

第58回総会特別講演

臨床免疫学的にみた結核発病の要因

三 上 理 一 郎

奈良県立医科大学第2内科

受付 昭和58年11月28日

CLINICO-IMMUNOLOGICAL FACTORS RELATING TO ONSET OF TUBERCULOSIS

Riichiro MIKAMI*

(Received for publication November 28, 1983)

The onset pattern of pulmonary tuberculosis has changed remarkably during the past three decades: now-a-days, the onset soon after the primary infection has reduced notably, and most cases of pulmonary tuberculosis came out from previously infected ones. Immunology has progressed so strikingly that the role of T-cells, macrophages, etc., in the development of tuberculosis has been elucidated to a certain extent.

The author, as a clinician, tried to clarify the mechanism of the onset of tuberculosis taking into account recent advances in immunology.

1. By the case-control study of newly registered tuberculosis cases at health centers in Nara Prefecture, it was found that some factors of daily life and work which might cause stress and the reduction of obesity-index were seen more frequently in tuberculosis cases than in the control. As one of causes of dominance of male over female in new tuberculosis patients over 30 years of age, more stress in male by their hard work is suspected. The fact that 40% of new cases were in the age groups over 60 years can be explained by higher risk of tuberculosis in the aged due to their slimness and limited physical exercise.

2. As a parameter of immunological responses, skin reaction (PPD-test, DNCB-test), KLH reaction, NK-cell-activity and lymphocyte subset analysis were utilized. The results were as follows:

- 1) Decrease of PPD reaction in active pulmonary tuberculosis was 13%, while decrease of DNCB response was found in 64%.
- 2) NK-cell-activity-level showed high value.
- 3) Cases with high level T-cell subset Th/Th were seen relatively common, and it seems being due to the decrease of Leu 2a% value.

3. In active pulmonary tuberculosis (160 cases):

- 1) Fall of DNCB response seemed to be higher in patients older than 50 years.
- 2) It was found that there was some correlation between reduced DNCB response and reduction of obesity-index.
- 3) Correlation between reduced DNCB response and decrease of lymphocytes or gamma-

* From the 2nd Department of Internal Medicine, Nara Medical University, 840 Shijo Kashihara, Nara 634 Japan.

globulin-increase in serum was found.

4. Chronic excretors of tubercle bacilli could be grouped into three, based on cellular immunity:

- 1) High reacting type (with high and increased NK-activity, normal DNCB response).
- 2) Mid-type.
- 3) Low reacting type (with non-increasing NK-activity, low DNCB response).

Chest X-ray findings of some cases of high reacting type were stable, while that of many cases of low reacting type showed aggravation.

It was suggested that factors relating to the onset of pulmonary tuberculosis in the majority of previously infected persons were abnormal behavior pattern in their life and work and the reduction in cellular immunity of the host.

1. 結 言

結核症の発病様式は、数十年前(1950年以前)の過去と今日では著しく異なり、初感染発病が激減し、既感染発病が大部分を占め、発病の高齢化も目立ってきている¹⁾。一方、近年、免疫学の進歩発展はめざましく、結核においてはTリンパ球、マクロファージなどの役割が解明されつつある²⁾。今日の結核発病の機序について、現代の免疫学という側面から、なんらかの光をあてることが、臨床家の私に与えられた大変困難なテーマであると考ええる。

図1は千葉³⁾の結核の感染と発病に関する研究成果を私なりに要約したものである。通常、初感染発病と既感染発病に分けられ、既感染発病は既陽性者と既陽転者からの発病をまとめてよんでいる。我国では、現在発病する結核患者のおよそ95%は、既感染発病と推定

されている⁴⁾。

青木¹⁾は第54回結核病学会総会特別講演において、結核発病要因のなかで、糖尿病、副腎皮質ホルモン、腎透析、アルコール中毒、じん肺、胃切除などの既知の要因の頻度は極めて少なく、およそ90%の成人の結核では既知の発病要因は認められないと述べている。こうなると、臨床の場で別の観点から発病要因を探求しなければならないと思う。

II. 結核発病要因の検討

奈良県新登録結核患者の症例対照研究

私は昭和52年に奈良県立医大に赴任し、前任者宝来善次先生の後をうけて、結核病棟もみるようになった。結核病室の数も多いが患者も少なくなく、特に重症肺結核患者の新入院が多いのに驚いた。多くの結核患者に接するうちに、結核既感染発病者が多く、しかも患者の日常生活様式などのなかに、発病要因がうかがえる症例が少なくないことを知り、それらをまとめて、昭和54年の第54回日本結核病学会総会に発表した⁵⁾。このような結核発病の実態については、昭和48年まで5年ごとに行なわれてきた厚生省による結核実態調査によっては、殆んど明らかにされていない。ここに新しい観点から、奈良県における結核発病様式の実態を調査する目的で、県医師会の協力を得て、県保健予防課が主体となって、54年秋にまず予備調査を行なった⁶⁾。この予備調査によって、結核の発病について患者個人の種々の非健康的な生活要因が、高頻度に影響していることが判明した。その段階で結核予防会結核研究所島尾忠男所長のアドバイスをいただき、結核発病要因に関する患者対照研究を本格的に行なうことになった。本研究による成績は、第56回日本結核病学会シンポジウム「結核疫学の諸問題」で発表した⁷⁾⁸⁾。今回はその要点についてお話を。

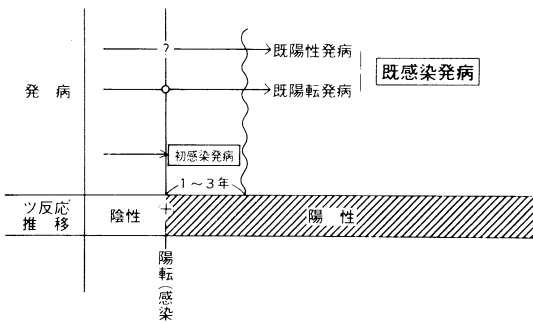


図1 結核の感染と発病

1. 対象と方法

昭和55年1年間の新規登録結核患者721例中、664例を対象として、matched pairによるcase controlled studyで行なった。性、年齢分布(図2)では、50歳以上の患者が多く、また30歳以上では男子は女子の約2倍の発生頻度である。60歳以上の老人が約40%を占めている。病型分類(表1)では、肺結核81.5%、肺外結核9.0%、胸膜炎7.2%、感染性肺結核48.9%にみられた。

2. やせ型と結核

結核症と体質との関係は古くから注目され、やせ型と結核については密接な関係が指摘されている。^{9)~12)}即ち、やせ型の人は肥満者に比し、結核発病率が3~4倍高い。電々公社職員検診(1969, 1970)について、松谷¹³⁾は肥満度と発病率の間に負の相関を認めている。青

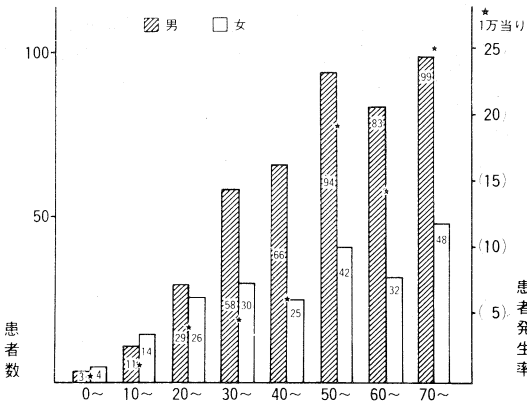


図2 性・年齢分布

表1 病型分類・肺外分類

病型分類		例数	%
肺結核	I	2	0.3
	II 3	33	5.0
	II 2・1	235	35.4
	III 3・2	118	17.8
	III 1	155	23.3
肺門リンパ節結核		3	0.5
胸膜炎		48	7.2
肺外結核		60	9.0
不明		6	1.0
計		664	100

肺外分類		例 (%)
髄膜	2 (0.3)	
脊椎	5 (0.8)	
骨関節	9 (1.4)	
尿路	17 (2.6)	
腹膜	1 (0.2)	
腸	0	
喉頭	0	
その他の肺外	13 (1.9)	
リンパ節	13 (2.0)	

木¹⁴⁾も昭和48年結核実態調査成績から結核発病要因(ハイリスクグループ)としての“やせ”を指摘している。

今回の調査もそれを裏づけている。Brocaの変法により標準体重を求め、それから肥満度を次のように判定した。標準体重より肥満を+11%~20%, 21%~30%, 31%以上とし、やせを-11%~-20%, -21%~-30%, -31%以下とし、それぞれ3段階に分けた。患者群と対照群における肥満度の関係(図3)をみると、患者群は対照群に比し、有意に体重減少の方にシフトしており、肺結核患者の最も多いのは、肥満度-11~-20%の間にある。

身長・体重より規定した肥満度は、種々の因子により変動するが、栄養との相関が最も高いと思われるので、食事不規則者とそうでない者との間で、食事と肥満度との関係を調べた。食事不規則は、摂取栄養の量とそのバランスから判断した。患者群で肥満度がマイナスの者に食事不規則者が有意に多くみられた(図4)。

3. 生活要因と結核

我々の調査の主なテーマは、結核患者の生活に関す

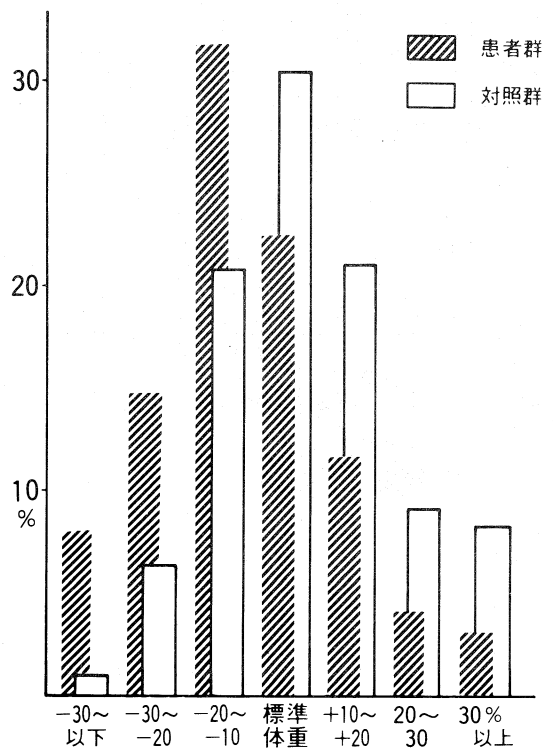


図3 やせと結核

る問題である。表2に示すようなアンケート調査に基づいて、結核発病の生活要因判定を行なった。生活要因を心労、過労、食事不規則、睡眠不足、活動制限の5項目に分けてみた。人間生活の幅広く深い面をこのような分類でその生活要因を割り切ってしまうことは問題があるが、一応、一つの作業仮説としてとりあげ適用してみた。

患者群と対照群の生活要因の頻度(図5)をみると、各々の要因に有意差がある。出現頻度からみると、過労が最も発病に関与しているが、対照群との間の比較危険度からみると、食事不規則が12.5で5要因のうちで一番高くでている。

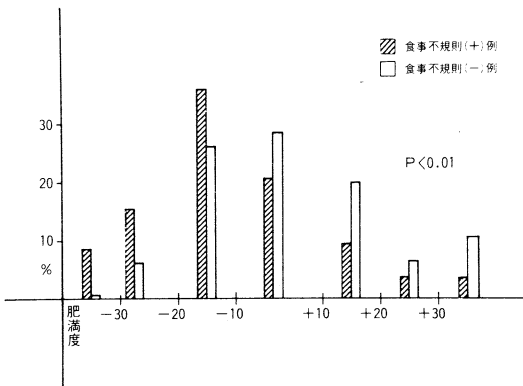
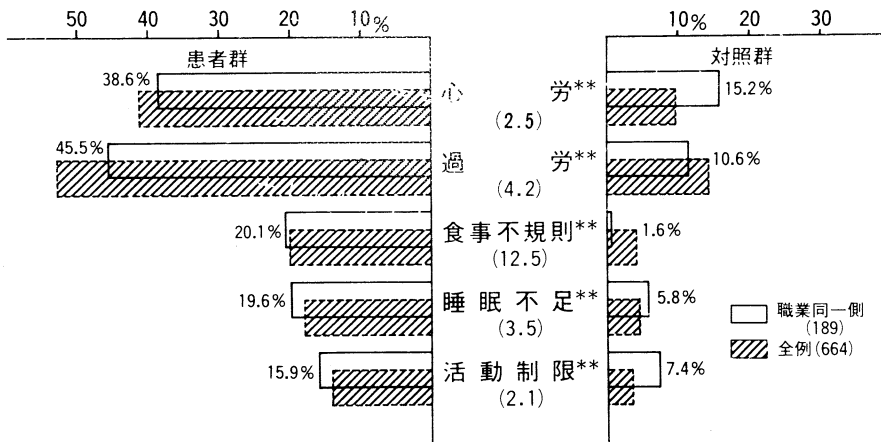


