

総 説

結 核 の 臨 床 免 疫

露 口 泉 夫

大阪府立羽曳野病院

受付 昭和62年1月19日

REVIEW : CLINICAL IMMUNOLOGY OF TUBERCULOSIS

Izuo TSUYUGUCHI

(Received for publication January 19, 1987)

Tuberculosis is indeed a chronic infectious disease. In tuberculosis, however, the T cell-mediated immune response plays an important role in the pathogenesis of the disease and also in protective immunity against the bacillus. Variation in the host immune response to tubercle bacillus results in the various clinical manifestations of the disease, ranging from an immunologically hyperreactive state observed in pleural fluid lymphocytes in tuberculous pleurisy to an almost totally unresponsive state observed in severely ill, refractory tuberculosis.

In the present study, an immunological review was made on the clinical variations of tuberculosis. Immunology of nontuberculous mycobacterial infection was also discussed briefly.

In recent years in Japan as well as in other so-called advanced countries, tuberculosis cases found in immunocompromized host have been increasing in number including tuberculosis in aged people. Tuberculosis complicated with other diseases such as diabetes mellitus has also relatively increased. Clinically, tuberculosis in immunodeficient hosts become easily refractory. Drug therapy in such cases is complicated by the development of resistant strains. Modification of the host immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection should be evaluated as a supplement to chemotherapy. Another problem which should be solved in future research in tuberculosis immunology is how to develop a new mycobacterial vaccine which is actually responsible for protective immunity in tuberculosis. For the solution of these problems, new modern tools such as recombinant DNA technology and monoclonal T cell clone technology should be introduced in the area of research of tuberculosis immunology.

Key words : Review, Clinical immunology
of tuberculosis

キーワード : 総説, 結核の臨床免疫

* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, 3-7-1, Habikino, Habikino-shi, Osaka 583 Japan.

I. はじめに

結核は六千年前の有史以前から、人類とともにあったと伝えられ、人々の生活に深くかかわってきた疾病である。その病気の経過が長く、じわじわと人を苦しめる結核は、時に人々の精神生活、人生観をも変えるほどであった。そしてまた、そこから結核にまつわる、優れた文学作品をも世に出してきた。他方、Kochの結核菌の発見¹⁾にはじまる結核病学の、その現在にいたる発展の歴史は、また、病理学・細菌学・免疫学そして生化学に及ぶ、広く近代医学の歴史でもあった。

白い疾病 white plaque として、結核は19世紀のヨーロッパで最も恐れられた疾病の一つであった。そして、それから100年、戦後の優れた抗結核化学療法剤の登場により、特に先進諸国における結核は、その数を急激に減少させつつあると言えよう。しかしながら、天然痘における種痘の如き、強力なワクチンの開発が期待されない、あるいは、この疾病のもつ本質として、不可能であるかもしれない結核にあっては、当分の間、この地球上より結核症をなくすこと、あるいは結核菌の根絶を図ることは不可能ではなからうか。換言すれば、それほどまでに結核は、その感染から発病・治癒にいたる過程の複雑な病気、他の感染症とは、その様相を大いに異にする疾病である。それはまた、ある意味では、結核病学の研究にたずさわる者にとって、魅力ある疾患であったとも言えよう。

それでは結核は、他の感染症と、どこが違うのだろうか。その特徴の一つは、結核菌による感染が、いつあったか定かたにできないほどあいまいなこと、しかも、感染をうけて、そのまま発病につながるのが数パーセント以下に過ぎないこと。更に、たとえ発病し、治療を開始しても、その経過が他の感染症に比べて極めて緩慢であること、などであろう。そして、もう一つの特徴は、例えば肺病変に限定しても、小さな結節に留まるものから、空洞形成、また粟粒結核として全身に拡がるもの、また胸水貯留を主病変とするものまで、実に多彩な病像をとることであろう。これら臨床像の特徴はすべて、結核菌個々の性質に帰することができる。即ち、その発育・増殖が非常に遅いこと、菌体成分として脂質を40%も含有すること、宿主内では細胞内寄生をとること、などである。そして最大の特徴は、これらの性質をもつ結核菌は、その感染により、宿主に強い免疫反応、細胞性免疫反応を惹起せしめることであろう。

そして、この結核菌体を抗原とする細胞性免疫反応の過程自体が、上述の結核症としての病気を特徴づけ、他の感染症にはみられない特異な病像形成にあずかっていると見える。Crowle²⁾が述べているように、「結核菌体蛋白質に対する、宿主の遅延型過敏反応が、結核の

pathogenesis そのものである。この過敏反応がなかったなら、結核は全く良性の疾患に過ぎないだろう」と。結核を特徴づける代表的な病像の一つである空洞形成が、菌体蛋白質に対する、宿主のアレルギー反応の結果であることは、既に1958年、Yamamuraにより報告されているところである³⁾。

この小文では、我々の研究成績をふまえながら、ヒトの結核における、特異的な細胞性免疫反応を中心に、臨床像との関連において考察を加えたい。また特に、薬剤耐性の難治性結核についても、免疫学的解析を行い、現時点では何ら積極的な治療法のみつけ難い、これら症例に対して、免疫学的治療 immunotherapy への可能性についても言及したい。

