

第58回総会シンポジウム

ツベルクリン反応の臨床的意義

座長 泉

孝 英

京都大学結核胸部疾患研究所内科第二

受付 昭和58年7月22日

The 58th Annual Meeting Symposium

CLINICAL APPLICATIONS OF THE TUBERCULIN SKIN TEST

Chairman: Takateru IZUMI*

Symposists:

1. Analysis of Tuberculin Hypersensitivity at the Cellular Level: Izuo TSUYUGUCHI, Osaka Prefectural Habikino Hospital.
2. Clinical Studies of Tuberculous Patients with Negative PPDs Skin Test and Tuberculin Skin Test of Patients with Atypical Mycobacteriosis: Takuya KURASAWA, 1st Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University.
3. Cell-mediated Immunity and Tuberculin Skin Test in Patients with Bacterial, Viral and Mycoplasma Pneumonia: Yoji SUZUYAMA, 2nd Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine.
4. Epithelioid Cell Granuloma Formation and Negative Conversion of Tuberculin Skin Test in Sarcoidosis: Sonoko NAGAI, 2nd Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University.
5. Studies on Cutaneous Anergy to Tuberculin Skin Reaction in Patients with Malignant Lymphoma: Katsutoshi TAKADA, 2nd Department of Internal Medicine, Nagoya City University School of Medicine.
6. Diagnostic Value of Tuberculin Skin Test as a Parameter of Cellular Immunocompetence in Cancer Patients: Saburo SONE, 3rd Department of Internal Medicine, University of Tokushima School of Medicine.

The tuberculin skin test is a technique in Japan for detecting the presence of infection with tubercle bacilli. As a means for selecting subjects for BCG vaccination, this technique has been used widespread through its legal requirement by the Tuberculosis Control Law. Recently and especially on the clinical level, the use of this test has been increasing as a mean of differential diagnosis between tuberculosis and other diseases. The fact that in Japan over 80% of adults present a positive tuberculin reaction is also useful in order to determine cellular immunity function. In the light of this situation, we held a discussion at this symposium on the mechanism

* 2nd Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, 55 Shogoin-Kawaramachi, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 606 Japan.

of tuberculin hypersensitivity, and the tuberculin negative conversion reaction and its mechanisms as observed in various diseases.

Dr. Tsuyuguchi reported on the mechanisms of the tuberculin reaction. He outlined from his own data through the following stages: activation by PPD of the specific sensitized T cell mediated by the macrophage, release of soluble factors from the activated T cell, activation of the macrophage by the effects of the soluble factor, and cellular infiltration with lymphocytes, monocytes, neutrophils as a positive tuberculin skin test.

Dr. Kurasawa reported on the problem of tuberculosis patients who have a negative tuberculin reaction and the tuberculin sensitivity of the atypical mycobacteriosis patients. Among tuberculosis patients with negative tuberculin test, there were several cases complicated with diseases such as diabetes mellitus and malignant tumors. However, the prognosis of the tuberculosis and the response to chemotherapy were similar to those of positive reactors. For the diagnosis of atypical mycobacteriosis, a problem exists concerning the use of PPD derived from *Mycobacterium tuberculosis*, and the necessity of specific tuberculins for each type of mycobacterium was thus stressed.

Suggested causes of negative conversion of tuberculin reactions among patients with various diseases are as follows:

1. As immune effector cells are all accumulated at lesions, they do not accumulate at the tuberculin injected site.
2. Due to an overall increase in the density of the chemotactic factor, cell do not accumulate even in the presence of localized production of chemotactic factor.
3. Influence of suppressor cells, monocyte or T cell, and/or the humoral suppressive factor.

Dr. Suzuyama reported on the cellular immunity function and tuberculin reaction in cases of bacterial pneumonia, viral pneumonia, and mycoplasma pneumonia, and 40–43% of patients were recognized as having a negative converted tuberculin reaction, but it was concluded that several mechanisms were responsible for this.

Dr. Nagai indicated that negative tuberculin reactions were a phenomenon which is observed in parallel with epithelioid cell granuloma formation. The mechanisms of tuberculin negative reaction were considered from the perspectives of cellular and humoral factors' level. It was concluded that the various factors which result in a negative tuberculin test are at the same time linked to the variety of clinical pictures, various kinds of immunological abnormal findings, and the varieties of prognosis in sarcoidosis.

Dr. Takada reported on tuberculin anergy in cases of malignant lymphoma. About two thirds of cases studied revealed a negative tuberculin reaction. However, it was concluded that the cause of this fact rests not only with lymphocytes, but also with various other factors.

Dr. Sone reported on tuberculin anergy in lung cancer patients. He stated that anergy was related to the progress of cancer and the patient's general physical condition, and that survival rates were higher for positive tuberculin reaction patients as compared to negative tuberculin reaction patients in adenocarcinoma and small cell carcinoma. He concluded that the negative tuberculin reaction mechanism in cancer are, as in the other diseases, complex.

ツベルクリン反応（結核菌に感染したヒトが結核菌由来の蛋白様物質に対して示す遅延型反応）は、1907年（明治40）Pirquetによって報告されて以来、80年近い長い歴史を有する世界で最も広く行なわれている皮膚反応である。因みに、我国では、結核検診のレベル

だけでも年間650万人（昭和56年厚生省資料）にツベルクリン反応が実施されている。

現在、我国でツベルクリン反応は、

1. 結核菌感染の有無の検知, 特に BCG 接種対象の選択と BCG の効果判定

表1 各種肺疾患におけるツベルクリン反応陽性率
(自験例)

	陽性者数/被検者数	陽性率(%)
健常人	55/67	82.1
肺結核*1	56/56	100
粟粒結核	5/6	83.3
肺門リンパ節結核	7/7	100
肺癌*2 病期 I	21/26	80.0
II	36/50	72.0
III	11/13	84.6
IV	5/14	35.7
計	73/103	70.9
肺胞上皮癌	4/7	57.1
転移性肺癌	5/6	83.3
サルコイドーシス 病期 I	102/302	33.8
II	34/99	34.3
III	4/18	22.2
計	140/419	33.4
治癒期	94/141	66.7
過敏性肺臓炎	0/12	0
慢性ペリリウム肺	0/9	0
特発性間質性肺炎	20/38	52.6
膠原病性間質性肺炎	5/22	22.7
珪肺	46/71	64.8
びまん性汎細気管支炎	9/20	45.0
肺胞蛋白症	3/6	50.0
悪性リンパ腫	1/8	12.5

*1 粟粒結核を含まず

*2 肺胞上皮癌を含まず

2. 結核と他疾患との鑑別

3. 細胞性免疫機能の判定

のいずれかを目的として行なわれている。

我国では、Pirquetの報告後直ちに、同年に、柴山五郎作、本莊謙三郎によってツベルクリン反応の追試が行なわれている。ツベルクリン反応の当初、大正期～昭和初期の目的とするところは、結核初感染の認知と集団における結核浸淫度の疫学的検討を主とするものであった。その後、昭和初期から個人的レベルで研究が開始されたBCG接種が昭和13(1938)年発足した日本学術振興会第8小(結核予防)委員会によって国家レベルの問題として取り上げられ、更に、昭和26(1951)年の結核予防法によって法的、強制的に行なわれるようになるに至って、ツベルクリン反応は、BCG接種の対象選択とBCGの効果判定の立場から全国レベルで広く行なわれるようになった。

しかし、今日、多くの医療機関で行なわれているツベルクリン反応は、上述の2、結核と他疾患の鑑別、あるいは3、細胞性免疫機能の判定を目的としたもの

である。

各種呼吸器疾患におけるツベルクリン反応陽性率に関する自験成績を表1に示した。ツベルクリン反応はサルコイドーシスのBHLと肺門リンパ節結核の鑑別に有用である。その根拠となるのは、サルコイドーシスでは、症例の2/3はPPD 0.05 μ gに対して陰性反応を示し、陽性者の反応もさほど強いものではない。一方、リンパ節結核は例外なくツベルクリン反応強陽性を示すことである。また、肺野にびまん性粟粒影の認められた場合、ツベルクリン反応陰性所見は粟粒結核よりも過敏性肺臓炎をより強く疑う根拠となる。肺野の腫瘤様陰影でツベルクリン反応陰性なれば結核腫は否定され、肺癌などの可能性を考えて検索をすすめなければならない。

ツベルクリン反応を、細胞性免疫機能の判定手段として我国で用いることができるのは過去の結核の高い感染、BCG接種の強力な普及によって、成人の80%以上がツベルクリン反応陽性を示すためである。将来、BCG接種が廃止されたような場合には、当然のことと

表2 日本結核病学会総会におけるツベルクリンアレルギーに関する代表的報告

第9回(昭和6)	宿題報告	結核アレルギー	今村 荒男 (阪大肺癆科)
	宿題報告	ツベルクリンアレルギーと肋膜炎	小林 義男 (海軍軍医学校)
第19回(昭和16)	宿題報告	ツベルクリンおよび結核アレルギーの検討	戸田 忠雄 (九大細菌)
第30回(昭和30)	特別講演	ツベルクリン活性因子とその応用に関する研究	戸田 忠雄 (九大細菌)
第39回(昭和39)	シンポジウム	精製ツベルクリンに関する諸問題	座長 柳沢 謙 (予 研) 演者 山村 雄一 (阪 大) 染谷 四郎 (公 衛 院) 岡田 博 (名 大) 室橋 豊穂 (予 研)
第49回(昭和49)	今村賞受賞 記念講演	ツベルクリン反応発現の機序に関する一連の研究	橋本達一郎 (予 研)
第58回(昭和58)	シンポジウム	ツベルクリン反応の臨床的意義	座長 泉 孝英 (京大胸部研) 演者 露口 泉夫 (府立羽曳野) 倉沢 卓也 (京大胸部研) 鈴山 洋司 (長 崎 大) 長井 苑子 (京大胸部研) 高田 勝利 (名 市 大) 曾根 三郎 (徳 島 大)

して意義を失うことになるであろう。

日本結核病学会総会におけるツベルクリン反応に関する代表的報告を表2に示した。ツベルクリン反応の臨床的意義の解明、ツベルクリン抗原探索への試み、ツベルクリン反応の機序の解明へと歴史の変遷を辿ることができる。

本シンポジウムは、今日におけるツベルクリン反応の臨床応用の状況から、課題をツベルクリン反応の成

立機序に関する *current concept* とツベルクリン反応陰性化を来す疾患とその機序という臨床的レベルに限定して講演を6人の演者に依頼した。

ツベルクリン反応は長い歴史を持つ皮膚反応でありながら、その詳細に関しては、不明の点が少ない。また、個々の疾患における陰性化の機序解明は極めて難題であることは、本シンポジウム企画時より予想されていたことである。今後の研究の進展を期待したい。

1. ツベルクリン反応の成立機序

大阪府立羽曳野病院 露 口 泉 夫

ツベルクリン皮膚反応は、ツベルクリン蛋白 PPD を皮内に注射し、約2日後に、肉眼的には注射局所の発赤、腫脹として観察され、また組織学的には、毛細管の拡張ないし血行の停止によるうっ血、リンパ球や単球、および多核白血球をはじめとする種々の細胞浸潤、また浮腫や出血像もみられるといった、極めて多彩な像を呈するものである。