図4 食事不規則と肥満度の関係

表2 生活要因に関する質問

1. 患者自身や家族がトラブルにまきこまれているか。
 家の新築、改築等をしたか。
 職場での人間関係はどうか。
 職場での転勤、配置転換等があったか。 → 心労
2. 就労時間、通勤時間。
 仕事が忙しかったか。
 夜勤の頻度。
 アルバイトや内職の有無。 → 過労
3. 食事時間は規則的か。
 朝食をとっているか。
 インスタント食品の多用。
 偏食の有無。 → 食事不規則
4. 睡眠時間。
 夜ふかしの頻度。 → 睡眠不足
5. ねたきりの生活を行なっているか。
 一日中家から外に出ないことがあるか。
 (主として老人) → 活動制限



() 内は比較危険

図5 生活要因の頻度

4. 結核発病要因の分析

活動性感染性肺結核325例にしぼって、発病要因の分析を試みた(表3, 図6)。従来いわれている発病因子のうち、感染源、家系患者、基礎疾患、大酒飲酒、薬剤は比較的少なく、やせ(肥満度-10%以下)の関与している例は、それらに比し、やや多くみられた。なかでも生活要因の心労、過労は約半数の患者にみられた。生活要因の中で、どれか一つでもあるものは81.2%であった。表3に列挙した11因子のうちどれか一つでもあるものは91.4%である。これらすべてを含めても要因が一つでもみつからないものが10%みられた。

結核の宿主要因を広く分析した Rich⁹⁾(1951)の時代にも、重労働、精神負担、低栄養が既に指摘されている。結核発病様式が大きく変貌した今日、患者の生活面の異常による影響が大きいことが再認識できた。

5. 結核発病の性差・年齢差に関する各要因の検討

今回の疫学調査で示された男女差と年齢差の問題を、生活要因などの関係から検討を試みた。30歳以上の発病者が、男性が女性の約2倍もみられた。この性差は従来より指摘されている¹⁵⁾が、的確な説明はされていない。1931年(昭和6年)以前の発病患者の性差は女性が男性より多く、その後、性差の逆転がみられたようである¹⁶⁾。男女別に20~59歳の成人グループ、60歳以上の

老人グループの4群に分け、各要因の頻度をみた(図7)。成人グループは心労、過労、食事不規則、睡眠不足が老人グループより頻度が高いのに対し、逆に老人グループではやせと活動制限の頻度が成人グループに比し、増加している。次に、発病要因の出現頻度と相対危険度を男女別にみた(図8)。各要因の中で、過労、心労の出現頻度が高く、男女差は過労にのみ有意に認められた。相対危険度は感染源と大酒に顕著に高く認められた。これらの結果を要約すると、30歳以上の発病が、男性が女性の約2倍多い理由の一つとして男性の生活上の過労の影響が強い、また、60歳以上の老人の発病が約40%を占めている理由として、やせと活動制限の頻度が大きいことが示された。

6. 小括

このように結核発病に関する生活上の種々の要因が、臨床疫学的調査から新しく提起された。ここにおいてこそ、結核患者の生物学的病態としての臨床免疫学的検討が必要となってくる。

表3 活動性感染性肺結核 325 例における結核発病要因

(奈良県新登録患者の発病調査より)

- (1) 感染源あり(28例)：3年以内に結核患者と接触があった場合
 - (2) 家系患者あり(40例)：3親等以内の結核患者が、10年以内にあった場合
 - (3) 疾病(64例, 19.6%)、糖尿病 36、肝炎・肝硬化 11、膠原病4、胃潰瘍3、流産3、悪性腫瘍2、その他 珪肺、精神分裂症、ネフローゼ、低血圧、気管支喘息各1
 - (4) 大酒(12例)、アルコール中毒 3
 - (5) 薬物(7例)、ステロイド剤 3
 - (6) 心 労
 - (7) 過 労
 - (8) 食事不規則
 - (9) 睡眠不足
 - (10) 活動制限
 - (11) “や せ”(95例, 29.2%)
- 生活要因
(264例, 81.2%)
- (肥満度-10%以下)

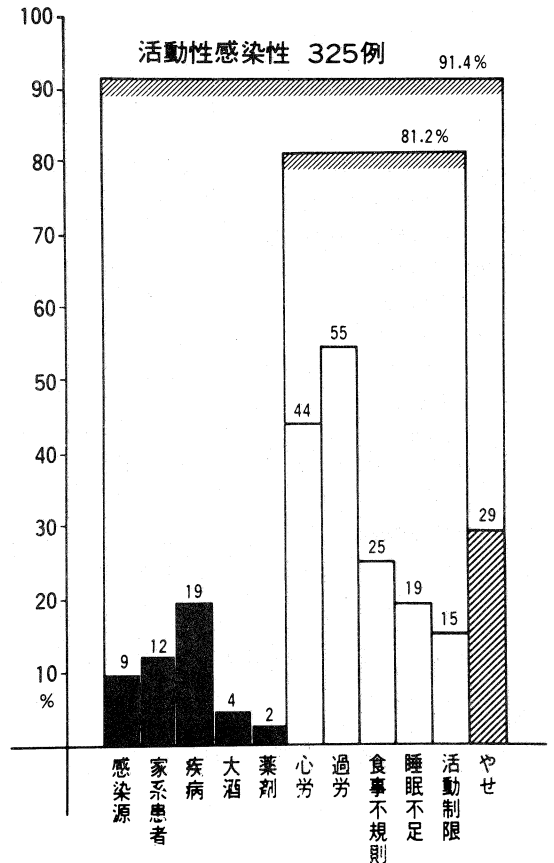


図6 発病要因分析

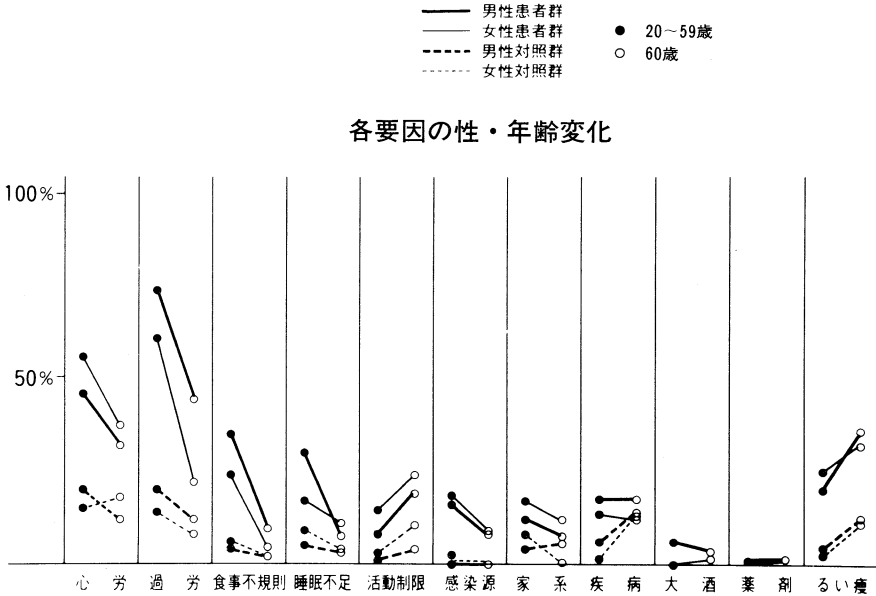


図7 各要因の性・年齢変化

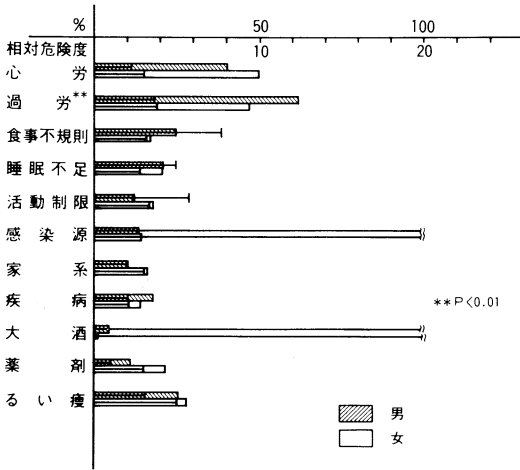


図8 各要因の出現頻度と相対危険度

III. 結核の免疫学的検索方法

1. 結核免疫学の歴史と免疫学の進歩

はじめに結核免疫学の歴史と免疫学の進歩について簡単に振り返ってみたい。結核免疫に関して最初に科学的記載をしたのはR.Koch¹⁷⁾で、Koch現象は、約1

世紀を経た今日でも、ツベルクリン反応、遅延型アレルギー反応の典型として、結核免疫の本質を示す重要な現象である。一方、免疫現象は、経験的に古くから知られていたが、科学的に取り扱われるようになったのは Jenner の種痘接種にはじまる。1889年、Behring と北里がジフテリア、破傷風の抗毒素を発見し、抗体が免疫に重要な役割を果たすことが示された。同じ頃、Metchnikoff は早くもマクロファージによる食作用現象を発表し、免疫の cellular theory を主張した。一方、結核の分野では1921年に BCG ワクチンが開発され、1926年には PPD が精製された。結核免疫におけるマクロファージの役割を初めて系統的に研究したのは Lurie¹⁸⁾ である。Rich⁹⁾ は宿主の結核菌に対する抵抗性に関して詳細な研究を行なった。1945年には Chase¹⁹⁾ がツベルクリン反応のような遅延型アレルギーの passive transfer に成功した。この発表は、結核免疫の主役が細胞性免疫である事実を示し、結核免疫の担い手としての細胞性免疫に関する一連の研究の端緒となった。1948年の Middel & Dubos²⁰⁾ による血清反応は一時盛んに行なわれた。

1950年代に入り、Burnet によって新しい免疫学がはじまった。その後60年代に入り、胸腺由来の T 細胞が細胞性免疫の担い手であることが明らかにされ、更に抗体産生に Helper T 細胞が必要であるという T・B 細胞相互作用が報告された。続いて Suppressor T 細胞が抗体産生、細胞性免疫を抑制することが発表された。以上のような T 細胞をめぐる研究は T-ology とし

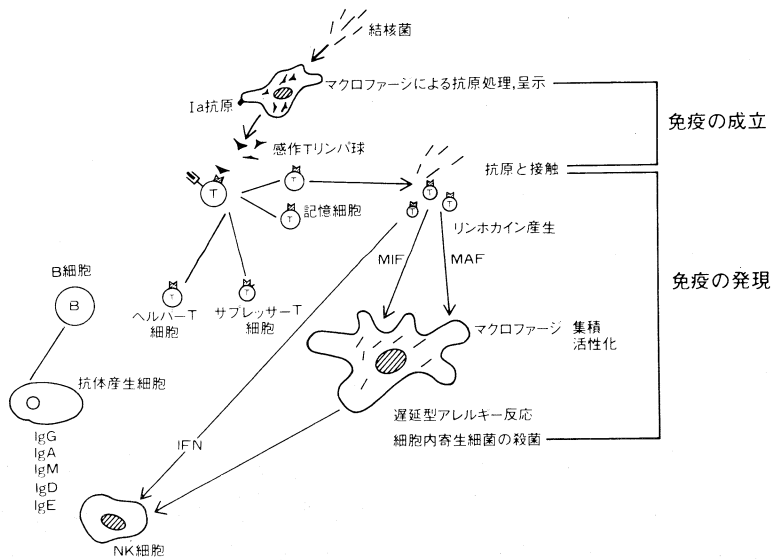


図9 結核菌に対する生体防御機構

て注目されるに至った。このような60年代以降の現代免疫学の進歩が、結核免疫の解析に有効な手段を与えた。即ち、60年代後半には、結核免疫機構の主役はT細胞とマクロファージであることがMackness一派²¹⁾によって明らかにされた。GeorgeらによってMIFが報告され、このような化学的メジエーターをリンフォカインと総括された。

1973年には細胞性免疫のエフェクター細胞として、T細胞、マクロファージの他にNK細胞の存在が発表された²²⁾。1975年にはKöhler & Milstein²³⁾がHybridomaによるモノクローナル抗体の産生に成功し、それ以後の免疫学に画期的な影響を与えた。

2. 結核免疫の発現機序

次に、既に明らかにされている結核免疫の機序を示す²⁴⁾ (図9)。結核菌が体内に侵入すると、Ia抗原陽性のマクロファージに貪食され、マクロファージ内で結核菌の抗原処理が行なわれて、その抗原情報がTリンパ球に伝えられ、T細胞が増殖を開始し、感作Tリンパ球が形成される。この際、マクロファージとTリンパ球のIa抗原が一致する必要があることが明らかにされている。これが結核免疫の成立である。そして、この感作Tリンパ球が再びマクロファージを介して結核菌の抗原と接触すると、Tリンパ球はMAFやMIFなどのリンフォカインを産生放出し、感染局所に、マクロファージを集積せしめ、マクロファージを強く活性化して結核菌を殺菌する。この一連の反応は、結核

菌の特異抗原であるPPDに対しても発現し、遅延型アレルギー反応として観察される。これらの結核免疫はhelper;suppressor T細胞の動的バランスによって調節されている可能性が推測される。また、リンフォカインの一つとして分泌される免疫インターフェロンなどを介して、NK細胞も活性化されている可能性がある。

