

原 著

肺結核症患者の細胞性免疫に及ぼす Rifampicin の影響

——とくに末梢血リンパ球インターフェロン産生能を中心として——

平 野 篤 雄

日本大学医学部第一内科教室

受付 昭和 59 年 2 月 9 日

EFFECT OF RIFAMPICIN ON CELL-MEDIATED IMMUNITY
IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS—With Special Reference to Interferon-Producing
Ability of Peripheral Blood Lymphocytes—

Atsuo HIRANO*

(Received for publication February 9, 1984)

In a study undertaken to investigate the effect of chemotherapy including RFP on cell-mediated immunity of patients with pulmonary tuberculosis, the interferon producing ability of peripheral blood lymphocytes was assessed, with lymphocyte transformation (LTF) test, peripheral blood lymphocyte count, tuberculin reaction and PHA skin reaction done concurrently, before, 1 and 3 months after starting chemotherapy in 28 cases of pulmonary tuberculosis to compare the measurements with corresponding values for 8 healthy control subjects. The results obtained are summarized as follows:

1. The PPD-and PHA-induced production of interferon by peripheral blood lymphocytes was found inhibited at 1 month after starting chemotherapy but returned to the pretreatment level 2 months later.
2. LTF caused by stimulation with PPD was suppressed at 1 month after starting chemotherapy and was restored to the pretreatment level at 3 months.
3. No significant suppressant effect of the treatment was noted on PHA-induced LTF.
4. Neither tuberculin reaction nor PHA skin reaction was inhibited to an appreciable extent by the treatment.
5. No significant changes in peripheral blood lymphocyte count were observed during the treatment.

These results suggest that RFP might exert a transient suppressant action on cell-mediated immune response. None of the RFP-treated cases showed deterioration of chest x-ray findings.

Keywords: Pulmonary tuberculosis, Interferon, Rifampicin, Cell-mediated immunity, Immunosuppression

キーワード: 肺結核症, インターフェロン, リファンピシン, 細胞性免疫, 免疫抑制

はじめに

Rifampicin (RFP) は強力な抗結核菌作用を有する

ため, 現在の結核症の治療において, 重要な位置を占めているが, 1970年 Păunescu¹⁾ が RFP の免疫抑制作用を報告して以来, RFP の免疫に及ぼす影響^{1)~17)} に関

* From the First Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, 30-1, Kamimachi, Ohayaguchi, Itabashi-ku, Tokyo 173 Japan.

しては、ヒト^{2)~12)} および実験動物^{1)2)13)~17)} について多くの研究がある。それらの報告のなかには、RFPを含む抗結核剤による肺結核症治療中の一過性の胸部X線陰影増強とRFPの免疫抑制作用との因果関係を示唆した報告²²⁾ もみられる。しかし、RFPの免疫抑制効果について否定的な報告もあり^{7)10)~12)}、RFPの免疫系への関与、とくに臨床上の関与については未解決といえる。一方、Grasgow²⁶⁾ は腹腔白血球のインターフェロン(IFN)産生と免疫現象とを報告し、Greenら²⁷⁾ はツベルクリン反応陽性者と陰性者との末梢血リンパ球にPPDを添加培養してIFN産生を検討し、いわゆるimmune inductionについて報告している。そこで、本研究では、RFP服用の肺結核症患者について、健常者を対照として末梢血リンパ球のIFN産生能を測定し、その産生能に及ぼす影響を検討するとともに、リンパ球幼若化反応、末梢血リンパ球数、ツベルクリンおよびPHA皮膚反応についても同時に検索し、RFPの免疫能、とくに細胞性免疫能に及ぼす影響を究明することとした。

対 象

日本大学医学部附属板橋病院呼吸器科および関連施設に入院した肺結核症患者28例を対象とした。年齢は15歳から78歳(平均44歳)。男性22例、女性6例で、病型別では学研分類B型24例、C型3例、E型1例、有空洞例12例である。対照例はツベルクリン反応陽性の健常者8例で、年齢は22歳から45歳(平均30歳)。性別は男性4例、女性4例である。

研 究 方 法

化学療法施行直前、治療開始後1ヵ月および3ヵ月の各時点で末梢血リンパ球のIFN産生能、リンパ球幼若化反応、末梢血リンパ球数およびツベルクリン、PHA皮膚反応をそれぞれ施行測定した。

1) リンパ球分離

リンパ球分離はConray-Ficoll法で行なった。即ち、対象者の肘静脈よりヘパリン加採血し、RPMI 1640(日本製薬製)で2倍に希釈後、LSM solution(Litton Bionetics, INC., Maryland)に重層し、1,550 rpm×30分間遠沈分離し、リンパ球層を採取した。採取したリンパ球をRPMI 1640で3回洗浄後、10% fetal calf serum(FCS, Grand Island Biological Co., Grand Island, N.Y.)加RPMI 1640(penicillin, 100U/ml, storeptomycin, 100 µg/ml)中に 1×10^6 細胞/mlで浮遊させ、5% CO₂, 37°C培養器(平沢製作所 WJ-12c型)で培養した。培養開始時の細胞のviabilityはtrypan blue dye exclusion法で99%以上であった。

