

原 著

高 齡 者 肺 結 核 の 臨 床 免 疫 学 的 検 討

原 田 進 ・ 高 本 正 祇 ・ 原 田 泰 子
 二 宮 英 昭 ・ 丸 山 正 夫 ・ 石 橋 凡 雄
 篠 田 厚

国立療養所大牟田病院

受付 昭和 63 年 12 月 23 日

CLINICO-IMMUNOLOGICAL STUDIES OF PULMONALY
TUBERCULOSIS IN THE ELDERLY

Susumu HARADA *, Masahiro TAKAMOTO, Yasuko HARADA,
 Hideaki NINOMIYA, Masao MARUYAMA, Tsuneo ISHIBASHI
 and Atsushi SHINODA

(Received for publication December 23, 1988)

We studied tuberculin reactivity and clinical course after starting chemotherapy in patients with active pulmonary tuberculosis divided by four age-groups less than 29, 30-49, 50-69 and 70 years and more. The skin test to tuberculin purified protein derivative (PPD) was examined in 178 cases of active pulmonary tuberculosis, 120 cases of lung cancer, 25 cases of atypical mycobacteriosis and 466 cases of the other respiratory diseases. The average size of tuberculin reaction in pulmonary tuberculosis decreased with age, but significantly higher than that in patients with other nontuberculous pulmonary diseases of the same age-group. The size of PPD skin test in the group of 70 years and more was significantly lower than other age-groups in pulmonary tuberculosis. We compared the time required for negative conversion of sputum by culture after primary chemotherapy among the different age-groups in pulmonary tuberculosis. It revealed that the time for negative conversion tended to be longer with age, and the time in the group 70 years and more was significantly longer than that of the group less than 29 years of age, although no significant differences in the radiographic severity and conditions of chemotherapy were observed. Finally, the PPD-induced lymphocyte proliferation test *in vitro* was done in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis. The patients were divided into two groups by the size of PPD skin test (high responder more than 16 mm and low responder less than 15 mm of erythema induced by PPD). The *in vitro* reactivity of peripheral blood lymphocytes to PPD in both groups was examined by analysis of lymphocyte subsets by monoclonal antibodies and flow cytometry. A good correlation was shown between *in vitro* and *in vivo* reactivity to PPD. The patients in the group of low responder frequently showed a delay of improvement of tuberculosis during chemotherapy.

These results indicate that the elderly patients with pulmonary tuberculosis frequently show a decrease of cellular immunity and a delay of improvement of disease.

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

Key words : Pulmonary tuberculosis in aged adults, Tuberculin reaction, Lymphocyte subset, Monoclonal antibody, Activated T cell

キーワードズ : 高齢者肺結核, ツベルクリン反応, リンパ球サブセット, モノクローナル抗体, 活性化T細胞

はじめに

生活環境の改善や抗結核剤の進歩によってわが国における肺結核症は著しく減少した。しかし高齢者の罹患率や死亡率はなお高い現状である。この肺結核症の高齢層への偏在の要因には、過去の若い時代の濃厚な感染の影響が、高齢期にもちこされたというコホート効果¹⁾があげられている。一方、種々の原因によって細胞性免疫能が低下した immunocompromised host においては、粟粒結核や肺結核症が高率に発症することが報告^{2)~4)}されている。加齢による免疫能の異常はしばしば議論^{5)~8)}されているところであるから、本稿では高齢肺結核症患者の細胞性免疫能について検討を行った。

対象と方法

1. ツベルクリン皮内反応（以下ツ反と略）に関する検討

ツ反の疾患別比較は、昭和60年、61年に国立療養所大牟田病院に入院した活動性肺結核症178例（初発、再発の排菌例、非排菌例とも含む）、肺癌120例、非定型抗酸菌症25例、その他の呼吸器疾患466例を対象（表1）として、29歳以下、30~49歳、50~69歳、70歳以上の年齢層に区分して比較した。