よく知られているように、このツベルクリン反応は結核菌感染の、またその結果としての抗結核菌免疫が成立していることの証左とされている。ツベルクリン反応は、他方、ヒトにおける遅延型過敏反応の原型とされてきた。反応において血清抗体の直接的な関与はなく、細胞成分により、その反応が未感作の正常個体に受身移入しうることは、1945年、Chaseにより報告

された事実である。他方、*in vitro* における抗原刺激によるリンパ球の分裂幼若化反応が、この *in vivo* での遅延型皮膚反応をよく反映しているといわれる。そこで、これら *in vitro* での反応の解析をも含めて、どのような細胞が反応に関与し、ツベルクリン反応を成立させているのか、したがってまた、陰性反応、アレルギーはどのような場合にもたらされるのか、といった点に関して我々の得た成績を中心に考察を行なった。

1. Tリンパ球の関与

ツベルクリン反応が、結核菌で感作された動物のリンパ節細胞により、正常動物に受身移入しうることは、Chaseにより1945年に報告されている。我々はモルモットを用いた実験系で、リンパ節細胞中のTリン

表1 PPD刺激による auto-RFC の出現 (%)

末梢血リンパ球	
ツベルクリン反応陰性 (症例数=7)	0.4±0.2
ツベルクリン反応陽性 (症例数=11)	6.5±1.0
結核性胸膜炎	
胸水リンパ球 (症例数=6)	19.8±4.2

パ球に感作能があることをみたり。Bリンパ球では受身感作はできなかつた。即ち、Metaxasらが報告している local passive transfer の方法を用いて、結核菌感作動物の局所リンパ節細胞とツベルクリン PPD を正常動物の皮内に注射することにより、ツベルクリン反応が受身感作しうるが、この場合に、モルモットの Tリンパ球は、ウサギ赤血球とロゼット形成能があることを利用して Tリンパ球および non Tリンパ球分画に分けて行なったところ、ツベルクリン反応の受身移入はウサギ赤血球とロゼットをつくる Tリンパ球によってのみ可能であった。

PPD に反応性の細胞は Tリンパ球に属することは、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* での、抗原 PPD 刺激による分裂幼若化反応の系でも観察された。即ちヒトの場合、ヒツジ赤血球とロゼット形成性の Tリンパ球を PPD で刺激した場合にのみ、リンパ球の強い分裂幼若化反応がみられたが、non T 分画では観察されなかつた。

ツベルクリン反応陽性のヒトでは、実際に PPD に反応しうる Tリンパ球が増加していることは、我々の自己赤血球によるロゼット形成法によって確かめられた²⁾。一般に、何らかの刺激により活性化された Tリンパ球は、その表面に、免疫学的方法で検出しうるいくつかの性質を表出してくる。IgG の Fc 部分に対するレセプターをもつ T_H細胞、抗 Tac モノクロナール抗体で検出しうる Tac 陽性細胞がある。また、ヒトの自己の赤血球と結合し、ロゼットを形成してくる、いわゆる auto-RFC も活性化 Tリンパ球に属することを、我々は既に報告した。ツベルクリン反応陽性者の末梢血リンパ球を PPD で刺激すると、この auto-RFC が約10倍に増加するのに対し、結核菌未感染のツベルクリン反応陰性者では、殆んど PPD 刺激による増加はみられなかつた (表1)。

2. マクロファージの関与

ツベルクリン遅延型過敏反応は、細胞性免疫の *in vivo* における代表的な表現型であり、最終的にはマクロフ

ァージの活性化を主体とする反応である。このマクロファージの活性化は、ツベルクリン蛋白と結核菌感作 Tリンパ球との反応により、あるいはそれに引続く非特異的な Tリンパ球の活性化を介して放出されるところの種々のリンホカインと総称される可溶性因子により、もたらされる反応である。

一方、結核菌感作個体にツベルクリン PPD が投与された場合に、最初に起こる反応として Tリンパ球の分裂幼若化現象がみられることは *in vitro* における解析を通じて明らかにされている。この抗原 PPD による感作 Tリンパ球の分裂幼若化反応に際して、その抗原情報が特異的 Tリンパ球にもたらされるためには、マクロファージ系細胞の仲介が必要である。末梢血中では、単球がこれに相当し、adherent cell, accessory cell とも呼ばれている。ツベルクリン反応陽性者の末梢血リンパ球は、上述のように、*in vitro* で PPD で刺激すると分裂幼若化反応を示すが、この系から、プラスチックに附着性の細胞を徹底的に除去すると反応はみられなくなり、そこへ再び附着性の細胞を加えると反応の回復がみられる。この加える附着性細胞をあらかじめレントゲン照射しておいても分裂反応はみられることにより、PPD 刺激で実際に分裂を行なっているのは Tリンパ球であり、いわゆるマクロファージは、ツベルクリン PPD を Tリンパ球にうけわたす役割、抗原のいわゆる processing に関与していると考えられる。即ち、遅延型過敏反応の発現においては、マクロファージは最終的なエフェクター細胞として重要な機能をもっているのみならず、その成立時点において、抗原の Tリンパ球へのうけわたしという重要な役割を演じているといえよう。この際、免疫応答遺伝子産物である Ia 抗原を表面にもつマクロファージが関与しているといわれる。また一方、活性化をうけたマクロファージからは、Tリンパ球に対し、その活性化を助ける可溶性因子や、また後述するような反応に調節的に作用する可溶性因子が放出され、これらマクロファージとリンパ球間には、相互に影響を及ぼしあうところの、一つの回路が形成されているといえよう。

3. 非特異的な細胞の動員による反応の増強

ツベルクリン反応の局所においては、多数の細胞の浸潤像が組織学的に観察される。また、上述のモルモットを用いた受身感作移入実験においても、移入された細胞数以上の多数の細胞の浸潤像がみられた。即ち、ツベルクリン反応の局所に集積している細胞は、単にツベルクリン感作 Tリンパ球のみならず、多数の非特異的なリンパ球や、また多核白血球等の細胞が動員されている。実際に、ツベルクリン反応陽性者の末梢血リンパ球中に存在する PPD に特異的に反応し得る Tリンパ球は、せいぜい 10^3 個に数個のオーダーであろう。おそらく、ツベルクリンとは直接的には反応性の

表2 非特異的刺激によるLMIFの産生

前 培 養	PPDによる刺激		ファクター ¹⁾ による刺激	
	分裂反応 (³ H-TdR取り込み)	LMIF ²⁾ 産生	分裂反応 (³ H-TdR取り込み)	LMIF 産生
—	12,315±671	62.7%		
PPD 4日間	25,004±204	71.7%		
PPD+BUdR 4日間	1,894±169	92.3%	24,699±334 (3,516±287) ³⁾	76.0% (93.3%) ³⁾

1) 結核性胸膜炎胸水リンパ球をPPDで刺激した培養上清

2) LMIF: leukocyte migration inhibitory factor (白血球遊走阻止因子)

3) PPD非刺激培養上清 (培養後PPDを添加)

ない多数の非特異的なリンパ球や多核白血球が動員され、反応に関与していることが考えられる。

我々は、この *in vivo* で、おそらく非特異的な細胞が動員され、そのことにより肉眼的に判定しうる皮膚反応が惹起されているものと考え、その細胞間相互作用の、より詳細な検討を *in vitro* の系を用いて試みた。

その結果、明らかに示えたことは PPD 特異的感作 T リンパ球が抗原 PPD で刺激されると、ある種の可溶性因子が放出され、この可溶性因子により他の非特異的なリンパ球 (T およびおそらく B リンパ球) が活性化を受け、分裂し、最終的には生物学的活性をもつファクターを産生、放出する。これら特異的および非特異的リンパ球より産生、放出される種々の可溶性因子が、マクロファージ、その他の細胞に作用し、最終的な遅延型過敏反応が成立するものと考えられる。表2には *in vitro* における我々の成績を示した³⁾。即ち、PPD で刺激する際に、同時に BUdR (5-bromodeoxy uridine) を加えて培養し、培養後、光照射をすることにより、PPD に反応性のリンパ球を取り除く (negative selection) ことができる。このようにして PPD に反応性のリンパ球を取り除いた細胞分画に、もとのツベルクリンに反応しうる細胞分画を PPD で刺激した時に得られる培養上清を加えると、分裂幼稚化反応を起こし、³H-チミジンの取り込みとして観察される。また、この培養上清でパルス刺激を行なうと、その培養上清中には LMIF が放出されていることを表の右半分で示した。この細胞分画は BUdR 処理を行なっているために、PPD の単独刺激では、分裂反応も LMIF 産生能も失っている。即ち、PPD による特異的の刺激を受けたリンパ球から産生される非特異的な可溶性因子により、活性化され分裂増殖した多数のリンパ球からも生物学的活性をもつ種々の因子が産生されるという、遅延型反応における一つの増幅機構が形成されているものと考えられる。

4. 反応に調節的に働く細胞

免疫反応系において、反応に調節的に作用する細胞の存在が知られている。結核性胸膜炎や進展した難治性結核患者において、ツベルクリン反応が減弱ないし陰性化することは、臨床上しばしば経験するところである。*in vitro* における PPD 刺激による分裂幼稚化反応をみると、これら胸膜炎患者の末梢血リンパ球は、他の肺結核患者のリンパ球に比べ、有意に低い。この反応の低い胸膜炎患者末梢血リンパ球分画より附着性細胞を除去することにより、反応の回復がみられ、いわゆるサプレッサーマクロファージがこれら胸膜炎患者末梢血中に増加し、存在していることが考えられた⁴⁾。また、最近ヒトにおいて、その T リンパ球の機能との関連のもとに、モノクローナル抗体による T 細胞サブセットの分類がなされている。OKT 8 モノクローナルは抗体はサプレッサー T リンパ球分画にむけられた抗体であるが、この OKT 8 陽性細胞が、上述の結核性胸膜炎患者の末梢血リンパ球を、*in vitro* で PPD で刺激することにより、有意に増加するのを我々は観察した。

サプレッサー T リンパ球は、また IgG の Fc レセプターをもつ (T_γ) ことが報告されている。難治性肺結核でツベルクリン皮内反応が陰性化している患者の末梢血リンパ球を、*in vitro* で PPD で刺激することにより、この T_γ 細胞が増加すること、そしてこの T_γ 細胞を除くことにより、*in vitro* での PPD 刺激による分裂幼稚化反応が強められることをみた⁵⁾。即ち、これら末梢血中にはツベルクリン PPD に反応性の T リンパ球が存在するにもかかわらず、これらサプレッサー T リンパ球が増加ないし活性化されているためにツベルクリン皮内反応が減弱化ないし陰性化されているものと考えられる。

以上、我々の得た実験成績等から、ツベルクリン皮内反応の場における細胞レベルでの反応を考えてみると、結核菌で感作された個体に PPD を皮内注射した場

合、まず PPD 特異的感作 T リンパ球の活性化が、マクロファージ系細胞の仲介でなされる。その結果、生物学的活性をもった可溶性因子が放出され、多数の非特異的な細胞が動員され活性化を受け、これらの細胞から更にマクロファージを活性化さす物質の放出と、それによるマクロファージの動員と活性化がもたらされる。活性化を受けたマクロファージからは、種々の生物学的活性をもつメジエーターが放出され、組織学的には、リンパ球、単球、および多核白血球等の細胞浸潤、うっ血などとなってあらわれる。細胞レベルでは、したがって抗原特異的な反応と、それに引き続く抗原非特異的な反応の2段階に大別して考えられよう。

以上の考察に基づいて、ツベルクリン反応の陰性化、アネルギー状態がいかなる場合にもたらされるかを考えてみると、1) T リンパ球、マクロファージの機能障害、2) 抗原の過剰状態 (antigenic "overload") 3) サプレッサー細胞の存在および活性化、4) 血清

因子の関与、5) 皮膚反応局所の感受性の低下、などが考えられよう。実際には、これらのいくつかが重複して、ツベルクリン反応の減弱化ないし陰性化を来すものと考えられる。

文献

- 1) Tsuyuguchi, I. et al.: Am Rev Respir Dis, 112: 535, 1975.
- 2) Tsuyuguchi, I. et al.: Int Arch Allergy Appl Immunol, 67: 161, 1982.
- 3) Tsuyuguchi, I. et al.: Infec Immunity, 37: 702, 1982.
- 4) Fujiwara, H. et al.: Infec Immunity, 35: 402, 1982.
- 5) Tsuyuguchi, I. et al.: Am Rev Respir Dis. 121: 951, 1980.

