

原 著

結核症の発病における CD4<sup>+</sup> T リンパ球数の意義

山本節子・和田雅子

結核予防会結核研究所

戸井田 一 郎

日本 BCG 研究所

受付 平成4年7月28日

STUDIES ON THE SIGNIFICANCE OF CD4<sup>+</sup> T LYMPHOCYTES  
IN THE DEVELOPMENT OF TUBERCULOSISSetsuko YAMAMOTO<sup>\*</sup>, Masako WADA and Ichiro TOIDA

(Received for publication July 28, 1992)

Numerous studies on the natural history of HIV-infection have revealed that the number of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in peripheral blood was the most important determining factor for the occurrence of various opportunistic infections and the most reliable prognosis indicator for the progression of HIV-infection to AIDS. It is also generally accepted that CD4<sup>+</sup> T lymphocytes are the key cells in protective immunity in tuberculosis. Basing on these knowledges, we tried to analyze the significance of the number of CD4<sup>+</sup> T lymphocyte in the development of clinical tuberculosis from latent infection with tubercle bacilli.

Of 84 tuberculosis patients, younger than 70 years old, who had been analyzed lymphocyte subsets by flow cytometry (FACS), six patients (one female, five males) had remarkably reduced number of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes ( $\leq 250$  cells/mm<sup>3</sup>) by their first FACS analysis after diagnosis. Any obvious risk behavior and/or habit was noticed in none of the six patients, three of whom were in the twenties.

FACS analyses of these six cases revealed that :

- 1) The proportion of total lymphocytes to total leukocytes was remarkably lower than that of tuberculosis patients as a whole as well as than that of healthy control group.
- 2) The numbers of total lymphocytes, T lymphocytes and CD4<sup>+</sup> T lymphocytes were all far below the normal range. (mean  $\pm 2 \times$  SD of the control group).
- 3) The proportion of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes to total lymphocytes was higher in five of these six cases, but the number of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes was lower in all six than the respective mean value of the control group.
- 4) CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio was lower than 1 except in two cases.

In two cases, FACS analysis was carried out rather long after the diagnosis and the judgement was difficult, but the remaining four patients developed their tuberculosis with

\* From the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24 Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

uncommon and/or very severe clinical features, such as miliary tuberculosis,  $bI_3$  type, acute relapse of tuberculosis complicated with aspergillosis and "adult type" pulmonary tuberculosis accompanied with exudative pleurisy, and we judged that the defective cellular immunity, as revealed by remarkably reduced number of  $CD4^+$  T lymphocytes, was the main determining factor for the development of their tuberculosis.

In addition, all six cases showed more or less unfavorable clinical course and/or bad prognosis (one : death of tuberculosis, one : death of pulmonary aspergillosis) even under intensified anti-tuberculosis therapy. The reduced number of  $CD4^+$  T lymphocytes might be considered as the important determining factor, or, at the least, can be useful as the prognosis indicator for such unfavorable clinical course and prognosis.

Possible applications of monitoring of  $CD4^+$  T lymphocytes in treatment and control of the patients with tuberculosis were discussed.

**Key words :**  $CD4^+$ -positive T lymphocyte, Cellular immunity, Development of clinical tuberculosis, Prognosis predictive indicator, Flow cytometry

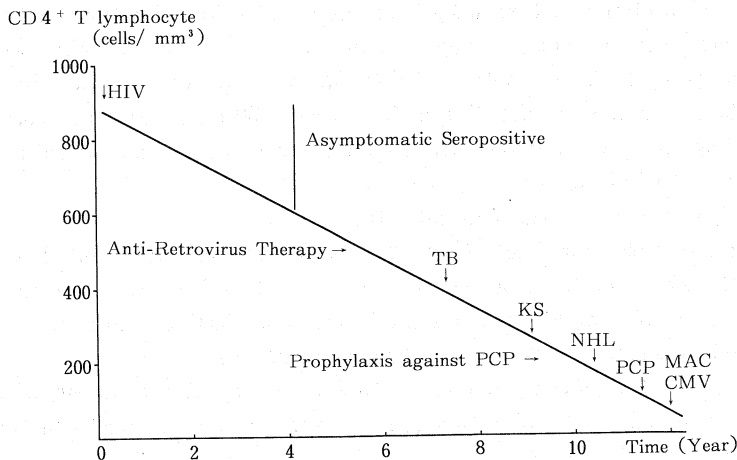
**キーワードズ :**  $CD4^+$  陽性 T リンパ球, 細胞性免疫, 結核症の発病, 予後予測指標, フローサイトメトリ

## はじめに

後天性免疫不全症候群 (AIDS) の流行と関連して, 生体の感染防御における T リンパ球, 特に  $CD4^+$  T リンパ球の重要性があらためて浮彫りにされた。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の感染を受けると, ある期間は無症状の状態が続き末梢血中の  $CD4^+$  T リンパ球数も

