

原 著

肺結核症における栄養障害と細胞性免疫能の関連

吉川雅則・米田尚弘・前川純子
塚口勝彦・徳山猛・夫彰啓
福岡和也・友田恒一・仲谷宗裕
福岡篤彦・山本智生・成田巨啓

奈良県立医科大学第2内科学教室

榎 泰 義

同 第2生理学教室

三 上 理一郎

国立相模原病院

受付 平成5年9月20日

RELATIONSHIP BETWEEN NUTRITIONAL DEPLETION AND CELL-MEDIATED IMMUNE FUNCTION IN ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Masanori YOSHIKAWA*, Takahiro YONEDA, Junko MAEGAWA,
Katsuhiko TSUKAGUCHI, Takeshi TOKUYAMA, Akihiro FU,
Kazuya FUKUOKA, Koichi TOMODA, Munehiro NAKAYA,
Atsuhiko FUKUOKA, Chinaru YAMAMOTO,
Nobuhiro NARITA, Yasuyoshi ENOKI
and Riichiro MIKAMI

(Received for publication September 20, 1993)

A survey on the nutritional status and cell-mediated immune function of 47 hospitalized patients with active pulmonary tuberculosis and healthy controls was conducted.

In the patients group :

1) Anthropometric measurements, such as %ideal body weight (%IBW), %arm circumference (%AC), %arm muscle circumference (%AMC) and %triceps skin fold (%TSF), were significantly reduced.

2) Visceral proteins including serum albumin (Alb), transferrin (Tf), prealbumin (PA) and retinol binding protein (RBP) were significantly reduced.

3) The imbalance of plasma amino acids, which was characterized by the depression of Fischer ratio, a molar ratio of branched chain amino acids (BCAA) to aromatic amino acids (AAA), was observed.

* From the Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, 840, Shijo-cho, Kashihara-city, Nara 634 Japan.

Fischer ratio was significantly correlated with anthropometric measurements (%IBW, %AC and %AMC).

Delayed-type hypersensitivity to DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene) and lymphocyte transformation to phytohemagglutinin (PHA) and concanavalin A (Con A) were significantly impaired in the patients group, whereas NK cell activity was higher than that of controls.

Alb, PA, RBP and Fischer ratio were significantly lower in the patients with reduced DNCB reaction than in those with normal responses. Lymphocyte transformation was significantly correlated with Fischer ratio, and NK cell activity was significantly correlated with Alb, PA, RBP. These data may suggest that the imbalance of plasma amino acids represented by the reduction of Fischer ratio and the depletion of visceral proteins are closely related to the impairment of lymphocyte function in the patients with active pulmonary tuberculosis.

Key words : Active pulmonary tuberculosis, Malnutrition, Imbalance of plasma amino acids, Fischer ratio, Cell-mediated immune function

キーワード : 活動性肺結核, 栄養障害, アミノ酸インバランス, Fischer 比, 細胞性免疫能

緒 言

肺結核症患者に、しばしば“やせ”が認められ、また、やせ型の人に肺結核症の発病率が有意に高いとの報告^{1)~3)}がみられる。当教室においても、心労、過労などの生活要因とともに“やせ”が発病要因として重要であることを報告した⁴⁾。また、細胞性免疫能の一指標である DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene) 遅延型皮膚反応の高率な低下を報告し⁵⁾、さらに反応低下群における各身体計測値、血清アルブミン値の有意な低下を示し、栄養障害と細胞性免疫能の関連を指摘した⁶⁾。このように肺結核症の発病および病態は栄養障害と密接に関連しており、詳細な栄養評価を行う臨床的意義は高い。

今回、栄養評価の指標として、従来の身体計測、血清アルブミンに加え、rapid turnover protein である血清トランスフェリン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白および血漿遊離アミノ酸を測定し、細胞性免疫能との関連について検討したので報告する。

対 象

1. 患者群

当科入院中の排菌陽性かつ未治療の活動性肺結核症患者 47 例で、男性 33 例、女性 14 例、平均年齢 54.4 ± 17.5 歳であった。胸部 X 線所見の学会分類では、I 型 12 例、II 型 26 例、III 型 9 例であった。

