

原 著

肺結核患者における血清 ADA 活性の推移とその臨床的意義について

井田 隆・谷合 哲・新田 政男
嶋瀬 順二・巻口 宏平

東京医科歯科大学霞ヶ浦分院内科

宮里 逸郎・千田 守・品田 秀穂
篠原 陽子・館 治彦・丸茂 文昭

東京医科歯科大学第2内科

受付 平成元年12月14日

SERUM ADENOSINE DEAMINASE (ADA) ACTIVITY IN PATIENTS
WITH ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSISTakashi IDA*, Satoshi TANIAI, Masao NITTA, Junji SHIMASE,
Kohei MAKIGUCHI, Itsuro MIYASATO, Mamoru CHIDA,
Hideo SHINADA, Yoko SHINOHARA, Haruhiko TACHI
and Fumiaki MARUMO

(Received for publication December 14, 1989)

To clarify the immunological aspect of tuberculosis, we investigated serum adenosine deaminase (ADA) activity, T and B cell percentile in total peripheral mononuclear cells, peripheral T cell subpopulation and their relationship with other inflammatory parameters in 20 patients with active pulmonary tuberculosis.

Serum ADA activity showed abnormal high level in all patients in nontreated phase with significant regression after three months treatment by anti-tuberculous drugs ($P < 0.05$). In addition, significant positive correlation was observed between serum ADA activity and erythrocyte sedimentation rate at 1 hour ($r = 0.56$).

Concerning about peripheral T cell subpopulation studied by two colour flow cytometry with FITC-conjugated anti-CD4 and phycoerythrin-conjugated anti-HLA-DR antibody, there was positive correlation between CD4(+) HLA-DR(+) T cell and serum ADA activity ($r = 0.59$) without any abnormal frequency of each T cell subpopulation. Additionally, after the treatment of pulmonary tuberculosis, significant increase of T cell percentile in total peripheral mononuclear cells were observed ($P < 0.005$).

In conclusion, these results may suggest serum ADA activity could be a parameter of activity of pulmonary tuberculosis and reflect the function of activated suppressor/cytotoxic T cell.

* From the Department of Internal Medicine, Kasumigaura Branch Hospital Tokyo Medical and Dental University, Ibaraki 300-04 Japan.

Key words : Adenosine deaminase (ADA), Pulmonary tuberculosis, T cell subpopulation

キーワード : アデノシンデアミナーゼ, 肺結核症, T細胞サブポピュレーション

はじめに

従来より、結核性胸膜炎患者において、胸水中の ADA (adenosine deaminase) 活性が異常高値を示し、他の胸膜炎との鑑別など診断的意義の高いことが注目されている^{1)~7)}。一方、血清 ADA 活性については、肺結核患者の未治療時に健康人に比し、高値を呈することが報告^{4)~6)}されているが、血清 ADA 活性と結核症の推移との関連についてはあまり知られていない。そこで、われわれは肺結核患者の血清 ADA 活性を、未治療時ならびに治療開始後経時的に測定し、炎症反応の指標と考えられる赤沈、CRP、および ADA 活性の由来細胞と推測されるリンパ球機能との関連について検討したので報告する。

1. 対象および方法

1) 対 象

対象は、いずれも喀痰あるいは気管支洗浄液中より結核菌を証明し得た当院入院の肺結核患者 20 例で、男女比は 14 : 6、年齢は 55.4 ± 19.0 歳 (平均値 ± 標準偏差) であった。未治療時の検査終了後全例 INH, RFP, SM または EB にて治療した。なお、合併症は糖尿病が 3 例に認められた。また、白血病合併例はなく、肝疾患合併例は対象から除外した。

2) 方 法

検討項目は赤沈、CRP、末梢血リンパ球数に加え、リンパ球機能として末梢血リンパ球 T・B 細胞百分率を直接蛍光抗体法によるレーザーフローサイトメトリー法で測定した。また、リンパ球サブポピュレーションを抗 HLA-DR および抗 CD4 モノクローナル抗体による FITC (fluorescent isothiocyanate), PE (phycoerythrin) 標識による二重抗体を用い、two colour flow-cytometry 法による分析を行った。なお、血清 ADA 活性はセロテック社製 ADA 測定キットによる、NADPH の減少速度により測定した。

統計的処理は、各測定項目の治療前後の比較は対応のある差の検定 (t-test) で行った。

2. 成 績

1) 血清 ADA 活性の変化 (図 1)