2) インターフェロン誘発および測定

リンパ球 1×10^6 /mlをPHA・P(Difco Labora-

tories, Detroit, Mick.) 30 µg/ml/tubeおよびPPD(日本BCG社製)1 µg/ml/tubeで刺激し、5% CO₂, 37°Cで培養した。培養はtriplicateで行なった。培養終了後1,200 rpm×10分間遠沈し、その上清をIFN試料として測定まで-80°Cで凍結保存した。測定はFL細胞-Sindbis virus系による50% cytopathic effect(CPE)抑制法で行なった。5×10⁵/mlに調整したFL細胞をFalcon 3040マイクロプレート(Microtest II; Falcon plastics, Oxford, Calif.)に1穴当たり0.1 ml接種後、5% CO₂, 37°C培養器で培養し、単層形成させた。IFN試料をトランスファープレート(Cooke Laboratory Products, Alexandria, Virginia)上で2倍段階希釈後、マイクロプレートに移し、5% CO₂, 37°C培養器で24時間培養した。培養終了後、IFN試料を除去し、Sindbis virus(10⁶ PFU/ml)をHEPES加無血清Eagles minimum essential medium(MEM: 日本製薬製)で100倍に希釈後、ウイルス対照のCPEが75~100%であることを確認の上、CPEを観察し、50% CPEを抑制した最高希釈度をIFN titerとした。毎回、標準IFN(National Institute of Health, Bethesda, U.S.A.)を同時測定して換算し、国際IFN単位(IU)で表示した。

3) リンパ球幼若化反応(lymphocyte transformation=LTF) リンパ球 1×10^6 /mlをPHA・P 15 µg/0.1 ml/tubeおよびPPD 1.0 g/ml/tubeで刺激し、5% CO₂, 37°C培養器で培養した。培養はtriplicateで行なった。培養終了18時間前に³H-thymidin(The Radiochemical Center, Ltd. England) 1 µCi/10 µlを加えた。培養終了後、セルハーベスター(LM 101, Labomash Laboscience Co.)を使用してglass fiber filterに細胞を補集し、乾燥させた後、フィルターをトルエンシンチレーター7 mlに沈め、細胞に取り込まれた³H-TdRの放射活性(C.P.M.)を液体シンチレーションカウンター(Mark II, Searle Analysis Co., U.S.A.)で測定した。更に、下記の式よりStimulation index(S.I.)を算出し、リンパ球幼若化の指標とした。

$$S.I. = \frac{\text{抗原刺激リンパ球 C.P.M.}}{\text{抗原非刺激リンパ球 C.P.M.}}$$

4) 末梢血リンパ球数

末梢血白血球数および白血球分画を算定してリンパ球数を算定した。

5) 皮膚反応

① ツベルクリン反応

一般診断用PPD(日本BCG社製) 0.01 µgを前腕屈側部に皮内注射し、48時間後の平均発赤径を測定した。

② PHA皮膚反応

PHA・P(Difco Laboratories)を無菌生食水で溶解し、その7.5 µgをツベルクリン反応を施行した反対側の前腕屈側部に皮内注射し、24時間後の平均発赤径

を測定した。

以上の皮膚反応は反復注射による影響¹⁸⁾を避けるために、その都度注射部位を変えて行なった。また、溶解したPPDおよびPHAは溶解後の力価低下¹⁹⁾を避けるため、溶解後直ちに使用した。

6) インターフェロンの性状検討

IFNの性状は酸安定性試験で行なった。酸安定性試験は、4℃下でpH 2.0および対照としてpH 7.4に調整した0.85% NaClで48時間透析後、両IFN試料をPBS(-)で24時間透析した。酸安定性試験の対照IFNとして、HVJ誘発白血球IFN (IFN- α)を置いて行なった。

7) 統計処理はstudent tテストによって行なった。

研究成績

1. 基礎的検討

1) 末梢血リンパ球のIFN産生条件を検討するために、その経時的变化を調べた。

PPDで刺激した場合、IFN titerは、誘発後5日あるいは6日で最高値を示し、PHAで刺激した場合は、

誘発後3日あるいは4日で最高値を示した。(Fig. 1)

2) 末梢血リンパ球のIFN産生条件を検討するために、誘発剤の至適濃度を調べた。

PPDで刺激した場合、IFN titerはPPD濃度0.1 $\mu\text{g/ml}$, 1 $\mu\text{g/ml}$, 10 $\mu\text{g/ml}$ のうち、1 $\mu\text{g/ml}$ が最も高値を示し、PHAの場合は、PHA濃度30 $\mu\text{g/ml}$ で刺激したときに、3 $\mu\text{g/ml}$ および300 $\mu\text{g/ml}$ よりも高値を示した。(Fig. 2)

3) ツベルクリン反応陽性者および陰性者の末梢血リンパ球のPPD誘発IFN産生能を比較した結果、ツ反陽性者では高力価のIFNが産生されたが、ツ反陰性者では、殆んど産生がみられなかった。(Fig. 3)

PHAで誘発した場合には両者とも高いIFN titerを示し、両者に差はみられなかった。

以上の基礎実験結果から、末梢血リンパ球IFNの誘発およびIFN試料の採取は、PPDの場合、1 $\mu\text{g/ml}$ で刺激し、誘発後5日で、PHAでは30 $\mu\text{g/ml}$ で刺激し、誘発後3日で行なうこととした。

2. 臨床的検索

1) 末梢血リンパ球のIFN産生能に及ぼす影響について

PPD誘発IFN産生能に及ぼす影響を検討した結果では、治療前(158 $\pm$ 82)で対照者(180 $\pm$ 95)の産生能に比較して有意差はみられなかったが、治療後1ヵ月(65 $\pm$ 36)で有意に低下し、3ヵ月目(177 $\pm$ 94)では対照と同程度までに回復していた。

PHA誘発IFN産生能の場合にも同様に、治療前(153 $\pm$ 85)では対照(162 $\pm$ 105)と比較して有意差はみられなかったが、治療後1ヵ月(66 $\pm$ 38)で有意に低下し、3ヵ月目(167 $\pm$ 109)で対照と同程度に回復していた。(Fig. 4)

