消 炎 剤 と 免 疫

水 島 裕 Yutaka MIZUSHIMA

東京大学医学部

宮 尾 興 平 Kohei MIYAO

エム・エス・シー

炎症も免疫も、刺激に対する生体の反応であり、非常に複雑である。しかし、それらの現象をよく観察すれば、次第にそのからくりが解明されてこよう。薬物療法を中心とし、この複雑な生体反応をながめ、その知見をもとに今後の薬物療法に思いをはせることを意図して本稿をまとめた。解説ということで引用文献は一切省略したが、本稿のかかなりの部分は水島裕著、“炎症、アレルギーと治療薬”（南江堂、1974）から引用したことをおこわりたい。

1. 炎症とアレルギー

1) 炎症の病態

炎症は、生体に有害な刺激に対する組織レベルでの防御反応と考えられるが、しばしばものの有害なものよりも生体にとってはるかに害となることがあり、これが臨床上的問題となる。炎症とは“死にいたらしめない程度の刺激（熱、光などの物理的なもの、化学物質などの化学的なもの、あるいは細菌、ウイルスなど生物学的なもの）に対して起こった組織の反応であり、刺激がとり除かれ、組織が修復されるか（治癒）、悪化、再燃をくり返すかは別として、その全経過をさす”という以外にない。すなわち、炎症は刺激に対する生体反応の全経過であり、同じように刺激に対する生体反応であるアレルギー反応（抗原抗体反応を刺激として起こる炎症）、免疫反応との関連は非常に深く、また複雑である。しかしながら、炎症とは元来局所の生体反応であり、臨床的には、疼痛、熱感、発赤、腫脹、および機能障害の5大徴候と、組織

表 1 炎症巣の症状の5主徴候と病理学的変化との関係

炎症の5主徴候	病 理 学 的 変 化
1. 紅潮 rubor	血管拡張
2. 熱 calor	血管拡張
3. 疼痛 dolor	滲透圧, pH, K 濃度, キニン濃度, 圧迫などの変化
4. 腫脹 tumor	血管透過性亢進など
5. 機能障害 functio laesa	上記の変化, 肉芽形成など

学的には、充血、血管透過性亢進、細胞浸潤などの特徴を示す(表1)。したがって、刺激に対して起こった反応でも上記の臨床的・組織学的特徴にあわないものは、炎症とはいわない。

炎症性疾患は臨床的に重要なものが多く、またその数もきわめて多い。炎症性疾患について、その原因、代表的な疾患名、治療の種類（薬物療法）を模式的にまとめると図1のようになる（ただし腎炎、肝炎などは重要な炎症性疾患であるが、現在は未だ薬物療法が確立されていないものとして省いた）。内因性疾患の原因としては、過敏性反応またはアレルギーによるものが多い。過敏とは、通常のヒトでは反応しないような刺激に対しても生体反応を起こしてしまうことであり、アレルギーとは、抗原抗体反応をもとに起こる異常な生体反応と見なされ、反応性の異常が問題であるので異常反応性炎症とも呼ばれる。これに対し、炎症の原因が刺激のほうにのみある炎症は正常反応性炎症と呼ばれる。炎症は前述のように元来局所の生体反応であるが、生体は炎症の強さに応じて全身反応を起こし、それが再び局所にはね返るので複雑なものとなる。全身反応としては体温、血沈、血球成

図 1 炎症性疾患の原因と抗炎症剤との関係(模型)

図 2 急性炎症の経過の1つの模型

分, 血清蛋白成分などに変化が起こるが, 変化の仕方は炎症の経過の段階により異なる。

炎症の経過は, 図2に示すように組織障害, 組織反応(急性滲出性炎), および修復の3つに分けられる。また, 炎症そのものも3期に分けられ, 第1期には血管拡張と透過性の亢進, 第2期には多核白血球の粘着と遊走がみられる。第3期は, それに続く種々の単核細胞の浸潤, 結合組織の増殖, 血管の新生などが起こり, この時期を増殖期, 修復期, 肉芽形成期などと呼んでいる。この時期の変化は原因となる刺激の強さにより異なり, 慢性再燃性炎症はこの時期に相当するもので, 慢性増殖性炎症と呼ばれる。

また, これら各段階の病理的变化はそれぞれ chemical mediator により惹起される。mediator は, 組織障害により細胞から放出され, 炎症をひき起こすので, 起炎物質とも呼ばれる。mediator にはヒスタミン, セロトニンなどの活性アミン, ブラディキニンなどの活性ペプチド, ならびにこれらのペプチドを作る蛋白分解酵素のプラスミン, カリクレイン, さらにそれ自身が起炎性を有するリゾゾーム酵素や SRS*, MIF** (次頁脚註参照) などの蛋白質などのほか, 脂質であるプロスタグランデ

