

原 著

## 非定型抗酸菌症の免疫学的検討

## II. PPD惹起リンパ球増殖反応の低下

原 田 泰 子 ・ 石 橋 凡 雄 ・ 原 田 進  
 北 原 義 也 ・ 高 本 正 祇 ・ 篠 田 厚

国立療養所大牟田病院

受付 平成元年8月25日

IMMUNOLOGICAL STUDIES OF PULMONARY INFECTION  
 WITH ATYPICAL MYCOBACTERIA

II. Depression of *In vitro* PPD-induced Lymphocyte Proliferation  
 in Patients with Pulmonary Atypical Mycobacteriosis

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

(Received for publication August 25, 1989)

To evaluate cell-mediated immune responses in patients infected with atypical mycobacteria (AM), mononuclear cells from patients were examined *in vitro* for purified protein derivatives (PPD) induced lymphocyte proliferation using combination of monoclonal antibodies and flowcytometry.

Those from normal tuberculin-positive controls and chronic excretors with tuberculosis (chronics) were also examined.

The results obtained were as follows :

1) In normal controls, PPD-S induced a significant proliferation of activated T cell subsets (Leu 4<sup>+</sup> DR<sup>+</sup>, IL 2-R<sup>+</sup> Leu 3<sup>+</sup> and IL 2-R<sup>+</sup> Leu 2<sup>+</sup>). A significant increase in pan T cells (Leu 4<sup>+</sup>), helper T cells (Leu 3<sup>+</sup> 8<sup>-</sup>), suppressor T cells (Leu 2<sup>+</sup> 15<sup>+</sup>) and B cells (Leu 4<sup>-</sup> DR<sup>+</sup>) was also observed.

2) In chronics, the pattern and degree of lymphocyte proliferation by PPD-S were similar to that observed in normal controls.

3) In AM, we found a significant proliferation of activated T cells (Leu 4<sup>+</sup> DR<sup>+</sup>, IL 2-R<sup>+</sup> Leu 3<sup>+</sup>, IL 2-R<sup>+</sup> Leu 2<sup>+</sup>) and B cells (Leu 4<sup>-</sup> DR<sup>+</sup>) by PPD-S. However, the degree of lymphocyte proliferation in AM was clearly depressed as compared to normal controls and chronics.

4) In chronics, lymphocyte proliferation by PPD-S was significantly higher than that by PPD-B. In contrast, lymphocyte response by PPD-S was almost same as that by PPD-B in AM.

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

**Key words :** Flowcytometry, Monoclonal antibody, Lymphocyte subsets, PPD-induced lymphocyte proliferation, Atypical mycobacteriosis

## はじめに

非定型抗酸菌症 (AM 症) の発症要因として、先行肺疾患による肺局所の感染抵抗性の低下<sup>1)~3)</sup> と、全身的な免疫学的感染防御機構の低下が考えられる<sup>4)~6)</sup>。AM 症患者の免疫能検討の一環として、前報<sup>7)</sup>において末梢血リンパ球のサブセットについて報告した。AM 症患者末梢血では、リンパ球、Pan T 細胞、Helper/Inducer T 細胞の絶対数の低下が認められ、さらに AM 症患者の PPD-S に対するツベルクリン反応も低下していた。本報では、AM 症患者末梢血リンパ球の PPD に対する *in vitro* lymphocyte proliferation の反応性について、リンパ球のフェノタイプ別に検討した。

## 対象と方法

対象：AM 症、肺結核症慢性持続排菌群 (chronics)、健常対照群はいずれも前報<sup>7)</sup> の対象とほぼ同一である。

AM 症：〔非定型抗酸菌症 (肺感染症) の診断基準〕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 14 例 (男性 7 名、女性 7 名) であり、年齢は 37~91 歳 (平均 71 歳) である。先行肺疾患の内訳は表 1 に示した。原発性と考えられる症例が 1 例認められた。全例とも免疫能の低下をきたすような合併症は有していない。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* complex であった。

