

原 著

## 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

岳 中 耐 夫

熊本大学保健管理センター  
 熊本大学医学部第1内科  
 (主任：徳臣晴比古教授)

受付 昭和 55 年 12 月 3 日

IMMUNOLOGICAL STUDY ON THE BACKGROUND FACTORS OF  
 INTRACTABLE PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

Shinobu TAKENAKA\*

(Received for publication December 3, 1980)

Immunological studies were carried out on patients with intractable pulmonary tuberculosis to evaluate the background factors of intractability.

Twenty-one cases who failed to convert to bacilli negative by previous treatment and who had the F (far advanced cavitory) type of Gakken classification on chest X-ray film were designated as intractable pulmonary tuberculous patients. The controls were twenty-seven cases of tractable pulmonary tuberculosis with negative bacilli and BC (cases infiltrative) type of Gakken classification, and a group of healthy subjects. In comparison with the controls, the intractable pulmonary tuberculosis patients showed the following characteristics: (1) A depression of the delayed type hypersensitivity (DTH) reaction to dinitrochlorobenzene (DNCB), (2) A decrease in the number of monocytes and lymphocytes in peripheral blood, (3) A depression in the interaction between monocytes and lymphocytes, (4) A decrease in the number of T-lymphocytes and early T-lymphocytes, and (5) An increase in the number of IgG-FcR<sup>(+)</sup> T-lymphocytes. On the other hand, the number of B-lymphocytes and IgM-FcR<sup>(+)</sup> T-lymphocytes, immunoglobulin levels in peripheral blood, and DTH to PPD were similar to those of the controls. Monocyte functions were almost the same as in the controls with respect to phagocytosis, nitroblue tetrazolium (NBT) reduction test, and lysosomal enzyme levels.

These results suggest that non-specific immunity of intractable pulmonary tuberculosis patients is depressed in cell-mediated immunity, but not in humoral immunity.

## 緒 言

最近、肺結核症はリファンピシンをはじめとする種々の抗結核剤の開発により比較的短期間で治癒するようになってきた。しかしながら、これら優れた抗結核剤の投

与にもかわらず、排菌が持続し治癒しにくい、いわゆる難治性肺結核症が存在することもまた事実である。これらの症例の多くは広汎な硬化性空洞病変を有し、早晩すべての抗結核剤に完全耐性となり、化学療法を主体とする現在の治療法から見捨てられた状態となっている。

\* From the Health Administration Center, Kumamoto University and the First Department of Internal Medicine, Kumamoto University Medical School, 2-40-1, Kurokami, Kumamoto 860 Japan.

Table 1. Case Distribution of Pulmonary Tuberculosis

Classification by chest X-ray (GAKKEN)	No. of patients	Age in average	Male	Female
F	21	57.0(45-70)	14	7
BC	27	48.4(45-70)	20	7
E	6	43.4(22-70)	3	3

一般に感染症の治療は Host-parasite-drug interaction の立場から検討されるべきであるが、すでに有効な抗結核剤のないこれら難治性肺結核患者の治療においては、宿主の感染抵抗性を高めてやるのが重要な課題であろうと考えられる。そのためには難治性肺結核患者の感染抵抗性を免疫学的立場から明らかにすることが必要であるが、その系統的研究は少ないようである。

そこで今回、著者は基礎疾患がなく、かつ免疫抑制剤(リファンピシンを含む)の投与を受けていない難治性肺結核患者を対象として、難治化への要因ならびに治療上の指標を得ることを目的として、免疫機能を検討し、若干の知見を得たので報告する。

### 研究対象

当第1内科および関連病院に入院した肺結核患者54例を対象とした。性別は男37例、女17例で、平均年齢は51.1歳であった。学研分類ではF型21例、BC型27例、E型6例である(Table 1)。

難治性肺結核の定義づけには種々の問題があるが、今回はF型を呈するもので、かつ排菌が持続するものを難治性肺結核患者とし、非難治性肺結核患者(拡がり2以下で排菌のないBC型)ならびに健康成人と比較検討した。一部では血行性散布を来したE型についても検討した。70歳以上の高齢者ならびに基礎疾患を有する症例は対象より除外した。