治療前の血清 ADA 活性値は全例異常高値を呈していた (正常値 ; 5.3~17.8 IU/l)。次に、治療前と治療

3 カ月後の血清 ADA 活性値を比較検討し得た 15 例をみると、治療前に比し治療後有意に低下した (P<0.05)。

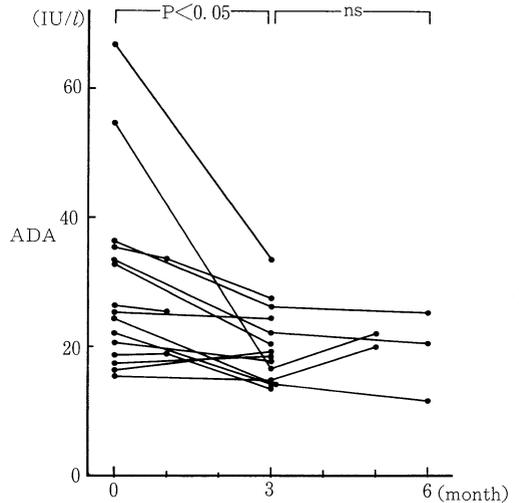


図 1 血清 ADA 活性の変化

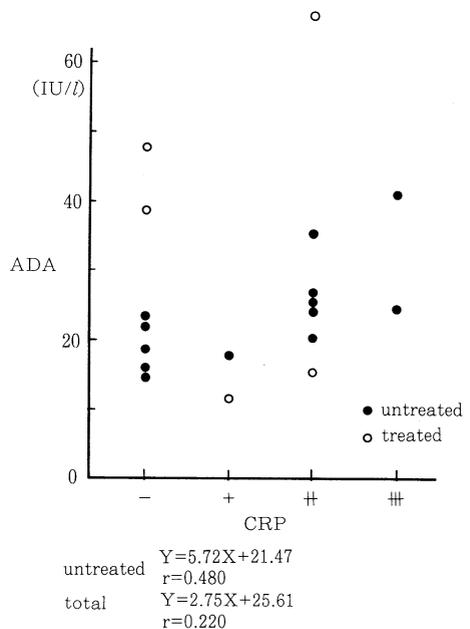


図 2 血清 ADA 活性と CRP 値の相関

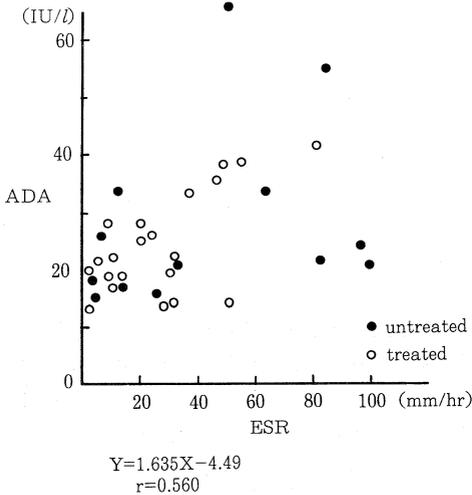


図3 血清 ADA 活性と赤沈 1 時間値との相関

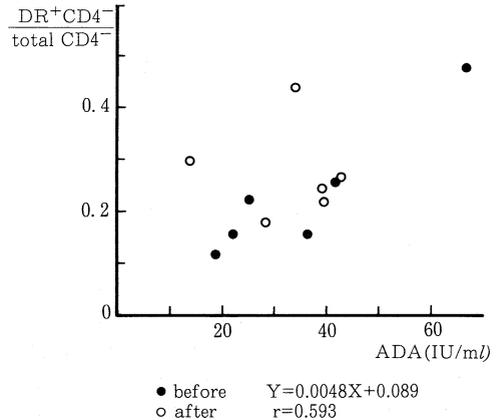


図5 血清 ADA 活性と DR⁺ CD4⁻・総 CD4⁻ 細胞比との相関

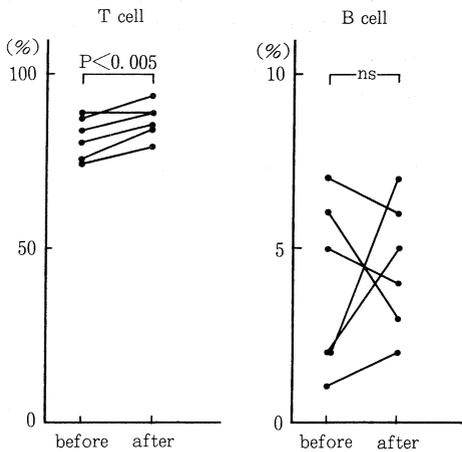


図4 末梢 T・B 細胞百分率

なお、治療後5カ月、6カ月では検討例数が少ないこともあり、有意の変化は認められなかった。

2) 血清 ADA 活性と炎症反応の指標との関連

毛細管法による CRP 値との関連をみると、図2に示すように明らかな相関は認められなかった。一方、赤沈1時間値との関連は図3に示すように $r=0.56$, $P<0.01$ の正の相関関係が得られた。なお、末梢血リンパ球数と血清 ADA 活性との間に明らかな相関は認められなかった。

