

## 第79回総会会長講演

## ヒトにおける結核感染と生体反応

下方 薫

キーワード：結核，サイトカイン，インターフェロン $\gamma$ ，ケモカイン

血液疾患や内分泌疾患では血液を採取し，その解析により多くの情報が得られる。一方，呼吸器疾患，循環器疾患，消化器疾患などにおいては，病変の主座である実質臓器に直接アクセスし解析することに当惑を感じることが多い。結核症はT細胞を中心とした細胞性免疫を解析するのに最もよい対象である。特に結核性胸膜炎では病変部位である胸腔の滲出性胸水中に多数の免疫担当細胞が存在し，容易に胸水を採取し解析できる利点がある。結核性胸膜炎における胸水中のT細胞の機能をサイトカイン，ケモカインの面から動的に捉え，病変局所における細胞性免疫を検討することは意義深いことである。

## 細胞内寄生体と細胞性免疫

結核菌のような細胞内寄生体に対し，細胞性免疫は重要な生体防御の一翼を担っている。細胞性免疫の中心的存在であるT細胞がある抗原に対し反応するためには，マクロファージにより処理されたペプチドが主要組織適合抗原であるMHCとともにT細胞に提示される必要がある。抗原を取り込むことによりマクロファージは活性化されインターロイキン1 (IL-1) を産生する。IL-1はT細胞が増殖するのに必要なインターロイキン2 (IL-2) のレセプターをT細胞上に発現させる。T細胞はIL-2レセプターを発現するとともに，IL-2を産生するようになる<sup>1)</sup>。

T細胞がIL-2に対するレセプターを獲得すると，その受容体にIL-2が作用することによりT細胞のクローナルな増殖が起こる。試験管内である抗原に特異的なT細胞クローンを増殖させれば，T細胞から産生される可溶性物質，すなわちサイトカインの解析を行うことができる。また免疫担当細胞の相互作用についても詳細に検討

することが可能となる。こうした細胞性免疫の解析に結核は最もよいモデルの1つと考えられる。

結核性胸膜炎の胸水と末梢血中のT細胞比率を比べてみると，胸水中でその比率は有意に高く，精製ツベルクリン(PPD)に対する反応性も亢進している<sup>2)~4)</sup>。しかし，PPDに対してアネルギーを示す結核患者の末梢血中には抑制性の単球が存在するとの指摘は<sup>5)~7)</sup>，末梢血中に反応性のリンパ球が存在するものの抑制性単球によりその機能が抑えられているとの考えも成立する。

結核性胸膜炎とインターフェロン $\gamma$ 

免疫インターフェロン(現時点ではインターフェロン $\gamma$ ，IFN- $\gamma$ と称されている)はある抗原に感作されたリンパ球の細胞性免疫機能の定量に有用である<sup>8)</sup>。結核性胸膜炎症例の末梢血リンパ球と胸水リンパ球にPPDを添加し培養すると，胸水中のリンパ球によって産生されたIFN- $\gamma$ は末梢血リンパ球により産生されたIFN- $\gamma$ よりもはるかに高いものであった。このことは結核性胸膜炎において病変部である胸腔にT細胞が集積し，結核菌抗原に強く感作され，結核免疫と関わりが深いとされているIFN- $\gamma$ を産生していることを示している<sup>9)</sup>。

IFN- $\gamma$ 産生に関わっているT細胞サブセットを明らかにするために，結核性胸水中のT細胞を抗CD4単クローン抗体と補体，または抗CD8単クローン抗体と補体で処理した後に，PPDを添加してIFN- $\gamma$ 産生能を検討した。抗CD4単クローン抗体と補体での処理によりIFN- $\gamma$ 産生能は有意に低下するが，抗CD8単クローン抗体と補体の処理ではIFN- $\gamma$ 産生能の有意な低下はみられなかった。これらの事実はCD4陽性T細胞がIFN- $\gamma$ の産生に関与していることを示唆している<sup>10)</sup>。

名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座機能調節内科学分野

連絡先：下方 薫，名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座機能調節内科学分野，〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65 (E-mail: kshimo@med.nagoya-u.ac.jp)  
(Received 6 Sep. 2004)

