

原 著

非定型抗酸菌症の免疫学的検討

I. 末梢血リンパ球サブセット値について

原田 泰子・原田 進・高本 正 祇
北原 義也・石橋 凡雄・篠田 厚

国立療養所大牟田病院

受付 昭和63年3月25日

IMMUNOLOGICAL STUDIES OF PULMONARY INFECTION
WITH ATYPICAL MYCOBACTERIA

I. Enumeration of Lymphocyte Subsets in the Peripheral Blood.

Yasuko HARADA*, Susumu HARADA, Masahiro TAKAMOTO,
Yoshinari KITAHARA, Tsuneo ISHIBASHI and Atushi SHINODA

(Received for publication March 25, 1988)

The present study was undertaken to enumerate the proportion and absolute number of various lymphocyte subsets in the peripheral blood of 18 patients infected with atypical mycobacteria (AM). Those of age-matched 54 normal controls and 17 chronic excretors (chronics) with tuberculosis were also studied.

The results obtained were as follows :

1) The size of tuberculin reaction to PPD-s in patients with AM was significantly lower than that in chronics.

2) In AM, we found a significant decrease in the number of total lymphocytes, pan T cells (Leu 4⁺), helper/inducer T cells (Leu 3⁺) and inducer T cells (Leu 3⁺ 8⁺) compared to normal controls. There was also a decrease in the proportion of inducer T cells in AM.

In chronics, a similar decrease in total lymphocytes, pan T cells and helper/inducer T cells was not significant compared to normal controls. However, we found a significant increase in the proportion of suppressor/cytotoxic T cells (Leu 2⁺) in chronics. The ratio of T4/T8 cells was slightly low in both groups as compared to normal controls. There was also an increase in the proportion of activated T cells (Leu 4⁺ DR⁺) in AM. The number of B cells (Leu 4⁻ DR⁺) tended to be decreased in both groups as compared to controls.

3) Among the natural killer cell subsets, we observed a significant increase in the proportion of Leu 7⁺ cells, Leu 11⁺ cells, Leu 11⁺ 7⁻ cells and Leu 7⁺ 2⁺ cells in AM.

In chronics, there was an increase in the proportion of Leu 7⁺ 2⁺ cells.

These findings suggest that a decrease in circulating T-lymphocyte subsets may play a role in the pathogenesis of pulmonary infection with AM.

* From the National Ohmuta Hospital, Tachibana 1044-1, Ohmuta 837 Japan.

Key words : Lymphocyte subsets, Monoclonal antibody, Flow cytometry, Atypical mycobacteriosis, Chronics of pulmonary tuberculosis

キーワード : リンパ球サブセット, モノクローナル抗体, フローサイトメトリー, 非定型抗酸菌症, 肺結核症慢性持続排菌群

緒言

肺結核症の減少にひきかえ, 非定型抗酸菌症 (以下 AM 症と略) は近年増加の傾向にあり¹⁾, 更に宿主である生体側に免疫抵抗性の減弱が存在する日和見感染症の一つとして最近注目されてきている^{2)~4)}。しかし, 肺結核症では, その発生, 進展に細胞性免疫が深く関与していることが広く理解されている⁵⁾ のに対し, AM 症ではその発生に関する免疫学的な背景は明らかでない点が多い。

そこで, 今回, 我々は AM 症の免疫能を評価する意味で, その末梢血リンパ球サブセットを測定し, 肺結核症慢性持続排菌群 (以下 chronics と略) との比較検討を行った。測定時期は昭和 60 年 1 月~62 年 6 月までの 2.5 年間である。AM 症症例は国療非定型抗酸菌共同研究班による「非定型抗酸菌症 (肺感染症) の診断基準⁶⁾」を満たす症例で, 抗結核剤による治療にもかかわらず非定型抗酸菌を持続排菌する非改善例である。

chronics 群は, 持続する排菌及び病巣が硬化性である点などで上記の AM 症症例と臨床的に相似対応すると考えた。

我々は既に前報⁷⁾⁸⁾ において健常者並びに肺結核症発病後の種々の時期における末梢血リンパ球サブセットの比較を行い, その評価に関しては年齢因子が重要な役割を果たすことを報告した。しかし, 今回は症例数の関係で, chronics 群と健常対照群とも AM 症症例の年齢分布に合わせ, すべて 50 歳以上で比較を行った。