表 2 Chemical mediator の作用と臨床的意義

名 称	組 成	主 な 作 用	臨床的意義	
			即時型アレルギー	炎症性疾患
ヒスタミン	アミン	{血管拡張・透過性亢進 平滑筋収縮	+	-
セロトニン	アミン	平滑筋収縮・血管拡張	+	-
アセチルコリン	アミン	平滑筋収縮・血管拡張	?	-
SRS	脂 質	平滑筋収縮	+?	-?
リソレンチン	脂 質	細胞溶解	?	-?
プロスタグランディン	脂肪酸	種 々	?	+
プラスミン	プロテアーゼ	フィブリン分解	?	-?
カリクレイン	プロテアーゼ	キニン生成	+?	+
ブラディキニン・カリディン	ペプチド	{血管拡張・透過性亢進 平滑筋収縮・疼痛	+?	+
リウコエグレッシン	ペプチド	白血球遊走	-	+
リゾゾーム水解酵素	酵 素	起炎性(種々)	-	+
Lysosome cationic protein	蛋 白	{血管透過性亢進 白血球粘着, 遊走	-	+?
壊死因子	蛋 白	壊死形成	-	?
LNPF	RNA が関係?	{血管透過性亢進 白血球遊走	-	?
MIF	蛋 白	遅延型アレルギー	-	+
その他の lymphokine	蛋 白	遅延型アレルギー	-	+

インなどが知られている。それらをまとめて表2に示した。特に近年は, プロスタグランディンの mediator としての役割が重視されるに至っているが, 抗炎症剤の強さとプロスタグランディン合成阻害性の強さとの間に相関性が認められることもその一因である。

2) アレルギーと免疫

アレルギーと免疫はいずれも, ある物質(抗原)に対する抗体(広義)が生産されたことにより, その物質に対して起こる異常な反応である。ただ, 免疫は, 有害な

抗原の無害化が問題で、生体にとって有利な反応であり、この際生体側には病的な不利な反応がほとんど認められないことが多いが、アレルギーは、免疫と同時に生体に病的な反応として表われるものである。また、免疫の場合は生体側の素質・素因が関係しないことが多いが、アレルギーでは関係のあることが多く、正常なヒトでは起こりにくい。免疫反応は、後述するように、一般にマクロファージが抗原を摂取し、その情報をリンパ球に伝え、そのリンパ球が抗体（体液性または細胞性）産生細胞へと分化し、産生された抗体が抗原を中和して反応が終わるわけである。アレルギーの場合は、その際に病的な反応が伴う。

3) アレルギーのタイプ

I 型 アナフィラキシスで、臨床的に蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、喘息、その他アトピー性疾患と呼ばれるものである。関与する抗体はレアギンと呼ばれ、IgE のカテゴリーに含まれる。IgE は対応抗原と結合すると活性化され、結合している肥満細胞からヒスタミン、セロトニン、ブラディキニンなどを放出させる。これらの mediator は平滑筋を収縮させ、気管支収縮、血管透過性亢進など、アトピー性疾患に伴う種々の症状をひき起こす。

II 型 細胞溶解反応であり、臨床的にはある種の溶血性貧血、血小板減少症、白血球減少症などが代表的なものであり、ペニシリンによる免疫溶血性貧血もここに含まれる。抗体は一般に IgG で、例外的に IgM もある。抗原と結合した抗体は赤血球などの細胞に結合するが、その細胞はマクロファージや他の細胞により容易に処理、溶解される。

III 型 抗原抗体結合物によって組織障害が起こるのが特徴であり、

Arthus*** 型とも呼ばれる。臨床的には急性、慢性腎炎、SLE（全身性エリテマトーシス）の際の腎障害などがある。この場合、結合物は可溶性であることが必要で、不溶性の結合物は網内系により排除され、活性を示さない。この型のアレルギーには補体が必要であり、補体の結合により白血球遊走活性などを獲得し、炎症反応が進む。この反応における抗体は IgG および IgM である。

IV 型 遅延型アレルギー (delayed hypersensitivity) であり、接触性皮膚炎、結核をはじめとする種々の感染症にみられる病変がその代表である。なかでもツベルクリン反応は有名である。I 型から III 型までの即時型アレルギーは、いずれも流血抗体によって起こるのに反し、遅延型アレルギーは感作された細胞によって起こり、抗体があるとすれば細胞性のものである。すなわち、即時型アレルギーは血清による受動免疫が可能であるが、遅延型アレルギーでは細胞によってのみ受動免疫ができる。また、抗原注射後反応発現の時間が異なり、即時型 (I 型) では少なくとも 30 分以内に反応が起こり、通常 1 時間以内に消失するが、遅延型では変化は数時間して現われ、12~29 時間で最高に達する。この両型の差異を表 3 にまとめた。要するに、遅延型アレルギーは細胞免疫によるアレルギーである。近年、癌免疫療法が注目されているが、癌免疫では細胞免疫が主体であるから、