2. ツベルクリン陰性結核、非定型抗酸菌症のツベルクリン反応

京都大学結核胸部疾患研究所内科第1 倉 澤 卓 也

1. ツベルクリン陰性結核

近年の結核罹病率の急速な低下と悪性腫瘍をはじめとする諸種成人病疾患の増加などの急激な疾病構造の変貌は、結核症に対する関心の低下を生む一方、結核患者の老齢化とともに諸種の免疫障害を伴う疾病を合併する結核患者の増加が問題視されている。一方、免疫学の進化とともに、簡易な細胞性免疫機能検査法としてのツベルクリン反応が再び着目されている。このような結核患者の背景の変化をツベルクリン反応陰性の結核患者の病態の分析を通して検索した。

対象

昭和52年4月より57年3月までの5年間に京大胸部研内科Iおよび関連8施設に入院した結核患者のうち、一般診断用 PPDs 皮内反応が陰性ないし疑陽性であった61症例(男:45例,女:16例;年齢24歳~90歳)の臨床所見と臨床経過を検討した。

本症の診断は、結核菌培養陽性37例、剖検診断3例で、21例は臨床診断によった。

本症の発症、進展に悪影響を及ぼすと考えられている種々の疾患を合併する症例は、33例(糖尿病17例,悪性腫瘍8例,副腎皮質ホルモン薬投与5例,肝硬変2例,腎不全1例)で、これらをB群とし、合併症のない28例をA群として比較検討した。

入院時のツベルクリン反応は、一般診断用 PPDs 陰性32例,疑陽性29例で、A, B群間に差を認めない。

確認診断用 PPDs は施行17例中陽性14例,陰性3例であった。

結果

既往歴に結核症を有する再治療例は、A群4例, B群10例の計14例で、初回治療は47例であった。

入院時胸部X線所見の学会分類では、A群,有空洞9例,拡がり「3」:4例,拡がり「2」10例,粟粒結核1例,胸膜炎12例であり、B群では、有空洞20例,拡がり「3」7例,拡がり「2」23例,粟粒結核2例,胸膜炎5例で、A群には胸膜炎症例が多く、B群に有空洞が多く、排菌陽性例もA群12例(42.9%), B群25例(75.8%)とB群に高率であった。

X線病型分類とツベルクリン反応の関連は、A, B群とも胸膜炎例に疑陽性例が多いこと以外には認められず、A群に比べB群に進展例が多く、排菌陽性率も高いことは、合併症による悪影響によるものと思われる。

入院時の末梢血白血球数は、A群16例(57.1%), B群24例(54.8%)は正常値内で、10,000/mm³以上の高値例はA群7例(25.0%), B群7例(22.6%)であり、逆に4,000/mm³以下の白血球減少例は計3例に過ぎない。これに対し、末梢血リンパ球数では、1,500/mm³以下の症例がA群13例(48.1%), B群21例(67.7%)と高率にリンパ球減少を認めた。

一方、末梢血総蛋白量では、A群7例(30.4%), B群15例(53.6%)が6.5g/dl以下であったが、殊に末梢

血アルブミン量ではA群10例(43.5%), B群17例(60.7%)が3.0g/dl以下を示し、逆に3.5g/dl以上の症例はA群3例(13.0%), B群6例(21.4%)の計9例にすぎなかった。

なお、A群症例のうち、上記の検査値に異常を認められない症例は6例(21.4%)にすぎなかった。

抗結核化学療法は、剖検診断例など一部症例を除く大部分の症例に、SM, INH, RFP, EB, KMの3者ないし4者併用治療を行なわれていた。

排菌陰性化率は、A群、1カ月後41.7%、2カ月後75.0%で、全例4カ月までに陰性化し、B群では、早期死亡の4例を除き、1カ月後33.3%、2カ月後54.2%など21例中20例が4カ月までに陰性化し、B群で若干の排菌停止までの期間の遅延が認められたが、化学療法の効果は良好で、治療上のツベルクリン反応陰性の悪影響は認められなかった。

予後も良好で、A群には死亡例はなく、B群の死亡7例中、3例は剖検診断であったが化学療法施行の4例中3例は結核症の軽快を得た後に合併症のため死亡したものであり、結核症は的確な診断と強化術式による化学療法により軽快、治癒しうと思われる。

なお、治療開始後のツベルクリン反応の経過を観察した症例は1カ月後18例、2カ月後1例で、不十分な追跡であるが、1カ月後A群8例中5例、B群10例中3例で陽性化した。

考 案

結核患者のツベルクリン反応陽性率は、本反応の感受性(sensitivity)を示すものであるが、本反応も他の血液・血清学的検査値と同様に正規分布を示し、発赤径を判定規準とした時、排菌患者で2.2%の陰性率であると報告されている。一方、米国などでは、硬結径で判定しているが、最近の報告では、陰性率を8.6%から21.4%とかなり高率であり、その原因として患者の高齢化や、アルコール中毒者、糖尿病、悪性腫瘍などを合併した症例が増加していることが指摘されている。

高齢化とともにツベルクリン反応は減弱し、正規分布の平均値が低値となる。Woodruffらは65歳以上では85.1%、高井らは60歳以上では90.4%の陽性率であると報告している。

一方、重症結核の代表である粟粒結核患者のツベルクリン反応陽性率は20%から52.6%と極めて低率であると報告され、また結核性胸膜炎症例では、85%~95%と報告されている。

活動性肺結核と悪性腫瘍の合併の報告例では70%前後の陽性率とする報告が多いが、悪性腫瘍の病態(病期や治療内容など)との関連は報告が少なく不明である。

各種の病態・合併症を背景とした結核患者のツベルクリン反応陽性率は、その病態を大きく反映して種々

であるが、結核症の治療経過や予後の点では、化学療法の効果は概して良好であり、ツベルクリン反応陰性例と陽性例の間に大差を認めないとする報告が多く、我々の症例でも同様の成績であった。

2. 非定型抗酸菌症のツベルクリン反応

1950年代に始まるヒトでの非定型抗酸菌症の発見以後、各種抗酸菌由来のPPDによる疫学研究が開始され、我国でも1960年代にツベルクリン- π による疫学研究が開始されたが、ツベルクリン- π とPPDsとの間の交叉反応の問題が主な隘路となり、現在我国では非定型ツベルクリンは、入手困難であり、昭和45年以後我国での研究報告は認められない。結核症の減少とともに非定型抗酸菌症の漸増傾向が報告されている。本症患者の一般診断用PPDsを用いた皮内反応を検討した。

対象症例

一部手術症例を含めた排菌症例で、非定型抗酸菌症の一般診断用PPDs皮内反応施行例の臨床所見を検討した。ツベルクリン反応は、原則として入院時に施行したが、一部治療途中に施行した症例も含めた。症例は、25歳から85歳までの男性23例、女性13例の計36例で、原因菌は、*M. kansasii* 6例、*M. avium-intracellulare* 26例、*M. chelonae* 1例、不詳3例である。

結 果

M. kansasii 例は全例陽性を示し、*M. avium-intracellulare* では、陰性2例、疑陽性3例、陽性21例であり、陽性率は80.8%であり、*M. chelonae* の1例は陽性であった。不明例は、陰性、疑陽性、陽性が各1例であった。

既往に肺結核を有する症例は、15例中13例で陽性であったが、気管支拡張症合併例は5例中2例が陰性で、悪性腫瘍、糖尿病、気管支喘息などの合併症を有する症例では7例中3例で陰性であった。なお、結核既往歴の有無によるツベルクリン反応の大きさには差異が認められなかった。

末梢白血球数、リンパ球数、ヘモグロビン、蛋白量、アルブミン量の検討では、非陽性例にリンパ球減少傾向を認める他は差異はなかった。

考 案

前述のように、昭和45年以降非定型抗酸菌ツベルクリンを用いた皮内反応の報告は認められない。各種抗酸菌症患者に対する各種ツベルクリン反応の陽性率や反応の大きさに対する研究は米国などで報告されているが、各ツベルクリン間の、主に単一抗原でないことに起因する交叉反応の存在が大きな隘路となってその診断的価値に関しては否定的であり、感染率の推定など疫学的研究にのみ有用であるとされている。

我々の症例でも、非定型抗酸菌症例の一般診断用 PPDs 皮内反応陰性例は、*M. avium-intracellulare* 症で、気管支拡張症や悪性腫瘍、糖尿病などの合併症例に認められたのみであり、我国のごとく、かつて結核感染の蔓延を被り、BCG 施行率が高く、且つ、まだかなりの結核感染率を示す国においては、非定型抗酸菌症における PPDs の有用性は一層限定されるものと考えられ、各種抗酸菌に specific な抗原によるツベルクリンの開発が早急に期待される。

参考文献

1) 森 亨：ツベルクリン反，応結核予防会，東京，

1978.
 2) American Thoracic Society : Am Rev Respir Dis, 126 : 343, 1980.
 3) Am Thoracic Society : Am Rev Respir Dis, 127 : 356 1981.
 4) 厚生省公衆衛生局結核成人病課編：結核の統計，1982. 結核予防会，東京，1982.
 5) Wolinsky, E. : Am Rev Respir Dis, 119 : 107, 1979.