肺結核症 chronics 群：13 例 (男性 12 名、女性 1 名) であり年齢は 37~73 歳 (平均 57 歳) であり、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。排菌持続期間は 2 年以上でその内訳は表 1 に示した。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：当院職員 11 名 (男性 8 名、女性 3 名) 年齢は 29~53 歳 (平均 39 歳) であり、前報<sup>8)</sup> の対象とほぼ同一で、胸部レ線、諸検査に異常なくツ反は 48 時間値 15 mm 以上の硬結を示すものである。

培養方法とリンパ球サブセットの測定：前報<sup>8)</sup> と全く同一の方法で行った。末梢血をヘパリン加採血後 Leuco-PREP にて単核細胞層を採取し、PBS で 2 回、MEM にて 1 回洗浄後、リンパ球数を  $1.0 \times 10^6/\text{ml}$  に調整し、培養液 RPMI 1640 (AB-serum, L-glutamine, Peni-

キーワード：フローサイトメトリー、モノクローナル抗体、リンパ球サブセット、PPD 惹起リンパ球増殖、非定型抗酸菌症

cillin, Streptomycin 加) に浮遊させた。培養は細胞浮遊液 1 ml に抗原として PPD-S (人型結核菌青山 B 株より精製, 日本ビーシージー), PPD-B (*M. intracellulare* ATCC, 13950 より精製, 広島大細菌・田坂博信先生指導, 小林製薬作成)  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  濃度に添加し,  $\text{CO}_2$  インキュベーター内で 7 日間行った。培養後、培養液中のリンパ球数を白血球分画より求め、これより各々のリンパ球サブセットの絶対数を求めた。リンパ球サブセットは、モノクローナル抗体による二重染色法により FACS-analyzer を用いて測定した。

有意差の検定は Student の t-test で行った。

モノクローナル抗体：前報<sup>8)</sup> と同じく Leu シリーズ (Becton Dickinson 社) の Leu 4, Leu 2a, Leu 2A, Leu 3a, Leu 8, Leu 15 と抗 IL 2 receptor (IL 2-R), Ortho 社の OKDR を用いた。Fluorescein isocyanate 標識と Phycoerythrin 標識の抗体を組み合わせ、二重染色により解析した。

Lymphocyte proliferation ratio : PPD 刺激下培養の各サブセットの細胞数と対照培養の細胞数の比を、仮に Lymphocyte proliferation ratio としてみた。

## 成 績

### I. PPD-S 惹起リンパ球増殖反応

PPD-S 無添加の対照培養と PPD-S 刺激下培養について、培養 7 日後の各種リンパ球サブセットの絶対数 ( $/\text{mm}^3$ ) および lymphocyte proliferation ratio (L. P. ratio) を各群について検討した<sup>8)</sup>。ツベルクリン反応強陽性健常者の結果を表 2 に示した。前報<sup>8)</sup> とほぼ同様の結果であり、リンパ球数、Pan T 細胞 (Leu 4<sup>+</sup>), helper T 細胞 (Leu 3<sup>+</sup> 8<sup>-</sup>), 活性化 T 細胞の各フェノタイプ (Leu 4<sup>+</sup> DR<sup>+</sup>, IL 2-R<sup>+</sup> Leu 3<sup>+</sup>, IL 2-R<sup>+</sup> Leu 2<sup>+</sup>) は PPD-S 刺激による有意の増加を示した。前報<sup>8)</sup> と異なり B 細胞 (Leu 4<sup>-</sup> DR<sup>+</sup>), suppressor T 細胞 (Leu 2<sup>+</sup> 15<sup>+</sup>) の増加も有意であった。症例数の増加によるものと思われる。

肺結核症 chronics 群について表 3 に示したが、PPD-S により健常者とほぼ同じパターン of 各フェノタイプのリンパ球の増加を示し、その増加の程度もほぼ同程度であった。AM 症群の結果は表 4 に示したが、PPD-S によるリンパ球増殖は全般的に弱い。PPD-S 刺激により有意に増加したフェノタイプは B 細胞 (Leu 4<sup>-</sup>