### 結核性胸膜炎とインターロイキン

結核性胸膜炎症例の胸水中のマクロファージと末梢血中の単球を PPD で刺激したときの IL-1 産生能はほぼ同等であった。しかし、健常者の末梢血単球を PPD で刺激したときよりは有意に高い IL-1 産生がみられた。PPD にリポポリサッカライド (LPS) の混入があると、LPS が IL-1 を産生させている可能性がある。使用した PPD に LPS の混入があるかどうかを検討してみたが、LPS の量は無視しうるものであった。したがって PPD そのものがマクロファージや単球に IL-1 を産生させる能力があると考えられる<sup>11)</sup>。

胸水または末梢血から得た T 細胞を、マクロファージ単球系の細胞の表面抗原である OKM1 に対する抗体と補体で処理し、少数ながら存在する可能性のあるマクロファージや単球を極力除去し調整した精度の高い T 細胞に、種々の量のマクロファージあるいは単球を加えて T 細胞とマクロファージ・単球系細胞の再構成を行った。すなわち組合せとしては、胸水 T 細胞とマクロファージ、胸水 T 細胞と単球、末梢血 T 細胞とマクロファージ、末梢血 T 細胞と単球の 4 つがあげられる。それぞれの再構成細胞培養液中に PPD を加えて IL-2 産生をみると、最も高い IL-2 産生は胸水 T 細胞と胸水マクロファージの組合せでみられた。ついで胸水 T 細胞と単球、末梢血 T 細胞とマクロファージという順序で、最も低かったのは末梢血 T 細胞と単球という組合せであった<sup>11)</sup>。ここで注目したいのは抗原提示細胞であるマクロファージや単球の数を増すにつれて IL-2 産生が増強したことである。結核性胸膜炎は結核としては比較的早い時期にあり、この段階では単球の免疫抑制作用はまだ強くないのかもしれない。

これらの結果は結核性胸膜炎の病変部でマクロファージの存在下に T 細胞は効率よく IL-2 を産生し、結核菌抗原 (PPD) に反応する T 細胞クローンが増殖していることを示唆している。結核性胸膜炎での胸水中のマクロファージと末梢血中の単球との IL-1 産生能に差がないにもかかわらず、T 細胞の IL-2 産生に accessory 細胞としての差があったのは、IL-1 以外の因子の関与があるのかもしれない。結核での末梢血単球には免疫抑制作用があり、抑制性因子がマクロファージに比べて単球からより多く産生されるのかもしれない<sup>6) 12)</sup>。

### 結核性胸水とサイトカイン

結核性胸膜炎では胸腔中に多数の免疫担当細胞が集積しているので、胸水中にはこれらの免疫担当細胞から産生される種々のサイトカインが含有されている可能性がある。結核性胸膜炎の胸水中の IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ ,

IL-12, IL-18 を測定し、癌性胸膜炎の胸水を対照として比較してみた。

結核性胸水と癌性胸水における IL-1 $\beta$  濃度をみると、結核性胸水中の IL-1 $\beta$  濃度は癌性胸水における IL-1 $\beta$  濃度よりも若干高値を示したが、その差は著明ではなかった。T 細胞の IL-2 産生には IL-1 以外の因子が関与している可能性があげられる。また分泌された IL-1 の存在は必ずしも必要なく、マクロファージの細胞膜に結合した IL-1 でも十分に T 細胞に働きかけることができるとの報告もあり<sup>13)</sup>、胸水中の IL-1 値に結核と癌で大差はなくても IL-2 産生には影響が少なかったのかもしれない。

結核性胸水中と癌性胸水中の IL-2 値を比較してみると前者で明らかに高かった。結核性胸膜炎症例の胸水中の PPD に反応する T 細胞の頻度は、同一症例の末梢血中の PPD 反応性 T 細胞やツベルクリン陽性健常者の末梢血中の PPD 反応性 T 細胞の頻度よりも高いことが報告されている<sup>14)</sup>。こうした事実からも結核性胸水中では IL-2 が高値を示すことは十分に妥当なことと考えられる。

結核性胸水中と癌性胸水中の IFN- $\gamma$  値を比較した検討では、その差は IL-2 に比べても一層顕著であった<sup>15) 16)</sup>。IL-2 による T 細胞のクローナルな増殖は IL-2 の濃度に依存することから、結核性胸水中の IL-2 値と IFN- $\gamma$  値の間には強い相関関係があることが推測されたが、予想どおりの結果であった<sup>16)</sup>。

