

第 51 回 総 会 特 別 講 演

結核抗菌免疫, 特に BCG Cell Wall による実験を中心として

山 本 健 一

北海道大学免疫科学研究所

受付 昭和 51 年 9 月 2 日

The 51th Annual Meeting Special Lecture

ANTITUBERCULOUS IMMUNITY

With Special Reference to Protection against Tuberculosis in Mice
Immunized with Cell Walls from BCG

Ken-ichi YAMAMOTO*

(Received for publication September 2, 1976)

It has been reported by Ribi's research group in which the present author is included that intravenous injection of BCG cell wall (CW) attached to minute droplets of light mineral oil and suspended in saline produces pulmonary granuloma in mice that correlated with increased resistance against aerosol challenge with *Mycobacterium tuberculosis*, strain H₃₇Rv.

The present study was undertaken to examine an involvement of cell-mediated immunity in increased resistance against tuberculosis in mice immunized with BCG CW.

The following results were obtained

- 1) Lung cells from BCG CW-immunized mice showed macrophage migration inhibition (MIF) activity which are closely related with protection against aerosol challenge with H₃₇Rv.
- 2) Intravenous injection of specific antigen, PPD or BCG protoplasm, into BCG CW-immunized mice one day before aerosol challenge with *Mycobacterium bovis*, strain Ravenel, resulted in increased protection against the aerosol challenge.
- 3) In order to explain the above mentioned phenomenon, various *in vivo* and *in vitro* experiments have been done. Results of these experiments are in favour of our assumption that interaction between sensitized lymphocytes and injected specific antigens releases lymphokaine including MIF factor and possible macrophage activating factor into blood circulation which leads to destroy aerosol challenged-tubercle bacilli.
- 4) Oil droplets containing P₃ (a nonantigenic, nonsensitizing trehalose mycolate isolated from *M. tuberculosis*) and an antigenically nonrelated protein, such as BAS, produced an extensive pulmonary granuloma 2 weeks after immunization that declined after 4 weeks, whereas at this time the slower acting BCG CW had developed a comparable granuloma. Accordingly, mice immunized with P₃+BSA and challenged 2 weeks later were as well protected 4 weeks after challenge as were mice which had been immunized with BCG CW 4 weeks prior to challenge.

5) We investigated the effect on pulmonary granuloma formation and protection in BCG CW-immunized mice of administration of specific antigens. Results of this experiment showed multiple intravenous injections of BCG protoplasm inhibited the footpad delayed hypersensitivity, MIF

* From the Institute of Immunological Science, Hokkaido University, Sapporo 060 Japan.

activity of lung cells and pulmonary granuloma formation as well as the induction of resistance against aerosol challenge with H₃₇Rv.

These results suggests that pulmonary granuloma formation is mediated by cellular immunity.

In summary, antituberculous immunity induced with BCG CW in mice is closely associated with pulmonary granuloma which are considered to consist of massive activated macrophages resulting from cell-mediated immunity in lung tissue.

はじめに

BCG が結核ワクチンとして広く用いられて発病阻止に大きな役割を果たしてきたことは、多くの人びとの認めるところである。BCG が初め動物実験で著明な結核感染防御効果を示すと、間もなく生菌ワクチンの不利な点、すなわち生菌数の保持あるいは毒力株への復帰などを考慮する必要のない、しかも、この BCG 生菌ワクチンと同じ効果のある死菌ワクチン開発の研究が開始された。しかし余り見るべき成果のないままに長い年月が過ぎ、今から十数年前、米国 NIH の Ribi グループによつて BCG 菌体成分ワクチンとして、BCG の細胞壁 Cell Wall(CW) が着目され、BCG 生菌の免疫効果と比較して、この菌体成分がどれほど生菌と置き換えることができるかについての研究が開始された。その結果、BCG CW を鉱物油の小滴に associate させ、少量の界面活性剤 Tween 80 を含む生食水の浮遊液として静注することによつて、マウス¹⁾ および猿²⁾ において毒力結核菌の aerosol 感染に対して BCG 生菌よりも強い抵抗

性を与えることが明らかにされた。

私は Ribi の研究グループに参加する機会があつたので、以下 BCG CW 免疫の実験を中心にして、結核抗菌免疫のメカニズムについて述べる。

感染した結核菌の宿主における増殖阻止ないし死滅の場はマクロファージである。この事実は古く Lurie³⁾ をはじめ多くの研究者が示すところである。そして、またブルセラ、サルモネラ、リステリヤなど結核菌と同様に細胞内で増殖する菌の感染実験からも容易にうかがい知ることができる。マクロファージが貪食した菌に対して強い殺菌能を示す、いわゆる活性化の状態に誘導される機序は Mackanes⁴⁾ その他の人びと⁵⁾ の主張するように細胞性免疫すなわち、感作リンパ球の T-cell が関与するのであらうと思われる。

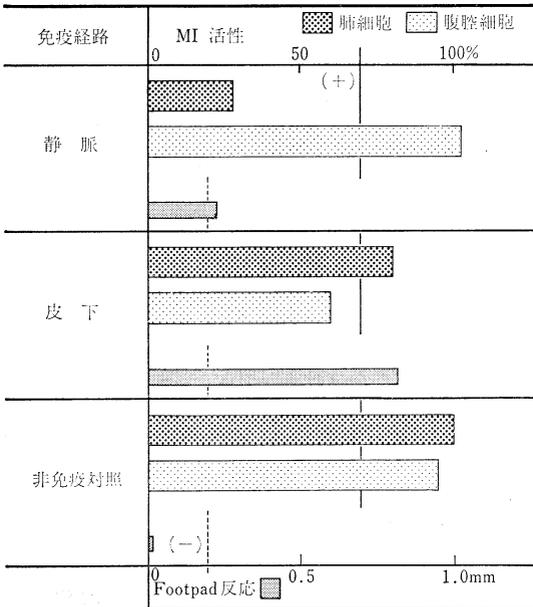
私どもは結核抗菌免疫において展開される細胞性免疫のメカニズムの関与を BCG CW によるマウスの感作から結核感染防御の表現に至る過程の分析によつて明らかにしようとした。