活動性肺結核症におけるツ反の発赤径のヒストグラムは、年齢層を49歳以下、50~69歳、70歳以上の年齢層に分けて比較した。対象は、昭和56年より63年までに当院に入院した排菌陽性の初回治療例で、免疫学的異常をきたすとされる慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全、悪性腫瘍、膠原病、低栄養等の合併症を有する症例やツ反の低下をきたす結核である結核性胸膜炎、粟粒結核症を除外した症例181例であった。ツ反は入院時PPD（日本ビーシー社製）0.05 μ g/0.1mlを皮内注射し、48時間後の発赤径の長径と短径の和の平均値で表した。

2. 排菌陽性、初回治療例の化学療法後の排菌陰転化に関する検討

昭和60年、61年に入院した活動性肺結核症178例のうち、入院時喀痰塗抹培養検査で排菌陽性の初回治療例71例を対象とした。方法は、月1回の喀痰検査にて菌陰転化に要した期間（月単位）を、図2のような年齢層に分けて比較した。また、治療効果に影響する背景因子として、病歴や合併症の有無、入院時の胸部X線像（結

核病学会分類）、結核菌の薬剤耐性や副作用による抗結核剤の中止などについても検討した。

3. 末梢血単核球の培養およびリンパ球サブセットの測定

対象はツ反強陽性の健常人として当院の職員10名（男7名、女3名、年齢29~53歳、平均40 \pm 9歳）、肺結核症症例は昭和61年8月~62年11月までに入院した排菌陽性の初回治療例で、前述の免疫異常を起こすとされる合併症や結核性胸膜炎を伴う症例を除外した18例を対象とした。末梢血単核球の培養は、前報の方法⁹⁾に従って行った。簡単に述べると末梢血単核球を分離し、リンパ球数 1×10^6 /mlに調整した後、PPD（日本ビーシー社、PPD抗原CIP）を終濃度10 μ g/mlに添加した群と、対照群（滅菌蒸留水を同量添加）をCO₂ incubator内で静置培養した。7日後、蛍光色素標識モノクローナル抗体によって二重染色を行い、リンパ球サブセットや活性化T細胞をFACS-Analyzer（Beckton-Dickinson社）を用いて測定した。PPDに対する各リンパ球サブセットの反応性は、Lymphocyte Proliferation Ratio (LPRと略) = (PPD添加群のリンパ球サブセットの絶対数 \div 対照群のリンパ球サブセットの絶対数)として表した。

またこれらの症例について、毎月胸部X線検査と喀痰結核菌検査を行って、化学療法後の臨床経過を検討した。

4. 統計処理

ツ反やPHA皮内反応の測定値、各リンパ球サブセットの絶対数、LPRの有意差の検定は、Student's t testや χ^2 検定によって行った。化学療法開始後の経時的排菌陰転化率に関する各年齢層間の比率は、generalized Wilcoxon's testおよびZ検定によって行った。

結 果

1. ツ反の疾患別、年齢別比較

表1に示したように活動性肺結核症群と非結核性呼吸器疾患群とのツ反の比較では、いずれの年齢層においても、活動性肺結核症群がその他の呼吸器疾患群に比較して有意差をもって高値を示した。活動性肺結核症群における各年齢層間の比較では、高齢化とともにツ反は低下し、特に70歳以上の年齢層は他のいずれの年齢層に比較しても有意に低下していた。

表1 対象疾患の年齢階層別ツ反応

対象疾患	年齢階層	症例数	ツ反応
肺結核症	29歳以下	18	27.0±17.4*, #1
	30~49歳	33	26.1±15.7*, #2
	50~69歳	67	22.5±15.4*, #3
	70歳以上	60	16.0±11.0*
肺 癌	30~49歳	5	9.3± 7.1
	50~69歳	49	16.8±15.4
	70歳以上	66	10.3± 9.0
非定型 抗酸菌症	50~69歳	9	11.5±13.5
	70歳以上	16	9.7± 8.3
その他の 呼吸器疾患	29歳以下	33	9.0± 7.8*
	30~49歳	45	14.0±12.3*
	50~69歳	183	13.9±11.1*
	70歳以上	205	10.1±10.1*