表 3 即時型および遅延型アレルギー

	即時型 (I 型)	遅延型
反応の発現	急速に現われ、消退するのも早い	徐々に出現し、24~48 時間で最高
皮膚反応	紅斑以外は浮腫、ときに出血斑	紅斑以外は、硬結、壊死が主体
反応の場	ショック臓器あり	特にショック臓器はない
角膜における反応	起こらない。血管、平滑筋を必要とする	血管のない角膜においても反応は起こる
感作抗原	一般蛋白質、多糖類	細菌、ウイルス、真菌類、単純化学物質でよく成立する
感作の条件	特にない	微生物、化学物質の皮膚接触以外は complete adjuvant を使用する
抗体	血清中に存在	血清中に存在せず
受身移入	血清によって可能	細胞によって可能
脱感作	成立しやすい	成立しにくい
有効薬剤	抗ヒスタミン剤	ステロイド剤

* SRS: Slow Reacting Substance. アナフラキシンショックを起こしたモルモットの肺などに認められる脂質の mediator で、肥満細胞から遊離されると考えられている。モルモットの腸管などの平滑筋をゆっくり収縮させる。気管支喘息の mediator とも考えられている。
** MIF: macrophage inhibitor factor. 抗原で感作したモルモットの腹腔内浮遊細胞を毛細管で培養すると、浮遊細胞中

のマクロファージは外部に遊走する。これに感作に用いた抗原を加えると、リンパ管が MIF を出して遊走を阻止する。この因子が MIF で、分子量 3~5 万くらいの蛋白質と考えられる。(後述)
*** ウマ血清や異種蛋白をウサギやモルモットの皮下に間隔をおいて反復注射すると注射局所に浮腫を生じ、さらに出血、壊死を伴う強い炎症を起こすようになる現象。

遅延型アレルギーの感作抗原のように遅延型アレルギーの機能を増強させる物質は、癌に対する細胞免疫機能を高め、制癌効果につながる可能性が期待され、細菌やその成分、あるいは抗生物質や抗酵素類などについて、この活性の研究が盛んに行なわれている。

2. リウマチ性疾患とその薬物療法の現状と問題点

1) リウマチ性疾患

炎症性疾患の代表的なものとしてリウマチ性疾患がある。リウマチ性疾患は膠原病とか自己免疫疾患ともいわれており、まずこれらの疾患名の関係を簡単に説明しよう。

膠原病とは、Klemperer らが SLE と強皮症の病理組織学的所見より、それまでの臓器中心の考え方を変えるような意味で、結合組織の炎症を主とする病変が主体である疾患群に対して提唱した概念である。彼らが膠原病としてあげた疾患は、リウマチ熱、慢性関節リウマチ、SLE、多発動脈炎、広汎性強皮症、皮膚筋炎、である。

一方、リウマチ性疾患とは臨床的に命名されたもので、体性の痛み、特に関節周囲、腱、神経、筋肉などの慢性の痛みを伴う疾患を広く指し、その命名と分類は国際リウマチ学会で決められている。

自己免疫疾患は、免疫学的な考えによって総括した疾患群であり、自己の抗体が証明され、その抗体が病因的意義をもつ場合が真の自己免疫疾患であるが、抗体の病因的意義が明らかでない場合でも広義の自己免疫病に入れる学者もいる。たとえば、関節リウマチにみられるリウマチ因子は、自己の血清成分である γ -グロブリンに対する抗体と考えられるが、その病因的意義は明らかでない。したがって、関節リウマチはリウマチ性疾患の代表であるとともに、関節およびその周囲の結合組織の炎

症を中心とした全身の結合組織の疾患として膠原病の代表でもあり、さらにおそらく自己抗体が関与している可能性が強いので、自己免疫疾患にもはいる可能性が強い。

2) リウマチ性疾患の薬物療法

したがって、リウマチ性疾患の薬物療法は、炎症性疾患、アレルギー炎、膠原病、自己免疫病の薬物療法につながる広い基盤と問題点を提起するものと考えられる。

薬物療法体系の基本は、次のようにまとめることができる。

- 患者にあう非ステロイド剤
- 炎症症状の強いとき；金療法、ペニシラミン療法
- いずれの療法も無効なとき；ステロイド剤
- 難治のものには免疫抑制剤
- 免疫調節剤も有望
- スーパーオキシド抑制剤も検討の要

i) 非ステロイド性抗炎症剤

a) 非ステロイド性抗炎症剤のタイプ

従来は、アスピリンが主体であったが、その後多くの新しい薬剤が開発され、個々の患者に適合した薬剤が投与できるようになった。現在、最も数多くの薬剤がある分野の一つであり、大きく分けると5つのタイプの酸性抗炎症剤と塩基性消炎剤に分けられ、それぞれ薬理効果のタイプが異なり、患者の病状や体質に応じた使い分けができる。酸性剤の5つのタイプとその代表薬剤(表4)は、サリチル酸系(アスピリン[1])；ピラゾリジン系(フェニルブタゾン[2])；アントラニル酸系(フルフェナム酸[3])；インドール系(インドメタシン[4])；フェニル酢酸系(イブプロフェン[5])であり、塩基性のものは基本骨格も種々で、代表化合物をあげ難いが、そのひとつとして一応ベンジダミン[6]をあげて

