

第 65 回 総会特別講演

人の結核症の免疫

露 口 泉 夫

大阪府立羽曳野病院

受付 平成 2 年 6 月 27 日

The 65th Annual Meeting Special Lecture

CLINICAL IMMUNOLOGY OF TUBERCULOSIS

Izuo TSUYUGUCHI *

(Received for publication June 27, 1990)

The standard tuberculin skin test has been known as the prototype of delayed type hypersensitivity testing which is mediated by T cells and macrophages and plays an important role in the pathogenesis of tuberculosis. Tuberculosis is indeed a chronic infectious disease, but variation in the host immune responses to tubercle bacilli 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 those severely ill with refractory tuberculosis.

In tuberculous pleurisy, T cells in pleural fluid respond remarkably *in vitro* to PPD tuberculin whereas T cells in peripheral blood responded poorly to PPD stimulation. Compartmentalization of PPD-reactive T cells in the pleural fluid and immunosuppression by T cells and/or macrophages in the peripheral blood were responsible for this immunological difference observed between the lymphocytes in pleural fluid and those in peripheral blood of tuberculous pleurisy.

In advanced, drug-resistant tuberculosis as well as in nontuberculous mycobacterial infection, the proliferative responses of T cells *in vitro* to PPD stimulation were impaired. This depressed T cell response was due to depressed interleukin-2 (IL-2) production and not due to depressed IL-2 responsiveness. Therefore, the addition of exogenous IL-2, returned the depressed PPD-induced lymphocyte proliferation *in vitro* in these patients to the level of the response observed in lymphocytes from patients with newly-diagnosed tuberculosis. Our results suggest that recombinant IL-2 offers a novel approach to the therapy of advanced, drug-resistant tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infection. Preliminary clinical trials of immunotherapy with recombinant IL-2 reveals the effectiveness of this therapy and encourages us to extend the trial to a larger scale.

Tubercle bacilli have various biological activities. Research on tuberculosis and tubercle bacilli have contributed much to the progress of biochemistry, pathology and immunology. Mycobacterium is a fascinating organism, which now presents another big

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

appeal to those studying immunology : Study of immunological interaction between $\gamma\delta$ T cells and the highly conserved protein in mycobacteria, HSP, heat shock protein will contribute to the elucidation of the mechanism of immunological surveillance and the mechanism of autoimmune diseases. In addition, it will also contribute to the development of a new mycobacterial vaccine which will give direct, protective immunity against tuberculosis.

Key words : TB clinical immunology, T cells, Macrophages, Mycobacteria

キーワード: 結核の臨床免疫, T細胞, マクロファージ, 抗酸菌

1. はじめに

結核は *Mycobacterium tuberculosis* を起炎菌とする、現在なお世界中で年間数百万人の新しい発生をみているという点で、最大の感染症である。とともに、結核症は、その病気の成立、また治療過程において、Tリンパ球、マクロファージを主体とする、いわゆる細胞性免疫の関与したIV型アレルギー疾患としても位置づけられている。すなわち、結核菌感染の証左としてのツベルクリン反応は、爾来、遅延型過敏反応のプロトタイプとして知られ、その皮膚局所の反応部位に見られる、多核球や単核球を主とする細胞浸潤や類上皮細胞、Langhans巨細胞の形成などより成る組織像は、疾患としての結核病変の基本単位をなすものである。

感染症は、常に、侵入する病原菌の毒力、繁殖力と、これにたち向かう宿主生体の防御力とのバランスのとり位置関係が、その臨床像に反映されるものであるが、結核症にあっては、その両者の反応が、やや複雑である。すなわち、通常の感染症とは異なり、結核にあっては、その感染がいつあったか定かにできないほどあいまいなこと、しかも、感染をうけても、そのまま発病につながるのが数パーセントにすぎないことである。さらに、たとえ発病し、治療を開始しても、その経過自体が、他の感染症に比べて極めて緩慢である。結核症において、臨床的に、もう一つの特徴は、その病像の多彩さである。たとえば、肺結核のレントゲン像において、小さな結節像に留まるものから、空洞形成、また、粟粒結核として全肺野に広く散布像の見られるもの、また胸水貯留を主病変とするものなど、実に多彩である。

これら結核症にみられる、臨床上的特徴はすべて、起炎菌である結核菌固有の性質に帰することができる。すなわち、その発育、増殖が非常に遅いこと、菌体成分として多量の脂質を含有すること、宿主内では細胞内寄生をとること、などである。これらの性質を持つ結核菌は、その感染により、宿主に強いアレルギー反応、Tリンパ球とマクロファージを主体とする細胞性免疫反応を惹起

せしめることになる¹⁾。換言すると、結核症は、この強いアジュバント作用を本質的に具えた結核菌体中の、蛋白質を抗原とする、宿主の遅延型アレルギー反応の結果としてとらえることができる。この場合、抗原量と生体の免疫反応とのバランスがどこで保たれるかにより、上述の多彩な臨床像がつけられることになる。したがって、化学療法により結核症が治癒するという事は、この抗原の供給をたち切ることであり、それ以上のアレルギー反応の進行を阻止することを意味している。

ここでは、種々の臨床像をとる結核症について、また、治りやすい結核と治りにくい結核の違いについて、非定型抗酸菌症をも含め、われわれが研究を進めてきた免疫学的解析の成績について報告したい。またさらには、その結果から得られた知見に基づいて、薬剤耐性の結核における免疫療法の可能性についても言及したい。

