

原 著

## 喀痰および気管支肺胞洗浄液中の結核菌と感染防御因子

友 田 恒 典

大阪医科大学病態検査学教室

高 井 晶 子

前・北野病院検査部

受付 平成6年5月19日

受理 平成6年8月17日

TUBERCLE BACILLI AND THE DEFENCE FACTORS FOR INFECTION IN  
SPUTUM AND BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUIDTsunesuke TOMODA<sup>\*</sup>, and Akiko TAKAI

(Received 19 May 1994/Accepted 17 August 1994)

The defence factors against infection in sputum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of patients with pulmonary tuberculosis were measured. As the defence factors, lactoferrin, lysozyme and secretory IgA (sIgA) in sputum or BALF of patients with bacilli (+) or (-) tuberculosis were measured and compared.

Lactoferrin in sputum was significantly higher in patients with sputum smear positive tuberculosis compared with patients with smear and culture negative tuberculosis. sIgA in sputum was significantly higher in smear negative and culture positive cases compared with culture negative cases. As to the lysozyme in sputum, significant difference was not proved between each group. The level of these factors in BALF did not show significant difference between bacilli (+) and (-) cases.

Neither significant correlation was observed among the level of three defence factors in sputum or BALF, nor between the number of leucocyte and tubercle bacilli in sputum. In tubercle bacilli positive group, however, significant positive correlation between the number of leucocyte and lactoferrin in sputum was found.

*In vitro* experiments, high concentration of lactoferrin or lysozyme inhibited the growth of standard strain of tubercle bacilli (H37Rv) and BCG.

The results suggest that the measurement of lactoferrin, lysozyme and sIgA in sputum or BALF is useful to determine the clinical activity of tuberculosis.

---

\*From the Department of Clinical Pathology, Osaka Medical College, 2-7 Daigaku-Cho Takatsuki 569 Japan.

**Key words** : Sputum, Bronchoalveolar lavage fluid, Tubercle bacilli, Lactoferrin, Lysozyme, sIgA

**キーワード** : 喀痰, 気管支肺胞洗浄液, 結核菌, ラクトフェリン, リゾチーム, 分泌型 IgA

## はじめに

呼吸器感染症の診断において、有力な情報を得るためには、喀痰の検査、特に感染症の原因菌の検索が重要であり、古くから行われて来た。これと並行して、近来、気管支肺胞洗浄液 (BALF) も、しばしば検査されるようになってきた。その検査項目も、微生物検査や細胞成分のみならず、液性成分の解析も認められて来た。喀痰については長岡<sup>1)</sup> のくわしい報告があるが、BALFの液性成分についての報告は多くない。本報告では、結核症における喀痰および BALF の感染防御因子である抗菌物質 lactoferrin, および lysozyme をしらべ、さらに免疫グロブリンの1つである sIgA を測定し、それぞれの測定結果と検体中の結核菌の排菌状況との関係をしらべた。また、これらの因子の結核菌の発育抑制への関与の有無を、臨床的および試験管内的に検討した。

## 対象および方法

肺結核患者 (喫煙者を除く) の喀痰および BALF を、排菌 (+) 群と (-) 群にわけ、各々試料中の lactoferrin, lysozyme, および sIgA (分泌型 IgA) を測定した。なお本報告では、結核菌に対する lactoferrin, lysozyme, および sIgA の影響を検するのを目的としたため、喀痰中に日和見感染症をおこす細菌 (*Pseudomonas*, *Klebsiella* 等) を併せて認めた症例はすべて除外した。

喀痰は唾液が入らないよう採取して、その 1g に 9ml の割に生理食塩水を加え、ミキサーで攪拌溶解し、12,000 R.P.M. で 15 分遠沈し、その上清を喀痰の 10 倍希釈液とし、検体とした。

BALF の採取は、通常行われているごとく、原則として病巣とおもわれる部分に通じる気管支に、wedge した tube を通して 20 ml の生理食塩水で 2 回洗浄し、2 回の洗浄液を合わせたものを遠沈、上清を検体とした。

Lactoferrin の測定は、Guerrant ら<sup>2)</sup> の方法による latex 凝集反応を用いる半定量法に従った。2.5 ml の Latex ビーズ (Difco) を 5 ml のグリシン緩衝液 (pH 8.2) で洗浄、遠沈 (2,200 R.P.M. 30 分間)、沈殿せるビーズ 0.05 ml に、さらにグリシン緩衝液 5 ml を加えて 1% の Latex ビーズ浮遊液を作製する。この Latex ビーズを 0.35 ml の兎抗ヒト lactoferrin 抗体 (Sigma)