### 研究方法

#### I. 遅延型皮膚反応

①PPD 皮膚反応: 一般診断用 PPD 液(日本ビーシー社製) 0.1 ml (0.5 µg/ml) を使用した。

②DNCB 反応: Dinitrochlorobenzene (以下 DNCB と略す) をアセトンに溶解し、20 mg/ml 溶液と 500 µg/ml 溶液を作製し、前者を感作液、後者をテスト液とした。まずテスト液 0.1 ml にて DNCB に感作されていないことを確認したのち感作液 0.1 ml を前腕中央部に滴下し、2週間後にテスト液にて遅延型皮膚反応を観察した<sup>1)</sup>。成績は発赤の全く認められないもの(-)、発赤のみ(+), 発赤と硬結(++)、水泡形成(≡), 大水疱または潰瘍形成(≡)と表示し、(++)以上のものを DNCB テスト陽性とした。

#### II. 免疫グロブリン

血清 IgG, IgA, IgM を測定した。測定は Partigen (Behring-Werke 社製品) を用いた一元免疫拡散法で行なった。

#### III. 末梢血リンパ球

##### ①リンパ球の分離法

肘静脈より採血した50単位ヘパリン加静脈血 10 ml を、コンレイ 400-フィコール溶液(比重1.083) 3 ml を入れた試験管に、静かに重層したのち、室温にて1,500回転30分間遠沈し、単核球を分離採取し、0.1 M の磷酸緩衝液(pH 7.35) にて3回洗浄して使用した<sup>2)</sup>。リンパ球(以下 Ly と略す)は約80%、単球(以下 M<sub>0</sub> と略す)約20%であり、トリパンブルー染色法による生存率は99%以上であった。

##### ②Tリンパ球測定法

Ly ならびに羊赤血球をおのおの  $5 \times 10^6$  個/ml,  $1 \times 10^8$  個/ml となるように浮遊させ、その 0.1 ml を等量試験管内で混合し、37°C, 15分間培養した。次いで1,000回転、5分間遠沈し、そのまま 0°C, 1時間放置したのち細胞を軽く再浮遊させその1滴を血球計算盤にとり顕微鏡下に観察した<sup>3)</sup>。4個以上の羊赤血球が付着しているものをTリンパ球(E-ロゼット形成細胞)(以下 T-Ly と略す)とし、200個の Ly に対する比率で表した。

##### ③Bリンパ球測定法

Ly を 0.1 M の磷酸緩衝液(pH 7.35) に  $5 \times 10^6$  個/ml に浮遊させたもの 0.1 ml と補体結合羊赤血球(EAC)(日本抗体工業株式会社) 0.1 ml とを試験管内で混合し、時折振盪しつつ 37°C, 1時間培養した。次いで室温にて1時間静置したのち、顕微鏡下で観察し、4個以上の羊赤血球を付着している Ly をBリンパ球(EAC-ロゼット形成細胞)(以下 B-Ly と略す)とした<sup>3)</sup>。

##### ④early Tリンパ球測定法

T-Ly 測定の過程で  $5 \times 10^6$  個/ml の Ly と  $1 \times 10^8$  個/ml の羊赤血球を混合し、培養5分後にその1滴を取りE-ロゼット形成細胞を顕微鏡下に観察し、early Tリンパ球(以下 early T-Ly と略す)とした。

⑤IgG-FcR<sup>(+)</sup> Tリンパ球および IgM-FcR<sup>(+)</sup> Tリンパ球測定法

まず、方法①および②に従ってE-ロゼット形成細胞を作製したのち、このE-ロゼット形成細胞をコンレイ

400-フィコール(比重1,110)にて分離,採取した。次いでLyに付着した羊赤血球をトリス塩化アンモニウム溶液にて溶血したのち,生理食塩水にて3回洗浄し,T-Lyを採取した。このT-Lyを $1 \times 10^5$ 個/mlとなるように非働化牛胎児血清(以下FCSと略す)に再浮遊させ,その0.1mlに $1 \times 10^6$ 個/mlのウサギ抗ニワトリ赤血球IgG抗体感作ニワトリ赤血球液(日本抗体工業株式会社)0.1mlを加え,37°C,60分間培養した。培養後顕微鏡下に観察し,ロゼット形成しているものをIgG-FcR<sup>(+)</sup>Tリンパ球(以下IgG-FcR<sup>(+)</sup>T-Lyと略す)とした<sup>4)</sup>。同様に,ウサギ抗ニワトリ赤血球IgM抗体感作ニワトリ赤血球(日本抗体工業株式会社)を加え,ロゼットを形成したものをIgM-FcR<sup>(+)</sup>Tリンパ球(以下IgM-FcR<sup>(+)</sup>T-Lyと略す)とした<sup>4)</sup>。