2. 研究の方法

まず初めに、研究の方法と用いた材料について述べる。細胞性免疫反応の指標としては、*in vitro* におけるリンパ球幼若化反応を用いた。すなわち、末梢血や胸水から分離したリンパ球(単核球)を、*in vitro* で培養し、³H-thymidine (³H-TdR) の細胞への取り込みを測定した²⁾。特異的刺激としてはツベルクリン-PPDを、非特異的刺激には concanavalinA (ConA), phytohemagglutinin (PHA), pokeweed mitogen (PWM) を用いた。刺激培養後の、細胞表面の各種マーカーの測定は、それぞれのモノクローン抗体で染色後、Facs Analyzer で解析を行った。Interleukin-2 (IL-2) および Tumor Necrosis Factor (TNF) 活性は、それぞれ依存性の細胞株を用いた bioassay で測定した。

リンパ球は患者および健康人末梢血単核球(PBMC)と、胸水リンパ球を分離し用いた。難治性結核とは、数年にわたり排菌陽性で、ほぼすべての薬剤に耐性である症例で、新鮮結核とは、比較的最近発見され、初回治療の症例である。非定型抗酸菌症は国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準³⁾に合致する症例である。

3. 結核性胸膜炎と免疫

本症は、胸水貯留、発熱、血沈の亢進等、胸膜局所における強い炎症反応の存在をうかがわせる疾患である。事実、その胸水リンパ球はPPD刺激に対し強い幼若化反応を示し、かつ、分裂するのはCD4陽性のTリンパ球であった⁴⁾。免疫調節機能の指標であるT4/T8比はPPD刺激により上昇が見られた。PPD刺激により、活性化Tリンパ球の指標であるIa抗原、IL-2レセプター(Tac抗原)陽性のTリンパ球、また自己赤血球とロゼット形成性のTリンパ球の著しく増加するのが見られた⁵⁾。Itoらは最近、結核性胸膜炎胸水中には可溶性IL-2 receptorが増加していることを報告している⁶⁾。一方、その末梢血リンパ球はPPD刺激により、胸水リンパ球よりも幼若化反応は低下しており、むしろT8陽性細胞の増加が見られた。結核菌に特異的に反応するTリンパ球が、その末梢血に比較し、約5倍に濃縮して存在することが、限界希釈法を用いて明らかにされた⁷⁾。

結核性胸膜炎では、ツ反応が減弱または消失すること(アネルギー)がある。その原因の一つは、このPPD反応性Tリンパ球の胸水中へのcompartmentalizationの結果であろう。一方、結核性胸膜炎の末梢血リンパ球では、PPD刺激によりCD8陽性のTリンパ球が増加した⁴⁾。また、その単球は、*in vitro*でTリンパ球反応に抑制的に働き、サブレッサーマクロファージ⁸⁾として、CD8陽性のサブレッサーTリンパ球とともに、本症のアネルギーに関与していることが考えられる。

これらの成績をまとめると、結核性胸膜炎では、PPD反応性のTリンパ球が、胸膜病巣部に動員され、活性化され、種々のリンフォ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。その末梢血中では逆に、PPD反応性Tリンパ球の枯渇するとともに、Tリンパ球およびマクロファージを介しての、積極的な免疫調節機構が作動していることを示唆

している。

4. 難治性結核の免疫

適切な化学療法にもかかわらず、薬剤耐性菌の持続病原を来す、いわゆる難治性結核症例が、近年わが国において増加の傾向にある。難治化をもたらす原因は何であるのか。免疫学的側面からの解析をわれわれは試みた。

これら難治性結核ではツ反応の減弱が見られ、*in vitro*での末梢血リンパ球のPPD刺激に対する幼若化反応の低下が明らかであった(表1)。この反応性の低下は、PPD感作Tリンパ球数の減少に基づくのか、あるいは何らかの抑制機構が働いているのであろうか。

免疫反応においては、Tリンパ球やマクロファージによる調節機構が存在する⁹⁾。そこでまず、難治性結核でPPD低反応を示す個体における、サブレッサーTリンパ球の関与の有無を検討した。サブレッサーTリンパ球の表現型としては、CD8陽性であり、またIgGFcレセプター陽性(T γ)であることがいわれている。そこで難治性結核患者のリンパ球を*in vitro*でPPD刺激を行ったところ、このCD8およびT γ 陽性リンパ球の増加するのを観察した¹⁰⁾。これらサブレッサーTリンパ球はPPDやマイトゲン刺激による幼若化反応系に添加すると、いずれも抑制的に作用した。また、PWM刺激によるBリンパ球からの免疫グロブリン産生にも抑制的に働いた。すなわち、その出現はPPD特異的であるが、抑制作用は非特異的であった。

抗原刺激によるTリンパ球の活性化は、大きく二つに分けられる。すなわち、IL-2の産生とIL-2レセプターの出現である¹¹⁾。結核の場合、PPD刺激により産生されたIL-2が、やはりPPD刺激で表出してくるIL-2レセプターに結合し、PPD感作Tリンパ球クローンの分裂増殖が起こることになる。この際、一部非特異的なTリンパ球の増加(nonspecific T cell recruitment)が見られるとされる²⁾。さて、上記の難治性結核におけるPPD低反応性を検討したところ、PPD刺

表1 *in vitro*におけるPPD刺激によるリンパ球反応

	³ H-チミジンの取込み (Δ cpm $\times 10^{-3}$)	Ia-T (Δ %)	Tac ⁺ 細胞 (Δ %)	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。