正常範囲にあるが, HIV 感染の進行につれて  $CD4^+$  T リンパ球数は次第に減少し, ある段階にまで減少すると, それぞれ特定の腫瘍や日和見感染症が発病し, AIDS に進展する (図 1)<sup>1)2)</sup>。すなわち,  $CD4^+$  T リンパ球数は病原性の異なる種々の病原微生物による感染・発病を規定する主要要因であることが強く示唆されている。

一方, *Mycobacterium tuberculosis* 感染に対する



文献 1) 2) の図を参考に修正を加えて作成した

TB=tuberculosis, KS=Kaposi's sarcoma, NHL=non-Hodgkin's lymphoma  
 PCP=*Pneumocystis carinii* pneumonia, CMV=cytomegalovirus infection  
 MAC=*M. avium* complex infection

図 1  $CD4^+$  陽性 T リンパ球と AIDS

宿主の防御免疫の中心的担い手はCD4<sup>+</sup>Tリンパ球であることが広く認められている。

われわれは、潜在的な *M. tuberculosis* 感染が臨床的な結核症として発病する際のCD4<sup>+</sup>Tリンパ球数の意義について検討を試みた。AIDSの場合は、抗HIV抗体の陽性転化からAIDS発症まで時間を追ってTリンパ球の変動を追跡することが可能であり、実際にもHIV感染者のモニターのために広く日常的に実施されているが、結核症の場合、感染者からの発病率が低く、感染から発病までの期間がまちまちで一般的に非常に長く、日本のようにBCG接種率の高い地域ではツベルクリン反応によって感染時期を把握するのが困難であり、AIDSのように危険行為から感染時期を推定することができないなどの理由で、ツベルクリン反応陽転から結核症発病までの間CD4<sup>+</sup>Tリンパ球数の変動を追跡することは事実上不可能に近い。

このため可能なアプローチの一つとして、結核症発病から近い時点でCD4<sup>+</sup>Tリンパ球数が著明に減少していた結核症例について、発病の様式・臨床経過・予後を検討し、リンパ球サブセット分析の結果と関連づけるという方法をとることにした。

対象と方法

1) 対象：財団法人結核予防会複十字病院に入院または通院中の70歳未満の結核症患者で、和田が前報<sup>3)</sup>で末梢血Tリンパ球の分析について報告した84例のうち、フローサイトメトリー (FACS) による末梢血Tリンパ球の分析 (複数回検査を行った例では初回の分析) で、CD4<sup>+</sup>Tリンパ球数が250/mm<sup>3</sup>以下 (低CD4症例) であった6症例を対象とした。これらの症例について、外来および入院中の診療記録・放射線画像・検査記録・看護記録・1例では剖検記録を調査した。

2) FACSおよび総白血球数算定：和田の前報<sup>3)</sup>と

同一の方法によった。

成 績

1) 低CD4症例の背景

FACSによる末梢血リンパ球分析を行った84例の無作為に選んだ結核症患者 (全症例) のうち、6症例でCD4<sup>+</sup>Tリンパ球数が250/mm<sup>3</sup>以下であった。これら低CD4症例の背景を表1に示す。全症例では男69、女15、低CD4症例では男5、女1。年齢は全症例の44±14.4歳よりもむしろ若年齢層にかたより、20歳代が半数を占めていた。症例2にシンナー歴があったほかは、免疫異常と関連づけられるような危険行為は記録されておらず、糖尿病・肝疾患・腎不全・悪性腫瘍・血液疾患・免疫不全・自己免疫疾患などの既往および合併はなく、ステロイド剤を含めて発病時に使用中の常用薬剤はなかった。

ツベルクリン反応は、検査してある4症例ですべて強陽性 (+) であった。

2) 低CD4症例の末梢血リンパ球分析

低CD4症例の総白血球、総リンパ球、リンパ球サブセットの値を、全症例および正常対照群と対比して表2に示した。

和田<sup>3)</sup>がすでに報告したように、結核全症例では正常対照群と比較して総リンパ球数の総白血球数に対する比率が有意に低かったが、低CD4症例においてはこの比率の低下は全症例よりもさらに著明で、6症例すべてが正常対照群の平均値以下であり、うち3症例では正常範囲 (正常対照群の平均値±2×標準偏差) の下限を下回っていた。この結果、総白血球数が増多していた2症例 (症例4、5) も含めて、全症例で総リンパ球の実数は著しく少なく、全症例とも正常範囲の下限を下回っていた。Tリンパ球数およびCD4<sup>+</sup>Tリンパ球数の総リンパ球数に対する比率は全症例ともに正常範囲にあり、それら