3) 末梢血 T・B 細胞百分率 (図4)

治療3カ月後には、T細胞百分率が治療前値に比し有意に ($P<0.005$) 増加した。B細胞百分率に有意の変化はなく、血清 ADA 活性値と T・B 細胞百分率との

間に一定の相関関係は認められなかった。

4) リンパ球サブポピュレーション

HLA-DR および CD4 抗体による表面マーカー二重染色解析 (two colour analysis) の結果をみると、各リンパ球サブポピュレーションは特に治療経過中に一定の変化を示さなかった。また、血清 ADA 活性と各リンパ球サブポピュレーションとの間に明らかな相関は認められなかった。

また、各リンパ球サブセットの絶対数は、HLA-DR⁺ CD4⁺ が治療前 53.5 ± 24.2 (/mm³)、治療後 55.9 ± 22.8 , HLA-DR⁺ CD4⁻ が治療前 121.3 ± 58.1 , 治療後 205.9 ± 108.7 といずれも有意な変化は生じなかった。同様に HLA-DR⁻ CD4⁺, HLA-DR⁻ CD4⁻ の絶対数も治療前後で一定の変化を生じなかった。さらに、血清 ADA 活性値と各リンパ球サブセット絶対数との間に有意の相関関係は認められなかった。一方、血清 ADA 活性値と HLA-DR⁺ CD4⁻・総 CD4⁺ 比に $r=0.593$, $P<0.05$ の正の相関が認められた (図5)。なお、HLA-DR⁺ CD4⁺・総 CD4⁺ 比とは明らかな相関は認められなかった。

5) 血清 ADA 活性値と胸部レ線像・排菌状態との関連

学会分類による病型をみると、両側病変例が16例、1側病変4例で、それぞれ未治療時血清 ADA 活性は 29.4 ± 13.1 , 36.1 ± 14.2 と明らかな相違はみられなかった。同様に第II、III型はそれぞれ12例、8例であり、血清 ADA 活性は 31.5 ± 13.3 , 29.8 ± 13.9 と空洞病変の有無での明らかな相違は認められなかった。病巣の拡がりに関しては、2が16例、1が2例、3が2例であったが、血清 ADA 活性値に明らかな相違は認められなかった。また、Gaffky の号数で判定した排菌量と血清

ADA 活性値との間にも、明らかな相関関係はなかった。

3. 考 察

今回、肺結核患者を対象として、未治療時および治療経過中における血清 ADA 活性値の推移を中心に検討した。その結果、治療後3カ月で血清 ADA 活性値の有意の低下が認められた。また、血清 ADA 活性値と炎症反応の指標と考えられる赤沈1時間値とは、 $r=0.58$ の正の相関を認めた。一方、CRP とは明らかな相関は存在しなかった。

結核症の活動性の指標として従来より赤沈値が用いられているが、CRP は必ずしも結核症の活動性の指標とならないとされている。このことは、CRP がマクロファージより放出されるインターロイキン1、あるいはリンパ球からのインターロイキン6により刺激された肝細胞で産生される急性炎症反応物質であるのに対し、赤沈はγ-グロブリン、フィブリノーゲン濃度などの、より長期かつ重積された炎症反応を反映するものと考えられ、これらの相違が血清 ADA 活性との相関性の違いとなったものと思われる。

一方、血清 ADA 活性値は胸部レ線像上の病型と明らかな関連を示さず、また、排菌量との関連も認められなかった。このことは、当院の症例が有空洞例が20例中12例、病巣の拡がりか2以上が18例と、比較的重症でかつ均一であったことも関係がある可能性のほかに、血清 ADA 活性自体が、絶対値が病勢の強さを反映するものではなく、その値の推移を検討しての判断の重要性を示唆するものと考ええる。

