

原 著

## 活動性肺結核患者における血清 Soluble TNF receptor の検討

斧 原 康 人 ・ 友 田 恒 一 ・ 仲 谷 宗 裕  
 吉 川 雅 則 ・ 塚 口 勝 彦 ・ 徳 山 猛  
 夫 彰 啓 ・ 福 岡 和 也 ・ 山 本 智 生  
 米 田 尚 弘 ・ 成 田 亘 啓

奈良県立医科大学第二内科

受付 平成8年4月3日

受理 平成8年5月1日

INVESTIGATION OF SOLUBLE TUMOR NECROSIS  
 FACTOR RECEPTOR IN PATIENTS WITH ACTIVE  
 TUBERCULOSIS

Yasuhito ONOHARA\*, Koichi TOMODA,  
 Munehiro NAKAYA, Masanori YOSHIKAWA,  
 Katsuhiko TSUKAGUCHI, Takeshi TOKUYAMA,  
 Akihiro HU, Kazuya HUKUOKA, Chinaru YAMAMOTO,  
 Takahiro YONEDA, Nobuhiro NARITA

(Received 3 April 1996/Accepted 1 May 1996)

It is assumed that soluble tumor necrosis factor receptor I and II (sTNF-R I, II) play important roles in the regulation of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) activity.

We measured the levels of circulating sTNF-R in patients with active pulmonary tuberculosis (n=31) and the correlation between TNF- $\alpha$  and sTNF-R in serum level was investigated. We also compared sTNF-R levels before and after the treatment in 7 cases.

Significant increase of circulating sTNF-R were found in patients with tuberculosis compared with the normal controls (n=28) ( $p < 0.01$ ). Moreover, significant positive correlations were found between TNF- $\alpha$  and sTNF-R I and II ( $r = 0.520$ ,  $r = 0.553$ ) in serum comparing sTNF-R levels before and after the treatment for patients with tuberculosis, significant fall was found in sTNF-R I, but not in sTNF-R II.

As a result, it is suggested that sTNF-R regulates TNF- $\alpha$  activity in patients with tuberculosis, and that sTNF-R I levels could be used as one of the indices to evaluate the clinical activity of tuberculosis.

**Key words** : Soluble TNF receptor I, II,  
 TNF (tumor necrosis factor)- $\alpha$ , Pulmonary  
 tuberculosis

キーワードズ : 可溶性 TNF 受容体 I, II, 腫瘍壊死  
 因子, 肺結核症

\* From the Second Department of Internal Medicine, Nara medical Collage, Shijocho 840, Kashiharashi, Nara 634 Japan.

## 緒 言

Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) は主として単球/マクロファージから産生されるサイトカインで、抗酸菌感染症に重要な役割を果たしている。単球/マクロファージでの抗酸菌の細胞内増殖を抑制することや肉芽腫形成にも深く関与している<sup>5)</sup>ことが知られている。一方、過剰な TNF- $\alpha$  産生は宿主の栄養障害と密接に関連し<sup>7)</sup>抗酸菌感染症での TNF- $\alpha$  の二面性に関心が持たれている。Soluble TNF receptor (sTNF-R) は TNF- $\alpha$  の調節因子として注目されている。現在、TNF-R I (55kDa) と TNF-R II (75 kDa) の各々に対する可溶性受容体、sTNF-R I と sTNF-R II との存在が知られている。

今回われわれは、活動性肺結核患者の血清中 TNF- $\alpha$ 、sTNF-R I および sTNF-R II 濃度を測定し TNF- $\alpha$  と sTNF-R の関連性、sTNF-R と臨床経過との関係を中心に検討したので報告する。

