

原 著

肺抗酸菌症患者における血清可溶性インターロイキン2受容体

多田 敦彦・河原 伸・堀田 尚克
堀場 昌英・玉置 明彦・岡田 千春
三島 康男・宗田 良・高橋 清

国立療養所南岡山病院内科

SERUM SOLUBLE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR IN PATIENTS
WITH PULMONARY MYCOBACTERIAL DISEASES

Atsuhiko TADA*, Shin KAWAHARA, Naokatsu HORITA,
Akihide HORIBA, Akihiko TAMAOKI, Chiharu OKADA,
Yasuo MISHIMA, Ryo SODA, and Kiyoshi TAKAHASHI

Serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels were measured in patients with untreated pulmonary tuberculosis (24 cases), patients with multidrug-resistant intractable pulmonary tuberculosis (7 cases) and patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis (27 cases).

Serum sIL-2R levels were elevated in patients with pulmonary mycobacterial diseases and were elevated in untreated pulmonary tuberculosis patients than in other patients. In patients with new tuberculosis, serum sIL-2R levels were higher in patients with extensive lesions. Serum sIL-2R level showed significant positive correlation with serum C-reactive protein level and erythrocyte sedimentation rate, and significant negative correlation with serum albumin level. In patients with intractable tuberculosis and patients with non-tuberculous mycobacteriosis, serum sIL-2R levels were lower than in patients with new tuberculosis. Even in patients with extensive lesions, serum sIL-2R levels were not elevated.

Lower levels of serum sIL-2R, marker of immunocompetent cell activity, suggested that immunocompetent cell activity was suppressed in intractable tuberculosis and in non-tuberculous mycobacteriosis.

Key words : Soluble interleukin-2 receptor, Tuberculosis, Multidrug-resistant intractable tuberculosis, Non-tuberculous mycobacteriosis

キーワード : 可溶性インターロイキン2受容体, 肺結核, 多剤耐性難治性肺結核, 非定型抗酸菌症

別刷り請求先：
多田 敦彦
国立療養所南岡山病院内科
〒701-0304 岡山県都窪郡早島町早島4066

* From the Department of Internal Medicine, National Minami - Okayama Hospital, 4066, Hayashima, Hayashima-cho, Okayama 701-0304 Japan.
(Received 5 Nov. 1998/Accepted 4 Feb. 1999)

緒言

抗原あるいは mitogen により刺激され活性化された T リンパ球は細胞表面にインターロキニン 2 受容体 (IL-2R) を発現する¹⁾が、同時に IL-2R の可溶性部分が可溶性 IL-2R (sIL-2R) として細胞外に遊離する²⁾。また、sIL-2R は T リンパ球以外にも B リンパ球、単球からも産生される³⁾⁴⁾。血清 sIL-2R の測定は、血清を用いることにより簡便に病巣局所での免疫細胞の活性化の状態を知ることができる。そこで、血清 sIL-2R 値は血液悪性腫瘍や自己免疫疾患などにおいて疾患の活動性の評価、治療効果判定、病態解明などに有用とされている^{5)~10)}。

一方、近年、肺非定型抗酸菌症は増加しているが、病態やレントゲン画像などの臨床像において肺結核と共通する点も少なくないが、同じ抗酸菌症でありながら肺結核とはいろいろな相違点があることに注目されている。免疫学的パラメーターについてもいくつかの相違点が報告されている¹⁹⁾が、血清 sIL-2R については未だ報告されていない。

そこで、未治療肺結核、多剤耐性難治性肺結核、肺非定型抗酸菌症などの肺抗酸菌症患者の血清 sIL-2R を測定し、病型、排菌量、炎症反応などとの関連性を比較検討したので報告する。