で感作する (38°C, 1 時間)。さらに感作ビーズ液を再遠沈し、アジ化ナトリウムを 0.1%, 牛血清アルブミンを 1% の割に含有するグリシン緩衝液 2 ml に再浮遊し、抗体感作ビーズ浮遊液として、4°C にて保存した。

検査にあたって 20  $\mu$ l の抗体感作ビーズ浮遊液と 20  $\mu$ l の喀痰試料 (10 倍希釈液) あるいは BALF を凝集判定用スライド上にて混合して、2 分後に凝集の有無を判定した。凝集の強さによって (-) (+) (#) (##) の 4 段階にわけた。なお (+) は標準 lactoferrin (Sigma) 0.5  $\mu$ g/ml に相当し、lactoferrin titer 1 : 10 では 5  $\mu$ g/ml 以上 10  $\mu$ g/ml 以下に相当する。喀痰 10 倍希釈検体が (+) 以上の場合、さらに倍数希釈検体を作製、(+ ) を示す最大希釈倍数を喀痰の lactoferrin titer とした。

BALF は 40 倍希釈液を用いているので、40 倍希釈検体が (+) 以上の場合、喀痰同様、さらに倍数希釈検体を作製、(+ ) を示す最大希釈倍数を BALF の lactoferrin titer とした。

Lysozyme 活性の測定は比濁法<sup>3,4)</sup> によった。喀痰および BALF の検体は、上記の試料を用いた。Lysozyme 活性は、基質として *Micrococcus lysodeikticus* (Sigma) を 0.24 mg/ml の濃度になるように 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.5) で調整し、標準液としては上記リン酸塩緩衝液に卵白リゾチーム (Sigma) 0, 0.4, 0.8, 1.2, 1.6, 2.0  $\mu$ g/ml の濃度に溶解したものを調整した。

基質緩衝液 6 ml と標準液、あるいは検体 0.5 ml を混合して反応させ、37°C, 20 分放置後、各反応液の濁度を波長 600 nm にて分光光度計で測定した。そして標準液から得られた検量線により、検体の lysozyme 活性を求め、喀痰 1 g あたりの lysozyme 活性を  $\mu$ g で表した (喀痰中の lysozyme 活性は高いので、上記 10 倍希釈液をさらに 100 倍以上希釈して得た値を喀痰 1 g あたりに換算した)。BALF 検体における lysozyme 活性の実測値は洗浄液の量によってかなりの変動があるので、本研究では albumin 濃度を基準としてすべて albumin 濃度比で表した。

sIgA の測定は enzyme immunoassay 法 (EIA sIgA テスト, MBL) で行った。喀痰および BALF の検体は同じく上記の試料を用いた。

第 1 段階として、被検材料および標準ヒト sIgA に

表1 喀痰中排菌陽性例および陰性例の防御因子

	結核菌		
	塗抹+ (例数)	塗抹-, 培養+ (例数)	塗抹-, 培養- (例数)
Lactoferrin Titer	1: 340 ± 187 <sup>a</sup> (8)	1: 240 ± 80 (6)	1: 149 ± 97 <sup>b</sup> (11)
Lysozyme (μg/g)	3055 ± 2752 (6)	4050 ± 1635 (4)	2528 ± 875 (7)
SIgA (μg/g)	318 ± 355 (6)	898 ± 649 <sup>c</sup> (4)	173 ± 124 <sup>d</sup> (7)

数値は M ± SD

a vs. b: p &lt; 0.02 で有意差

c vs. d: p &lt; 0.05 で有意差

buffer solution (1%ウシ血清アルブミン含有0.1Mリン酸塩緩衝液 pH 7.0) を加え, さらにポリスチレンボールに結合している抗 secretory component を 37°C で1時間反応させ, 被検 sIgA を結合させた。

第2段階として, 上記反応後のポリスチレンボールを PBS (0.1Mリン酸塩緩衝液: phosphate buffer solution) にて洗浄し, 次にポリスチレンボールに結合している sIgA の IgA の部分に酵素 (ペルオキシダーゼ) を標識した抗 IgA 抗体を, 室温1時間で反応結合させた。