#### IV. 単球

##### ①単球の分離法

前述のコンレイ400-フィコール法(比重1,083)にて分離した単核球層を培養器(chamber slide, Labtek社)に入れ,恒温器(5% CO<sub>2</sub>, 37°C)にて2時間培養後上清を捨て,生理食塩水で3回強く洗浄し,培養器に付着した細胞を単球(以下M<sub>0</sub>と略す)として使用した。M<sub>0</sub>浮遊液は付着したM<sub>0</sub>に0.02% EDTAを含むmedium 199を,4°C,15分間作用させて再浮遊し,medium 199で3回洗浄した。この方法にて約90%のM<sub>0</sub>を採取した。

##### ②AS-D-chloroacetate-esterase 染色法

培養器に付着したM<sub>0</sub>を冷風にて急速に乾燥したのち,直ちにNaphthol AS-D-chloroacetate(Sigma)を基質とした溶液にて37°C,30分間培養し,酵素染色を行なった<sup>5)</sup>。

##### ③食食能測定法

M<sub>0</sub>浮遊液( $1 \times 10^5$ 個/ml)0.1mlにポリステリン溶液( $2 \times 10^6$ 個/ml)0.1mlとmedium 199,2mlを加え,5% CO<sub>2</sub>,37°Cの条件下にて1時間食食させたのち,塗抹標本を作製した。顕微鏡下に3個以上のポリステリンを食食しているものを陽性細胞とした。

##### ④NBT還元能の測定法

Nitroblue tetrazolium(以下NBTと略す)溶液0.1mlを単核球浮遊液( $1 \times 10^5$ 個/ml)0.1mlに混合し,培養器(Labtek)に入れ,37°C,20分間蒸発を防ぎながら培養した。培養終了後塗抹標本を作成し,黒色のNBT還元ホルマザンを認めたM<sub>0</sub>をNBT陽性細胞とした<sup>6)</sup>。

##### ⑤β-galactosidase 染色法

培養器に付着したM<sub>0</sub>を1.25%グルタルアルデヒドにて4分間固定し,5-bromo-4-chloro-3-indolyl-β-D-galactoside(Sigma)を基質として組織化学的に染色した<sup>7)</sup>。培養は37°C,18時間とした。

##### ⑥遊走能(MCR)測定法

Boyden変法として,nuclepore filter(500 CPR 01300, Nuclepore corp. Calif.)を使用する方法<sup>8)</sup>で行なった。すなわちM<sub>0</sub>を10% FCS加mediumに $5 \times 10^5$ 個/mlになるように浮遊し,その1mlをchamberの上室に入れた。chamberの下室には2%カゼインをmedium 199にて30倍に希釈(pH 7.3)した溶液約1mlを入れた。このchamberを恒温器にて90分間培養したのち,filter下面に完全に遊走したM<sub>0</sub>のみを数えた。遊走M<sub>0</sub>数は顕微鏡下(倍率400×)に5視野数えて算出した。遊走活性は,健康対照を100%とし,それに対する比率で表した。

#### V. M<sub>0</sub>・T-Ly 相互作用の測定法

M<sub>0</sub>は非働化FCSに $1 \times 10^5$ 個/mlとなるように浮遊させ,一方健康人T-Lyはneuraminidase galactose oxidase(Sigma)に37°C,30分間作用させたのち,medium 199にて3回洗浄し,非働化FCSに $2 \times 10^6$ 個/ml浮遊させた。次いでM<sub>0</sub>とT-Lyをおのおの0.1ml混合し,恒温器にて4時間培養し,M<sub>0</sub>とT-Lyのロゼット形成を顕微鏡下に観察した<sup>9)</sup>。M<sub>0</sub>200個を数えロゼット形成率を百分比で表した。

統計処理:成績は平均値±ISDで表し,P valueはstudent tテストを用いた。

## 成 績

### I. 遅延型皮膚反応について

ツベルクリン反応(以下ツ反応)とDNCB反応により検討した。ツ反応では難治性肺結核患者(F型で排菌持続するもの,以下F型と略す),非難治性肺結核患者(拡がり2以下のBC型で排菌のないもの,以下BC型と略す)間に差はなかつた。DNCB反応ではF型は76%が陰性であり,BC型の32%に比し,明らかに遅延型皮膚反応の低下(p<0.01)が認められた(Table 2)。