II. 結核の病気の成立

結核はその病気の成り立ちに、遅延型過敏反応が関与すると述べたが、基本的には結核菌を起炎菌とする感染症として理解できよう。ただ一般の感染症とは、その発病にいたる過程が、少なからず異なっていると言える。結核菌の感染をうけた場合通常の個体では、その95%以上が、何ら結核症として発病することなく、従ってその感染を自覚することもなく経過する(図1)⁴⁾。結核菌の場合、その感染とは、「結核菌は生体内に定着しているが、無症状で、レントゲン像上でも結核と言える病像はなく、排菌もなく、要するに病気ではない状態である⁵⁾」。感染があったことの唯一のしるしは、ツベルクリン皮内反応が陽性化することである。即ち、感染した結核菌(菌体蛋白質)は抗原として働き、宿主に感作状態、感作Tリンパ球の増殖をもたらし、自らの結核菌は、初期変化群として、通常は肺とその所属リンパ節に、石灰化像を残して留まることになる。そして、ある期間(数年から時に数十年になる)が過ぎた後に、宿主の「抵抗力」の減弱した時期に、この宿主内に留まっていた菌が、再び増殖をはじめ(再燃)、ここで感作Tリンパ球との間で再びアレルギー反応(細胞性免疫)を起こし、マクロファージその他の細胞を活性化して、その結果、空洞形成や結核結節等の、典型的な病像を呈することになる。即ち、結核の発病である。この際、菌体成分として特徴的に多く含まれる脂質、特にミコール酸のような長鎖脂肪酸が、細胞性免疫反応の惹起にあずかっている⁶⁾。この宿主に見られるアレルギー反応は、生体の防御反応として、その結果の空洞形成等は、過剰な防御反応の結果である、としてとらえることができるが、結核の治癒過程に関与するマクロファージを活性化させるのも、また感作Tリンパ球を介している。この抗菌免疫に関与するTリンパ球と、遅延型過敏反応に関与するTリンパ球の異同については、まだ確定的ではない⁷⁾。NK(natural killer)細胞の関与が結核で言われる

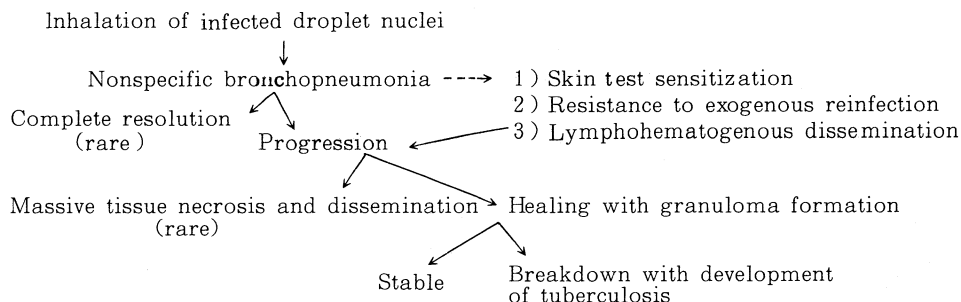


図1 Results of infection with *M. tuberculosis*. (文献4より)

When an infected droplet nucleus is deposited in the alveolus of a susceptible person a nonspecific, asymptomatic area of bronchopneumonia—the primary focus—develops initially. Tubercle bacilli from the primary focus drain to regional lymph nodes. Subsequently, lymphatic drainage delivers tubercle bacilli to the systemic circulation and then, potentially, to all organs of the body.

In about 5 per cent of newly infected persons the pulmonary process progresses and becomes radiographically or clinically apparent. Rarely, the lymphohematogenous spread of large numbers of bacilli throughout the body may lead to miliary tuberculosis or other extrapulmonary manifestations.

By far the most common outcome for the initial infection with *M. tuberculosis* is healing with granuloma formation. In most persons, the healed granulomas remain stable and with time may calcify; overt disease never occurs. In about 5 to 15 per cent of cases, one of the granulomas—in the lung or elsewhere in the body—breaks down; tubercle bacilli multiply and the person becomes ill with tuberculosis.

が⁸⁾、その役割は明らかでない。

他の感染症と同様に、結核菌はBリンパ球系をも刺激して、血清抗体を産生せしめ、ELISA法で測定し得る抗PPD抗体を、患者血清中に検出し得るが⁹⁾¹⁰⁾、この血清抗体が、結核免疫で、どれほどの役割をなしているかは不明である。Lenziniらは、細胞性免疫能が低下すると、抗PPD抗体価の上昇をみることから、レプラ同様、結核においても、免疫学的なスペクトラムがあると述べている¹¹⁾。現在のところ、血清抗体価の測定は、診断、それも補助的診断価値の域を出ないだろう。

Ⅲ. 結核とTリンパ球

上述のように、結核のpathogenesisに深くかかわっている遅延型過敏反応に関与する細胞は、Tリンパ球であり、マクロファージである。ヒトにおいては、Tリンパ球はヒツジ赤血球(E)とロゼットを形成する細胞(E-RFC)として検出できる。また、その機能に関連

した表面抗原の違いに対して、モノクローン抗体が作成され、蛍光抗体法により容易に、その機能的な分類が可能である。OKTシリーズのモノクローン抗体¹²⁾を用いて、結核患者のTリンパ球サブセットをみたのが表1である¹³⁾。E-RFCとして、またOKT3抗体で検出し得る、Tリンパ球総数は、末梢血レベルでは、健康人と結核患者との間には差はみられない。一方、結核性胸膜炎の胸水中の細胞(PFL)はその大部分がOKT4陽性(helper/inducer)で、OKT8陽性(suppressor/cytotoxic)細胞は少なく、従って、その比T4⁺/T8⁺は高値であった。このことは、後述するように、これら胸水中ではアレルギー反応が、抑制されることなく活発であることを反映していると言えよう。一方、難治進展症例の結核では、このT4⁺/T8⁺比は1.4と、他のいずれのリンパ球群に比しても小さく、抑制性Tリンパ球(T8⁺細胞)の相対的な増加は、その免疫応答の低下が予想される。なお、結核病変の組織像に関しては、切除

表1 T lymphocyte Profile in Patients with Tuberculosis (文献13より)

Subjects studied	E-RFC (%)	T lymphocyte subsets				
		OKT 3 (%)	OKT 4 (%)	OKT 8 (%)	T4 / T8 ratio	Ia-T (%)
Pulmonary tuberculosis, PBL						
Newly diagnosed (n = 12)	70.2 ± 9.1	63.1 ± 7.8	44.7 ± 6.8	23.5 ± 5.7	2.0 ± 0.6	4.2 ± 2.2
Advanced (n = 9)	74.1 ± 10.0	59.4 ± 10.4	37.1 ± 8.5	29.5 ± 4.9	1.4 ± 0.3*†	5.4 ± 5.5
Tuberculous pleuisy						
PFL (n = 10)	89.0 ± 3.9‡	86.4 ± 4.5‡	64.2 ± 6.7‡	20.3 ± 5.7	3.4 ± 1.1†‡	11.7 ± 11.1
PBL (n = 9)	68.0 ± 8.4	56.1 ± 8.3	37.8 ± 9.0	24.1 ± 5.1	1.7 ± 0.6	4.3 ± 2.0
Healthy controls, PBL (n = 14)	74.3 ± 9.1	64.2 ± 9.0	46.7 ± 6.4	23.2 ± 5.2	2.1 ± 0.6	3.2 ± 2.3

* p<0.02 compared to newly diagnosed tuberculosis patients.
† p<0.01 compared to healthy controls.
‡ p<0.001 compared to their PBL.