第3段階として, 上記反応後のポリスチレンボールを PBS で洗浄後, 結合した酵素部分を定量するため酵素基質 (オルトフェニレンジアミン + 4 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) を加え, 室温30分で反応させ, 1N硫酸にて反応停止, 呈色溶液を波長 492 nm にて, 分光光度計で吸光度を測定し, 標準物質より得られた測定値にて検量線を作成し, それによって, 各々の被検 sIgA を算出した。喀痰 1g あたりの sIgA 量を μg で表した。BALF 検体における sIgA は lysozyme 活性と同様 albumin 濃度比で表した。

白血球はネフロステイック-L (小野薬品) による半定量法 (試験紙法) によった。判定の (+) は 400 × 検鏡, 1視野につき白血球 5~15個に相当する。

Lactoferrin, lysozyme の試験管内における結核菌発育抑制効果はマイクロタイター法によった。すなわち日常検査として行われているマイクロタイター法による結核菌感受性スペクトル検査用培地 (極東) の製品構成法に準じた。薬剤無添加の1%小川培地を3列, 分注作成した。1列は菌発育陽性のための対照用, 2列目は各濃度の lactoferrin を添加し, 3列目は各濃度の lysozyme を添加した。標準菌株として BCG, H37Rv の2種について検討した。培養後対照が $\#$ となった時, 各濃度の抗菌物質含有培地上の菌の発育を+,  $\#$ ,  $\#$ ,

$\#$ として判定した。

## 結 果

### 1) 喀痰中の感染防御因子

喀痰中の結核菌塗抹 (+) 群, 塗抹 (-) 培養 (+) 群, および塗抹, 培養ともに (-) 群の3群に分け, lactoferrin に関しては25症例, lysozyme および sIgA に関しては, 17症例についてしらべた。

結果は表1に示すごとく, lactoferrin titer の平均値 ± SD は, 塗抹 (+) 群 (8例) では 1: 340 ± 187, 塗抹 (-) 培養 (+) 群 (6例) では 1: 240 ± 80, そして塗抹, 培養ともに (-) 群 (11例) は 1: 149 ± 97 で, 塗抹 (+) 群は塗抹 (-) 培養 (-) 群にくらべて有意 (p < 0.02) に高値を示した。

SIgA に関しては塗抹 (-) 培養 (+) 群は塗抹 (-) 培養 (-) 群にくらべて有意 (p < 0.05) に高かった。Lysozyme は, 塗抹 (+) 群および塗抹 (-) 培養 (+) 群とも, 塗抹 (-) 培養 (-) 群にくらべて, 平均値は高かった。

### 2) BALF の感染防御因子

表2 BALF 中排菌陽性例および陰性例の防御因子

	結核菌	
	培養+ (11例)	培養- (3例)
Lactoferrin Titer	1: 240 ± 208	1: 160 ± 113
Lysozyme/Alb (×10 <sup>3</sup> )	97 ± 125	69 ± 45
SIgA/Alb (×10 <sup>3</sup> )	106 ± 158	84 ± 83

数値は M ± SD

表3 喀痰中の各防御因子の相関関係

喀痰中結核菌 相関因子	相 関 係 数		
	陽性例 (n=10)	陰性例 (n=7)	合計例 (n=17)
Lactoferrin vs. sIgA	-0.049	-0.377	+0.148
Lactoferrin vs. Lysozyme	+0.132	-0.413	+0.175
Lysozyme vs. sIgA	+0.207	-0.335	+0.247

表4 喀痰中排菌陽性例および陰性例の喀痰中白血球

白血球数	結 核 菌	
	+ (例数)	- (例数)
-	4	7
+	3	2
++	3	0
+++	4	2
計	14	11

BALF中の排菌(+)11例(全例塗抹(-),培養のみ(+)例)と培養(-)3例について,防御因子との関係を表2に示した。3種の防御因子とも,平均値は排菌(+)例において,(-)例とくらべて高値を示したが,有意差はなかった。

### 3) 感染防御因子間の相関関係

喀痰中におけるこれら防御因子間の相関関係は表3に

示した。検査項目3者間の各々の相関を,排菌の有無と関係なく合計例でみると lactoferrin vs. sIgA, lactoferrin vs. lysozyme, および lysozyme vs. sIgA の間において正の相関係数を示したが,統計学的に有意相関は認められなかった。また排菌(+)と(-)の症例別でも,この3項目の間には有意相関はなかった。