2) 末梢血リンパ球LTFに及ぼす影響について

PPD刺激によるLTFに及ぼす影響を検討した結果では、対照(4.4 $\pm$ 1.7)と比較して、治療前(5.4 $\pm$ 2.1)では有意差はみられなかったが、治療後1ヵ月(2.6 $\pm$ 1.1)で有意に低下し、3ヵ月目(6.8 $\pm$ 1.4)で対照と同程度まで回復していた。

PHA刺激では、対照(10.3 $\pm$ 3.1)に比較して治療前(10.4 $\pm$ 4.7)、治療後1ヵ月(10.9 $\pm$ 5.4)で変化はみられず、3ヵ月目(16.9 $\pm$ 7.1)で有意に亢進しており、抑制効果は認められなかった。(Fig. 5)

3) 末梢血リンパ球数に及ぼす影響

治療前(1998 $\pm$ 578)、治療後1ヵ月(1944 $\pm$ 650)、3ヵ月目(2088 $\pm$ 536)とも有意な変化を示さなかった。(Fig. 6)

4) 皮膚反応に及ぼす影響について

ツベルクリン反応を検討した結果では、治療前(28 $\pm$ 14)に比べて治療後1ヵ月(28 $\pm$ 16)の抑制効果はみられず、3ヵ月目(44 $\pm$ 17)で有意に亢進していた。

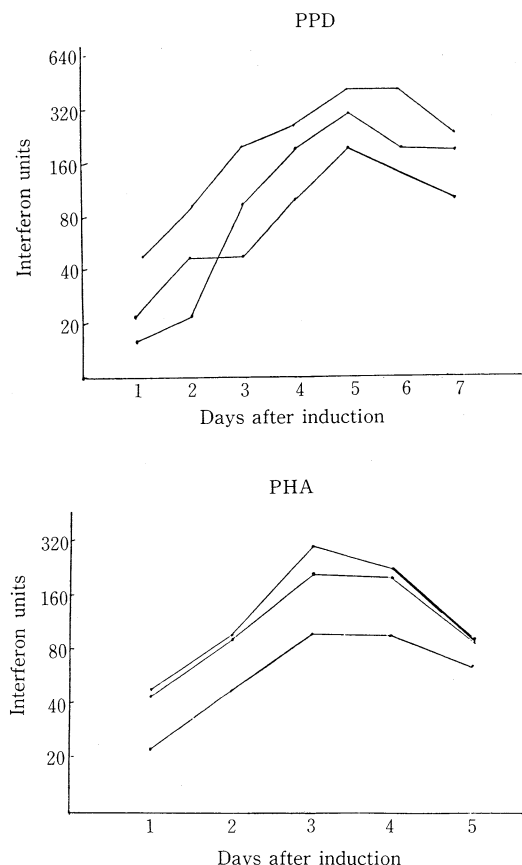


Fig. 1. Cumulative kinetics of interferons produced in response to PPD and PHA.

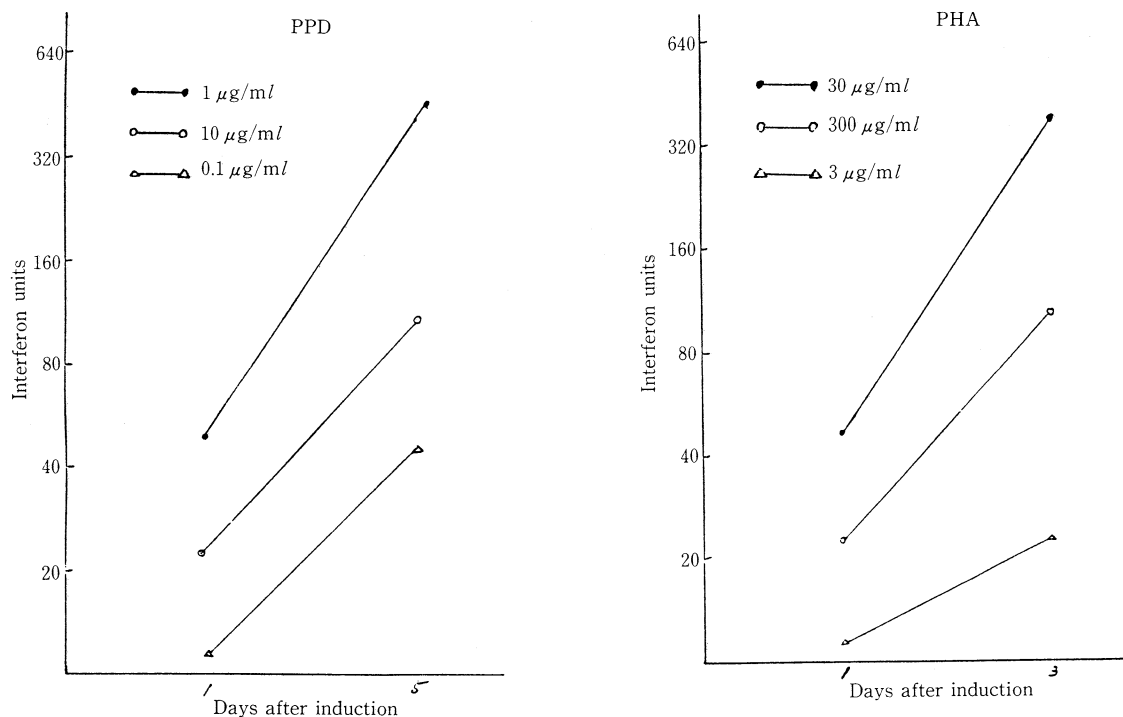


Fig. 2. Influence of concentration of PPD and PHA on the interferon production.