3. 細菌性肺炎，ウイルス・マイコプラズマ肺炎における細胞性免疫能とツベルクリン反応

長崎大学医学部第2内科 鈴 山 洋 司

感染症によって宿主の細胞性免疫能が一過性に低下することは、各種ウイルス感染症の急性期、麻疹、ムンプスなどのワクチン接種後に遅延型皮膚反応が陰性化することから推察されている。マイコプラズマ感染症においても、細胞性免疫の関与は重要であり、ウイルスや細菌との super infection を惹起した例では、臨床症状が重篤化することが報告されている。一方、細菌感染症においては、結核菌やリステリヤ菌などの細胞内寄生性細菌は細胞性免疫を誘導し、それ以外の菌は体液性免疫を誘導しやすいものとされている。

1. ツベルクリン反応陰性率

各種感染症の急性期におけるツベルクリン反応陰性率を表1に示した。軽症のインフルエンザを対象とした Kantzler の報告では、13例中、8例に PPD を含む数種の皮膚反応の陰性が認められている。重症のイ

ンフルエンザ肺炎を対象とした Kaufman¹⁾ の報告では、9例中、8例に PPD による皮内反応およびリンパ球幼若化反応の抑制がみられており、肺炎の回復期には54%に皮内反応の陽性化が認められている。Kaufman は同時に対象とした細菌性肺炎においても、インフルエンザ肺炎と同様に、急性期には PPD によるリンパ球幼若化反応の抑制を認めており、細胞性免疫の低下と肺炎の重症度との関連を示唆している。

マイコプラズマ肺炎においては、Biberfeld²⁾ は47例中、29例(61.5%)にツベルクリン反応陰性を認め、発症後、数週から数カ月後には26例中、23例(88%)に皮内反応の陽性化を認めており、マイコプラズマ感染が細胞性免疫の一過性の抑制をもたらすことを報告している。山本は、マイコプラズマ肺炎12例中、全例がツベルクリン反応陰性であることを認め、経時的にツベルクリン反応の行なわれた5例では4例に2年以

表1 各種感染症の急性期におけるツベルクリン反応陰性率

報告者	年	疾患名	症例数	反応陰性率(%)
Bloomfieldら	1919	インフルエンザ	19	94.7
Reedら	1972	インフルエンザ	7	100
Kantzlerら	1974	インフルエンザ	13	61.5
Kauffmanら	1976	インフルエンザ肺炎	9	88.9
Starrら	1964	水痘	17	41.0
Biberfeldら	1976	マイコプラズマ肺炎	47	61.7
山本ら	1983	マイコプラズマ肺炎	12	100
長崎大2内	1983	マイコプラズマ肺炎	47	42.6
長崎大2内	1983	重複(ウイルス+細菌)肺炎	35	54.3
長崎大2内	1983	細菌性肺炎	30	23.3

内の陽性化を認め、更に一過性のツベルクリン反応の減弱が末梢血リンパ球数の減少、胸部X線写真上の陰影の拡がりと相関することを示唆している。教室の成人のマイコプラズマ肺炎47例では、15例が陰性、5例が疑陽性と42.6%にツベルクリン反応の低下が認められていた。

2. 細菌性肺炎における免疫学的動態

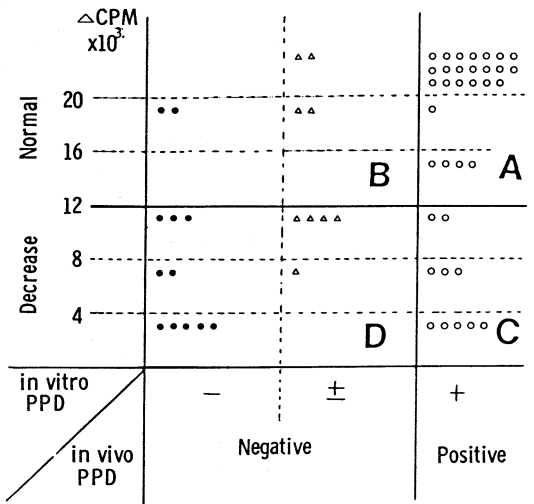
(1) ツベルクリン反応

細菌性肺炎69例を対象として、その免疫能を PPD, PHA による皮内反応および末梢血リンパ球幼若化反応、

Tリンパ球, Bリンパ球, 血清免疫グロブリン, C3, C4 を指標として検討した。対象症例の性, 年齢分布は表2に示した。平均年齢は56歳であった。肺炎69例の内訳は、グラム陽性菌による肺炎10例, グラム陰性菌肺炎13例, 嫌気性菌によるもの1例, オーム病肺炎3例, マイコプラズマ肺炎1例, 起炎菌不明の肺炎41例であった。これらの69例からオーム病とマイコプラズマ肺炎を除く65例の肺炎中、35例にウイルス抗体価の有意な上昇が認められた。以下、ウイルスとのsuperinfectionが考えられる細菌性肺炎35例とウイルス感染の関与がない細菌性肺炎30例の計65例を対象として免疫能を検

表2 対象

年齢性	-29	30-	40-	50-	60-	70-	80-	
男	2	2	4	4	12	11	1	37
女	4	4	3	5	8	7	2	32
計	6	6	7	9	20	18	3	69



- A. in vivo PPD (Positive) in vitro PPD (Normal)
- B. in vivo PPD (Negative) in vitro PPD (Normal)
- C. in vivo PPD (Positive) in vitro PPD (Decrease)
- D. in vivo PPD (Negative) in vitro PPD (Decrease)

図1 PPDによる皮内反応と試験管内反応の関係

- ツベルクリン反応陽性者
- △ ツベルクリン反応疑陽性者
- ツベルクリン反応陰性者

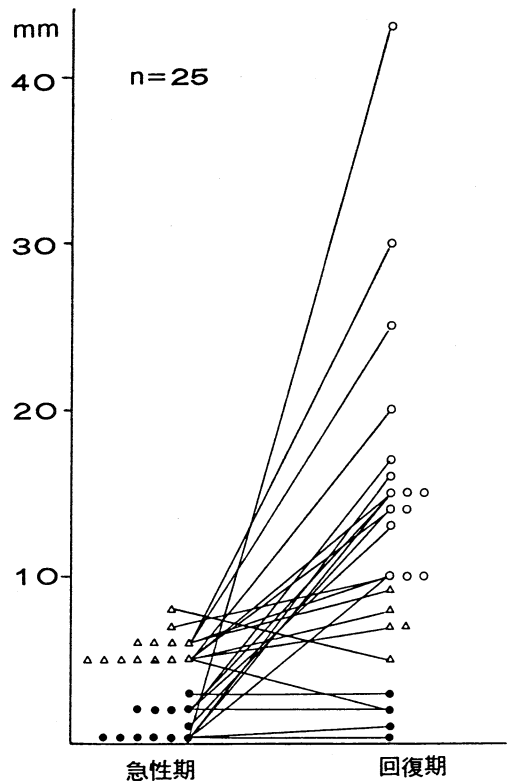


図2 PPD皮内反応の動向

- ツベルクリン反応陽性者
- △ ツベルクリン反応疑陽性者
- ツベルクリン反応陰性者

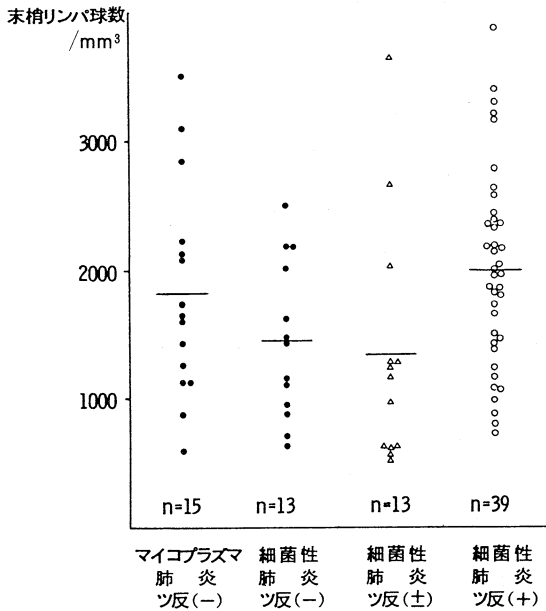


図3 末梢血リンパ球数とPPD反応の関係

- ツベルクリン反応陽性者
- △ ツベルクリン反応疑陽性者
- ツベルクリン反応陰性者

討した。

ツベルクリン反応およびPHA皮内反応の年齢別比較では、両反応とも60歳以上に陰性率が高く、ツベルクリン反応の低反応例は40% (65例中、26例)、PHA反応の低反応例は26%であった。肺炎の病因別および60歳を基準とした年齢群別におけるツベルクリン反応を比較してみると、マイコプラズマ肺炎での低反応例は1例を除いて、すべて60歳以下であり、細菌性肺炎では26例の低反応例中、20例は61歳以上で、60歳以下での低下者は6例で、そのうち4例はウイルス抗体価の上昇を伴い、残りの2例は飲酒歴を有するクレブシエラ肺炎であった。このように細菌性肺炎におけるツベルクリン反応低反応例は、高齢者に多くみられ、老化や低栄養もその一因となっている可能性も考えられた。ウイルスの抗体価の上昇を伴った細菌性肺炎では、表1に示すように、54% (35例中、19例) にツベルクリン反応低反応例が認められており、ウイルス感染の関与がない細菌性肺炎における低反応例23%と有意な差が認められた。

ツベルクリン反応とPHA皮内反応の相関性を検討してみると、PPD (陽性) PHA (正常) 群は52%、PPD (陰性) PHA (正常) は22%、PPD (陽性) PHA (低) は8%、PPD (陰性) PHA (低) は18%であり、遅延型皮膚反応の低反応例はツベルクリン反応の方が顕著であった。

ツベルクリン反応とPPDによるリンパ球幼若化反応の関係を図1に示したが、皮内反応 (陽性) 試験管内反応 (正常) のA群は45%、両反応ともに低値のD群は27%で、皮内反応低値群の (B+D) 群21例中、15例は幼若化反応も低下しており、かなりの相関を示した。

細菌性肺炎におけるツベルクリン反応の動向を図2に示した。肺炎の急性期に反応低値を認めた25例のうち、回復期には15例 (60%) に陽性化が認められた。急性期にツベルクリン反応の低値であった17例について、PPDによるリンパ球幼若化反応の推移をみると、急性期には17例中、13例 (76%) に幼若化反応の低値がみられ、回復期には9例に正常化が認められ、幼若化反応の回復は皮内反応の回復より遅れる傾向にあった。以上のように、細菌性肺炎においても免疫皮膚反応およびリンパ球幼若化反応の一過性の抑制が認められた。

(2) ツベルクリン反応陰性化とリンパ球

細菌性肺炎65例における末梢血リンパ球数と年齢との関係では、リンパ球数1,000未満の占める割合は60歳以上は28%、60歳未満では8%と有意差が認められた。そこで、末梢血リンパ球数とツベルクリン反応との関係を検討した (図3)。細菌性肺炎におけるツベルクリン反応低値群の末梢血平均リンパ球は1,384で、陽性群の平均1,992に比べ、減少傾向にあった。しかし、マイコプラズマ肺炎のツベルクリン反応陰性群の平均リンパ球数は1,823で、細菌性肺炎の陽性群との間に有意差を認めなかった。

急性期にツベルクリン反応の低下が認められた24例について、末梢血リンパ球数とツベルクリン反応の推移を検討したが、回復期のリンパ球数の正常化にもかかわらず、ツベルクリン反応の回復が認められない例がかなり存在した。

ツベルクリン反応陰性化と末梢血Tリンパ球、Bリンパ球、IgG、IgA、IgM、C3、C4との関係についても検討したが、いずれも有意な相関は認められなかった。

3. 考 案

ツベルクリン反応陰性化の要因としては、一般的には、老化に伴う細胞性免疫の減弱や低栄養による皮膚反応性の低下などがあげられている³⁾。

ウイルス感染症においては、ウイルスが直接リンパ球に感染してTリンパ球の機能障害をもたらすことが考えられており、EBウイルスやサイトメガロウイルス感染症におけるモノクローナル抗体を用いた検索では、ヘルパー/インデューサー・サブセットとサブプレッサー/細胞傷害性・サブセットとの比の低下が報告されている⁴⁾⁵⁾。