### II. 免疫グロブリン

血清IgG,IgA,IgMにつき検討した。F型でIgGがやや高値を示したがBC型あるいは正常人との間に有意差は認められなかつた。IgA,IgMについても有意差は認めなかつた(Table 3)。

### III. リンパ球系

末梢血中のLyの比率と実数をTable 4に示した。比率,実数とも健康人に比し,BC型,F型,E型の順に低値を示した。F型ではBC型に比し軽度低下の傾向にあつた。特にE群では各群に比し有意に低下していた(p<0.01)。

T-Ly:末梢血リンパ球数と同様に,比率,実数ともに健康人に比し,BC型,F型,E型の順に低値を示した。F型はBC型に比しT-Lyの実数が有意差をもつて減少しており(p<0.05),E型では比率,実数ともに,他の群に比し有意に減少していた(p<0.01)。

Table 2. Correlation of DNCB and Tuberculin Reaction to Classification by Chest X-ray in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Type	DNCB reaction		Tuberculin reaction	
	Negative	Positive	Negative	Positive
F	16 (76%)	5	3 (14%)	18
BC	8 (32%)	17	2 (8%)	24

Table 3. Serum Immunoglobulin Levels in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Type	No. of patients	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
F	18	1,702±231	361±58	141±91
BC	23	1,477±516	289±84	136±37
Healthy controls	59	1,530±479	282±10	162±13

(Mean±SD)

Table 4. Absolute Number and Percentage of Peripheral Blood Lymphocytes and T,B-Lymphocytes in patients with Pulmonary Tuberculosis

Type	No. of patients	Blood lymphocytes		T-lymphocytes		B-lymphocytes	
		Percentage	Absolute number (per mm <sup>3</sup> )	Percentage	Absolute number (per mm <sup>3</sup> )	Percentage	Absolute number (per mm <sup>3</sup> )
F	21	22.4±10.9	1,451±709	54.6±14.0	773±437	35.5±12.1	458±249
BC	24	30.0±10.8	1,743±652	58.4±10.3	1,189±556	30.6±9.6	613±234
E	6	13.2±9.7	752±273	48.5±14.8	530±230	28.5±10.3	214±98
Healthy controls	43	35.1±7.6	2,137±218	63.8±8.9	1,427±108	22.6±3.5	483±75

(Mean±SD)

B-Ly: F型およびBC型のB-Ly数は健康人に比し高値を示す傾向にあったが、有意差はなかった。F型とBC型との間にも有意差はなかった。E型では他の群に比し、明らかに低下していた ( $p<0.01$ )。

early T-Ly: F型ではBC型に比し減少しており ( $p<0.01$ )、健康人に比し有意の低下を示した ( $p<0.01$ ) (Table 5)。

IgG-FcR<sup>(+)</sup> T-Ly: 少数例の検討しか行ないえなかったが、F型ではBC型、健康人に比し、有意に高値を示していた ( $p<0.01$ )。BC型と健康人の間には差はなかった (Table 6)。

IgM-FcR<sup>(+)</sup> T-Ly: F型、BC型、健康人の間に差は認められなかった (Table 6)。

#### 小 括

難治性肺結核患者 (F型で排菌持続するもの) では遅延型皮膚反応の低下、T-Ly, early T-Lyの減少ならびにIgG-FcR<sup>(+)</sup> T-Lyの増加が認められた。

#### IV. 単球系

M<sub>0</sub>数: 健康人とBC型の間に差はなかったが、F型、E型では健康人よりM<sub>0</sub>数が低下していた。F型とBC

型の間ではF型で減少傾向 ( $0.05<p<0.1$ ) にあった。E型では各群に比し著明な減少を認めた ( $p<0.01$ ) (Table 7)。

末梢血 M<sub>0</sub> の turnover: 骨髄から末梢血中へ遊出したばかりの M<sub>0</sub> ほど Naphthol AS-D chloroacetate esterase 活性が高いことが知られている<sup>5)</sup>。したがって末梢血中に本酵素陽性 M<sub>0</sub> が高頻度に認められれば、末梢血 M<sub>0</sub> の turnover が高まっていることを示唆していることになる。結果は Table 7 のごとく、健康人、BC型、F型、E型の順に陽性細胞の増加を認めた。F型ではBC型に比し有意に高値を示し ( $p<0.01$ )、E型ではいずれの群に対しても著明な高値を示した ( $p<0.01$ )。