- 1) 肺結核症群とその他の呼吸器疾患群との年齢階層別比較における有意差 * : P<0.005
- 2) 肺結核症群における各年齢階層と70歳以上群との比較における有意差 #1: P<0.01 #2: P<0.005 #3: P<0.02

次に排菌陽性、初回治療の肺結核症例について、入院時のツ反の発赤径分布(図1)を年齢階層別に比較した。その結果、高齢層になるに従って、ツ反の発赤径は小さい方へ偏位を示した。活動性肺結核症であるにもかかわらず、ツ反が15mm以下であった症例を仮に弱反応者群として、その割合を年齢階層別に比較すると、49歳以下では68例中12例18%、70歳以上では56例中19例34%と χ^2 検定にてP<0.05の有意差が認められた。

2. 肺結核症初回治療例における化学療法開始後の菌陰転化率の年齢階層別比較

入院時排菌陽性であった肺結核症初回治療例71例の化学療法開始後の喀痰培養検査における排菌陰転化率を、経時的に年齢階層別に比較(図2)した。その結果は高齢層ほど排菌の陰転化は遅延し、50~69歳、70歳以上の各年齢層は29歳以下の年齢層と比較して有意に遅延していた。

これらの対象症例について、各年齢層の治療に関わる背景因子(表2)を検討すると、入院時の胸部X線所見では、50~69歳の年齢層に重症型である結核病学会分類I、II₃型が21例中5例(24%)と高頻度であった。しかし、70歳以上の高齢層では49歳以下の年齢層と重症度において差は認められなかった。日本結核病学会治療専門委員会による耐性基準¹⁰⁾に従ったSM, INH, RFPに対する耐性菌の出現頻度は、各年齢層間に大きな差はなかった。また50~69歳の年齢層に、薬剤の副作用によってSM, INH, RFPの使用ができなかった症例が1例あった。

以上の結果から、活動性肺結核症の中でも70歳以上

の高齢者にはツ反の低下した症例が多く、また初回治療例において化学療法後の臨床経過を比較すると、排菌陰転化が遅延する症例が多いことが分かった。

3. ツ反の強弱と臨床経過およびPPD刺激に対するリンパ球サブセットの反応

前項の検討の結果、結核高齢発病者はツ反弱反応者が多く、かつ化学療法による臨床改善も遅延することが示された。一般にツ反と細胞性免疫は、平行して発現すると考えられる^{11)~13)}ので、ツ反の強弱と*in vitro*のPPD惹起リンパ球増殖反応との関係および化学療法開始後の臨床経過について、昭和61年8月から62年11月までの入院時塗抹陽性の初回治療例18例を逐次検討