マイコプラズマ感染症においても、Biberfeldは polyclonal 抗体の産生は、マイコプラズマにより活性化さ

れたTリンパ球を介して誘導されることを報告し、感染局所へTリンパ球やマクロファージが動員されるために十分な皮膚反応を成立させることができなくなる、即ち、Tリンパ球のシフトによる可能性を示唆している。細菌感染症におけるツベルクリン反応陰性化の機序は、ウイルス感染症の場合と異なり、何らかの血清因子の関与も推察されている。しかしながら、ツベルクリン反応の成立には、マクロファージや各種のメディエーター、多核白血球、その他多数の因子が関与しており、本反応陰性化の機序にも多様な要因がからんでいると考えられる。

結 論

- 1) マイコプラズマ肺炎では、super infectionの頻度が高く、ウイルスとは37%、細菌とは28%であった。
- 2) マイコプラズマ肺炎におけるツベルクリン反応低反応者は43% (47例中、20例)であった。
- 3) 細菌性肺炎におけるツベルクリン反応低反応者は40% (65例中、26例)であったが、その77% (26例中、20例)は61歳以上であり、73% (26例中、19例)にはウイルスとのsuperinfectionを認めた。

4. サルコイドーシスにおける類上皮細胞肉芽腫病変形成とツベルクリン反応陰性化現象

京大結核胸部疾患研究所内科第2 長 井 苑 子

サルコイドーシスは、類上皮細胞肉芽腫病変形成を主徴とする原因不明の全身性疾患である。臨床的に免疫不全の徴候、易感染性などは示さないが、臨床検査所見上は種々の免疫学的異常が認められる。なかでも本症の活動度と並行してツベルクリン反応を始めとする各種の遅延型皮膚反応の低下、あるいは陰性化現象がみられることは古くから注目されてきた事実である¹⁾²⁾。本シンポジウムでは、サルコイドーシスにおけるツベルクリン反応陰性化現象とその機序についての自験検討成績を述べるとともに若干の考察を試みることにした。

1. サルコイドーシスにおけるツベルクリン反応陰性化現象

自験成績では、サルコイドーシスの活動期症例でのツベルクリン反応陰性率は65.7~77.8%と高率であり、治癒期においても症例の33.3%は陰性であった。

陽転化が胸部X線上のBHLの縮小に伴ってみられる症例も時には経験するが、胸部X線上の異常影の消失後も陰性が持続し、かなりの日時を経てから再陽転する症例の方が多い。初診時陰性例92例の追跡成績をみると、胸部X線上の治癒時に50例 (54.3%)は陽転化していたが、42例はなお陰性のままであった。

病勢に関連してツベルクリン反応陰性化がみられる

4) 細菌性肺炎の回復期には、ツベルクリン反応の陽性化、試験管内PPD反応の正常化が認められ、細菌性肺炎においても一過性の細胞性免疫能の抑制が示唆された。

5) 細菌性肺炎におけるツベルクリン反応低反応者の末梢血リンパ球数は減少傾向にあったが、Tリンパ球の有意な減少は認められなかった。

6) ツベルクリン反応陰性化と末梢血Bリンパ球、免疫グロブリン、補体との間に相関は認められなかった。

文 献

- 1) Kaufman, C.A. et al.: Infect Immun, 13:78, 1976.
- 2) Biberfeld, G. and Sterner, G.: Infection, 4 Suppl, 1:17, 1976.
- 3) Comostock, G.W. et al.: Am Rev Respir Dis, 124:356, 1981.
- 4) Mildvan, D. et al.: Ann Int Med, 96:700, 1982.
- 5) Goldsmith, J. C. et al.: Ann Int Med, 98:294, 1983.

ことは、サルコイドーシスにみられるツベルクリン反応陰性化現象が類上皮細胞肉芽腫病変形成と関連した免疫異常であることを示唆しているものであろう。

2. ツベルクリン反応の成立機序とサルコイドーシスにおける陰性化の機序

ツベルクリン反応の成立機序としてヒトではPPDに対するメモリー細胞に対して絶えざる抗原刺激があり、エフェクターTリンパ球が産生され、用意されているとみなされている。エフェクターTリンパ球は、PPD抗原と反応して種々のリンフォカインを産生する。このリンフォカインの作用によって単球/マクロファージを主とする細胞の集積、ツベルクリン反応が成立するものと説明されている³⁾。したがって、サルコイドーシスにおけるツベルクリン反応陰性化現象を説明するためには、この過程のいずれのレベルでの異常によってツベルクリン反応陰性化がもたらされるのかの検討が必要である。

(1)細胞レベルでの検討

1) メモリー細胞レベルでの問題：発病時ツベルクリン反応陰性症例の多くは治癒時に陽転化すること、または反応のサイズの増加するところからメモリー細胞レベルでの異常は考えにくい。

2) メモリー細胞からエフェクター細胞への段階に

1983年10月

おける障害

メモリー細胞, エフェクター細胞の算定が現状では不可能である以上, 関連した諸成績からの推定の域にとどまらざるをえない。

①遅延型反応のエフェクター細胞はヒトでは, Leu 3a あるいは OKT 4⁺ のヘルパー/インデューサー T リンパ球サブセットに属するのではないかとみなされている⁴⁾⁵⁾。PPD による *in vitro* での免疫グロブリン産生反応系を用いてサルコイドーシスにおける末梢血リンパ球のヘルパー活性についての検討成績では, allogeneic system でみる限り健康人よりも低下していた⁶⁾。しかし, 低下とツベルクリン反応の陰性化との間には直接の関連性は認められず, ヘルパー活性のレベルからのみ陰性化を説明することは困難であった。

②サルコイドーシス症例の末梢血単核球に PPD 100 $\mu\text{g/ml}$ を添加 6 日間培養し, リンパ球幼若化反応を検討した成績を平均値でみれば, サルコイドーシスのリンパ球は健康人に比較しての低反応性は, 病勢を問わず, ツベルクリン反応陽性例でもある程度は認められ陰性例ではより一層の低反応性を示していた。しかも, 個々の症例ではツベルクリン反応とリンパ球の幼若化反応とは必ずしも並行していなかった。

健康人ではツベルクリン反応と γ -インターフェロンの産生と T リンパ球幼若化反応はよく相関しているという報告があるが, 上述の成績はサルコイドーシスではエフェクター T リンパ球の増加とリンフォカインの産生とは直接の関連性はないことを示す成績であるのかもしれない。しかし, 用いた末梢血リンパ球分画は, T, B リンパ球単球を含んでおり, サプレッサー細胞の関与も考慮されねばならないであろう。

BHL の出現から消退まで追跡したところ, BHL の消退に並行してツベルクリン反応陽転化および PPD に対するリンパ球幼若化反応の増加が認められた例も経験している。また, 全体としてリンパ球幼若化反応は, 病変消失に伴って回復傾向にあり, ツベルクリン反応との関連性が認められる傾向にあることも事実である。したがって個々の症例について詳細な検討を行えば cell proliferation, リンフォカイン産生とツベルクリン反応の間の何らかの関連性を明らかにすることができるかもしれない。

3) リンフォカインをめぐる問題点

サルコイドーシス症例の末梢血リンパ球を PPD とともに培養してその上清の MIF (macrophage migration inhibitory factor: マクロファージ遊走阻止因子) 活性をみた成績では, MIF 活性とツベルクリン反応の間には関連性は認められなかった。逆にツベルクリン反応陰性群では遊走が亢進されている成績も得られている。このことは, ツベルクリン反応発現に関与する MIF に代表されるようなリンフォカインのレベルだけではサルコイドーシスのツベルクリン反応陰性化現象を説

明することが困難なことを示しているとも考えられる。

MIF に関しては, 血清中への MIF の出現が monocyte/macrophage の病変部への過度の集積を引き起こしてツベルクリン反応部位への細胞の集積が起これば, ツベルクリン反応は陰性になるという報告⁷⁾がある。また, 遅延型反応の発現が 48 時間をピークとして消退することからマクロファージを介して MIF 産生が negative feedback control をうけているのではないかと報告⁸⁾もある。サルコイドーシスのツベルクリン反応陰性化ではツベルクリン反応発現に関連した MIF の産生が低下している可能性, あるいは肉芽腫病変部よりの過剰なリンフォカインが産生されるため全身的に高濃度となり, ツベルクリン注射部位でリンフォカインが産生されても濃度勾配が成立しない可能性²⁾は充分考慮されねばならない問題であろう。

4) Hot rosette cell に関する検討

末梢血 T リンパ球のうち SRBC と 37°C でロゼットを形成する hot rosette cell は, T リンパ球そのものよりも良い細胞性免疫能の指標となることについては, Wybran ら (1971)⁹⁾ 以来いくつかの報告がある。ヒトにツベルクリン反応を実施し, 前後での末梢血中の hot rosette cell の変動を検討した Felsburg¹⁰⁾ は, hot rosette cell は健康人陽性例ではツベルクリン反応の経過に並行して増減するが, 陰性例では増加しないかまたは hot rosette cell のピークが遅れること, hot rosette cell はツベルクリン反応に関連した免疫学的に active なリンパ球であると報告している。さらに, *in vitro* で健康人末梢血単核細胞と PPD を 37°C 4 時間反応させた後の hot rosette cell の増減を比較し, よりツベルクリン反応との関連性が認められるとしている。

我々は, サルコイドーシス症例の末梢血単核細胞について検討し, 以下のような成績を得た。PPD は最終濃度 0.1~100 ng/ml の not antigenic, not mitogenic dose を用いた。

①ツベルクリン反応陰性例では PPD 添加群でのロゼット形成は対照に比べて, 反応 4 時間目で最も抑制される。37°C 4 時間 PPD 1.0 ng/ml の条件下で形成される hot rosette 数 (%) を比較した成績では, 健康人, 肺結核, サルコイドーシスのツベルクリン反応陽性例では対照に比べて, PPD 添加群の hot rosette cell は不変または増加するが, ツベルクリン反応陰性例では有意に減少するとのツベルクリン反応と極めてよく相関する成績が得られた。

②反応は PPD に特異的であり, またメEDIUM での洗浄によって減少するというリンパ球に対して極めて low affinity のセレプターとの反応で起こるものであった。

③ツベルクリン反応陰性例にみられる PPD 特異的な hot rosette cell 形成抑制の機序について検討を加えた。37°C 60 分の plastic adhesion によって除去される

adherent cell が、抑制的に作用することが認められた。通常のTリンパ球画分を用いては抑制は認められないことから、Tリンパ球の機能不全によるものではない。Tリンパ球画分に non Tリンパ球画分を加えた再構成実験では、全末梢血リンパ球を用いてみられた PPD 添加群の抑制を再現することはできなかったが少なくとも単球、Bリンパ球が抑制的に作用する可能性があることが示された。

④ hot rosette cell についてモノクロナール抗体を用いた検討では、サルコイドーシスのツベルクリン反応陰性例では OKT8⁺リンパ球が減少している傾向が認められた。また、この hot rosette cell は、PPD 刺激免疫グロブリン産生系に対してヘルパー作用を有することが示された。