対象と方法

血清 sIL-2R 測定の対象とした肺抗酸菌症患者は、結核菌が喀痰培養にて確認された未治療肺結核患者 24

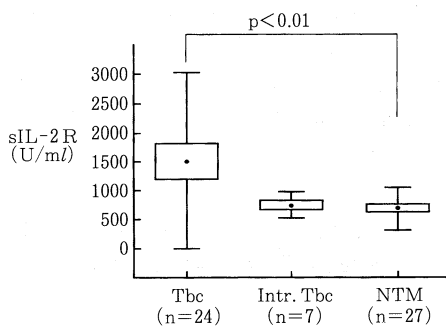


Fig. 1 Serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels of patients with untreated pulmonary tuberculosis (Tbc), multidrug-resistant intractable pulmonary tuberculosis (Intr. Tbc) and non-tuberculous mycobacteriosis (NTM). Dot, box and whisker indicate mean, standard error and standard deviation respectively.

例 (以下、結核群)、多剤耐性結核菌の長期間にわたる排菌が認められる多剤耐性難治性肺結核患者 7 例 (以下、難治性結核群)、肺非定型抗酸菌症患者 27 例 (以下、非定型群) の計 58 例であった。結核群は、男性 16 名、女性 8 名、平均年齢 59.3 歳 (21-91 歳)、難治性結核群は、男性 6 名、女性 1 名、平均年齢 65.3 歳 (53-73 歳)、非定型群は、男性 16 名、女性 11 名、平均年齢 63.4 歳 (30-86 歳) であった。

肺非定型抗酸菌症は、国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準を満たすものとし、未治療例 7 例、治療にもかかわらず排菌が持続しているもの 20 例であり、菌種は、*M. avium* 9 例、*M. intracellulare* 13 例、*M. avium complex* 2 例、*M. kansasii* 1 例、*M. scrofulaceum* 1 例、*M. chelonae* 1 例であった。

sIL-2R は、cell-free IL-2 Receptor test kit (T cell Diagnostics 社) を用いたサンドイッチ酵素免疫測定法により測定した。

血清 sIL-2R の測定値は、平均値 ± 標準偏差 (S.D.) で示した。2 群間の比率の比較には χ^2 検定、2 群間の測定値の比較には Mann-Whitney の U 検定、多群間での測定値の比較には一元配置分散分析、相関関係の検定には Pearson の相関係数を用い、 $p < 0.05$ をもって有意であるとした。

結 果

血清 sIL-2R の測定値は、結核群 1507 ± 1511 U/ml、難治性結核群 753 ± 231 U/ml、非定型群 693 ± 376 U/ml であり、結核群において高値であった。結核群と非定型群との間には有意差が認められた ($p < 0.01$) (Fig. 1)。また、血清 sIL-2R の基準値 (220~530 U/ml) 以上の高値を示した症例は、結核群 21/24 (88%)、難治性結核群 6/7 (86%)、非定型群 17/27 (63%) であり、結核群では非定型群より有意に高率であった ($p < 0.05$)。

日本結核病学会病型別による血清 sIL-2R の検討では、結核群では、I 型 (広範空洞型)、II 型 (非広範空洞型)、III 型 (不安定非空洞型) の順に高値であり、I 型は他の 2 群に比して有意に高値であった (各々 $p < 0.01$) (Table 1)。難治性結核群、非定型群では各病型間に有意差は認められなかった。

I 型においては、結核群の血清 sIL-2R は難治性結核群や非定型群よりも有意に高値であった (各々 $p < 0.01$, $p < 0.05$)。また、II 型においても、結核群の血清 sIL-2R は難治性結核群や非定型群よりも高値であり、非定型群との間に有意差が認められた ($p < 0.01$)。

病巣の広がり別による検討では、結核群では病巣の広がりが多いほど血清 sIL-2R は高値であった。広がり 3 (一側肺野面積をこえるもの) では、広がり 1 (第 2 肋

Table 1 Serum sIL-2R levels according to type of chest radiograph of mycobacterial lesion by classification of the Japanese society for tuberculosis. Serum sIL-2R levels were higher in patients with severe diseases. *p<0.05 and **p<0.01.

	sIL-2R (U/ml)		
	Type of Chest Radiograph		
	I	II	III
Tbc	4987±1351 (n=3)	1234±663 (n=13)	647±226 (n=8)
Intr. Tbc	748±163 (n=3)	757±298 (n=4)	
NTM	724 (n=1)	701±440 (n=18)	670±233 (n=8)

Significance markers: ** between I and II, I and III, II and III; * between I and III, II and III.