リンパ節について免疫組織化学的染色でみた報告がある¹⁴⁾。それによると、結核肉芽腫の中央にはマクロファージ系の細胞とT3陽性のTリンパ球(主としてT8⁺)とその周辺にはやはりリング状にT8⁺細胞が囲んでいる。

さて次に、これらTリンパ球について、結核菌感染による特異性をみるために、*in vitro*の培養系で、ツベルクリンPPDで刺激した場合、これらのマーカーをもつ細胞がどう変動するかをみた。ここでは代表的な結核病型として、結核性胸膜炎と、広範な肺病変を呈する進展難治化症例を取り上げ、解析を試みた。

(1)結核性胸膜炎とTリンパ球

結核症のなかで特殊な病型として、結核性胸膜炎がある。レントゲン像上、肺野には結核病巣を認めないことが多いが、組織学的には胸膜に典型的な結核病変を認める。通常、胸水貯留を伴うが、この胸水からの結核菌の検出は一般に困難である。しかし抗結核化学療法により、胸水貯留は減少し、発熱・胸痛・血沈亢進等の炎症所見は改善をみる。即ち、結核菌を抗原とする、活発なアレルギー反応が胸膜表面で起こり、その結果、胸水の貯留を来すが、化学療法により、あるいは場合によっては、ステロイド剤の併用により、抗原である結核菌の消失は、この胸膜におけるアレルギー反応の終焉を意味しているよう。通常これら結核性胸膜炎患者では、その皮膚におけるツベルクリン反応は減弱している場合が多い。

この結核性胸膜炎は、結核菌を抗原とするヒトにおける細胞性免疫反応の原型として、とらえることができる。上述したように、胸水中の細胞は、OKT4陽性のTリンパ球が他の末梢血に比べ多い(表1)。

そこで、このリンパ球の抗原特異性をみるために、*in vitro*でツベルクリンPPDで刺激した場合、どのマ-

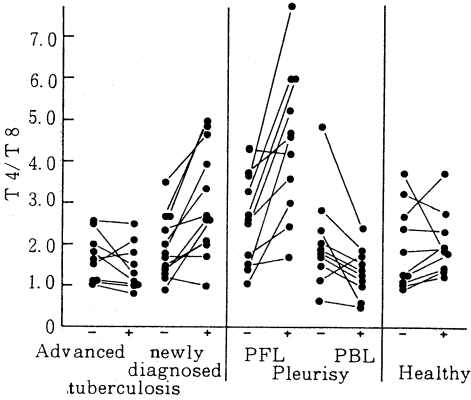


図2 The changes of T4⁺/T8⁺ ratio by PPD stimulation. Lymphocytes were cultured *in vitro* for 6 days in the presence (+) or absence (-) of PPD. T4⁺ and T8⁺ cells were determined by the immunofluorescence technique. Each point connected by a line indicates the data from the same donors. (文献13より)

カーをもつTリンパ球が、どう変動するか、をみた成績が図2及び表2である。胸水リンパ球(PFL)をPPDで刺激することにより、T4/T8比の著しい上昇、即ちT4陽性細胞の増加がみられる。この場合、Ia抗原やTac抗原(ヒトのIL-2受容体)をもつTリンパ球、またauto-RFC(自己の赤血球とロゼット形成性Tリンパ球)¹⁵⁾等の、いわゆる活性化Tリンパ球の増加が著

表2 PPD刺激による変動

	^3H -チミジンの取り込み ($\Delta\text{CPM} \times 10^{-3}$)	I a-T ($\Delta\%$)	Tac ⁺ 細胞 ($\Delta\%$)	IL-2 産生 (Units)
肺結核				
新鮮症例	31.6	10.7	19.3	10.2
難治症例	22.2	6.9	14.2	4.4
結核性胸膜炎				
末梢血	21.2	9.8	17.3	4.1
胸水	37.7	20.8	29.9	15.6
健康人	23.0	9.9	22.6	6.1

末梢血（または胸水）リンパ球を *in vitro* で6日間培養し、PPD なしで培養したリンパ球の値との差で示した。IL-2 産生は PPD 刺激で24時間培養した上清中の活性を測定した。

しい。表2には PPD 刺激による分裂幼若化反応を ^3H -チミジンの取り込みで、また培養上清中の IL-2 活性をも同時に示した。これらの成績の示すところは、胸膜表面の病巣部位では、結核菌の抗原刺激により、IL-2 の産生、IL-2 受容体表出 T リンパ球の著増、そして両者の反応の結果、PPD 感作 T リンパ球の増加が起こり、それに伴って、種々のリンホカインの産生が亢進し、胸水貯留をはじめとする炎症反応が惹起されると考えられる。Shimokata らは、結核性胸膜炎胸水リンパ球を PPD で刺激することにより、インターフェロンの産生をみている¹⁶⁾。Limiting dilution 法で調べると、胸水中には PPD 感作 T リンパ球は2,000個に1個の割合で存在し、その末梢血中に比べ7倍の高い頻度であった¹⁷⁾。

結核性胸膜炎では上述の如く、胸水中には PPD に反応性の T リンパ球が多く、また反応も活発である。一方、これら患者では、しばしばツベルクリン皮膚反応の減弱をみる事が知られている。表2にみられるように、患者の末梢血リンパ球中には、PPD に反応する細胞の少ないこと、OKT8陽性細胞が PPD 刺激でむしろ増加することを示している。即ち、これらの成績は、結核性胸膜炎では、感作 T リンパ球が、胸膜病巣部に動員されることによる、末梢血中での PPD 反応性 T リンパ球の枯渇とともに、末梢血中では、積極的な免疫調節機構が働いていることを示唆している。OKT8陽性細胞が実際に PPD 反応系に抑制的に作用することを、我々はみている¹³⁾。また、この胸膜炎患者末梢血リンパ球の反応系より、adherent cell を除去することにより、反応の回復がみられる¹⁸⁾。いわゆるサプレッサーマクロファージの存在であり、同様の成績は Ellner ら¹⁹⁾によっても報告されている。この結核性胸膜炎患者の末梢血中にみられる、T リンパ球やマクロファージによる免疫抑制機構が働いていることの意味は何であろうか。