表1 非定型抗酸菌症症例

No.	性	年齢	先行肺疾患(学会分類)	排菌年数	菌種
1	M	77	TB (bII3)	2	<i>M. avium</i> complex
2	F	81	TB (bIII2)	3	<i>M. avium</i> complex
3	F	75	CB	5	<i>M. avium</i> complex
4	M	66	TB (bIII2)	5	<i>M. avium</i> complex
5	M	64	TB (bI3)	5	<i>M. avium</i> complex
6	F	72	TB (bII2)	5	<i>M. avium</i> complex
7	F	69	TB (bII3)	2	<i>M. avium</i> complex
8	F	63	BE	2	<i>M. avium</i> complex
9	F	69	CB	7	<i>M. avium</i> complex
10	M	66	Bulla	0.5	<i>M. fortuitum</i>
11	F	76	TB (bI3)	0.8	<i>M. avium</i> complex
12	M	72	CB	0.3	<i>M. avium</i> complex
13	M	91	PE	0.6	<i>M. avium</i> complex
14	M	37	-	3	<i>M. avium</i> complex

TB: 肺結核症 CB: 慢性気管支炎 BE: 気管支拡張症 PE: 肺気腫

肺結核症 chronics 群症例

No.	性	年齢	学会分類	排菌年数
1	M	52	bII2	8
2	M	56	bII2	5
3	F	51	bIII3	16
4	M	58	bII3	5
5	M	63	bIII2	10
6	M	56	bII2	17
7	M	69	bII2	4
8	M	70	rIII1	6
9	M	61	bII1	2
10	M	52	bI3	2
11	M	73	bII2	2
12	M	37	bII3	5
13	M	43	bII3	15

表2 健常者におけるPPDによる増殖リンパ球フェノタイプの変化(絶対数/mm<sup>3</sup>) n=11

	Lymphocyte	Leu4 <sup>+</sup>	Leu3 <sup>+</sup> 8 <sup>-</sup>	Leu3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup>	Leu2 <sup>+</sup> 15 <sup>+</sup>	Leu2 <sup>+</sup> 15 <sup>-</sup>
PPD-S(-)	460±110 ]**	310±90 ]**	120±40 ]**	100±50	9±6 ]*	80±30
PPD-S(+)	920±290	660±300	440±210	100±110	17±7	100±40

	Leu4 <sup>+</sup> DR <sup>+</sup>	Leu4 <sup>-</sup> DR <sup>+</sup>	IL2-R <sup>+</sup> Leu3 <sup>+</sup>	IL2-R <sup>+</sup> Leu2 <sup>+</sup>
PPD-S(-)	17±10 ]*	30±16 ]**	12±4 ]**	3±2 ]**
PPD-S(+)	230±250	90±50	350±280	35±25

\*: P<0.02 \*\*: P<0.005

表3 Chronic症例のリンパ球フェノタイプの変化(絶対数/mm<sup>3</sup>) n=13

	Lymphocyte	Leu 4 <sup>+</sup>	Leu 3 <sup>+</sup> 8 <sup>-</sup>	Leu 3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup>	Leu 2 <sup>+</sup> 15 <sup>+</sup>	Leu 2 <sup>+</sup> 15 <sup>-</sup>
PPD-S(-)	380 ± 90	260 ± 80	80 ± 30	110 ± 60	20 ± 10	80 ± 20(8)
PPD-S(+)	640 ± 90	460 ± 100	270 ± 110	80 ± 40	40 ± 20	80 ± 40(8)

	Leu 4 <sup>+</sup> DR <sup>+</sup>	Leu 4 <sup>-</sup> DR <sup>+</sup>	IL2-R <sup>+</sup> Leu3 <sup>+</sup>	IL2-R <sup>+</sup> Leu2 <sup>+</sup>
PPD-S(-)	20 ± 10	20 ± 10	10 ± 10	8 ± 6
PPD-S(+)	170 ± 90	60 ± 30	240 ± 90	50 ± 40