結核性胸膜炎の胸水中の細胞を結核菌で刺激するとインターロイキン (IL)-12 が産生されることが見いだされている<sup>17)</sup>。インターロイキン (IL)-18 は IFN- $\gamma$  を産生させる因子として報告された<sup>18) 19)</sup>。IFN- $\gamma$  産生に関わりが深いとされている IL-12 や IL-18 の結核性胸水における濃度を、癌性胸膜炎中の濃度と比較してみると、IL-12, IL-18 とともに結核性胸膜炎で有意に高値を示した。IFN- $\gamma$  と IL-12 との間には正の相関関係が見られたが、IFN- $\gamma$  と IFN- $\gamma$  との間には相関は認められなかった。マクロファージなどの抗原提示細胞は T 細胞と反応する際に、表面の CD40 分子と MHC クラス II 分子に T 細胞上の CD154 と CD4 がそれぞれ結合すると刺激を受けて IL-12 を産生する。IL-12 は Th0 細胞の Th1 細胞への分化を誘導する。このような事実から結核性胸膜炎の胸水中に IL-12 が高いことはうなずける。実際、胸水中の IFN- $\gamma$  と IL-12 との間には強い相関が認められた。IL-18 は活性化マクロファージや樹状細胞などから産生され、T 細胞からの IFN- $\gamma$  や IL-2 などの産生を増強する。IFN- $\gamma$  の産生については IL-12 と相乗的に働く。したがって結核性胸膜炎の胸水中の IL-12 と IFN- $\gamma$  との間には相関関係があるものと考えたが、案に相違してそのような結

果は認められなかった。その原因は明らかではない。

### 肺胞マクロファージとインターフェロン $\gamma$

結核性胸膜炎の胸水中のT細胞がPPD刺激によりIFN- $\gamma$ を効率よく産生することが明らかになった。このように産生されたIFN- $\gamma$ が結核症においてどのような役割を果たしているのかは興味のあるところである。

結核性胸膜炎では胸水中に少量しかマクロファージが存在せず、十分な量のマクロファージを得ることが難しいので、肺胞マクロファージを対象とした。結核菌の排菌停止後の気管支病変の検討時に承諾を得て気管支肺胞洗浄を施行した。得られた気管支肺胞洗浄液中のマクロファージにIFN- $\gamma$ を添加し、その後BCG菌を貪食させた。IFN- $\gamma$ 添加によりBCG菌を取り込むマクロファージの割合が有意に増加するとともに、取り込まれたBCG菌数も有意に増加した。IFN- $\gamma$ を予め24時間肺胞マクロファージに作用させた後にBCG菌を取り込ませ、その殺菌能を検討した。IFN- $\gamma$ 非添加の肺胞マクロファージに比べ、IFN- $\gamma$ を作用させた肺胞マクロファージのBCG菌に対する殺菌能は有意に亢進していることが明らかとなった<sup>20)</sup>。

### 肺胞マクロファージと一酸化窒素NO

結核症は、リーシュマニア症、トキソプラズマ症などと同様に、マクロファージ内での殺菌作用が生体防御の上で重視される感染症である。細胞内殺菌活性を持つものとして、近年注目されているものに一酸化窒素(NO)がある。NOはガスであるために、細胞膜や組織中を自由に拡散できるが、生体内では非常に不安定で数秒の半減期で分解もしくはヘモグロビンと結合してその場から消去されてしまう。このようにNOは空間的な作用範囲は狭いが、応答性が非常に速いという特徴を持つ。活性化マクロファージで産生されたNOは、鉄元素を中心を持つアコニターゼ活性を低下させることによりミトコンドリアの電子伝達系を阻害したり、活性化酸素中間反応体と相互作用をもつことなどにより、殺菌作用を齧歯類において発揮すると考えられている<sup>21)~23)</sup>。しかしヒトのマクロファージではほとんどNOは産生されないとか<sup>24)~26)</sup>、ヒトのマクロファージにおけるNOの作用は必ずしも齧歯類と同一ではないとの報告も散見する<sup>25)27)</sup>。様々な生体作用を持つNOは、同じくラジカルである活性化酸素とは異なり、尿素サイクルの中間代謝物であるL-アルギニンを基質としてNO合成酵素(NOS)により合成される。NOの合成はNG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)によって阻害される。気管支肺胞洗浄液から回収した肺胞マクロファージをIFN- $\gamma$ で刺激し、マクロファージ内でのBCG殺菌能を