表 4 抗炎症剤の分類と代表薬剤

分 類	性 質	薬 剤 群	代 表 薬 剤 名
狭義の抗炎症剤 { 大多数の炎症に多かれ 少なかれ有効である }	強 力	ステロイド剤	{ Hydrocortisone, Prednisolone Dexamethasone
	中 ~ 弱	{ 非ステロイド剤 (鎮痛消炎剤)	{ Aspirin, Phenylbutazone, Indomethacin, Flufenamic acid Ibuprofen, Mepyrizole, Aminopyrine, Thiamide
	?	消炎酵素剤	{ Chymotrypsin, Bromelain, Streptokinase, Lysozyme
広義の抗炎症剤 { ある型の炎症にのみ効 果がある }	関節リウマチ 痛風、パーチエット病 I型アレルギー 膠原病など	金塩、ペニシラミン	Goldthioglucose, Penicillamine
		コルヒチン	
		抗ヒスタミン剤 免疫抑制剤	種々 Cyclophosphamide, Azathioprine

おこう。

b) 非ステロイド性抗炎症剤の薬理学的特徴

抗炎症剤の対象となるのは、リウマチ、単純な炎症、また疼痛や発熱である。多くの非ステロイド剤はいずれもこれらに対して抑制作用を示すが、その効果の程度はかなり異なるものであるが、その対象となる病状から要求される消炎性（浸出性炎症に対する抑制効果）、鎮痛性、下熱性、抗リウマチ性などの各薬理作用は、それぞれ1種または2種類の一定の薬理学的実験により測定できる。

薬理学的実験としては、① PQ ライシング (phcnyl quinone writhing)、② ランダルセリット、③ アジュバント関節痛、④ アジュバント関節炎、⑤ 肉芽腫、⑥ カラゲニン浮腫、などをあげることができる。①の PQ テスト (0.01~0.02% の PQ を 0.2 ml マウスの腹腔に注射) は、単なる疼痛のモデルであり、②は炎症を起こしたラットの足を用いた Randall-Selitto 法、およびその変法として炎症を起こした足を圧迫する方法であり、炎症疼痛のよいモデルである。③のアジュバント関節痛は、④のアジュバント関節炎ラットの関節部を圧迫することにより疼痛閾値を調べる方法で、関節リウマチに伴う痛みのモデルになると考えられる。また、アジュバント関節炎 [7~11 週齢の SD ラットに結核死菌 (*Micobacterium Butyricum*; DIFCO) を流動パラフィンに 6mg/ml に混ぜ、その 0.1 ml をラットの尾あるいは足底に皮下または皮内注射すると、9~14 日で足首、趾、尾などに関節炎を生ずる] は関節リウマチの最もよいモデルである。⑤の肉芽腫は、cotton pellet をラットの皮下に入れて 4~7 日後に周囲にできた肉芽腫の大きさを計るもので、肉芽を伴う炎症のモデルとして広く使われている。⑥のカラゲニン浮腫は、単純な炎症というよりは、強い細胞浸潤を伴う炎症で、抗リウマチ剤のよい検討法にもなっているが、一応炎症の代表である。最近、これがプロスタグランディンにより mediate されることを示唆する実験が報告されており、興味深い。

c) 薬理学的特徴と薬効

上に述べた薬理作用について、図3のように一点から放射状に座標をとり、それぞれの相対的強さの点を結んで六角形を作ると、そのパターンにより薬剤の特徴が一目で判断できる。これらの薬理作用はそれぞれ密接に関連しているので、個々の強さをあまり重視することは問題であるが、図のように配列すると、一応下段は鎮痛作用、上段は抗炎症作用であり、右側が抗リウマチ作用を示している。また、同一タイプの薬剤は類似したパターンを示し、臨床的特徴とも多くの場合一致するようである。さらに、原点を中心として LD₅₀ および潰瘍形成作用の同心円をえがくと、作用量と副作用量との関係が明らかとなり、臨床用量の推定に役立つ。

図より各タイプの代表的薬剤の特徴を見ると、フェニルブタゾンとインドメタシシは他の作用に比べ抗リウマチ作用が強いことがわかる。一方、メフェナム酸はむしろ鎮痛性が強い。さらに、塩基性消炎剤には抗リウマチ作用はほとんどなく、鎮痛性と弱い抗炎症性が認められるにすぎない。これらの効果は臨床的にもよく一致する。したがって、臨床的な使い分けにあたっては、1つのタイプの薬剤で効果がなかった場合は他のタイプの薬剤を選ぶべきである。なお、作用機序については、mediator との関連、その他数多くの報告があるが、省略する。

d) 薬効と Bioavailability

薬剤の臨床的效果に関するもう一つの大きな問題点は、bioavailability の問題である。“bioavailability (生体内利用率) は、薬物の効果は、標的臓器に到達した薬物の

