各型免疫反応と免疫調節剤

安倍千之・塩川優一*

Effects of immunomodulators on the four types of hypersensitivity In the textbooks of immunology, immune reactions were described in 5 types of allergic or hypersensitivity reaction, i.e. I (anaphylactic), II (antibody-dependent cytotoxic), III (complex-mediated), IV (cell-mediated or delayed), and V (stimulatory). Antigen and antibody involved, reaction time, histopathological characteristics, clinical test, disease examples are also written in each type respectively.

Immunopharmacology is a newly developed science and progressed rapidly as immunology did. Many investigators are analyzing effects of the drugs on each immune responsive cell. Immunomodulators are understood to possess suppressive effect on hyperimmunity state, augmentative effect on hypimmunity state, and no effect on normal immune state. Thymostimulin (TP-1), and thymopoietin (TP-5), as thymic hormones; levamisole (LMS), D-penicillamine (D-Pc), mercapto-methyl-propanoyl cysteine (SA-96), gold salt thiomalate (GST), and auranofin, as SH compounds; carboxyphenyl chloroanthranilic acid (CCA), traxanox, and methyocobalamin (CH_3B_{12}), as others; were discussed in this report immunopharmacologically. No paper had described relationship between immunomodulators and 5 types of hypersensitivity reaction. The drugs had suppressive or augmentative or no effect on the 4 types (I, II, III, IV) of hypersensitivity. The effects might not be the yield of single immune responsive cell but the result of the reactions of several immune responsive cells in the respective types of reaction.

Analysis of effects of the immunomodulators on the different types of hypersensitivity reaction possibly elucidate the mechanism of the drugs and diseases to be applied.

Chiuyuki Abe • Yuichi Shiokawa

Division of Rheumatology, Department of Medicine, Juntendo University,
School of Medicine

免疫学の教科書に、アレルギー反応の型あるいは過敏症の型として免疫反応をⅠ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ・Ⅴ型に分類して記述してある。そしてそれぞれの反応に関与する抗原、抗体、発現時間、病理組織学的特徴、代表的検査法、疾患名などが列記されている。

免疫学の発展は近年めざましく、個々の免疫担当細胞の分類が、免疫機能のうえから、あるいは免疫病理学的基盤からなされている。サブセットにまで分類された個々の免疫担当細胞も、それ単独で生体全体の機能を制御するものとは考えられておらず、それぞれが微妙に作用しあって、その最終反応が生体反応として表現されると考えられている。つまり、免疫ネットワーク理論が考えられている。

免疫薬理学の誕生をみてからまだ日は浅いが、免疫調節剤の開発、研究も急速な発展を遂げている、各種免疫

調節剤がどの免疫担当細胞にどのように作用するのか、最終的に生体がどのように反応するのか、といった研究が進展している。しかるにこれらⅠ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ・Ⅴ型免疫反応に及ぼす免疫調節剤の効果に関する報告はきわめて少ない。この相互の関係を明確にすることによって、免疫調節剤の作用機序の解明に資すると同時に、どの疾患に使用するべきかの理論づけが可能となる。そこで日本で現在入手可能な免疫調節剤とⅠ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ型免疫反応とを対比して文献的解析を新たに試みた。

方 法

文献上の報告および各社研究所での成績を private communication の形で提供いただいた。

(1) 免疫調節剤

今回の解析に用いたのは表1に示した免疫調節剤である。胸腺ホルモン系から thymostimulin (TP-1), thymopoietin (TP-5) を、SH 基を有するものから levamisole

* 順天堂大学医学部内科学（膠原病）教室

表 1 immunomodulators.

thymostimulin (TP-1) extracted	<10000 (MW)
thymopoietin (TP-5) 49 aminoacid	5562
levamisole (LMS) C ₁₁ H ₁₂ N ₂ S•HCl	240. 75
D-penicillamine (D-Pc) C ₅ H ₁₁ NO ₃ S ₂	149. 2
mercapto-methylpropanoyl cysteine (SA-96) C ₇ H ₁₃ NO ₃ S ₂	223. 31
gold salt thiomalate (GST) C ₄ H ₃ AuO ₄ SN _a ₂	390. 12
auranofin C ₂₀ H ₃₄ AuO ₄ PS	678. 50
carboxyphenyl-chloro anthranilic acid (CCA) C ₁₄ H ₈ NO ₄ Na ₂ Cl	335. 65
traxanox C ₁₃ H ₅ NaClN ₂ O ₂ •5H ₂ O	411. 74
methylcobalamin (CH ₃ B ₁₂) C ₆₃ H ₉₁ CoN ₁₃ O ₁₄ P	1344