貪食能、NBT還元能、 $\beta$ -galactosidase 活性: 上述の Naphthol AS-D chloroacetate esterase 活性の結果からF型では M<sub>0</sub> の機能的未熟性がある可能性が示唆されたが、F型、BC型、健康人対照における M<sub>0</sub> の貪食能、NBT還元能、 $\beta$ -galactosidase 活性は3者ともに全く差を認めなかった (Table 8)。

MCR: 5 $\mu$  の nucleopore filter を使用しカゼインに対する MCR を測定したが、測定日より若干のばらつ

Table 5. Early T-Lymphocytes in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Type	No. of patients	Percentage of early T-lymphocytes among total T-Lymphocytes
F	15	27.6 ± 7.5
BC	18	39.0 ± 13.0
Healthy controls	14	41.5 ± 12.2

(Mean ± SD)

Table 6. Percentage of T-lymphocytes containing Fc-Receptors for IgG and IgM in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Type	No. of patients	IgG-FcR <sup>(+)</sup> T-lymphocytes	IgM-FcR <sup>(+)</sup> T-lymphocytes
F	8	19.4 ± 2.3	34.5 ± 4.5
BC	9	14.0 ± 2.2	36.3 ± 4.1
Healthy controls	6	13.3 ± 3.1	36.2 ± 2.1

(Mean ± SD)

Table 7. Absolute Number of Blood Monocytes and Percentage of Blood Monocytes Stained with Naphthol-AS-D-Chloroacetate-Esterase in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Type	No. of patients	Absolute number of blood monocytes (per mm <sup>3</sup> )	Percentage of blood monocytes stained with Naphthol-AS-D-chloroacetate-esterase
F	21	256 ± 143	36.6 ± 6.2
BC	27	346 ± 177	25.8 ± 13.5
E	6	127 ± 65	56.0 ± 11.7
Healthy controls	43	308 ± 72	22.8 ± 4.6

(Mean ± SD)

Table 8. Chemotactic Reaction, Phagocytosis, Lysosomal Enzyme Activity and NBT Reduction of Blood Monocytes in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Type	No. of patients	Percentage of MCR for controls	Percentage of blood monocytes phagocytosed polystyrene	Percentage of blood monocyte stained with $\beta$ -galactosidase	Percentage of NBT-positive monocytes
F	13	158.5 ± 42.1	81.4 ± 12.2	36.1 ± 6.8	24.7 ± 5.1
BC	23	237.4 ± 78.6	86.5 ± 15.1	31.8 ± 8.3	21.9 ± 7.5
Healthy controls		100	80.2 ± 17.4 (n=15)	35.2 ± 4.7 (n=21)	26.8 ± 4.3 (n=21)

(Mean ± SD)

Table 9. Interaction of T-Lymphocytes and Blood Monocytes in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Type	No. of patients	Percentage of rosetting monocytes with T-lymphocytes
F	17	14.3 ± 4.9
BC	13	18.3 ± 3.2
Healthy controls	13	22.1 ± 5.3

(Mean ± SD)

きがみられたので、健康人対照の MCR を 100% とし、それに対する比率で検討した。F 型、BC 型では健康人に比し有意に遊走能の亢進が認められた ( $p < 0.01$ )。ただし F 型と BC 型で比較すると F 型では BC 型に比し有意に低下していた ( $p < 0.01$ ) (Table 8)。

$M_0$ ・T-Ly 相互作用:  $M_0$  と T-Ly とのロゼット形成率で測定した。成績は Table 9 のごとく F 型では BC 型に比し低値を示した ( $0.02 < p < 0.05$ )。また F 型は健康人に比し著明な低下が認められた ( $p < 0.01$ )。

#### 小 括

$M_0$  系においては、難治性肺結核患者では血中  $M_0$  数の減少傾向が認められ、かつ AS-D chloroacetate esterase 活性で判定した場合、末梢血  $M_0$  の turnover が亢進していることが示唆された。しかしながら  $M_0$  の機能検査では遊走能、貪食能、NBT 還元能、ライソゾーム酵素活性とも正常健康人と大差なく、 $M_0$  の機能はいずれも正常に保たれていると考えられた。