図 3 非ステロイド抗炎症剤の薬理学的性質
(○有効量以下) (水島, 和田, 広瀬)

図 4 サリチル酸剤の投与量と血清サリチル酸濃度
(関節リウマチ患者, サリチル酸長期療法)

量により得られるので、投与された薬物量よりも実際に生体に吸収されて利用される薬物の量が重要であるという概念から設定された薬学的な index である”。また、一般に臓器内の薬物レベルは血中レベルと正の相関があるという Brodie の思想から、血中レベルをその尺度とする。特に、bioavailability は経口投与の際に問題になる。すなわち、経口投与の場合は消化管から吸収されるため、その吸収部位、吸収率、時間などによって吸収量は大きく変動する。また、同じ薬物であっても製剤形態によって非常に異なる。さらに、同じ剤型のものであっても個体差により、その吸収量、血中レベルは非常に異なる。図 4 は、種々のサリチル酸製剤を与えた際の患者のサリチル酸の血中レベルを示したもので、剤型により平均レベルが異なり、同一薬剤においても個体によって大きなバラツキがあり、しかも薬剤によっては平均レベルが 2 相性を示す。したがって、低レベルの患者では有効濃度 (関節リウマチでは 15~20mg%) に達しないので、他の薬剤に変えるべきであろう。

元来、薬物は非解離型の分子の形で膜を透過する。炎症巣では一般に

pH が下がるので、酸性の非ステロイド剤が効果的な原因の一つには吸収の問題があるとも考えられる。また、抗炎症剤は酵素阻害、種々の mediator に対する拮抗、合成阻害、酸化リン酸化のデカップリングや膜に対する作用など、種々の性質を有し、抗炎症作用の作用機序としては、あまりはっきりしない。なお、いずれの酸性剤も副作用として潰瘍形成作用を有するので、副作用発現率を低める条件と bioavailability を上げる条件とを考慮した製剤設計が期待される。

ii) 金療法とペニシラミン療法

炎症症状が強いときは金療法またはペニシラミン療

法が試みられる。金塩としては、次の化合物が利用される。

金塩は関節リウマチにのみ特異的に効果があり、血沈値も下がるが、長期連用すると効果がなくなる。その機序は不明であるが、金塩は蓄積作用があり、リンパ球に耐性ができるためとも考えられる。また、ペニシラミンもリウマチに効果があるが、副作用の点で限定される。いずれにしても、これらの薬物に関連した研究や、新しい誘導体についての研究も少なく、臨床治療法上の意義はあるが、新薬開発の方向としてはあまり期待できない。

iii) ステロイド療法

炎症に使われるステロイドは、コルチコステロイドおよびその作用を有する誘導体である。ステロイド剤を炎症やアレルギー疾患に使う場合、好ましい薬理作用としては、抗炎症作用のほかに、抗体産生抑制作用、リンパ球障害作用、血管収縮作用、気管支拡張作用などがあるが、抗体産生抑制作用には抗炎症に比べて相当多量が必要である。元来、ステロイドはホルモンとして、糖代謝をはじめ、代謝、生理に大きな影響を及ぼすので、その薬理作用を期待する場合、作用量を充分考える必要がある。ステロイド剤の特徴は、生体側のみ作用することであり、炎症の原因となる細菌や、抗原、抗体、あるいは mediator にも直接には作用しない。また、生体側への作用は、一口にいて組織の反応性を低下させるものである。

ステロイド剤の効果は、炎症やアレルギーの反応の型あるいは強さによってかなり異なる。たとえば、Ⅰ型アレルギーも非特異的炎症の初期の血管透過性亢進もあまり抑制しないが、Ⅱ型アレルギーや非特異的反応の持続遅延相に対しては強力な抑制作用を示し、Ⅳ型アレルギーおよび肉芽腫を伴う非特異的炎症には著効を示す。

ステロイド剤は、そのホルモン作用により、また他のホルモンとのバランスの問題により、多くのそしてしばしば重篤な副作用を有するので、全身的な投与は相当限定

され、最近では局所投与を目的とした新しいステロイド剤が次々に開発されている。その評価対象は、局所的効果（消炎）が高く、局所の副作用および全身的效果がないことである。評価方法は、動物による局所効果については、ネズミの耳にクロトン油をたらし、局所に炎症を起こして試験する Tonelli 法、またヒトでは血管収縮試験 (McKenzie 法) などによって行なわれる。全身作用は、動物では胸腺、副腎の萎縮を調べることによって、またヒトでは血中のコルチゾールを測定することによって評価する。局所用剤としては、局所から体内に吸収されて、いつまでも代謝されないで作用するものは不適である。フッ素の入ったデキサメサゾンなどは代謝が遅く、その意味で不適である。ベクロメサゾン-ジプロピオネートのように、吸収後速やかに分解するものが望ましい。アレルギー性鼻炎にスプレー剤として使用されているこの薬物は、体内で速やかにモノプロピオネートとなり、さらに分解されてベクロメサゾンになるが、このものはほとんど不活性である。このように、薬物の代謝、生体内運命を考慮した薬剤の開発に留意すべきであろう。