胸膜局所における、あまりにも活動的なアレルギー反応の結果、全身的な抑制機構が作動した、ということだけであろうか。

(2)薬剤耐性難治性結核とTリンパ球

冒頭にも述べたように、我が国では、薬剤耐性結核の治療が大きな課題の一つになりつつある。これら難治性結核患者では、ツベルクリン反応の減弱にみられるように、免疫能を含めた、いわゆる抵抗力の低下が、その難治化にあずかっていることが想像される。

難治性結核では、表1及び表2にみられるように、PPD 刺激に対するリンパ球反応の減弱が明らかであり、また何らかの免疫抑制機構の関与も考えられる。PPD 低反応性、いわゆるツベルクリン・アレルギーに関しては、幾つかの原因が考えられよう。即ち、PPD 感作 T リンパ球の欠除（結核菌感染があるにもかかわらず、感作が成立していない）、抑制性細胞（サプレッサー T 細胞²⁰⁾ やサプレッサーマクロファージ^{18) 21) 22)} 等）の活性化、また血清因子の関与²³⁾ 等が考えられよう。全般的な T リンパ球の機能不全は、例えば AIDS（後天性免疫不全症候群）の場合にみられるが、この場合には、結核菌の感染をうけても、ツベルクリン反応の陽性化はみられない。また、発病しても、空洞や結核結節等の典型的な病変は少なく、肺外結核の頻度が高い^{24)~26)}。免疫抑制機構の関与については、上述の OKT8 陽性細胞の増加や、また我々は先に、IgG Fc 受容体をもつ T リンパ球 (Fc-T) の増加するのを、難治性結核でみている²⁰⁾。Ellner²¹⁾ は、PPD 低反応の患者では、サプレッサーマクロファージが増加することを報告した。彼らはまた、これら低反応性と結核患者では、IL-1 が過剰に産生されることを報告²⁷⁾、これが抑制系を活性化さすのだらうと述べている。

難治性結核にみられる、PPD 低反応性が、これらの原因が混合されて、もたらされたものであろう。この

PPD 低反応性が、難治性結核に本来そなわっていたものか、あるいは結核菌の大量持続感染によりもたらされた結果なのかは、今後の研究にまたねばならないだろう。マウスを用いた、抗酸菌 (*M. kansasii*)²⁸⁾ や BCG 菌の大量感染²⁹⁾ によるサプレッサー細胞の出現や、ヒトのリンパ球を用いた、*in vitro* での BCG 菌過剰刺激による、サプレッサー細胞の誘導³⁰⁾ の実験が報告されている。これらは、抗原過剰によるトレランスの誘導として、とらえられると同時に、結核菌のもつ豊富な生物学的活性の一つを示しているとも言えよう。遺伝ないしは体質的なとらえ方としては、いくつかの疾患にその関連が報告されているように、結核と HLA (組織適合抗原) との関連に言及した報告がある^{31)~33)}。しかしながら、結核の発病のしやすさ、ないし重症度と HLA を結びつけるには、より大きい母集団を用いた、より詳細な解析が必要とされよう。

ツベルクリン皮膚反応は、抗結核菌免疫賦与の一つの指標とされ、また、*in vitro* における PPD 刺激による T リンパ球の分裂幼若化反応は、*in vivo* の皮膚反応を反映していると言われる。この *in vitro* における幼若化反応は、PPD 刺激による IL-2 の産生と、IL-2 受容体の出現に分けられる。産生された IL-2 が、その受容体に結合することにより、PPD に反応性のエフェクター T リンパ球の、分裂増殖がもたらされるものと考えられる。この場合、遅延型過敏反応 (DTH) と、抗菌免疫に関与する T リンパ球の異同に関しては議論のあるところであるが⁷⁾、少なくとも言えることは、皮膚反応や *in vitro* での T リンパ球幼若化反応がみられない場合には、抗菌免疫も賦与されていないと考えてよいだろう。

そこで我々は、上述の難治性結核にみられる *in vitro* での幼若化反応の減弱について、更に解析を行った³⁴⁾。その結果明らかになったことは、PPD 低反応群においては、一般に IL-2 産生の低下がみられ、また IL-2 受容体 (Tac 抗原) の出現も部分的に低下しているということであった。この場合、培養系に外部より精製 IL-2 を添加することにより、この IL-2 受容体の出現が増強されること、また、幼若化反応全体も増強され、新鮮結核症例にみられる強い反応に近づくことが、*in vitro* の培養系で示された。

これらの事実は、抗結核化学療法剤がすべて無効で、排菌の持続する難治化症例にどう対処するかという、積極的な治療法を考える上で一つの示唆を呈示していると言えよう。

〔日本の結核とアメリカの結核〕

突如、このようなタイトルをここに割り込ませたのは、我々が PPD 低反応性の結核についての解析を進めている段階で、ある種の奇異の感を抱いたことによる。それは、いくつかの報告にみられる、日本とアメリカ両国の結核にみられる免疫学的差異であった。表 3 は Fujiwara ら²⁷⁾ が報告している、アメリカの結核患者の末梢血リンパ球の PPD 反応性について、ツベルクリン反応陽性の健康人のそれとの比較成績である。患者はいずれも、結核と診断されてすぐの新鮮症例である。表 3 にみられるように、健康人に比し PPD 反応性の明らかな低下がみられる。デンバーの Kirkpatrick のグループ³⁵⁾ も抗酸菌感染症 (結核及び一部非定型抗酸菌症を含む) の患者では、PPD のみならず非特異的な PHA 反応性の低下を報告しており、それは IL-2 の産生の低下によると結論づけている。我々が通常みる、我が国の結

表 3 PPD-Induced Blastogenic Responses of Lymphocytes from Patients with Pulmonary Tuberculosis*

Subjects	Blastogenesis		Ratio of blastogenesis (T+5% MN/PBMC)
	PBMC	T+5% MN	
Pulmonary tuberculosis, n = 7	4,506±1,145 [†]	9,169±2,615 [‡]	2.18 ± 0.23 [§]
Healthy control, n = 7	14,655±2,240	22,147±4,529	1.51 ± 0.20

* Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) or T lymphocytes reconstituted with 5% autologous monocytes (T+5% MN) were cultured at 1×10^6 cells/ml in the presence of optimal concentrations of PPD (100 μ g/ml) for 5 days. ³H-thymidine incorporation was assessed during the last 18 h of culture. Base lines without PPD were less than 1,000 cpm. Values are mean cpm $\pm$ SE.