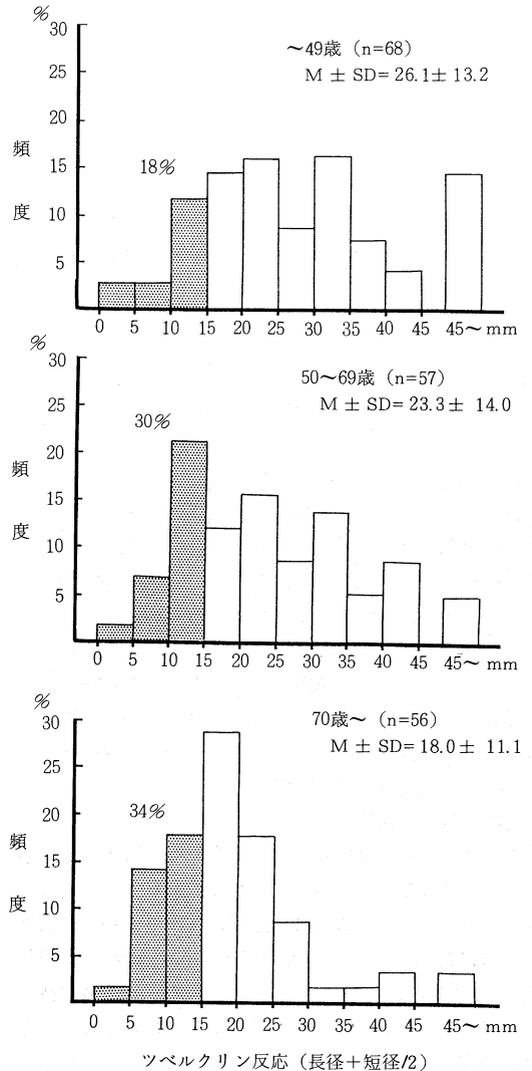


図1 活動性肺結核症(排菌陽性、初回治療例)181症例における入院時ツ反発赤径の年齢階層別ヒストグラム

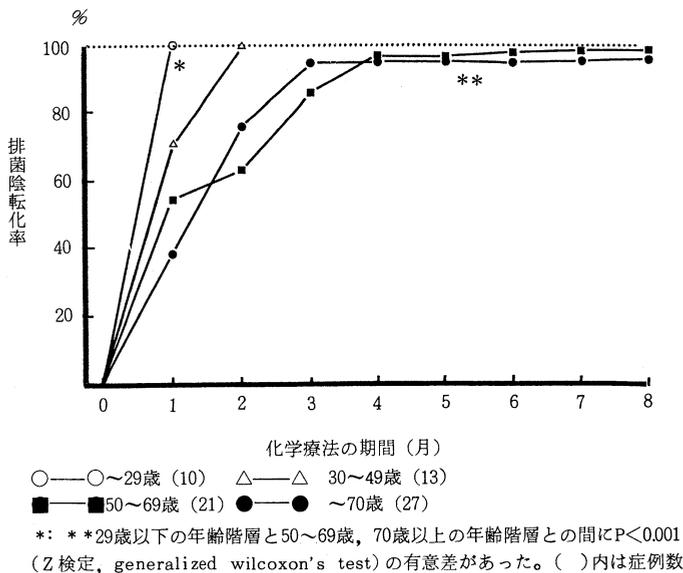


図2 活動性肺結核症初回治療例72例の喀痰培養検査における菌陰転化率

表2 入院時排菌陽性の初回治療肺結核症の臨床的背景

年齢階層	症例数	ツ反応	胸部X線所見		薬剤耐性 またはアレルギー
			拡がり3以上	有空洞例	
29歳以下	10	26.1±10.5	0 (0%)	3 (30%)	3例(30%) : (INH)(RFP)(SM)に耐性
30~49歳	13	33.4±15.5 *	1 (8%)	9 (69%)	2例(10%) : (SM)(SM, INH)に耐性
50~69歳	21	20.2±11.4	5 (24%)	15 (71%)	1例(5%) : (SM, INH, RFP)にアレルギー
70歳以上	27	17.3±12.7 *	2 (7%)	11 (41%)	1例(4%) : (SM)に耐性

*: 30~49歳群と70歳以上群との間に $P < 0.005$ の有意差がある。

した。図1に示した排菌陽性初回治療例の入院時のツ反発赤径のヒストグラムから、ツ反発赤径15mm以下を示す症例の割合が高年齢層ほど高かったため、仮にツ反発が15mm以下の者を弱反応者群、16mm以上の者を強反応者群に分けて比較した。

表3にツ反の強反応者群と弱反応者群の臨床所見を示した。症例数が少ないのでツ反強反応者群とツ反弱反応者群の年齢別のかたよりに有意差はなかったが、弱反応者群に高齢者が多い傾向を認めた。また胸部X線所見では両群間に大きな差はなかったが、化学療法後の排菌陰転化までの期間は、弱反応者群が有意に遅延し、また胸部X線所見の改善も8例中6例が悪く、弱反応者群に臨床的改善の遅延した症例が多かった。

次に両群の末梢血リンパ球のPPDに対する反応性を *in vitro* の系で比較した。培養前の末梢血リンパ球サブセット(表4)では、ツ反弱反応者群において、Inducer