対象及び方法

対象

非定型抗酸菌症: 18 例 (表 1, 表 2-1), その内訳は肺結核症に続発したもの 14 例, 気管支拡張症に感染したもの 1 例, 巨大ブラに感染したもの 1 例, 慢性気管支炎に感染したもの 2 例で, 全例とも免疫能の低下を来すような合併症は有していない。年齢はすべて 50 歳以上である。原因菌は巨大ブラに続発したものが *M. fortuitum* であった以外は, すべて *M. avium*-*M. intracellulare* complex (*M. avium* complex) であった。排菌持続年数は 6 カ月から 11 年で平均約 4 年である。6 カ月排菌の 2 人は本検査の後, 漸増悪し 1 人は呼吸不全にて, 1 人は *M. fortuitum* 感染で咯血にて死亡し

た症例である。

肺結核症慢性持続排菌群: 17 例 (表 1, 表 2-2), 持続的, 断続的に排菌する症例で前報の対象とほぼ同一である。排菌持続年数は 2 年から 26 年で平均約 9 年である。排菌持続の原因は全例とも薬剤耐性と考えられ, SM, INH, RFP, EB の主要薬剤に完全耐性を示した。

健常対照群も前報⁷⁾ と同一である。前述のごとく chronics 群と健常対照群は AM 症患者の年齢分布に合わせて 50 歳以上とした。

方法

詳細は前報⁷⁾⁸⁾ と同一の方法である。以下簡単に述べる。

フローサイトメトリー: Becton Dickinson 社-藤沢の FACS-analyzer を使用した。

モノクローナル抗体: Leu シリーズ (Becton-Dickinson 社) と OK シリーズ (ortho 社 OKDR のみ) の FITC 標識と PE 標識の抗体を用い, すべて二重染色を行った。

測定用サンプル: ヘパリン採血を行い全血法にて作成した。採血時間は午前 8 時から 10 時までにいった。

リンパ球サブセットの測定: 測定用サンプルを FACS-analyzer にかけるリンパ球領域の細胞について, FITC 及び PE 蛍光陽性細胞の百分率を算出した。また同時に白血球数と白血球分画よりリンパ球数を求め, これより各々のリンパ球サブセットの絶対数を求めた。

有意差の検定: 差の検定は Student の t-test で行った。

測定したリンパ球サブセットは, 前報⁷⁾⁸⁾ と同様に T 細胞系, 活性化 T 細胞 (Leu 4⁺ DR⁺), B 細胞 (Leu 4⁻ DR⁺), 及び Natural Killer 細胞系 (以後 NK 細胞と略) である。各々, 比率 (%) と絶対数 (/mm³) について検討した。

対象症例の性, 年齢, 排菌持続年数及びツベルクリン反応は表 1 のごとくである。AM 症の個々の症例について, 性, 年齢, 先行肺疾患, 非定型抗酸菌菌種, 排菌持続年数について表 2-1 に示した。更に肺結核症が基礎疾患の場合には, 学会分類を記した。同様に chronics 群についても表 2-2 に示した。

成績

ツベルクリン反応: 表 1 に示すごとく, AM 症群で

表1 対象症例の性、年齢及び排菌持続年数

	症例数	男 女	年 齢	排菌持続年数	ツベルクリン反応
非定型抗酸菌症	18	7 11	69.9±8.0	4.4 ± 3.7	13.4 ± 9.1*
肺結核症 持続排菌群	17	13 4	61.6±7.9	9.1 ± 7.5	32.7 ± 18.5
健 常 者	54	25 29	69.0±12.2		