このように hot rosette cell に関して現在までに得られた成績は極めて多様なものであり、サルコイドーシスにおけるツベルクリン反応陰性化現象を直接説明することはできないが、陰性現象を直接反映した所見であるだけに、今後検討を重ねていくことは有意義であろうと考えられた。

5) サプレッサー細胞：サプレッサー単球/マクロファージに関しては、サルコイドーシス症例では、末梢血中で、PHA 刺激に対する Tリンパ球幼若化反応を抑制すること、あるいは血中単球が増加するとリンパ球活性化因子が減少すること¹²⁾などが報告されているが、いずれの報告でも、ツベルクリン反応におけるエフェクターTリンパ球の産生、あるいはリンフォカイン産生レベルとの直接の関連性は不明である。

サプレッサーBリンパ球については、モルモットの遅延型皮膚反応が cyclophosphamide sensitive non T cell によって調節されているという報告¹³⁾¹⁴⁾があるが、この問題はヒトのレベルでは十分に解析されていない。

サプレッサーTリンパ球が遅延型反応の抑制に関与しているという事実は、マウスでは詳細に検討されている¹⁵⁾が、ヒトについては少ない。

Semenzato らは、PWM 刺激免疫グロブリン産生系でサルコイドーシス末梢血Tリンパ球サブセットのうち T γ リンパ球にはサプレッサー機能があることを報告¹⁶⁾しているが、ツベルクリン反応との直接の関連性は示していない。自験成績では、サルコイドーシス末梢血 OKT8⁺ (サプレッサー/細胞傷害性) Tリンパ球の増減とツベルクリン反応との間には直接の関連性は認められなかった。

(2) 血清レベルでの検討

血清レベルでのツベルクリン反応陰性化現象に関連した報告としては、60%に MIF の有意の上昇がみられ、この上昇とツベルクリン反応陰性とはよく相関していたという Yoshida らの報告⁷⁾がある。

1) 血清中の免疫抑制作用因子

奥山ら¹⁷⁾はサルコイドーシス30例の血清中 macro-

phage chemotactic index を Boyden チェンバーを用いて検討し、ツベルクリン反応陰性群は陽性群に比して有意に低下していることを明らかにしている。また、この走化性抑制因子は病勢と関連し、ツベルクリン反応陰性化に液性因子が関与する可能性のあること、ツベルクリン反応陰性例は回復率が低いと報告している。Izumi ら¹⁸⁾の報告したサルコイドーシス患者血清中の免疫抑制因子ではツベルクリン反応と直接の関連性は認められていない。

2) Immune complex

PPD 特異Tリンパ球を PPD-抗 PPD 抗体 complex がブロックするためにツベルクリン反応陰性化が起こるのではないかという成績が健康人のレベルで得られている¹⁹⁾。Immune complex がサルコイドーシス症例でツベルクリン反応陰性化に関与する機序としては、unknown agent によって刺激産生された immune complex が、サプレッサーTリンパ球を活性化すること²⁰⁾、immune complex をどん食した単球が活性化されることなどが報告されている。²¹⁾

ま と め

自験例における経験を中心にサルコイドーシスにおけるツベルクリン反応陰性化の機序についての概説を試みた。結果として、現在までの自験成績、あるいは諸報告を加えても、サルコイドーシスにおけるツベルクリン反応の陰性化機序を単一の機序によって説明することは困難である。

陰性化を引き起こす多様な要因が同時にサルコイドーシスの病像の多彩性、検査所見上の多様な免疫学的異常所見、予後の多様性をもたらしているものとも考えられる。

文 献

- 1) James, D.G. et al. : Am J Med, 72 : 5, 1982.
- 2) 泉孝英 : Current Topics サルコイドーシス, medicina, 20 : 1363, 1983.
- 3) 泉孝英・桂義元 : medicina, 19 : 2052, 1982.
- 4) Biarchi, A.T. et al. : Nature, 290 : 62, 1981.
- 5) Reinherz, E.L. and Schlossman, S.F. : Cell, 19 : 821, 1982.
- 6) Nishikawa, S. et al. : Sarcoidosis. ed Mikami, R., Hosoda. Y., p. 41. Tokyo University Press, Tokyo, 1981.
- 7) Yoshida, T. et al. : Clin Immunol Immunopathol, 13 : 39, 1979.
- 8) 須甲松伸・吉田彪 : 日本免疫学会総会記録, 12 : 44, 1982.
- 9) Wybran, J. and Fudenberg, H.H. : Trans Assoc Am Physicians, 84 : 239, 1971.
- 10) Felsburg, P.J. et al. : J Immunol 116 : 1110, 1976.

- 11) Arnoux, A. and Chretien, J. et al.: Lung, 159: 137, 1981.
- 12) Schechter, G.P. et al.: Adv Exp Med Biol, 121: 183, 1979.
- 13) Neta, R., Salvin, S.B.: J Immunol, 113: 1716, 1974.
- 14) Ota, F. et al.: Cell Immunol, 43: 263, 1979.
- 15) 森川茂: 代謝, 19: 81, 1982.
- 16) Semenzato, G. et al.: Clin Immunol Immunopathol, 19: 416, 1981.
- 17) 奥山悠子他: 日胸疾会誌20: 663, 1982.
- 18) Izumi, T.: Sarcoidosis by Mikami, R., Hosoda, Y., P. 57, Tokyo University Press, Tokyo 1979.
- 19) Jensen, B., et al: Clin Exp Immunol, 27: 303, 1977.
- 20) Jones Williams, D. and Davies, B.H.: Thorax, 35: 714, 1980.
- 21) Katz, P., Fauci, A.S.: Clin Exp Immunol, 32: 554, 1978.

5. 悪性リンパ腫におけるツベルクリンアレルギー

名古屋市立大学第2内科 高 田 勝 利

免疫担当細胞であるリンパ系細胞の腫瘍化した悪性リンパ腫では他の悪性腫瘍に比較して、より高度の免疫不全が認められる。即ち、細胞性免疫機能は低下する一方、液性免疫機能では血清免疫グロブリン量には異常は認められないが、各種自己抗体が産生され、免疫反応のうえでは異常な2面性を表わす。このうち細胞性免疫機能の一端を表わすツベルクリン反応も病態早期より陰転化するとされている。悪性リンパ腫にみられるこのツベルクリン反応減弱化の機序を検討するために、各種の免疫機能検査を行ない、その要因について多角的に検討したので報告する。

1. 対象

悪性リンパ腫46例を対象とした。内訳は男性25例、女性21例であり、平均年齢は52.9歳(19~89歳)であった。

組織型別では non Hodgkin lymphoma (NHL) 37例, Hodgkin 病 (HD) 9例であり, NHLのうち follicular lymphoma (FL) は6例, diffuse lymphoma (DL) は31例であった。リンパ腫細胞表面形質の検索が行なわれた31例では、Tリンパ球起源とされたリン

パ腫は11例(35.5%)、Bリンパ球起源とされたリンパ腫は20例(64.5%)であった。病期分類ではI期3例、II期9例、III期20例、IV期14例であった。このIV期例はすべて performance status が40%以上の症例であり、それ以下の症例は検討対象から除外した。

検討症例のうち無治療例は24例、治療例は22例(化学療法例15例、放射線療法例7例)であった。

2. ツベルクリン反応減弱化要因の検討方法

ツベルクリン反応陽性群(長径10mm以上)と陰性、または疑陽性の反応減弱群(長径10mm未満)との2群において遅延型皮膚反応成立機序に関与すると考えられる各種免疫パラメーターについて検討した。免疫パラメーターのうち、細胞因子の検討では末梢白血球数と各分画の算定、各種モノクローナル抗体をもちいたリンパ球サブセットの算定を行なった。また、リンパ球機能検査は各種のマイトゲン(PHA, ConA, PWM, PPD)刺激による幼若化能と1%PHA-P添加メチルセルロース法による1段法Tリンパ球コロニー形成能テストを行なった。好中球機能は走化性をザイモザン活性化血清をもちいたアガロースプレート法で測定し

表1 悪性リンパ腫の組織型とツベルクリン反応

	症例数	<10mm	≥10mm
non Hodgkin lymphoma	37		
follicular lymphoma	6	4 (66.7%)	2 (33.3%)
diffuse lymphoma	31	20 (64.5%)	11 (35.5%)
Hodgkin disease	7	6 (85.7%)	1 (14.3%)
surface marker	31		
T type	11	7 (63.6%)	4 (36.4%)
B type	20	11 (55.0%)	9 (45.0%)

表2 臨床病期とツベルクリン反応

	症例数	<10mm	≥10mm
I	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)
II	9	6 (66.7%)	3 (33.3%)
III	20	15 (75.0%)	5 (25.0%)
IV	14	11 (78.6%)	3 (21.4%)

表3 化学療法、放射線療法とツベルクリン反応

	症例数	<10mm	≥10mm
治療例	22	18 (81.8%)	4 (18.2%)
放射線	7	5 (71.4%)	2 (28.6%)
化学療法	15	13 (86.7%)	2 (13.3%)
無治療例	24	13 (54.2%)	11 (45.8%)

表4 末梢白血球とツベルクリン反応との関係

	<10mm	≥10mm
白血球数	5,284±2,636	6,400±2,108
好中球数	3,120±1,325	3,955±1,425
リンパ球数	1,163± 701	1,313± 788
単球数	321± 173	526± 272**
好中球走化性 (chemotactic index)	2.61±0.63	2.39±0.39

* /mm³ ** p < 0.05

表5 モノクローナル抗体によるリンパ球サブセットとツベルクリン反応との関係

	<10mm		≥10mm	
	(%)	(/mm ³)	(%)	(/mm ³)
OKT 3	67.0± 7.6	578±260	49.7±17.9*	798±672
4	30.8± 7.4	261±104	24.0±11.1	364±349
6	1.2± 0.4	99± 3	2.0± 1.4	25± 18*
8	34.9±12.1	283±105	39.2± 8.9	460±322
9	1.9± 1.4	15± 10	3.1± 2.6	40± 35
10	5.4± 2.3	42± 14	12.0± 6.2*	164±124*
11	71.2± 7.6	590±179	60.9±16.9*	996±757
M 1	18.9±17.2	135± 77	27.6±13.2*	378±193*
IA-1	9.1± 6.4	64± 31	28.9±11.5*	411±211*

* p < 0.05

た。一方、液性因子としてリンパホカインの測定はアガロースプレート法で行なう leucocyte migration inhibition (LIF) 試験で行なった。免疫複合体 (IC) 測定は CIq 固相法による酵素抗体法または 2% ポリエチレングリコール沈澱法によった。血中 immuno suppressive acidic protein (IAP) の測定は免疫拡散法で、プロスタグランジン E (PGE) の測定は radioimmunoassay 法で行なった。

3. 結 果

組織型による検討では表1に示すごとく FL, DL と

もにツベルクリン反応減弱化例は6例中4例(66.7%)、31例中20例(64.5%)であったが、HDでは7例中6例(85.7%)と高率であった。また、Tリンパ球起源リンパ腫では減弱化例は11例中7例(63.6%)、Bリンパ球起源では20例中11例(55.0%)であり、両者に差は認められなかった。一方、病期による検討(表2)では減弱化はI期では33.3%であったが、II, III, IV期ではそれぞれ66.7%, 75.0%, 78.6%と増加し、II期以上では高率にツベルクリン反応が減弱化する傾向であった。また、治療例(表3)ではツベルクリン減弱化例が18例(81.8%)であるに対し、無治療例では13