表1 症 例 の 背 景

症例No.	患者	性	年齢	既往症・合併症	発見時→検査時病型	FACS 検査時状況	治療	*ツ反	予後
1	■	♀	21	特になし	Ⅲ <sub>1</sub> →Ⅱ <sub>1</sub>	発病後21カ月 悪化後5カ月	初中	22×16 50×36	退院
2	■	♂	29	シンナー歴	粟粒結核+胸膜炎	発病後1カ月	前	ND	退院
3	■	♂	40	特になし	bⅡ <sub>3</sub>	発病後9カ月 悪化後3カ月	初中	20×10 23×10	退院
4	■	♂	22	特になし	bⅠ <sub>3</sub>	発病後2カ月	初中	16×14 18×17	死亡
5	■	♂	62	特になし	rⅡ <sub>1</sub> →bⅠ <sub>3</sub> + 肺アスペルギルス症	再発後1カ月	再中	15×14 20×18	死亡
6	■	♂	59	特になし	rⅢ <sub>2</sub> +胸膜炎	発病後1カ月	前	ND	退院

\*ツベルクリン反応は入院後1週間以内に実施  
P P D 0.05 γ, 48時間判定

表2 末梢血リンパ球サブセット(1)

症例	総白血球		総リンパ球		Tリンパ球		Bリンパ球		CD4 <sup>+</sup> Tリンパ球		CD8 <sup>+</sup> Tリンパ球		4/8 比
	実数	%*	実数	%**	実数	%**	実数	%**	実数	%**	実数	%**	
1	3,700	15	555	62	344	12	67	38	211	41	228	0.9	
2	2,800	13	364	71	258	13	47	63	229	33	120	1.9	
3	5,500	11	605	65	393	17	103	41	248	58	351	0.7	
4	14,200	5	710	74	525	1	71	45	236	44	231	1.0	
5	9,000	4	360	65	234	26	94	33	119	37	133	0.9	
6	4,700	16	752	53	399	6	45	33	248	56	421	0.6	
結核全症例	6646±2001	20.6±8.1	1304±526	67.4±8.7	871±362	12.2±6.3	158±111	44.6±9.7	568±236	38.2±9.0	506±252	1.29±0.58	
正常群	6638±2018	28.1±8.2	1830±498	69.3±9.2	1254±344	14.0±7.1	251±123	45.8±7.1	818±219	37.0±8.2	692±253	1.31±0.42	

\* 総白血球に対する%  
\*\* 総リンパ球に対する%  
実数は cells/mm<sup>3</sup>

表3 末梢血リンパ球サブセット(2)

	Helper (CD4 <sup>+</sup> Leu8 <sup>-</sup> )	Inducer (CD4 <sup>+</sup> Leu8 <sup>+</sup> )	Suppressor (CD8 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> )	Cytotoxic (CD8 <sup>+</sup> CD11b <sup>-</sup> )	IL-2-R <sup>+</sup> (CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> )	HLA-DR <sup>+</sup> (CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> )
1	5	32	16	19	9	8
2	5	37	10	18	6	34
3	3	37	18	10	16	19
4	5	41	7	32	7	16
5	7	26	14	21	17	24
6	7	27	29	20	18	17
対照	8.6±3.3	37.8±8.0	12.5±5.3	20.3±6.4	15.9±7.2	22.9±7.7
結核症	8.5±3.8	36.2±9.5	13.2±6.8	22.7±8.8	14.2±7.1	21.2±10.0

数字は総リンパ球に対する%

の実数は総リンパ球の減少を反映して全症例で正常範囲の下限を下回って著しく少なかった。CD8<sup>+</sup>Tリンパ球数の総リンパ球数に対する比率は症例2以外は正常対照群の平均値以上であり、うち2症例(症例3, 6)では正常範囲上限を超えて高かった。しかしその実数は、総リンパ球数の減少を反映して全症例で正常対照群の平均値より少なく、2症例(症例2, 5)では正常範囲の下限を下回っていた。これらの結果CD4/CD8比は症例2, 4以外は1.0以下であった。

表3に示したように、CD4<sup>+</sup>Leu8<sup>-</sup>, CD4<sup>+</sup>Leu8<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>Tリンパ球各サブセットおよびIL-2-R<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>のTリンパ球数の総リンパ球数に対する比率は、全症例ともに正常範囲内であった。また、CD4<sup>+</sup>Leu8<sup>-</sup>サブセットの比率が全症例とも正常対照群の平均値より低かったのを除いて、他のサブセットでは6症例を通しての一定の傾向は認められず、個々の症例ごとにまちまちであった。なお数字は示さなかったが、これらTリンパ球サブセットの実数は、Tリンパ球数の減少を反映して、正常対照群よりも少なかった。

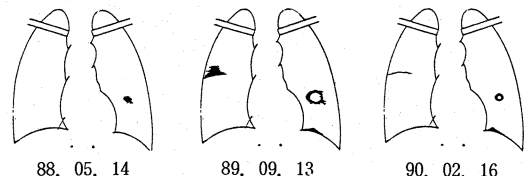
3) 各症例の検討

症例1(図2)

症例1 ■ 21歳

家族歴・既往歴：特別のことなし

- 1988. 05 健康診断で肺結核と診断 結核菌(-)
- 09 外来にてINH・RFP・EB開始
- 1989. 09. 11 発熱、空洞拡大、右シュープ、結核菌(+)
- RFP耐性
- 09. 21 入院、SM・TH・EB開始
- 10. 08 PZA追加
- 11. 16 GOT・GPT上昇のためPZA・TH中止
- SM・EB・タリビット
- 1990. 02. 11 FACS実施 CD4<sup>+</sup> 211/mm<sup>3</sup>,
- 4/8比 0.9
- 03 退院



考察：1) RFP耐性  
2) CD4<sup>+</sup>低下も関与?