I. BCG CW の接種経路と Delayed Hypersensitivity (DH) との関係

BCG CW 300 μg を鉱物油 Drackeol に associate させ 0.2%-Tween-saline に浮遊させたワクチンを CF₁ マウスに静脈あるいは皮下の経路で接種。惹起される感作の状態、DH について *in vivo* では 5 μg の PPD を用いて足趾皮内注射24時間後の肥厚によつて測定する Footpad 反応により、また *in vitro* では肺細胞あるいは腹腔細胞について型のごとく毛細管と Sykies-Moore 型 chamber を用いて Macrophage Migration Inhibition (MI) test によつてしらべた。ただ肺細胞については、MI テストの場合、それ自身では遊走しないので、indicator cell として正常マウス腹腔細胞を混合した⁶⁾。

ワクチン接種 4 週後の結果は図 1 に示すように Footpad 反応は皮下群が静脈群に比べ遙かに強く出現した。MI は静注群では肺細胞で陽性であり、腹腔細胞で陰性であつたが、皮下接種では逆に肺細胞で陰性、腹腔細胞で陽性であり皮膚の DH と平行した。このように、BCG CW の接種経路によつて、肺細胞と腹腔細胞の MI 活性が相反する成績を示したことは、BCG CW 感作リンパ

図 1 BCG Cell Wall 免疫マウスの Footpad 反応と肺細胞および腹腔細胞 MI との関係



1976年11月

球の生体内分布が局在するいわゆる Compartmentalization⁷⁾を示すもので興味深い。

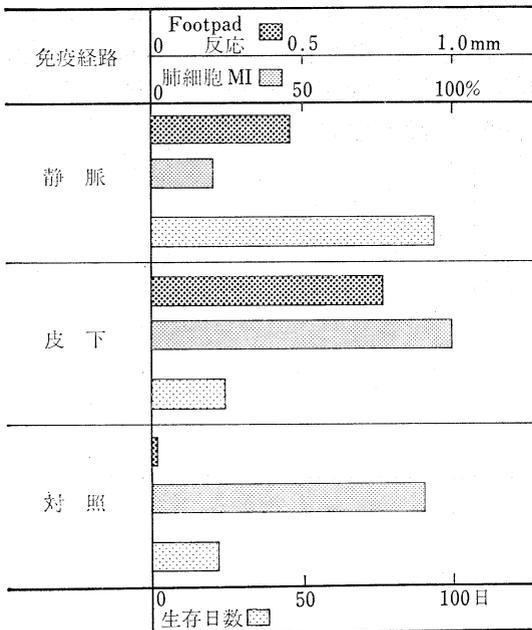
II. 感染局所の細胞 MI 活性と感染防御

BCG CW 300 μg 接種 4 週後のマウスにおいて、Footpad 反応と MI 活性によつて示される DH と *M. bovis* Ravenel の大量 aerosol 感染に対する防御効果との関係をしらべた。図2に示すごとく、生存日数でみられる感染防御は感染時に肺細胞の MI 活性を示した静注群にのみ認められた。また BCG CW 静注免疫マウスの結核感染防御能は抗リンパ球血清を感染前日に皮下に投与したところ明らかに低下した。この際、肺細胞の MI 活性も低下した。以上の実験結果から、結核感染防御と aerosol 感染菌侵入部位の肺細胞の DH の表現である MI 活性とは密接な関係をもつことがわかつた。

III. 抗原静注による感染防御増強とその機序

私どもは以前に結核死菌感作モルモットに特異抗原 PPD を静注することによつて、PPD に対する皮膚反応を陰性化、すなわち一過性の脱感作を起こすが、結核感染防御能は低下しないことを報告した⁸⁾。この事実に関連して、BCG CW 静注感作マウスに特異抗原 PPD あるいは、BCG protoplasm を静注して、DH と感染防御能との関係をしらべた。その結果は図3に示すごとく、抗原静注によつて1日後の Footpad 反応と肺細胞 MI 活性は低下した。一方、その時点で行なつた *M. bovis* Ravenel の aerosol 感染に対し、感染3日目の肺内生菌

図2 BCG Cell Wall 免疫マウスの Footpad 反応、肺細胞 MI と Aerosol Challenge に対する抗菌免疫



数および平均生存日数からみて、抵抗性の増強が示された。

この脱感作抗菌免疫増強の機序には細胞性免疫のメカニズムが働いていると考え、図4に示す一連のプロセス

図3 BCG CW 免疫マウスの特異抗原静注による抗菌免疫増強

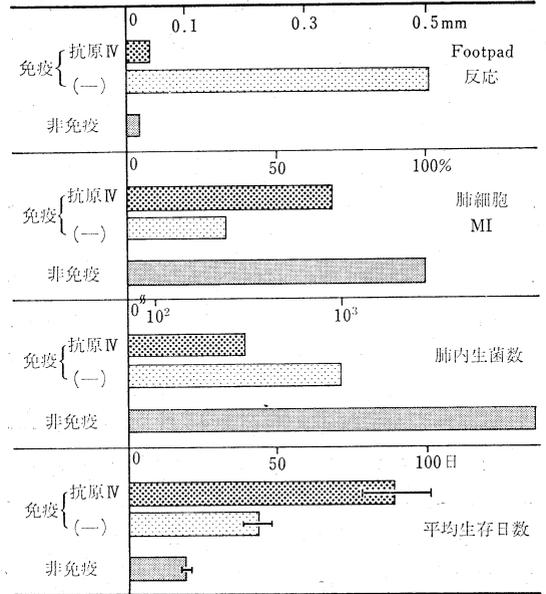
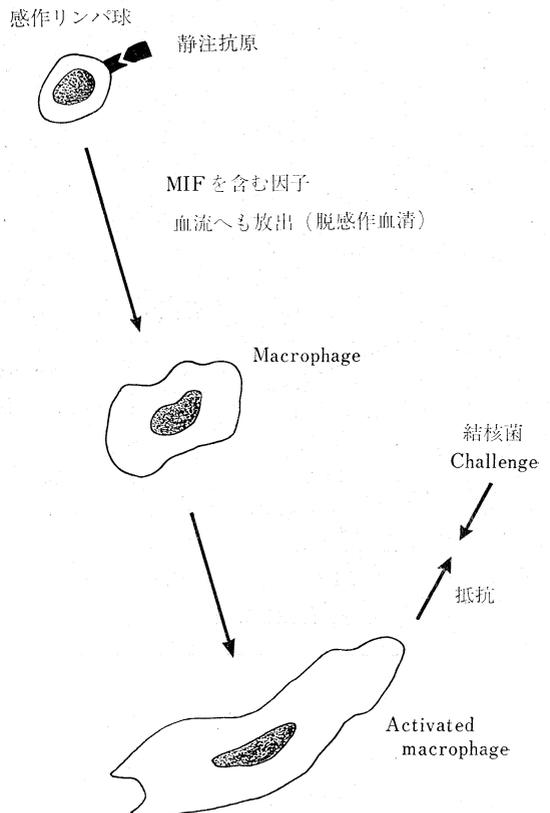