表 3 tests for the four types of hypersensitivity

I	passive cutaneous anaphylaxis (PCA), Prausnitz-Kustner test (P-K test), radioallergosorbent test (RAST), Schultz-Dale test, bronchoconstriction
II	Forssman test, immune hemolytic test, antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), isoheamagglutinin test
III	Arthus reaction, immune ecomplex detection (tissue and circulating)
IV	Arthus reaction, skin test, Mantoux reaction, etc.), migration inhibition test (MIT), cytotoxicity test, transformation, experimental allergic encepharitis

(LMS), D-penicillamine(D-Pc), mercapto-methylpropanoyl cysteine (SA-96), gold salt thiomalate (GST), auranofin を、その他として carboxyphenyl chloroanthranilic acid(CCA), traxanox, methylcobalamin(CH₃B₁₂)を選んで解析した。

成績

成績を一覧表にして表 2 に示す。胸腺ホルモン系では、TP-1 がⅣ型反応抑制および増強効果¹⁾を、TP-5 がⅣ型増強効果²⁾を有することが報告されている。

SH 基を有するものでは、LMS がⅠ型抑制³⁾、Ⅱ型増強⁴⁾、Ⅲ型抑制⁵⁾、Ⅳ型抑制および増強⁶⁾を、D-Pc がⅢ型抑制⁷⁾、Ⅳ型抑制⁸⁾および増強⁹⁾を、SA-96 がⅣ型抑制¹⁰⁾を、GST がⅠ型抑制¹⁰⁾、Ⅱ型無効、Ⅳ型抑制および増強^{11,12)}を、auranofin がⅠ¹⁰⁾、Ⅱ¹¹⁾、Ⅲ型抑制¹⁰⁾、Ⅳ型抑制および増強^{11,12)}を示すことが知られている。

その他の免疫調節剤では、CCA がⅢ型抑制¹⁰⁾、Ⅳ型

表 2 effects of immunomodulators on four types of hypersensitivity

	I	II	III	IV
thymostimulin				↓↑
thymopoietin				↑
LMS	↓	↑	↓	↓↑
D-Pc			↓	↓↑
SA-96				↓
GST	↓	→		↓↑
auranofin	↓	↓	↓	↓↑
CCA			↓	↑
traxanox	↓	↓	↓	↓↑
CH ₃ B ₁₂				↑↓

表 4 diseases and the five types of hypersensitivity

I	anaphylactic	atopic allergy, hay fever, anaphylaxis, urticaria, bronchial asthma
II	cytotoxic	hemolytic disease of newborn, graft destruction, transfusion reaction, autoimmune hemolytic anemia, Hashimoto's thyroiditis, drug allergy, Goodpasture's syndrome
III	complex-mediated	serum sickness, farmer's lung, pigeon fancier's disease, Dengue fever, systemic lupus nephritis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, necrotizing arteritis, erythema nodosum
IV	cell-mediated	infection, contact dermatitis, tuberculosis, graft destruction, autoimmune diseases
V	stimulatory	thyrotoxicosis

増強¹³⁾を、traxanox がⅠ¹⁴⁾・Ⅱ¹⁰⁾・Ⅲ¹⁰⁾型抑制、Ⅳ型抑制および増強を、CH₃B₁₂ がⅣ型抑制および増強¹⁵⁾を示すことなどが知られている。

考案

免疫調節剤は免疫抑制効果と免疫増強効果とをあわせてもつ。これは生体反応としてみた評価、つまり免疫ネットワーク機構全体の反応であって、個々の免疫担当細胞への薬理作用でこの二面性が証明されているわけではない。

Ⅰ型からⅤ型までの免疫反応は単独の免疫担当細胞に

よって制御されているものではなく、やはり免疫ネットワーク機構を介しての生体反応に基づく分類である。I・II・III・IV型の特徴的検査法を表3に、それぞれの型の反応の名称と、代表的疾患名と表4に示した。