図2

抗結核剤治療中にもかかわらず、左肺病巣の拡大・空洞化・右肺シュープ・結核菌塗抹陽性化のみられた症例。この症例では、発病および悪化からFACS分析までの間隔が長く、RFP耐性という別の悪化要因があったことを考慮すると、CD4<sup>+</sup>Tリンパ球数の減少(CD4<sup>+</sup>211/mm<sup>3</sup>)が発病・悪化の主要要因であったかどうか判断できないが、臨床経過に一定の影響を及ぼしたと推測される。この患者は退院後1990年12月までTH-EBを続け、92年4月最終受診時の病状は安定していた。

症例2 (図3)

健康状態から突然激しい症状を伴って粟粒結核症として発病し、抗結核剤・ステロイド・レスピレーター装着により救命された。発病1カ月目でのFACS分析でCD4<sup>+</sup>Tリンパ球数229/mm<sup>3</sup>で、細胞性免疫能の低下がこのような激しい型での結核症発病の主要要因と考えられる。この患者は91年1月まで抗結核剤治療を受け、91年5月の最終受診時には病状は安定していた。

症例3 (図4)

20年間検診を受けておらず、有症状受診で肺結核症と診断された。症状発現から9カ月、悪化から3カ月経過してからFACS分析が実施されているため、CD4<sup>+</sup>

症例2 29歳

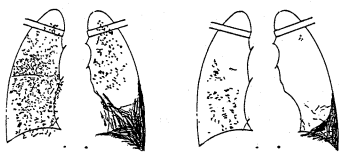
家族歴：特別のことなし  
既往歴：シンナー歴

- 1990. 02. 20 突然血尿・胸痛・衰弱
- 03. 03 39° 発熱
- 03. 17 胸部XPで粟粒結核と診断 塗抹(-)
- 03. 19 入院
- 03. 19 レスピレーター装着

FACS実施 CD4<sup>+</sup> 229/mm<sup>3</sup>,  
4/8比 1.9

SM・RFP・INH・PZA開始

- 03. 22 メチルプレドニゾロン開始 結核菌(+)  
→全感性
- 04. 07 レスピレーター離脱
- 04. 27 超音波検査で脾腫
- 05. 18 SM中止
- 06. 19 PZA中止 RFP・INH・EB
- 06. 25 退院



90. 03. 19 90. 04. 22

- 考察：1) 粟粒結核として急性に発病，重症  
2) CD4<sup>+</sup>低下が主要要因  
3) シンナー歴

図3

症例3 40歳

家族歴・既往歴：特別のことなし

- 1989. 04 この頃より咳 XPせず
- 08. 11 胸部XPで肺結核と診断 bII、と診断
- 08. 31 入院 GVII, GIV, GVIII →全感性
- 09. 07 SM・RFP・INH開始
- 10. 06 XP陰影増大
- 11 XP陰影さらに増大 菌なお(+)

1990. 01. 19 FACS実施 CD4<sup>+</sup> 248/mm<sup>3</sup>,  
4/8比 0.7

XP改善 排菌停止  
02. 10 SM中止 RFP・INH・EB  
02. 24 退院



89. 09. 01 90. 01. 11

- 考察：1) 入院治療(全感性)にもかかわらず悪化  
2) CD4<sup>+</sup>低下が関与

図4

症例4 22歳

家族歴，既往歴：特別のことなし

- 1989. 09 疲労倦怠のため某大学病院受診 →異常なし
- 1990. 02 咳・痰。熱感
- 03. 26 胸部XP・塗抹GIIで肺結核症bI、と診断
- 03. 30 入院 →39° 発熱 以後弛張熱が続く  
SM・RFP・INH開始 →菌陽性続く  
→全感性

04. 16 陰茎・陰嚢に単純性ヘルペス

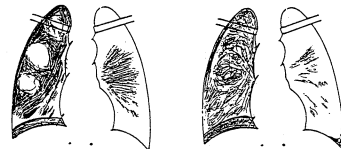
04. 25 FACS実施 CD4<sup>+</sup> 236/mm<sup>3</sup>,  
4/8比 1.0

05. 07 帯状疱疹 →ヴェノグロビン静注開始

05. 14 HIV抗体 (-)