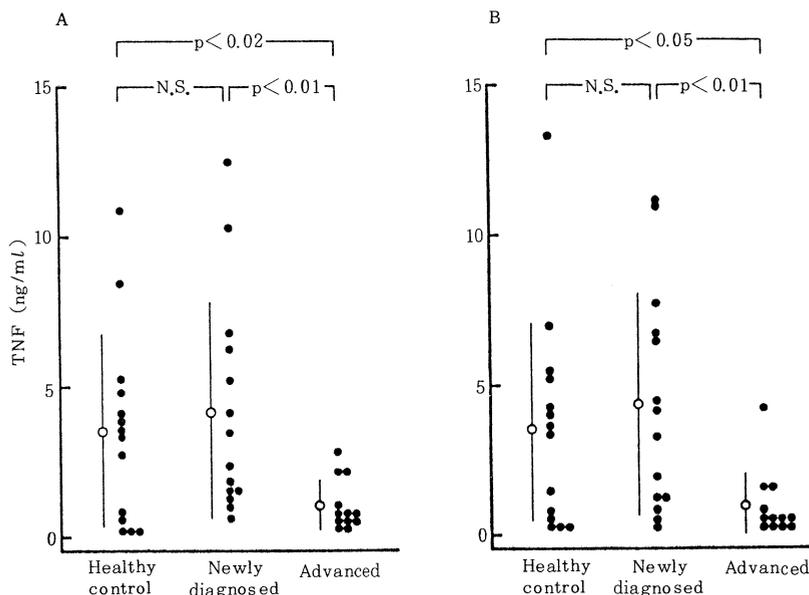


図1 BCG刺激による単球からのTNF- α の産生¹⁶⁾

A : IFN- γ による前培養あり

B : " なし

激によるIL-2レセプター(Tac抗原)の表出は新鮮結核におけると同様よくみられたが、IL-2の産生は明らかに低下していた。そして、外からrecombinant IL-2を添加することにより、この低下したリンパ球幼若化反応の回復が見られた¹²⁾。この*in vitro*における実験結果は、後述する結核の免疫療法につながっていくことになる。一方、マクロファージにもIL-2レセプターの存在が報告されている¹³⁾。IL-2はTリンパ球を活性化させるのみならず、直接マクロファージに働き抗菌免疫に関与しているのかもしれない。難治性結核では他方、マクロファージによるIL-1の産生は、むしろ亢進していること、過剰産生されたIL-1は免疫抑制的に働くことがみられた¹⁴⁾。

われわれはさらに、他のリンフォカイン、特にTNFの産生について検討を加えた。TNF- α は主としてマクロファージにより産生され、マクロファージを活性化させ、抗菌作用をもたらすとされる重要なリンフォカインの一つである¹⁵⁾。そこで末梢血より単球を分離し、LPSおよびBCGで刺激を行い、その上清中のTNF- α 活性を測定したところ、難治性結核では新鮮結核症例やツ反応陽性の健康人に比べ、有意の低下が見られた¹⁶⁾。図1は、BCG刺激による単球からのTNF- α の産生である。IFN- γ の前処理の有無にかかわらず難治性結核ではTNF- α の産生の低下が見られた。マウスを用いた動物実験において、TNFで活性化されたマ

クロファージがBCGに対して抗菌作用が見られたとの報告がある。実際の臨床応用までには、副作用など解決されるべき点が多いであろうが、将来の、特にわが国の結核治療の場に、このようなサイトカインを用いての、宿主の免疫機能の亢進を目的とした、免疫療法の導入も考慮される時期が来るであろう。

5. 非定型抗酸菌症の免疫

いわゆる非定型抗酸菌症(AM症)は、通常、全身のあるいは肺局所の解剖学的な免疫機能低下に伴って発症することが多く、ツ反応は一般に減弱している。PPD刺激による*in vitro*でのリンパ球幼若化反応は、健康人あるいは結核患者のそれに比し明らかに低下していた¹⁷⁾。この場合、PPDはヒト型結核菌青山B株よりのPPDsのみならず、homologousなPPD-B(*M. intracellulare*)に対する反応も低下していた(図2)。この場合、上述の難治性結核の場合と同様に、PPD刺激によるIL-2産生の低下が幼若化反応の低下をもたらしており、IL-2レセプター(Tac抗原)の表出は比較的保たれていた。したがって、外来性のIL-2の添加により、リンパ球幼若化反応の回復が見られた。

さて、このAM症にみられたTリンパ球のPPDに対する反応の低下が、抗酸菌の感染以前より宿主に具わっていたものか、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の問題がある。*in vitro*, *in*