3. 免疫学的検査法

今回行なった免疫学的検査は次の4つである。①免疫皮膚反応としてのPPD・DNCB反応、②KLH反応、③Natural Killer細胞活性、④リンパ球サブセットの解析

1) PPD・DNCB反応

a) PPD反応：ツベルクリン反応は、1907年 Pirquetによって初めて記載されて以来、結核菌感染の有無を知り、遅延型過敏反応を推測する唯一の方法として広く行なわれてきている。今日ではPPD反応は結核菌感染の検査のみでなく、細胞性免疫能の検索にも応用されている。現在ではこのPPD反応のほかに、DNCB反応、カンジダ反応、PHA反応などの皮膚反応が細胞性免疫能検索のパラメーターとして知られている。

b) DNCB反応：DNCBはdi-nitro chlor benzeneという単一な化学物質の略で、普通のヒトは日常接触することがない、感作力の非常に強いハプテンである。DNCB反応の実施方法(表4)は、DNCB 1%溶液0.025mlで24時間感作し、14日後に0.1%溶液0.05mlで惹起試験を行ない、48時間で判定する。判定基準は

表4 DNCB 反応の方法

1. 1% DNCB (di-nitro chlor benzene) アセトン溶液 0.025mlをパッチテスト丸型布片に滴下乾燥させ、被験者の左上腕内側に24時間貼布する。
—— 感作 ——
2. 2週間後に、0.1% DNCB アセトン溶液0.05mlを同様に布片に滴下し、48時間右上腕内側に貼布し、発生してくるアレルギー性皮膚炎の程度を判定する。
—— 惹起 ——
3. 2週後に1.の部分に紅斑と浮腫または水泡を認めるものは、2.は行なわず (++)以上と判定す。
—— 自然再燃現象 ——

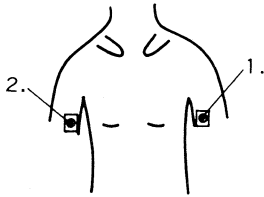


表5 DNCB 反応の判定基準
(北郷、溝口らの方法による)

48時間後の反応	判定
反応なし	—
部分的に紅斑	±
紅斑	+
紅斑と硬結	++
水泡形成を伴うもの	+++
大きな水泡, 壊死	++++

表6 免疫皮膚反応検査の対象

1. 健常対照 50例(男31, 女19)
平均年齢 49.1歳(17~75歳)
胸部X線所見異常なし
2. 活動性肺結核 160例, 排菌陽性
3. 血液透析患者 100例(男56, 女44)
平均年齢 40.1歳(24~74歳)
原疾患 慢性糸球体腎炎……………88%
その他(糖尿病性腎症など)12%
平均透析期間 57ヵ月(1~151ヵ月)
4. 肺癌 107例(男81, 女26)
平均年齢 63.0歳(18~84歳)
5. 気管支喘息 24例(男13, 女11)
平均年齢 41.3歳(20~68歳)
ステロイド使用例除く.

表7 免疫皮膚反応

	健常対照 n=50	活動性肺結核 n=160	透析患者 n=100	肺癌 n=107	気管支喘息 n=24
I群 DNCB正常・PPD陽性	82%	36%	35%	32%	84%
II群 DNCB低下・PPD陽性	8	51	45	32	4
III群 DNCB正常・PPD低下	10	0	3	12	4
IV群 DNCB低下・PPD低下	0	13	17	24	8

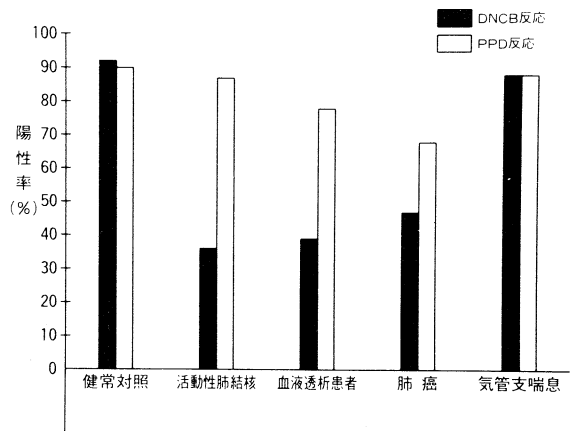


図10 各疾患における免疫皮膚反応陽性(正常)率

表5の通りで、十以下を反応低下とされている²⁵⁾。

c) 両反応の比較：肺結核および他の疾患で、両反応の比較を行なった。対象(表6)は健常対照50人、活動性肺結核160例、血液透析患者100例、肺癌107例、気管支喘息24例である。PPD反応とDNCB反応の判定の組み合わせにより、4群に分けた。各疾患別にこの4群の頻度をみた(表7)。肺結核ではIII群、即ちDNCB反応正常、PPD反応低下は0である。

次にPPD反応陽性率(図10)でみると、健常対照90%、活動性肺結核87%、血液透析患者80%、肺癌64%、気管支喘息88%で、肺癌だけが特に低下している。逆にDNCB反応低下率(図11)をみると、健常対照8%、活動性肺結核64%、血液透析患者62%、肺癌56%、気管支喘息12%で、活動性肺結核・血液透析患者・肺癌の

3群では、ほぼ同じく約6割がDNCB反応の低下が認められる。

肺癌ではDNCB反応の方がPPD反応よりもその進展の指標としてすぐれているといわれている²⁶⁾。活動性肺結核についてはMalaviyaら²⁷⁾(1975)は両反応を行ない、PPD反応陽性でDNCB反応の低下する例が多いことから、活動性肺結核患者は細胞性免疫不全状態であると指摘している。協同研究者の一人石橋²⁸⁾²⁹⁾(1982)は、結核患者における免疫皮膚反応として、PPD反応、DNCB反応、PHA反応、Candida反応の4反応を行ない、DNCB反応の低下率が最も高く、肺結核症における細胞性免疫能の検索には、DNCB反応はPPD反応、PHA反応、Candida反応よりも鋭敏な検査法であると発表している。我々の活動性肺結核患者の成績で、PPD反応低下13例は従来ツベルクリンアレルギーの範ちゅうにいれられてきたものであるが、DNCB反応は13例全例で低下していた。

近年、血液透析患者で結核の発病頻度の高いことが注目されてきている³⁰⁾。今回の血液透析患者の免疫皮膚反応でPPD反応低下率20%に対し、DNCB反応低下率は62%で、肺結核患者の64%とほぼ同じで、両疾患ともに高頻度の細胞性免疫能の低下が示唆される。

d) 両反応の原理の比較(図12)。DNCB反応は単一の化学物質抗原による細胞性免疫の成立と発現の両方のテストであるのに対し、PPD反応は発現だけのテストである。DNCB反応は結核菌に対する細胞性免疫能をみる特異的パラメーターではないが、いわゆる生体の抵抗力としての細胞性免疫の一部を反映した非特異的パラメーターとして、PPD反応と比較して、より有効な新しい検査法であると考えられる。

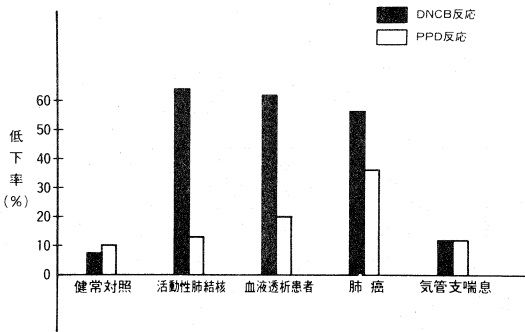


図11 各疾患における免疫皮膚反応低下率

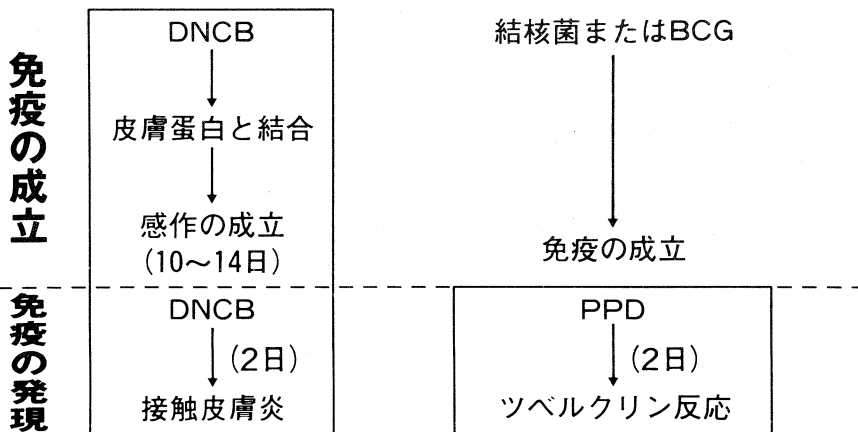


図12 DNCB反応とPPD反応の原理

と、60歳以上の平均値は、60歳未満の健常人のそれに比し、有意に低値を示した。老化によるNK細胞の低下が示唆される。

c) 肺結核患者のNK細胞活性(図14)。

活動性肺結核29例の平均値は51.6±23.9%で、健常人に比べ、著明に高値を示した。しかし、NK非上昇例が数例みられた。

表9 健常人のNK細胞活性

年齢	NK細胞活性*	
	Mean±S.D.	Mean±S.D.
健常人	17.4±12.2 (n=54)	
20代	26.3±1.5 (n=4)	23.2±11.8 (n=28)
30代	19.2±4.3 (n=6)	
40代	16.8±8.8 (n=6)	
50代	27.1±14.9 (n=12)	
60代	7.0±4.1 (n=5)	11.2±9.6 (n=26)**
70代	11.9±10.9 (n=13)	
80代	11.9±10.5 (n=8)	

* E/T ratio=20

** P<0.001

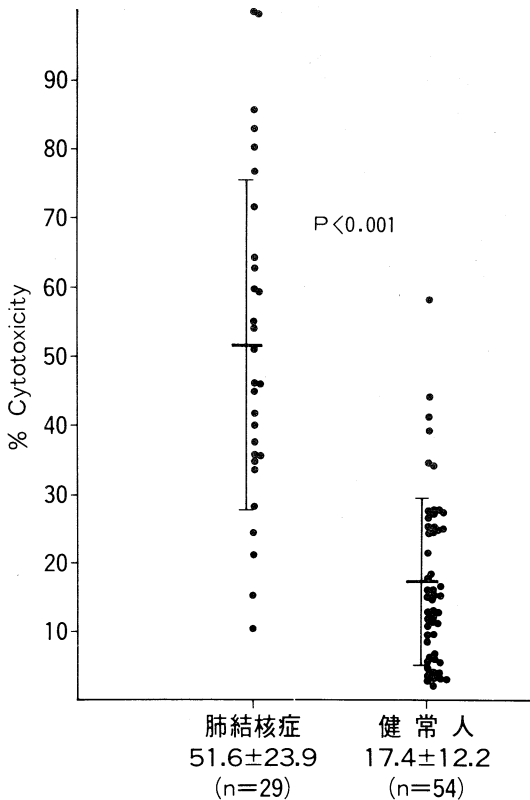


図14 肺結核患者のNK細胞活性

d) NK細胞活性の治療による影響(図15)。

治療3ヵ月群では未治療の初回診断例に比し、上昇傾向を示した。

e) NK細胞活性上昇機序の検討

肺結核の動物モデルとして、BCG感染マウスを作製し、脾臓および肺のNK細胞活性の推移を検討した⁴⁰⁾。SPFマウスにBCG生菌を接種して3日目、9日目、15日目の脾臓および肺のNK細胞活性を測定した。マウスのNK細胞活性測定では、YAC-1を標的細胞として、ヒトのNK細胞活性に準じて測定した。成績を図16に示す。脾臓のNK細胞活性は、無処置ICR系マウスでは、2.4%で、BCG接種後3日目には、9.6%に上昇したが、以後、急速に低下した。一方、肺のNK細胞活性は、無処置のSPF、IPR系マウスでは、殆んど認められないが、BCG接種後3日目頃から上昇し、9日目には12.5%まで上昇し、15日目には再び低下した。

f) 小括

活動性肺結核患者において、健常人に比べNK細胞活性が著明に高値を示したが、その理由は明らかではない。結核免疫の「発現」としての免疫インターフェロンの産生や、マクロファージの活性化と密接に関連していることが推測される。NK細胞活性は、肺結核