最近、ステロイドの効果は、細胞のレセプターを介して発現することが明らかにされた。Lippman らは、 ^3H -デキサメサゾンのリンパ芽球との特異的結合率を測定し（この結合はレセプターによるもので、結合率の高いことはレセプターが多いことを示す）、急性リンパ性白血

図 5 急性リンパ性白血病患者のリンパ芽球の ^3H -Dexamethasone 特異的結合 (Lippman ら)

ALL: 急性リンパ性白血病, NV: 正常者, SR: ステロイド療法後ステロイド抵抗性を得た症例, SS: ステロイド感性的症例

病の患者は正常人に比べて数倍もレセプターが多く、またステロイド療法後ステロイド抵抗性を得た患者は正常人と同様に低い、ステロイド感性の患者は非常に高い結合率を有することを証明した(図5)。また、個体発生に伴ってレセプターは変動し、肝臓のレセプターは出生を境にして増加し、逆に肺レセプターは出生後減少するといわれている。したがって、レセプターの数によりステロイドの効果が変わる。

3. 免疫と免疫抑制剤および免疫調節剤

1) 免疫抑制剤

前述のように、炎症、アレルギーともに刺激に対する生体の反応であり、免疫反応の過程に伴い自体に有害な症状として出現する。免疫反応の過程と免疫抑制剤の作用を簡単に図6に示した。抗原が体内に入るとマクロファージにとり込まれ、RNA 抗原結合体の型でメッセージ RNA として抗原情報がマクロファージと接する抗原感受性の小リンパ球に伝わる。この小リンパ球が抗原刺激により免疫母細胞 (immunoblast) となって、数日間細胞分裂を行ない、一定の数に増殖する。この場合、

流血抗体を産生するプラズマ細胞系と、細胞性免疫に関与する long lived 小リンパ球系があり、前者は後述する B-cell 系、後者は T-cell 系である。

免疫抑制剤は、免疫反応の過程のいずれかの段階において抗体産生を抑制するもので、生体の反応性を抑制するステロイド剤のほかには、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌抗生物質など、いわゆる抗癌剤と称せられる薬剤がある。これらはすべて細胞毒であり、副作用が強いので一般にはリウマチ治療には用いられないが、他の療法がすべて無効の場合に、白血球減少などの副作用に充分注意して使用すれば効果がある場合もある。リウマチ患者に対するサイクロホスファミドの二重盲検による有意な効果も報告されているが、副作用の点で有用性は疑問である。したがって、リウマチの治療に対しては免疫抑制剤は期待できない。

2) T-cell 機能と免疫

最近の免疫理論の進歩、特に T-cell の機能と、その免疫における重要な役割が解明されるにつれて、次に述べる免疫調節剤に対して大きな期待がよせられるようになった。T-cell とは、胸腺で活性化されたリンパ系細胞を意味し、骨髓を出た stem cell (厳密には T-pre-cursor cell) が胸腺に入り、thymosin などの胸腺ホルモンの影響により分化分裂して出てきた細胞 (thymosin activated cell) が、抗原刺激によって機能分化した T-cell となる。また、stem cell は、鳥類においてはファブリキウスのう (bursa Fabricii) を通って分化し、B-cell となる。哺乳動物におけるファブリキウスのうに相当する器官は、骨髓そのものか、脾臓ではないかと考えられている。B-cell は抗体産生細胞であり、ファブリキウスのうを切除したトリは免疫抗体が産生されない。B-cell の表面には IgG や抗原抗体複合体のレセプターが存在し、破傷風菌素やポリオウイルスなどの抗原は直接 B-cell に反応して抗体が産生されるが、異種赤血球やヒトの IgG などは T-cell の関与により B-cell が抗体を産生する。これに関与する T-cell は抗原の刺激を受けて分化し、suppressor T-cell あるいは helper T-cell として、前者は抗体産生を抑制し、後者は逆に亢進し、両者の働きにより抗体産生をコントロールする(図7)。また、T-cell には異種細胞を殺す killer cell などがある。

図 6 免疫反応の過程と免疫抑制剤の作用点
A: アルキル化剤, M: 代謝拮抗剤, S: ステロイド剤, L: ALS (抗リンパ球血清)


```

graph TD
    preT[pre T] --> NK[Natural killer cell  
(Tumor)]
    preT --> TLM[Thymosin, Thymus, Levamisol]
    TLM --> ALA[ALA, NTA]
    TLM --> Tcell[T-cell]
    TLM --> MLC[MLC { Effector  
Suppressor  
Helper }  
CML { Killer cell  
Amplifier cell }  
DTH]
    Tcell --> TL[Thymosin  
Levamisol]
    TL --> Tcell
    TL --> Helper[Helper]
    TL --> Suppressor[Suppressor]
    Helper --> Bcell[B-cell]
    Suppressor --> Helper
  
