

原 著

慢性難治性肺結核症の臨床免疫学的研究
—免疫学的スペクトルについて—

米田尚弘・成田亘啓

奈良県立医科大学第2内科学教室

三上理一郎

国立相模原病院

白井史朗

国療西奈良病院内科

受付 昭和62年4月23日

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL STUDY ON CHRONIC,
INTRACTABLE PULMONARY TUBERCULOSIS
—AN IMMUNE SPECTRUM IN PULMONARY TUBERCULOSIS—

Takahiro YONEDA *, Nobuhiro NARITA,
Riichiro MIKAMI and Fumio SHIRAI

(Received for publication April 23, 1987)

In order to investigate the immunological peculiarity in patients with chronic, intractable pulmonary tuberculosis ('chronics'), NK cell activity and other parameters of cell-mediated immunity were examined in the spectrum of 29 chronics.

The results were as follows :

1) NK cell activity in chronics was significantly higher ($p < 0.001$) than that in healthy controls.

2) NK cell activity in chronics was not significantly different from that in newly diagnosed patients, and significantly lower ($p < 0.05$) than that in treated patients.

3) PPD reaction was positive in all patients studied. On the other hand, decrease of DNCB reaction was found in 37.9%.

4) Chronics could be classified into two polar groups, based on the combination of NK cell activity and DNCB reaction—high reacting type (with high NK cell activity, normal DNCB reaction), and low reacting type (with low NK cell activity, reduced DNCB reaction). The intermediate group showed characteristics of the neighbouring polar groups.

5) Most patients of high reacting type were characterized by moderate and stable roentgenographic lesions, while most patients of low reacting type were characterized by

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

far advanced and aggravated lesions.

We could demonstrate the existence of a spectrum of immune response defined by NK cell activity and DNCB reaction, and the intense relationship between the immune spectrum and clinical state in chronics.

Key words : NK cell activity, DNCB reaction, Chronics, Immune spectrum

キーワードズ : NK 細胞活性, DNCB 反応, 慢性難治性肺結核, 免疫学的スペクトル

緒 言

近年、肺結核症は、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、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性肺結核が存在することも事実である。藤岡ら¹⁾は、化学療法の中断、失敗、合併症などから、慢性難治例の難治化基準をきめ、疫学的検討を行っている。しかし、宿主抵抗性という観点から慢性難治例に免疫学的検討を加えた報告は、僅かである。

一方、最近、細胞性免疫のエフェクター細胞として、T細胞、マクロファージのほかに、ナチュラルキラー細胞 (natural killer ; NK) の存在が報告され、ウイルス感染²⁾や腫瘍³⁾に対する防御機構を担う細胞として注目されている。しかし、現在、NK細胞の ontogeny に関して統一の見解はない。

今回、慢性難治性肺結核の臨床的特殊性や多様性の背景となる免疫学的要因を明らかにすべく、NK細胞活性を中心とした細胞性免疫能を検討し、臨床免疫学的アプローチを試み、患者宿主の免疫応答の多様性を示した。

対象及び方法

1. 患者群及びコントロール群

化学療法にかかわらず、多剤耐性菌を1年以上排菌している症例—いわゆる chronics — 29例を対象とし

た。症例はいずれも合併症を伴わないものとした。平均年齢は66歳、男子20例、女子9例である。発病推定時期は、一次抗結核薬が主流であった昭和39年以前に発病した症例13例、二次薬が併用された昭和40～45年に発病した症例5例、昭和46年以降の症例11例である。平均入院期間は5年(1～17年)、平均耐性菌持続期間は5.5年(1～17年)であった。症例はすべて胸部X線上空洞を有し、学会分類ではI型(広汎空洞型)11例、II型(非広汎空洞型)18例である(表1)。