\*: P&lt;0.05 \*\* : P&lt;0.02 \*\*\* P&lt;0.005 ( ) 内症例数

表4 AM症例のリンパ球フェノタイプの変化(絶対数/mm<sup>3</sup>) n=14

	Lymphocyte	Leu 4 <sup>+</sup>	Leu 3 <sup>+</sup> 8 <sup>-</sup>	Leu 3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup>	Leu 2 <sup>+</sup> 15 <sup>+</sup>	Leu 2 <sup>+</sup> 15 <sup>-</sup>
PPD-S(-)	330 ± 180	250 ± 150	80 ± 60	90 ± 70	10 ± 7	60 ± 40
PPD-S(+)	490 ± 330	310 ± 220	160 ± 160	90 ± 90	20 ± 20	70 ± 80

	Leu 4 <sup>+</sup> DR <sup>+</sup>	Leu 4 <sup>-</sup> DR <sup>+</sup>	IL2-R <sup>+</sup> Leu3 <sup>+</sup>	IL2-R <sup>+</sup> Leu2 <sup>+</sup>
PPD-S(-)	20 ± 10	20 ± 20	10 ± 10	7 ± 7
PPD-S(+)	70 ± 70	50 ± 50	100 ± 130	30 ± 30

\*: P&lt;0.05 \*\* : P&lt;0.02

表5 Lymphocyte proliferation ratio による3群の比較

L.P ratio

	Lymphocyte	Leu 4 <sup>+</sup>	Leu 3 <sup>+</sup> 8 <sup>-</sup>	Leu 3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup>	Leu 2 <sup>+</sup> 15 <sup>+</sup>	Leu 2 <sup>+</sup> 15 <sup>-</sup>
Normal (11)	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.7	4.1 ± 2.7	1.0 ± 0.5	2.5 ± 1.6	1.3 ± 0.6
AM (14)	1.4 ± 0.6	1.3 ± 0.6	1.8 ± 1.0	1.2 ± 0.7	1.7 ± 1.0	1.1 ± 0.6
Chronics(13)	2.3 ± 2.2	2.1 ± 1.1	4.1 ± 2.1	1.1 ± 0.8	3.0 ± 2.6	1.3 ± 0.8

	Leu 4 <sup>+</sup> DR <sup>+</sup>	Leu 4 <sup>-</sup> DR <sup>+</sup>	IL2-R <sup>+</sup> Leu3 <sup>+</sup>	IL2-R <sup>+</sup> Leu2 <sup>+</sup>
Normal (11)	13.2 ± 6.8	3.4 ± 2.2	27.0 ± 17.2	13.5 ± 11.3
AM (14)	4.4 ± 4.9	3.1 ± 2.9	5.6 ± 4.9	3.5 ± 3.9
Chronics(13)	14.3 ± 9.2	3.6 ± 2.3	34.8 ± 43.8	8.6 ± 7.0

\*: P&lt;0.05 \*\* : P&lt;0.02 \*\*\* : P&lt;0.01 \*\*\*\* : P&lt;0.005 ( ) 内症例数

DR<sup>+</sup>)と活性化T細胞(Leu 4<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>, IL2-R<sup>+</sup>Leu 3<sup>+</sup>, IL2-R<sup>+</sup>Leu 2<sup>+</sup>)のみであり, その増加の程度も低かった。

L.P.ratioによる上記3群の比較を表5に示した。AM症群は健常者群に比べて, リンパ球数, Pan T細胞(Leu 4<sup>+</sup>), helper T細胞(Leu 3<sup>+</sup>8<sup>-</sup>), suppres-