2. 健常対照群

男性 37 例、女性 10 例、平均年齢 52.1 ± 13.5 歳であった。

方 法

1. 身体計測

Table 1 に示した、%標準体重 (%ideal body weight, %IBW)、上腕圍 (arm circumference, AC)、上腕三頭筋部皮下脂肪厚 (triceps skin fold thickness, TSF)、上腕筋圍 (arm muscle circumference, AMC) について検討した。標準体重は松木⁷⁾の標準体重表を用いた。TSF は Harpenden skinfold calipers を用いて計測し、AMC は TSF と AC より算出した。ただし、TSF、AC、AMC とも金⁸⁾らの標準値に対する比率、すなわち、%TSF、%AC、%AMC で表した。

2. 血液生化学的検査

Table 1 に示した血清アルブミン、rapid turnover protein (RTP) などの内臓蛋白、血漿遊離アミノ酸を測定した。RTP はパルチゲンプレートを用いた一元免疫拡散法で測定し、血漿遊離アミノ酸は患者血漿をスルホサリチル酸法で除蛋白後、日立 835 型アミノ酸自動分析計にて測定した。

3. 免疫学的検査

PPD 反応、DNCB 反応などの遅延型皮膚反応および PHA、Con A に対するリンパ球幼若化反応、さらに NK 細胞活性について検討した。PPD 反応は精製ツベルクリン一般診断用液 0.05 μg/0.1 ml を使用し、ツベルクリン反応判定基準に従って判定し、(-) と (±) を「低下」と評価した。DNCB 反応は 1% DNCB アセトン溶液を滴下乾燥させたパッチテスト用絆創膏を 24

Table 1 Nutritional and Immunological Parameters

| | |
|-----------------------------------|--|
| Anthropometric measurements | Immunological examination |
| % Ideal body weight (%IBW) | Delayed type hypersensitivity reaction |
| % Arm circumference (%AC) | PPD (purified protein derivative) |
| % Triceps skin fold (%TSF) | DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene) |
| % Arm muscle circumference (%AMC) | Lymphocyte transformation response |
| AMC=AC-0.314×TSF | PHA (phytohemagglutinin) |
| (cm) (cm) (mm) | Con A (concanavalin agglutinin) |
| Biochemical examinations | Natural killer (NK) cell activity |
| Visceral proteins | |
| Serum albumin | |
| Rapid turnover protein (RTP) | |
| serum transferrin | |
| serum prealbumin | |
| serum retinol binding protein | |
| Plasma amino acids | |
| Branched chain amino acids (BCAA) | |
| Aromatic amino acids (AAA) | |
| BCAA/AAA ratio | |

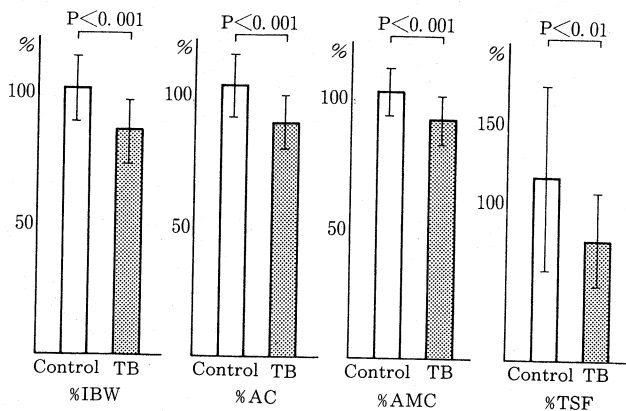


Fig. 1 Comparison of Anthropometric Measurements between Patients with Pulmonary Tuberculosis (TB) and Healthy Controls

時間貼付して感作し、14日後0.1%DNCBアセトン溶液を用いて同様に貼付し48時間後に判定した。反応なし(-)か紅斑のみ(+)を「低下」、硬結(++)、水疱形成(###)、壊死形成(####)は「正常」と判定した。リンパ球幼若化反応はPHA、Con A添加後64時間培養し、³H-TdRを添加後さらに8時間培養し、³H-TdRの取り込み量を液体シンチレーションカウンターで測定した。NK細胞活性はK562をtarget cell、末梢血単核球をeffector cellとして⁵¹Cr遊離法(E/T比=20)で測定した。

成 績

1. 活動性肺結核患者の栄養評価

1) 身体計測

Fig. 1に示すように%IBW,%AC,%AMC,%TSFのすべてが対照群に対し有意に低下していた。また、Table 2に各身体計測値の内訳を示した。一般に標準値と比較して、その80~90%が軽度、60~80%が中等度、60%以下が高度低下と評価されている⁹⁾。患者群の約70%に%IBW,%TSFの低下、約50%に%AC,%AMCの低下を認めた。特にTSFに高度低下例が多かった。