成績は、健常人54例、未治療の初回診断例18例、治療後排菌陰性化例11例と比較検討した(表2)。

2. NK細胞活性の測定方法

ヘパリン化末梢血から比重遠心法にてリンパ球を分離してエフェクター細胞(E)とし、Na₂⁵¹CrO₄ (New England Nuclear, Boston, Mass.) で標識した樹立培養株 K 562 を標的細胞(T)とした。E/T比を20にして5% CO₂ インキュベーター内で37℃4時間混合培養後遠心し、上清中の遊離⁵¹Cr量をガンマカウンターにて測定した。% specific ⁵¹Cr release を以下の式に従って算出し、NK細胞活性とした。

$$\% \text{ specific } ^{51} \text{Cr release} = \left[\frac{\text{experimental } ^{51} \text{Cr release (cpm)} - \text{spontaneous } ^{51} \text{Cr release (cpm)}}{\text{maximum } ^{51} \text{Cr release (cpm)} - \text{spontaneous } ^{51} \text{Cr release (cpm)}} \right] \times 100$$

spontaneous ⁵¹Cr release は、標的細胞のみ培養し

表1 対象 (I)

慢性難治性肺結核	29例	平均年齢66歳 (33～85歳) 男20 女9
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

表2 対 象 (II)

	例数	年 齢		性	
		平均	範 囲	男	女
肺 結 核 症	58	59	23—85	39	19
初 回 診 断 例	18	50	23—78	13	5
慢 性 難 治 例	29	66	33—85	20	9
治 療 例	11	65	37—84	6	5
健 常 人	54	59	21—88	29	25

た際の遊離 ⁵¹Cr 量より算出し, maximum ⁵¹Cr release は, 標的細胞に 1 N HCl を加えた際の遊離 ⁵¹Cr 量より算出した。

3. 遅延型皮膚反応

① PPD 皮膚反応: 一般診断用 PPD 液 (日本 BCG 社製) 0.05 μg / 0.1 ml を使用した。

② DNCB (2.4 dinitrochlorbenzene) 皮膚反応: 北郷ら⁴⁾の方法に準じ, 1% DNCB アセトン液 0.025 ml をパッチテスト用絆創膏に滴下し, 上腕内側に 24 時間貼布, 感作し, 14 日後に 0.1% DNCB アセトン液 0.05 ml を同様にして右上腕内側に 48 時間貼布後に判定した。判定は, 反応なし (-), 部分的紅斑 (±), 紅斑 (+), を反応低下と評価し, 紅斑と硬結 (⊕), 水泡形成 (⊕⊕), 大水泡または壊死 (⊕⊕⊕) を反応正常と評価した。

4. T・B 細胞数

T 細胞数は羊赤血球 (E) とのロゼット形成細胞 (E-RFC), B 細胞数は補体結合羊赤血球 (EAC) とのロゼット形成細胞 (EAC-RFC) 数より算出した。IgG FcR⁺ T 細胞は, 羊赤血球, ウサギ抗ニワトリ赤血球 IgG 抗体感作ニワトリ赤血球のダブルロゼット形成細胞数より算出した。T リンパ球に対するパーセンテージで表現した。

5. 免疫グロブリン

血清 IgG, IgA, IgM を LIA (laser immunoassay) 法にて測定し, IgE は RIST (radioimmunosorbent test) 法にて測定した。

成 績

1. NK 細胞活性の検討

慢性難治例の NK 細胞活性は E/T 比 = 20 において 47.3 ± 22.3% で, 健常人の NK 細胞活性 (17.4 ± 12.2%) に比べて著明に高値を示した (p < 0.001)。

また, 慢性難治例の NK 細胞活性は, 初回診断例の NK 細胞活性 (42.4 ± 17.8%) と有意差を認めなかったが, 慢性難治例の NK 細胞活性の分布をみると, NK