表6 Chronic 症例のPPD-SおよびPPD-Bに対するリンパ球増殖反応 n=11  
L.P. ratio

	Lymphocyte	Leu 4 <sup>+</sup>	Leu 3 <sup>+</sup> 8 <sup>-</sup>	Leu 3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup>	Leu 2 <sup>+</sup> 15 <sup>+</sup>	Leu 2 <sup>+</sup> 15 <sup>-</sup>
PPD-S	1.6 ± 0.4	1.8 ± 0.6	4.3 ± 2.5	0.9 ± 0.4	2.5 ± 2.1	1.1 ± 0.4
PPD-B	1.4 ± 0.4	1.4 ± 0.4	2.0 ± 0.8	1.3 ± 0.4	1.7 ± 0.7	1.5 ± 0.4

	Leu 4 <sup>+</sup> DR <sup>+</sup>	Leu 4 <sup>-</sup> DR <sup>+</sup>	IL2-R <sup>+</sup> Leu3 <sup>+</sup>	IL2-R <sup>+</sup> Leu2 <sup>+</sup>
PPD-S	13.8 ± 9.4	3.1 ± 1.8	19.5 ± 11.6	8.2 ± 6.0
PPD-B	5.5 ± 4.1	3.0 ± 2.3	5.4 ± 4.0	3.1 ± 3.7

\* : P<0.02    \*\* : P<0.01    \*\*\* : P<0.005

表7 AM 症例のPPD-SおよびPPD-Bに対するリンパ球増殖反応 n=11  
L.P. ratio

	Lymphocyte	Leu 4 <sup>+</sup>	Leu 3 <sup>+</sup> 8 <sup>-</sup>	Leu 3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup>	Leu 2 <sup>+</sup> 15 <sup>+</sup>	Leu 2 <sup>+</sup> 15 <sup>-</sup>
PPD-S	1.3 ± 1.3	1.1 ± 1.2	1.7 ± 1.5	0.8 ± 0.9	1.2 ± 1.2	1.0 ± 1.0
PPD-B	1.4 ± 1.5	1.3 ± 1.3	1.5 ± 1.5	1.1 ± 1.2	1.2 ± 1.2	1.5 ± 1.5

	Leu 4 <sup>+</sup> DR <sup>+</sup>	Leu 4 <sup>-</sup> DR <sup>+</sup>	IL2-R <sup>+</sup> Leu3 <sup>+</sup>	IL2-R <sup>+</sup> Leu2 <sup>+</sup>
PPD-S	5.4 ± 4.2	1.8 ± 1.7	6.1 ± 5.3	3.4 ± 3.4
PPD-B	3.4 ± 3.3	2.3 ± 2.3	3.7 ± 3.8	1.9 ± 1.9

sor T細胞 (Leu 2<sup>+</sup> 15<sup>+</sup>), 活性化Tリンパ球 (Leu 4<sup>+</sup> DR<sup>+</sup>, IL2-R<sup>+</sup> Leu 3<sup>+</sup>, IL2-R<sup>+</sup> Leu 2<sup>+</sup>) のPPD-S刺激による増殖の程度が有意に低かった。またAM症群は、肺結核症 chronic 群に比べても、Pan T細胞 (Leu 4<sup>+</sup>), helper T細胞, 活性化T細胞 (Leu 4<sup>+</sup> DR<sup>+</sup>, IL2-R<sup>+</sup> Leu 3<sup>+</sup>, IL2-R<sup>+</sup> Leu 2<sup>+</sup>) の増殖の程度が低かった。