* ツ反において肺結核症持続排菌群との間にP<0.005の有意差があった。

表2-1 非定型抗酸菌症症例

No.	名 前	性	年齢	先行肺疾患 (学会分類)	排菌年数	菌 種
1	■■■■	M	80	T B (b II 2)	11	<i>M. avium</i> complex
2	■■■■	M	60	T B (b II 2)	0.5	<i>M. avium</i> complex
3	■■■■	M	77	T B (b II 3)	2	<i>M. avium</i> complex
4	■■■■	F	63	T B (b II 3)	6	<i>M. avium</i> complex
5	■■■■	F	81	T B (b III 2)	3	<i>M. avium</i> complex
6	■■■■	F	66	T B (b III 3)	2	<i>M. avium</i> complex
7	■■■■	F	75	C B	5	<i>M. avium</i> complex
8	■■■■	M	66	T B (b III 2)	5	<i>M. avium</i> complex
9	■■■■	M	54	T B (b II 2)	4	<i>M. avium</i> complex
10	■■■■	M	64	T B (b I 3)	5	<i>M. avium</i> complex
11	■■■■	F	72	T B (b II 2)	5	<i>M. avium</i> complex
12	■■■■	F	69	T B (b II 3)	2	<i>M. avium</i> complex
13	■■■■	F	63	B E	2	<i>M. avium</i> complex
14	■■■■	F	82	T B (b I 3)	1	<i>M. avium</i> complex
15	■■■■	F	80	T B (b II 2)	3	<i>M. avium</i> complex
16	■■■■	F	71	T B (b II 2)	1	<i>M. avium</i> complex
17	■■■■	F	69	C B	7	<i>M. avium</i> complex
18	■■■■	M	66	Bulla	0.5	<i>M. fortuitum</i>

T B: 肺結核症 C B: 慢性気管支炎 B E: 気管支拡張症

は殆どの症例が(18例中14例)既存の肺結核病巣を有するにもかかわらず、chronics群に比べ有意に低値を示した。

非定型抗酸菌症のT細胞サブセットとB細胞:

表3-1に示すように、リンパ球総数はAM症、chronics群で共に健常対照より低値を示すが、特にAM症群では有意に減少していた。T細胞サブセットではPan T細胞(Leu 4⁺)、Helper/Inducer T細胞(Leu 3⁺)、Inducer T細胞(Leu 3⁺ 8⁺)において、その絶対数がAM症群で有意に低下していた。特にInducer T細胞は、AM症群においてその比率も低下を示した。しかし、その他のT細胞サブセット、即ちHelper T細胞(Leu 3⁺ 8⁻)とSuppressor/Cytotoxic T細胞(Leu 2⁺)及びCytotoxic T細胞(Leu 2⁺ 15⁻)各々については絶対数の減少の傾向がみられるが、比率

では逆に健常者より増加の傾向を示した。しかし、Suppressor T細胞(Leu 2⁺ 15⁺)は絶対数、比率共に変化を認めなかった。chronics群も同様に低下の傾向を示すが、Leu 2陽性細胞のみは増加を示し特に比率の増加は健常者より有意に高かった。以上の結果よりT4/T8比はAM症、chronics群共に有意差はないが健常者より低値を示した。活性化T細胞(Leu 4⁺ DR⁺)はAM症、chronics群共に健常者より増加しており、特にAM症群では比率において有意に高値を示した。B細胞(Leu 4⁻ DR⁺)は両群共に低下の傾向を認めた。しかしT細胞系及びB細胞のすべてのサブセット値においてAM症とchronics群間には有意の差は認められなかった。

非定型抗酸菌症のNK細胞サブセット:

Leu 7陽性細胞、Leu 11陽性細胞とも絶対数におい

表2-2 肺結核症慢性持続排菌群症例

No.	名前	性	年齢	学会分類	排菌年数
1	■	F	58	b II 2	6
2	■	M	64	b II 2	10
3	■	F	60	b I 3	26
4	■	M	56	b I 3	24
5	■	M	73	b II 2	8
6	■	F	75	b I 3	3
7	■	M	52	b II 2	8
8	■	M	56	b II 2	5
9	■	F	51	b III 3	16
10	■	M	58	b II 3	5
11	■	M	63	b III 2	10
12	■	M	56	b II 2	17
13	■	M	69	b II 2	4
14	■	M	70	γ III 1	6
15	■	M	61	b II 1	2
16	■	M	52	b I 3	2
17	■	M	73	b II 2	2