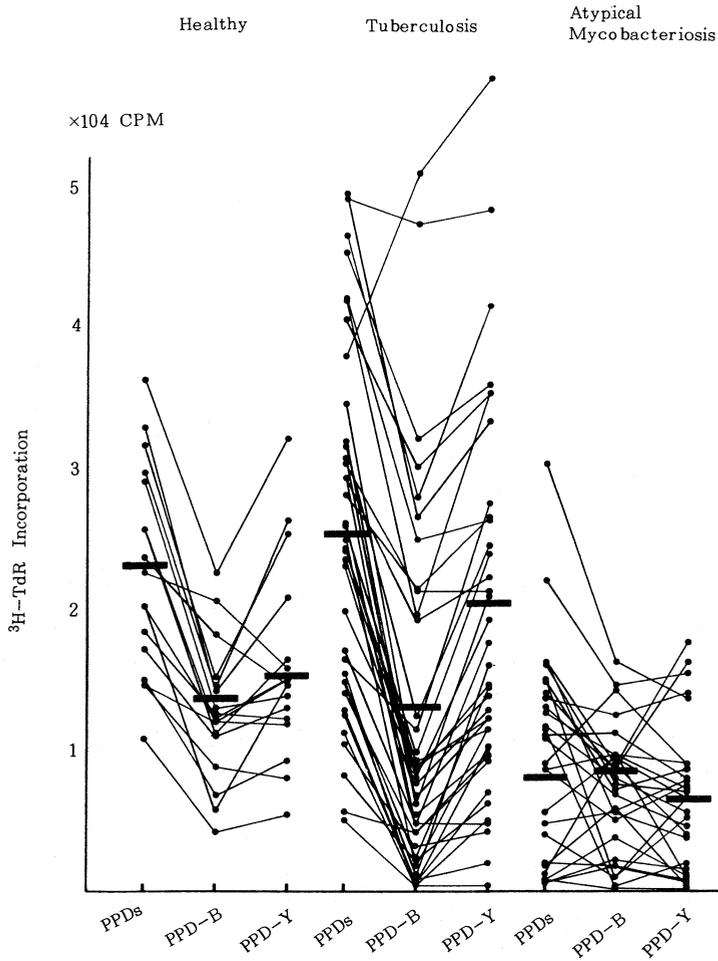


図2 *in vitro* におけるPPD刺激によるリンパ球幼若化反応¹⁷⁾

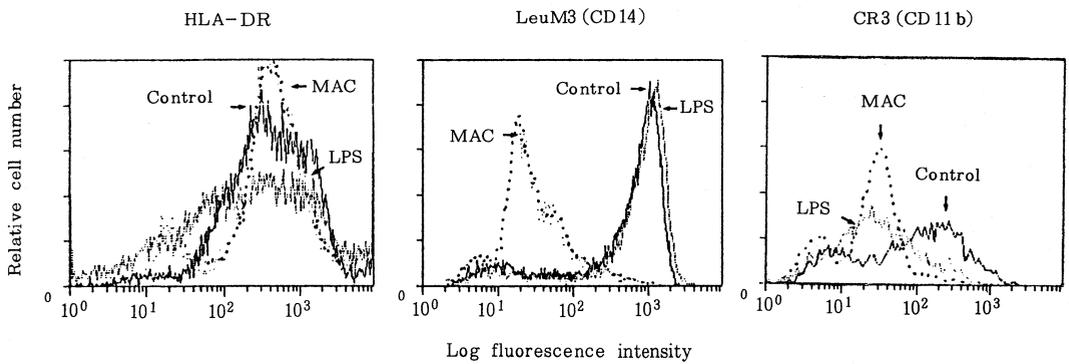


図3 MAC菌株およびLPSとの培養による単球表面マーカーの変動¹⁸⁾

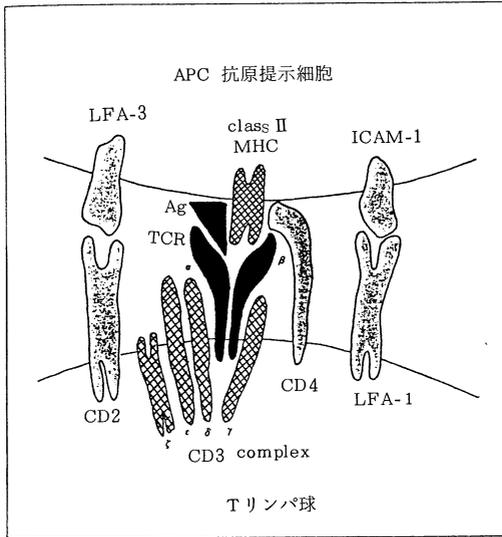


図4 Tリンパ球活性化経路

vivoにおける動物実験等において、抗酸菌感染が宿主の免疫機能の低下を来すとの報告がなされている。

そこで私どもは、*M. avium-intracellulare* complex (MAC) 菌体のもつ免疫機能への影響をみるために、*in vitro*の培養系において、健康人末梢血リンパ球を用いて検討した¹⁸⁾。その結果、MAC菌体およびリピッド抽出分画はPPDのみならず、ConA刺激によるリンパ球幼若化反応に抑制的に作用すること、その抑制は単球（マクロファージ）の抗原提示細胞としての機能を低下させることによることを明らかにした。単球をこれらMAC菌体あるいはそのリピッド分画とともに、2日間*in vitro*で培養すると、LeuM3 (CD14) およびCR3 (CD11b) 表面抗原の減少することをみた。Ia抗原 (HLA-DR) の表出には影響はみられなかった (図3)。単球によるIL-1産生の減弱は見られなかった。

CD11bはLeucocyte Function Associated-1 (LFA-1) ファミリーに属し、細胞間の接着 adhesion に重要な役割をなす分子である。図4に抗原提示におけるマクロファージ-Tリンパ球間の相互作用を示したが、抗原分子がIa抗原と結合した形で、抗原レセプター (TCR) と結合するだけでは、その情報伝達には不十分で、図の左右に示した、非特異的な分子を介した接着が必要とされる。おそらく、MAC菌体は、このマクロファージ-Tリンパ球間の非特異的な接着を阻止し、抗原情報のTリンパ球への受渡しが不十分になることにより、免疫機能の低下をもたらすものと考えられる。Tリンパ球の活性化が見られないために、マクロファージの活性化も起こらず、AM菌自体にとっては、その持続