## 対 象

平成5年8月から平成6年12月までに奈良県立医科大

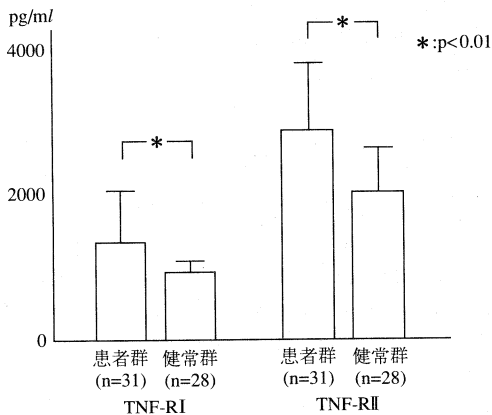


図1 血清 sTNF-R I, II 濃度

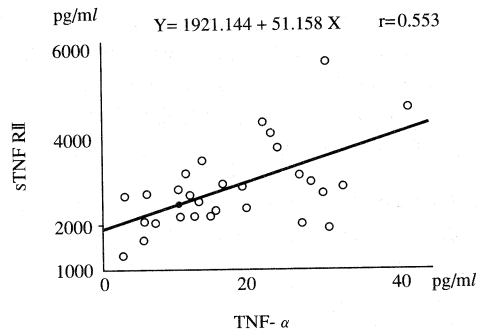
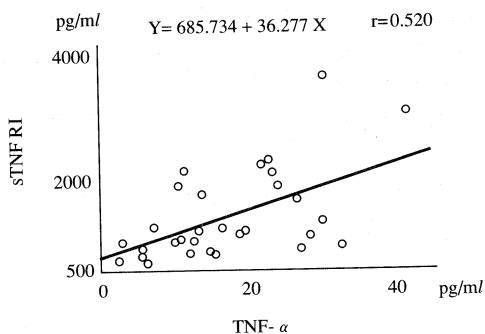


図2 患者群の血清 TNF- $\alpha$  濃度と血清 sTNF-R I, II 濃度との関連性

学第二内科に入院した、全身性基礎疾患のない排菌陽性の活動性肺結核患者31例(平均年齢:  $51 \pm 13$ 歳, 男性19例, 女性12例)を患者群とし、患者群とはほぼ年齢を合致させた健常成人28例(平均年齢:  $46 \pm 17$ 歳, 男性9例, 女性19例)を対照群として用いた。

## 方 法

対象の血清中 TNF- $\alpha$ 、sTNF-R I および sTNF-R II を ELISA 法にて測定した。TNF- $\alpha$  は MEDGENIX 社製(測定限界  $1.9 \text{ pg/ml}$ )、sTNF-R I は Amersham 社製(測定限界  $6.3 \text{ pg/ml}$ )、sTNF-R II は Amersham 社製(測定限界  $7.8 \text{ pg/ml}$ ) の測定キットを用いた。

また測定値は平均値±標準偏差で表し、2群間の差の検定は paired t test と unpaired t test とを用い、危険率5%以下を有意差ありとした。

## 結 果

1) 血清 TNF- $\alpha$  濃度: 対照群は全例測定限界値以下であったが患者群では  $18.0 \pm 10.0 \text{ pg/ml}$  であった。

2) 血清 sTNF-R I と sTNF-R II 濃度(図1): sTNF-R I は患者群が  $1339 \pm 701 \text{ pg/ml}$ 、対照群が  $912 \pm 168 \text{ pg/ml}$  と患者群が有意に高値を示した ( $p < 0.01$ )。sTNF-R II でも同様に患者群  $2842 \pm 930 \text{ pg/ml}$  と、対照群  $2036 \pm 588 \text{ pg/ml}$  に比して有意に高値を示した ( $p < 0.01$ )。

3) 患者群の血清 TNF- $\alpha$ 、sTNF-R I、sTNF-R II 濃度の関連性: 血清 TNF- $\alpha$  濃度は血清 sTNF-R I と sTNF-R II 濃度とでいずれも有意な正の相関を示し ( $r = 0.520$ ,  $p < 0.01$ ;  $r = 0.553$ ,  $p < 0.01$ ) (図2)、特に血清 sTNF-R I 濃度と sTNF-R II 濃度とは強い正の相関関係を示した ( $r = 0.889$ ,  $p < 0.001$ ) (図3)。

4) 治療経過と血清 sTNF-R I、sTNF-R II 濃度との関連性(図4): 喀痰検査で結核菌陰性後2カ月後に血清を採取し得た7例について検討した。血清

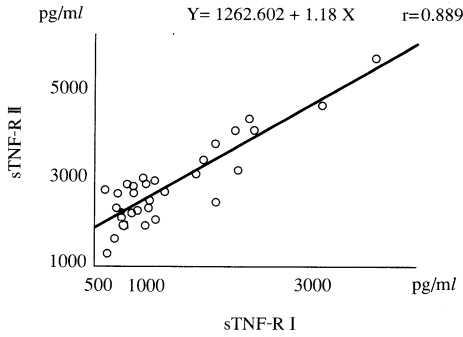


図3 患者群の血清 sTNF-R I 濃度と血清 sTNF-R II 濃度との相関性

sTNF-R I では治療前に比べて治療後の血清中濃度は有意に低下したが ( $p < 0.05$ ), sTNF-R II では有意差を認めなかった。

考 察

内在性の TNF 阻害因子がヒト血清, 尿中から見出されたが<sup>1)2)</sup>, TNF receptor の一次構造が解明されると, これは細胞膜結合型 TNF receptor の細胞外領域のペプチド断片であることがわかった<sup>3)</sup>. sTNF-R I, II の生物学的役割, 切断・可溶化の機序などは不明な点も少なくないが, 生体内での TNF 活性を制御していると予想されている。近年, 種々の感染症や癌患者で血清中の sTNF-R 濃度の上昇が報告されており<sup>4)</sup> これらへの関心が高まっている。