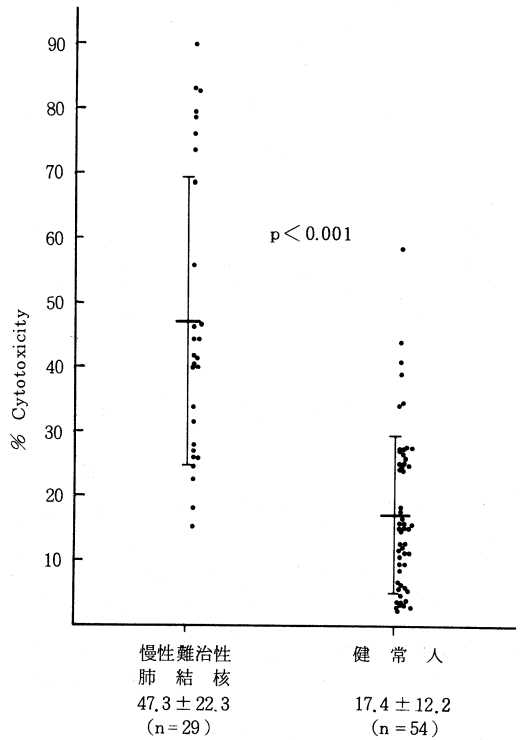


図1 慢性難治性肺結核症患者的NK細胞活性

細胞活性が 70% 以上の高値群, 30~70% の中間値群, 30% 以下の低値群に分極化する傾向をみとめた (図1)。

治療後排菌が陰性化した治療例の NK 細胞活性は 71.9 ± 25.9% で, 慢性難治例, 初回診断例に比べて有意 (p < 0.05) に高値を示した (図2)。

2. 遅延型皮膚反応

PPD 皮膚反応は, 全例陽性であった。DNCB 皮膚反応は, 29 例中 11 例 (37.9%) で低下していた。

3. NK 細胞活性と DNCB 皮膚反応の関係

NK 細胞活性により慢性難治例を 3 群に分けて検討した。即ち, 高 NK 群 (NK 細胞活性 ≥ 70% の高値例) 8 例, 中間群 (NK 細胞活性が 30~70% の中間例) 13

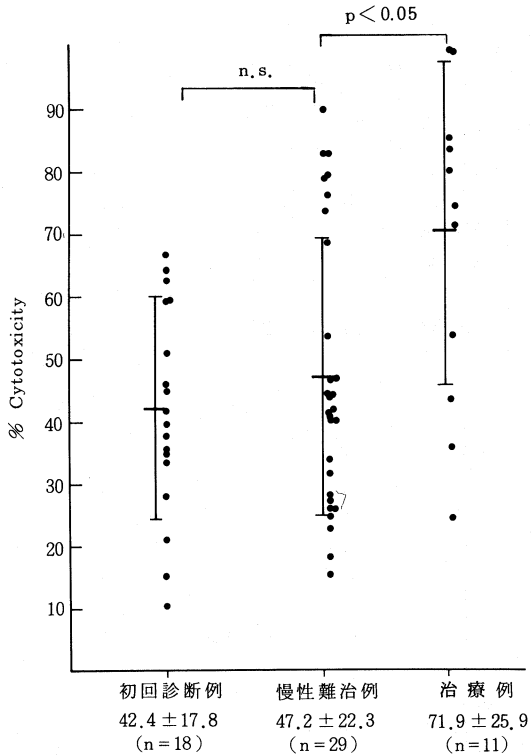


図 2 排菌状態による細胞活性の比較

例, 低 NK 群 (NK 細胞活性 $\leq 30\%$ で, 健常人と同じレベルの NK 細胞活性を示す低値例) 8 例である。高 NK 群では, DNCB 反応は全例正常であり, 一方, 低 NK 群では, 8 例中 7 例が DNCB 反応低下を示した。中間群では, DNCB 反応正常 9 例, 低下 4 例であった (表 3)。高 NK 群では低 NK 群に比べ DNCB 皮膚反応が有意に高率に陽性だった ($p = 0.001$; Fisher's exact test)

4. NK 細胞活性と胸部 X 線所見の関係

高 NK 群 8 例中 6 例は学会分類 II 型 (非広汎空洞型) であった。低 NK 群 8 例中 6 例は学会分類 I 型 (広汎空洞型) であった。高 NK 群の多くは非広汎空洞型を