06. 19 FACS実施 CD4<sup>+</sup> 165/mm<sup>3</sup>,  
4/8比 0.9

06. 30 死亡



90. 03. 31 90. 06. 22

- 考察：1) 急激に発病，感性剤治療にもかかわらず急速に悪化，死亡  
2) 日和見的感染の合併  
3) CD4<sup>+</sup>低下が主要因

図5

症例5 62歳

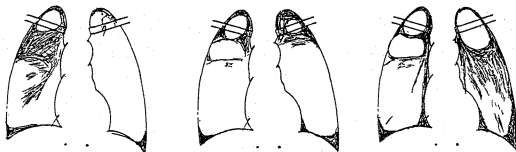
家族歴：特別のこなし

既往歴：1964 結核性胸膜炎で3カ月入院

- 1981. 05 咳・痰・発熱38°
- 06 胸部XPで肺結核と診断 塗抹(+) →全感性
- 06. 11 入院 SM・INH・RFP開始
- 08 8月以後菌(-)
- 11. 13 RFP・INH・EB
- 12. 16 RFP・INH
- 1982. 02. 27 退院
- 06 化学療法終了
- 1987. 12. 16 発熱39° XPで悪化
- 12. 21 入院 結核菌(-)
- パンスポリン点滴, タリビット経口で治療
- 1988. 01. 17 退院

- 1989. 12. 22 咳・高熱40°
- 12. 26 胸部XP 塗抹GV, GIIIで肺結核再燃→全感性入院 SM・INH・RFP・EB開始 →下熱
- 1990. 01. 16 副作用のためSM中止

- 01. 30 FACS実施 CD4<sup>+</sup> 119/mm<sup>3</sup>, 4/8比 0.9
- 02. 24 再度発熱38° アスペルギルス抗体(+)
- 03. 02 下熱 3月以後結核菌(-)
- 05. 28 抗真菌治療開始
- 10. 23 喀痰中 *Aspergillus fumigatus* (+) EB中止 IVH挿入
- 11. 03 死亡 →剖検



81. 06. 12                      87. 12. 22                      89. 12. 28

- 考察：1) 重症型で再燃
- 2) 肺アスペルギルス症を合併して死亡
- 3) CD4<sup>+</sup>の減少が再燃と真菌症の主要要因

図6

Tリンパ球数の減少(CD4<sup>+</sup> 248/mm<sup>3</sup>)が発病・悪化にどのような役割を果たしたかは判断しにくい。しかし、すべて感受性のSM-RFP-INHによる入院治療中にXP陰影の増大があり、治療開始後5カ月を過ぎるまで菌が陰性化しなかったという臨床経過には、CD4<sup>+</sup>Tリンパ球数減少にみられる細胞性免疫能の低下が影響していると考えられる。この患者は90年11月で抗結核剤治療を終了し、92年2月の最終受診時病状は安定していた。

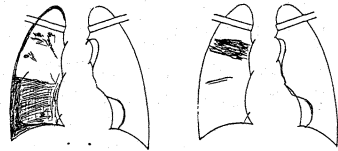
症例4 (図5)

異常なしの診断の5カ月後、咳・痰・高熱を伴いbI<sub>3</sub>

症例6 59歳

家族歴、既往歴：特別のこなし

- 1988. 秋 健康診断 →異常なし
- 1989. 12 軽い咳・痰・右胸違和感
- 01. 10 胸部XPで異常, 右胸水 →穿刺にて血性胸水
- 02. 08 入院 →胸水 Pap II
- 02. 10 FACS実施 CD4<sup>+</sup> 248/mm<sup>3</sup>, 4/8比 0.6
- 02. 16 気管支ブラッシングでGII →全感性
- 02. 20 RFP・INH・EB
- 03. 20 Tomoで病影拡大?
- 03. 23 気管支鏡生検でGII →全感性
- 04. 05 退院



90. 01. 10                      90. 03. 20

- 考察：1) 胸膜炎を伴う発病
- 2) CD4<sup>+</sup>の減少が主要要因

図7

の重症型で発病、感受性薬剤による治療にもかかわらず病状改善せず排菌続き、単純ヘルペスや带状疱疹などの日和見感染を合併し、死亡にいたった。この症例では、HIV抗体検査がされており陰性であった。2回目のFACSでのCD4<sup>+</sup>Tリンパ球数は、1回目の236/mm<sup>3</sup>から165/mm<sup>3</sup>とさらに減少し、その11日後に死亡した。この症例ではCD4<sup>+</sup>Tリンパ球数の著しい減少にみられる細胞性免疫能の低下が、重症型での発病と悪い予後の主要要因であると考えられる。

症例5 (図6)