BALFについても同様の関係を検したが,有意相関は認めなかった。

### 4) 喀痰中の白血球と感染防御因子

喀痰中の白血球と排菌の有無との関係について表4に示した。排菌(+)《培養(+)も含む》と(-)との症例間において,白血球数(-~+)とは関係はなかった。次に白血球と3種の防御因子との相関をしらべ,表5に示した。排菌(+)例において白血球数 vs. lactoferrin の間に有意相関( $r=0.734$ ,  $p<0.01$ )を認めた。白血球 vs. lysozyme, 白血球 vs. sIgAの間には排菌(+)例,(-)例とも有意相関は認められなかった。(なおBALF中の白血球数は誤差が大きいので測定していない。)

表5 喀痰中白血球と防御因子の相関関係

喀痰中結核菌 相関因子	相 関 係 数		
	陽性例	陰性例	合計例
白血球 vs. Lactoferrin	+0.734* (n=14)	-0.193 (n=11)	+0.510 (n=25)
白血球 vs. Lysozyme	+0.093 (n=10)	-0.511 (n=7)	-0.067 (n=17)
白血球 vs. sIgA	+0.570 (n=10)	+0.128 (n=7)	+0.316 (n=17)

\*  $p<0.01$  にて有意相関

表6 結核菌 (BCG, H37Rv 株) の発育抑制におよぼす Lactoferrin の影響

Lactoferrin ( $\mu\text{g/ml}$ )		0 (Control)	1	10	100	1000
結核菌	BCG	≡	≡	≡	≡	+
	H37Rv	≡	≡	≡	≡	+

表7 結核菌 (BCG, H37Rv 株) の発育抑制におよぼす lysozyme の影響

Lysozyme ( $\mu\text{g/ml}$ )		0 (Control)	1	10	100	1000
結核菌	BCG	≡	≡	≡	≡	-
	H37Rv	≡	≡	≡	≡	+

5) 試験管内実験による lactoferrin, lysozyme の結核菌発育抑制作用

標準結核菌株 BCG, および H37Rv 株について, その発育抑制におよぼす lactoferrin, および lysozyme の影響をしらべた。

Lactoferrin については表6に示した。すなわち lactoferrin 100  $\mu\text{g/ml}$ , 1000  $\mu\text{g/ml}$  で BCG 株, H37Rv 株両者とも対照とくらべて, 発育の軽度抑制がみられた。

Lysozyme に関しては表7に示した。Lysozyme 1000  $\mu\text{g/ml}$  で BCG 株の完全発育抑制がみられ, また H37Rv 株も対照とくらべて, 抑制を認めた。

## 考 察

Lactoferrin は体液中に広く存在し, 気管支分泌液や, 喀痰中にも多く含まれており, その他白血球由来のものも多い<sup>5)-7)</sup>。その生理作用の一つとして抗菌作用が知られているが, 臨床的に結核菌に対する作用については報告されていない。Guerrantら<sup>2)</sup>は糞便中の lactoferrin を測定して糞便中の多核白血球と比例し, 腸管感染症の診断に有用であると報告している。また喀痰中の lactoferrin については Harbitz ら<sup>8)</sup>は慢性気管支炎について報告し, 平均濃度は 0.7 g/l (700  $\mu\text{g/ml}$ ) であると述べている。

本研究の結核患者の喀痰中の lactoferrin 濃度は, 結核菌塗抹 (+) 群において平均値は 1:340 で約 170  $\mu\text{g/ml}$  に相当しており, Harbitz の報告した気管支炎の症例より低値を示していた。しかし本報告では塗抹 (+) 群は塗抹, 培養ともに (-) 群とくらべて有意に高値を示していた。また BALF 中においても平均値でみると,

排菌例に高値を示した。また被験例は二次感染をおこす可能性のある微生物をみとめなかった症例を検していることから考え, 結核患者の lactoferrin の測定は病巣の活動を知るための1つの因子として有用性があると考えられた。

Lysozyme は, 肺胞マクロファージ由来のものであり, また好中球や単球からも分泌されると言われている。その殺菌機序としては, 細菌細胞膜のムコポリサッカライドを破壊すると考えられている。Harbitz ら<sup>8)</sup>は慢性閉塞性肺疾患の喀痰中の lysozyme と lactoferrin について, 粘稠度との関係に関して述べ, Miller ら<sup>9)</sup>, Iacono ら<sup>10)</sup>は試験管内実験にて lysozyme の抗細菌作用を報告している。本報告でも喀痰, BALF 中の結核菌 (+) 例において平均値で高値を示したことは, 結核菌に対しても抗菌作用があるため, 白血球やマクロファージからの動員があることが考えられた。