て、AM症群は健常者と変わりなかったが、chronics群でも同様であった。しかし比率では Leu 7⁺、Leu 11⁺細胞共に AM症群で有意に高値を示した。更に亜画分を検討すると、AM症群においては、絶対数では Leu 7⁺

2⁺のみが健常者よりやや高値を示したが、比率はすべての亜画分で健常者より増加しており、特に Leu 11⁺ 7⁻、Leu 7⁺ 2⁺ が有意に高値を示した。chronics群では絶対数、比率共に Leu 11⁻ 7⁺、Leu 7⁺ 2⁺ が増加しており、特に Leu 7⁺ 2⁺ の比率は有意に高値を示した。AM症と chronics群の共通の変化は、Leu 7⁺細胞特に Leu 7⁺ 2⁺細胞の比率の増加であった。またNK細胞の亜画分についてもAM症と chronics群の間に有意差は認められなかった。

考 察

非定型抗酸菌は、土壌、水、塵埃などの環境中に常在する菌であり⁹⁾病原性は弱く、通常健康人には感染しないとされている。この菌種の感染に関しては、宿主側の基礎疾患の有無が深く関与しているといわれ²⁾¹⁰⁾¹¹⁾、特に *M. avium complex* 症は、結核遺残病巣、慢性気管支炎、塵肺などの先行する肺疾患の上に発症することが多い。最近では AIDS における日和見感染症としての AM症の発症が注目されている³⁾⁴⁾。また人口の高齢化や抗癌剤、副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤などの使用による Compromised host の増加も、肺感染におけるこの菌の重要性を増している。国療非定型抗酸菌症共同研究班の 1985 年度報告¹²⁾によると、AM症の発症率は 1984 年より上昇傾向を示しており、1985 年の AM症発症率は人口 10 万対 2.64、*M. avium complex* 症

表3-1 非定型抗酸菌症のT細胞サブセットとB細胞

	非定型抗酸菌症 n = 18 絶対数(/mm ³) (比率%)	肺結核症 持続排菌群 n = 17 絶対数(/mm ³) (比率%)	健常者 n = 54 絶対数(/mm ³) (比率%)
Total lymphocytes	1480 ± 750 **	1710 ± 570	1940 ± 560
Leu 4	890 ± 530 ** (59.6 ± 13.4)	1130 ± 380 (67.1 ± 10.8)	1230 ± 420 (63.2 ± 11.3)
Leu 3	530 ± 290 ** (37.0 ± 9.0)	730 ± 360 (42.5 ± 11.6)	790 ± 280 (40.8 ± 7.8)
Leu 3 ⁺ Leu 8 ⁻	250 ± 110 (17.7 ± 5.3)	280 ± 100 (17.7 ± 7.5)	290 ± 130 (14.9 ± 5.5)
Leu 3 ⁺ Leu 8 ⁺	310 ± 200 ** (21.6 ± 9.2)*	420 ± 270 (23.7 ± 10.0)	550 ± 240 (28.3 ± 8.5)
Leu 2	420 ± 400 (26.3 ± 13.0)	500 ± 220 (30.5 ± 11.4)	450 ± 200 (23.3 ± 7.8)
Leu 2 ⁺ Leu 15 ⁺	120 ± 130 (6.8 ± 4.9)	140 ± 100 (8.3 ± 4.0)	120 ± 60 (6.5 ± 3.2)
Leu 2 ⁺ Leu 15 ⁻	330 ± 290 (22.4 ± 10.7)	350 ± 130 (22.4 ± 7.3)	400 ± 180 (21.1 ± 6.3)
Leu 3/Leu 2	1.7 ± 0.7	1.7 ± 1.2	2.0 ± 1.0
Leu 4 ⁺ OKDR ⁺	80 ± 80 (4.8 ± 3.0)*	70 ± 60 (4.1 ± 2.9)	60 ± 50 (3.1 ± 2.0)
Leu 4 ⁻ OKDR ⁺	160 ± 170 (10.2 ± 8.4)	200 ± 150 (11.3 ± 6.1)	240 ± 180 (11.9 ± 7.0)