Table 2 Distribution of Anthropometric Measurements in Patients with Pulmonary Tuberculosis

| | | % of standard | | | | | No. of patients |
|------|-----|---------------|------|------|------|------|-----------------|
| | | >90 | ~>80 | ~>70 | ~>60 | 60≥ | |
| %IBW | No. | 12 | 20 | 10 | 2 | 1 | 45 |
| | (%) | (27) | (45) | (22) | (4) | (2) | |
| %AC | No. | 21 | 15 | 7 | 2 | 0 | 45 |
| | (%) | (47) | (33) | (16) | (4) | (0) | |
| %AMC | No. | 21 | 15 | 6 | 0 | 0 | 45 |
| | (%) | (54) | (33) | (13) | (0) | (0) | |
| %TSF | No. | 14 | 2 | 9 | 5 | 15 | 45 |
| | (%) | (31) | (4) | (20) | (11) | (34) | |

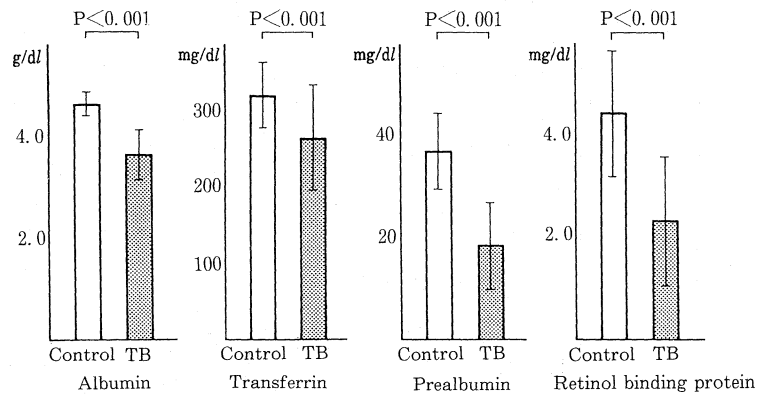


Fig. 2 Comparison of Visceral Proteins between the Patients (TB) and Healthy Controls

Table 3 Plasma Amino Acids in Patients with Pulmonary Tuberculosis

| | Controls | Patients |
|--------------------------|--------------|------------------|
| BCAA (nmol/ml) | 458.4 ± 62.4 | 418.9 ± 77.7 ** |
| Valine | 251.1 ± 35.5 | 218.6 ± 44.3 *** |
| Leucine | 134.2 ± 19.5 | 130.1 ± 26.1 |
| Isoleucine | 73.1 ± 12.2 | 70.1 ± 14.8 |
| AAA (nmol/ml) | 125.2 ± 14.9 | 149.7 ± 39.6 *** |
| Tyrosine | 66.2 ± 9.9 | 74.3 ± 22.0 * |
| Phenylalanine | 59.0 ± 6.4 | 75.1 ± 26.7 *** |
| Fischer ratio (BCAA/AAA) | 3.68 ± 0.41 | 2.61 ± 0.69 *** |

* P < 0.05 ** P < 0.01 *** P < 0.001

2) 内臓蛋白

Fig. 2 に示すように、血清アルブミン、トランスフェリン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白は、対照群