ADA 活性の由来細胞として、特に結核性胸膜炎においてはT細胞、マクロファージが想定されている⁷⁾⁸⁾。そこで、われわれは血清 ADA 活性の由来細胞としてリンパ球に注目し、検討を行った。その結果、治療経過に伴いT細胞百分率の増加が生じた。さらに、各T細胞サブポピュレーション(%および絶対数)に有意な変動は認められなかったが、HLA-DR⁺CD4⁻・総CD4⁻比と血清 ADA 活性とが正の相関を示した($r=0.593$)。HLA-DR⁺CD4⁻細胞は活性化サブレッサー/サイトトキックT細胞と一部B細胞に対応すると考えられる。

したがって、以上の結果より、肺結核病巣の集簇細胞の中心は活性化T細胞(主としてヘルパーT細胞)とマクロファージであること⁷⁾から、未治療時の流血中のT細胞の減少(図4)はT細胞、特に活性化T細胞の病巣局所への集簇を反映している。さらに、血清 ADA 活性が未治療時に高値を呈した由来細胞は、流血中に残存したと考えられる活性化サブレッサー/サイトトキックT細胞であると推測される。以上の、特に末梢血リンパ球の動向は原田ら⁹⁾の報告と類似している。

今回の検討では、HLA-DR⁺CD4⁻細胞としてB細胞も計測されており、B細胞のADA活性への関与も考慮しなければならないが、Sullivanら¹⁰⁾の指摘するように、B細胞の有するADA活性はT細胞の10分の1以下であることから、B細胞の血清ADA活性上昇への関与は少ないものと考ええる。

一方、ADA自体T細胞の活性化、増殖に関与しているといわれ¹¹⁾、肺結核症の活動期にはADA、T細胞間にポジティブ・フィードバックが働いていることが想定される。

以上、血清ADA活性が肺結核患者の活動性の経時的指標となりうることが示唆され、その高値は活性化T細胞、特にサブレッサー/サイトトキックT細胞由来であることが示唆された。

ま と め

肺結核患者を対象として、未治療時および治療経過中の血清ADA活性を検討した結果、血清ADA活性の治療経過に伴う低下を認めた。また、T細胞百分率は増加し、リンパ球サブポピュレーションでは、活性化サブレッサー/サイトトキックT細胞の比率が、血清ADA活性と正の相関を示した。これらの結果より、血清ADA活性高値は、主として活性化サブレッサー/サイトトキックT細胞由来と考えられた。

本論文の要旨は第64回日本結核病学会総会で発表された。

文 献

- 1) Ocana, I., Mactines-Vazquez, J. M., Segura, R. M. et al. : Adenosine deaminase in pleural fluids, Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion, *Chest*, 84 : 51-53, 1983.
- 2) Pettersson, T., Ojala, K., Weber, T. H. : Adenosine deaminase assays in the diagnosis of pleural effusion, *Acta Med Scand*, 215 : 299-304, 1984.
- 3) 西川 博, 菅守 隆, 杉本峯晴他 : 胸膜炎における胸水中 Adenosine Deaminase 活性値の測定の臨床的意義 : 活性値におよぼす溶血の影響, *日胸疾会誌*, 24 : 230-235, 1986.
- 4) 伊藤正己, 神代尚芳, 森脇優司他 : 肺結核患者における血清可溶性インターロイキン2レセプター, *日胸疾会誌*, 27 : 25-27, 1989.
- 5) Yasuhara, A., Nakamura, M., Shuto, H. et al. : Serum adenosine deaminase activity in the differentiation of respiratory diseases in children, *Clin Chem Acta*, 161 : 341-345, 1986.

- 6) 林隆司郎, 高久史麿: アデノシンデアミナーゼ (ADA), 呼吸, 7: 167~171, 1988.
- 7) 和田茂比古: 結核性胸水における adenosine deaminase (ADA) 活性の高値と PPD 特異的 T 細胞増殖反応, 信州医誌, 35: 592~600, 1987.
- 8) Barton. R., Martiniuk, F., Hirschhorn, R. et al.: The distribution of adenosine deaminase among lymphocyte population in the rat, J Immunol, 122: 216-220, 1979.
- 9) 原田泰子, 高本正祇, 原田 進他: 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.
- 10) Sullivan, J. L., Osborne, W. R. A. and Wedgewood, R. J.: Adenosine deaminase activity in lymphocyte, Br J Haematol, 37: 157-158, 1977.
- 11) Hovi, T., Smith, J. F., Allison, A. C. et al.: Role of adenosine deaminase in lymphocyte proliferation, Clin Exp Immunol, 23: 395-403, 1976.