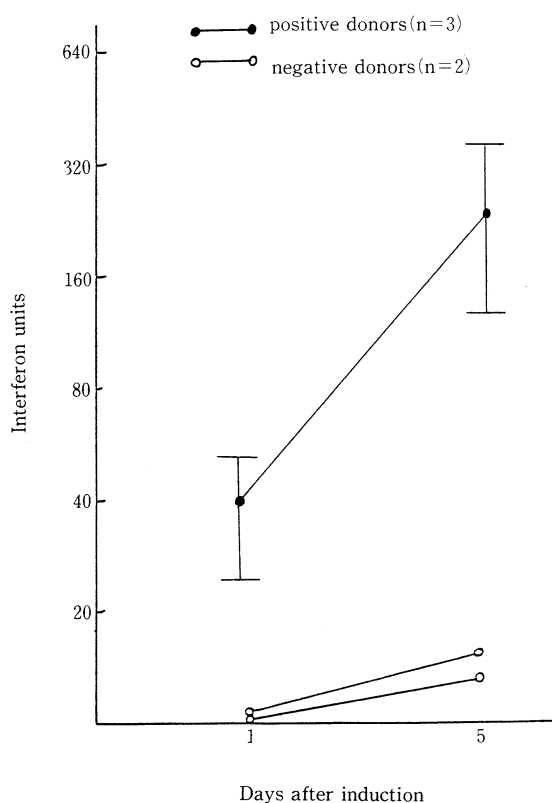


Fig. 3. Interferon titers produced in response to PPD from tuberculin positive and negative donors.

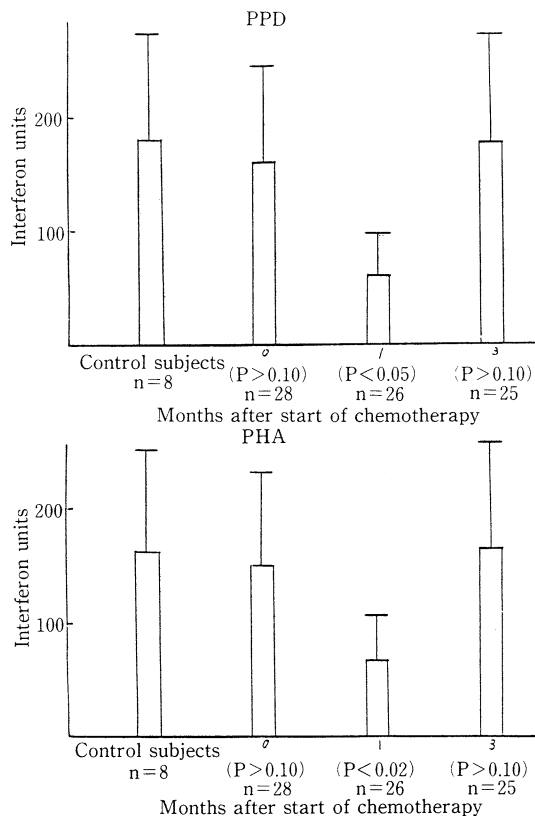
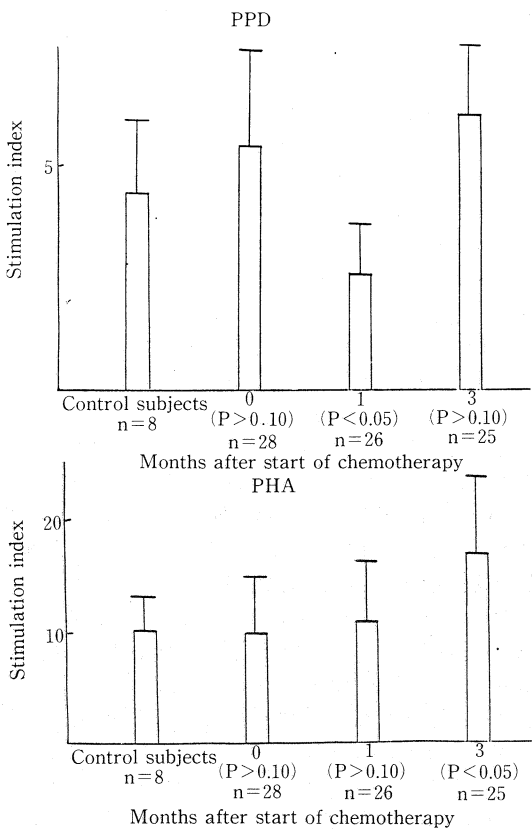


Fig. 4. Comparison of interferon titers produced in response to PPD and PHA in patients with pulmonary tuberculosis and control subjects.



PHA 皮膚反応の場合は、治療前 (25 ± 6)、治療後 1 ヶ月 (19 ± 5)、および 3 ヶ月 (27 ± 14) で有意の変化は認められなかったが、治療後 1 ヶ月目で低下傾向を示した。(Fig. 7)

3. IFN の生物学的物理学的性状

PPD および PHA 刺激により、リンパ球培養液中に産生された抗ウイルス活性を示す物質は、以下の性状を示したので、IFN と考えられる。

a) 超遠沈 ($100,000 \text{ G} \times 1$ 時間) で沈降せず、透析膜を通過しなかった。

b) pH 7.4, 37°C , 0.1% トリプシン処理により抗ウイルス活性は失活した。

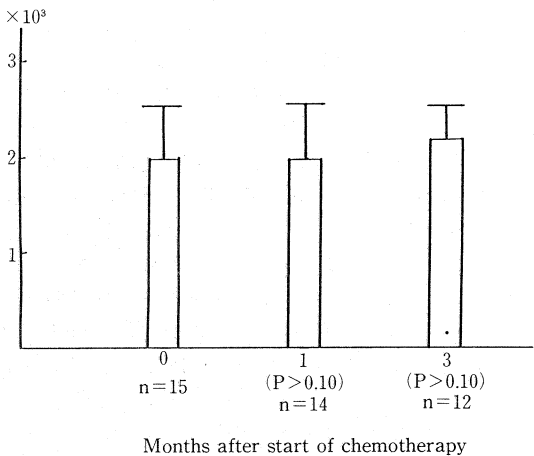


Fig. 6. Changes of peripheral lymphocyte counts in patients with pulmonary tuberculosis.