図4 脱感作抗菌免疫増強の機序



を想定した。感作リンパ球と静注した特異抗原の interaction の結果、MIF を含む chemical mediator が放出される。このものが aerosol 感染菌の増殖阻止の場である肺胞マクロファージを活性化する。このような考えが妥当かどうかをしらべるために、上記の過程の各段階に参与すると思われる諸因子を検討した。

1) 第1段階：感作リンパ球上に想定される抗原レセプターと静注抗原の interaction。この interaction がうまく行なわれない条件を設定してみた。

i) 感作に用いる BCG CW が小量なため、感作リン

パ球の産生が十分でない場合。BCG CW の小量すなわち普通免疫量の 1/10 の 30 μg で免疫したマウスでは抗原静注の感染防御増強効果をみる事ができなかった。

ii) 抗リンパ球血清あるいは cyclophosphamide の投与であらかじめ感作リンパ球を処理した場合。静注抗原との interaction は阻止されるため、感染防御増強の阻止が明らかにみられた。

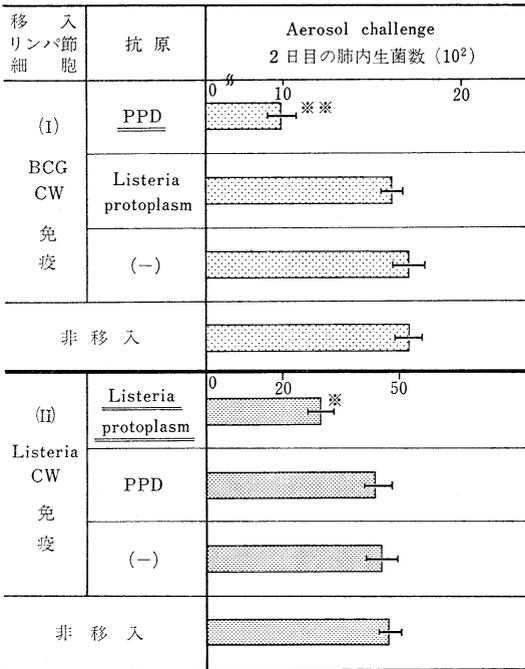
iii) 静注抗原の特異性の検討。静注抗原を BCG protoplasm に代えて Listeria protoplasm を用いた場合には感染防御増強は誘導されなかった。また Listeria CW を BCG CW と同様にワクチンとして、マウスに静注免疫し、前と同様の実験条件で、Listeria CW 免疫マウスに対し非特異的な関係にある結核抗菌免疫の抗原静注による増強をしらべた。その結果、静注抗原に BCG protoplasm ではなく、Listeria protoplasm を用いたときのみ感染防御の増強がみられた。更に感作リンパ節細胞と抗原を *in vitro* で 37°C 1 時間接触後、正常マウスに約 10⁸ コ静注移入、1 日後に *M. bovis* Ravenel の aerosol 感染を行なつて抗菌免疫が賦与されるか否かをしらべた。その結果は図 5 に示すように、BCG CW 免疫細胞あるいは Listeria CW 免疫細胞移入によつて結核抗菌免疫を与えるためには、それぞれ *in vitro* で特異抗原とあらかじめ接触させる必要があることを示唆した。

以上の結果から、第1段階では、十分な数量の感作リンパ球の特異抗原との interaction を必要条件として示された。

2) 第2段階：前段階の感作リンパ球と抗原の interaction の結果、おそらく MIF を含む Lymphokine が血流中へ放出される。このことは既に報告した⁹⁾。このような、いわゆる脱感作血清の活性をしらべた。

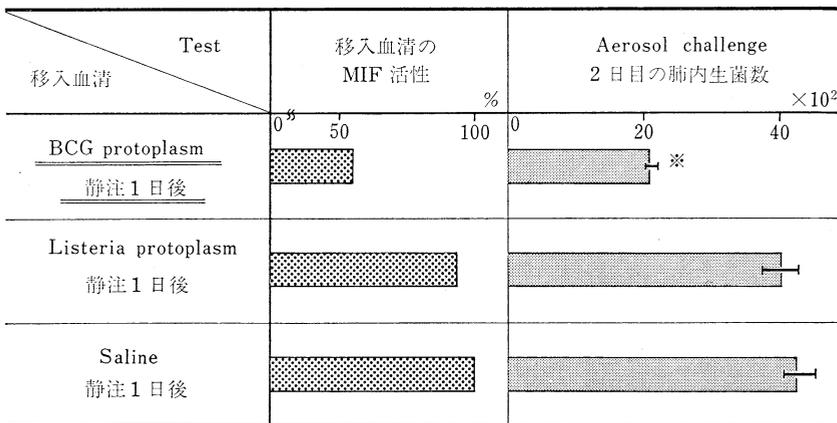
i) BCG CW 感作マウスに BCG protoplasm 200 μg 静注後、24 時間目に得た血清を非働化し、その 0.5 ml を正常マウスに静注。1 日後に *M. bovis* Ravenel の aerosol