[†] Differs from PBMC responses of healthy control subjects; $p < 0.05$ (Student's t test).

[‡] Differs from T+5% MN responses of healthy control subjects; $p < 0.05$.

[§] Differs from the ratio in healthy control subjects; $p < 0.05$.

|| Tuberculin skin test positive.

核患者では、一部の重症例を除いて、新鮮症例においては、これらの反応は健康人のそれよりも、むしろ亢進しているのが普通である(表2)。

この日米両国の結核患者にみられる、免疫学的な反応の違いは、人種の違いによるのであろうか。むしろ、それは、結核菌-宿主関係のバランスの差によるものと考えるのが妥当であろう。即ち、我が国では、菌量(毒力)が相対的に多いために、一時的に、いわゆる抵抗力の低下を来した健康人をも発病にいたらしめる。このため、むしろ強いアレルギー反応を惹起せしめ、空洞形成、結核結節等の典型的な結核病像をつくり、また、ツベルクリン反応の増強をみる。

他方、アメリカの結核においては、相対的に菌量が少ないために、宿主に何らかの原因で、相当な免疫不全状態が存在しないと、感染から発病に進まないだろうと考えられる。従って、このように免疫力の低下した宿主では当然、アレルギー反応も弱く、病巣も肺外に拡がり、はじめから重症結核として発病するだろう。AIDSにその典型例をみることができる。AIDSでは空洞形成も少なく、肺外結核の多いことが報告されている。

このように、現在のアメリカと日本での結核には、患者の免疫能に明らかな違いがみられ、それが結核病態の違いとして、臨床像にも反映していると言えよう。我が国においても、結核発病の老齢化が進んでいる。この老人群ではPPDによる特異的な反応のみならず、Tリンパ球系全体の免疫不全状態がみられる。我々を取りまく環境における、結核菌の相対的な減少とともに、我が国においてもいずれはこのような、いわゆる compromised host が結核患者の大勢を占める時期が予想される。かかる意味においても、ヒトにおける結核免疫の仕組みを明らかにし、更に進んで、その免疫機能を人為的に亢進させ得る方策を見出しおくことが、老齢化人口の増加を来しつつある我が国が、単に結核のみならず、ひろく慢性感染症対策を考えていくうえで、早急に解決されるべき課題の一つではなからうか。

IV. 非定型抗酸菌症の免疫

結核菌群及びライ菌以外の、いわゆる非定型抗酸菌は、一般に毒力が弱く、普通臨床的には肺結核・肺炎腫・気管支拡張症など、慢性的に肺局所の解剖学的変化を来した疾患に続発することが多い。本症はまたAIDSに併発することが多い³⁶⁾³⁷⁾点で、最近注目されつつある疾患である。我が国でも結核の減少に伴い、本症の発生率が相対的に増加しつつある³⁸⁾。このように、AIDSとの関連や、また実際の臨床像等より、何らかの原因で免疫能の低下した、いわゆる compromised host の感染症として、本症をとらえることができる。ツベルクリン反応は一般に減弱し、リンパ球幼若化反応の低下が報告

されている³⁹⁾。我々が検討した20数例(そのうち、原発性の本症と考えられるのは2例のみで、他の大部分は既往に肺結核症をもっていた)より得た成績からは、PPDに対する末梢血リンパ球の幼若化反応は、全例、健康人あるいは結核患者のそれに比し、低下がみられた。PPDは、ヒト型結核菌青山B株よりのPPDs及びPPD-B(*M. intracellulare*より)、PPD-Y(*M. kansasii*より)を用いたが、いずれに対しても明らかな反応の低下がみられた。PPD刺激によるIL-2の産生及びIL-2受容体発現のいずれもが、非定型抗酸菌症のリンパ球では低下しており、培養系に、外部からIL-2を添加することにより、反応の部分的な増強がみられた。感作Tリンパ球数が少ないこととともに、PHAやConA刺激に対する反応も低いことから、T細胞系の全般的な機能低下が考えられる。

この本症にみられる細胞性免疫機能の低下が、非定型抗酸菌の感染以前より宿主にそなわっていたものか、あるいは長期持続感染の結果として、宿主にもたらされたものかは不明である。これらの患者では常に持続排菌のみられるのが通常であり、何らかの形で、宿主の免疫機構に影響を与えていることが想像される²⁸⁾。宿主側に何らかの侵入のしやすさ、例えば肺に解剖学的な変化があって、非定型抗酸菌の感染を許したのち、その後は逆に宿主の免疫機構に破綻をもたらしているといった、菌と宿主との関係が考えられるかもしれない。この関係は、非定型抗酸菌に限らず、上述の薬剤耐性の難治性結核にみられる持続排菌の場合にも、あてはめて考えることができるだろう。

いずれにしても本症は、急激な経過をとり致死的な感染症ではない。しかしながら、その背景には免疫不全の存在が考えられること、有効な薬剤が殆どないこと等、その治療・予防には菌及び宿主の双方からの対策が必要とされる疾患である。

V. PPD-反応性ヒトTリンパ球クローン

動物の系は勿論、ヒトのリンパ球を用いての数多くの、抗原特異的Tリンパ球株の樹立がなされてきた。特に結核は、病態学的に細胞性免疫が主役をなす、数少ない疾患の一つとして、結核菌に特異的に反応するTリンパ球クローンの樹立が試みられつつある⁴⁰⁾⁻⁴³⁾。その目的とするところは、1) まだ充分には解明されていない、ヒト結核免疫の解析が、より単純化される。例えば、DTHに関与するTリンパ球と、抗菌免疫に関与するTリンパ球の異同の解明が促進されよう。2) 他方で遺伝子工学的手法で、その開発精製が進められている、菌体抗原物質の分離精製に応用し得る。3) 免疫療法への応用。例えば、薬剤耐性で免疫能の低下した患者より、抗菌免疫能をもつTリンパ球クローンを樹立し、in