表 3 NK 細胞活性と DNCB 反応

	例数	DNCB 反応	
		正常	低下
高 N K 群 ($\geq 70\%$)	8	8	0
中間群 ($30\% < N, K < 70\%$)	13	9	4
低 N K 群 ($\leq 30\%$)	8	1	7
	29	18	11

示し, 低 NK 群の多くは広汎空洞型を示す傾向があった。(表 4)。

胸部 X 線所見などの臨床病態の変化を個々の症例について入院時と現在で比較検討すると, 不変例と悪化例に分類された。不変例 17 例中 7 例が高 NK 活性を示し, 1 例のみが低 NK 活性を示した。不変例のうち DNCB 皮膚反応は, 13 例が正常で, 4 例が低下を示した。一方, 悪化例 12 例中, 7 例は低 NK 活性を示し, 1 例のみが高 NK 活性を示した。DNCB 皮膚反応は 7 例が低下し, 5 例が正常であった (表 5)。不変例は高 NK 群で, 悪化例は低 NK 群でより高率にみられた ($p = 0.01$; Fisher's exact test)。

5. リンパ球数, T・B 細胞数

慢性難治例の, 末梢血リンパ球数は, $29.0 \pm 11.0\%$, 実数では $1978 \pm 990 / \text{cmm}$, E-RFC は $83.0 \pm 8.0\%$, 実数では $1753 \pm 852 / \text{cmm}$, EAC-RFC は, $8 \pm 4\%$, 実数では $169 \pm 119 / \text{cmm}$ であった。IgG FcR⁺ T 細胞は $12.7 \pm 7.6\%$ であった。いずれも正常範囲内であった。

なお, T・B 細胞数, IgG FcR⁺ T 細胞と NK 細胞活性の間には一定の関係をみとめなかった。免疫スペクトルとの関連では一定の傾向をみとめなかった。

6. 免疫グロブリン

慢性難治例の IgG は, 健常人に比べて著明に ($p < 0.001$) 高値を示し, また, 初回診断例に比べて有意に ($p < 0.05$) 高値を示した。IgA では, 健常人に比べて著明に ($p < 0.001$) 高値を示し, 初回診断例に比べても高値の傾向を示した (表 6)。

免疫スペクトルとの関連では, 高反応型で IgG, IgA,

表 4 NK 細胞活性と測定時の胸部 X 線所見

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

* I 型: 広汎空洞型, II 型: 非広汎空洞型

表 5 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6 免疫グロブリンの検討

	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgE (IU/ml)
慢性難治例	1695 ± 565* [§]	347 ± 165** [§]	100 ± 40	143 ± 144
高反応型	1623 ± 400 [†]	324 ± 107 [†]	104 ± 28 [†]	113 ± 55 [†]
中間型	1590 ± 756	314 ± 181	96 ± 45	167 ± 193
低反応型	1826 ± 551 [†]	434 ± 165 [†]	106 ± 50 [†]	134 ± 132 [†]
初回診断例	1373 ± 335 [§]	270 ± 146 [§]	103 ± 51	236 ± 301
健常人	1133 ± 190*	226 ± 60**	109 ± 33	185 ± 168

* P < 0.001 ** p < 0.001 § P < 0.05 † N. S.

IgEが低反応型に比べて低値傾向を認めたが、統計的有意差を認めなかった。

考 察

有効適切な結核化学療法によって、殆どの患者が排菌陰性化が期待されている現況において、この現代的治療法からとり残された慢性難治性肺結核症患者が、排菌を続けるにかかわらず、シューブが殆どなく、また昔のような致命的な腸結核や喉頭結核を併発しないで終身療養生活を送っている問題が指摘されており、著者らが今回の臨床免疫学的検討を試みたのは、同じような理由からである。