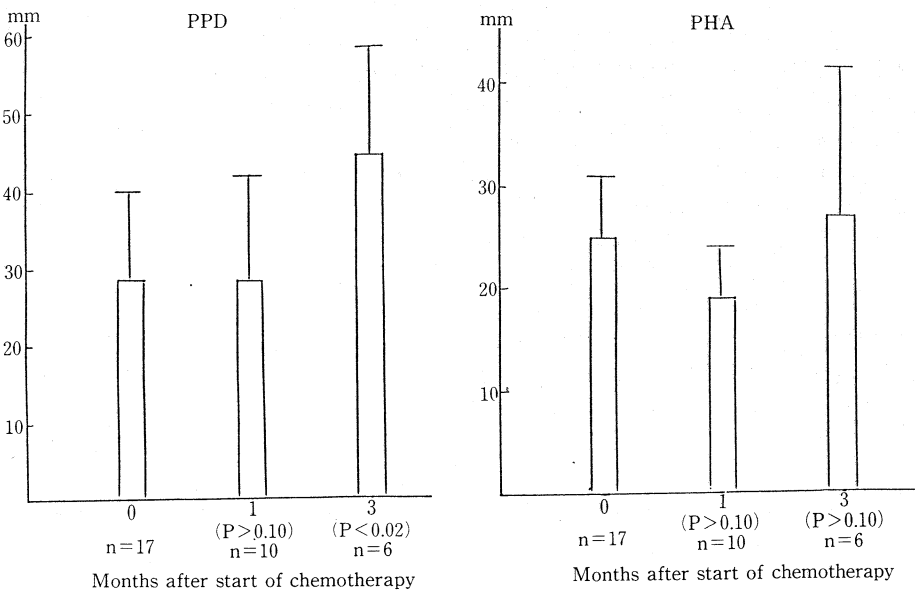


Fig. 7. Changes of skin test reactivity to PPD and PHA in patients with pulmonary tuberculosis.

c) Sindbis virus および Vesicular stomatitis virus による FL 細胞の CPE を抑制した。

d) マウス L 細胞に対して抗ウイルス活性を示さなかった。

以上の IFN 試料は、酸安定性試験において、pH 2.0 で抗ウイルス活性が失活し、IFN- γ であることが示唆された。

考 案

RFP (3-[(4-methyl-1-piperazinyl imino)methyl] rifamycin SV) は、Streptomyces mediterranei より誘導された半合成抗生物質²⁰⁾であり、その作用機序は結核菌の DNA-dependent-RNA-polymerase と結合することにより、RNA 合成の初期段階を阻害する。その作用は殺菌的であり、他の抗結核剤と交叉耐性も示さないため、現在の結核症治療の主役を担っており、殆どどの結核症例に使用されているのが現状である。しかし、RFP が肺結核症の治療に使用されて以後、一過性に胸部 X 線陰影の増強する症例があることが注目され²¹⁾、更にこの一過性の胸部 X 線所見の増強と RFP の免疫抑制作用の因果関係を示唆する報告²²⁾もある。著者が検索した当院肺結核症例での RFP を含む抗結核剤で治療中に胸部 X 線陰影の一過性の増強を呈した症例の頻度は 111 例中 7 例で 6.3% であった。浦上²¹⁾によると、153 例中 21 例で 14% である。このような胸部 X 線所見の悪化は RFP 以前の化学療法中にもみられ、既に砂原らが²³⁾、「化学療法中の悪化」として報告している。この一過性胸部 X 線陰影の増強について、岩井ら²²⁾は RFP による免疫抑制作用との因果関係を示唆しているが、まだ未解決であり、また、RFP の免疫抑制作用については否定的な報告も^{7)10)~12)}みられる。本研究では、RFP を含む抗結核療法が、肺結核症患者の細胞性免疫にいかなる影響を及ぼすか、末梢血リンパ球の IFN 産生能を指標として、同時にリンパ球幼若化反応、末梢血リンパ球数、ツベルクリン反応および PHA 皮膚反応を測定して比較検討し、RFP の細胞性免疫抑制の可能性について総合的に検討を加えた。その結果、PPD および PHA 両刺激による末梢血リンパ球の IFN 産生、PPD 刺激による LTF が、治療後 1 ヶ月目で有意に低下し、3 ヶ月後には回復することを確認した。しかし、PHA 刺激による LTF や末梢血リンパ球数、ツベルクリンおよび PHA 皮膚反応には有意の抑制効果はみられなかった。

リンパ球のインターフェロン産生能と免疫現象との関係は従来から検討されており、Grasgow²⁶⁾や Green²⁷⁾により IFN の immune induction について報告がなされ、その後、組織適合抗原の異なるリンパ球の混合培養でも immune-IFN が産生されることが見出された²⁸⁾。また、リンパ球は代表的なリンパ球マイトー