表2に示した各種免疫調節剤の作用と、表4に示した疾患とをただちに対応させて、即臨床応用とするにはまだむりがある。表2に示した抑制および増強効果は、異なった施設で、異なった方法で行われて得た成績を集めたもので、相互の厳密な比較試験の成績ではない。したがって効力をすべて同じ大きさの矢印で示したものの、実際には強弱の違いが存在する。今後、一定の計画のもとに比較試験を厳密に行う必要があろう。

免疫調節剤は、hyperimmunityを抑制し、hypoimmunityを増強して正常化させ、かつ正常免疫機能にはなら影響を及ぼさないものと考えられているが、それはすべての型の免疫反応にも該当するものであろうか。今後の研究に残された課題の一つである。

本論文は、各種免疫調節剤のI・II・III・IV型免疫反応へ及ぼす影響を検索し、その臨床反応への足がかりを把握を試みをしたものである。

文 献

- 1) Leino, A., Soppi, E.: Effect of thymosin on PHA and Con A responses by fetal lamb lymphocytes. Clin. Immunol Immunopathol 13: 136-145, 1979.
- 2) Aiuti, F., Businco, L., Rossi, P., Quinti, I.: Response to thymopoietin pentapeptide in patient with DiGeorge syndrome. Lancet 8159: 91, 1980.
- 3) de Cree, J., Emmery, L., Timmermans, J., Eeckels, R., de Cock, W., Verhagen, H.: Defective neutrophil chemotaxis and raised serum IgE levels in a child with recurrent bacterial infections and eczema. Influence of levamisole. Arch Dis Childhood 53: 144-149, 1978.
- 4) Fildler, I.J., Spitler, L.E.: Effects of levamisole on *in vivo* and *in vitro* murine host response to syngenic transplantable tumor. J. Natl. Cancer Inst. 55: 1107-1112, 1975.
- 5) Vischer, T.I.: Measurements of humoral immunity during treatment with levamisole in rheumatoid arthritis; a review. J. Rheum. 5 (Suppl 4): 49-53, 1978.
- 6) Sampson, D., Lui, A.: The effect of levamisole on cell-mediated immunity and suppressor cell function. Cancer Res. 36: 952-955, 1976.
- 7) Epstein, O., de Villiers, D., Jain, S., Potter, B.J., Thomas, H.C., Sherlock, S.: Reduction of immune complexes and immunoglobulins induced by D-penicillamine in primary billiary cirrhosis. New Engl. J. Med. 300: 274-278, 1979.
- 8) Schumacher, K.: Einfluss von D-Penicillamin auf die humorale und zelluläre Immunantwort *in vivo* und *in vitro*. D-Penicillamin (Kreyssel H-W, ed), FK Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1979.
- 9) Dieppe, P.A., Willoughby, D.A., Huskisson, E.C., Arrigoni-Martelli, E.: Pertussis vaccine pleurisy. a model of delayed hypersensitivity. Agents Actions 6/5: 618-621, 1976.
- 10) Private communication
- 11) Walz, D.T., DiMartino, M.J., Griswold, D.E.: Immunopharmacology of auranofin and gold sodium thiomalate: Effects on humoral immunity. J. Rheum. 6 (Suppl 5): 74-81, 1979.
- 12) Lorber, A., Simon, T.M., Leeb, J., Peter, A., Wilcox, S.A.: Effect of chrysotherapy on parameters of immune response. J. Rheum. 6 (Suppl 5): 82-90, 1979.
- 13) Ohsugi, Y., Nakano, T., Hata S., Niki, R., Matsuno, T., Nishii, Y., Takagaki, Y.: N-(2-carbo-xyphenyl)-4-chloroanthranilic acid disodium salt: prevention of autoimmune kidney disease in NZB/NZW F₁ hybrid mice. J. Pharm. Pharmac. 30: 126-128, 1978.
- 14) Goto, K., Terasawa, M., Maruyama, Y.: Anti-allergic activities of a new benzopyranopyridine derivative Y-12141 in rats: Int. Arch. Allergy. Appl. Immun. 59: 13-19, 1979.
- 15) 滝本義一, 吉松賢太郎, 磯村純一, 池田友久, 守本富昭, 大沢利昭: メチル B₁₂ の免疫調整作用. 医学のあゆみ 112: 588-590, 1980.