図 5 リンパ節細胞と抗原の *in vitro* Contact 移入による抗菌免疫の特異性



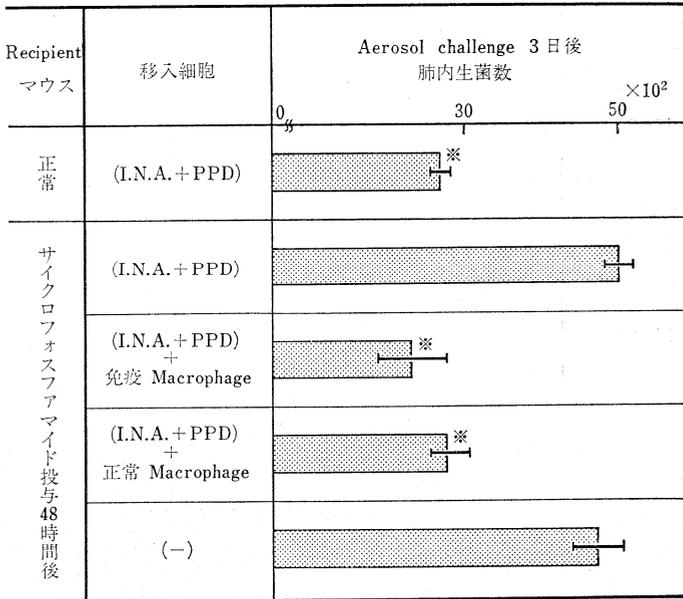
* p=0.05 ** p<0.01

図 6 BCG CW 免疫マウスで抗原静注後得た血清を移入した場合の抗菌免疫賦与



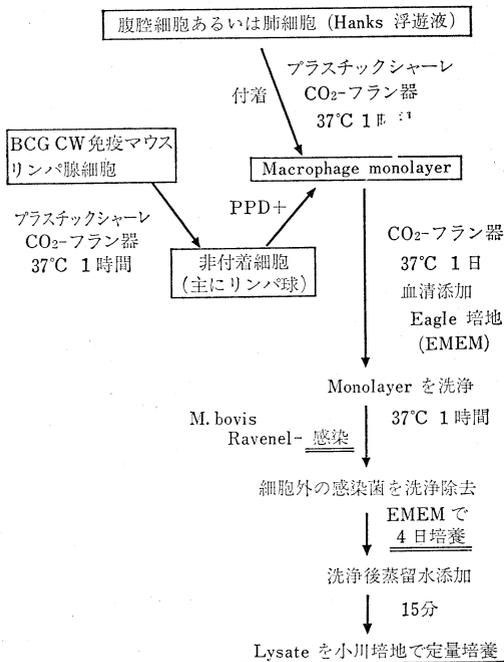
* p<0.01

図7 感作細胞移入による抗菌免疫賦与における Recipient マウスへのCyclophosphamide 投与の抑制効果



I.N.A.: BCG CW 免疫マウスリンパ節細胞のプラスチックシャーレ非附着細胞
 Macrophage: 腹腔滲出細胞プラスチックシャーレ附着細胞
 * p ≤ 0.01

表1 プラスチックシャーレ Monolayer での実験方法



感染を行なった結果は図6に示すように、脱感作血清は MIF 活性を有し、また肺内生菌数の減少にみるごとく結核感染防御を伝達することができた。

ii) Footpad 反応を強く示す BCG CW 200µg 皮下接種後4週のマウスに脱感作血清を 0.5ml 静注し、同時

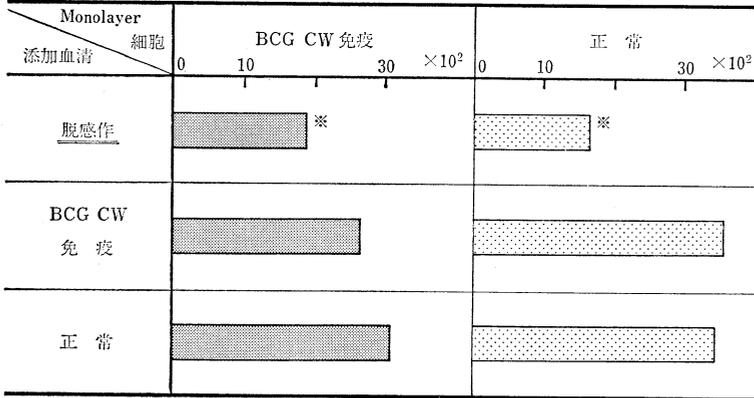
に PPD 10µg で Footpad 反応を行なった。その結果、脱感作血清は Footpad 反応の出現を阻止した。

以上の結果、第2段階では MIF 活性を有する lymphokine が血流中へ放出されていることが明らかであり、おそらく macrophage activating factor の放出も行なわれていると思われる。

3) 第3段階: 結核菌の増殖阻止の場合であるマクロファージの検討。活性化されて抗菌作用を発揮するマクロファージの precursor を McGregor¹⁰⁾に従って、サイクロフォスファミド投与によつて傷害をあらかじめ与えた場合の抗菌免疫増強の消失と、これにマクロファージを補給して抗菌免疫の増強が回復するか否かをしらべた。

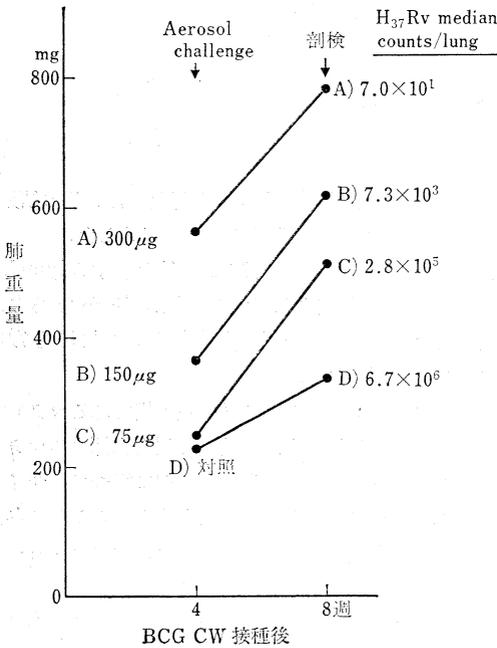
2日前に体重 pro kg 200mg のサイクロフォスファミドを皮下に投与したマウスに BCG CW 免疫マウスリンパ節細胞のプラスチックシャーレ非附着部分を、30µg/ml の PPD に37°C 1時間接触させたもの、あるいは、これに更に正常あるいは BCG CW 免疫マウスの腹腔滲出細胞のプラスチック附着部分を加えたものを静注移入した。そして1日後に *M. bovis* Ravenel の aerosol 感染を行ない3日後の肺内生菌数をしらべた。その結果は図7に示すように、マクロファージがあらかじめサイクロフォスファミドによつて傷害されている recipient では、感作リンパ球の対応抗原と接触したのものみの移入では抗菌免疫の伝達はなく、正常あるいは BCG CW 免疫のマクロファージを補給することによつてのみ抗菌免疫の発現がみられた。以上の結果はマクロファージが