Table 2 Serum sIL-2R levels according to extent of mycobacterial lesion by classification of the Japanese society for tuberculosis. Serum sIL-2R levels were higher in patients with extensive lesions. **p<0.01.

	sIL-2R (U/ml)		
	Extent of Mycobacterial Lesion		
	1	2	3
Tbc	713±220 (n=3)	912±501 (n=16)	3888±1784 (n=5)
Intr. Tbc		677 (n=1)	766±250 (n=6)
NTM	600 (n=1)	705±396 (n=24)	597±180 (n=2)

Significance markers: ** between 1 and 2, 1 and 3, 2 and 3.

骨前線上縁を通る水平線以上の肺野の面積をこえない範囲), 広がり2 (1と2の中間) に比して有意に高値であった (各々p<0.01)(Table 2)。難治性結核群, 非定型群では, 病巣の広がり各群間に有意差は認められなかった。

広がり3においては, 結核群の血清sIL-2Rは難治性結核群や非定型群よりも有意に高値であった (各々p<0.01)。また, 広がり2においても, 結核群の血清sIL-2Rは難治性結核群や非定型群よりも有意差は認められなかったが高値であった。

非定型群の治療経過別による検討では, 血清sIL-2Rは未治療症例 (n=7) では697±334U/ml, 治療中の症例 (n=20) では691±397U/mlであり, 有意差は認め

られなかった。

結核群の2症例において血清sIL-2Rの経過を追跡したが, 治療前, 治療後の値は各々2120から571U/ml, 2470から821U/mlであり, 肺結核の改善とともに血清sIL-2Rの低下が認められた。

次に, 抗酸菌の排菌状態と血清sIL-2Rの関係について検討した。喀痰培養コロニー数により4群に分けたところ, 10未満 (n=7) 825±206U/ml, 10以上100未満 (n=18) 704±401U/ml, 100以上1000未満 (n=23) 1114±1228U/ml, 1000以上 (n=10) 1607±1624U/mlであり, 排菌数が多いほど血清sIL-2Rは高値であり, 10以上100未満の群と1000以上の群間に有意差が認められた (p<0.05)(Fig. 2)。

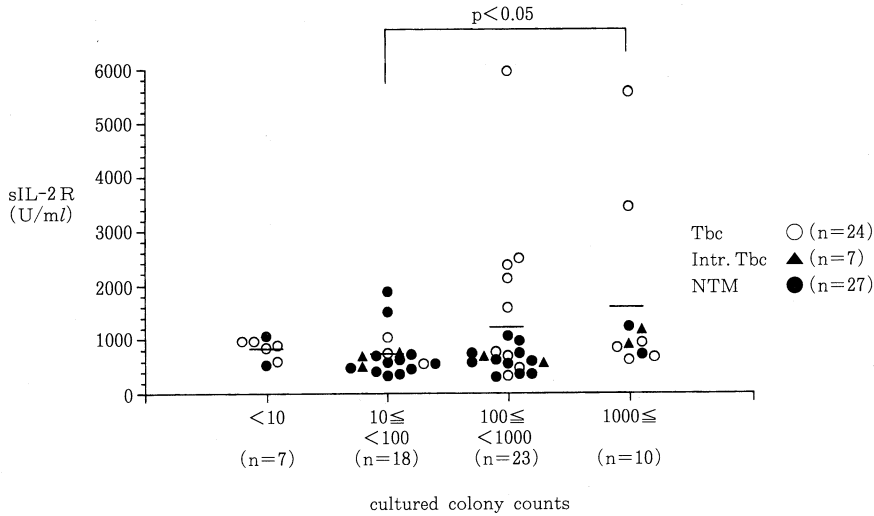


Fig. 2 Serum sIL-2R levels in four groups of cultured mycobacterial colony counts: <10, $10 \leq <100$, $100 \leq <1000$ and $1000 \leq$.