### 考 案

宿主の結核感染防御機構の主役は T リンパ球 (T-Ly) とマクロファージ ( $M\phi$ ) を中心とする細胞性免疫が担っていることは、Mackness 一派の基礎的研究以来<sup>10)</sup>、多くの学者により明らかにされてきた事実である。一方臨床的にも、これら細胞性免疫の機能低下が存在する宿主、すなわち compromised host では、結核に罹患しやすく、かつ重症化することは、すでによく知られている<sup>11)</sup>。これらの事実は、基礎疾患を伴わず難治化した肺結核患者においても、T-Ly と  $M\phi$  の機能、すなわち細胞性免疫の機能に何らかの障害が存在することを示唆していると考えられる。

今回著者が検討した症例においては、難治性肺結核患者 (F 型で持続排菌するもの) では、BC 型で排菌のない非難治性肺結核患者に比し、DNGB 反応の低下、T-Ly および early T-Ly の減少、IgG-FcR<sup>(+)</sup> T-Ly の増加を認め、また末梢血中の単球 ( $M_0$ ) の数の減少、遊走能の低下、更に  $M_0$  と T-Ly の相互作用の低下を認めた。一方免疫グロブリン、IgM-FcR<sup>(+)</sup> T-Ly および  $M_0$  の貪食能、NBT 還元能、 $\beta$ -galactosidase 活性には差は認めなかつた。

ツ反応は重症肺結核患者ではしばしば positive anergy となることが知られているが、今回の研究対象とした難治性肺結核患者のツ反応は多くの症例で陽性であり、対照の非難治性肺結核患者 (BC 型) と差はなかつた。しかしながら、宿主にとって未知な抗原である DNGB に対する遅延型皮膚反応は、難治性肺結核患者の 70% 以上に低下がみられた。DNGB 反応の低下は必ずしも結核に特異的な細胞性免疫の機能低下を示してはいないが、少なくとも難治性肺結核患者の多くは、何らかの細胞性免

疫の機能低下状態にあるといえよう。

上述の難治性肺結核患者にみられた遅延型皮膚反応の低下は、末梢血中の T-Ly および early T-Ly の減少と関連しているものと思われる。T-Ly、ことに early T-Ly の増減は遅延型皮膚反応の成立と関連しており、抗原に対し遅延型皮膚反応が成立すると early T-Ly が増加し、成立しない場合は early T-Ly の増加が認められないとされている<sup>12)13)</sup>。人 T-Ly のサブセットである IgG-FcR<sup>(+)</sup> T-Ly と IgM-FcR<sup>(+)</sup> T-Ly の機能面については十分に解明されていない現在、IgG-FcR<sup>(+)</sup> T-Ly を suppressor あるいは killer cell, IgM-FcR<sup>(+)</sup> T-Ly を helper cell と短絡して考えるのは危険であるが<sup>14)</sup>、難治性肺結核患者で IgG-FcR<sup>(+)</sup> T-Ly の増加を認めたことは興味ある事実であり、今後症例を増して検討し、その臨床的意義を解明する必要がある。

$M_0$  が末梢血から組織内に遊走すると  $M\phi$  と呼ばれるが、この  $M\phi$  は effector cell として病巣へ遊走し、結核菌を貪食するがこの  $M\phi$  は活性化した T-Ly が産生する lymphokines により機能的に活性化されると結核菌を殺菌し、消化する能力を有するようになる<sup>15)</sup>。 $M\phi$  の抗結核菌作用には 2 つの要素、すなわち①病巣に集積する  $M\phi$  の数量と、②個々の  $M\phi$  の機能亢進状態が重要であることが実験的結核症で解明されているが<sup>16)17)</sup>、臨床的には病巣へ集積する  $M\phi$  の数量的問題に関しては末梢血中の  $M_0$  数、turnover、遊走能からある程度推測することが可能であろう。今回の著者の実験成績は、難治性肺結核患者では非難治性肺結核患者に比し末梢血  $M_0$  の数は減少し、turnover は亢進し、その遊走能は健康人対照よりむしろ亢進していた。これらの現象は  $M_0$  の病巣への消費が顕著であると思われる E 型でより著明であつた。したがって、難治性肺結核患者では血中  $M_0$  が病巣内へ盛んに遊走し、病巣で消費される結果  $M_0$  の数の減少を来しているといえよう。