有意差の検定は健常者との間で行った。*P < 0.05, **P < 0.01

表3-2 非定型抗酸菌症の Natural Killer 細胞サブセット

	非定型抗酸菌症 n = 18 絶対数(/mm ³) (比率%)	肺結核症 持続排菌群 n = 17 絶対数(/mm ³) (比率%)	健常者 n = 54 絶対数(/mm ³) (比率%)
Leu 7	490 ± 340 (31.6 ± 12.6)*	500 ± 240 (30.7 ± 13.5)	490 ± 250 (24.9 ± 9.7)
Leu 11	310 ± 240 (21.4 ± 9.7)*	290 ± 200 (15.8 ± 7.0)	310 ± 200 (15.9 ± 8.0)
Leu 11 ⁺ Leu 7 ⁻	120 ± 70 (9.3 ± 4.4)*	120 ± 70 (6.7 ± 2.7)	130 ± 90 (6.8 ± 3.7)
Leu 11 ⁺ Leu 7 ⁺	160 ± 130 (11.7 ± 7.1)	170 ± 140 (9.2 ± 5.6)	180 ± 140 (9.2 ± 6.0)
Leu 11 ⁻ Leu 7 ⁺	300 ± 280 (19.1 ± 12.4)	330 ± 180 (20.8 ± 13.5)	300 ± 180 (15.7 ± 8.2)
Leu 7 ⁺ Leu 2 ⁺	190 ± 210 (11.7 ± 7.7)*	250 ± 160 (14.7 ± 9.0)**	160 ± 110 (8.0 ± 5.0)

有意差の検定は健常者との間で行った。*P<0.05, **P<0.01

発生率は1.74, *M. kansasii* 症のそれは0.69とされている。

AM症は、“一次型”と“二次型”に分類されるが、我々が対象とし得た症例は、すべて表2-1に示したような呼吸器疾患を基礎とした二次型であり、菌種は殆ど *M. avium* complex であり *M. kansasii* 症を含んでいない。現在まで二次型、特に *M. avium* complex 症は、その発症要因として、抵抗減弱部位の存在という局所的要因で主に説明されており、全身的な免疫能に関する面からの検討は少ない。しかし、本症患者には全身的にも感染防御能、抵抗性の低下がみられ、AM症患者リンパ球の幼若化反応の低下¹³⁾¹⁴⁾ や種々の抗原に対する皮膚反応の低下が報告されている。このような低下した細胞性免疫の回復を目的として Transfer factor を投与した報告¹⁵⁾¹⁶⁾ なども見られる。

今回、我々はAM症として、長期間の病歴を有し、抗結核剤、抗菌剤などの多様な組合せによる治療にもかかわらず、非定型抗酸菌を持続的に排菌し漸次増悪の傾向をたどっている(死亡例も含む)症例を集め、そのような症例の全身的な免疫能を知る一つの手がかりとして、末梢血リンパ球サブセットを測定した。また、これらの症例は、肺結核症に続発したものが多数を占めることより、肺結核症の chronics 例との比較検討を行った。

AM症においては、健常者に比べ絶対数ではリンパ球総数、Leu 4陽性、Leu 3陽性T細胞サブセットの低下が認められ、B細胞も低下の傾向を示した。Leu 2陽性細胞はAM症において大きな変化は認められなかった。また活性化T細胞はその比率が増加していた。このような傾向は chronics 群とよく似ているが、chronics 群では Leu 2陽性細胞が増加している点が異なってい

た。我々は、前報⁸⁾で肺結核症の種々の時期の末梢血リンパ球サブセットを比較した際、リンパ球及びそのT細胞サブセットの低下傾向が、活動性病初期群と chronics 群でよく似ていることを報告した。AM症のTリンパ球サブセットも、このような肺結核症の chronics 群や active な時期のもの、その動態が似通っているが、AM症では更に低下が著明であった。