## II. AM症群と肺結核症 chronic 群におけるPPD-SとPPD-B惹起リンパ球増殖反応

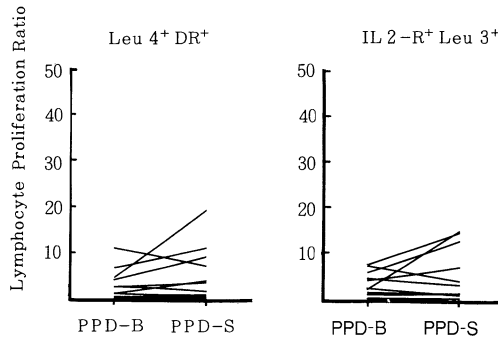
肺結核症 chronic 群 13例中11例と、AM症群 14例中11例の症例について、PPD-Sと同時にPPD-Bに対するリンパ球増殖反応を行った。肺結核症 chronic 群の結果を表6に示した。L.P. ratioによってPPD-SとPPD-Bに対する反応を比較すると、肺結核症 chronic 群の特異抗原であるPPD-Sに対する反応が非特異抗原PPD-Bに対する反応より明らかに強いことがわかる。すなわち helper T細胞 (Leu 3<sup>+</sup> 8<sup>-</sup>) と活性化T細胞 (Leu 4<sup>+</sup> DR<sup>+</sup>, IL2-R<sup>+</sup> Leu 3<sup>+</sup>) のPPD-Sに対する反応は、PPD-Bのそれより有意差を持っ

て高かった。一方、AM症群においては表7に示したように、PPD-Sに対する反応の方が、AM症特異抗原であるPPD-Bに対する反応より有意差はないがやや高い。先行する陳旧性結核に対する免疫反応性が残っていると考えられる。活性化T細胞のフェノタイプであるLeu 4<sup>+</sup> DR<sup>+</sup> と IL2-R<sup>+</sup> Leu 3<sup>+</sup> のL.P. ratioをケース別に図に示した。肺結核症 chronic 群では、全例PPD-Sの反応がPPD-Bに対する反応より高い。AM症例では、PPD-Bに対する反応がPPD-S反応より高い症例は11例中4例にすぎず、その症例の反応性は両群ともに低かった。

## 考 察

AM症の特に *M. avium* complex 症の発症要因として、肺結核、塵肺などの先行する肺疾患による肺組織破壊に伴う肺局所の感染抵抗性の低下が重要な因子であることは広く認められている<sup>1)9)</sup>。一方、全身的な免疫学的感染防御機構の機能減弱も発症要因の大きな因子と考えられる。全身的な免疫能の低下を示唆する臨床的所見

## Atypical Mycobacteriosis



## Pulmonary Tuberculosis (Chronics)

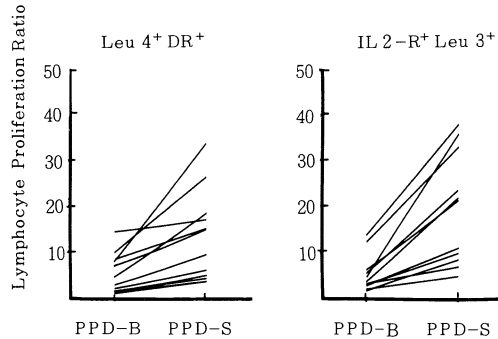


図 AM症および肺結核症 chronics における PPD-S, PPD-B 両抗原による活性化Tリンパ球増加の比較

として次のようなことが報告されている。1) 近年, Helper/Inducer Tリンパ球の破壊減少を特徴とする AIDS患者に全身播種性 *M. avium*-complex 症が多発している<sup>4)~6)</sup>。2) 悪性腫瘍患者における AM 症発症頻度が高い<sup>10)</sup>。3) AM 症は高齢者発病が多い<sup>11)</sup>。上記の共通項として考えられることは、リンパ球の減少またはその機能減弱であろう。われわれが対象としている非定型抗酸菌による慢性肺感染症は、AIDS や悪性腫瘍を伴っているわけではなく、高齢者が多いことのみである。前報<sup>7)</sup>において、AM 症においては末梢血リンパ球中、Pan T細胞, Helper/Inducer T細胞, Inducer T細胞の絶対数の低下が認められた。また健康高齢者も末梢血の T細胞の絶対数の低下が認められている<sup>12)</sup>。

今回、AM 症の末梢血リンパ球の *in vitro* における PPD 惹起リンパ球増殖反応を肺結核症 chronics 群を対照として検討したが、AM 症例では活性化 T細胞の出現増加が明らかに低下していた。肺結核症 chronics 群と AM 症群は、レ線所見上ほとんど差が認められな