肺結核症の治療終了から7.5年後に突然咳・高熱を伴ってbI<sub>3</sub>重症型で再燃し、抗結核剤治療によって喀痰中の結核菌は陰性化し、症状もいったん寛解したが、肺アスペルギルス症の合併のために死亡した。長期安定していた遺残空洞からの急激な再燃と真菌症合併を伴う悪い予後は、CD4<sup>+</sup>Tリンパ球数の減少(CD4<sup>+</sup> 119/mm<sup>3</sup>)にみられる細胞性免疫能の低下に起因すると考えられる。この症例は剖検されており、両肺上葉の大空洞壁面は乾酪化物質と類上皮細胞層でおおわれており、空洞内に *Aspergillus fumigatus* の菌糸が認められた。

症例6 (図7)

健康診断で異常なしと診断された約1年後胸膜炎を伴って発病し、当初は癌性胸膜炎が疑われた。“続発性”胸膜炎の型での発病および感受性薬剤による入院治療中

の悪化には CD4<sup>+</sup> T リンパ球数の減少 (CD4<sup>+</sup> 248/mm<sup>3</sup>) にみられる細胞性免疫能の低下が主要要因であったと考えられる。この患者は 91 年 3 月まで抗結核剤治療を受け、91 年 11 月の最終受診時には病状は安定していた。

なお、全症例で血清蛋白分画・免疫グロブリン値はいずれも正常範囲にあり、血清生化学検査などの一般的な諸検査は、特記した場合を除いてすべて正常であった。

## 考 察

*M. tuberculosis* の感染を受けたヒトのうち臨床的な結核症として発病するのはごく一部にすぎない。潜在的な結核菌感染が臨床的な発病に進展するのを規定している要因は何かという問題は、結核症の病理発生論の上からも臨床や対策の上からも最重要の問題であるにもかかわらず、ほとんど何も分かっていない。最近の AIDS 流行に伴う研究によって、HIV 感染を受けたヒトが種々の日和見感染症を発病して AIDS に進展する過程が分析され、数多くの臨床的、血清学的、免疫学的指標のうち、CD4<sup>+</sup> T リンパ球数の減少が、最も重要で最も信頼できる決定要因ないしは予後予測指標であることが明らかにされた<sup>4)~8)</sup>。一方、結核感染症に対する防御免疫の中心的役割は CD4<sup>+</sup> T リンパ球であることが広く認められている。このような考察を背景に、われわれは結核症発病の決定要因ないしは予測指標としての CD4<sup>+</sup> T リンパ球数の意義について検討を試みた。

HIV-AIDS の場合と違って結核の場合、ツベルクリン反応陽性転化から発病に至るまでの期間を経時的にモニターすることは実際上不可能なので、可能なアプローチの一つとして、ランダムにリンパ球サブセット分析を行った多数の結核患者のうち、CD4<sup>+</sup> T リンパ球数が 250/mm<sup>3</sup> 以下の症例について発病の様相・臨床経過・予後を検討するという方法をとった。250/mm<sup>3</sup> という基準は、HIV 感染で CD4<sup>+</sup> T リンパ球数がこのレベルにまで低下すると *Pneumocystis carinii* 肺炎発病の危険が大きくなり、ペントミジン吸入などの予防策を考慮すべきであるとされている値 (最近の CDC 勧告<sup>9)</sup> では 200/mm<sup>3</sup>) を参考にして任意に設定した基準である。

このような retrospective な臨床研究では原因-結果関係を一義的に明確にすることは困難である。われわれの例でいえば、CD4<sup>+</sup> T リンパ球数の減少が原因になって結核症の発病がおこったのか、逆に、結核症が発病したことで CD4<sup>+</sup> T リンパ球数が減少したのかという問題に対しては、個々の例についてどちらの解釈がより妥当と解釈できるかという線にとどまらざるを得ない。われわれもこの研究のアプローチのみで十分とは考えず、別の角度からのアプローチをも計画している。

この問題と関連して、T リンパ球には炎症局所に集積

する性状があるので、広汎な炎症病巣が存在する症例では、T リンパ球が末梢血中から病巣局所へ動員される結果、末梢血中の T リンパ球数が減少するという解釈があり得る。しかし、炎症局所に集積するのは主として特異抗原で感作された T リンパ球であり、感作 T リンパ球は総 T リンパ球のたかだか数%以下を占めるにすぎず、末梢血中の感作 T リンパ球がすべて炎症局所に動員されたとしても、末梢血中の総 T リンパ球数をそれほど大きく減少させることはない。さらにまた、炎症局所に集積している T リンパ球は、末梢血から動員されたものよりも、局所で特異抗原と反応して活発に増殖したものが大部分を占めている。

これらの理由から、末梢血中の CD4<sup>+</sup> T リンパ球数の減少が広汎な病巣への動員による二次的な結果とは必ずしもいえない。むしろ末梢血 CD4<sup>+</sup> T リンパ球数の著しい減少は、感作および非感作の全体としての T cell recruitment が何らかの機構により障害されていることの反映であり、このことが結核症の発病やその後の臨床像を規定していると考えられる。