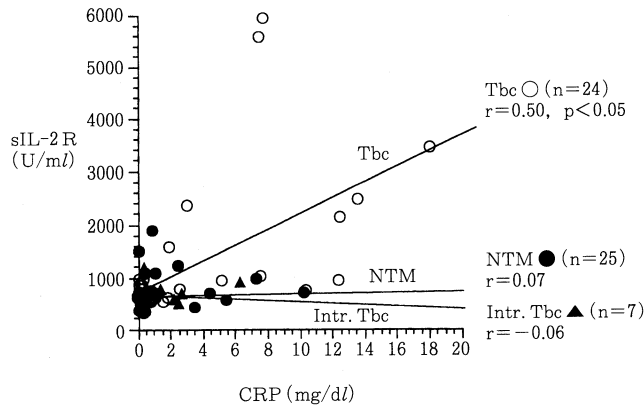


Fig. 3 Correlation between serum sIL-2R levels and serum C-reactive protein (CRP) levels.

培養コロニー数100以上の症例は33例であったが、血清 sIL-2R は肺結核 (n=16) $1855 \pm 1760 \text{ U/ml}$ 、難治性肺結核および肺非定型抗酸菌症 (n=17) $707 \pm 280 \text{ U/ml}$ であり、難治性肺結核、肺非定型抗酸菌症では排菌数が多い症例でも血清 sIL-2R は肺結核よりも有意に低値であるという結果であった ($p < 0.05$)。

次に、血清 sIL-2R と CRP の相関関係を検討したところ、結核群では両者間に $r = 0.50$ にて有意な正の相関が認められ ($p < 0.05$)、CRP が高値の症例では血清 sIL-2R も高値であった。しかし、難治性結核群、非定型群では血清 sIL-2R と CRP の間に有意な相関は認められず (各々 $r = -0.06$, $r = 0.07$)、CRP が高値の

症例でも血清 sIL-2R は比較的低値であった (Fig. 3)。

血清 sIL-2R と ESR1 時間値の相関関係も CRP と同様に、結核群では両者間に $r = 0.42$ にて有意な正の相関が認められ ($p < 0.05$)、ESR が高値の症例では血清 sIL-2R も高値であったが、難治性結核群、非定型群では有意な相関は認められず (各々 $r = 0.40$, $r = 0.18$)、ESR が高値の症例でも血清 sIL-2R は比較的低値であった (Fig. 4)。

次に、血清 sIL-2R と血清アルブミン値との相関関係を検討した。結核群では両者間に $r = -0.81$ にて有意な負の相関が認められ ($p < 0.001$)、血清アルブミンが低値である症例では血清 sIL-2R が高値であるという

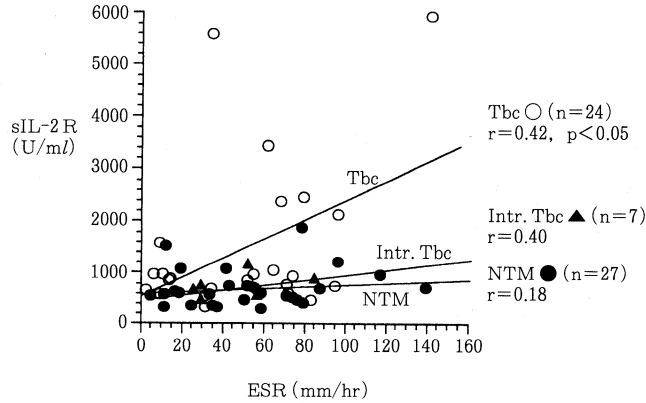


Fig. 4 Correlation between serum sIL-2R levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR).