T cell (CD3⁺ CD45R⁺)、Suppressor T cell (CD8⁺ CD11b⁺) および B cell (CD3⁻ OKDR⁺) が有意に低値を示した。PPD刺激によるリンパ球サブセットの反応性をLPR(表5)によって比較すると、ツ反強陽性の健康者群と患者群のツ反強反応者群においては、差は見られなかったが、ツ反弱反応者群ではほとんどのサブセットにおいて増殖反応性の低下を示した。特にHelper T cell (CD4⁺ CD45R⁻) や Activated T cell を示すHLA-DR陽性のT cell (OKDR⁺ CD⁺) IL2 Receptor陽性細胞(CD25⁺)、IL2 Receptor陽性CD4細胞(CD4⁺ CD25⁺)の反応は、ツ反弱反応者群で有意な低下が認められ、ツ反と *in vitro* におけるPPDに対するリンパ球の増殖反応性は良い相関を示した。したがって高齢肺結核症患者のツ反の低下は、リンパ球レベルの反応性の低下によると考えられた。

表3 ツ反強反応者と弱反応者の臨床的背景

ツ反弱反応者						
症例	年齢	性	ツ反応(mm)	学会分類	排菌陽性期間(月)	レ線改善
1	83	M	8	b II 2	3	遅い
2	78	M	13	b II 3	1	良好
3	84	M	13	r II 2	5	良好
4	54	M	14	b II 3	5	初期悪化
5	25	M	11	b II 2	4	遅い
6	90	M	0	b I 3	4	遅い
7	74	M	3	r II 2	不明*	不明*
8	54	F	14	b II 3	1	初期悪化
9	73	M	15	r II 2	4	初期悪化, 遅い
平均	68		10.1		3.4	

ツ反強反応者						
症例	年齢	性	ツ反応(mm)	学会分類	排菌陽性期間(月)	レ線改善
1	91	F	17	r III 1	1	良好
2	71	M	17	l II 2	6	初期悪化
3	26	M	29	b II 2	1	良好
4	74	M	36	r II 2	3	良好
5	62	F	39	l II 3	1	良好
6	78	M	61	b I 3	1	良好
7	72	M	46	r II 2	2	良好
8	28	M	39	r II 2	1	良好
9	56	F	40	b I 3	2	良好
平均	62		36		2	

*: 精神病併発のため, 精神病院結核病棟へ転院し以後の経過不明。

表4 ツ反弱反応者(9例)と強反応者(9例)の培養前末梢血リンパ球サブセットの比較 (Mean ±SD×13³/mm³)

	弱反応者	強反応者
Lymphocyte	1000 ± 0	1022 ± 42
Pan T (CD3 ⁺)	566 ± 102	662 ± 124
Helper/Inducer T (CD4 ⁺)	284 ± 103	370 ± 108
Helper T (CD4 ⁺ CD45R ⁻)	212 ± 100	208 ± 61
Inducer T (CD4 ⁺ CD45R ⁺)	73 ± 40*1	170 ± 95
Suppressor/Cytotoxic T (CD8 ⁺)	287 ± 77	333 ± 54
Suppressor T (CD8 ⁺ CD11b ⁺)	46 ± 24*1	102 ± 66
Cytotoxic T (CD8 ⁺ CD11b ⁻)	241 ± 70	294 ± 41
HLA-DR ⁺ Pan T (CD3 ⁺ OKDR ⁺)	33 ± 23	32 ± 23
B cell (CO3-OKDR ⁺)	30 ± 5*2	65 ± 35

弱反応者と強反応者との比較における有意差

*1: P<0.05 *2: P<0.01

表5 ツ反弱反応者と強反応者のPPD刺激による末梢血リンパ球の反応性 (Mean ±SD)