ンである PHA の刺激により IFN を産生することが Wheelock²⁹⁾によって見出され、次いで他のマイトーゲンでもリンパ球を刺激して IFN を産生させることが報告され³⁰⁾、感作リンパ球やマイトーゲン刺激によるリンパ球の IFN 産生能が免疫、特に細胞性免疫の中に位置づけられるようになった。ヒトの immune-IFN は IFN- γ であると考えられており³¹⁾、リンパ球による IFN- γ の産生能は、代表的なリンフォカインである MIF 活性と同様、リンパ球機能をあらわす一つの指標とみなされている。以上の観点から本研究の成績を考察すると、PPD および PHA 刺激によるリンパ球の IFN 産生が両者とも抑制されており、RFP を含む抗結核療法により、一過性に結核患者の細胞性免疫が抑制されたことを示唆するものと思われる。また、リンパ球 IFN 産生のみならず、PPD 刺激による LTF も抑制されたが、PHA 刺激 LTF および PPD、PHA 皮膚反応などには抑制効果が認められなかったことから、その抑制機構は部分的なものであるとも推察される。

次に、ツベルクリン反応、IFN 産生、LTF の間の関連性についてみると、ツベルクリン反応陽性者は特異抗原である PPD に感作されていると考えられ、その感作リンパ球を PPD で刺激した場合、IFN 産生や LTF を起こすことは Fig. 3 から明らかなである。しかし、ツベルクリン反応が陽性でも、その個体に何らかの免疫を抑制する因子が作用すれば、IFN 産生や LTF が抑制される可能性はあるものと思われる。本研究においては PPD 刺激の IFN 産生および LTF は抑制されたが、ツベルクリン反応に抑制効果はみられなかった。この理由として、Humber¹²⁾が推察しているように、末梢血リンパ球による IFN 産生や LTF は *in vitro* の実験であり、その細胞数に限りがあるのに対して、ツベルクリン反応のような生体内における反応においては、その反応局所に十分な細胞が補充されるため、抗原刺激に十分な反応を起こしうるものと考えられる。

次に、*in vitro* における IFN 産生と LTF との関係についてみると、本研究では PPD で刺激した場合、IFN 産生、LTF 両者とも一過性に抑制された。しかし、個々の症例でみると必ずしも IFN 産生と LTF の間には相関関係は認められなかった。また、PHA 刺激による反応では、IFN 産生と LTF に対する RFP を含む抗結核療法の及ぼす影響に差がみられた。Kirchner³²⁾は、マウスのリンパ球混合培養液をマイトマイシン C で処理した場合、IFN は高単位に産生されるが、リンパ球増殖反応は起こさないことや、ヌードマウスの脾細胞を PHA および Con A で刺激した場合、IFN 産生と LTF は相関しないことを報告³³⁾している。これらの報告や本研究での成績からこの両者の関連性を考察すると、これらの反応にあずかる細胞は異なる population に属することが示唆される。更に、PPD、PHA 両刺激

によるLTFについてみると、抗結核療法の及ぼす影響に差がみられ、特異抗原刺激に反応する細胞と非特異的マイトゲンに反応する細胞との間にもpopulationの差のあることも示唆される。

以上のように本研究において、RFPを含む抗結核療法により、肺結核症患者の細胞性免疫が一過性に抑制されることが示唆されたが、本研究で対象例に使用された抗結核剤はSM、INH、RFPの三者併用であり、SMやINHについての免疫抑制作用に関する報告³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾では、免疫抑制作用があるとの報告は殆んど認められないことから、本研究での免疫抑制効果は少なくともRFPが主体であると考えたい。

RFPによる免疫抑制作用については多くの検討がなされている^{1)~17)}。

液性免疫については、実験動物では、Păunescu¹⁾が家兎にRFPを投与して牛血清アルブミン(BSA)に対する抗体産生が抑制されたと報告している。しかし、Arioliら¹⁴⁾は、家兎では抗体産生は抑制されず、マウスに大量のRFPを腹腔内投与した場合にのみ抗体産生が抑制されたとしている。ヒトでは、Graberら³⁾は、RFPを連日服用している結核症患者にlight chain蛋白尿がみられることを指摘し、それらの患者が抗体産生能の低下していることを報告している。Litwinら⁵⁾は、2種類の異なるDNAバクテリオファージである、T2および $\phi \times 174$ ファージに対する抗体産生能を検討した結果、IgG抗体産生のみ抑制され、他の抗体産生には影響がなかったことを報告して、抗体産生機構の部分的抑制の可能性を示した。一方、これらの報告に否定的な報告もみられる。Humberら¹²⁾は、肺結核症患者および健常者とみなされる患者の家族について二重盲検試験を行ない、RFPの常用投与量では血清免疫グロブリン合成や特異抗原感作後の免疫抗体産生に及ぼす影響は認められないとしている。その他にも否定的な論文もあり⁷⁾¹⁰⁾、ヒトの液性免疫に及ぼすRFPの影響については報告者によって異なり、現在なお明らかでない。

細胞性免疫については、実験動物では、モルモットでツベルクリン反応の抑制を認めたとの成績がいくつかみうけられる²⁾¹⁵⁾。皮膚移植片拒絶反応に関する報告でも拒絶反応が遅延したとの成績がある¹⁵⁾。ヒトに関する報告では*in vitro*の実験で、PPDおよびPHA刺激によるリンパ球幼若化反応が抑制されたとの報告がある²⁾。しかし、臨床上的でのRFPの常用投与量(450mg~600mg)を経口投与した2時間後のRFPの血中濃度は10 μ g/ml以下²⁰⁾であり、*in vitro*の実験ではこの値を参考にして成績を評価する必要がある。Goldsteinら⁸⁾は、PHA、PWM、Con AおよびPPDに対するリンパ球幼若化反応を検討した結果、PHAに対する反応のみ低下していることを認め、RFPが影響を及ぼ