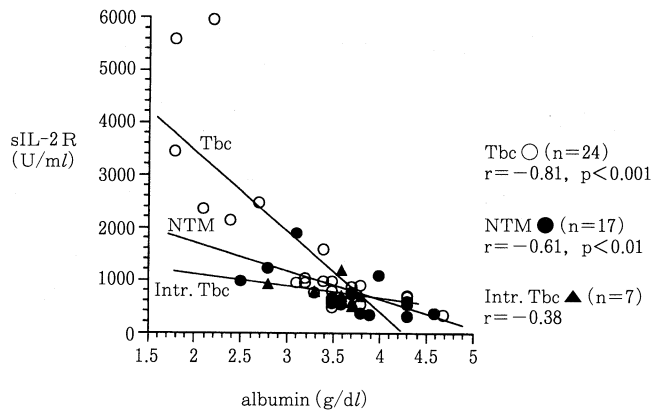


Fig. 5 Correlation between serum sIL-2R levels and serum albumin levels.

結果であった。難治性結核群，非定型群においても同様に負の相関が認められ（各々 $r = -0.38$, $r = -0.61$ ），非定型群では有意性が認められた（ $p < 0.01$ ）が，回帰直線の傾きは結核群よりも小さかった（Fig. 5）。

考 察

抗原あるいは mitogen 刺激により活性化された T リンパ球は細胞表面に α 鎖， β 鎖， γ 鎖より構成される IL-2R を発現し¹⁾，T リンパ球の活性化に伴い血中には IL-2R の可溶性部分が sIL-2R として放出される²⁾。sIL-2R は低親和性ではあるが IL-2 との結合能を有し，*in vitro* では濃度依存性に IL-2 の作用を抑制することが示されており¹¹⁾，免疫調節に関与している可能性が考えられている。

sIL-2R は発見当初は T リンパ球活性化の指標と考えられていたが²⁾，その後の研究では sIL-2R は B リン

パ球や単球からも産生されることが示されている^{3) 4)}。抗原刺激を受けた単球は，sIL-2R を細胞膜上から遊離するのではなく細胞質内で固有の mRNA より産生し細胞外に分泌し，その産生量は活性化リンパ球よりも多いことが報告されている⁴⁾。

血清 sIL-2R 値の上昇は，成人 T 細胞白血病⁵⁾，悪性リンパ腫⁶⁾，全身性エリテマトーデス⁷⁾，甲状腺機能亢進症⁸⁾，サルコイドーシス⁹⁾，ネフローゼ¹⁰⁾などの各種疾患で報告されており，その上昇の程度は病巣での免疫細胞活性化を反映し，これらの疾患での疾患活動性の評価，治療効果判定，病態解明などに有用とされている。

一方，肺結核においては，伊藤ら¹²⁾，井田ら¹³⁾，Brown ら¹⁴⁾が血清 sIL-2R の高値を報告しているが，血清 sIL-2R と肺結核の病態との関連性の検討や，多剤耐性難治性肺結核，肺非定型抗酸菌症における検討に

についてはほとんどなされていない。

今回の検討では、従来の報告と同様に、肺結核患者の血清 sIL-2R は高値であったが、肺結核の病態との相関性を検討したところ、結核病巣が広範であるもの、排菌が多いもの、炎症反応が大きいものほど高値であるという結果であり、血清 sIL-2R は肺結核の病勢と相関し、結核病巣局所での免疫細胞の活性化を反映していると考えられた。

結核の病気の成立や免疫に携わる主な免疫細胞は、マクロファージと T リンパ球であるが、ともに sIL-2R を産生しうる細胞であり、肺結核患者の血清中に多量に認められる sIL-2R の起源は未だ不明であり、今回の検討からもそれを推察しうる結果は得られなかった。伊藤らは、肺結核患者の血清 sIL-2R 値と血清アデノシンデアミナーゼ (ADA) 値との間には正の相関が認められたことから、血清 sIL-2R の測定値は結核菌抗原感作 T 細胞由来の IL-2 の変動を反映すると考えている¹²⁾。しかし、単球、マクロファージ由来の sIL-2R が存在する可能性は否定できない。ちなみに、類上皮肉芽腫を形成するサルコイドーシスでは患者の単球および肺泡マクロファージ培養上清中 sIL-2R は、正常者よりも高値であり、血清 sIL-2R と相関することから、血清 sIL-2R は単球、肺泡マクロファージが主たる起源と考えられると報告されている⁹⁾。