SIgA は先述の2者とは異なり, 抗菌物質とは言えないが, 免疫グロブリンの1つとしての防御因子である。SIgA は2分子のそのFc部分で粘膜腺で作られた secretory component のJ鎖を介して結合して分泌されると言われる。SIgA の気道粘膜における防御作用として, ウイルスや細菌などの感染因子に対してこれを凝集して増殖を抑制すると言われ, 呼吸器疾患についての報告もみられる<sup>11)-13)</sup>。門<sup>14)</sup>はBALFの免疫グロブリンと lysozyme について報告し, 慢性気管支感染症, および肺結核症のBALF中のIgAは低下し, これは感染防御能力の低下を意味すると述べている。寺井<sup>15)</sup>は気管支喘息, 慢性気管支炎症例の喀痰上澄中のIgAと lysozyme を測定し両者の間に正の相関がある知見を報告している。Reitamo ら<sup>16)</sup>も生理的狀態において気管

支分泌液, その他の体液の sIgA と lysozyme とは同じような分布状態を示していると報告している。

われわれ<sup>17)</sup> もまた BALF 中の sIgA を測定し, 気管支炎で高く, 次いで肺結核, 肺癌の順であることを報告しているが, 本報告では喀痰, および BALF 中の sIgA が排菌 (+) 例において, 平均値で高値を示したことは, 結核菌にたいしても発育抑制に関与していることが考えられた。

これらの感染防御因子の相互関係について喀痰で検したところ, 各因子間において正の相関係数を認めしたが, 有意相関はなかった。これは, 感染防御因子は他に多くの因子が関与していることが推察され, 特に結核菌に対しては細胞性免疫の関与は, 当然考慮せねばならない。また線毛等による物理的防御機能<sup>18)</sup> も加わるであろう。

白血球と防御因子について福島ら<sup>19)</sup> は, 肺結核症の BALF 中の好中球と lysozyme 値の間に相関は認められなかったと述べ, 安岡ら<sup>4)</sup> は, 細菌感染症における局所の lysozyme の上昇は, 好中球に由来すると述べている。本研究では, lactoferrin と白血球の間に, 有意相関がみられ, 喀痰中の lactoferrin は, 白血球特に好中球由来のものが多くと考えられる。これは結核菌はまず好中球に貪食されるが, さらに菌の増殖により崩壊した好中球および菌は, マクロファージに貪食されるといわれているように<sup>20)</sup> 病巣の活動性と多核白血球に関係があると思われる。

最後に標準結核菌株に対する lactoferrin, lysozyme の影響を検した結果, いずれも, 高濃度において菌の発育抑制作用を認めたが, これは正常の血中濃度範囲では, 抑制作用はないが, 感染防御因子の1つであることを示したものである。

これらの防御因子は, 結核菌の存在によりマクロファージが活性化され, 結核菌処理に動き, また, マクロファージの活性化の結果, lysozyme が局所に放出される<sup>21)</sup>。一方, 白血球由来の lactoferrin の産生の増加, さらに気管支分泌液中の sIgA の増加等が結核菌の発育抑制に関与することが考えられた。本研究で行った3因子のみが直接結核菌に作用しているとは断定できないが, 試験管内実験も含め宿主の感染防御能を知るための1つの指標と思われる。そしてこれらの物質が高値を示すことは, 結核菌に対する生体の防御機能の亢進が考えられる。一方, 結核菌が多くてもこれらの物質が低値を示す場合(標準偏差値が大きく低値を示した例があること)は, 生体の防御機能の低下と, 感染によるこれらの物質の消費も考慮せねばならない。そのため, さらに臨床経過との関係について検討する必要があると考える。

長岡<sup>22)</sup> は, 喀痰中には提供し得る病態生理的情報を数多く内蔵しており, 喀痰学には検討すべき主題が多数

存在すると述べ, また Goldstein ら<sup>23)</sup> は BALF 検査の重要性を強調しているように, これらの化学分析は, 今後さらに重要な検査の1つであると思われる。

## 結 語

肺結核患者の喀痰および BALF 中の感染防御因子である lactoferrin, lysozyme および sIgA を測定し, 排菌との関係を検討した。

喀痰中結核菌塗抹 (+) 群の lactoferrin は, 塗抹 (-), 培養 (-) 群にくらべて有意に高かった。sIgA は塗抹 (-), 培養 (+) 群において, 塗抹 (-), 培養 (-) 群とくらべて有意に高かった。Lysozyme は排菌 (+) 群において, (-) 群とくらべて有意差はなかった。