従来、結核患者の細胞性免疫学的パラメーターとしては、ツベルクリン反応が結核菌特異抗原として最も広く用いられている。

著者ら⁵⁾は、活動性肺結核症患者38例におけるNK細胞活性の動態を報告した。活動性肺結核症患者のNK細胞活性は、健常人のそれに比べて著明に高値を示した。また、排菌陰性化によりNK細胞活性が上昇することが示された。肺結核症におけるNK細胞の活性化は、結核菌に対する特異的免疫反応ではないが、結核菌によるマクロファージの活性化⁶⁾や、結核免疫機構の「発現」過程としての感作Tリンパ球からのインターフェロン⁷⁾やIL-2⁸⁾など種々のリンフォカインの分泌と密接に関連していることが推測される。

Malaviyaら⁹⁾、石橋ら¹⁰⁾は、活動性肺結核症患者において高率にDNCB皮膚反応が低下することを報告している。DNCB皮膚反応は、PPD反応同様、遅延型アレルギー反応であるが、初回診断の活動性肺結核症患者において60%と高率に低下し、PPD反応は4%の低下を示し¹¹⁾た。我々は、DNCB皮膚反応は、非特異的反応ではあるが遅延型アレルギー反応の低下をある程度スクリーニングするのに有用であると考えている。

今回対象とした慢性難治例では、DNCB皮膚反応は

37.9%低下し、PPD反応は全例陽性であった。従って、DNCB皮膚反応低下例では遅延型アレルギー反応の「誘導」過程が障害されている可能性が推測される。また、preliminaryなデータであるが慢性難治例ではPHA、ConAに対するリンパ球幼若化反応は必ずしも低下しておらず、細胞性免疫反応全般が低下しているのではなく抗原特異性の相異による可能性も推測される。Tsuyuguchiら¹²⁾は、難治性結核で*in vitro*のPPD反応性が低下していることを報告している。我々との相異の原因は明らかではないが、対象患者の相異、*in vivo*と*in vitro*の相異、などがあるかもしれない。

このたびの成績から、慢性難治性肺結核症は、NK細胞活性とDNCB反応という2つの免疫学的パラメーターによって、細胞性免疫の高反応型と、低反応型という2つの極及びその間に存在する中間型(または移行型)に分かれるという一種の免疫学的スペクトル(*immune spectrum*)が示された。高反応型は、NK細胞活性が70%以上の高値を示し、DNCB反応は正常を示すものが多かった。一方、低反応型は、NK細胞活性が30%以下の低値—健常人のNK細胞活性と同じレベル—を示し、DNCB反応は低下するものが多かった。

次に、このような免疫学的スペクトルを臨床像と対比して検討した結果、高反応型を示す症例の多くは、胸部X線上の病巣の拡がり、非広汎空洞型であったのに対し、低反応型を示す症例の多くは、胸部X線像が、広汎空洞型を示した。また、個々の症例について、retrospectiveに臨床像の変化を詳細に検討すると、胸部X線像の不変例の多くは、細胞性免疫の高反応型を示す症例が多く、一方、悪化例の多くは低反応型を示す症例が多数を占めた。以上より、慢性難治性肺結核症にみられた免疫学的スペクトルは、臨床像のスペクトルと密接に関連していることが示唆された(表7)。

NK細胞の細菌感染症における役割を示唆する報告は、従来、あまり認められないが、このたびの成績から、慢

表7 慢性難治性肺結核症における免疫学的スペクトル

		NK細胞活性	DNCB 反応	胸部 X線 所見の経過
細胞性免疫	高 反 応 型	高 度 上 昇	正 常	多 く は 不 変
	中 間 型	軽 度 上 昇	正 常 ≒ 低 下	不 変 例 ≒ 悪 化 例
	低 反 応 型	非 上 昇	低 下	多 く は 悪 化