す細胞はTリンパ球で、その中のPHAに反応するsubset cellであろうと推察している。しかし、Humberら¹²⁾は、PHAおよびPPD両刺激によるリンパ球幼若化反応は抑制されなかったと報告し、Goldsteinら⁸⁾の成績について、対象の選択の不適を指摘している。その他の報告では、Tリンパ球数⁶⁾や単球数⁹⁾の減少を認めたとの成績がある。皮膚反応に及ぼす影響を検討したものでは抑制されないとの報告⁵⁾⁸⁾¹¹⁾が多いが、ツベルクリン反応の抑制を認めたとの成績⁴⁾もみられる。以上のように、RFPがヒトの細胞性免疫に及ぼす影響は、液性免疫に関する報告と同様に、報告者により一定しない。著者の成績では、RFP 450mg使用中の肺結核症患者の細胞性免疫は、一過性に抑制されることが示唆された。この結果は、Humberら¹²⁾の成績と異なるが、彼らは細胞性免疫能をRFP投与後11週目で検討しており、その時期には著者の研究でも既に抑制効果が消失してくる時期であり、彼らの成績からはRFPの細胞性免疫抑制作用を否定することは出来ないといえる。免疫抑制効果を認めたとの報告の多くは投与初期での抑制を認めている^{1)4)~6)9)}。

岩井ら²²⁾は、胸部X線所見上、陰影の増強を示し、肺葉切除術を施行した症例の切除標本の病理組織学的所見が、免疫能の低下を認めるサルコイドーシスの所見に類似していることを指摘し、一過性の陰影増強がHerxheimer現象のようなアレルギー反応によるものだけでなく、RFPによる免疫抑制作用との因果関係をも示唆すると報告している。しかし、岩井自身も指摘しているように、胸部X線陰影の一過性の増強を呈する全ての症例が同様の病理組織像を呈するかどうかは不明であり、著者の対象患者では、RFPによると思われる細胞性免疫能の一過性の抑制が示唆されたが、その間に胸部X線陰影の増強を呈した症例はとくにみられていない。また、当院の一過性の胸部X線所見の増強をみた症例は、1例を除いて治療の継続によって改善しており、X線所見の増強がたとえRFPの免疫抑制作用によるものとしても、それがその後の経過に重大な影響を与えるものとは一般には考えられない。その点は、従来の免疫抑制効果ありとした報告者の意見と同様である。

次に、RFPの免疫抑制作用を肯定したとして、RFPのtarget cellがいかなる細胞であるかとの問題がある。Păunescu¹⁾の実験でT-lymphocyte-dependent antigenであるBSAに対する抗体産生が抑制されたとの結果は、RFPがTリンパ球機能を抑制していることを示唆する。その他、Tリンパ球がtarget cellであることを示唆する報告として、Tリンパ球ロゼット形成の抑制⁶⁾、Tリンパ球数の減少⁴⁾、PHA刺激によるリンパ球幼若化反応の抑制²⁾などがある。一方、Rook¹³⁾はマウスを用いた実験で、RFPで抑制されたのはleucocyte

migration test のみであったことから、その target cell はマクロファージであると結論している。これに対して、露口ら¹⁷⁾は、やはりマウスを用いた実験で、RFP 投与により T リンパ球機能と考えられている allogeneic cell に対する cell-mediated cytotoxicity や、B リンパ球のみを非特異的に活性化する LPS の作用を抑制することから、その target cell は T および B リンパ球であるとしている。この他に、マウスを mycobacterial RNA および viable H 37 Ra cell で感作し、micobacterial growth inhibitory factor の産生および PPD footpad reaction を行なった実験¹⁶⁾で、footpad reaction のみが抑制された結果から、その target cell はリンパ球であるとの報告もある。著者の成績からいえば、IFN の産生にはリンパ球とマクロファージの協同作用が必要であり²⁴⁾²⁵⁾、その産生が抑制されたという結果は、RFP が両細胞機能とも抑制する可能性を否定できない。しかし、末梢血リンパ球数に対する RFP 投与の影響は殆んど認められなかった。このことは、RFP はリンパ球を機能的に抑制しても、量的な障害を及ぼすことは少ないものと考えられる。

結 語

肺結核症患者の細胞性免疫能に及ぼす RFP を含む抗結核剤の影響について経時的に検討し、次の結論を得た。

1. 末梢血リンパ球の PPD および PHA 誘発 IFN 産生が、治療後 1 ヶ月で抑制されたが、3 ヶ月後には回復していた。
2. PPD 刺激による LTF が、治療後 1 ヶ月で抑制されたが、3 ヶ月後には回復していた。
3. PHA 刺激による LTF には治療前後に有意な抑制効果は認められなかった。
4. ツベルクリン反応および PHA 皮膚反応にも、治療による抑制効果は認められなかった。
5. 末梢血リンパ球数にも有意な変化はみられなかった。
6. 胸部 X 線所見の増悪と RFP の免疫抑制作用との因果関係は明らかでなかった。

稿を終えるにあたり、恩師、岡安大仁教授のご指導ならびにご校閲に深謝いたします。また、教室の児島克美博士のご指導、橋本修博士のご協力に深謝します。更に、愛誠病院の井上博史博士のご協力に感謝いたします。最後に、貴重な血液をご提供頂いた諸氏に感謝いたします。

(本論文の要旨は、第58回日本結核病学会において発表した。)