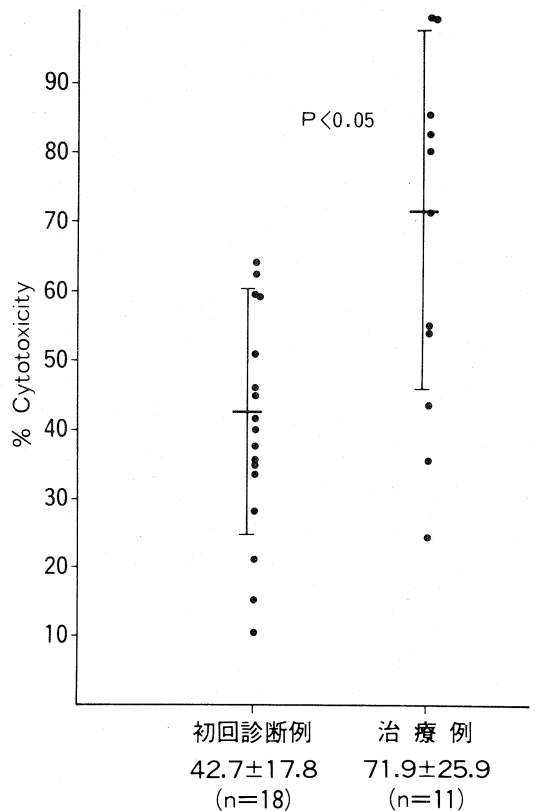


図15 NK細胞活性—治療による影響

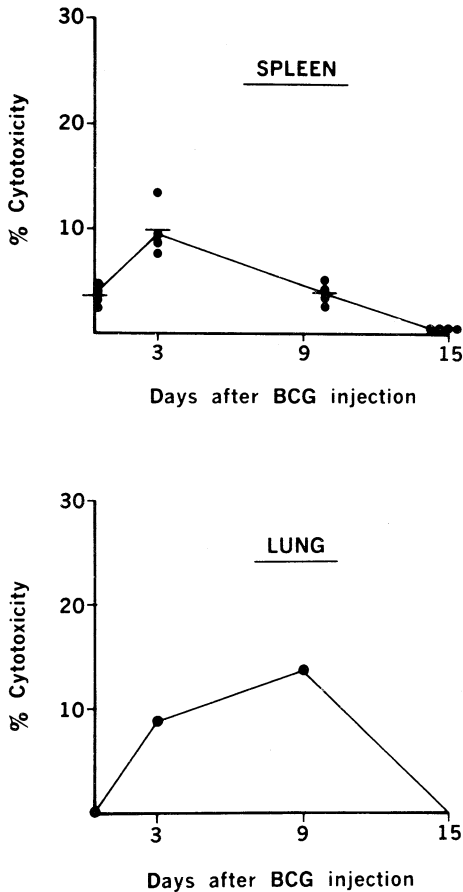


図16 マウスのBCG感染におけるNK細胞活性の経時的変化

患者の細胞性免疫の一パラメーターとして応用できると考える。

4) FACSによるリンパ球サブセット解析

ヒトT細胞の同定は、ヒツジ赤血球結合反応を利用して解析されてきた。T細胞サブセットについては、免疫グロブリンのFcレセプターを利用して、サプレッサー活性、ヘルパー活性をもったT細胞の解析が行なわれている。その後1980年代に入って、モノクローナル抗体産生法を利用して、今日では、EvansらによるLeuシリーズとRein herz, SchlossmanらによるOKTシリーズが最もよく用いられている。一方、B細胞については、従来から表面免疫グロブリンを利用した方法や、補体レセプターを利用したEAC法等により、同定されてきているが、今やLeu-12のようなB細胞特異的モノクローナル抗体が開発され、また、NK細胞、K細胞と反応するLeu-7, Leu-11モノクローナル抗体も

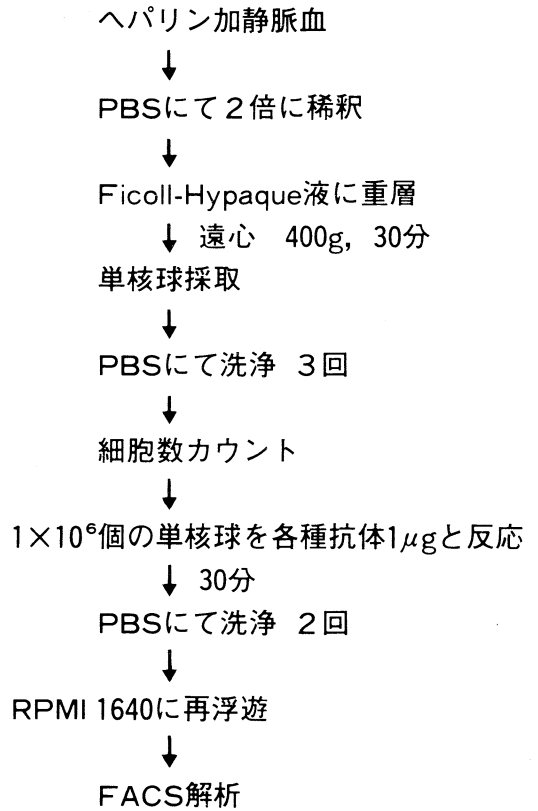


図17 単核球分離と解析方法

既に利用がはじまっている。

FACSとはFluorescence Activated Cell Sorterの略で、Herzenbergら⁴¹⁾によって開発された細胞自動解析分離装置である。FACSの大きな特徴の一つは、感度の鋭敏さであり、蛍光顕微鏡ではとらえることのできない僅かな蛍光でも感知でき、詳細な解析が可能な点である。もう一つの特徴は、蛍光染色された細胞を、その鋭敏な感度によって、目的とする細胞群に分離することができる点である。

肺結核患者においてFACSによるT細胞サブセット解析を行なった。

a) 対象・方法

対象は、排菌陽性の活動性肺結核未治療患者30例と、年齢をほぼマッチさせた健常対象20例である。用いたモノクローナル抗体は、Suppressor, cytotoxic T細胞と反応するLeu-2a抗体, helper, inducer T細胞と反応するLeu-3a抗体, すべてのT細胞と反応するLeu-4抗体である。単核球分離と解析方法は図17のごとくである。

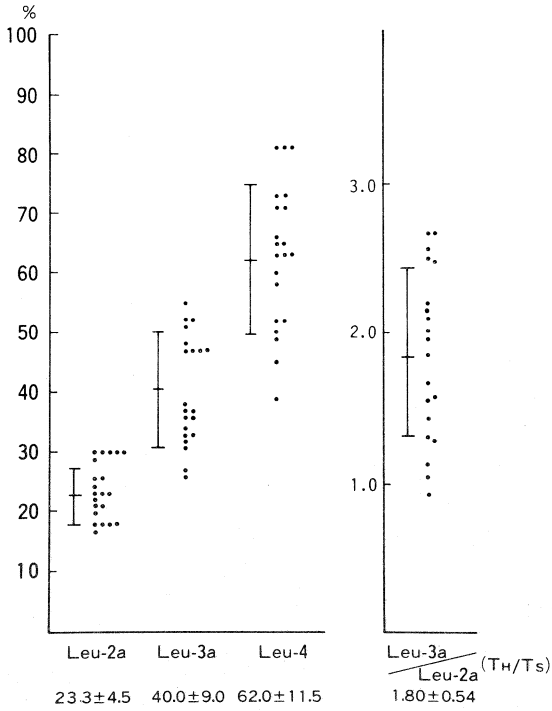


図18 健康対照におけるT細胞サブセット

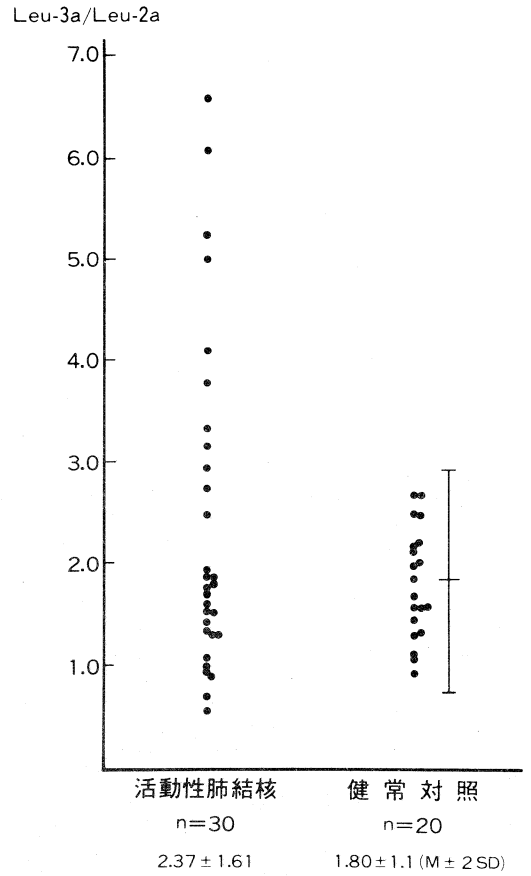


図19 活動性肺結核と健康対照におけるTH/TS比の関係

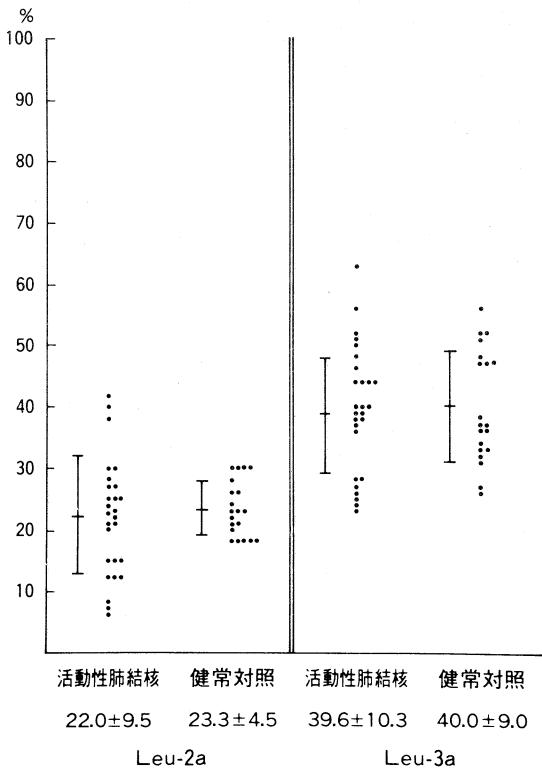


図20 活動性肺結核と健康対照におけるLeu-2a細胞%とLeu-3a細胞%

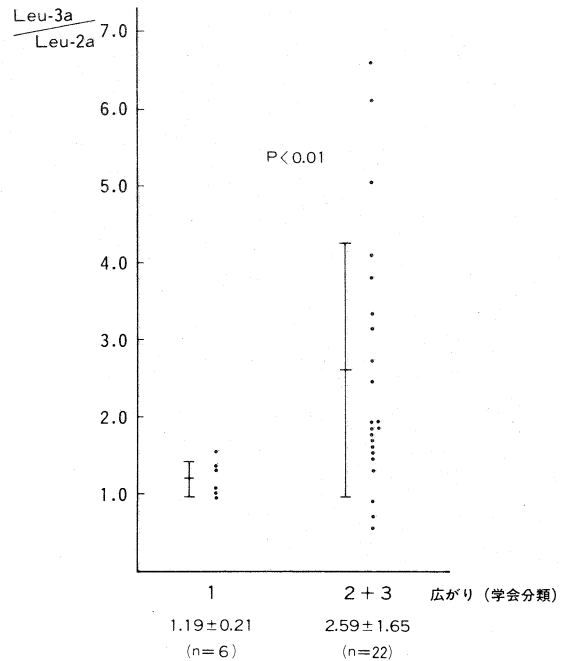


図21 X線上の広がり と TH/TS 比の関係

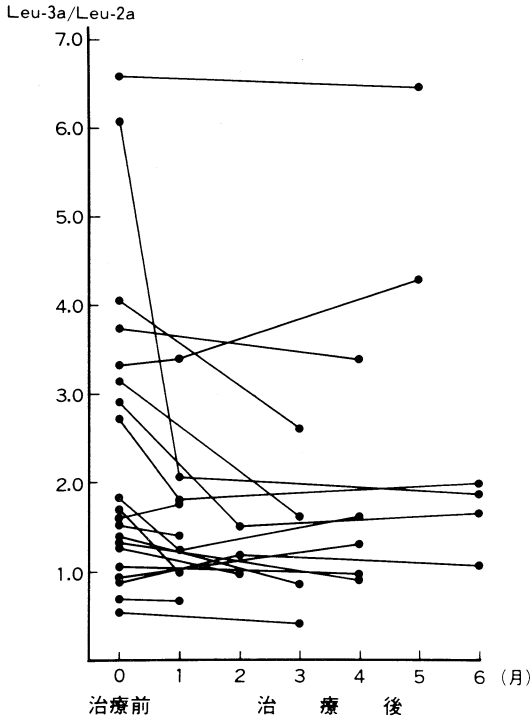


図22 治療経過による TH/Ts 比の変化

b) 健常対照における T 細胞サブセット (図18)
 Leu-2 a 細胞%は約20~30%の範囲に集っており、Leu-3 a 細胞%は、Leu 2 a より2倍のばらつきがみられる。Leu-4 細胞%は、 $62.0 \pm 11.5\%$ である。T 細胞サブセットのバランス状態を最もよく反映する Leu 3 a/Leu 2 a 比(以後 TH/Ts 比とよぶ)は、健常例では 1.80 ± 0.54 である。

c) 活動性肺結核患者における T 細胞サブセット
 活動性肺結核、患者と健常対照群の TH/Ts 比(図19)を比較すると、患者群ではばらつきがみられるが、健常対照群より明らかに高い例がかなりみられ、最高例は6.57である。Leu 2 a 細胞%と Leu 3 a 細胞%を個々にみると(図20)、患者群では、Leu-2 a 細胞%の低値例が多いことが目立つが、Leu-3 a 細胞%は対照群と差はみられない。このことから、患者群における TH/Ts 比の増加は、主に Leu-2 a 細胞%の低下によることが推測される。

