亜種とすべきかは今後の課題である。なおヒトに結核様の肺病変を起こすことのある菌として、従来から知られている各種のいわゆる非定型抗酸菌とは別個に、rhodochrous 菌群というのが取り上げられている。この菌群は抗酸菌属とはやや異なるが、既知の *Nocardia* 属や最近提案された *Actinomadura* 属とも異なるので、新しい菌属として確立することが必要であろうとする考えが強い。rhodochrous 菌群は抗酸菌属と比較してミコール酸を欠き、ペニシリン (10 単位) 感受性があり、10°C で発育可能などの諸点で鑑別が可能である。

以上のように結核菌ないし抗酸菌の分類については今後なお多くの問題をかかえており、研究の進展が望まれる。

一方、細菌をなんらかの方法で型別することができれば、感染経路や疫学などに広く応用が可能であることは周知の事実である。型別法としては古くから血清学的方法が用いられているが、これが不可能な菌種についてはサルモネラやブドウ球菌の場合のようにフェージ型別法が利用されている。結核菌については以上のいずれの方法も適用が困難であるが、最近ゾネネ赤痢菌などで利用されているバクテリオシン型別法が適用可能であることが、われわれの研究によつて明らかにされた。

抗酸菌がバクテリオシン、すなわちマイコバクテリオシンを産生するかどうかについては確実な報告がなかつたが、数年前われわれは迅速発育抗酸菌がマイコバクテリオシンを産生し、しかもその性質は遺伝学的に安定であるので分類に応用可能なことを見出した。さらに、最近ヒト型結核菌についてもマイコバクテリオシン産生の事実を明らかにし、このマイコバクテリオシン産生性によつてヒト型結核菌を型別することが可能であることを知った。すなわち指示菌として9種の迅速発育抗酸菌を用いることにより、比較的簡単な方法でヒト型結核菌を

バクテリオシン型別し、現在のところ11型に型別できることを示した。このバクテリオシン型は比較的安定に抗生物質に対する耐性獲得によつても変化せず、また同一患者より繰り返し分離された結核菌について毎回型別を実施しても不変であることが明らかになった。したがって、このバクテリオシン型別は将来実際に応用できるものとして大いに期待を寄せられている。今後さらに検討を加えることによつて、より簡便かつ確実な方法を確立し、一般に現場の検査室で利用できるようにすることが望まれる。また、それによつて結核の感染経路、疫学ないし地理的分布などについての研究が飛躍的に進展することが期待される。

2. 宿主側の問題

結核が感染症の1つである限り、その成立、発症、進展には当然、宿主-寄生体関係が問題になることはいうまでもない。この宿主側の反応因子として最も重要なものは免疫であろう。近年免疫生物学の急速な進展に伴い宿主側の免疫要因と結核症の成立、進展、病型などとの関連についても改めて十分考えなければならない現状である。

結核症の感染防御免疫は主として細胞性免疫に基づくものであることは古くから知られていた。この細胞性感染防御免疫の本態について、最近の研究成績によれば結核免疫動物の感作リンパ球が主役を演ずることが明らかになってきた。感作リンパ球は結核菌ないしその菌体成分との特異的結合によつて種々の活性物質 (lymphokine) を遊離し、これらの因子によつて活性化されたマクロファージによつて遅延型過敏症が惹起されると同時に、マクロファージ内結核菌の増殖が抑制されるものではないかと考えられている。すなわち、第1段階の感作リンパ球と結核菌との結合は特異的であるが、第2段階のマクロファージ内での増殖抑制は非特異的なものと考えている。この考えは、同様にマクロファージ内増殖を示すリステリアの増殖抑制がBCG免疫動物において認められる事実や、ウシガンマグロブリン感作リンパ球とその抗原との特異的結合によつて活性化されたマクロファージ内で、結核菌の増殖がある程度抑制されるという事実などによつて支持されている。しかし一方、最近移植免疫に関連して、感作リンパ球は遅延型過敏症に関与するものと細胞障害性に働くものに分けられるとする考えが有力になりつつあるので、結核の細胞性感染防御免疫においても感作リンパ球の働きは上述のように単純なものではないという可能性も十分考えるべきで、この問題の解決はなお今後の研究に残されている。

一方、最近各種の実験動物について、個々の抗原に対する抗原認識を支配する遺伝子、すなわち免疫応答遺伝子 (immune response gene, Ir-gene) の存在が明らか

になった。しかもこの遺伝子は組織適合性抗原を決定する遺伝子としばしば couple して存在する。そこで、ヒトの各種のいわゆる難病の場合などについて、この Ir-gene の欠損と関連をもつものではないかとの考えに基づいて、ヒトの組織適合性遺伝子である HL-A 抗原との関連が検討されつつある。事実、ホジキン氏病においては HL-A₅、慢性骨髄性白血病においては HL-A₃ と A₁₂、急性リンパ球性白血球においては HL-A₂、A₁₂ および A₁、リンパ肉腫においては HL-A₈ と W₁₅、慢性糸球体腎炎においては HL-A₂、疱疹状皮膚炎においては HL-A₈、乾癬においては HL-A₁₃ と A₁₇、強直性脊椎関節炎においては HL-AW₂₇ などが関係をもつと報告されている。