表6 リンパ球幼若化能およびTリンパ球コロニー形成能とツベルクリン反応との関係

		<10mm	≥10mm
リンパ球幼若化能	PHA	3.37±1.99*	2.99±1.47
	ConA	2.91±1.17	2.55±1.21
	PWM	2.50±0.86	2.18±0.93
	PPD	0.89±0.78	0.77±0.50
Tリンパ球コロニー形成能	T-cell colony (/5×10 ⁵)		
	1% PHA-P 添加	1205±1225	757±879
	T-cell colony (/5×10 ⁵)		
	1% PHA-P, 10% TCGF 添加	1750±1279	1911±1265

* ×10⁴cpm

表7 液性因子とツベルクリン反応との関係

	<10mm	≥10mm
LIF (migration index)	82.3±17.3	718 ±11.7*
IC 出現率	1/13 (7.7%)	1/11 (9.1%)
IAP (μg/ml)	489±253	484±245
異常値例 (正常平均+1SD)	4/10 (40%)	3/9 (30%)
PGE (pg/ml)	796±330	569±264*
異常値例 (正常平均+1SD)	4/10 (40%)	0/9 (0%)

* p < 0.05

例(54.2%)であり、治療例では減弱化例が多数出現した。

したがって、悪性リンパ腫におけるツベルクリン反応減弱化の要因を検討するために、免疫機能に修飾を加える強力な放射線や化学療法症例を除外して検討することが望ましく、各種免疫パラメーターの検討には無治療例24例を対象に限定した。

末梢血の白血球数とリンパ球数、単球数、好中球数(表4)は、すべてがツベルクリン反応減弱群で低値を示し、特に単球数においては有意の低値を呈した。モノクロナール抗体をもちいたリンパ球サブセットの検討成績(表5)では、比率ではツベルクリン減弱化群でOKT 3とOKT 11陽性細胞は有意に増加し、OKT 10, MI, IA-1陽性細胞は有意な減少を示した。一方、細胞数では全項目にわたり、ツベルクリン減弱化群で低値を示したが、とりわけOKT 6, OKT 10, MI, IA-1陽性細胞が著減を呈した。

リンパ球および好中球の機能に関して、リンパ球幼若化反応(表6)は、PHA, Con A, PWM 刺激ではツベルクリン減弱化群と陽性群とに差を認めず、また

特異的刺激のPPDでも両群間に差を認めなかった。また、Tリンパ球の分化成熟能を知るため行なった1% PHA-P 添加Tリンパ球コロニー形成能も両群間に差を認めなかった。また、サル脾細胞抽出T cell growth factor (TCGF) 添加では両群ともコロニー数は増加するが、ツベルクリン反応減弱化群と陽性群ではコロニー形成能に差を認めなかった。また、ザイモザンによる好中球走化性についてはツベルクリン反応減弱化群、陽性群とも差を認めなかった。

液性因子であるリンホカインの検討(表7)は、PPD 50μg 添加 LIF 試験ではツベルクリン反応減弱化群は遊走指数が有意に高値を示し、遊走阻止能が低下したが、CIq 法と沈殿法とで行なったICでは有意な高値を示した症例はわずかに2例(8%)であり、ツベルクリン反応陰性例と陽性例の各1例ずつであった。その他の液性因子としてLAP 値では減弱化群と陽性群とで差を認めず、また正常平均値+1SDの461 μg/ml以上の値を示した症例も4例(40%)と3例(30%)であり、両群間に差を認めなかった。しかし、血中PGE 値では減弱化群が陽性群より有意に高値を示し、また

正常平均値+1SDの1,144 pg/ml以上の値を示した症例は減弱化群で4例(40%)に対し、陽性群では9例中には認められず有意に減弱化群で高値を示した。

4. 考 案

遅延型アレルギーの成立機構には誘導期と発現期とがあるが、ツベルクリン反応はrecall antigenであるため、発現期での反応性を検査していることになる。したがって悪性リンパ腫におけるツベルクリン反応減弱化にも発現期での種々の要因が関与していると考えられる。まず、抗原認識Tリンパ球の量的減少が考えられるが、現在ではこの感作リンパ球数の測定はできない。今回行った末梢血リンパ球数の検討によれば、ツベルクリン反応減弱化群で低下傾向を示しているが、必ずしもリンパ球減少症例でツベルクリン反応が減弱化しているとはかぎらない。堀内¹⁾もツベルクリン反応陰性群に高度リンパ球減少例が多いが、ツベルクリン反応とリンパ球数との間に一定の関係は存在しないと報告している。また、モノクロナール抗体をもちいたリンパ球サブセットにおいても、絶対数の上からは減弱化群で有意に一定のTリンパ球成分の減少が認められたが、これらの分別法で検索できるリンパ球数の増減が必ずしも抗原認識Tリンパ球数と平行しているとはかぎらず、リンパ球の量的変化とツベルクリン反応とが一致しないのも当然であると考えられる。

Aisenberg²⁾によれば、発症早期のHodgkin病でもリンパ球数の減少が認められない時期においても既感作、未感作抗原の皮膚反応が減弱していることがあり、悪性リンパ腫早期でもリンパ球の量的異常があると考えられている。しかしながら今回行ったリンパ球幼若化機能についてはツベルクリン反応陽性例でも幼若化率の低い症例があり、幼若化能は必ずしもツベルクリン反応とに関連は認められなかった。これは幼若化機能も同じ細胞性免疫機能の指標とされているが、ツベルクリン反応とは異なった免疫能を見ているため、悪性リンパ腫では幼若化能とツベルクリン反応とは関連が認められないものと考えられる。リンパ球以外の細胞成分として各種リンホカインによって集積するマクロファージ、好中球、好塩基球、好酸球があり、Leb³⁾らはこれらの浸潤細胞のうちマクロファージの遊走能、殺菌能、貪食能の低下を示し、更にこれら細胞機能低下と皮膚反応減弱化との間に関連があると報告しており、種々のケミカルメディエーターにより、反応局所に集積する単球や好中球もツベルクリン反応に関与する主要因子と考えられる。今回の検討症例で単球数や好中球数、およびその走化性についても

検討したところ走化性でみた好中球機能にはツベルクリン反応と関連を認めなかったが、単球数と好中球実数では減弱化群で低値を示す傾向であった。この単球や好中球数の減少はリンパ腫増殖に伴う骨髓造血能低下や易感染性による感染局所での消費が考えられているが詳細な機構は不明である。

遅延型アレルギー反応の液性因子であるLIFも今回の結果ではツベルクリン反応減弱化に深く関与していると考えられた。リンホカインにはこのLIFの他にマクロファージ遊走阻止因子、単球遊走因子、マクロファージ凝集因子、顆粒球に働く遊走因子とその阻止因子、更にリンパ球自身に働く幼若化、分裂促進因子や*in vivo*で直接作用する皮膚炎症惹起因子などであり、これらの因子が総合的に皮膚反応に関与していると考えられる。他の液性因子として細胞性免疫機能低下に関与するとされるIAPについても検討したが、ツベルクリン減弱群と陽性群間で差は認められなかった。しかも、ツベルクリン反応局所において好塩基球、肥満細胞など浸潤細胞に抑制的に作用しているPGEについてはツベルクリン減弱例で有意に高値を示しており、一つの要因となりうると考えられる。この血中PGEの由来については複雑であるが、リンパ腫病態に深い関連があると考えられる。

以上より、悪性リンパ腫におけるツベルクリン反応はリンパ球のみで制御されているのではなく、他のケミカルメディエーターをはじめとする液性因子や、それに反応する局所浸潤細胞群の量的、質的関与もあり、これらの発現期における複数因子の異常がツベルクリン反応減弱化現象を招来させることと考えられた。

ま と め

悪性リンパ腫におけるツベルクリン反応減弱化要因を検討した。

- 1) 細胞因子として白血球、リンパ球、好中球、単球はツベルクリン減弱化群で低値の傾向を示し、これらは減弱化の要因となりうる。
- 2) 細胞性免疫機能の指標であるリンパ球幼若化能とTリンパ球コロニー形成能とは減弱化群と陽性群とで差を認めず、ツベルクリン反応との関連が少ない。
- 3) 液性因子のLIFと血中PGEは減弱化群で高値を示したが、IC、IAPには両群に差が認められなかった。

文 献

- 1) 堀内徹郎他：臨牀血液，16：183，1975。
- 2) Aisenberg, C. A. : Cancer Res, 26 :1152, 1966。
- 3) Leb, L. L., Merritt, A. J. : Cancer, 41 :1794, 1978。

6. 癌患者の細胞性免疫能パラメーターとしてのツベルクリン反応の意義

徳島大学医学部第三内科 曾 根 三 郎
 共同研究者： 同 大串 文隆・螺良 英郎
 大阪府立羽曳野病院内科 福 岡 正 博

担癌患者の免疫能動態は種々の生体内環境因子によって組み立てられており、癌の進展により種々の修飾をうける。宿主免疫能の低下は癌に対する抵抗力を弱め、癌の増殖につながる事が知られている。したがって癌患者の免疫能動態を適確に把握することは、予後および治療に対する反応を推測する上で重要な情報を提供する¹⁾²⁾。

我国では、BCG接種の普及により健常者群の多くはツベルクリン反応陽性を示すこと³⁾から、ツベルクリン反応は癌患者の遅延型過敏症反応をみる指標として汎用されている。しかし、その意義については不明な点

が多い。癌患者におけるツベルクリン反応の陰性化率およびツベルクリン反応性と病期、あるいは予後との関連性を検討するとともにツベルクリン反応陰性化の機序についても言及することとする。

1. 各種癌患者のツベルクリン反応陰性率

各種癌患者でのツベルクリン反応性に関する成績は諸外国の報告を含め数多い(表1)。対象となった癌は、種々の固型癌にわたっており、ツベルクリン反応の陰性率でみると、例えば Bonchek ら⁴⁾による肺癌症例の30%から Lee ら⁵⁾による進行癌患者を対象とした場合

表1 癌患者におけるツベルクリン反応陰性率

報告者	年	癌の種類	症例数	陰性率(%)
Hughes	1965	固型癌 (乳, 結腸, 肺など)	122	48
Krant	1967	肺癌	73	76
Bonchek	1971	肺癌	98	30
Israel	1973	肺癌	451	48
		扁平上皮癌	323	49
		腺癌	95	44
		小細胞癌	33	54
Nemoto	1974	乳癌	48	63
Lee	1975	進行癌	50	73
Ouchi	1975	早期胃癌	54	30
Orita	1976	胃癌	179	54
		病期 I	18	28
		II	39	33
		III	41	54
		IV	81	70
西尾	1976	膀胱癌	27	52
Sone	1976	固型癌 (胃, 肺, 乳など)	118	36
Chan	1976	鼻咽頭癌	76	50
別役	1977	胃癌	52	35
森永	1978	膀胱癌	77	30
大久保	1978	胃癌	78	51
Weber	1978	固型癌 (膀胱, 結腸など)	137	42
Snell	1979	肺癌 (手術不能例)	102	47
酒井	1980	肺癌	114	36
森山	1980	腎癌	32	50