TNF- $\alpha$  は抗酸菌感染症で肉芽腫形成<sup>5)</sup> や単球/マクロファージの細胞内殺菌<sup>6)</sup> に重要な働きをしていることが報告されている。一方, 過剰な TNF- $\alpha$  産生は宿主の栄養障害と密接に関連し<sup>7)</sup> 抗酸菌感染症での TNF-

$\alpha$  の持つ二面性が注目されている。抗酸菌感染症での TNF- $\alpha$  の作用や役割については前述のように多くの報告がみられるが抗酸菌感染症, 特に肺結核症で sTNF-R を検討した報告は, 今回われわれが検索した限りでは見当たらない。そこで今回われわれは, 肺結核症での sTNF-R の役割, 特に TNF- $\alpha$  の調節因子としての役割を検討するため, 患者血清を用いて sTNF-R を測定した。

本検討では患者群の血清 sTNF-R が対照群に比べて有意に上昇していたが, 肺結核症に特異的な現象ではなく, 同じ肉芽腫性疾患であるサルコイドーシス<sup>8)</sup> や種々のウイルス感染症などにも認められている。

血清 TNF- $\alpha$  と血清 sTNF-R とについては正の相関関係を見出したが, これは sTNF-R が TNF- $\alpha$  活性を制御している可能性を示唆するものと考えられる。sTNF-R I と sTNF-R II との血中濃度には高い相関関係が得られており興味深い。われわれは肺癌患者17例についても両者の血中濃度を検討したが, やはり同様の高い相関を得ている<sup>13)</sup>。これまでの報告では両レセプターの可溶化は独立して行われているとされ, その根拠となる実験結果も幾つか報告されている<sup>9)11)</sup> が, このような病態においては両レセプターの可溶化に共通した機序がはたらいっているか, あるいはそれぞれのレセプターが可溶化する条件が併存していると推測される。

治療前後の血中濃度の検討では sTNF-R I は治療後に有意にその血中濃度が低下したが, sTNF-R II では治療前後で血中濃度に有意差を認めなかった。TNF-R I は TNF- $\alpha$  の細胞傷害活性を仲介するが TNF-R II には同作用を認めないとの報告がある<sup>10)</sup> 一方で, TNF-R II は TNF-R I の仲介する細胞傷害活性を増幅する機能を有する<sup>11)</sup> ともいわれている。また TNF-

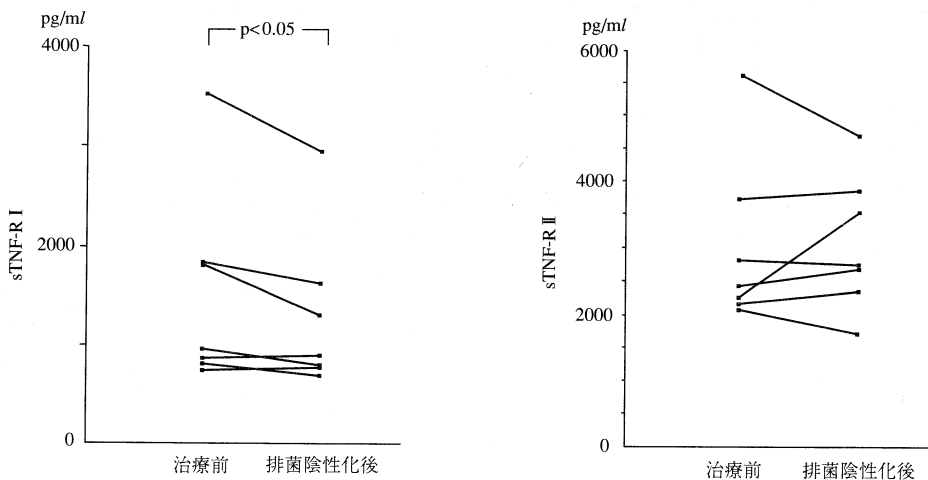


図4 患者群中、排菌陰性化2ヵ月後に血清を採取しえた7例の治療前後での血清 sTNF-R I, II 濃度の変化

$\alpha$ に対する阻害作用は、sTNF-R IはsTNF-R IIの5~30倍との報告もみられ<sup>12)</sup> sTNF-R IIの機能は十分に知られていない。さらに前述のように、両レセプターの可溶性が独立して制御されているとすると、治療後の両レセプターの血中濃度にこのような解離が生じる可能性もある。