```

ALA : antilymphocyte antibody, NTA : natural thymocyte toxic antibody, MLC : mixed lymphocyte culture, CML : cell mediated lysis, DTH : delayed type hypersensitivity

図 8 ウイルスの感染と自己免疫病

T-cell の障害は抗リンパ球抗体や抗胸腺細胞血清などによって起こり、したがってこれらにより免疫が抑制される(図8)。また、ウイルスの感染などにより T-cell が傷害をうけると、 suppressor の機能が低下し、 IgG がふえたり、自己抗体ができたりして、自己免疫を呈する。NZB (New Zealand Black) マウスは生後5カ月くらいで自己の赤血球に対する抗体を生じ、溶血性貧血を示し、同時に皮膚移植拒否反応など、T-cell の機能に基づく反応も低下する。このような実験的な耐性(tolerance)の消失と、自己に対する耐性の消失と考えられる自己抗体の出現とが時期を同じくすることは、いずれも T-cell の機能低下に基づくものとして解釈できる。したがって、自己免疫疾患は suppressor T-cell 機能の低下に基づくものと考えられる。SLEでは自己抗体として抗核抗体が出現し、リウマチにおいては自己の血清成分である IgG に対する抗体と考えられるリウマチ因子(RF)が作られるが、その病因的意義は必ずしも明らかではない。

4) 免疫調節剤と T-cell 機能

化学と生物

た製品(Fraction V; 分子量 1,000~1,500 の12種の主要ペプチドのほか、約20種の少量のペプチドを含む)が小児の免疫欠損症の臨床研究に用いられて、好結果を得ており、さらにSLE、癌、リウマチへの応用も開始されるようである。

また、動物の駆虫剤として用いられていたレバミゾールは、この薬剤を使用した動物が感染症に対して抵抗性をもつことから、免疫系への影響が考えられ、種々の実験により免疫調節能が立証され、乳癌や、リウマチに対する臨床的研究も報告されている。

これらの免疫調節剤は T-cell の機能に影響を与えるものであるから、その作用は T-cell の関与している反応、たとえば遅延型アレルギー (DH) あるいは混合リンパ培養(mixed lymphocyte cell Culture;MLC)などの反応系における影響をみることによって調べることができる。また、DH は前述のように感作された T-cell により起こる反応であるから、T-cell の機能を高めることは DH の亢進につながると考えられ、その反応性はマクロファージ遊走阻止 (macrophage migration inhibition; MMI) やリンパ球変異 (lymphocyte transformation) などで測定される。

MLC MLC は、リンパ球 (T-cell) が異種細胞上の抗原を如何に認識して反応するかをみようとするもので、自己と認識しない細胞と混合すると、リンパ球は分裂を始める。この際、DNA が倍化するので、³H-thymidine のとり込みなどによりその度を調べることができ

る。また同時に、異種の細胞はこの T-cell の攻撃を受け、死滅する。

MMI モルモットを抗原で感作して DH を起こすようにしておき、その腹腔内の浮遊細胞を毛細管に入れて培養すると、細胞は毛細管の外部を遊走してくるが、感作に用いた抗原を培養に加えると、遊走が抑えられる。この遊走細胞はマクロファージであるが、抗原を加えることにより阻止を起こすのは、共存するリンパ球 (T-cell) が、抗原刺激により chemical mediator (lymphokine) として macrophage inhibitory factor(MIF) を出すためである。

リンパ球変異 また、T-cell は抗原に接触すると形態学的に芽細胞 (blast) 化する。これをリンパ球変異と呼び、その程度は ³H-thymidine を用いて調べることができる。DH を起こしにくい患者では blast 化が起こりにくい。

以上のような反応を用いることにより、検討する薬剤の免疫に対する作用を調べることができる。たとえば、正常リンパ球にコンカナバリンA(Con A)を加えてblast化させた場合、有糸分裂して増殖するが、これに正常リンパ球を加えて培養すると、T-cell の suppressor 機能が働いて増殖度は低下する。しかし、SLE 患者の T-リンパ球の場合は機能が低下しているので、増殖度は変わらない。ところが、thymosine やレバミゾールを加えておくとリンパ球機能がもどり、正常なものと同様に増殖度が低下する(図9)。

同じように、リンパ球に抗リンパ球抗体をかけて、リンパ球に障害を与え、その細胞を洗って、そこに thymosine やレバミゾールを作用させて、機能の回復を見る系が開発されてきた(図10)。

また、動物の系としても前述の NZB マウスや胸腺の

図 9
[S. Horowitz et al. (Science)]