	7日間培養後のLPR		
	ツ反強陽性の健常者(10例)	弱反応者(9例)	強反応者(9例)
Lymphocyte	1.99 ± 0.49	1.29 ± 0.80	1.66 ± 0.62
CD3 ⁺	2.07 ± 0.68	1.50 ± 0.75	2.09 ± 0.56
CD4 ⁺	2.39 ± 0.90	1.92 ± 1.25	2.78 ± 0.88
CD4 ⁺ CD45R ⁻	3.61 ± 1.72	2.10 ± 1.03* ¹	6.00 ± 2.27
CD4 ⁺ CD45R ⁺	0.89 ± 0.39	1.41 ± 1.01	0.87 ± 0.78
CD8 ⁺	1.43 ± 0.65	1.30 ± 0.98	1.48 ± 0.99
CD8 ⁺ CD11b ⁺	2.49 ± 1.52	2.89 ± 2.26	1.80 ± 1.20
CD8 ⁺ CD11b ⁻	1.33 ± 0.60	1.13 ± 0.93	1.94 ± 1.20
CD3 ⁺ OKDR ⁺	12.29 ± 5.98	5.06 ± 5.11* ²	14.26 ± 9.51
CD25 ⁺ (IL2R ⁺)	20.11 ± 11.90	4.87 ± 3.42* ¹	18.66 ± 11.40
CD4 ⁺ CD25 ⁺	26.83 ± 18.26	9.54 ± 8.31* ³	27.55 ± 18.41
CD8 ⁺ CD25 ⁺	12.74 ± 10.57	5.75 ± 4.99	9.00 ± 3.00
CD3 ⁻ OKDR ⁺	3.58 ± 2.08	1.92 ± 1.29	3.02 ± 1.29

弱反応者と強反応者との比較における有意差

*1: P < 0.005 *2: P < 0.05 *3: P < 0.02

考 案

非結核性呼吸器疾患患者のツ反の強さは、29歳以下の若年層と70歳以上の高齢層で低値を示したが、29歳以下のツ反の低値は、若年層におけるツ反の自然陽転率が、近年著しく低下しているため¹⁴⁾と考えられる。活動性肺結核症例の年齢層別ツ反の比較では、70歳以上の高齢層におけるツ反の低下が明らかに認められたが、非結核性呼吸器疾患群の70歳以上の高齢層に比べると、有意に高値を示していた。高齢層におけるツ反の低下は、結核症例についてはNash¹⁵⁾、正常高齢者ではGirard¹⁶⁾らも報告しているが、機序については明らかでない。高齢化によってさまざまな生理的变化が起こり、免疫学的な機序以外の要因が、ツ反に影響を与えている可能性もある。しかし、末梢血単核球を分離して*in vitro*の系で行ったPPDに対するリンパ球の反応性とツ反とが、良い相関を示したことから、高齢者のツ反低下には細胞レベルの機序が関与していると考えられる。

われわれはこれまで年齢階層別に健常者や肺結核症の末梢血リンパ球サブセットを検討し、健常者では70歳以上の高齢者において、末梢血のリンパ球やPan T細胞の絶対数が減少し、NK細胞が増加することを認め、70歳を境として末梢血リンパ球サブセットに違いがあることを報告⁸⁾した。さらに肺結核症患者の末梢血リンパ球サブセットは結核症の病期によって異なり、活動性病初期においてリンパ球数やPan T細胞が減少し、回復期には正常化すること、70歳以上の高齢者ではこの

傾向がさらに顕著であることを報告¹⁷⁾した。本稿に示したツ反の結果は入院時のものであるから、結核症は活動性病初期の状態である。

前報¹⁷⁾に示したが、結核病初期の69歳以下と70歳以上の高齢層の末梢血リンパ球サブセット値の各値は、高齢層でやや低いものの有意差はなく、高齢層のツ反の低下は末梢血リンパ球数やサブセット値からは説明できなかった。一般に活動性肺結核症におけるツ反の減弱は、ツベルクリンアレルギーとして知られ、多くの機序が考えられている。結核性胸膜炎におけるツベルクリンアレルギーは、結核に特異的なリンパ球が病巣局所に集積するため¹⁷⁾¹⁸⁾と考えられる。粟粒結核や広範重篤な結核症の場合は、抗原過剰な状態に血中に生じる菌体成分や抗原抗体複合体¹⁹⁾による抑制、感作リンパ球のリンパ節におけるトラッピング²⁰⁾、また抗体産生系への免疫偏位²¹⁾などが報告されている。免疫担当細胞による抑制機序としては、suppressor T cell²²⁾²³⁾の誘導や末梢血のmonocyteによる抑制が報告^{24)~26)}されている。また加齢によってリンパ球自体の反応性が低下するとの報告⁷⁾もあり、高齢者におけるツ反の減弱の機序には種々の要因が複雑に関与していると考えられ、今後さらに検討を続けたい。