*vitro*で増殖させたのち、もとの個体にもどすという、特異的な adoptive immunotherapy への応用が考えられる。4) 結核はその典型であるが、ヒトにおける細胞性免疫反応の解析に有用な情報が与えられる、等である。上に引用したヒトのリンパ球を用いての、PPD 反応性 T リンパ球クローンの樹立も、これらをその最終目標としている。我々が樹立したクローンには、PPD 刺激で、その培養上清中に、モルモットの腹腔マクロファージに働き、その BCG 殺菌作用を亢進さす、活性作用があることをみた。

VI. 結核免疫研究の将来

結核免疫研究のめざす目標の一つは、結核の撲滅に貢献することであろう。とするなら、その目的は次の2点に要約されるのではなからうか。即ち、

- 1) 強力な予防ワクチンの開発。
- 2) 宿主の免疫機能の亢進を目的とした免疫治療法の確立。

結核菌(あるいは他の抗酸菌をも含めて)を地球上からなくすことは、当分の間は不可能に近いだろう。一方、いかに強力な抗結核薬が開発されたとしても(こしばらくは、恐らく、リファンピシンに代りうる薬剤の登場は、望み難いであろうが)、必ず耐性菌の問題がつきま

とう。これからの、特に我が国を含めた先進諸国にみられる結核の治療には、菌に対すると同様、その宿主側をも考慮に入れた治療が必要と考えられる。

結核の予防ワクチンとしては、BCG 生菌が長年にわたり用いられてきた。しかしながら、その効果に関しては、いまだに議論のあるところであり、有効率も0から80%にわたる報告がある^{44)~47)}。天然痘における種痘の如き100%の予防効果は勿論望むべくもない。なぜ生菌免疫でないとい防的な抗菌免疫が成立しないのか、という点さえ充分に説明されていない。遺伝子工学的手法を用いての、また、モノクローン抗体を用いての、より効果のある抗菌免疫に関与する抗原 epitope の精製がなされつつある^{49)~53)}。ワクチンの開発とともに、優れたアジュバンドの導入など、その免疫方法をも考慮する必要があるかもしれない。

実際の結核の治療においては、限られた薬剤の選択にあって、いかに耐性菌をつくらないかが、一つの重要なポイントであろう。換言すれば、耐性菌が表面化する以前に、感受性ある薬剤で菌を根絶し得るかと言うことである。図3に Mitchison による化学療法中の菌の推移を模式的に示してある⁵⁴⁾。非常に小さい割合であるが、耐性菌は初期より存在しており、薬剤に感受性のある菌が死滅した時点で、少量のこれら耐性菌のみが残る

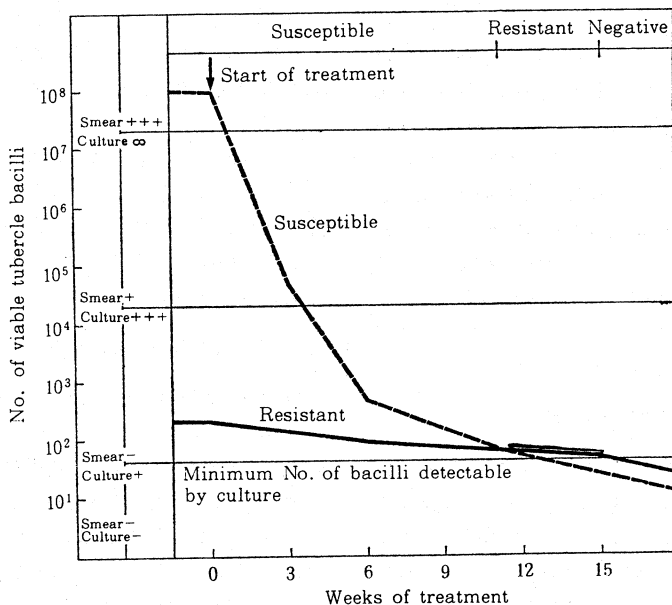


図3 Transient drug resistance in patients with favourable response to chemotherapy. The resistant mutants are killed more slowly than sensitive organisms during treatment. Just before sputum conversion occurs, the few viable organisms resistant to isoniazid may appear for a short period (文献54より)

時期 (transient drug resistance) がある。通常の場合は、これら少量の耐性菌は宿主の免疫機構が働き、根絶されてしまうだろうと。もし宿主側に免疫不全状態が存在すると、この少量の耐性菌の増殖を許してしまうだろうと。そして、しかもその後は、大量の耐性菌が常に宿主内に継続して存在する状態が続き、一種の免疫トランスとなり、一層宿主の免疫機構の破綻をもたらす結果となる。

以上の結果に基づくと、結核の治療を行う上で、この transient drug resistance の時期を、いかに乗り切ることが重要である。いわゆる治療が不成功に終わった症例には、この時期での宿主側に何らかの「弱点」があったと考えられる。耐性菌をつくり持続排菌のみられる、難治化症例に対して、transfer factor⁵⁵⁾⁵⁶⁾、レバミゾール⁵⁷⁾、インドメサジン⁵⁸⁾ 投与や、マウスでは IL-2 の投与²⁹⁾ 等、いわゆる immunomodulator の投与が試みられている。しかしながら、上述の考えに基づくならば、抗結核化学薬剤による治療を開始するにあたって、宿主に免疫能の低下が予想される場合には、化学療法と同時に宿主の免疫能の回復を計る方策を施すことが肝要かもしれない。そのためには、治療開始にあたって、その患者の免疫能を、簡便で的確に判断し得る方法を確立する必要がある。どのような免疫機能の低下があれば、将来、耐性菌をもたらすのか、を迅速に判定し得る方法が求められよう。