検討してみた。L-NAMEによるNO産生抑制によりマクロファージのBCG殺菌能の低下がみられた。BCG接種後の肺胞マクロファージにおける誘導型NO合成酵素(iNOS)のmRNAも増大していた。さらにiNOSに対する抗体でマクロファージを免疫染色すると陽性の所見が得られた。NOとスーパーオキシドの反応産物であるperoxynitriteは<sup>28)</sup>、チロシンと反応してnitrotyrosineを生じる<sup>29)</sup>。BCG接種後のヒト肺胞マクロファージにおいてnitrotyrosineの存在を検出できた。これらの結果はヒト肺胞マクロファージ内でのBCG殺菌にNOが関与していることが示唆している<sup>30)</sup>。

### 結核性胸膜炎とケモカイン

IFN- $\gamma$ が単球、上皮細胞、血管内皮細胞に働くことで炎症細胞を遊走させるIFN- $\gamma$ -inducible protein of 10 kDa (IP-10) や monokine induced by IFN- $\gamma$  (Mig) や IFN- $\gamma$ -inducible T cell  $\alpha$  chemoattractant (I-TAC) などのケモカインが発現することがわかってきた<sup>31)</sup>。IFN- $\gamma$ により誘導されるケモカインのIP-10, Mig, I-TACはTh1細胞上に多く発現しているCXCR3を共有受容体とし、炎症局所にTh1細胞を動員する<sup>32)~36)</sup>。これらのケモカインはTh1細胞上に発現されたCXCR3に対し高度の親和性を有するリガンドである<sup>37)38)</sup>。Th1細胞がさらにIFN- $\gamma$ を産生し、炎症局所をよりTh1環境にする。IFN- $\gamma$ により発現誘導されるこれらのケモカインはIFN- $\gamma$ の産生の差をより増幅するものと考えられる。われわれの検討ではIFN- $\gamma$ により誘導されるIP-10, Mig, I-TACの胸水中濃度は肺癌による胸水中よりも結核性胸膜炎で有意に高かった。

### おわりに

結核症は細胞性免疫の解析に最も適した対象の1つで

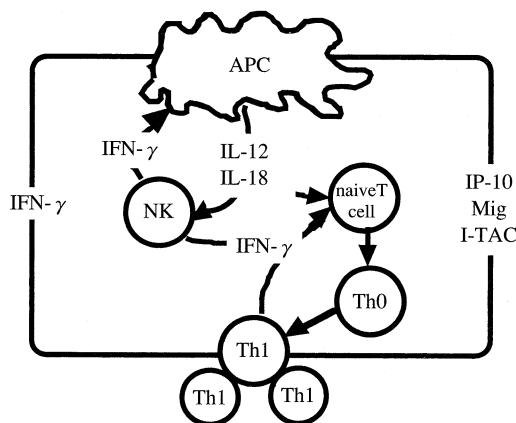


Fig. Cellular and humoral responses in tuberculous infection

ある。ヒトの結核性胸膜炎を中心にその病態の解析を行った私たちの成績を中心に紹介した。結核病変部の細胞性免疫の動態について考察するとともに、まとめとしての図を提示した。