性難治性肺結核症の宿主要因としてNK細胞が関与している可能性が示唆された。免疫学的スペクトルは、結核病像形成を反映している可能性が推測された。

DNCB反応が、NK細胞活性と関連性を示したことは、特に興味深い。NK細胞活性と遅延型アレルギー反応の関係に関する報告は殆どない。今回の検討で、DNCB反応がNK細胞活性と同様に、結核菌に対して発動された宿主の細胞性免疫の一端を反映している可能性が示唆された。NK細胞とDNCB反応が密接に相関した理由は明らかではないが、両者が、結核免疫機構の中で何らかの共通の因子によって調節されている可能性が推測される。

一方、低反応型ではNK細胞活性、DNCB反応の低下を認めた。著者¹³⁾は、低NK細胞活性を示す肺結核患者血清中に、NK抑制因子の存在を報告した。また、Ellnerら¹⁴⁾は、BCG難陽転者において、抑制マクロファージが遅延型アレルギー反応を抑制することを報告している。Brostoffら¹⁵⁾は、難治性肺結核患者血清中に高力価の抗PPD抗体と免疫複合体を検出している。このような免疫複合体が、NK細胞活性を抑制する可能性も推測される。以上のような血清中の抑制因子の生化学的異同は明らかではないが、NK細胞活性抑制機序と、DNCB反応抑制機序の類似性が示唆され興味深い。また、このような細胞性免疫の低反応が遺伝的素因に基づくかどうかは重要な問題であり、今後さらに検討したい。

癩、ライシュマニア症、梅毒などの慢性感染症においては、宿主の細胞性免疫の相異によって、免疫スペクトルが認められることが報告されている¹⁶⁾。特に、Ridley¹⁷⁾ら、Godalら¹⁸⁾は、癩患者の臨床病理学的多様性が宿主の免疫応答の差を反映している事実を示した。即ち、癩には、癩菌(*M. leprae*)に対して細胞性免疫反応を欠き、レプロミン反応陰性の癩腫型(lepromatous type)と、非常に強い細胞性免疫反応を示す類結核型(tuberculoid type)があり、その中間には、さまざまな細胞性免疫の低下をもつ境界群が存在するとし、Leprosy spectrumを免疫学的に確立した。

肺結核症においても、長年、免疫応答の多様性が漠然と考えられていた。Lenzini¹⁹⁾らは、肺結核症を、PPD反応、leucocyte migration test、抗PPD抗体

などのパラメーターを用いて解析し、免疫学的スペクトルの存在を示した。即ち、細胞性免疫能が正常で、液性抗体の産生が低下しているreactive群と、細胞性免疫能が低下し、液性抗体の産生が過剰なunreactive群の両極とその間の中間群に分類した。今回の我々の検討でも、低反応型でIgG、IgAなどが高値傾向を認めた。

肺結核症全体でも、臨床的な病態の多様性が見られ、背景に免疫学的スペクトルの存在が推測される。例えば、結核性胸膜炎ではPPD反応性T細胞が末梢血中に比べ胸水中で増加しているという報告²⁰⁾があり、局所の細胞性免疫能が亢進しているという意味では高反応型といえるかもしれない。

慢性難治性肺結核の臨床免疫学的特殊性に関する研究は、殆どなく、僅かに岳中ら²¹⁾、Tsuyuguchiら¹²⁾が、遅延型アレルギー反応の低下、T細胞数の減少、IgG FcR⁺T細胞の増加などを報告している。我々の今回の研究は、慢性難治例の臨床像の多様性の観察に始まった。NK細胞活性とDNCB反応という細胞性免疫の2つのパラメーターの組合せによって慢性難治例を臨床免疫学的パターンに分類できたことは、新しい知見であると考えられる。

結 語

慢性難治性肺結核の免疫学的特殊性を明らかにするため、慢性難治例29例のNK細胞活性を中心とした細胞性免疫能を検討し、臨床免疫学的アプローチを行った。成績は以下のとおりである。