表2 肺癌組織型別ならびに病期からみたツベルクリン反応陰性率

組織型	症例数	陰性率 (%)		
		全症例	病期	
			III	IV
腺癌	98	27.6	33.0	34.0
扁平上皮癌	51	47.5	50.0	45.5
小細胞癌	93	35.5	25.0	57.1
計	250	35.2	33.0	56.6

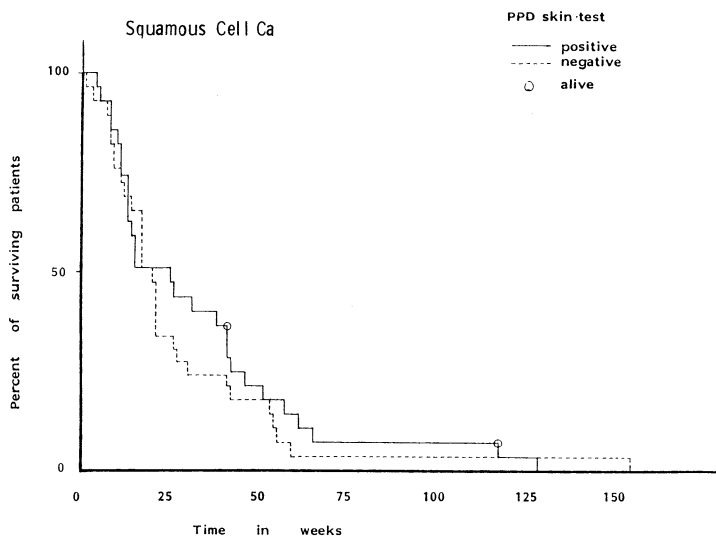


図1 組織型からみた肺癌患者の予後とツベルクリン反応との関係

表3 Performance status からみた肺癌患者のツベルクリン反応陰性率

Performance status	陰性率 (%)
0	7.7
1	38.3
2	44.9
3	54.2
4	54.6

の73%とかなり変動のある成績が得られている。いずれにしても一般に癌患者は、ツベルクリン反応陰性化を来しやすい傾向にある^{4)~7)}。癌患者でのツベルクリン反応陰性化には対象患者の年齢、癌の発生臓器、あるいは組織型、病期更には栄養状態の良否が密接に関与するものと思われる。例えば、Oritaら⁸⁾によると、

179例の胃癌症例について病期別に検討した結果、ツベルクリン反応陰性率はそれぞれI期28%、II期33%、III期54%、IV期70%と病勢の進展につれて反応低下が顕著であった。同時に測定したリンパ球幼若化能およびDNCBに対する皮膚反応についても同様な結果を得ている。

肺癌患者に関して、Krantら⁸⁾も73例の肺癌患者と同じ年齢分布をもつ健常者群を対照にし、癌患者群のツベルクリン反応陰性化率は健常者群の32%に比し、76%と有意に高いこと、またDNCB反応の陰性化率に関しては、肺癌患者48%に比し、対照群のそれは16%であった。概して、DNCB反応の陰性化率はツベルクリン反応に比し、低い値を示す傾向にあるようである。

2. 肺癌とツベルクリン反応性

我々は肺癌の病期、栄養状態、組織型および予後との関係を検討するため、250症例の肺癌患者を対象にツ

ベルクリン反応を実施した(表2)。対象とした肺癌患者の内訳は扁平上皮癌51例, 腺癌98例, 小細胞癌93例であった。肺癌250症例の, ツベルクリン反応陰性率は35% (88例)であった。

(1)組織型からみたツベルクリン反応

組織型別にみると, ツベルクリン反応陰性率は扁平上皮癌47.5%, 腺癌27.6%, 小細胞癌35.5%であった。扁平上皮癌が他の組織型の癌に比して陰性率が高い理由として, 対象患者の殆どどの症例が切除不能な進行癌であり, 全身状態の悪化が影響したためと思われる。しかし, 全体的に Israel ら⁹⁾の報告に比べ, 陰性率は低い傾向にある。一般に, 我国での報告例(表1)は陽性率が高く, 著者らの成績とほぼ一致した成績が多い。諸外国の成績と相違する原因として, おそらく BCG 接種の普及度および判定方法の違いが大きな要因と思われる。例えば我国では20歳以上の成人の80%~90%はツベルクリン反応陽性を示すことから, 担癌状態になっても病勢が悪化し末期にならないと陰性化を来しにくい可能性が考えられる。

2) 肺癌病期とツベルクリン反応との関係

我々の対象とした肺癌患者250例中245例(98%)はIII, IV期症例であった。ツベルクリン反応陰性率はIII期33%であり, IV期57%と病期の進展につれて陰性化の進展することが明らかとなっている。更に, 組織型別にみると, 小細胞癌はIV期になるとツベルクリン反応の陰性率が顕著となった。他の2つの癌患者はIII, IV期ともに同程度のツベルクリン反応陰性化を示した(表2)。癌患者の全身状態をみる指標として臨床的に用いられている。performance status (ps)にて肺癌症例を分類し, ツベルクリン反応の程度を検討した(表3)。その結果, ツベルクリン反応陰性率は ps-0 8%, ps-1, 38%, ps-2, 45%, ps-3, 54%, ps-4, 55%となり, ツベルクリン反応性は病期の進展に対してよりも, 全身状態と密接に相関することが明らかとなった。

(3)予後との関係

小細胞癌, 扁平上皮癌および腺癌患者をそれぞれツベルクリン反応陽性群と陰性群に分け, 予後との関連性をみた。図1に示すごとく, 50%の生存率にて比較すると扁平上皮癌では差はなく, 腺癌および小細胞癌にてツベルクリン反応陽性群が比較的予後が良かった。Snell ら¹⁰⁾も切除不能な腺癌患者を対象にし, ツベルクリン反応陽性群の方が予後良好なことを報告している。Israel ら⁹⁾は扁平上皮癌の手術可能例について術前のツベルクリン反応の程度と予後とが相関するとし, 更にツベルクリン反応の経時的観察の結果, 継続的にツベルクリン反応陽性を示す群は陽性から陰性化した群に比し, 予後良好なことを報告している。

以上のように, ツベルクリン反応性は癌の種類および発生部位によりかなり変動するが, 癌の進展度ならびに癌患者の全身状態と密接に関連した動きを示しう

る。ツベルクリン反応を経時的に観察することにより, 更にパラメーターとしての価値が高まるが, 他の免疫能パラメーター(DNCB 反応, PHA 反応など)を併せて実施し総合判定することが望ましいと考えられる。

3. ツベルクリン反応陰性化の機序

癌患者のツベルクリン反応性は癌の進展に伴い陰性率が増加し, 他の遅延型過敏症皮膚反応および非特異的なリンパ球幼若化能も同時に低下しており, 生体の免疫能全般が抑制されていることが示されている。これらの成績は担癌に伴うツベルクリン反応の陰性化が癌に特異的な現象ではなく, 担癌に伴う二次的な生体防御能低下を反映したものであるといえる。

ツベルクリン反応は皮膚条件, 反応発現に関与する種々の因子により影響をうけ, 反応にあずかる細胞, あるいは液性因子のいずれか一つ, あるいはそれ以上の機能不全または欠損状態が生じればツベルクリン反応の陰性化が起こりうる(表4)。

通常, 担癌患者のマイトゲン, あるいは PPD に対するリンパ球幼若化能は通常抑制されていることは既に述べた。Gmür ら¹¹⁾は健康者および白血病患者を対象に, PPD に対する皮膚反応および *in vitro* でのリンパ球幼若化能が正に相関することを示している。

リンパ球から産出されるリンパホカインは遅延型過敏症反応の発現に重要な役割を果たしている。Rees ら¹²⁾の成績によると, ツベルクリン反応陰性を示す肺癌患者から採取したリンパ球は PPD 刺激に対し, 幼若化能の程度が明らかに低下しており, 同時にリンパホカイ

表4 癌患者のツベルクリン反応陰性化をきたす要因

- 1) 皮膚反応部位の状態
 - i) 老化
 - ii) 栄養不良状態など
- 2) 前感作の強弱
- 3) Tリンパ球機能
 - i) 幼若化能低下
 - ii) リンパホカイン(皮膚反応若起因子など)産生障害
 - iii) 遅延型過敏症反応抑制性リンパ球の誘導など
- 4) マクロファージ機能
 - i) 遊走能低下
 - ii) Tリンパ球機能抑制活性の誘導
 - iii) 抗原処理ならびに提供機能障害
- 5) 体液性因子
 - i) 免疫抑制物質の産生
- 6) 抗癌療法
 - i) 制癌剤
 - ii) ホルモン剤
 - iii) 放射線照射

ンの産出も有意に低いことを明らかにした。しかし、ツベルクリン反応はリンパ球幼若化能、あるいはリンフホカイン産生能と時々解離した結果を示すことから、ツベルクリン反応陰性化の機序には反応発現に至る種々のレベルでの機能不全が存在しうることを示唆している。

他方、Blomgren ら¹³⁾ は進行乳癌患者の末梢血単核球は健常者群に比し、PPD に対する幼若化能が著しく低いことを示し、その細胞集団から附着性の貪食細胞を取り除くと、リンパ球幼若化能が明らかに増加することを示し、ツベルクリン反応陰性化には免疫抑制性単球、あるいはマクロファージの存在が関与している可能性を示唆している。

漆崎ら¹⁴⁾ は癌患者血清中に、リンパ球幼若化能を抑制する因子が存在していると報告している。

最後に遅延型過敏症反応発現に関与する因子としてマクロファージ機能が重要である。マクロファージの走化能についても担癌に伴い抑制されることが知られている。Dent ら¹⁵⁾ は最近、マクロファージの分化成熟過程を障害する因子の存在が担癌に伴いみられることを報告している。以上のごとく、ツベルクリン反応の発現には種々の因子が関与しており、担癌により非特

異的に影響をうけることにより、ツベルクリン反応の陰性化につながっていくものと思われる。

文 献

- 1) 螺良英郎他：癌と化学療法，4：733，1978.
- 2) 曾根三郎他：免疫と疾患，5：15，1983.
- 3) 村中俊明：昭和43年度結核実態調査．結核，44：325，1969.
- 4) Bonchek, L. I. : Chest, 60:256, 1971.
- 5) Lee, Y. et al. : Cancer, 35:748, 1975.
- 6) Drita, K. et al. : Cancer, 38:2343, 1976.
- 7) 別役孝他：癌と化学療法，4：753，1977.
- 8) Krant, M. et al. : Cancer, 21:623, 1968.
- 9) Israel, L. et al. : Biomedicine, 19:68, 1973.
- 10) Snell, N. J. C. : Thorax, 34:508, 1979.
- 11) Gmur, J. P. et al. : Eur J Cancer, 12:625, 1976.
- 12) Ree, J. C. et al. : Cancer, 36:2010, 1975.
- 13) 漆崎一郎：癌の臨床，24：378，1978.
- 14) Israel, L. et al. : Cancer Res, 42:2489, 1982.
- 15) Dent, R. G. and Cole, P. J. : Br J Cancer, 45:522, 1982.