的な細胞内寄生に好都合な環境をつくっているのであろう。最近、LeuM3 (CD14)²⁰⁾ やCR3²¹⁾ 分子は、マクロファージの食菌に関与しているとの報告がある。MACはこれらの分子をブロックすることにより、食菌作用から自らを守っているのかもしれない。

以上の実験成績から考察すると、AM症の発症には確かに宿主の全身的 (AIDSの場合) あるいは、結核後遺症に見られる局所解剖学的な免疫能の低下状態が、先行して存在しているだろう。しかしながら、いったん発病し、持続感染がおこると、逆に、AM菌による宿主の免疫不全状態が増強され、他の方法による殺菌が見られない限り、持続感染が続くことになる、と考えられる。

6. 難治性結核および非定型抗酸菌症に対する免疫療法

結核その他の細胞内寄生菌による感染症においては、最終的な防御免疫は、活性化Tリンパ球から産生される、種々のリンフォカインにより活性化されたマクロファージが担っている。

わが国における従来の結核は、比較的若年層に多く発生し、合併症は少なく、強力な化学薬の出現と相まって、その大部分は、このTリンパ球-マクロファージ系による修復治療機構が、正常に作動することが期待された。ところが、最近の結核発生の減少は、わが国における結核の臨床像の変化をもたらしつつある。すなわち、高齢層に多くみられ、また糖尿病、高血圧その他合併症を伴った結核の相対的な増加である。そして、これらの結核に共通してみられるのは、ツ反応の減弱であり、Tリンパ球マクロファージ系機能の低下である²²⁾。治療期間の長期化は薬剤耐性をもたらし、難治症例の増加を来しつつある。これら難治症例では、一般に、PPD刺激によるIL-2産生の低下が見られ、外からIL-2を添加することにより、PPD反応性の上昇が見られた¹²⁾。また、ツベルクリン皮内テストにおいてもIL-2添加により、反応の増強が観察された。

そこで私どもは、これら免疫能の低下した難治性結核やAM症において、recombinant IL-2が、その免疫能の回復を図る補助療法として応用し得ないかの考えのもとに、臨床治験をはじめた。用いた症例は82歳の女性でAM症である。SM, INH, RFPの化学療法を開始したが、排菌は止まらず、*M. avium-intracellulare* complexと同定された。表2はこの症例の末梢血リンパ球幼若化反応で、PPDsおよびPPD-B刺激での低下した反応が、recombinant IL-2の添加により増強されることがわかった。そこで上記の化学療法は継続しながら、recombinant IL-2の点滴療法を開始した。表3にみられるように、末梢血リンパ球の増加と血沈の改善が開始後にみられた。排菌も減少傾向を示した

表2 PPD刺激によるリンパ球幼若化反応に及ぼすIL-2添加の影響

	Lymphocyte blastogenesis (³ H-TdR incorporation)	IL-2 receptor expression (Tac ⁺ cells/culture)
-	1 5 2 cpm	1 2 9 × 1 0 ²
IL-2	3 3 3 2	
PPD	1 4 0 8 3	9 3 5 × 1 0 ²
PPD+IL-2	2 9 8 8 0	
PPD-B	1 4 7 7 3	8 0 2 × 1 0 ²
PPD-B+IL-2	3 5 0 7 2	

表3 IL-2投与による臨床検査データの変動

	IL-2 Administration			
	On admission	Day 0	Day 30	Day 74
Erythrocyte sedimentation (mm)	6 5	5 5	2 3	1 6
WBC	5 2 0 0	5 0 0 0	5 2 0 0	4 9 0 0
Ly	2 5 %	3 0 %	5 8 %	5 6 %
Eos	3 %	5 %	8 %	6 %
Neu	6 1 %	6 0 %	3 2 %	3 4 %
Acid-fast bacilli	卅	卅	-	-

が、胸部レ線像の改善はみられなかった。現在まだその効果を判定し得るに足るだけの症例数には達していないが、レ線像でも改善のみられた症例がある²³⁾。IL-2に限らず他のサイトカインをも試みる必要があるだろう。これら種々のサイトカインの臨床の場への導入は、高齢化人口の増加を来しつつあるわが国において、これからの結核対策を考える上で、考慮されるべき点であろう。

7. 結核病の現代免疫学への貢献

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、菌体蛋白に対する宿主のアレルギー反応の結果であることは、1958年 Yamamura により報告されているところである²⁴⁾。1882年、Kochによる結核菌の発見以来100有余年、その研究の免疫学、アレルギー学の発展に貢献してきた点は計り知れない。ここに見てきたように、ヒトにおける結核の免疫学的解析からもわれわれは多くの知見、ヒトにおける多くの免疫学上の知見を得ることができた。

そして今また、「結核」が、結核病学を学ぶ以外の人々によっても取り上げられようとしている。それは、生体に本質的に具わっている免疫監視機構 immunological

surveillanceの解明や感染防御のメカニズムの解明に、また場合によれば、関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患の病態の解明に「結核病学」が寄与し得るのではないか、ということがわかってきたからである。

Tリンパ球には、抗原と結合し得るレセプター (TCR) がある。末梢血中の大部分のT細胞のもつTCRは $\alpha\beta$ 型TCRであるが、数%の割合に存在する $\gamma\delta$ 型TCRをもつT細胞 ($\gamma\delta$ T) が近年注目されつつある。このT細胞は末梢血中では少数派であるが、皮膚や腸管上皮には多いことが知られている²⁵⁾。T細胞の発段階では最初に現れ、かつ、 $\alpha\beta$ Tと比較し、そのレパートリーが限られていること²⁶⁾などより、primitiveなT細胞であろうと考えられている。結核菌やリステリアで免疫したマウスでは、最初にこの $\gamma\delta$ Tが現れること²⁷⁾、ヌードマウスにおいても現れることが知られている²⁸⁾。生体における immunological surveillance 免疫学的監視機構の観点から眺めると、この $\gamma\delta$ T細胞は、外的環境と内的環境の間であって、感染や癌化に基づく上皮細胞にみられる変化を監視する役割を果たしているのかもしれない。一方、 $\alpha\beta$ T細胞は生体内部における、そうした変化の監視に関わっているの