FACS による末梢血リンパ球サブセット分析を行った 70 歳未満の結核患者 84 例のうち CD4<sup>+</sup> T リンパ球数が 250/mm<sup>3</sup> 以下のものが 6 例みられた。これらのうち、発病ないし再燃から FACS 実施までの期間がかなり隔たっていた症例 1, 3 を除く 4 症例では、CD4<sup>+</sup> T リンパ球数の減少に示される細胞性免疫能の低下が決定要因となって発病ないし再燃が引き起こされたと思われる。さらに、CD4<sup>+</sup> T リンパ球数の減少は、発病ないし再燃に対してのみではなく、症例 1, 3 をも含めた全 6 症例での大なり小なり問題点のあった臨床経過や予後のうえに深刻な影響を及ぼしていると考えられる。CD4<sup>+</sup> T リンパ球数の減少は、かりに発病ないし再燃の決定要因というのは言いすぎであるとしても、順調でない経過や好ましくない予後の予測指標として重大な意義をもつといえよう。

CD4<sup>+</sup> T リンパ球数の著明な減少にもかかわらず、死亡した症例 4, 5 を除いた 4 症例では、抗結核剤治療によって結核菌は陰性化し、退院後正常な社会生活に復帰している。症例 5 も肺アスペルギルス症の合併のために死亡したが、喀痰中の結核菌は陰性化し、剖検時の空洞壁にも結核菌は検出されなかった。このことは、AIDS 患者に合併した結核症も RFP-INH を中心とする抗結核剤治療が成功するという多くの報告ともあわせ<sup>10)</sup>、現在の抗結核治療方式が多少の免疫機能低下をカバーできるほど優れていることを証明している。しかし、症例 4 のように感受性薬剤での強力な治療で排菌は陰性化しつつあったと考えられる (死亡 10 日目の検痰では塗抹 G IV, 培養陰性) が、症状の寛解もなく早期の死亡に至った例もあり、発現時すでに重症で予後の悪かった類似症

例のなかには、このような細胞性免疫機能の著明な低下を背景にしたものが含まれていることを推測させる。

全6症例について、意義は不明であるが症例2でシナー歴があったほかは、免疫能低下と関連づけられるような危険生活習慣・既往症・合併症は記録されていなかった。しかし Bofill<sup>11)</sup> は676例の多数例の測定で CD4<sup>+</sup> Tリンパ球数の正常値は  $830 \pm 290/\text{mm}^3$  (われわれの値は  $818 \pm 219/\text{mm}^3$ )、正常範囲の下限界は  $250/\text{mm}^3$  としており、そして健康者の一定部分は“生理的に”低リンパ球性であると報告している。このようなことから、顕在的な危険因子のないいわゆる健康正常者のなかにもある比率で低 CD4 例が存在しているであろう。

本研究のような retrospective な臨床研究には一定の限界があり、大量の排菌を示す感染源と濃密な接触をもち集団発生の危険の大きい集団について prospective に CD4<sup>+</sup> Tリンパ球数の変動と発病の有無との関係を追跡することができれば、より直接的に結核症の発病における CD4<sup>+</sup> Tリンパ球数の意義を証明することができよう。しかし、この報告でのわれわれの症例からも CD4<sup>+</sup> Tリンパ球数の減少が順調でない経過や悪い予後の重要な予測指標であることは明らかである。

結核症の臨床の場での CD4<sup>+</sup> Tリンパ球数のモニターには、例えば以下のような応用が考えられる。

1) 抗結核剤治療方式の選択や治療終了時期決定の参考にする、すなわち、細胞性免疫能の低下している症例ではより強力な治療方式を選び、より長く治療を行うなど治療の個別化<sup>12)13)</sup>。

2) 結核菌排菌者との接触者に対して予防投薬を実施すべきかどうかをツベルクリン反応の強さだけで決定しかねるような場合に CD4<sup>+</sup> Tリンパ球数を参考にする。

3) 結核症の既往症や硬化病巣があるようなヒトに、長期ステロイド療法や血液透析などのリスク要因が加わったときには、定期的に CD4<sup>+</sup> Tリンパ球数をモニターする。

4) 結核菌陰性化空洞を残して臨床的治癒した症例で抗体検査<sup>14)</sup> と CD4<sup>+</sup> Tリンパ球測定を併用して真菌症合併の危険を予測し、適切な予防方策を行う。

5) サイトカインや Biological response modifier (BRM) を用いた免疫療法適応症例の選択と効果判定など。

AIDSのみでなく悪性腫瘍・血液透析・臓器移植・自己免疫疾患・糖尿病・高齢化など免疫能の低下を伴いやすい状態は今後ますます増加の一途をたどるにちがいない。結核症(非定型抗酸菌症を含めて)の診断・治療・管理に際して、細菌学的検査と画像診断に加えて個々の症例の免疫能を測定することにより、個々の症例に最適の治療と管理をきめ細かく個別化して行うことが望まれ