一方、 $M_0$  の機能に関しては貪食、殺菌、消化に関与する各因子について検討したが<sup>18)19)</sup>、難治性肺結核患者の  $M_0$  の機能は非難治性肺結核患者および健康人のそれと大差はなかつた。このことは、 $M\phi$  の活性化は主として病巣局所の local immunity が主役をなすとの Dannenberg らの見解<sup>20)</sup> と一致する。 $M_0$ - $M\phi$  と T-Ly の相互作用は抗原情報の提供およびそれに引き続き起こる T-Ly の blast 化など細胞性免疫機構の重要な一面を担っている。Fan ら<sup>9)</sup> は neuraminidase galactose oxidase 処理人 T-Ly と  $M_0$  のロゼット形成作用は特異抗原で感作された T-Ly と  $M_0$  のロゼット形成と全く同じ意義を有するとしている。またこの場合、組織適合性は越えるが、その相互作用は Ia 抗原と関連があることも知られている<sup>21)22)</sup>。もしこれらの報告が事実であるとすれば、難治性肺結核患者にみられた T-Ly と  $M_0$  の相互

作用の低下は細胞性免疫の機能低下の一面を示唆しているといえよう。

以上述べてきたように、難治性肺結核患者では、非難治性肺結核患者あるいは健康人対照に比し、細胞性免疫の機能低下が存在することを明らかにした。これらの知見は肺結核の悪化における宿主側の要因解析の指標としても用いることができよう。しかしながら今回の研究において2~3の問題点があるのもまた事実である。その第1は対象とした難治性肺結核患者の年齢が対照とした非難治性肺結核患者に比しやや高かったことである。加齢とともに細胞性免疫能の低下がみられることはよく知られた事実である<sup>23)</sup>。その第2は一断面のみを把えているにすぎないことであり、第3に必ずしも結核に特異的な免疫現象をみていないことである。これら今後更に検討されねばならない問題点はあるにしても、基礎疾患がなく難治化した肺結核患者において結核感染防御の主役をなす細胞性免疫能の低下が存在するという事実は、これら患者の治療上極めて重要な知見と思われる。すでに述べたごとく、これらの患者の多くはすべての抗結核剤に耐性であり、すでに化学療法の適応はない。したがって、これらの患者の治療にあつては、細胞性免疫能を高めるような何らかの処置、例えば免疫賦活剤の投与などが考慮されるべきであろう。現在盛んに開発されている免疫賦活剤のなかから、安全でかつ有効なものが出現することが期待される。

## 結 論

難治性肺結核患者 (F型で持続排菌のあるもの) の感染抵抗性ならびに難治化の要因を知る目的で、非難治性肺結核患者 (BC型で排菌のないもの) ならびに健康人を対照として臨床免疫学的解析を行ない、以下の結論を得た。

1. 難治性肺結核患者では DNCB に対する遅延型皮膚反応の低下が認められた。
  2. リンパ球系では T-Ly および early T-Ly の減少, IgG-FcR<sup>(+)</sup> T-Ly の増加など主として T-Ly 系に異常が認められたのに比し, B-Ly 系には異常を認めなかった。
  3. 単球系では末梢血中の M<sub>0</sub> 数の減少が認められ, M<sub>0</sub> の turnover が亢進していたことから, M<sub>0</sub> の病巣への消費が著しいことがわかった。一方 M<sub>0</sub> の食食, 殺菌, 消化に関与する機能は対照と大差なく正常に保たれていた。
  4. T-Ly と M<sub>0</sub> のロゼット形成能を指標として T-Ly と M<sub>0</sub> の相互作用を検討した結果, 難治性肺結核患者では機能の低下が存在することがわかった。
  5. 免疫グロブリン値には差はなかった。
- 以上の結果より, 基礎疾患がなく難治化した肺結核患