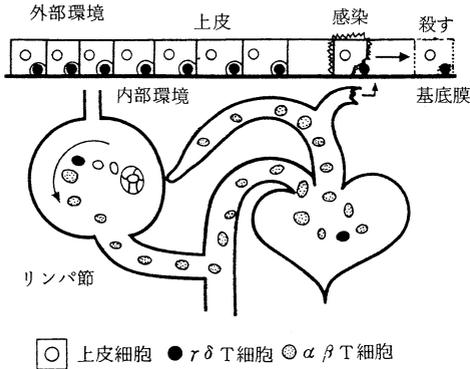


図5 末梢における $\alpha\beta$ T細胞と $\gamma\delta$ T細胞の役割分担²⁵⁾

であろうか²⁹⁾ (図5)。結核感染の場合を想定すると、CD4陽性で $\alpha\beta$ TCRをもったT細胞による感作が成立するまでの、“つなぎ”の細胞として防御に関与しているのかもしれない。事実、細胞内寄生菌の殺菌に関与するマクロファージを活性化させるIFN- γ 等のサイトカインが、これら $\gamma\delta$ T細胞によっても産生されることが報告されている。この $\gamma\delta$ TCRの限られたレパートリーの一つが熱ショック蛋白(HSP)である。このHSPは動植物に広く存在する蛋白質で、構造の類似性がいわれている。Janisらは、 $\gamma\delta$ T細胞は、細菌に共通するHSPにむけられているために、感染に際し、速やかに反応し得ること、そして、その間に、本来の抗菌免疫に携わる $\alpha\beta$ T細胞がclonal expansionをなし得るだろうと考えている³⁰⁾。

$\gamma\delta$ T細胞に関しての、もう一つの重要な点は、宿主生体と共通抗原性を有する、この結核菌のHSPを認識する細胞が、病的には関節リウマチの関節液に見付かることである³¹⁾³²⁾。このことは、関節リウマチにあっては、宿主にとって有害な、間違った免疫監視機構が働いていることの一面を示しているといえよう。 $\gamma\delta$ T細胞の少なくとも一部は、胸腺を通過せずに末梢に出てきた可能性が考えられる³³⁾。したがって、胸腺において、当然付与されるべきであった、自己寛容(Self tolerance)とMH拘束性(MHC-restriction)をすり抜けたT細胞が $\gamma\delta$ TCRをもって末梢に存在し、primitiveな感染防御に携わりながら、一方、自己免疫現象を惹起しやすい状況を作っているのかもしれない³⁴⁾。Crohn病や関節リウマチの病態に、結核菌が関与しているらしいことは、古くより想定されてきた。1956年すでに、Pearsonが結核菌を用いてラットに、アジュバント関節炎の作成に成功している³⁵⁾。結核菌は、そのHSPという宿主と交差性の強い蛋白分子を介して、自己免疫疾患の病因の解明に貢献し得るのではな

からうか。

8. おわりに

この十数年、私は結核の臨床と免疫学的研究に従事してきた。その間に、わが国の結核は“変わった”というのが率直な感想である。患者の社会的背景は変わり、免疫反応までが“変わった”。20年前、わが国での結核は、まだ“正常”な結核が多かった。結核菌に対し生体は“正常”な細胞性免疫反応をなし、“立派”な空洞をつくった。抗結核化学療法により、菌は順調に減少し、正常の治癒過程をとり、結核は治ったのである。

そして現在、“正常”な結核は明らかに減少した。不規則な日常生活を送る人々に、糖尿病や慢性肝炎の併発症として、そして高齢者層に、結核は偏ってみられるようになった。また非定型抗酸菌症の相対的な増加がみられるようになった。1987年、結核の臨床免疫の総説³⁶⁾の中で、私は、「日本の結核とアメリカの結核」というタイトルを設け、日米両国の結核患者にみられる免疫反応の違いに言及したことがある。すなわち、アメリカの患者では、ツベルクリン反応が低下しており、*in vitro*のリンパ球培養の系においてもPPD刺激によるIL-2産生の低下のみならず、PHA反応性の低下も報告されていた。それは本論文でのわれわれの、難治性結核や非定型抗酸菌症にみられた免疫反応の低下に相当するものである。すなわち、10年前、わが国の結核患者の大部分は、ツベルクリン反応は強陽性であり、特異的、非特異的な免疫反応は正常であった。そして現在、わが国の結核は、むしろ免疫能の低下した宿主に発病し、非定型抗酸菌症の発生を容易にし、それは次第にアメリカの結核像に近付きつつあるといえよう。そういった意味において、私どもは、一方ではRFPに代わり得る新しい抗菌剤の登場を期待するとともに、他方、宿主の一般的な免疫力をいかに高めるかといった点を真剣に考える時期にさしかかっているのかもしれない。