結核症においても特異な反応を示す例、たとえば昔から知られている BCG 難陽転者などは、今後の研究によつてあるいは特定の HL-A 抗原との関連が明らかにされるかもしれない。その他少なくとも、一般にみられる通常の反応と著しくかけ離れた反応ないし病型を示す特殊な場合には、一応 HL-A 抗原型との関連を調べてみることも無駄ではないと考えられる。

一方、最近結核菌と同じ抗酸菌である 癩菌による感染症である癩の病型についてきわめて興味深い成績が Turk らによつて明らかにされた。すなわち癩の病型のうち Tuberculoid 型の患者はかなりの強さの細胞性免疫を示すが、体液性免疫が弱く、逆に Lepromatous 型の患者は強い体液性免疫を発現しているにもかかわらず、細胞性免疫が弱い。すなわち表にみられるように、Tuberculoid 型と Lepromatous 型とでは細胞性免疫と体液性免疫とが完全に逆転している。Borderline 型はその中間的性質を示すが、経過中にある程度どちらかの型に動くことが少なくないといわれる。癩の場合も結核と同様に細胞性免疫が感染防御免疫の主役を演じているので、Tuberculoid 型の方が予後は良好と考えられる。

このように、感染微生物に対して免疫応答は確かに存

在するが、それが細胞性あるいは体液性に偏り、それが原因となつて異なつた病型ないし予後をもたらす場合があることは注目すべきであろう。特に細胞性免疫が感染防御の主役を演ずる感染症においては重要な意味をもつてくると考えられる。

このような現象の本態ないし原因については現在の免疫学によつてはなお明快な説明が与えられていない。われわれは同じく細胞性免疫を感染防御の主体とすると考えられるカンディダ症について、慢性粘膜皮膚カンディダ症という特異な病型を示す症例においては、癩の Lepromatous 型と同様に強い抗カンディダ抗体の産生にもかかわらず、細胞性免疫が低下していることを見出した。一方、実験カンディダ症においても、不完全フロイドアジュバントとカンディダ死菌体とであらかじめ感作しておいたマウスは、生菌感染に対して無処置マウスよりもかえつて感染抵抗性が低下していることを見出している。

そこで、癩やカンディダ症におけるこのような病型出現の原因として免疫デビエーション現象を仮定した。免疫デビエーションとは、一般に蛋白抗原をフロイドの完全アジュバントとともに投与すると抗体産生と同時に遅延型過敏症を生ずるが、あらかじめ抗原をフロイド不完全アジュバントとともに投与しておいたのちにフロイド完全アジュバントとともに投与しても、抗体産生は増強されるが遅延型過敏症を生じないという現象である。すなわち、あらかじめ強く体液性免疫に方向づけられた個体は、当然細胞性免疫を生じうるような免疫処置をされても主として抗体産生しか行わないということである。この現象の本態について、最近われわれは DNP-ハムスター赤血球対マウスの実験系を用いた成績から、フロイド不完全アジュバント処理によつて多量のヘルパーT細胞が産生され、細胞性免疫にあずかる特異的T細胞の供給が不十分になつたためではないかとの仮説を示した。このような仮説の当否は別としても、今後この

表 癩の病型と免疫反応 (Turk による)

	癩 の 病 型		
	Tuberculoid 型	Borderline 型	Lepromatous 型
組織内癩菌	- or ±	+ or ++	+++
リンパ球浸潤	+++	+	-
レプロミン反応	+++	-	-
抗菌抗体 (血清中に沈降素をもつ患者の%)	11 ~ 28	82	95
リンパ系組織中のプラズマ細胞	±	+	+++
免疫複合体病 (癩性結節性紅斑)	-	±	+++
血清中自己抗体 (%)	3 ~ 11		30 ~ 50
遅延型過敏症 (%)			
Dinitrochlorobenzene に対して	90	75	50
Hemocyanin に対して	100	100	100

ような観点から結核症の各種の病型を考え、分析することも1つの課題ではないかと考えている。

以上の免疫デビエーションはある意味において免疫応答の方向づけであり、その流れを変え固定することであるともいえる。この考えに従えば、さらに次のような speculation も可能であろう。すなわち結核などの細胞性免疫を主体とする感染症の予防には古来弱毒生菌免疫が最も有効である。生菌抗原には細胞性免疫、特に細胞性感染防御免疫を強く誘起する能力がある。一方、移植免疫においても生細胞抗原が死細胞や細胞構成成分に比

べて最も強く標的細胞破壊能をもつ感作リンパ球を産生することが知られている。最近、BCGの腫瘍治療への応用が問題となつてきているが、その本態の一部としてBCGによる免疫応答の方向づけ、すなわち腫瘍細胞に対して標的細胞破壊に働く感作リンパ球産生の方向に免疫応答を方向づけするような役割もあるかもしれない。

以上、結核の細菌学という側面から現実の具体的問題を紹介し、これらについて自由な考えに基づいて説明を試みた。かなり飛躍して正鵠を得ない点も少なくないと思うが、未来を語るという意味でお許し願いたい。