者において, 結核免疫機構の主体をなす細胞性免疫の機能低下があることを知りえた。

本論文の要旨は第51回, 52回, 53回および54回の日本結核病学会総会で報告した。

稿を終るにあたり, 御指導と御校閲を賜りました徳臣晴比古教授, 御援助, 御助言下さいました志摩清博博士, 安藤正幸助教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Brown, R.S. et al.: Hodgkin's disease: Immunologic, clinical, and histologic features of 50 untreated patients, *Ann. Intern. Med.*, 67:291, 1967.
- 2) 辻 公美: 比重遠沈法によるリンパ球の分離 (Conray 400-Ficoll 法). 免疫実験操作法, 1: 265, 1971.
- 3) 矢田純一・橋 武彦: ヒトリンパ球 subpopulation の分別—ヒツジ赤血球結合性リンパ球と補体結合性リンパ球の証明法, 免疫実験操作法, 473, 1972.
- 4) Moretta, L. et al.: Functional analysis of two human T-cell subpopulations: Help and suppression of B-cell responses by T-cells bearing receptors for IgM or IgG, *J. Exp. Med.*, 146:184, 1977.
- 5) Meuret, G. et al.: Kinetics of human monocytopoiesis, *Blood*, 44:801, 1974.
- 6) Fikrig, S.M. and Smithwick, E.M.: Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils, *Lancet*, 532, 1968.
- 7) Pearson, B. et al.: A comparative study of a series of new indolyl compounds to localize  $\beta$ -galactosidase in tissues, *Laboratory investigation*, 12:1249, 1963.
- 8) 上田啓司他: マクロファージ Chemotaxis の In vitro 測定法, 免疫実験操作法, 1207, 1973.
- 9) Fan, P.T. et al.: Human monocyte-lymphocyte interaction: A new technique, *J. Immunol.*, 119: 156, 1977.
- 10) Mackaness, G.B.: Resistance to Intracellular infection, *J. Infect. Dis.*, 123:439, 1971.
- 11) Harris, H.W.: page 360, in *Infections in the abnormal host.* (Grieco, M.H. ed.), Yorke Medical Books, 1980.
- 12) Felsburg, P.J. et al.: The active E rosette test: Correlation with delayed cutaneous hypersensitivity, *J. Immunol.*, 116:1110, 1976.
- 13) Sengar, D.P.S. et al.: Active T and EA-rosette-forming cells in human cadaver renal allograft recipients, *Clin. Exp. Immunol.*, 35:236, 1979.
- 14) 内山 卓他: ヒトT細胞サブセット (T $\gamma$ , T $\mu$ ) の検出法とその機能, *日本臨床*, 36: 1025, 1978.
- 15) Mackaness, G.B.: The immunology of antituberculous immunity, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 97:337, 1968.
- 16) Ando, M. et al.: Macrophage accumulation, division, maturation and digestive and microbicidal capacities in tuberculous lesions. II. Rate at which mononuclear cells enter and divide in primary BCG lesions and those of reinfection, *J. Immunol.*,

- 109:8, 1972.
- 17) Dannenberg, A.M., Jr. et al.: Macrophage accumulation, division, maturation and digestive and microbicidal capacities in tuberculous lesions. III. The turnover of macrophages and its relation to their activation and antimicrobial immunity in primary BCG lesions and those of reinfection, *J. Immunol.*, 1109, 1972.
  - 18) Shima, K. et al.: Macrophage accumulation, division, maturation, and digestive and microbicidal capacities in tuberculous lesions. I. Studies involving their incorporation of tritiated thymidine and their content of lysosomal enzymes and bacilli, *Amer. J. Path.*, 67:159, 1972.
  - 19) Johnston, R.B. et al.: The role of superoxide anion generation in phagocytic bactericidal activity. Studies with normal and chronic granulomatous disease leukocytes, *J. Clin. Invest.*, 55:1357, 1975.
  - 20) Dannenberg, A.M., Jr.: Cellular hypersensitivity and cellular immunity in the pathogenesis of tuberculosis: Specificity, systemic and local nature, and associated macrophage enzymes, *Bact. Rev.*, 32:85, 1968.
  - 21) Rosenthal, A.S. et al.: Macrophage-lymphocyte interaction and antigen recognition, *Fed. Proc.*, 34: 1743, 1975.
  - 22) Greinder, D.K. and Rosenthal, A.S.: The requirement for macrophage lymphocyte interaction in T lymphocyte proliferation induced by generation of aldehydes on cell membranes, *J. Immunol.*, 115: 932, 1975.
  - 23) Kishimoto, S. et al.: Age-related changes in the subsets and functions of human T lymphocytes, *J. Immunol.*, 121:1773, 1978.