1. 慢性難治例のNK細胞活性は、健常人に比べ著明に($p < 0.001$)高値を示した。
2. 慢性難治例のNK細胞活性は、初回診断例と有意差を認めなかったが、治療後排菌陰性化例に比べ有意に($p < 0.05$)低値を示した。
3. 慢性難治例のPPD反応は、全例陽性であった。DNCB反応の低下率は37.9%であった。
4. 慢性難治例は、DNCB反応とNK細胞活性とによって、免疫学的に高反応群と低反応型の2つの極及びその中間群に分かれた。
5. 高反応型の胸部X線所見は、非広汎空洞型が多く、一方、低反応型の多くは、広汎空洞型を示した。
6. 入院時と現在の胸部X線像を比較すると、不変

例の多くは高反応型に、悪化例の多くは低反応型にみられた。

7. 慢性難治例の IgG, IgA は初回診断例に健常人に比べて有意に高値を示した。高反応型では低反応型に比べ IgG, IgA, IgE が低値傾向を示した。

以上、慢性難治性肺結核において、NK 細胞活性、DNCB 反応という2つの細胞性免疫のパラメーターの組合せによって、免疫学的スペクトルを明らかにし、臨床病態との関連性を示した。

文 献

- 1) 藤岡正信他：愛知県における慢性排菌例の分析，結核，55：539, 1980.
- 2) Welsh, R. M. : Cytotoxic cells induced during lymphocyte chorio-meningitis virus infection of mice. I. Characterization of natural killer cell induction. J Exp Med, 148 : 163, 1978.
- 3) Kasai, M. et al. : *In vivo* effect of anti-asialo GM₁ antibody on natural killer activity, Nature, 291 : 334, 1981.
- 4) 北郷 修：サルコイドーシスと免疫，臨床免疫，5：159, 1973.
- 5) Yoneda, T. et al. : NK cell activity in pulmonary tuberculosis, Br J Dis Chest, 77 : 185, 1983.
- 6) Tracey, D. E. : The requirement for macrophages in the augmentation of natural killer cell activity by BCG, J Immunol, 123 : 840, 1979.
- 7) Djeu, J. Y. et al. : Augmentation of mouse natural killer cell activity by interferon and interferon inducers, J Immunol, 122 : 175, 1979.
- 8) Henny, C. S. et al. : Interleukin-2 augments natural killer cell activity, Nature, 291 : 115, 1981.
- 9) Malaviya, A. N. et al. : Factors of delayed hypersensitivity in pulmonary tuberculosis, Am Rev Resp Dis, 112 : 44, 1975.
- 10) 石橋純子：肺結核患者における免疫皮膚反応の研究，結核，57：585, 1982.
- 11) 米田尚弘他：呼吸器疾患と栄養評価，第22回日本医学会総会誌，146, 1987.
- 12) Tsuyuguchi, I. et al. : Increase in T cells bearing IgG Fc receptors of patients with tuberculosis by *in vitro* stimulation with purified protein derivatives, Am Rev Resp Dis, 121 : 951, 1980.
- 13) 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.
- 14) Ellner, J. J. : Suppressor adherent cells in human tuberculosis, J Immunol, 121 : 2573, 1987.
- 15) Brostoff, J. et al. : Immune complexes in the spectrum of tuberculosis, Tubercle, 62 : 169, 1981.
- 16) Turk, J. L. : Immunology in clinical medicine, William Heinemann Medical Books Limited, London, p. 79, 1978.
- 17) Ridley, P. S. and Jopling, W. H. : Classification of leprosy according to immunity. A five group system, Int J Lepr, 34 : 255, 1966.
- 18) Godal, T. et al. : Characterization of the cellular immune defect in lepromatous leprosy : A specific lack of circulating *Mycobacterium leprae*-reactive lymphocytes, Clin exp Immunol, 9 : 821, 1971.
- 19) Lenzini, L. et al. : The spectrum of human tuberculosis, Clin exp Immunol, 27 : 230, 1981.
- 20) Tsuyuguchi, I. et al. : Increase in rosette forming T cells with autologous human erythrocytes in lymphocytes of patients with tuberculosis by *in vitro* stimulation with purified protein derivative, Int Arch Allergy Appl Immunol, 67 : 161, 1982.
- 21) 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.