次に、胸部 X 線上の広がり、TH/Ts 比の関係(図21)をみると、広がり 2 + 3 の群が広がり 1 の群に比して、有意に高値を呈している。また、治療経過による変化を6ヵ月間追跡した成績(図22)では、多くの例で治療経過により、TH/Ts 比の正常化がみられる。

d) 小括

今日、自己免疫疾患⁴²⁾、サルコイドーシス⁴³⁾、レブ

ラ⁴⁴⁾など FACS によるこのような TH/TS 比と病態との関連性が報告されているが、肺結核に関しては未だみられていない。今回の成績で、活動性肺結核未治療患者で、TH/TS 比高値例が病変の広がり、と相関して多くみられたことから、活動性結核病変と Leu-2 a 細胞動態が密接に関連していることが示唆される。

IV. 発病要因に関する免疫学的検討

ここでは本論である発病要因に関する免疫学的検討に移るが、活動性肺結核と慢性難治性肺結核に分けて話を進めることにする。

1. 活動性肺結核の臨床免疫学的検討

1) 対象：長期入院例および耐性菌排菌例を除いた活動性肺結核患者160例である。性・年齢分布(図23)は、男114例、女46例で、男が多く、50歳代にピークを示している。X 線病型(表10)は学会分類では I 型 II 型が、学研分類では A 型 B 型が大部分を占めている。排菌状

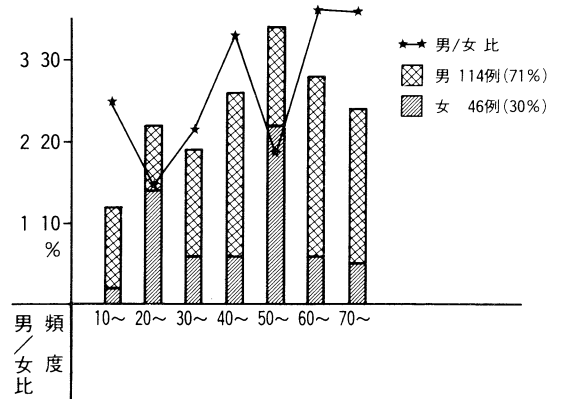


図23 性・年齢分布

表10 X線病型と排菌状況

1) X線病型

学会病型	学研病型	広がり
I 19例(12%)	A 9例(6%)	1 50例(31%)
II 128例(80%)	B 125例(78%)	2 85例(53%)
III 13例(8%)	C 3例(2%)	3 25例(16%)
IV 0例(0%)	D 0例(0%)	
	E 6例(4%)	
	F 17例(10%)	

2) 排菌状況

塗抹陽性・培養陽性 130例
 塗抹陰性・培養陽性 30例

況(表10)では塗抹・培養陽性130例, 塗抹陰性・培養陽性30例である。肺結核の既往(表11)は25.6%にみられ, 40歳以上の患者に多くなっている。肺外結核(表12)は, 全体の17%で, そのうち胸膜炎が8.8%にみられる。

2) 発病要因と合併疾患

前述の実態調査の場合と同じく, 発病要因の出現頻度を図示した(図24)。生活要因の頻度とパターンは, 両者間で異なっているのは, 今回の入院例で, 合併症とやせの頻度が多い点である。合併疾患(表13)では糖尿病が17例10.6%と最も多く, 次いで悪性腫瘍が9例

表11 肺結核既往

年代	頻度(%)
10~	0
20~	9
30~	5
40~	38
50~	41
60~	29
70~	25
全症例	25.6%

表12 肺外結核

臓器	例数	頻度(%)
胸膜炎	14	8.8
喉頭結核	3	1.9
肛門周囲膿瘍	3	1.9
気管支結核	2	1.3
膿胸	2	1.3
肋骨周囲膿瘍	1	0.6
腎結核	1	0.6
気胸	1	0.6
全症例	27	17%

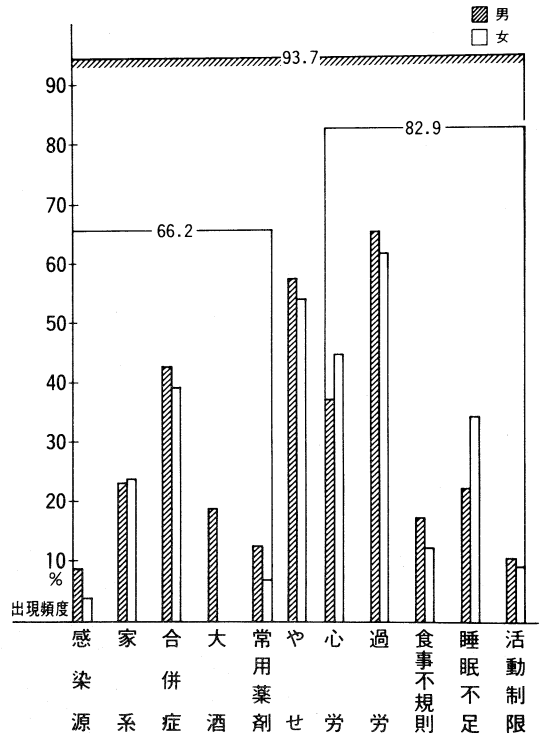


図24 各発病要因の出現頻度

表13 合併疾患

疾患	例数	全例に対する頻度	合併疾患中の頻度
糖尿病	17	10.6%	25.8%
悪性腫瘍	9	5.6	13.6
肝疾患	6	3.8	9.1
塵肺	5	3.1	7.6
膠原病	5	3.1	7.6
周産期	4	2.5	6.1
胃切除	3	1.9	4.5
気管支喘息	3	1.9	4.5
慢性気管支炎	2	1.3	3.0
気腫性嚢胞	2	1.3	3.0
慢性甲状腺炎	2	1.3	3.0
高血圧	2	1.3	3.0
ネフローゼ, 心疾患, 骨折, 帯状疱疹	各1名		
甲状腺機能亢進症, Recklinghausen病	各1名		
ステロイド使用	4	2.5	6.1%
計	63	39.4%	—

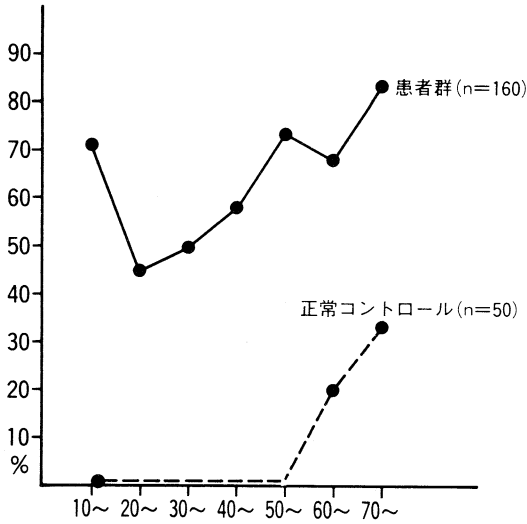


図25 DNCB 反応低下率と年齢

5.6%で、以下、肝疾患、塵肺、膠原病、周産期、胃切除などの順になっている。

3) 免疫皮膚反応

前述(図11)のごとく、PPD 反応低下率8.7%、DNCB 反応低下率64%であった。DNCB 反応低下率と年齢との関係(図25)をみると、患者群では10歳代と50歳代以後にピークがみられる。60歳以上では健常群でも DNCB 反応の低下例がみられる。高齢者における細胞性免疫能の低下⁴⁵⁾が関係している可能性が考えられる。

4) 免疫皮膚反応と肥満度(図26)

活動性肺結核では、肥満度-10%以下の例が55%を占めている。DNCB 反応正常・PPD 反応陽性群の肥満度の平均は-10%以上であるが、DNCB 反応低下と肥満度の低下との間に有意の相関がみられた。次に、免疫皮膚反応と血清蛋白との関係(図27)をみると、PPD 反応低下、DNCB 反応低下群で、血清蛋白の低下との間に有意な相関がみられた。実態調査成績でも発病要因としての「やせ」が、対照群と有意な相関がみられたが、その肥満度の低下が DNCB 反応の低下と相関がみられたことは、極めて興味ある成績である。

そこで、肥満度と年齢との関係をみた(図28)。肥満度と年齢の間に有意な逆相関がみられた。前述したごとく、DNCB 反応の低下率が50歳以上で高くなってい

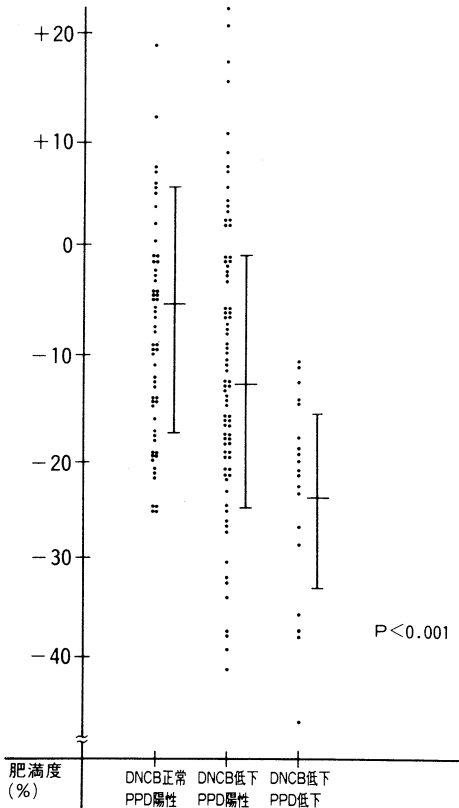


図26 免疫皮膚反応と肥満度

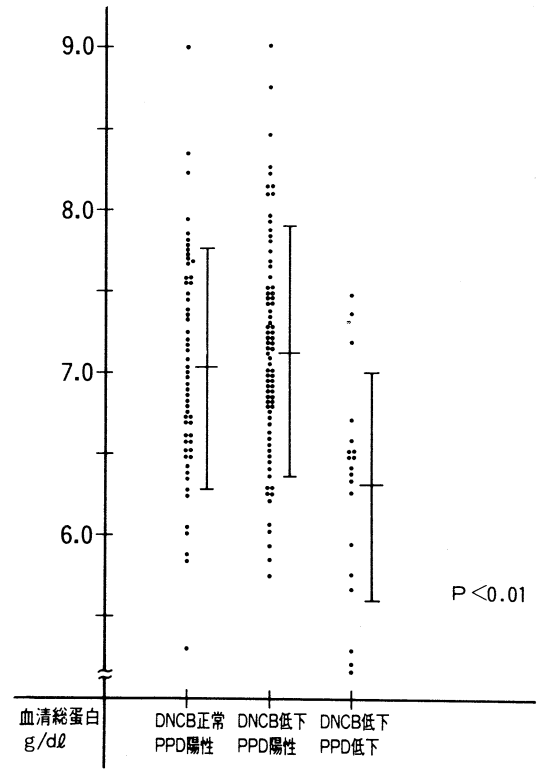


図27 免疫皮膚反応と血清総蛋白

る。また、肥満度と胸部X線所見との関係(図29)をみると、胸部X線所見の広がり、肥満度の低下と有意な相関がみられた。これらの成績から、やせた老人では細胞性免疫能の低下例が多く、肺病変が重症化しやすいことを物語っている。Edelman⁴⁶⁾(1973)は、栄養の悪い小児でDNCB反応を行ない、その低下率の高い成績をだしている。坂本⁴⁷⁾(1979)は、ラットで遅延型アレルギー反応成立過程において、栄養状態が、抗原の認識あるいはその表現の段階に影響することを認