上述したように、最近、「結核」あるいは「結核菌」が結核病学以外の、免疫学あるいは生化学を学ぶ人たちによって取り上げられようとしている。それは、抗酸菌自体に本来具備しているところの、宿主免疫系への重要な作用を通じてである。熱ショック蛋白(HSP)という、動植物界を問わず、生命体にあまねく存在するところの、まだその働きがほとんど解明されておらない物質が、まず結核菌で見つかったこと、宿主との共通抗原性を介しての、結核菌感染と自己免疫現象との関わりが、大きくクローズアップされてきたからである。そして、今一つは、 $\gamma\delta$ 型T細胞抗原レセプター(TCR)保有の、発生学的によりprimitiveと考えられるT細胞の、生体防御における役割が急速に注目されるようになり、しかも、それらが結核菌と“非特異的”に反応し得るら

しいことが次第に分かってきたからである。1882年 Koch の結核菌の発見に始まる結核病学の、その現代に至る研究の歴史は、病理学、細菌学、免疫学そして生化学に及ぶ、広く近代医学の発展の歴史でもあった。そして今また、医学、生物学の最前線に「結核」が躍り出ようとしている。persister として宿主の内に寄生し続ける結核菌は、その免疫系に予想外の影響を及ぼし、その生態系のバランスに深く関わっているのではないだろうか。

わが国にあっては、この十数年間だけを見ても、結核の発生は著しく減少はしたが、未だ最大の感染症の一つであることにはかわりはない。医学、生物学の分野で、最新の技術を駆使し得る現在のわが国の研究環境にあって、そのヒトとの関わりを明らかにするために、今しばらくは結核症が子どもの研究し得る範囲内に存在し続けてほしい、との誘惑にかられる時がある。そして結核菌と生体との関わりを免疫学の立場で解明することが、BCG に代わり得る、より良いワクチンの開発につながっていくであろう。

謝 辞

これらの研究は、当院の藤原寛、高嶋哲也、鳥羽宏和、川澄浩美、白土裕江、大西和子、各氏との共同研究である。また、研究し得る環境を作っていただいたのは故山本和男院長に負うところが大きい。

私自身、結核の臨床免疫の研究を続けてこられたのは、日米医学協力計画結核部会の一員として、1977年より、その活動を通じ物心両面における援助を得られた点にある。当時の部会長の故山村雄一先生からは、結核免疫学の手解きを、次の徳永徹先生からは、研究の方向づけを御教示いただいた。現部会長の東市郎先生には座長の労をおとり頂いた。これら諸先生方に深謝するとともに、発表の機会を与えて頂いた総会長の芳賀敏彦先生に厚く御礼を申し上げる。

文 献

- 1) Tsuyuguchi, I., Kohmo, T. : Local, passive transfer of purified protein derivative-delayed tuberculin hypersensitivity by guinea pig thymus-dependent lymphocytes, *Am Rev Resp Dis*, 112 : 535-539, 1975.
- 2) Tsuyuguchi, I., Shiratsuchi, H., Fujiwara, H. et al. : Nonspecific recruitment of lymphocytes in purified protein derivative-induced lymphocyte proliferative response of patients with tuberculosis, *Inf Immun*, 37 : 702-709, 1982.
- 3) 非定型抗酸菌症の治療に関する見解, *結核*, 62 : 77 ~80, 1987.
- 4) Shiratsuchi, H., 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 : 271-278, 1984.
- 5) Tsuyuguchi, I., Shiratsuchi, H., Fujiwara, H. : 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 Archs Allergy Appl Immun*, 67 : 161-168, 1982.
- 6) Ito, M., Kojiro, N., Shirasaka, T. et al. : Elevated levels of soluble interleukin-2 receptors in tuberculous pleural effusions, *Chest*, 97 : 1141-43, 1990.
- 7) Fujiwara, H., Tsuyuguchi, I. : Frequency of tuberculin-reactive T-lymphocytes in pleural fluid and blood from patients with tuberculous pleurisy, *Chest*, 89 : 530-532, 1986.
- 8) Fujiwara, H., Okuda, Y., Fukukawa, T., Tsuyuguchi, I. : *In vitro* tuberculin reactivity of lymphocytes from patients with tuberculous pleurisy, *Inf Immun*, 35 : 402-409, 1982.
- 9) Rinehart, J. J., Orser, M., Kaplan, M. E. : Human monocyte and macrophage modulation of lymphocyte proliferation, *Cell Immunol*, 44 : 131-143, 1979.
- 10) Tsuyuguchi, I., Shiratsuchi, H., Teraoka, O., Hirano, T. : Increase in T cells bearing IgG Fc receptors in peripheral blood of patients with tuberculosis by *in vitro* stimulation with purified protein derivative, *Am Rev Resp Dis*, 121 : 951-957, 1980.
- 11) Cantrell, D. A., Smith, K. A. : The interleukin 2 T cell system : a new cell growth model, *Science*, 224 : 1312-16, 1984.
- 12) Shiratsuchi, H., Okuda, Y., Tsuyuguchi, I. : Recombinant human interleukin-2 reverses *in vitro*-deficient cell-mediated immune responses to tuberculin purified protein derivative by lymphocytes of tuberculous patients, *Inf Immun*, 55 : 2126-31, 1987.
- 13) Espinoza-Delgado, I., Ortaldo, J. R., Wink-