## 文 献

- 1) Smith KA, Lachman LB, Oppenheim JJ, et al.: The functional relationship of the interleukins. *J Exp Med.* 1980 ; 151 : 1551-1556.
- 2) Pettersson T, Klockars M, Hellstrom P-E, et al.: T and B lymphocytes in pleural effusions. *Chest.* 1978 ; 73 : 49-51.
- 3) Pettersson T, Klockars M, Riska H: PHA and PPD reactivity of lymphocytes in pleural effusion. *Chest.* 1981 ; 80 : 44-47.
- 4) Fujiwara H, Okuda Y, Fukukawa T, et al.: *In vitro* tuberculin reactivity of lymphocytes from patients with tuberculous pleurisy. *Infect Immun.* 1982 ; 35 : 402-409.
- 5) Ellner JJ: Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. *Ann Intern Med.* 1978 ; 89 : 932-933.
- 6) Ellner JJ: Suppressor adherent cells in human tuberculosis. *J Immunol.* 1978 ; 121 : 2573-2579.
- 7) Ellner JJ, Daniel TM: Immunosuppression by mycobacterial arabinomannan. *Clin Exp Immunol.* 1979 ; 35 : 250-257.
- 8) Ito Y, Nishiyama Y, Shimokata K, et al.: Immune interferon production *in vitro* as a quantitative indicator of cell-mediated immunity. *Microbiol Immunol.* 1979 ; 23 : 1169-1177.
- 9) Shimokata K, Kawachi H, Kishimoto H, et al.: Local cellular immunity in tuberculous pleurisy. *Am Rev Respir Dis.* 1982 ; 126 : 822-824.
- 10) Shimokata K, Kishimoto H, Takagi E, et al.: Determination of the T-cell subset producing  $\gamma$ -interferon in tuberculous pleural effusion. *Microbiol Immunol.* 1986 ; 30 : 353-361.
- 11) Kurasawa T, Shimokata K: Cooperation between accessory cells and T lymphocytes in patients with tuberculous pleurisy. *Chest.* 1991 ; 100 : 1046-1052.
- 12) Fujiwara H, Kleinhenz ME, Wallis RS, et al.: Increased interleukin-1 production and monocyte suppressor cell activity associated with human tuberculosis. *Am. Rev Respir Dis.* 1986 ; 133 : 73-77.
- 13) Kurt-Jones EA, Beller DI, Mizel SB, et al.: Identification of a membrane-associated interleukin 1 in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985 ; 82 : 1204-1208.
- 14) Fujiwara H, Tsuyuguchi I: Frequency of tuberculin-reactive T-lymphocytes in pleural fluid and blood from patients with tuberculous pleurisy. *Chest.* 1986 ; 89 : 530-532.
- 15) Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, et al.: High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest.* 1988 ; 93 : 308-311.
- 16) Shimokata K, Saka H, Murate T, et al.: Cytokine content in pleural effusion. Comparison between tuberculous and carcinomatous pleurisy. *Chest.* 1991 ; 99 : 1103-1107.
- 17) Zhang M, Gately MK, Wang E, et al.: Interleukin 12 at the site of disease in tuberculosis. *J Clin Invest.* 1994 ; 93 : 1733-1739.
- 18) Okamura H, Tsutsui H, Kashiwamura S, et al.: Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Adv Immunol.* 1998 ; 70 : 281-312.
- 19) Dinarello CA: IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 ; 103 : 11-24.
- 20) Kawatsu H, Hasegawa Y, Takagi E, et al.: Human alveolar macrophages of anergic patients with lung cancer lack the responsiveness to recombinant interferon gamma. *Chest.* 1991 ; 100 : 1277-1280.
- 21) Flesch IE, Kaufmann SH: Mechanisms involved in mycobacterial growth inhibition by gamma interferon-activated bone marrow macrophages: role of reactive nitrogen intermediates. *Infect Immun.* 1991 ; 59 : 3213-3218.
- 22) Chan J, Xing Y, Magliozzo RS, et al.: Killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. *J Exp Med.* 1992 ; 175 : 1111-1122.
- 23) Jackett PS, Andrew PW, Aber VR, et al.: Guinea pig alveolar macrophages probably kill *M. tuberculosis* H37Rv and H37Ra *in vivo* by producing hydrogen peroxide. *Adv Exp Med Biol.* 1983 ; 162 : 99-104.
- 24) Nibbering PH, Yoshida SI, van den Barselaar MT, et al.: Bacteriostatic activity of BCG/PPD-activated macrophages against *Mycobacterium fortuitum* does not involve reactive nitrogen or oxygen intermediates. *Scand J Immunol.* 1994 ; 40 : 187-194.
- 25) Denis M.: Human monocytes/macrophages: NO or no NO? *J Leukoc Biol.* 1994 ; 55 : 682-684.
- 26) Bermudez LE: Differential mechanisms of intracellular killing of *Mycobacterium avium* and *Listeria monocytogenes* by activated human and murine macrophages. The role of nitric oxide. *Clin Exp Immunol.* 1993 ; 91 : 277-281.
- 27) Cameron ML, Granger DL, Weinberg JB, et al.: Human alveolar and peritoneal macrophages mediate fungistasis independently of L-arginine oxidation to nitrite or nitrate. *Am Rev Respir Dis.* 1990 ; 142 : 1313-1319.
- 28) Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J: Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science.* 1992 ; 258 : 1898-1902.
- 29) van der Vliet A, Eiserich JP, O'Neill CA, et al.: Tyrosine modification by reactive nitrogen species: a closer look. *Arch Biochem Biophys.* 1995 ; 319 : 341-349.
- 30) Nozaki Y, Hasegawa Y, Ichiyama S, et al.: Nitric oxide dependent killing mechanism of *Mycobacterium bovis* BCG in human alveolar macrophages. *Infect Immun.* 1997 ; 65 : 3644-3647.
- 31) Sauty A, Dziejman M, Taha RA, et al.: The T cell-specific CXC chemokines IP-10, Mig, and I-TAC are expressed by activated human bronchial epithelial cells. *J Immunol.* 1999 ; 162 : 3549-3558.
- 32) Taub DD, Lloyd AR, Conlon K, et al.: Recombinant human