一方、今回の検討結果からはsTNF-R Iが病勢を反映する指標となる可能性が示唆されたが、より長期的に観察すれば、病態の改善に伴い血清sTNF-R II濃度の低下はsTNF-R Iの低下よりも遅延して認められるという可能性も推測できるので、さらに症例を蓄積して、より長期的な検討が必要である。

近年、TNFのみならずIL-2、IL-6、G-CSFなど数多くのサイトカインに対する可溶性レセプターの存在が明らかとなったが、その機能や役割に関心が寄せられている。単にサイトカインの阻害因子として機能しているだけでなく、可溶性レセプターとの複合体が新たな機能を有したり、サイトカインと可溶性レセプターとの存在比率によってそのサイトカインの機能が変化する<sup>12)</sup>といったように、サイトカインの多機能性にさらに幅を持たせていることは極めて興味深い。TNF- $\alpha$ が肺結核症の病態に深く関わっていることは前述のとおりだが、sTNF-Rの肺結核症での動態や役割についても興味深く、今後より詳細に検討を継続していきたいと考える。

#### ま と め

活動性肺結核患者での血清sTNFR-I、II濃度を測定し、血清TNF- $\alpha$ 濃度との関連性、臨床経過との関係について検討した。

活動性肺結核患者での血清sTNFR-I、II濃度は健康人に比べて有意に上昇していた。また、血清sTNFR-I、II濃度と血清TNF- $\alpha$ 濃度とは正の相関関係を認めた。血清sTNFR-I濃度では治療前に比べて治療後に有意に低下した。

これらの結果は活動性肺結核においてsTNF-RがTNF- $\alpha$ の調節因子として作用している可能性を示唆するものと考えた。

なお、この論文の要旨は第70回日本結核病学会総会(1995年4月)にて報告した。

#### 文 献

- 1) Sckinger P, Isaaz S, Dayer J-M: A human inhibitor of tumor necrosis factor- $\alpha$ . J Exp Med. 1988; 167: 1511-1516.
- 2) Engelmann H, Sechinger P, Dembic Z, et al.: Two tumor necrosis factor-binding proteins purified from human urine. J Biol Chem. 1990; 265: 1531-1536.
- 3) Lantz M, Schall T, William G, et al.: Characterization *in vitro* of a human tumor necrosis factor binding protein: A soluble form of a tumor necrosis factor receptor. J Clin Invest. 1990; 86: 1396-1402.
- 4) Olsson I, Michael R, Camdace P, et al.: Tumor necrosis factor binding proteins with possible roles in inflammation and malignancy. Eur Cytokine Netw. 1994; 4: 169-180.
- 5) Kasahara K, et al.: The role of monokine in granuloma formation in mice: the ability of interleukin-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  to induce lung granuloma. Clin Immunol Immunopathol. 1989; 51: 419-423.
- 6) Yoneda T, Z Tossi, JJ Ellner, et al.: Effect of a panel of cytokines on intracellular killing of Mycobacterium tuberculosis within human monocytes. Am J Resp Crit Care Med. 1994; 149: 873.
- 7) 塚口勝彦, 米田尚弘, 吉川雅則, 他: 活動性肺結核患者における末梢血単球の Interleukin-1 および Tumor necrosis factor 産生能と栄養障害との関連性. 結核. 1991; 66: 477-484.
- 8) 河口治彦, 伊奈康孝, 他: サルコイドーシスにおける可溶性 TNF レセプターの検討. 日胸疾会誌. 1995; 33: 850-855.
- 9) Sigurd S, Marc H, Wim A, et al.: Granulocytopenia reduces release of soluble TNF receptor p75 in endotoxin stimulated mice: A possible mechanism of enhanced TNF activity. Cytokine. 1995; 7: 50-56.
- 10) 米原 伸: Fas 抗原と TNF レセプター. 実験医学. 1993; 11: 116-121.
- 11) Abe Y, Gatanaga M, Osuka Y, et al.: Role of 55 and 75 kDa tumor necrosis factor membrane receptors in the regulation of intercellular adhesion molecule-1 expression by HL-60 human promyelocytic leukemia cells *in vitro*. J Immunol. 1993; 150: 5070-5079.
- 12) Kakin K Hale, Christopher G Smith, Susan L Baker, et al.: Multifunctional regulation of the biological effects of TNF- $\alpha$  by the soluble type I and type II TNF receptors. Cytokine. 1995; 7: 26-38.