め、報告している。今後、結核患者のmalnutritionに関し、栄養学的・免疫学的評価の深い検討が必要と考える。

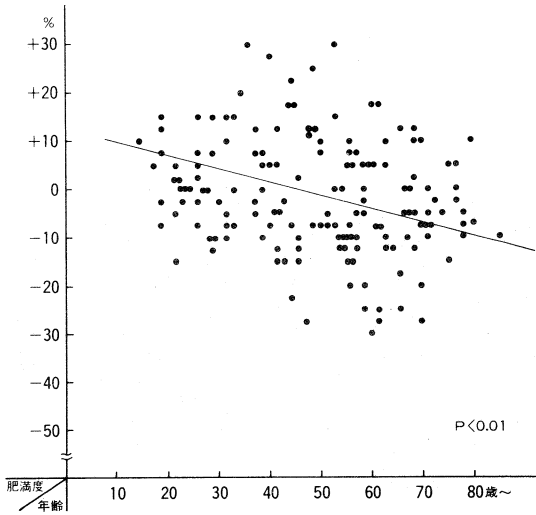


図28 活動性肺結核患者における肥満度と年齢

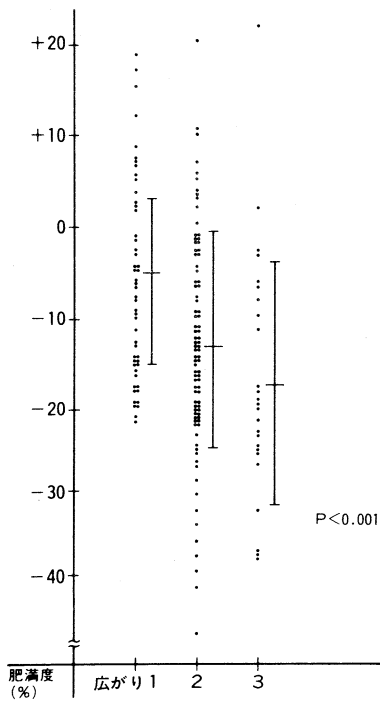


図29 肥満度と胸部X線所見の広がり

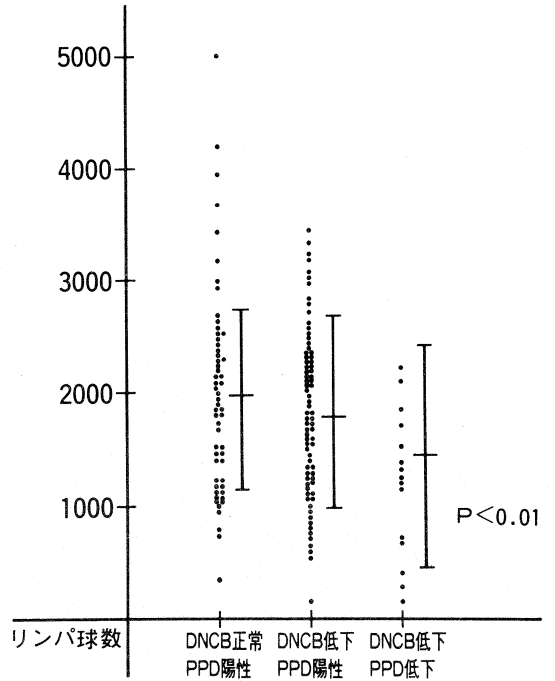


図30 免疫皮膚反応とリンパ球数

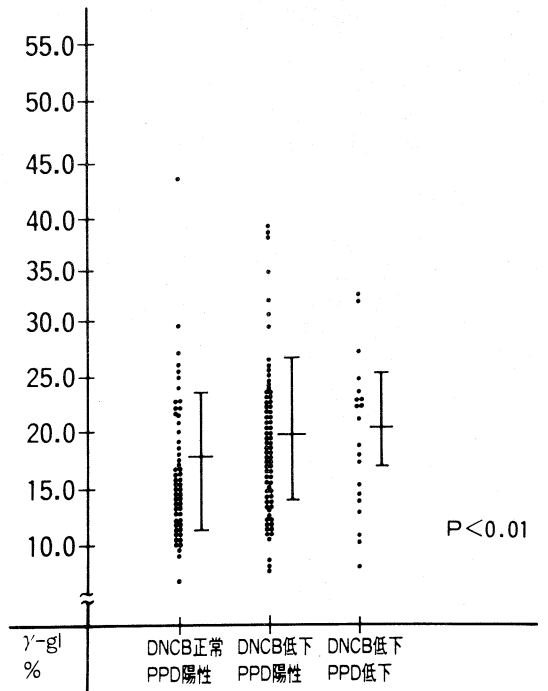


図31 免疫皮膚反応と血清γグロブリン

5) 免疫皮膚反応とリンパ球数および免疫グロブリン

免疫皮膚反応とリンパ球数との関係(図30)をみると, DNCB 反応と PPD 反応の低下群とリンパ球数の減

少との間に有意な相関がみられた。また, 免疫皮膚反応と γ グロブリン値との関係(図31)をみると, DNCB 反応低下群では DNCB 反応正常群に比し, γ グロブリン値の有意な増加がみられた。次に免疫グロブリンと

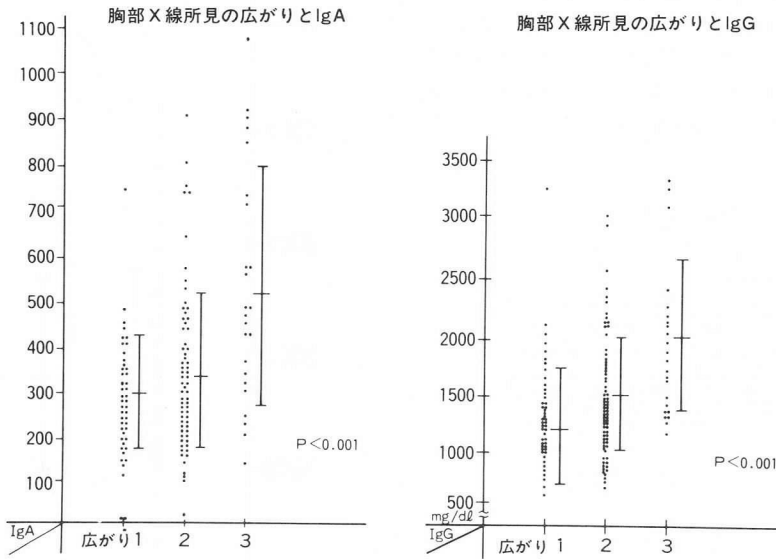


図32 胸部X線所見の広がり と免疫グロブリン

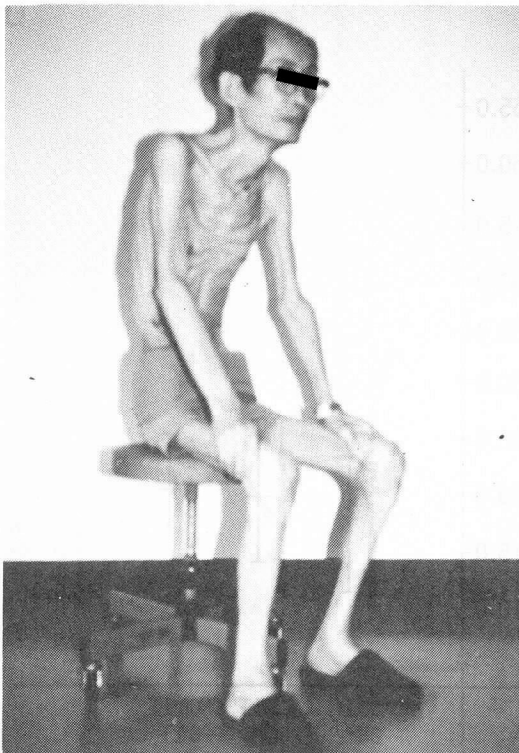


図33 症例1

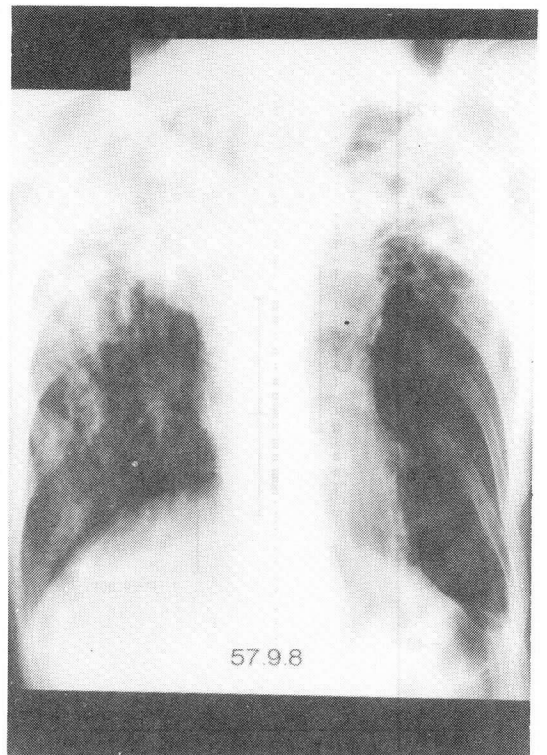


図34 症例1の胸部X線所見

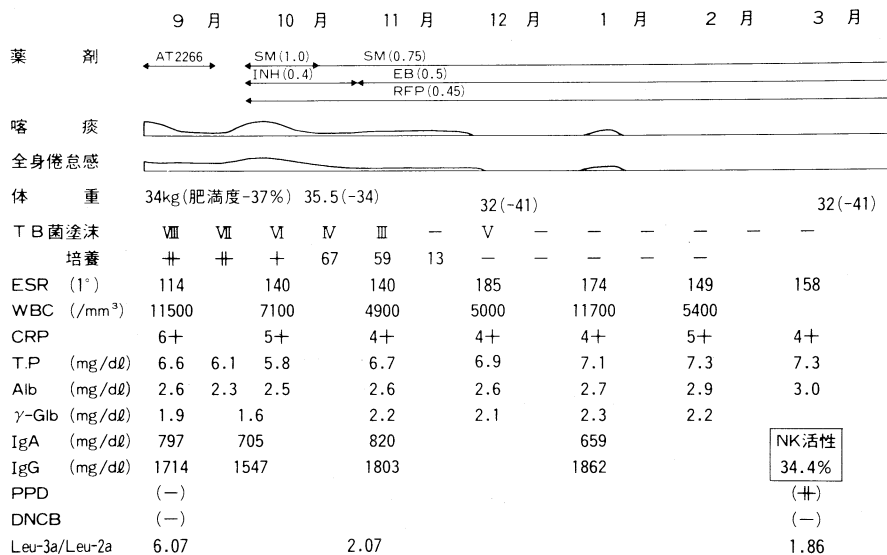


図35 症例1の経過図

胸部 X 線所見との関係(図32)をみると、IgG と IgA の上昇は胸部 X 線所見の広がりとは有意な相関がみられた。IgM にも同じような傾向がみられたが、IgE には特に相関は認められなかった。免疫グロブリンは肺結核患者群では対照群に比し、高値であるという報告は既にみられる⁴⁸⁾。

6) 症例呈示(症例1)—やせの著明な老人肺結核

65歳男性で、既往歴で15歳腸チフスに罹患、58歳に胃潰瘍穿孔にて胃切除をうけた。3年前に肺結核でINH治療をうけたことがある。1ヵ月前から膿性痰、血痰が出現し入院した。毎日の生活では食事量が少なく運動制限が極度であった。患者の肥満度は-37%で全身の筋肉萎縮が著しく歩行がやっと可能である(図33)。入院時の主な検査所見では、喀痰でガフキー8号、赤沈114mm、血清総蛋白6.6g/dℓ、アルブミン2.6g/dℓで栄養失調の状態である。血清免疫グロブリンではIgG、IgAの増加、特にIgAの高値が目立っている。胸部X線所見(図34)では広汎空洞型である。免疫皮膚反応はPPD・DNCB反応ともに陰性で、FACSによるTH/TS比は6.07と高い。図35は経過図を示す。抗結核剤の治療により4ヵ月後に排菌陰性となり、6ヵ月後の現在血清蛋白7.3g/dℓ、アルブミン3.0g/dℓと軽度回復している。PPD反応は陽性となり、TH/TS比は1.86と正常化している。NK細胞活性は、34.4%と軽度高値である。やせた老人は既感染発病のハイリスク例であるといえる代表例であり、また先程のべた免疫パターンの特徴を如実に示している活動性肺結核の極端な1例である。本例の高度のやせの原因として胃潰瘍穿孔の胃切除による栄養摂取不良が考えられる。

2. 慢性難治性肺結核の臨床免疫学的検討

近年、肺結核は強力な化学療法により、比較的短期間で治療可能となったが、他方抗結核剤の投与にかかわらず、耐性菌を排菌し続ける慢性難治症例が存在することも事実であり、本学会にとっても重要なテーマの一つである。我々はここに、臨床免疫学的検討を行った。その定義は、藤岡ら⁴⁹⁾のそれを引用した。即ち、化学療法にかかわらず、耐性菌を1年以上排菌している症例である。

1) 対象(表14)