- interferon-inducible protein 10 is a chemoattractant for human monocytes and T lymphocytes and promotes T cell adhesion to endothelial cells. *J Exp Med.* 1993 ; 177 : 1809–1814.
- 33) Loetscher M, Gerber B, Loetscher P, et al. : Chemokine receptor specific for IP10 and mig : structure, function, and expression in activated T-lymphocytes. *J Exp Med.* 1996 ; 184 : 963–969.
- 34) Liao F, Rabin RL, Yannelli JR, et al. : Human Mig chemokine: biochemical and functional characterization. *J Exp Med.* 1995 ; 182 : 1301–1314.
- 35) Farber JM. : Mig and IP-10: CXC chemokines that target lymphocytes. *J Leukoc Biol.* 1997 ; 61 : 246–257.
- 36) Cole KE, Strick CA, Paradis TJ, et al. : Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC) : a novel non-ELR CXC chemokine with potent activity on activated T cells through selective high affinity binding to CXCR3. *J Exp Med.* 1998, 187 : 2009–2021.
- 37) Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon PP, et al. : Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J Exp Med.* 1998 ; 187 : 129–134.
- 38) Sallusto F, Lenig D, Mackay CR, et al. : Flexible programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes. *J Exp Med.* 1998 ; 187 : 875–883.

**The 79th Annual Meeting President Lecture**

## TUBERCULOUS INFECTION AND BIOLOGICAL RESPONSE IN MAN

Kaoru SHIMOKATA

**Abstract** The characteristics and function of human lymphocytes in tuberculous morbid site were studied. Exudative-sensitized lymphocytes in tuberculous pleural fluid reacted to the specific antigen more effectively and produced higher titers of cytokines including interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) than circulating lymphocytes. CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>−</sup> T-cell subset is responsible for the antigen-specific IFN- $\gamma$  production in pleural T lymphocytes of patients with tuberculous pleurisy. Thus, activated T lymphocytes concern the production of cytokines at the morbid site and they effectively exert local cellular immunity through the action of such cytokines. Immunofluorescence study showed increased production of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and peroxynitrite in BCG-inoculated human alveolar macrophages (AM). Reverse transcriptase-polymerase chain reaction methods also revealed the higher expression of iNOS-coding mRNA. Colony assay demonstrated that human AM effectively killed BCG in their cytoplasm. However, treatment of AM with NG-monomethyl-L-arginine monoacetate resulted in markedly reduced killing activity. These results clearly show that BCG-induced NO and its reactive product with the oxygen radical, peroxynitrite, could play an important role in BCG killing in human AM.

We measured the pleural concentrations of IFN- $\gamma$ , interferon- $\gamma$ -inducing cytokines; interleukin (IL) -12 and IL-18 and interferon- $\gamma$ -inducible chemokines; IFN- $\gamma$ -inducible protein of 10 kDa (IP-10), monokine induced by IFN- $\gamma$  (Mig), and IFN-inducible T cell  $\alpha$  chemoattractant (I-TAC). These cytokines and chemokines in tuberculous pleural effusions were much higher than those in malignant pleural effusions. These findings indicate that IFN- $\gamma$  plays an important role in the cell mediated immunity in tuberculosis.

**Key words:** Tuberculosis, Cytokine, Interferon- $\gamma$ , Chemokine

Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

Correspondence to: Kaoru Shimokata, Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi 466–8550 Japan.

(E-mail: kshimo@med.nagoya-u.ac.jp)