図 8 *In vitro* の肺細胞の脱感作血清添加による抗菌免疫
M. bovis Ravenel 接種後 4 日目の生菌数



* p ≤ 0.01

図 9 BCG CW 静注免疫の Dose Response 肺
Granuloma と抗結核免疫



結核菌増殖阻止の最終の場であることを示している。

IV. Macrophage monolayer のモデル実験

以上の考え方を確認するために表 1 に示す方法で *in vitro* の実験を試みた。腹腔あるいは肺細胞の Macrophage monolayer に BCG CW 感作リンパ球と特異抗原 PPD あるいは BCG CW 免疫マウスからの BCG protoplasm 静注脱感作血清を添加し、マクロファージ内の感染菌増殖阻止効果をしらべた。その結果、菌増殖阻止は感作リンパ球と対応抗原の共存下、あるいは図 8 に示すように MIF を含む脱感作血清添加のみみられた。その際、マクロファージは BCG 免疫あるいは正常

マウス由来のいずれであつても阻止効果があつた。

以上の結果はマクロファージの活性化が感作リンパ球と抗原の接触、それに続く macrophage activating factor の放出によつて惹起されることを確認するものである。

V. BCG CW による肺 Granuloma 形成と感染防御
について

BCG CW ワクチン静注によつて形成される肺の Granuloma と結核菌 aerosol 感染に対する防御との間に密接な関係があることは既に Ribi ら¹¹⁾によつて報告されている。私どもは両者の関係を細胞性免疫の見地から検討した。肺 Granuloma 形成の示標として肺重量の増加を Youmans ら¹²⁾に従つて、私どもも用いた。

1) 肺 Granuloma と結核抗菌免疫の Dose response
BCG CW 静注による肺の Granuloma 形成と *M. tuberculosis*, H₃₇Rv の生菌 50 コ以下の微量の aerosol 感染に対する抗菌免疫発現の Dose response をしらべた。結果は図 9 に示すごとく、BCG CW 300 µg, 150 µg および 75 µg 静注後 4 週の aerosol 感染時の肺重量とその後 1 カ月で剖検して定量培養で得た肺内の H₃₇Rv 生菌数であらわした抗菌免疫とは平行し、きれいな Dose response を示した。

2) P₃ と非結核抗原による肺 Granuloma

BCG CW による肺 Granuloma 形成に関与する BCG 菌体成分の研究が東, Ribi らによつて行なわれ、結核菌体から出発し、Cell Wall を得て、これを除蛋白、有機溶媒で抽出後、得られた free Lipids を遠心クロマトによつて分画、その中の P₃¹³⁾ とよぶ画分を得た。これは cord factor の active component であろうと考えられ、これを oil の小滴に associate させて静注した場合、P₃ のみでは初めにわずかな granulomatous response を肺に惹起するにすぎない。しかし、これに結核抗原 PPD あるいは Tuberculin active peptide (TAP) を加えれば勿論、他の非結核抗原とともに oil に associate させて

図10 非結核抗原 + P₃ 免疫マウスにおける Aerosol challenge 時肺重量と肺内生菌数の関係

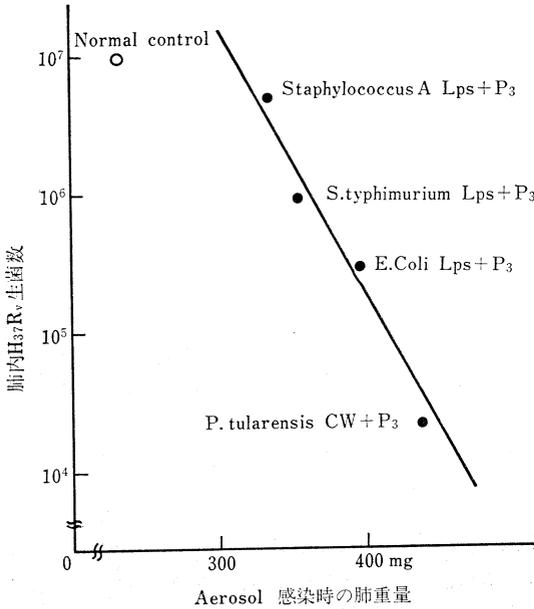


表2 BSA + P₃ 接種マウスにおける肺重量と結核抗菌免疫

静注ワクチンと接種量 (μg)	免疫 2 週		免疫 4 週	
	肺重量 (mg)	肺内生菌数	肺重量 (mg)	肺内生菌数
BSA + P ₃ 150 + 150	559	8.0 × 10 ¹	400	4.6 × 10 ³
BSA 150	218	1.6 × 10 ⁷	222	8.5 × 10 ⁶
BCG CW 300	325	2.2 × 10 ⁴	448	6.0 × 10 ¹
Oil in Tween-saline	231	2.1 × 10 ⁷	241	4.7 × 10 ⁶

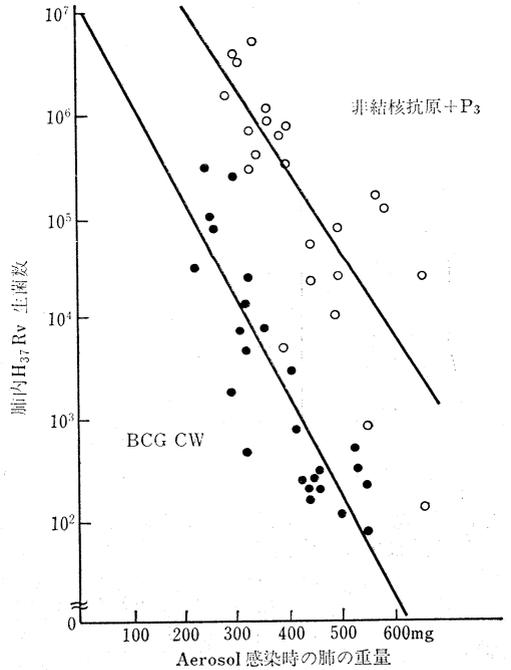
肺内生菌数: Median H₃₇Rv count/lung. Aerosol challenge 4 週目

静注すると肺に Granuloma を形成することがわかった。図10に示すように、*Staphylococcus A Lipopolysaccharide* (Lps), *Salmonella typhimurium* Lps, *Escherichia coli* Lps, *Pasteurella tularensis* CW を P₃ と oil に associate させて静注すると、4 週後の肺の重量の増加と平行し、この時点で行なつた H₃₇Rv の aerosol 感染に対し、肺内生菌数の減少で示される抗菌免疫がみられた。

次に牛血清アルブミン (BSA) を P₃ とともに静注後 2 および 4 週の肺 Granuloma 形成と、それぞれの時期に H₃₇Rv の aerosol 感染を行なつて抗菌免疫をしらべ、BCG CW のそれと比較した結果を表2に示した。BSA + P₃ 群では肺重量の増加は 2 週目がピークで、それとともに感染防御も高度であつた。これに対し BCG CW 群は 4 週において両者ともに強かつた。