NK細胞については、前報⁷⁾⁸⁾と同様に、Leu 7, Leu 11, Leu 2抗体を使用し二重染色を行い亜画分まで検討を行った。興味深いことは、すべての亜画分が比率において、AM症では健常者より増加していたことである。chronics 群も同様に健常者より増加しているが、この疾患群の両者における異なりは、AM症では Leu 11陽性の亜画分の増加が著しく、一方 chronics 群では Leu 7陽性画分が増加していることである。NK活性は Leu 11⁺ 7⁻ > Leu 11⁺ 7⁺ > Leu 11⁻ 7⁺ の順に高いといわれている¹⁷⁾¹⁸⁾。従ってAM症では、NK活性の高い画分の増加が顕著といえる。しかし、NK細胞活性に関しては、上記の結果より、Leu 7陽性画分の増加がみられる肺結核症患者では、NK細胞活性が control に比べ増加しているとの報告があり¹⁹⁾²⁰⁾、また高齢者では Leu 11陽性細胞の増加はみられても実際のNK細胞活性は減少しているとの報告²¹⁾もあり、Leu 11陽性画分の増加が即ちNK活性の上昇と判断することはできない。現在のところ、AM症におけるNK細胞の増加の病因論的意義は不明である。

また以前より個体の細胞性免疫能をみる一つの指標としてツベルクリン反応がよく用いられる。AM症群では、肺結核症の既存病巣が拡がり、硬化度などにおいて良く類似するにもかかわらず、chronics 群に比べ有意

に低い値であった。PPD-Bによるツ反は行っていないので更に検討の要があろう。しかし、ツベルクリン反応はPPDに対する特異的感作Tリンパ球が局所においてPPDと反応し、種々のリンホカインを産生し、それにより非特異的単核球が集積することによって成立すると考えられる。AM症患者のツベルクリン反応の低値は、本文で指摘した circulating T細胞の減少も一因となり得るであろう。また特異的感作リンパ球の抗原との反応性の低下も、Masonらにより指摘されている¹³⁾¹⁴⁾。更に検討したい。

以上の結果よりAM症では、局所的な defence mechanism の低下のみでなく、全身的な細胞性免疫機能も低下していることが示唆された。しかしこのような結果が、AM症発症の原因であるのか、あるいは、長期の持続排菌と増悪する経過の結果として表れているのかについては明らかではない。

今後更に、このようなAM症リンパ球の *in vitro* での種々の抗原に対する反応性、NK細胞の機能面の検討などが必要と考えている。

ま と め

AM症の末梢血リンパ球と、そのサブセット値をモノクローナル抗体とフローサイトメトリーを用いて測定した。同年齢層の正常健常者と、chronicsを対照として比較検討した。

1. AM症患者のPPD-sに対するツベルクリン反応は、chronics群に比べ有意に低かった。

2. リンパ球総数は、健常対照群に比べて、AM症では有意の低下を示した。chronics群も低下の傾向を示すが有意差はなかった。

3. T細胞サブセットについてみると、AM症ではPan T細胞(Leu 4⁺)、Helper/Inducer T細胞(Leu 3⁺)、Inducer T細胞(Leu 3⁺ 8⁺)の絶対数の低下が認められ、特にInducer T細胞は比率の低下も認められた。しかしその他のT細胞サブセットの変化は殆どみられなかった。chronics群では、T細胞サブセットの同様の低下の傾向を示すが有意差はなかった。しかしchronics群のSuppressor/Cytotoxic T細胞(Leu 2⁺)のみは増加の傾向を示し特にその比率は有意に高かった。