文 献

- 1) Păunescu, E. : In vivo and in vitro Suppression of Humoral and Cellular Immunological Response by Rifampicin, *Nature*, 228 : 1188, 1970.
- 2) Grassi, G. G. and Pozzi, E. : Effect of Rifampicin on Delayed-Hypersensitivity Reactions, *J Infect Dis*, 126 : 542, 1972.
- 3) Graber, C. D. et al. : Light Chain Proteinuria and Humoral Immunoincompetence in Tuberculous Patients Treated with Rifampin, *Am Rev Respir Dis*, 107 : 713, 1973.
- 4) 泉孝英・長井苑子 : Rifampicin (RFP) の免疫抑制作用について、*結核*, 49 : 375, 1974.
- 5) Litwin, A., Brooks, S. M. and Claes, F. : A Pilot Study Concerning the Early Immunosuppressive Effects of Rifampin in Man, *Chest*, 65 : 548, 1974.
- 6) Gupta, S., Grieco, M. H. and Siegel, I. : Suppression of T-Lymphocyte Rosettes by Rifampin, *Ann Intern Med*, 82 : 484, 1975.
- 7) Bassi, L. et al. : Lack of Effect of Rifampin on The Antibody Response to A Viral Antigen in Patients with Tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 112 : 739, 1975.
- 8) Goldstein, R. A. : Rifampin and Cell-Mediated Immune Responses in Tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 113 : 197, 1976.
- 9) 志摩清他 : 肺結核患者に対する rifamicin の免疫抑制作用の影響、*日胸*, 16 : 13, 1977.
- 10) Miller, W. T. : Long - Term Therapy with Rifampin and The Secondary Antibody Response to Killed Influenza Vaccine, *Am Rev Respir Dis*, 117 : 605, 1978.
- 11) 青柳昭雄他 : ツ反応に及ぼす Rifampicin の影響についての臨床的研究、*結核*, 54 : 170, 1979.
- 12) Humber, D. P. et al. : Controlled Double-Blind Study of the Effect of Rifampin on Humoral and Cellular Immune Responses in Patients with Pulmonary Tuberculosis and in Tuberculosis Contacts, *Am Rev Respir Dis*, 122 : 425, 1980.
- 13) Rook, G. A. W. : Is the Macrophage the Site of the Immunosuppressive Action of Rifampicin? *Tubercle*, 54 : 291, 1973.
- 14) Arioli, V. et al. : Observations on the Influence of Rifampicin on the Immune System, *Scand J Resp Dis Suppl*, 84 : 20, 1973.

- 15) Floersheim, G. L. : Suppression of Cellular Immunity in vivo by Rifampicin, *Experientia*, 29 : 1545, 1973.
- 16) Youmans, A. S., Youmans, G. P. and Cahall, D. : Effect of Rifampin on Immunity to Tuberculosis and on Delayed Hypersensitivity to Purified Protein Derivative, *Infect Immun*, 13 : 127, 1976.
- 17) 露口泉夫他 : リファピシンの免疫抑制作用, *結核*, 51 : 47, 1976.
- 18) Thestrup-Pedersen, K. : Suppression of Tuberculin Skin Reactivity by Prior Tuberculin Skin Testing, *Immunol*, 28 : 343, 1975.
- 19) 豊原希一・折居昌志 : PPD 溶液の力価低下に関する研究, *結核*, 47 : 17, 1972.
- 20) Furesz, S. : Chemical and Biological Properties of Rifampicin, *Antibiot Chemother*, 16 : 316, 1970.
- 21) 浦上栄一他 : 肺結核強化化学療法中にみられる興味ある所見について, *日胸*, 37 : 882, 1978.
- 22) 岩井和郎他 : RFP 使用中に陰影増大をみた肺結核切除例の組織学的観察, *結核*, 54 : 473, 1979.
- 23) 砂原茂一・三井美澄・渡辺誠三 : 難治の結核, *新臨床医学文庫*, p.96, 1965.
- 24) Epstein, L. B., Cline, M. J. and Merigan, T. C. : PPD-Stimulated Interferon : In Vitro Macrophage-Lymphocyte Interaction in the Production of a Mediator of Cellular Immunity, *Cell Immunol*, 2 : 602, 1971.
- 25) Epstein, L. B., Cline, M. J. and Merigan, T. C. : The Interaction of Human Macrophages and Lymphocytes in the Phytohemagglutinin-Stimulated Production of Interferon, *J Clin Invest*, 50 : 744, 1971.
- 26) Glasgow, L. A. : Leukocytes and Interferon in the Host Response to Viral Infections, *J. Bacteriol*, 91 : 2185, 1966.
- 27) Green, J. A., Cooperband, S. R. and Kibrick, S. : Immune Specific Induction of Interferon Production in Culture of Human Blood Lymphocytes, *Science*, 164 : 1415, 1969.
- 28) Gifford, G. E., Tibor, A. and Peavy, D. L. : Interferon Production in Mixed Lymphocyte Cell Cultures, *Infect Immun*, 3 : 164, 1971.
- 29) Wheelock, E. F. : Interferon-Like Virus-Inhibitor Induced in Human Leukocytes by Phytohemagglutinin, *Science*, 149 : 310, 1965.
- 30) Friedman, R. M. and Cooper, H. L. : Stimulation of Interferon Production in Human Lymphocytes by Mitogens, *Proc Soc Exp Biol Med*, 125 : 901, 1967.
- 31) Interferon nomenclature, *Nature*, 286 : 110, 1980.
- 32) Kirchner, H., Zawatzky, R., Engler, H., Schirrmacher, V., Becker, H., von Wussow, P. : Production of Interferon in the murine mixed lymphocyte culture, *Eur J Immunol*, 9 : 824, 1979.
- 33) Kirchner, H. : Dissociation between interferon production induced by phytohemagglutinin and concanavalin A in spleen cell cultures of nude mice, *Eur J Immunol*, 10 : 224, 1980.