る。

## まとめ

1. FACSによって末梢血リンパ球のサブセット分析を行った70歳未満の結核患者84例のうち、初回のFACS分析で CD4<sup>+</sup> Tリンパ球数が  $250/\text{mm}^3$  以下であった症例が6症例あった。

2. これら6症例のうち3症例は20歳代で、全症例とも免疫能低下を惹起するような顕在的な危険因子は認められなかった。ツベルクリン反応は検査された4症例ですべて強陽性であった。

3. これら低 CD4 症例は結核全症例と比較して、総リンパ球数の総白血球数に対する比率の正常レベルからの低下の程度がより著明で、総リンパ球数、Tリンパ球数、CD4<sup>+</sup> Tリンパ球数は著しい減少を示していた。CD8<sup>+</sup> Tリンパ球数の総リンパ球数に対する比率は、1症例を除いて正常レベルを上まわっていた。しかし、実数は総リンパ球数の減少を反映して減少していた。

4. これらの低 CD4 症例の発病・再燃の様相の検討から発病・再燃から FACS 分析までの期間が長く判断が困難であった2症例を除いた4症例では、CD4<sup>+</sup> Tリンパ球数の減少で示される細胞性免疫能の低下が結核症の発病・再燃の決定要因であろうと判断した。

5. 全6症例ともに、特殊な型ないし重症型での発病・再燃、抗結核剤治療中の増悪、排菌停止の遅れ、肺真菌症や日和見感染症の合併、死亡に至る悪い予後など順調とはいえない経過をとっており、CD4<sup>+</sup> Tリンパ球数の減少はこのような順調でない経過と悪い予後の予測指標として役立つ。

6. CD4<sup>+</sup> Tリンパ球数測定の意義と臨床的応用について考察した。

この報告の一部は第67回結核病学会総会において発表した。

## 追記

CD4<sup>+</sup> Tリンパ球の著明な減少と免疫能の低下を伴い、しかも HIV-1 または HIV-2 の感染の証拠のない症例が1992年になって次々と報告されている。

アメリカ合衆国 CDC と NIH がこのような症例に注目し、同年8月末には合同ミーティングをもち、このような症例を Idiopathic CD4<sup>+</sup> T-Lymphocytopenia (ICL) と呼んで症例の登録を呼び掛けていることを本論文の投稿後に知ることができた。

われわれの症例は、1例を除いて HIV 抗体テストを行っていないこと、1例を除いて CD4<sup>+</sup> Tリンパ球分析を1回しか行っていないことの2点で CDC の ICL 基準には形式上合致していないが、実質的には恐らく



ICLに相当する症例と思われる。(cf : MMWR 41, 541, 1992 ; Nature 358, 619, 1992 ; Lancet 340, 475 & 607, 1992)

### 文 献

- 1) Hopewell PC. AIDS and the lung. 3. Prevention of lung infections associated with human immunodeficiency virus infection. Thorax. 1989 ; 44 : 1038-1044.
- 2) Horsburgh CR Jr. *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. New Engl J Med. 1991 ; 324 : 1332-1338.
- 3) 和田雅子 : ミコバクテリア感染症における末梢血Tリンパ球の分析, 結核. 1992 ; 67 : 393-407.
- 4) Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, et al. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonia in human immunodeficiency virus (HIV) infection. Ann Intern Med. 1989 ; 111 : 223-231.
- 5) Phair J, Munõz A, Detels R, et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. New Engl J Med. 1990 ; 322 : 161-165.
- 6) Fahey JL, Taylor JMG, Detels R, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. New Engl J Med. 1990 ; 322 : 166-172.
- 7) Phillips AN, Lee CA, Elford J, et al. Serial CD4 lymphocyte counts and development of AIDS. Lancet. 1991 ; 337 : 389-392.
- 8) Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, et al. Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. JAMA. 1992 ; 267 : 1798-1805.
- 9) US Public Health Service Task Force on Antipneumocystic Prophylaxis for Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. : Recommendations for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. MMWR, 41 (No. RR-4), 1992 ; 1-11.
- 10) 戸井田一郎 : AIDSとミコバクテリア感染, 結核. 1989 ; 64 : 487-497.
- 11) Bofill M, Janossy G, Lee CA, et al. Laboratory control values for CD4 and CD8 T lymphocytes. Implications for HIV-1 diagnosis. Clin Exp Immunol. 1992 ; 88 : 243-252.
- 12) American Thoracic Society : Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis. 1987 ; 136 : 492-496.
- 13) CDC : Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in person with human immunodeficiency virus infection, Ann Intern Med. 1987 ; 106 : 254-256.
- 14) 山本節子, 戸井田一郎, 和田雅子, 他 : ELISAによる肺アスペルギルス症の血清学的診断, 結核. 1989 ; 64 : 15-24.