ところで、今回の検討では、多剤耐性難治性肺結核や肺非定型抗酸菌症の患者の血清 sIL-2R は、基準値よりは軽度高値であるものの、肺結核患者に比しては有意に低値であり、病巣が広範であるもの、排菌が多いもの、炎症反応が大きいものでも、肺結核に比して低値であるという結果であった。

多剤耐性難治性肺結核患者、肺非定型抗酸菌症患者の免疫学的パラメーターに関しては以下のような報告がある。すなわち、難治性肺結核患者では、末梢血中のリンパ球の比率と実数の低下¹⁶⁾、T リンパ球の CD4/CD8 比の低下¹⁷⁾、PPD や DNBC などの皮内反応の低下^{16) 18) 19)}、リンパ球幼若化反応の低下、IL-2 産生能の低下、TNF- α 産生能の低下¹⁹⁾ などが報告され、また、肺非定型抗酸菌症患者では、ツベルクリン反応の減弱、リンパ球幼若化反応の低下、IL-2 産生能の低下が報告されている¹⁹⁾。すなわち、末梢血細胞の細胞性免疫能の低下が示唆されている。今回の検討では病巣局所での免疫細胞の活性化を反映するパラメーターである血清 sIL-2R において肺結核との相違点が見出せたことは注目すべきと思われる。

多剤耐性難治性肺結核、肺非定型抗酸菌症における細胞性免疫能の低下の機序については以下の3つの可能性が推察される。すなわち、第1は細胞性免疫能が低下し

ているものにこれらの疾患が発症しやすいというもの、第2は長年にわたる慢性炎症により細胞性免疫能が疲弊したというもの、第3は菌が宿主の細胞性免疫能に抑制的に働きかけるというものであるが、未だ明らかになっていない。しかし、薬剤耐性結核菌株では、*in vitro* において薬剤感受性株に比較して Th1 細胞の働きに抑制的に作用するサイトカインである IL-10 のマクロファージからの産生が高く¹⁵⁾、また、*M. avium* complex 菌体は ConA 刺激による T リンパ球幼若化反応を抑制する²⁰⁾ などの報告がなされており、これらの報告からは、菌が宿主の免疫細胞を抑制していることが示唆される。

すなわち、多剤耐性結核菌や非定型抗酸菌は宿主の全体的あるいは病巣局所の免疫細胞に抑制的に働くため結核ほど強い免疫細胞の活性化が生じず、したがって血清 sIL-2R の上昇が結核よりも軽度であったと推察された。また、病巣での免疫細胞活性化の程度が抗酸菌の菌種により異なるならば、病理所見の差、ひいてはレントゲン画像の差として現れることも想像され、今後の課題として抗酸菌症における免疫病理学的検討とレントゲン画像、免疫学的パラメーターなどとの比較検討が望まれる。

ま と め

肺抗酸菌症患者の血清可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) を未治療肺結核患者、多剤耐性難治性肺結核患者、肺非定型抗酸菌症患者において測定した。

1. 肺抗酸菌症では血清 sIL-2R は高値であった。
2. 肺結核では、血清 sIL-2R は病巣が進行し排菌が多いものほど高値であり、血清 CRP 値、ESR と有意な正の相関関係、血清アルブミン値とは有意な負の相関関係が認められた。
3. 多剤耐性難治性肺結核、肺非定型抗酸菌症では、肺結核に比して血清 sIL-2R は低値であり、病巣が進行したのもでも血清 sIL-2R の上昇は認められなかった。

免疫細胞の活性化の指標である血清 sIL-2R が、多剤耐性難治性肺結核、肺非定型抗酸菌症では肺結核よりも低値であることより、これらの疾患では病巣での免疫細胞の活性化が抑制されていることが示唆された。