BALF 中のこれらの因子は, 排菌 (+) 群において, (-) 群とくらべて有意差はなかった。

喀痰中のこれら3種の防御因子の相互関係は, (+) の相関係数を示したが, 有意相関は認められなかった。

喀痰中白血球は, 排菌 (+) 群において, lactoferrin と有意相関を認めた。

試験管内実験において, lactoferrin, lysozyme の高濃度は, 標準結核菌株にたいして発育抑制作用を認めた。

## 文 献

- 1) 長岡 滋:「喀痰学」, 羊土社, 東京, 1987.
- 2) Guerrant RL, Araujo V, Soares E, et al. : Measurement of fecal lactoferrin as a marker of fecal leucocytes. *J Clin Microbiol.* 1992 ; 30 : 1238-1242.
- 3) Konstan MW, Chen PIW, Sherman JM, et al. : Human Lung Lysozyme. Sources and Properties. *Am Rev Respir Dis.* 1981 ; 123 : 120-124.
- 4) 安岡 劭, 尾崎敏夫, 螺良英郎, 他 : 気管支—肺胞洗浄液に含まれているリゾチームの臨床的意義に関する研究. *日胸疾会誌.* 1981 ; 19 : 389-397.
- 5) Masson PL, Hermans JF, Dive CH : An iron-binding protein common to many external secretions. *Clin Chim Acta.* 1966 ; 14 : 735-739.
- 6) Arnold RR, Cole MF, McGhee JR : A bactericidal effect for human lactoferrin. *Science.* 1977 ; 197 : 263-265.
- 7) Arnold RR, Brewer M, Gauthier JJ : Bactericidal activity of human lactoferrin : Sensitivity of a variety of microorganisms. *Infect Immun.* 1980 ; 28 : 893-898.

- 8) Harbitz O, Jenssen AO, Smidsrød O : Lysozyme and lactoferrin in sputum from patients with chronic obstructive lung disease. *Europ J Respir Dis.* 1984 ; 65 : 512-520.
- 9) Miller MR, Inglis I : Influence of lysozyme on aggregation of staphylococcus aureus. *J Clin Microbiol.* 1987 ; 25 : 1587-1590.
- 10) Iacono VJ, Mackay BJ, DiRienzo S, et al. : Selective anti-bacterial properties of lysozyme for oral microorganisms. *Infect Immun.* 1980 ; 29 : 623-632.
- 11) Stockley RA, Burnett D : Local IgA production in patients with chronic bronchitis : effect of acute respiratory infection. *Thorax.* 1980 ; 36 : 202-206.
- 12) Wiggins J, Stockley RA : Variability in the secretory IgA system in sputum sol phase in stable chronic obstructive bronchitis. *Europ J Respir Dis.* 1984 ; 65 : 433-440.
- 13) 野田康弘, 安岡 劭, 小倉 剛, 他 : 慢性気道疾患患者の血清及び喀痰中の SIgA の分析. *日胸疾会誌.* 1988 ; 26 : 151-157.
- 14) 門 政男 : 呼吸器における局所免疫, 気管支洗浄液中の免疫グロブリンおよび Lysozyme について. *日胸部臨.* 1976 ; 35 : 893-900.
- 15) 寺井継男 : 喀痰上澄中の IgA とリゾチーム. *日胸部臨.* 1976 ; 35 : 46-50.
- 16) Reitamo S, Klockars M, Adinorfi M, et al. : Human lysozyme. *La Ricerca Clin Lab.* 1978 ; 8 : 211-231.
- 17) 高井晶子, 倉田昌彦, 友田恒典, 他 : 気管支肺胞洗浄液中の分泌型 IgA について. *日胸疾会誌.* 1988 ; 26 : 373-377.
- 18) Girod S, Zahm JM, Plotkouski C, et al. : Role of the physiochemical properties of mucus in the protection of the respiratory epithelium. *Eur Respir J.* 1992 ; 5 : 477-487.
- 19) 福島喜代康, 平谷一人, 原 耕平, 他 : 肺結核症における気管支肺胞洗浄液の検討. *結核.* 1991 ; 66 : 589-598.
- 20) 奥山春枝 : 結核症の病理. 「結核」第1版, 泉 孝英編集, 医学書院, 東京, 1985, 11-16.
- 21) 森川 茂 : ツベルクリンアレルギー. 「結核」第1版, 泉 孝英編集, 医学書院, 東京, 1985, 23-26.
- 22) 長岡 滋 : 改訂喀痰学 (29), 中外医業. 1987 ; 40 : 199-202.
- 23) Goldstein RA, Rohatgi PK, Block E, et al. : Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1990 ; 142 : 481-486.