Ⅶ. 終りに

人が結核菌の感染をうけた場合、その 95% 以上は発病することなく、ツベルクリン反応を陽性化させて経過する。しかしながら、その初感染でうけた結核菌が、その人の体内に留まり、長年月の後、その留まっていた菌により発病する (内因性再燃説) という点で、結核症は実に不思議な感染症である。一たん発病した場合、宿主とのかかわりのもとで、種々の病像を呈してくるといって、実に興味ある感染症である。それは一に結核菌のもつ特徴ある性質によると言えよう。宿主に遅延型アレルギーというものを惹起せしめなかったら、そして、もっと毒力が強く、増殖の速い菌であったなら、これほどまでに人々を長期にわたり苦しめはしなかったろうし、その人の人生において、また世界の歴史にあって、これほどまでに深くかかわりはしなかったであろう。

我々を取りまく環境の中の結核菌を、たとえ全滅させることができたとしても、宿主の細胞内に寄生した菌までも根絶することは不可能に近い。宿主内ではどのような形で寄生し、どのように深く宿主の営みの中にかかわっているのか、免疫系にいかなる影響を及ぼしているのか等々、まだ充分には解明されていない。宿主内外の結核菌を根絶してしまうことは、何か生態系のバランスを崩しは

しないだろうかとさえ思われる。それほどまでに結核菌は、人の歴史とともに存在し、また種々の生物学的活性を通じて、宿主に種々の影響を及ぼしてきた微生物である。

従って、疾病としての結核症をなくすためには、単に結核菌の根絶のみを目標とするのではなく、その宿主とのかかわりを更に解明し、まだまだ地球上で多数の患者が存在する現在からしばらくの間は、場合によれば結核菌との共存の上で、結核症をなくす道を探るのがよいのかもしれない。

[筆者が結核の臨床免疫に関する研究を、微力ながら続けてこられたのは、1977 年から日米医学協力計画、結核部会 (山村雄一・前会長及び徳永徹・現会長) の研究員として、その活動を通じ種々の援助を得たことによる点が大い。衷心より謝意を表したい。]

文 献

- 1) Koch, R. : Die Ätiologie der Tuberkulose, Berlin Klin Wochenschr, 19 : 221, 1882.
- 2) Crowle, A. J. : Trypsin-extracted immunizing antigen of the tubercle bacillus: A practical vaccine ?, Adv Tuber Res, 18 : 31, 1972.
- 3) Yamamura, Y. The pathogenesis of tuberculous cavity, Adv tuber Res, 9 : 13, 1958.
- 4) Glassroth, J. et al. : Tuberculosis in the 1980s, New Eng J Med, 302 : 1441, 1980.
- 5) American Thoracic Society Ad Hoc Committee to Revise Diagnostic Standards : Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases, New York : American Lung Association, 1975.
- 6) Yamamura, Y. et al. : Experimental pulmonary cavity formation by mycobacterial components and synthe Fic adjuvants, Microb Immunol, 30 : 1175, 1986.
- 7) Orme, I. M. and Collins, F. M. : Adoptive protection of the *Mycobacterium tuberculosis*-infected lung. Dissociation between cells that passively transfer protective immunity and those that transfer delayed-type hypersensitivity to tuberculin, Cell Immunol, 84 : 113, 1984.
- 8) Yoneda, T. et al. : NK cell activity in pulmonary tuberculosis, Br J Dis Chest, 77 : 1858, 1983.
- 9) Grange, J. M. et al. : Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) : A study of antibodies to *Mycobacterium tuberculosis* in the

- IgG, IgA and IgM classes in tuberculosis, sarcoidosis and Crohn's disease, *Tubercle*, 61 : 145, 1980.
- 10) Zeiss, C. R. et al. : IgG antibody to purified protein derivative by enzyme-linked immunosorbent assay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis, *Amer Rev Respir Dis*, 138 : 845, 1984.
 - 11) Lenzini, L. et al. : The spectrum of human tuberculosis, *Clin exp Immunol*, 27 : 230, 1977.
 - 12) Reinherz, E. L. et al. : Separation of functional subsets of human T cells by monoclonal antibody, *Proc Natl Acad Sci U. S. A.*, 76 : 4061, 1979.
 - 13) Shiratsuchi, H. and Tsuyuguchi, I. : Analysis of T cell subsets by monoclonal antibodies in patients with tuberculosis after *in vitro* stimulation with purified protein derivative of tuberculin, *Clin exp Immunol*, 57 : 271, 1984.
 - 14) Van Den, J. J. et al. : Cellular composition of hypersensitivity-type granulomas : Immunohistochemical analysis of tuberculous and sarcoidal lymphadenitis, *Human Pathology*, 15 : 559, 1984.
 - 15) Tsuyuguchi, I. et al. : Increase in rosette-forming T cells with autologous human erythrocytes in lymphocytes of patients with tuberculosis by *in vitro* stimulation with purified protein derivative, *Int Arch Allergy Appl Immun*, 67 : 161, 1982.
 - 16) Shimokata, K. et al. : Local cellular immunity in tuberculous pleurisy, *Am Rev Respir Dis*, 126 : 822, 1982.
 - 17) Fujiwara, H. and Tsuyuguchi, I. : Frequency of tuberculin-reactive T-lymphocytes in pleural fluid and blood from patients with tuberculous pleurisy, *Chest*, 89 : 530, 1986.
 - 18) Fujiwara, H. et al. : *In vitro* tuberculin reactivity of lymphocytes from patients with tuberculous pleurisy, *Inf Immun*, 35 : 402, 1982.
 - 19) Ellner, J. J. : Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis, *Ann Intern Med*, 89 : 932, 1978.
 - 20) Tsuyuguchi, I. et al. : Increase in T cells bearing IgG Fc receptors in peripheral blood of patients with tuberculosis by *in vitro* stimulation with purified protein derivative, *Amer Rev Respir Dis*, 121 : 951, 1980.
 - 21) Ellner, J. J. : Suppressor adherent cells in human tuberculosis, *J Immunol*, 121 : 2573, 1978.
 - 22) Kleinhenz, M. E. and Ellner, J. J. : Immunoregulatory adherent cells in human tuberculosis : Radiation-sensitive antigen-specific suppression by monocytes, *J Inf Dis*, 152 : 171, 1985.
 - 23) Kleinhenz, M. E. et al. : Suppression of lymphocyte responses by tuberculous plasma and mycobacterial arabinogalactan : monocyte dependent and indomethacin reversibility, *J Clin Invest*, 68 : 153, 1981.
 - 24) Pitchenik, A. E. et al. : Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in south Florida, *Ann Intern Med*, 101 : 641, 1984.
 - 25) Centers for Disease Control. Tuberculosis—United States, 1985—and the possible impact of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection *MMWR*, 35 : 74, 1986.
 - 26) Duncanson, F. P. et al. : *Mycobacterium tuberculosis* infection in the acquired immunodeficiency syndrome, A review of 14 patients, *Tubercle*, 67 : 295, 1986.
 - 27) Fujiwara, H. et al. : Increased interleukin-1 production and monocyte suppressor cell activity associated with human tuberculosis, *Amer Rev Respir Dis*, 133 : 73, 1986.
 - 28) Cunningham, D. S. and Collins, F. M. : Suppressor and helper T-cell populations in *Mycobacterium kansasii*-infected spleens, *Immunol*, 44 : 473, 1981.
 - 29) Colizzi, V. : *In vivo* and *in vitro* administration of interleukin 2-containing preparation reverses T-cell unresponsiveness in *Mycobacterium bovis* BCG-infected mice, *Inf Immun*, 45 : 25, 1984.
 - 30) Mustafa, A. S. and Godal, T. : BCG-induced suppressor T cells optimal conditions for *in vitro* induction and mode of action, *Clin exp Immunol*, 62 : 474, 1985.
 - 31) Al-Arif, L. I. et al. : HLA-Bw 15 and