ツ反(遅延型皮膚反応)の強さと抗菌免疫が平行するか否かについては、議論²⁷⁾が多い。この二つの免疫反応を担当するリンパ球は異なったサブセットであり、この二つの免疫反応は必ずしも平行しないと報告²⁸⁾もある。しかしわれわれの検討では、ツ反の減弱はPPD

惹起リンパ球増殖反応の低下と良い相関を示し、リンパ球レベルの機序によると考えられること、ツ反弱反応者群に化学療法による治療経過が遅延する例が多いことから、ツ反と抗菌免疫はおおむね平行していると考えられる。したがって治療上の背景因子に大きな差がなかったにもかかわらず、29歳以下の若年層に比べ、70歳以上の高齢層で化学療法後の排菌陰転化が有意に遅延していた原因の一つに、高齢者における細胞性免疫能の低下が関与しているように思われる。

しかし、ツ反の低下と化学療法の効果に差はなかったという報告²⁹⁾³⁰⁾もある。また高齢者肺結核症の病像は組織反応が弱く、空洞形成が少ないとする報告³¹⁾や、低栄養や全身諸臓器の機能低下、肺病変の修復や組織反応の低下など、高齢者における肺結核症の治療には、多数のリスク因子が考えられるので、この点に関しては、さらに症例数を増やして検討する必要がある。

結 論

高齢者結核症の細胞性免疫について臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. ツ反は活動性肺結核症において特異的な増強が見られたが、その強さは加齢とともに低下を示し、特に70歳以上の高齢層では他の年齢層に比べて有意に低下していた。しかし70歳以上の高齢者においても、同年齢層の非結核症群に比べ有意に高値を示した。

2. ツ反は非結核性呼吸器疾患群においても、加齢とともに低下傾向を示し、70歳以上の高齢層で低下が著しかった。

3. 肺結核症の初回治療例で化学療法後の排菌陰転化率を年齢層別に比較した場合、高齢化するに従って遅延する傾向が見られ、特に29歳以下の若年層と70歳以上の高齢層とを比較した場合、治療上の背景因子に大きな差はなかったにもかかわらず、70歳以上の高齢層は有意に遅延していた。

4. 病初期の活動性肺結核症の末梢血単核球を分離し、*in vitro*の系でPPDに対するリンパ球の反応性を検討した結果、PPD惹起リンパ球増殖反応の強さとツ反の強さは、良い相関を示し、ツ反の減弱には細胞レベルの機序が関与していると思われた。

5. ツ反の弱反応者群(ツ反 \leq 15mm)には、70歳以上の高齢者がやや多く、*in vitro*のPPD惹起リンパ球の増殖反応が弱く、化学療法による治療経過が遅延する症例が多かった。