更に非結核抗原 + P₃ の上記の成績と比較する目的で、結核抗原 TAP + P₃ の静注を行なつて、2, 5, 12 週の肺 Granuloma と抗菌免疫の関係を追究した。その結果、

図11 BCG CW および非結核抗原 + P₃ 免疫マウスの Aerosol challenge 時の肺重量と感染菌 H₃₇Rv 4 週後の肺内生菌数

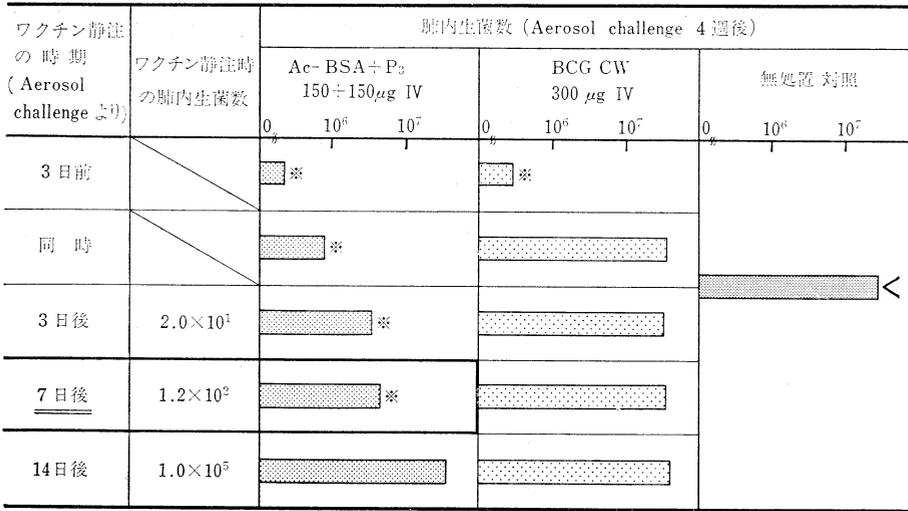


BSA + P₃ と異なり免疫後12週まで比較的高度の Granuloma を維持し、これと平行して感染防御もみられた。やはり特異抗原の BSA とは異なる結核抗菌免疫への関与が考えられる。

ここで BCG CW ワクチンと非結核抗原 + P₃ ワクチン免疫 4 週マウスにおいて、肺の重量で示される Granuloma 形成と H₃₇Rv aerosol 感染に対する抵抗性を 1 カ月後の肺内生菌数で示したものととの関係を私どもが行なつた多数の実験結果を集積して図11に示した。BCG CW 群と非結核抗原 + P₃ 群はそれぞれの回帰直線で示されるように肺重量と抗菌免疫の平行関係を示すとともに、BCG CW 群は肺重量が非結核抗原 + P₃ 群のそれと等しい値であつても、結核抗菌免疫は遙かに強くみられた。これは肺 Granuloma の維持という点だけで考えても、BCG CW 群は 8 週以上にわたつて高度に維持されているのに対し、非結核抗原 + P₃ 群ではおそらく 4 週以降は下降の一途を迎えることになるからであろう。

ところで、非結核抗原 + P₃ の形成する肺の Granuloma は組織学的にみると多数のマクロファージの集積である。それで、このマクロファージが活性化されて抗菌免疫の主役をなしていると考えられる。P₃ + 非結核抗原ワクチンは接種後短時間で肺に Granuloma を形成するので、結核菌 aerosol 感染後、菌の増殖がある限度内であれば、このワクチン接種による感染防御効果を期待できる。そこで Acetylated BSA + P₃ ワクチンのこの効果をしらべた結果を図12に示した。感染後 7 日の接触でも、なお

図 12 Acetylated BSA+P₃ の Aerosole challenge 後接種による結核感染防御



* 無処置対照群と有意の差を示す ($p \leq 0.012$)

表 3 Acetylated BSA (Ac-BSA)+P₃ 免疫マウス肺細胞の MIF 活性

免疫後	抗原 Ac-BSA 100 μ g/ml		PPD 30 μ g/ml	
	2 週	4 週	2 週	4 週
肺細胞				
Ac-BSA+P ₃ 150+150 μ g	70%*	65	100	90
P ₃ 150 μ g			96	111
Ac-BSA 150 μ g	97	105		

* Macrophage migration inhibition index.

有意な防御がみられ、一方、肺 Granuloma 形成に時間のかかる BCG CW では感染と同時に接種でも全く効果がなかった。

以上の実験結果から肺の Granuloma と結核抗菌免疫は密接な関係のあることが確認された。

3) 肺 Granuloma 形成機序の検討

肺 Granuloma 形成の機序について Benacerraf ら¹⁴⁾ また Warren ら¹⁵⁾ はそれぞれの実験系の結果から細胞性免疫の関与を示している。

i) Granuloma 形成肺細胞の MI 活性

Acetylated BSA+P₃ ワクチン静注後 2 および 4 週後の肺細胞の MI 活性をしらべた成績を表 3 に示した。Acetylated BSA 存在下でのみ MI 活性がみられ、PPD 存在下では陰性であった。こうして肺細胞の Acetylated BSA に対する DH の成立が確かめられた。

ii) BCG CW による肺 Granuloma の抗原静注による阻止

BCG CW 静注の前後に特異抗原を大量静注し immune unresponsiveness を起こさせて Granuloma 形成阻止を試みた。BCG CW 接種 5 日前から 5 日ごとに BCG protoplasm あるいは *M. smegmatis* protoplasm 200 μ g

7 回静注、最終注射 7 日後に肺重量、Footpad 反応、肺細胞 MI 活性をしらべ、また H₃₇Rv の aerosol 感染を行なつて、1 カ月後の肺内細菌数から抗菌免疫をしらべた。結果は図 13 に示した。BCG protoplasm 群のみ肺重量増加阻止、肺細胞 MI 活性の減弱を示し Footpad 反応も発現せず、それらとともに感染防御もみられなかつた。BCG protoplasm より特異性の劣る *M. smegmatis* protoplasm では著しい阻止効果はなく、Footpad 反応の低下に止まつた。なお肺の組織像も BCG protoplasm による阻止が明らかにみられ、細胞浸潤も少なく、正常対照群のそれに近かつた。