文 献

- 1) 中村正孝, 菅村和夫: インターロイキン 2 (IL-2). 臨床免疫. 1995; 27 [Suppl. 16]: 29-38.
- 2) Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, et al.: Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells *in*

- vitro*. J Immunol 1985; 135: 3172-3177.
- 3) Sugamura K, Fujii M, Kobayashi N, et al.: Retrovirus-induced expression of interleukin 2 receptors on cells of human B-cell lineage. Proc Natl Acad Sci USA. 1984; 81: 7441-7445.
 - 4) Kniep EM, Strelow I and Lohmann-Matthes M-L: The monocyte interleukin-2 receptor light chain: production of cell-associated and soluble interleukin-2 receptor by monocytes. Immunology 1992; 75: 299-304.
 - 5) Yasuda N, Lai PK, Ip SH, et al.: Soluble interleukin 2 receptors in sera of Japanese patients with adult T cell leukemia mark activity of disease. Blood. 1988; 71: 1021-1026.
 - 6) Wagner DK, Kiwanuka J, Edwards BK, et al.: Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with undifferentiated and lymphoblastic lymphomas: correlation with survival. J Clin Oncol. 1987; 5: 1262-1274.
 - 7) Raziuddin S, Al-Janadi MA and Al-Wabel AA: Soluble interleukin 2 receptor levels in serum and its relationship to T cell abnormality and clinical manifestations of the disease in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1991; 18: 831-836.
 - 8) Koukkou E, Panayiotidis P, Alevizou-Terzaki V, et al.: High levels of serum soluble interleukin-2 receptors in hyperthyroid patients: correlation with serum thyroid hormones and independence from the etiology of the hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 73: 771-776.
 - 9) 伊奈康孝, 高田勝利, 野田正治, 他: サルコイドーシスにおける血中遊離 IL-2 レセプター, 特にその起源に関する検討. 日胸疾会誌. 1991; 29: 316-321.
 - 10) Ohno I, Gomi H, Matsuda H, et al.: Soluble IL-2 receptor in patients with primary nephrotic syndrome. Jpn J Nephrol. 1991; 33: 483-489.
 - 11) Treiger BF, Leonard WJ, Svetlik P, et al.: A secreted form of the human interleukin 2 receptor encoded by an "anchor minus" cDNA. J Immunol. 1986; 136: 4099-4105.
 - 12) 伊藤正己, 神代尚芳, 森脇優司, 他: 肺結核患者における血清可溶性インターロイキン2 レセプター. 日胸疾雑誌. 1989; 27: 25-28.
 - 13) 井田 隆, 谷合 哲, 巻口宏平, 他: 活動性肺結核症における細胞性免疫の関与についての検討—特に IL-2 産生能, IL-2 感受性, IL-2 レセプターについて—. 結核. 1991; 66: 723-726.
 - 14) Brown AE, Rieder KT and Webster HK: Prolonged elevations of soluble interleukin-2 receptors in tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1989; 139: 1036-1038.
 - 15) 露口泉夫: ヒト結核の感染・発病と免疫. 日胸. 1996; 55: 94-101.
 - 16) 岳中耐夫: 難治性肺結核患者における免疫学的背景因子に関する研究. 結核. 1981; 56: 267-274.
 - 17) 佐藤 博, 佐々木昌子, 熊野伸子, 他: 肺結核症例の血清因子と細胞性免疫能の検討. 結核. 1986; 61: 293-297.
 - 18) 米田尚弘, 成田亘啓, 三上理一郎, 他: 慢性難治性肺結核症の臨床免疫学的研究—免疫学的スペクトルについて—. 結核. 1987; 62: 489-495.
 - 19) 露口泉夫: 人の結核症の免疫. 結核. 1990; 65: 591-601.
 - 20) Tsuyuguchi I, Kawasumi H, Takashima T, et al.: *Mycobacterium avium* - *Mycobacterium intracellulare* complex-induced suppression of T-cell proliferation *in vitro* by regulation of monocyte accessory cell activity. Infect Immun. 1990; 58: 1369-1378.