いし、抗酸菌を持続排菌している点も類似している。感染菌種の差を考慮に入れないならば、両群の差は年齢であり AM 症群が高齢に偏っている点である。肺結核症を臨床的免疫学的に年齢別に見ると、高齢者結核では、ツベルクリン反応の低下例が多く、そのリンパ球の *in vitro* における PPD-S に対する増殖反応も低下した症例が多かった<sup>13)</sup>。このような点から AM 症におけるリンパ球の減少や、その PPD に対する反応性の低下は、老化の影響が大きいと考えられる。AM 症の年齢層で、肺結核治癒遺残を残し、普通の社会生活を送っている老人の検討が必要と考えている。

結核菌に対する抗菌免疫は細胞性免疫により発現する。すなわち特異的感作 Tリンパ球が菌体抗原により増殖し種々のリンホカインを産生し、それによりマクロファージが活性化し effector cell として結核菌を殺菌すると考えられている<sup>14)~16)</sup>。AM 症の組織所見で epithelioid cell granuloma を認めることから、本症においても抗結核免疫と類似の抗菌メカニズムが働いていると推

測される。Schnittmanらによると AIDS における播種性 *M. avium* complex 症では、そのマクロファージの活性 (phagocytosis, intracellular killing 等) は低下していないとしている<sup>17)</sup>。むしろ抗体の欠如が *M. avium* complex の播種性感染に重要としている。マウスを用いた感染実験において、Collinsらは、非定型抗酸菌感染動物では遅延型過敏症の発現が悪い<sup>18)</sup>。この現象は suppressor T細胞によるとしている<sup>19)</sup>。さらに、結核菌に対しては殺菌作用を示す BCG 活性化マクロファージの殺菌力に対して *M. intracellulare* は抵抗性を示すとの報告<sup>20)</sup> は興味深い。

われわれが通常みている非定型抗酸菌 (特に *M. avium* complex) による慢性肺感染症においても、菌種による特異性があり、*M. avium* complex の持続性感染により免疫反応性の低下がもたらされる可能性も否定できない。この点について臨床的に検証するには、*M. avium* complex の感染初期から同一症例を長期にわたって経過観察する必要がある。さらに検討を続けていきたい。

### ま と め

AM症例の末梢血リンパ球の *in vitro* における PPD 惹起リンパ球増殖反応を行い、増殖リンパ球のフェノタイプをフローサイトメトリーにより検討した。ツ反強陽性の健常者と、肺結核症 chronics 群を対照として比較検討した。

1. ツ反陽性健常者では、PPD-S 刺激により活性化 T細胞 (Leu 4<sup>+</sup> DR<sup>+</sup>, IL 2-R<sup>+</sup> Leu 3<sup>+</sup>, IL 2-R<sup>+</sup> Leu 2<sup>+</sup> 細胞) は著明な増加を示した。またリンパ球総数、Pan T細胞 (Leu 4<sup>+</sup>), helper T細胞 (Leu 3<sup>+</sup> 8<sup>-</sup>), suppressor T細胞 (Leu 2<sup>+</sup> 15<sup>+</sup>), B細胞 (Leu 4<sup>-</sup> DR<sup>+</sup>) も有意に増加した。

2. 肺結核症 chronics 群では、PPD-S 刺激により、健常者と同一パターン、同程度のリンパ球増殖反応を示した。

3. AM 症群では PPD-S 刺激により、活性化 T細胞 (Leu 4<sup>+</sup> DR<sup>+</sup>, IL 2-R<sup>+</sup> Leu 3<sup>+</sup>, IL 2-R<sup>+</sup> Leu 2<sup>+</sup>) と B細胞 (Leu 4<sup>-</sup> DR<sup>+</sup>) のみが有意の増加を示したが、その増加の程度は低かった。