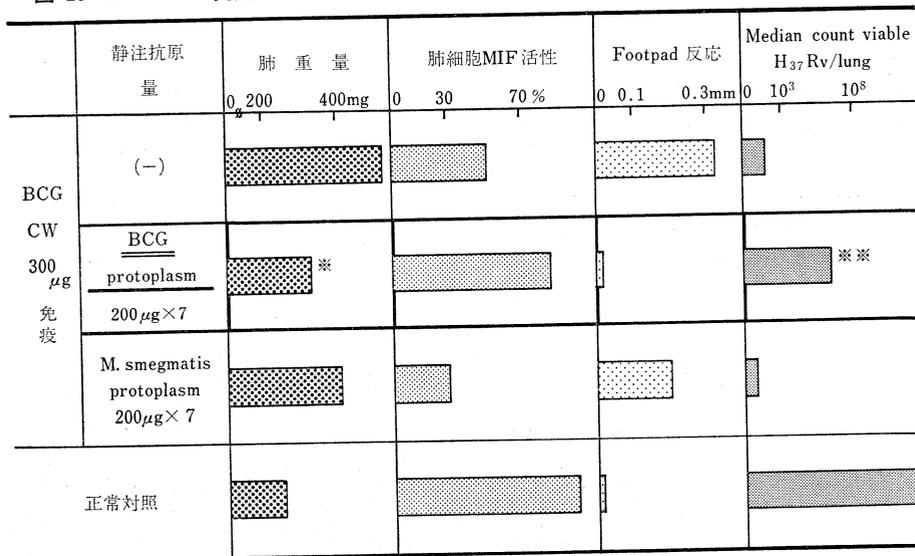
このような BCG CW による肺 Granuloma 形成の BCG protoplasm を用いての阻止は、その投与開始を BCG CW 接種後 10 日に開始しても、かなりの程度みられ、また抗菌免疫の減弱も招いた。

iii) 前感作による肺 Granuloma 形成の促進と阻止

この肺 Granuloma 形成が細胞性免疫のメカニズムと深くかかわり合っているとすれば、他の遅延型反応が血清抗体の feed back suppression の影響のあること¹⁶⁾、また Moore ら¹⁷⁾ の BCG 肺 Granuloma の実験結果に照らして、マウスを前感作で遅延型に感作しておくか、血中抗体を産生させておくかによつて、肺 Granuloma 形成が促進されるか、阻止されると考えられる。図 14 に示した実験スケジュールに従つて、1 群は BCG CW で遅延型に感作、他群は BSA で血中抗体を産生させておき、それぞれ BCG CW, BSA+P₃ ワクチンによつて Granuloma 惹起静注を行なつた。結果は図 14 に示すごとく、前者で Granuloma 形成の促進が、後者で阻止がみられた。

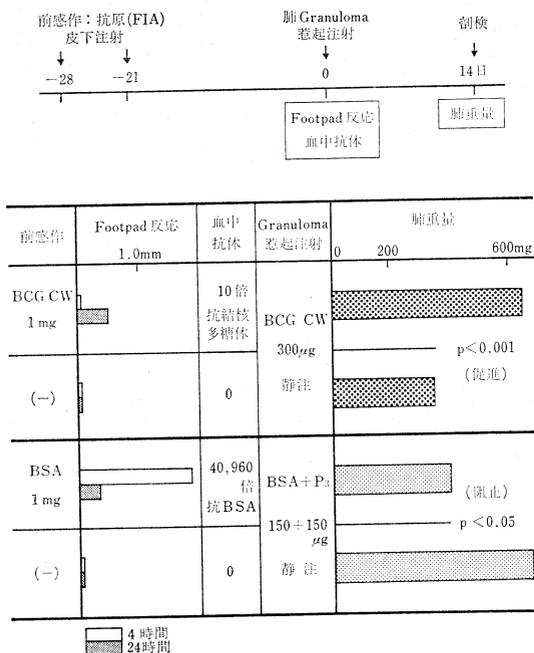
以上の実験成績から私どもの実験系において、結核抗菌免疫に深い関連のある肺 Granuloma 形成には細胞性

図13 BCG CW 免疫マウスにおける肺 Granuloma 形成と抗菌免疫への抗原静注の効果



* 正常対照群と有意差なし ** 免疫無処置群と p=0.001 で有意差

図14 前感作による肺 Granuloma 形成の促進と阻止



免疫の機序が関与していることが明らかにされた。

ま と め

以上の *in vivo* および *in vitro* の実験結果から BCG 静注マウスの aerosol 感染防御のメカニズムとして、感作リンパ球と特異抗原との interaction の結果放出される MIF を含む chemical mediator によつて活性化したマクロファージが感染菌の増殖を阻止する effector cell

であることが示された。更に BCG CW によつて形成される肺 Granuloma と 感染防御との密接な関係を明らかにするため、肺 Granuloma 形成に関与することが確認されている結核菌体成分 P₃ と oil に associate させる抗原について検討した。その結果、Granuloma 形成には結核抗原のみならず、非結核抗原でも有効なことが明らかにされた。そして、後者による抗結核免疫のメカニズムは P₃ と非結核抗原を介して細胞性免疫が成立し、活性化マクロファージが肺に集積される結果、強力な抗菌力を発揮することであると思われる。しかし、この非特異的抗結核免疫の主役である Granuloma は持続期間が短く、感染菌と抗原的に無関係な感作リンパ球は aerosol 感染に際しても刺激を受けることなく、したがって感染防御も長くは維持されない。やはり特異性が重要なことは結核特異抗原 + P₃ あるいは BCG CW ワクチンによる肺 Granuloma が長く維持されること、更に結核感染菌のもたらす抗原によつて感作リンパ球が刺激を受け、再びマクロファージ活性化が起こることなどから十分理解できよう。

実際問題として、BCG CW は接種後かなり長く持続する肺 Granuloma を作り、生体の肺機能に少なくない影響を与えるであろうから、望ましい結核ワクチンは感染菌のもつ抗原と速やかに免疫応答して強力なマクロファージ活性化を誘導する細胞性免疫の記憶を長く保持させるものでなければならない。

以上の BCG CW 静注マウスにおける結核抗菌免疫は複雑な結核免疫全体像のごく一部をゆがんだ形で増幅して示されたものであろう。今後 Granuloma 成立の機序、感作リンパ球の compartmentalization の解明を手