文 献

- 森 享：結核病学Ⅱ疫学，管理編，結核予防会，東京，74～80，1987。
- 西脇敬祐他：粟粒結核と免疫不全，現代医学，30：29～35，1982。
- 住吉昭信：“Compromised host”における結核の種々の病態，結核，62：41～50，1987。
- 中西通泰他：日和見感染（Opportunistic infection）としての結核症，結核，56：203～207，1981。
- Kishimoto, S. et al. : Age-related changes in the subsets and function of human T lymphocytes, J Immunol, 121 : 1773-1780, 1978.
- Hallgren, H. H. et al. : Lymphocyte subsets and integrated immune function in aging humans, Clin Immunol Immunopathol, 10 : 65-78, 1978.
- 岸本 進：老化と免疫，日臨免誌，11：441～445，1988。
- 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，62：647～654，1987。
- 原田泰子他：フローサイトメトリーによるPPD活性化リンパ球の解析，結核，64：79～84，1989。
- 日本結核病学会治療専門委員会：結核化学療法に関する見解，結核，49：353～354，1974。
- Mackaness, G. B. : The influence of immunologically committed lymphoid cells of macrophage activity *in vivo*, J Exp Med, 129 : 973-992, 1969.
- North, R. J. : Importance of thymus-derived lymphocytes in cell-mediated immunity to infection, Cell Immunol, 7 : 166-176, 1973.
- Lefford, M. J. : Transfer of adoptive immunity to tuberculosis in mice, Infect Immun, 11 : 1174-1181, 1975.
- 梅北豊二他：最近の鹿児島県K市における小・中学校児童・生徒のツベルクリン反応の結果—特に再度ツベルクリン反応をおこった場合の1回目と2回目の強度の比較について—，結核，63：93～99，1988。
- Nash, D. R. et al. : Anergy in active pulmonary tuberculosis. A comparison between positive and negative reactors and an evaluation of 5 TU and 250 TU skin test doses, Chest, 77 : 32-37, 1980.
- Girard, J. P. et al. : Cell-mediated immunity in an ageing population, Clin Exp Immunol, 27 : 85-91, 1977.
- 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，63：133～142，1988。
- Fujiwara, H. et al. : *In vitro* tuberculin reactivity of lymphocytes from patients with

- tuberculous pleurisy, *Infect Immunity*, 35 : 402-409, 1982.
- 19) Kleinhenz, J. J. et al. : Suppression of lymphocyte responses by tuberculous plasma and mycobacterial arabinogalactan. monocyte dependence and indomethacin reversibility, 68 : 153-162, 1981.
 - 20) Rook, G. A. W. : The immunological consequences of antigen overload in experimental mycobacterial infections of mice, *Clin Exp Immunol*, 19 : 167-178, 1975.
 - 21) Lenzini, L. et al. : The spectrum of human tuberculosis, *Clin Exp Immunol*, 27 : 230-237, 1977.
 - 22) Watson, S. et al. : Development of suppressor T cells in mice heavily infected with mycobacteria, *Immunol*, 39 : 367-373, 1980.
 - 23) Tsuyuguchi, I. et al. : Increase in T cells bearing IgG Fc receptors in peripheral blood of patients with tuberculosis by *in vitro* stimulation with purified protein derivative, *Amer Rev Resp Dis*, 121 : 951-957, 1980.
 - 24) Ellner, J. J. : Immune dysregulation in human tuberculosis, *J Lab Clin Med*, 108 : 142-149, 1986.
 - 25) Katz, P. et al. : Immunoregulation in infection caused by *Mycobacterium tuberculosis* : the presence of suppressor monocytes and the alteration of subpopulations of T lymphocytes, *J Infect Dis*, 140 : 12-21 : 1979.
 - 26) Ellner, J. J. et al. : Augmentation of selective monocyte functions in tuberculosis, *J Infect Dis*, 144 : 391-398, 1981.
 - 27) Youmans, G. P. : Relationship between delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis, *Am Rev Resp Dis*, 111 : 109-118, 1975.
 - 28) Orme, I. M. et al. : Adoptive protection of the *Mycobacterium tuberculosis* infected lung. Dissociation between cells that passively transfer protective immunity and those that transfer delayed-type hypersensitivity to tuberculin, *Cell Immun*, 84 : 113-120, 1984.
 - 29) 倉澤卓也 : 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, *結核*, 58 : 547-549, 1983.
 - 30) McMurray, D. N. et al. : Cell-mediated immunity in anergic patients with pulmonary tuberculosis, *Am Rev Resp Dis*, 118 : 827-834, 1978.
 - 31) 宮崎信義他 : 老人結核の臨床病理学的並びに臨床免疫学的検討, *結核*, 58 : 427-433, 1983.