4. L/P ratio により 3 群を比較すると、AM 症群の PPD-S 刺激によるリンパ球増殖反応は健常者、肺結核症 chronics 群に比べ有意に低下していた。

5. PPD-S および PPD-B に対するリンパ球増殖反応を、肺結核症 chronics 群と AM 症について比較した。肺結核症 chronics 群では、PPD-S 刺激による helper T細胞 (Leu 3<sup>+</sup> 8<sup>-</sup>), 活性化 T細胞 (Leu 4<sup>+</sup> DR<sup>+</sup>, IL 2-R<sup>+</sup> Leu 3<sup>+</sup>) の増加が PPD-B によるそれより有意に高かった。AM 症群では PPD-S, PPD-

B 両抗原に対する反応に有意差が認められず、両反応ともに低かった。

### 文 献

- 1) 久世文幸, 前川暢夫: *Mycobacterium intracellulare* 症の臨床像—発症要因に関連して, 日本胸部臨床, 34: 11~23, 1975.
- 2) 東村道雄: 非定型抗酸菌症の発症要因, 結核, 52: 367~372, 1977.
- 3) Wolinsky, E.: Non tuberculous mycobacteria and associated diseases, Am Rev Resp Dis, 119: 107-159, 1979.
- 4) Green, J. B., Sidhu, G. S., Lewin, S. et al.: *Mycobacterium avium-intracellulare*: A cause of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abuses, Ann Intern Med, 97: 539-546, 1982.
- 5) Zakowski, P., Fligel, S., Berlin, G. W. et al.: Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency, JAMA, 248: 2980-2982, 1982.
- 6) Hawkins, C. C., Gold, J. W. M., Whimbey, E. et al.: *Mycobacterium avium* complex infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome, Ann Intern Med, 105: 184-188, 1986.
- 7) 原田泰子, 原田 進, 高本正祇他: 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, 結核, 63: 555~561, 1988.
- 8) 原田泰子, 石橋凡雄, 原田 進他: 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.
- 9) 東村道雄, 下出久雄, 喜多舒彦他: *Mycobacterium avium intracellulare* complex による肺感染症の臨床像 (国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班), 結核, 51: 41~46, 1976.
- 10) Örtbals, D. W., Marr, J. J.: A comparative study of tuberculosis and other mycobacterium infections and their association with malignancy, Am Rev Respir Dis, 117: 39-45, 1978.
- 11) 東村道雄, 喜多舒彦, 下出久雄他: 日本における非定型抗酸菌感染症の研究 (国療非定型抗酸菌症共同研究班 1986 年度報告), 非定型抗酸菌症は年々増加しつつある, 結核, 63: 493~499, 1988.
- 12) 石橋凡雄, 原田泰子, 高本正祇他: 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.
- 13) 原田 進, 高本正祇, 原田泰子他: 高齢者肺結核の臨床免疫学的検討, 結核, 64 : 529~536, 1989.
  - 14) Mackaness, G. B. The influence of immunologically committed lymphoid cells of macrophage activity *in vivo*, J Exp Med, 129 : 973-992, 1969.
  - 15) North, R. J. : Importance of thymus-derived lymphocytes in cell-mediated immunity to infection, Cell Immunol, 7 : 166-176, 1973.
  - 16) Lefford, M. J. : Transfer of adoptive immunity to tuberculosis in mice, Infect Immun, 11 : 1174-1181, 1975.
  - 17) Schnittman, S., Clifford, L. H., Witebsky, F. G. et al. : Host defense against *Mycobacterium avium* complex, J Clin Immunol, 8 : 234-243, 1988.
  - 18) Collins, F. M., Watson, S. R. : Immune responses to atypical mycobacterial lung infection, Rev Infect Dis, 3 : 981-989, 1981.
  - 19) Watson, S. R., Collins, F. M. : Development of suppressor T cells in mice heavily infected with mycobacteria, Immunology, 39 : 367-373, 1980.
  - 20) Takashima, T., Collins, F. M. : T cell mediated immunity in persistent *Mycobacterium intracellulare* infections in mice, Infect Immun, 56 : 2782-2787, 1988.