- ler-Pickett, R. et al. : Expression and role of p.75 interleukin 2 receptor on human monocytes, *J Exp Med*, 171 : 1821-26, 1990.
- 14) Fujiwara, H., Ohnishi, K., Tsuyuguchi, I. et al. : Increased interleukin-1 production and monocyte suppression cell activity associated with human tuberculosis, *Bulletin IUAT Lung Dis*, 62 : 16, 1988.
 - 15) Bermudez, L. E. M., Young, L. S. : Tumor necrosis factor, alone or in combination with IL-2, but not IFN- γ is associated with macrophage killing of *Mycobacterium avium* complex, *J Immunol*, 140 : 3006-13, 1988.
 - 16) Takashima, T., Ueta, C., Tsuyuguchi, I., Kishimoto, S. : Production of tumor necrosis factor alfa by monocytes from patients with pulmonary tuberculosis, *Inf Immun*, in press, 1990.
 - 17) Tsuyuguchi, I., Shiratsuchi, H., Okuda, Y., Yamamoto, Y. : An analysis of *in vitro* T cell responsiveness in nontuberculous mycobacterial infection, *Chest*, 94 : 822-829, 1988.
 - 18) Tsuyuguchi, I., Kawasumi, H., Takashima, T. et al. : *Mycobacterium avium-intracellulare* complex-induced suppression of T cell proliferation *in vitro* by regulating monocyte accessory cell activity, *Inf Immun*, 58 : 1369-78, 1990.
 - 19) Sanchez-Madrid, F., Nagy, J. A., Robbins, E. et al. : A human leukocyte differentiation antigen family with distinct α -subunits and a common β -subunit : the lymphocyte function-associated antigen (LFA-1), the C3bi complement receptor (OKM1/Mac-1), and the p.150, 95 molecule, *J Exp Med*, 158 : 1785-1803, 1983.
 - 20) Gidlund, M., Rossi, P., Cortran, P. et al. : In human monocytes a strong correlation exists between expression of the M3 antigen, Fc-mediated phagocytic activity and failure to participate in extracellular antibody-dependent cytotoxicity, *Eur J Immunol*, 18 : 477-480, 1988.
 - 21) Schlesinger, L. S., Bellinger-Kawahara, C. G., Payne, N. R., Horwitz, M. A. : Phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* is mediated by human monocyte complement receptors and complement component C3, *J Immunol*, 144 : 2771-80, 1990.
 - 22) Saiki, O., Negoro, S., Tsuyuguchi, I., Yamamura, Y. : Depressed immunological defence mechanisms in mice with experimentally induced diabetes, *Inf Immun*, 28 : 127-131, 1980.
 - 23) Toba, H., Tsuyuguchi, I., Kimura, H. et al. : Clinical trial of recombinant human IL-2 in the treatment of *Mycobacterium avium* complex infection, *Biotherapy*, in press, 1990.
 - 24) Yamamura, Y. : The pathogenesis of tuberculous cavity, *Adv Tuber Res*, 9 : 13-37, 1958.
 - 25) Janeway, C. A., Jones, B., Hayday, A. : Specificity and function of T cells bearing $\gamma\delta$ receptors, *Immunol Today*, 9 : 73-76, 1988.
 - 26) Happ, M. P., Kubo, R. T., Palmer, E. et al. : Limited receptor repertoire in a mycobacteria-reactive subset of $\gamma\delta$ T lymphocytes, *Nature*, 342 : 696-698, 1989.
 - 27) Ohga, S., Yoshikai, Y., Takeda, Y. et al. : Sequential appearance of γ/δ and α/β -bearing T cells in the peritoneal cavity during an i.p. infection with *Listeria monocytogenes*, *Eur J Immunol*, 20 : 533-538, 1990.
 - 28) Yoshikai, Y., Matsuzaki, G., Inoue, T., Nomoto, K. : An increase in number of T-cell receptor γ/δ -bearing T cells in athymic nude mice treated with complete Freund's adjuvants, *Immunol*, 70 : 61-65, 1990.
 - 29) Shinnick, T. M. : Possible roles of the immune response to mycobacterial stress response proteins in autoimmunity and immune surveillance, proceedings of 24th US-Japan Tuberculosis Conference, p.29, 1989.
 - 30) Janis, E. M., Kaufmann, S. H. E., Schwartz, R. H., Pardoll, D. M. : Activation of $\gamma\delta$ T cells in the primary immune response to *Mycobacterium tuberculosis*, *Science*, 713-716, 1989.
 - 31) Maria, A. D., Malnati, M., Moretta, A. et al. : CD3⁺ 8⁻WT31⁻ (T cell receptor γ^+) cells and other unusual phenotypes are

- frequently detected among spontaneously interleukin 2-responsive T lymphocytes present in the joint fluid in juvenile rheumatoid arthritis. A clonal analysis, *Eur J Immunol*, 17 : 1815-19, 1987.
- 32) Karlsson-Parra, A., Soederstroem, K., Ivanyi, F. J. et al. : Presence of human 65kD heat shock protein (hsp) in inflamed joints and subcutaneous nodules of RA patients, *Scand J Immunol*, 31 : 283-288, 1990.
- 33) Parker, C. M., Groh, V., Band, H. et al. : Evidence for extrathymic changes in the T cell receptor γ/δ repertoire, *J Exp Med*, 171, 1597-1612, 1990.
- 34) Lamb, J. R., Bal, V., Mendez-Samperio, P. et al. : Stress proteins may provide a link between the immune response to infection and autoimmunity, *Int Immunol*, 1 : 191-196, 1989.
- 35) Pearson, C. M. : Development of arthritis, peri-arthritis and periostitis in rats given adjuvants, *Proc Soc Exp Biol Med*, 91 : 95, 1956.
- 36) 露口泉夫 : 総説 結核の臨床免疫, *結核*, 62 : 253~264, 1987.