4. T 4/T 8比(Leu 3/Leu 2)は、AM症、chronics群ともに低下の傾向を示した。

5. 活性化T細胞(Leu 4⁺ DR⁺)は、AM症chronics群ともに増加の傾向を示し、特にAM症の比率の増加は有意であった。

6. B細胞(Leu 4⁻ DR⁺)の絶対数は、両群共に低下の傾向を示した。

7. NK細胞は、AM症ではすべての画分において絶

対数の増減は殆どみられないが、その比率は増加の傾向を示し、特にLeu 7⁺細胞、Leu 11⁺細胞、Leu 11⁺ 7⁻細胞、Leu 7⁺ 2⁺細胞の比率は有意の増加を示した。chronics群ではLeu 11⁻ 7⁺細胞、Leu 7⁺ 2⁺細胞が増加の傾向を示し、特にLeu 7⁺ 2⁺細胞の比率は有意に増加していた。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、ご協力いただいた国立療養所福岡東病院松崎義和先生、国立療養所南福岡病院久保千春先生に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 山本正彦：我が国における非定型抗酸菌の現状、結核、60：495, 1985.
- 2) Wolinsky, E. : Nontuberculous mycobacteria and associated diseases, Am Rev Resp Dis, 119 : 107, 1979.
- 3) Greene, J. B. et al. : *Mycobacterium avium-intracellulare* : a cause of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abuses, Ann Intern Med, 97 : 539, 1982.
- 4) Zakowski, P. et al. : Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency, JAMA, 248 : 2280, 1982.
- 5) Edwards, D. et al. : The immunology of mycobacterial diseases, Am Rev Resp Dis, 134 : 1062, 1986.
- 6) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班：非定型抗酸菌症(肺感染症)の診断基準、結核、60 : 51, 1985.
- 7) 石橋凡雄他：リンパ球サブセットの正常値及び加齢に伴う変動、結核、62 : 647, 1987.
- 8) 原田泰子他：肺結核症における末梢血リンパ球サブセットの動態、結核、63 : 133, 1988.
- 9) 東村道雄：非定型抗酸菌の感染源と感染経路、結核、52 : 261, 1977.
- 10) 久世文幸他： *Mycobacterium intracellulare* 症の臨床像—発症要因に関連して—、日本胸部臨床、34 : 11, 1975.
- 11) 東村道雄：非定型抗酸菌の発症要因、結核、52 : 367, 1977.
- 12) 東村道雄他：日本における非定型抗酸菌症の研究(国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班1985年度報告)—*Mycobacterium kansasii* 症の増加が続き、これが非定型抗酸菌症発生率を押し上げている—、結核、62 : 319, 1987.
- 13) Mason, U. G. III. et al. : Indomethacin-

- responsive mononuclear cell dysfunction in "Atypical" Mycobacteriosis, *Cell Immunol*, 71 : 54, 1982.
- 14) Mason, U. G. III. et al. : Modulation of immunologic responses in nontuberculous mycobacterial infections with indomethacin, *J Clin Immunol*, 4 : 112, 1984.
- 15) Thestrup-Pedersen, K. et al. : Transfer factor applied to intensify the cell-mediated immunological reactions against *Mycobacterium avium*, *Acta Allergol*, 29 : 101, 1974.
- 16) Dwyer, J. M. et al. : Clinical and immunological response to antigen specific transfer factor in a case of drug-resistant infection with *Mycobacterium Xenopi*, *Am J Med*, 74 : 161, 1983.
- 17) Lanier, L. L. et al. : Subpopulation of human natural killer cells defined by expression of the Leu-7 (HNK-1) and Leu-11 (NK-15) antigens, *J Immunol*, 131 : 1789, 1983.
- 18) Abo, T. et al. : Characterization of human granular lymphocyte subpopulations expressing HNK-1 (Leu-7) and Leu-11 antigens in the blood and lymphoid tissues from fetuses, neonates and adults, *Eur J Immunol*, 14 : 616, 1984.
- 19) Yoneda, T. et al. : NK cell activity in pulmonary tuberculosis, *Br J Dis Chest*, 77 : 185, 1983.
- 20) 米田尚弘他 : 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—, *結核*, 62 : 489, 1987.
- 21) Facchini, A. et al. : Increased number of circulating Leu 11⁺ (CD 16) large granular lymphocytes and decreased NK activity during human ageing, *Clin Exp Immunol*, 68 : 340, 1987.