図 10

ないヌードマウス、老齡マウスなど、免疫機能に欠損のあるものや、機能低下したものがあり、これらを用いて動物レベルにおける免疫機能への影響を調べることができる。

以上のことから免疫調節剤 (immuno-modulator) について次のようにまとめることができよう。

◦機構：T-cell 機能の制御，おそらくは suppressor T-cell への刺激

◦効果：非対症候的であり，抗炎症的でない

◦副作用：細胞毒薬物より弱い

◦化合物：Levamisole, Isoprinosine, Clotrimazol, Thymosine など

しかしながら，immuno-modulator の研究は日も浅く，まだ満足すべきものは見いだされていない。リウマチや自己免疫患者のみならず，癌の免疫療法にも非常な関心をよせられている現在，最も要望される医薬品と考えられ，一方複雑にして難解な生体の反応，免疫は日々の膨大な科学情報の蓄積にもかかわらず巨大な岩壁をそびえたたせている。

プロフィール

相菌 泰生 (Yasuo Aizono) 昭和13年10月22日生<略歴>昭和37年九州大学農学部農芸化学科卒業/同年醸造科学研究所吹田研究所勤務/40年九州大学農学部助手/42年精華女子短期大学講師/49年九州大学農学部助手，現在にいたる。この間，46年米国ニューヨーク市スローンキャタリング癌研究所内分泌科に留学<研究テーマと抱負>イネ種子糊粉層リパーゼの生化学的研究。また生体膜脂質による生体膜結合生体活性蛋白質の活性調節に興味を持っています<趣味>山登り，古典音楽鑑賞

有馬 泰紘 (Yasuhiko Arima) 昭和19年3月17日生<略歴>昭和42年東京大学農学部農芸化学科卒業/同年同大学大学院農芸化学専門課程(修士)入学/44年同博士課程入学/同年同課程中退，同大学植物栄養，肥料研究室助手，現在にいたる<研究テーマと抱負>植物の窒素吸収同化過程におけるグルタミンの役割，大豆窒素固定のエネルギー収支<趣味>ぼんやりしていること

蟹沢 恒好 (Tsuneyoshi Kanisawa) 昭和15年7月11日生<略歴>昭和39年京都大学農学部水産学科卒業/同年高砂香料工業(株)研究所勤務，現在にいたる<研究テーマと抱負>微生物，酵素を利用した香料物質の生産<趣味>テニス，スキー

熊谷 英彦 (Hidehiko Kumagai) 昭和15年10月30日生<略歴>昭和39年京都大学農学部農芸化学科卒業/44年同大学大学院農学研究科博士課程修了/同年同大学食糧科学研究所助手/52年同大学農学部食品工学科助教授，現在にいたる<研究テーマと抱負>酵素(特に微生物)の触媒能(触媒機構)を理解し，それを物質生産(食品関連の)に利用すること<趣味>スポーツ(草野球，草テニス)

桑原 保正 (Yasumasa Kuwahara) 昭和16年3月4日生<略歴>昭和39年京都大学農学部農芸化学科卒業/42年同大学大学院農学研究科博士課程中退/同年同大学農学部農薬研究施設助手/52年筑波大学応用生物化学系助教授，現在にいたる<研究テーマと抱負>生物現象の化学的な解明を行ない，その化学物質を中心とした生物学を展開させること。現在は主として貯穀害虫のフェロモン類を中心に扱っている<趣味>魚釣り，主として川や沼で日曜日にやっております

越野 正義 (Masayoshi Koshino) 昭和10年3月21日生<略歴>昭和32年北海道大学農学部農芸化学科卒業/同年農林省農業技術研究所化学部肥料化学科研究員/48年同科肥料分析法研究室室長，現在にいたる<研究テーマと抱負>肥料中の微量元素の動態，肥料成分の収支と環境における意義<趣味>テニス，スキ

ー，ただし次第にプレーヤーから批評家，評論家に変身中

下遠野邦忠 (Kunitada Shimotohno) 昭和19年11月19日生<略歴>昭和42年東北大学理学部化学科卒業/44年同大学大学院修士課程修了/47年北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了/同年国立遺伝学研究所分子遺伝部研究員，現在にいたる<研究テーマと抱負>高等生物の遺伝子の発現における調節機構(転写，翻訳のいずれでも)に興味があります<趣味>最近，和弓をはじめました

谷 吉樹 (Yoshiki Tani) 昭和16年1月31日生<略歴>昭和38年京都大学農学部農芸化学科卒業/40年同大学大学院農学研究科修士課程修了/41年同大学農学部助手/44年同助教授，現在にいたる<研究テーマと抱負>ビタミン B₆ の合成，メタノール利用など微生物の特徴を生かした応用的研究を進展させたい<趣味>土いじり

根元 茂 (Shigeru Nemoto) 大正5年1月1日生<略歴>昭和16年東京大学農学部農芸化学科卒業/同年合同酒精株式会社入社，東京研究所勤務/38年東京工場長/50年同社常務取締役，現在にいたる。農博<研究テーマと抱負>ヘヴィラムの発酵の理論的研究，殊に微生物生態，洋酒の洋菓子に対する利用方法の理論的研究<趣味>俳句，釣