はじめに細胞性免疫の機構が十分に明らかにされて後に、結核抗菌免疫の全ぼうが明確になると思われる。

本研究は北大免疫科学研究所の高橋義夫、有馬純、佐々木昭雄、柿沼光明、森川和雄、奥山春枝、大里光子、山崎静恵、立花キヨの諸先輩ならびに同僚の方々、大阪大学医学部第3内科の東市郎博士、そして米国 NIH, Rocky Mountain Laboratory の Drs. E. Ribi, R. L. Anacker, D. L. Granger, R. Parker の皆さんのご協力によつて行なわれたものであることを記し、心から感謝する。

文 献

- 1) Barclay, W. R., Anacker, R. L., Brehmer, W. and Ribi, E.: *J. Bacteriol.*, 94 : 1736, 1967.
- 2) Ribi, E., Anacker, R. L., Barclay, W. R. et al.: *J. Infect. Dis.*, 123 : 527, 1971.
- 3) Lurie, M. B.: *Resistance to Tuberculosis*, Harvard University Press, Cambridge p. 77, 1964.
- 4) Mackaness, G. B.: *J. Exptl. Med.*, 129 : 973, 1969.
- 5) 斉藤和久: 蛋白質, 核酸酵素, 18 : 294, 1973.
- 6) Yamamoto, K. and Anacker, R. L.: *Infect. Immun.*, 1 : 587, 1970.
- 7) Schlossman, S. F., Levin, H. A., Rocklin, R. F. et al.: *J. Exptl. Med.*, 134 : 741, 1971.
- 8) Yamamoto, K., Arima, J. and Takahashi, Y.: *C. R. Soc. Biol.*, 163 : 239, 1969.
- 9) Yamamoto, K. and Takahashi, Y.: *Nature New Biol.*, 233 : 261, 1971.
- 10) McGregor, D. D. and Koster, F. T.: *Cell. Immunol.*, 2 : 317, 1971.
- 11) Ribi, E., Granger, D. L., Milner, K. C. et al.: *J. Inf. Dis.*, in press.
- 12) Youmans, G. P. and Youmans, A. S.: *J. Inf. Dis.*, 114 : 135, 1964.
- 13) Azuma, I., Ribi, E. and Mayer, T. J. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 52 : 95, 1974.
- 14) Vnanue, E. R. and Benacerraf, B.: *Am. J. Pathol.*, 71 : 349, 1973.
- 15) Warren, K. S., Domingo, E. O. and Cowan, R. B. T.: *Am. J. Pathol.*, 51 : 735, 1967.
- 16) Mackaness, G. B., Lagranget, P. H., Miller, T. E. et al.: *J. Exptl. Med.*, 139 : 543, 1974.
- 17) Moore, V. L. and Myrvik, Q. N.: *Infect. Immun.*, 7 : 764, 1973.

スペイン・カゼをめぐるつて

島尾忠男

結核予防会結核研究所

まず表をご覧ください。大正7年から8年にかけてスペイン・カゼと呼ばれるインフルエンザが大流行した前後の総死亡数、結核死亡数、肺炎・気管支炎死亡数の推移である。大正7年には前年に比して総死亡数が30万人増加し、そのうち肺炎・気管支炎死亡が12万、結核死亡が2万人弱を占め、この大流行の影響の強さを物語っており、大正10年になつてやつと平常並みに戻っている。

現在結核患者を収容している施設にとつて、最も恐ろしいのは寒い時期のインフルエンザの流行である。治療の進歩によつて結核症自体は治る病気となつたが、失われた肺機能を回復させる方法はないため、治療中の患者だけでなく、回復者でもある程度の肺機能障害をもっている者は多く、これらの者にとつて広汎な呼吸器感染症は致命的な影響をもちうるからである。しかも病院の近代化に伴つて中央空気調節を行なつている所が増えてきているが、多くの場合空気の大部分を循環させているため、いつたんウイルスで汚染されればその影響は全病棟に及ぶおそれがある。

1976年2月に米国のある兵營でインフルエンザが発生し、新しい型のウイルスが分離され、それが swine flu を起こすもので、60年前のスペイン・カゼと同じ株であると報道されたときに、これは大変なことになるかと考えた。米国では大統領が特別教書を議会に送つて新型ウイルスによるワクチンの生産を始め、すでに全国民に接種できるワクチンが用意されている。9月初めにパリで開かれた IUAT (国際結核予防連合) の年次総会でも

この問題が取り上げられ、カナダは近く全国民に接種できるワクチンの生産が完了する旨報告がなされた。欧州各国も厳重な監視体制をとり、公共的に重要な職業の者や高齢者など罹患したときに危険の多い者に対する予防接種の準備が進められている。日本はこれら外国に比べると対策がやや立ちおくれ気味で、やつと10月に入つて100万人分のワクチンの製造が始められた。

結核病学会の会員には結核患者および回復者の診療を担当している方が多いので、60年前に流行したスペイン・カゼの実態を知つておくことは、もし不幸にも新しい大流行が起こつたときの対策を考えるうえで大切なことと思われる。たまたま本学会の名誉会員である岡治道先生は、卒業して医師となられた年にこの流行にぶつかり、自ら罹患し、また剖検を担当しておられるので、その経験をまとめて書いていただいた。米国での発生のことを申し上げたときに、その例の剖検はしてあるか、出血性肺炎でなかつたかとすぐ質問され、もし出血性肺炎なら本ものだぞと警告された。その後の情報では剖検で出血性肺炎が認められている。先生の文章の中から、死亡例は出血性肺炎であること、その臨床症状としての血痰の重要性、元気なものが多く罹患し致命率も高いことなど、流行時の対策を考えるのに役立つ教訓を数多く見出すことができる。新しい大流行のないことを願いながら、もし不幸にも起こつたときの対応策を考えておくことは呼吸器専門医の重要な責任と考え、その参考資料として岡先生のご寄稿をお読みいただければ幸いである。

表 大正5年から10年までの総死亡数、結核死亡数、肺炎・気管支炎死亡数の推移

	大正5年 1916	大正6年 1917	大正7年 1918	大正8年 1919	大正9年 1920	大正10年 1921
総死亡	1,187,832	1,199,669	1,493,162	1,281,965	1,422,096	1,288,570
結核死亡	121,810	124,787	140,747	132,565	125,165	120,719
肺炎・気管支炎死亡	158,594	156,298	270,620	203,113	228,330	165,758