- tuberculosis in a North American black population, Amer Rev Respir Dis, 120 : 1275, 1979.
- 32) Papiha, S. S. et al. : Human leukocyte antigens and circulating immunoglobulin levels in indian patients with pulmonary tuberculosis, Tubercle, 66 : 25, 1985.
 - 33) Teran, L. et al. : Increase of unidentified HLA antigens in pulmonary tuberculosis, Ann clin Research, 17 : 40, 1985.
 - 34) Shiratsuchi, H. and Tsuyuguchi, I. : Recombinant human interleukin 2 reverses *in vitro* deficient cell-mediated immune responses to tuberculin PPD by lymphocytes of tuberculous patients. (in preparation).
 - 35) Edwards, D. and Kirkpatrick, C. H. : Lymphocyte proliferation, impaired interleukin-2 production, and interleukin-2 receptor expression in mycobacterial disease, Proc 20th US-Japan Tuberculosis Conference, p 288, 1985.
 - 36) Greene, J. B. et al. : *Mycobacterium avium-intracellulare* : a cause of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abuses, Ann Intern Med, 97 : 539, 1982.
 - 37) Zakowski, P. et al. : Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency, JAMA, 248 : 2280, 1982.
 - 38) 厚生省保健医療局結核難病課編, 結核の統計, 1985.
 - 39) Mason, U. G. III et al. : Indomethacin-responsive mononuclear cell dysfunction in "atypical" mycobacterioses, Cell Immunol, 71 : 54, 1982.
 - 40) Vyakarnam, A. and Lachmann, P. J. : Migration inhibition factor secreting human T-cell lines reactive to PPD : a study of their antigen specificity, MHC restriction and the use of Epstein-Barr virus-transformed B-cell lines as requirement for antigen-presenting cells, Immunol, 53 : 601, 1984.
 - 41) Matthews, R. et al. : Mycobacterial antigen-specific human T-cell clones secreting macrophage activating factors, Immunol, 54 : 17, 1985.
 - 42) Shakar, P. et al. : *M. leprae* and PPD-triggered T cell lines in tuberculoid and lepromatous leprosy, J Immunol, 136 : 4255, 1983.
 - 43) Toba, H. et al. : Establishment of PPD-specific human T-cell clones secreting LIF, MIF and IL-2, Proceeding of 21th US-Japan Tuberculosis Conference, p 143, 1986.
 - 44) Tuberculosis vaccines clinical trials committee of the medical research council. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescents, Br Med J, 2 : 379, 1959.
 - 45) Comstock, G. W. and Edwards, P. Q. : An American view of BCG vaccination, illustrated by results of a controlled trial in Puerto Rico, Scand J Respir Dis, 53 : 207, 1972.
 - 46) Tuberculosis prevention trial, Madras, trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention, Indian J Med Res, 70 : 349, 1979.
 - 47) Tripathy, S. P. : 15 years follow-up of the indian BCG prevention trial, 26th IUAT World Conference, 1986, Singapore.
 - 48) Young, R. A. et al. : Dissection of *Mycobacterium tuberculosis* antigens using recombinant DNA, Proc Natl Acad Sci U. S. A., 82 : 2583, 1985.
 - 49) Thole, J. E. R. et al : Cloning of *Mycobacterium bovis* BCG DNA and expression of antigens in *Escherichia coli*, Inf Immun, 50 : 800, 1985.
 - 50) Shoemaker, S. A. et al. : Restriction fragment analysis of chromosomal DNA defines different strains of *Mycobacterium tuberculosis*, Am Rev Respir Dis, 134 : 210, 1986.
 - 51) Young, D. et al. : Immunological activity of a 38-kilodalton protein purified from *Mycobacterium tuberculosis*, Inf Immun, 54 : 177, 1986.
 - 52) Britton, W. J. et al. : Immunoreactivity of a 70 KD protein purified from *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin by monoclonal antibody affinity chromatography, J Exp Med, 164 : 695, 1986.
 - 53) Results of a world health organization sponsored workshop to characterize antigens recognized by mycobacterium-specific monoclonal antibodies, Inf Immun, 51 : 718, 1986.
 - 54) Mitchison, D. A. In : Heaf, F. and Rusby,

- N., ed. Recent advances in tuberculosis. London, Churchill, 1968.
- 55) Lawrence, H. S. : The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man, *Proc Soc Exp Biol Med*, 71 : 516, 1949.
- 56) Dwyer, J. M. et al. : Clinical and immunologic response to antigen-specific transfer factor in drug-resistant infection with *Mycobacterium xenopi*, *Amer J Med*, 74 : 161, 1983.
- 57) Singh, M. M. et al. : Levamisol as an adjunct in the treatment of pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 123 : 277, 1981.
- 58) Mason III, U. G. and Kirkpatrick, C. H. : Modulation of immunologic responses in nontuberculous mycobacterial infection with indomethacin, *J Clin Immunol*, 4 : 112, 1984.