対象例数は29例で、男子20例、女子9例で、表15にその背景因子を示した。

2) 免疫学的パラメーターの検討

a) NK細胞活性(図36)：NK細胞活性は、健常人に比べて、著明に高値を示した(P<0.001)。その平均値は初回診断例と有意差を認めないが、NK細胞活性70%以上の高値群が治療例と同じく目立つ。

b) 免疫皮膚反応：PPD反応は全例陽性である。一方、DNCB反応は正常18例、低下11例で低下率は37.9%である。前述の活動性肺結核の場合のDNCB反応低下率64%よりは低値である。

c) NK細胞活性とDNCB反応の組み合わせ(表16)：NK細胞活性により、3群に分けた。高NK群—70%以上の高値例8例、中間群—30~70%の中間群13例、低NK群—30%以下で健常人と同じレベルのNK非上昇例8例である。高NK群では、DNCB反応が全例正常で、低NK群では8例中7例がDNCB反応低下を示した。

d) リンパ球数・ロゼット法によるT・B細胞数：

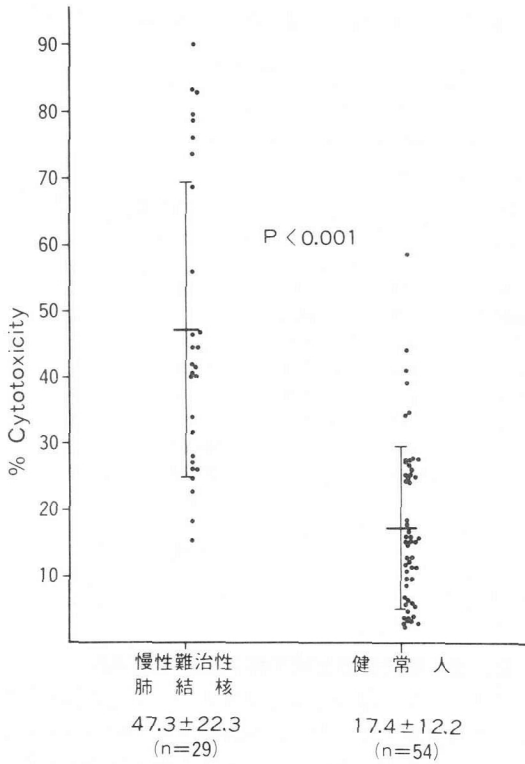


図36 慢性難治性肺結核のNK細胞活性

表14 対象

例数	年齢		性		
	平均	範囲	男	女	
慢性難治性肺結核	29	66	33-85	20	9

表15 慢性難治性肺結核の背景因子

発病推定時期	I期 (~昭和39年)	13例
	II期 (昭和40年~昭和45年)	5例
	III期 (昭和46年~)	11例
平均入院期間	5年 (1年 ~ 17年)	
平均耐性菌持続期間	5.5年 (1年 ~ 17年)	
胸部X線像 (学会分類)	I型 (広汎空洞型)	11例
	II型 (非広汎空洞型)	18例

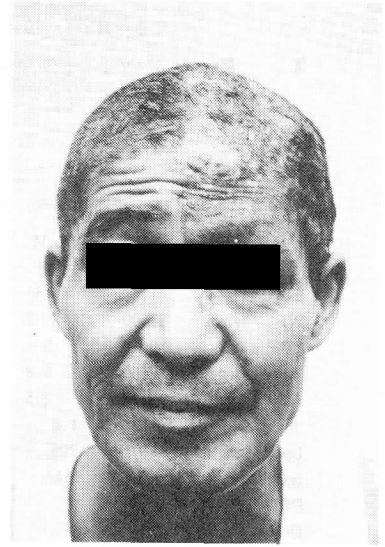


図37 症例2

表16 NK細胞活性とDNCB反応

群	例数	DNCB反応	
		正常	低下
高NK群 (≥70%)	8	8	0
中間群 (30% < NK < 70%)	13	9	4
低NK群 (≤30%)	8	1	7
	29	18	11

表17 NK細胞活性と測定時の胸部X線所見

群	胸部X-P (学会分類)*	
	I	II
高NK群	2	6
中間群	4	9
低NK群	6	2

* I型 広汎空洞型
II型 非広汎空洞型

表18 胸部X線所見の変化とNK細胞活性・DNCB反応

胸部X線の変化*	例数	NK細胞活性			DNCB反応	
		高値	中間	低値	正常	低下
不変	17	7	9	1	13	4
悪化	12	1	4	7	5	7

* 入院時と現在の胸部X線所見を比較

表19 慢性難治性肺結核における免疫学的スペクトル

細胞性免疫	NK細胞活性	DNCB反応	胸部X線所見の経過
高反応型	高度上昇	正常	多くは不変
中間型	軽度上昇	正常or低下	不変例=悪化例
低反応型	非上昇	低下	多くは悪化

IgGFCR陽性T細胞(Tr)はいずれも正常範囲であった。T細胞サブセットでTH/TS比をみると、初回診断例と健常の中間に位置した。

e) 免疫グロブリン：IgG・IgAは初回診断例、健常人に比べて高値を示した。

f) 補体価：CH₅₀は、健常人に比べて高値を示す例がみられた。

3) 胸部X線所見

29例中學會分類I型12例。II型17例で、NK細胞活性による分類との関係(表17)をみると、高NK群8例中6例はII型であり、中間群はI型4例II型9例で、低NK群では逆に8例中6例がI型であった。次に、胸部X線所見の変化を入院時と現在で比較すると、不変例17例と悪化例12例に分けられた(表18)。不変例では、17例中7例は高NK活性を示し、低NK活性は1例のみであった。DNCB反応は13例が正常で、4例が低下を示した。一方、X線所見悪化例では、12例中7例は低NK活性を示し、一例のみが高NK活性を示した。また、X線所見悪化例ではDNCB反応は5例が正常で、7例が低下を示した。

4) 小括—免疫学的スペクトルによる分類

慢性難治性肺結核患者の免疫学的特殊性に関する研究は殆んどなく、僅かに岳中ら⁵⁰⁾が遅延型アレルギー反応の低下、T細胞数の減少、Tr細胞の増加などを報告しているにすぎない。今回の成績から、慢性難治性肺結核は、NK細胞活性とDNCB反応によって細胞性免

疫の高反応型と、低反応型の2つの型およびその間の中間型に分けられるという一種の免疫学的スペクトルによる分類を試みた(表19)。高反応型では、X線所見の経過が不変例が多いのに対し、低反応型では対照的にX線所見が増悪している例が多いことは、極めて興味深い知見と考える。

V. 既感染発病の機序—本研究の発端症例をめぐって

患者(症例2)は61歳男性、土建業で、顔面帯状疱疹と肺結核の同時発病例である。20年前に痔瘻の既往がある。発病数ヵ月前から仕事が忙しく過労が続いていた。昭和53年3月下旬より咳と黄色痰があり、5月はじめ頃左前頭部に疼痛とともに水疱性発疹出現、6月11日に顔面帯状疱疹の診断で皮膚科に入院した。6月17日血痰が現われ、ガフキー8号のため当内科に転科した。栄養やや不良で肥満度は-15%である。顔面では左三叉神経第1枝領域に帯状疱疹が認められる(図37)。胸部X線写真(図38)では両上肺野に濃度の不均等な陰影があり、断層写真では両肺野に空洞陰影を認める。入院時の免疫皮膚反応はPPD反応±、DNCB反応-である。経過を図39に示す。治療により経過は良好で4ヵ月後に退院した。退院時の免疫皮膚反応はPPD反応+、DNCB反応+で、入院時に比べ、反応の増強がみられた。

本例における両疾患の合併は極めて特異的である。帯状疱疹は細胞免疫低下時に発病しやすいと言われて⁵¹⁾いる。免疫皮膚反応の成績から、細胞性免疫の低下と一致して、両疾患がほぼ同時に発病したと推測される。本例では疾病などの明らかな発病要因はないが、老人

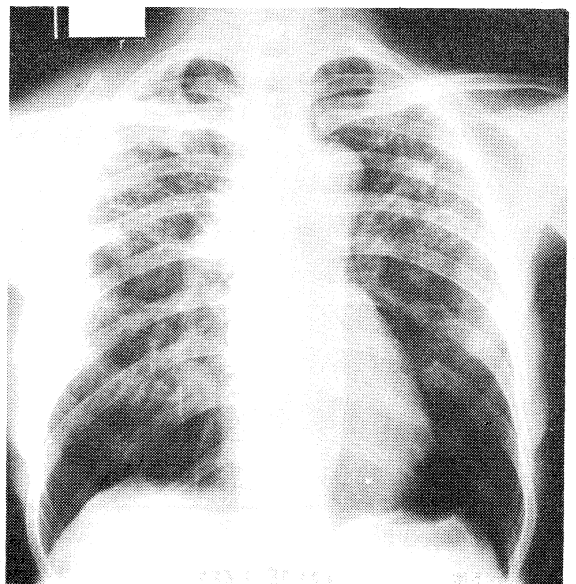


図38 症例2の胸部X線所見

(帯状疱疹と肺結核の同時発病例, 61歳, 男子, 土木業)

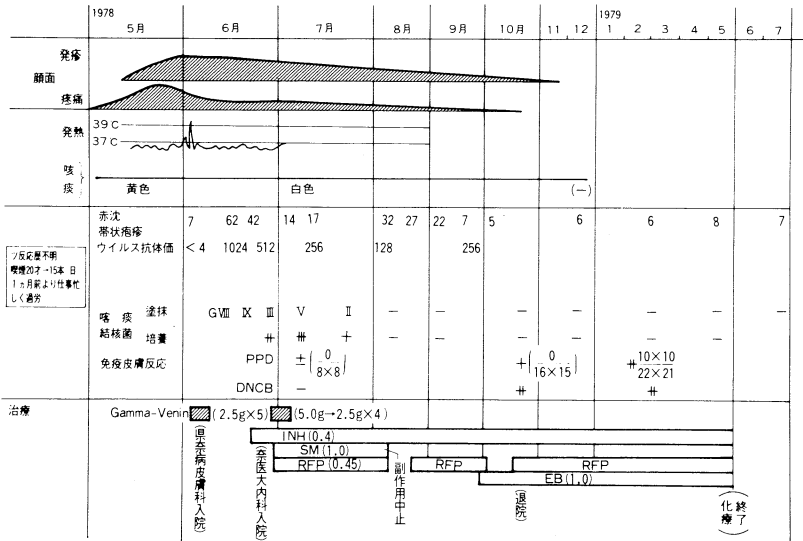


図39 症例2の経過図

に似合わぬほどの過労とやせが発病に影響したと考えられる。

今日、我国における肺結核の既感染発病は、一旦感染した結核菌が古い病巣内に生存し、宿主の防御機能の低下があると、結核菌が再び増殖し始め、臨床的に発病してくると推測されている⁵²⁾。動物実験で観察されている persiesters(持続性残菌)による発病⁵³⁾⁵⁴⁾と同じ機序と考えられる。ここにあげた症例はそれらの考え方を裏付ける症例と思われる。

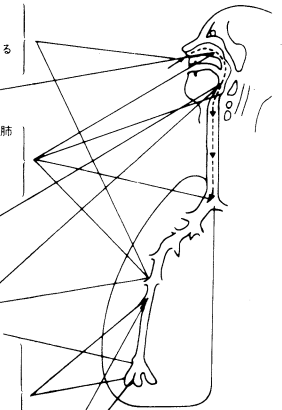
VI. 結 語

私の結核発病に関する臨床研究は、患者の生活歴の詳細な問診にはじまった。そして、奈良県の新規登録結核患者の症例対照研究に発展した。統計学的に有意な発病要因として、種々の生活要因と肥満度の低下が認められた。疫学的にみて、既感染発病が男性に多い理由として生活上の過労が、また60歳以上の老人が42.0%を占める理由として、やせ(肥満度-10%以下)と運動制限の要因が考えられた。

一方、細胞性免疫のパラメーターとして、はじめに DNCB 反応をとりあげた。160例の活動性肺結核患者で、PPD 反応低下率13%に対し、DNCB 反応低下率は64%であった。50歳以上に DNCB 反応の低下率が多い傾向がみられた。また、DNCB 反応の低下と肥満度の低下との間に相関がみられ、更に肥満度と年齢の間には逆相関が認められた。昔から言われていた肺結核とやせの問題は、DNCB 反応によってやせと細胞性免疫の

I. 物理学的防御機構

- 1) 気道における濾過・浄化作用



- a) 流体力学的濾過作用
- b) 線毛上皮系および肺胞における輸送機能
- 2) 上気道における空気調節機構
- II. 神経学的防御機構
- a) 嗅覚反射、くさめ反射、鼻・肺反射、鼻・気管反射
- b) 喉頭反射
- c) 咳反射
- III. 生物学的防御機構
- 上気道における常在菌叢(Flora)
- IV. 免疫学的防御機構
- 1) リンパ組織: Waldeyerの咽頭環 BALT BAC
- 2) 肺における貧食・殺菌機構(主に肺胞マクロファージ)
- 3) 細胞性免疫
- 4) 局所性および体液性免疫
 - 分泌 Ig A, Ig G, A, M, D, E,
 - 補体など
- V. 生化学的防御機構
- 1) 血清: α₁ クロフリン, α₂ 抗トリプシン
- 2) 細胞: リンチム, インターフェロン, ラクトフェリンなど
- VI. 遺伝要因

図40 呼吸器系における生体防御機構

低下との関連が示唆され、malnutrition に関する栄養学的・免疫学的研究とともに、老人肺結核解明の一つの緒が開けたように思われる。

肺結核患者に新しくNK細胞活性の検索を行ない、発病時に高値を呈し、治療後に更に高値を示した。慢性難治性肺結核の免疫学的検討では、NK細胞活性と DNCB 反応の組み合わせにより、免疫学的スペクトルの3つ

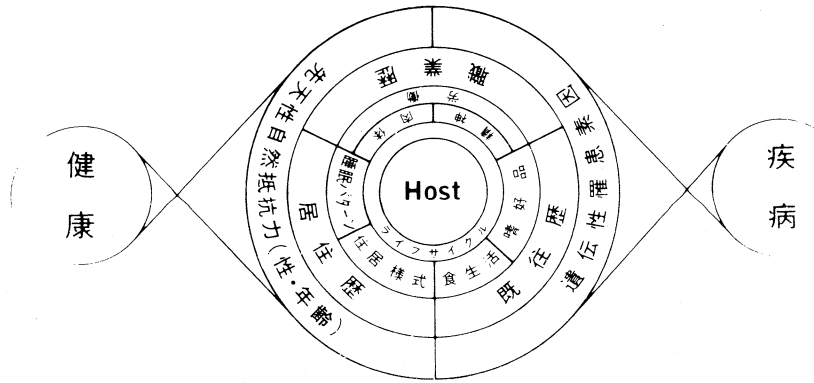


図41 Hostologyに関する模式図

の反応型に分けることができ、更にX線所見の予後との関連が示唆された。今後更に十分な検討が必要であるが、このように肺結核の臨床病態を一応細胞性免疫学的スペクトルでとらえることができたことは、新しい試みであろうと考える。

また、モノクローナル抗体とFACSを結びつけたT細胞サブセットの検索も、肺結核患者では初めての成績である。TH/TS比の高い例がX線所見の広がり大きい例にみられ、治療により正常化する成績が得られた。

結核既感染者における結核発病様式は、まだ不明であるが、宿主の細胞性免疫能の低下が影響していると考えられる。臨床例における種々の発病要因と患者の細胞性免疫能の低下を直接に結びつけることは勿論できなかったが、新しいいくつかの免疫学的パラメーターの臨床的有用性をここに引き出すことができた。

図40に呼吸器系における生体防御機構の模式図を示した。6つの防御機構をあげた。肺結核の場合、第3の免疫学的防御機構として、マクロファージ、Tリンパ球などによる細胞性免疫が重要である。第6に遺伝的素因をあげたが、私の結核研究のはじまりは、ちょうど30年前の双生児結核研究⁵⁵⁾であった。双生児の罹患状況の観察によって遺伝的素因の関与が示唆された。結核の既感染発病は、この生体防御機構の障害された病態と考えられる。

すべての結核既感染者に結核発病がみられるのではなく、発病する患者はごく限られた数にすぎない。今回の結核発病要因の研究によって明らかにされたように、宿主のライフスタイルに関する研究を、私は内科

医の立場から、特にHostologyとよびたいと思う。図41にその模式図を示した。宿主の立場に立って、その人間の生活習慣、長い生活歴および職業や環境に関する発病要因などを研究する学問と考える。

Hostologyの観点からの患者における発病要因の探求と、現代免疫学による生体防御機構の障害機序の解明が相まってこそ、結核の既感染発病様式が明らかにされるものであって、このようなアプローチが今後の研究の正しい方向であろうと確信する。

謝 辞

終わりにこの栄えある日本結核病学会特別講演の機会を与えて下さった前川暢夫会長および座長を引き受けて下さった大島駿作教授に深く感謝申し上げます。なお、僭越ながらこの研究成果を、内科学における生体防御機構を御教示いただいた恩師沖中重雄先生、結核病学を御指導いただいた岡治道先生、同じく結核病学の大先達であり、当奈良県立医科大学の創始者でもある今村荒男先生に謹んで捧げさせていただきたいと思ひます。また、本研究に当たって種々直接の御指導をいただきました千葉保之先生と重松逸造先生にも心から御礼申し上げます。

最後に、この5年間入院患者全員にDNCB反応を続けてくれた全教室員のみでなく、研究協力いただいた学外の多くの先生方に厚く感謝申し上げます。

共同研究者：成田亘啓、米田三平、宮崎隆治、伊藤新作、石橋純子、堅田均、澤木政好、西川潔、龍神良忠、国松幹和、春日宏友、北村曠、坂口泰弘、米田尚弘、塩谷直久、阿児博文、水本保子、山田浩子、

川崎琴代, 中尾雅春, 濱田 薫, 藤村昌史, 堀井和彦, 長 澄人, 小嵐興二, 東口隆一, 宮高和彦, 森川 暁
研究協力: 国立療養所西奈良病院(福井 茂, 岩垣克明, 白井史朗), 済生会中和病院内科(大貫雅弘, 砂川正興, 田村猛夏, 鴻池義純), 天理市立病院(好井正明, 今井照彦), 松原市民病院(加藤滋介), 奈良県衛生部(市場邦通, 丸上昌男), 奈良県奈良保健所(石田一郎), 結核予防会結核研究所(島尾忠男, 青木正和, 森 亨), 国立予防衛生研究所(徳永 徹, 葛西正孝), 東京大学医学部免疫学教室(奥村 康, 中内啓光) 白浜病院(白浜禧宣, 豊田尚武)

文 献

- 1) 青木正和: わが国における結核の感染・進展の最近の様相, 結核: 54: 527-533, 1979.
- 2) 戸井田一郎: やさしい免疫学—結核の免疫を中心に, 結核予防会, 東京, 1982.
- 3) Chiba, Y.: Significance of endogenous reactivation—30 year follow up of tuberculin positive converters, Bull IUAT, 49: 321-324, 1974.
- 4) 島尾忠男: 結核, 新臨床内科学(阿部正和他編), 医学書院, 東京, 1976, p.77.
- 5) 三上理一郎, 米田三平他: “既感染発病”肺結核患者における発病背景因子の検討(会), 結核, 54: 224, 1979.
- 6) 三上理一郎他: 奈良県における結核新規登録患者の発病調査研究—予備調査成績について, 奈良県医師新報, 343: 4-6, 1980.
- 7) 三上理一郎他: 結核発病の要因—奈良県新登録結核患者調査から, 結核, 56: 547-551, 1981.
- 8) 三上理一郎他: 奈良県における結核発病調査, 結核予防会奈良県支部, 1982.
- 9) Rich, A. R.: The pathogenesis of tuberculosis, 1951. (隅部英雄訳: 結核の病理発生論, 上・下, 岩波書店, 1954刊)
- 10) Love, A. G.: Somatological norms in tuberculosis and heart disease. Hum Biol, 1: 166, 1929.
- 11) Palmer, C. E., Jablin, S. and Edward, P. Q.: Tuberculosis morbidity of young in relation to tuberculin sensitivity and body build, Am Rev Tuberc, 76: 517-539, 1957.
- 12) Edwards, L. B. et al.: Height, weight, tuberculous infection and tuberculous disease, Arch Environ Health, 22: 106-112, 1971.
- 13) 松谷哲男他: 1969年の肥満度別による1969年および1970年の結核発病率, 島尾忠男論文(肺結核, 新現代内科学体系29, 中山書店, 1979, p.187)より引用.
- 14) 青木正和: 昭和48年結核実態調査成績から, 日胸, 34: 239-245, 1975.
- 15) Youmans, G. P.: Tuberculosis W. B. Saunders Co. Philadelphia 1976, p.203.
- 16) 島尾忠男: 結核との闘いから学んだもの, 今後の課題, 日医会誌, 88: 913-918, 1982.
- 17) Koch, R.: Weitere Mitteilung über ein Heilmittel gegen Tuberkulose, Deutsch Med Wochenschr, 16: 1029, 1890.
- 18) Lurie, M. B.: Studies on the mechanism of immunity in tuberculosis, J Exp Med, 75: 247, 1942.
- 19) Chase, M. W.: The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin, Proc Soc Exp Biol Med, 59: 134, 1945.
- 20) Middlebrook, G. and Dubos, R. J.: Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extracts of tubercle bacilli, J Exp Med, 88: 521, 1948.
- 21) Mackaness, G. B.: Resistance to intracellular infection, J Inf Dis, 123: 439, 1971.
- 22) Takasugi, M., Micey, M. R. and Terasaki, P. I.: Reactivity of lymphocytes from normal persons on cultured tumor cells, Cancer Research, 33: 2898, 1973.
- 23) Köhler, G. and Milstein, C.: Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity, Nature, 256: 495, 1975.
- 24) Mackaness, G. B.: The immunology of antituberculous immunity, Amer Rev Resp Dis, 97: 337, 1968.
- 25) 北郷 修: 遅延型皮膚反応, 臨床免疫, 13 (Suppl 3): 429, 1981.
- 26) Holmes, E. C. and Golud, S. H.: Immunologic detects in lung cancer patient, J Thorac Cardiovas Surg, 71: 161, 1976.
- 27) Malaviya, A. N. et al.: Dinitro chlorbenzen contact sensitization in pulmonary tuberculosis, Clin Exp Immunol, 22: 399, 1975.
- 28) 石橋純子: 肺結核患者における免疫皮膚反応に関する研究(第1報), 4反応—PPD反応, DNCB反応, PHA反応, Candida反応—の比較検討, 結核, 57: 585, 1982.
- 29) 石橋純子: 肺結核患者における免疫皮膚反応に関する研究(第2報), 活動性肺結核患者におけるDNCB反応低下の臨床的意義について, 結核, 57: 665, 1982.
- 30) 稲本 元他: 慢性腎不全患者の結核症に対する易

- 感染性および脆弱抵抗性に関する疫学的検討, 日内会誌, 70:14, 1981.
- 31) Swansen, M. A. and Schwartz, R. S. : Immunosuppressive therapy. The relation between clinical response and immunologic competence, *New Engl, J Med*, 277 : 163-170, 1967.
 - 32) Kasai, M. et al. : *In vivo* effect of anti-asialo GM antibody on natural killer activity, *Nature*, 291 : 334, 1981.
 - 33) Welsh, R. M. : Cytotoxic cells induced during lymphocyte choriomeningitis virus infection of mice, *J Exp Med*, 148 : 163, 1978.
 - 34) Forbes, J. T., Greco, F. A. and Oldham, R. K. : Natural cell-mediated cytotoxicity in human tumor patients. In natural cell-mediated immunity against tumors, Academic Press, New York, p. 1031, 1980.
 - 35) Oshimi, K., Kano, S. and Takaku, F. : Natural killer activity in SLE, *Lancet*, 8150 : 1023, 1979.
 - 36) Trincheri, G. and Santoli, D. : Anti-viral activity induced by culturing lymphocytes with tumor-derived or virus-transformed cells, *J Exp Med*, 147 : 1314, 1978.
 - 37) Tracey, D. E. : The requirement for macrophages in the augmentation of natural killer cell activity by BCG, *J Immunol*, 15 : 542, 1981.
 - 38) Djeu, J. Y. et al. : Augmentation of natural killer cell activity by interferon and interferon inducers, *J Immunol*, 122 : 175, 1975.
 - 39) Yoneda, T. et al. : NK cell activity in pulmonary tuberculosis, *Br J Dis Chest*, 77 : 185, 1983.
 - 40) 米田尚弘 : 肺結核症におけるNK細胞活性の臨床的, 基礎的研究, *奈良医誌*, 32 : 478, 1981.
 - 41) Herzenberg, L. A., Sweet, R. G. and Herzenberg, L. A. : Fluorescence-activated cell sorter, *Scientific American*, 3 : 234, 1976.
 - 42) Smolen, J. S., Chused, T. M. and Leiserson, W. M. : Heterogeneity of immunoregulatory T-cell subsets in systemic lupus erythematosus, *Am J Med*, 72 : 783, 1982.
 - 43) Crystal, R. G., Roberts, W. C., Hunninghake, G. W. : Pulmonary sarcoidosis : A disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocyte, *Ann Int Med*, 94 : 73-94, 1981.
 - 44) Bach, M. A., Chatenoud, L. and Wallach, D. : Studies on T cell subsets and functions in leprosy, *Clin Exp Immunol*, 44 : 491, 1981.
 - 45) 岸本 進 : 老化と免疫, *結核*, 55 : 547-553, 1980.
 - 46) Edelman, R. et al. : Mechanism of defective delayed cutaneous hypersensitivity in children with protein-caloric malnutrition, *Lancet*, I, 506, 1973.
 - 47) 坂本元子他 : ラットにおける遅延型アレルギー反応成立に対する栄養条件, 栄養と食糧, 32 : 99, 1979.
 - 48) 志摩 清他 : 肺結核患者における免疫グロブリンの動態に関する研究, *結核*, 51 : 337, 1976.
 - 49) 藤岡正信他 : 愛知県における慢性排菌例の分析, *結核*, 55 : 539-544, 1980.
 - 50) 岳中耐夫 : 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, *結核*, 56 : 267, 1981.
 - 51) 吉野亀三郎 : ヘルペス, 講談社, 1977. p. 52.
 - 52) 青木正和 : 結核症の感染と進展—わが国の最近の様相, *日医会誌*, 82 : 561-569, 1979.
 - 53) McCune, R. M. Jr. and Tompsett, R. : Fate of Mycobacterium Tuberculosis in mouse tissues as determined by the microbial enumeration technique, I. The persistence of drug-susceptible tubercle bacilli in the tissues despite prolonged antimicrobial therapy, *J Exp Med*, 104 : 737, 1956.
 - 54) 金井興美 : 結核感染における persists (持続性残留) と化学療法, *結核*, 53 : 557-567, 1978.
 - 55) 三上理一郎 : 双生児法による結核症の研究, *結核研究の進歩*, 17 : 133-187, 1956.