に対しいずれも有意に低下していた。血清アルブミンは、患者群の約40%に低下を認め大多数が軽度低下例であった。血清プレアルブミン、レチノール結合蛋白は、アル

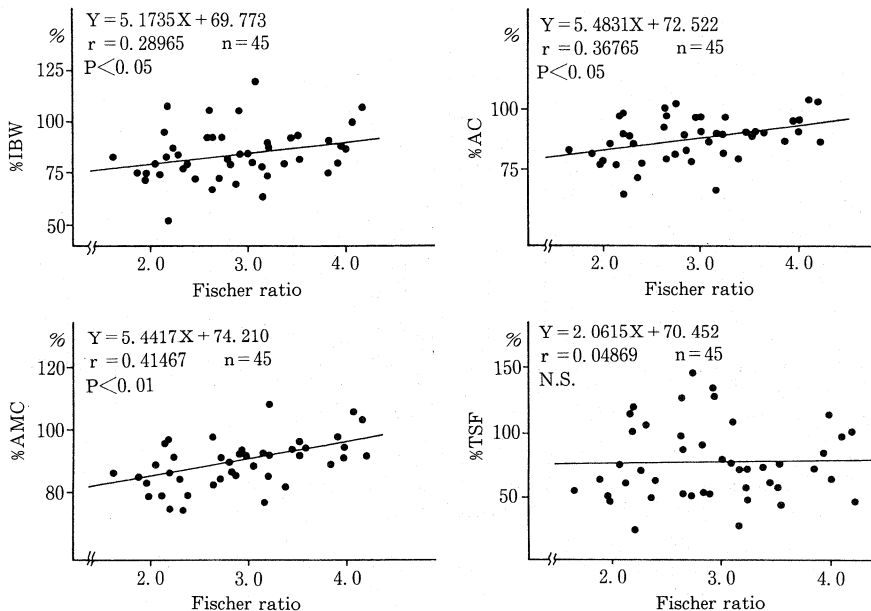


Fig. 3 Correlation of Fischer Ratio and Anthropometric Measurements

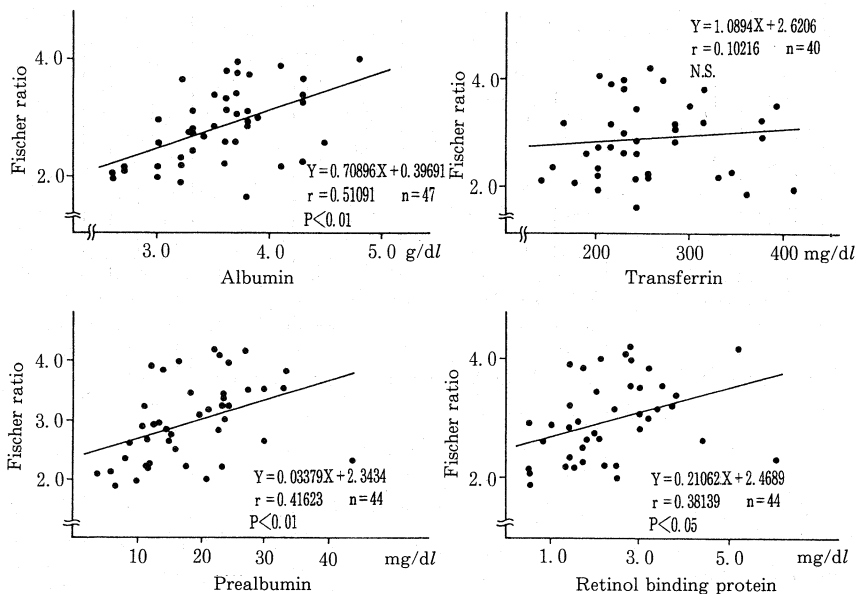


Fig. 4 Correlation of Fischer Ratio and Visceral Proteins

ブミン、トランスフェリンと比較し、より高度に低下している傾向がみられた。

3) 血漿遊離アミノ酸

Table 3 に示すように、患者群では valine は有意に減少し、leucine, isoleucine も減少傾向を認めた。一方、tyrosine と phenylalanine はいずれも有意に増

加していた。したがって、valine, leucine, isoleucine の和である分枝鎖アミノ酸 (branched chain amino acids, BCAA) は有意に減少しており、tyrosine と phenylalanine の和である芳香族アミノ酸 (aromatic amino acids, AAA) は有意に増加していた。その結果、BCAA と AAA のモル比である、いわゆる

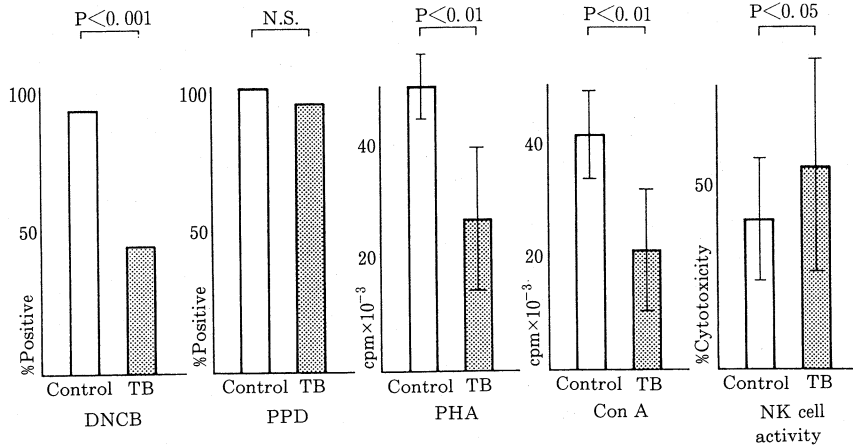


Fig. 5 Comparison of Cell-mediated Immune Function between the Patients (TB) and Healthy Controls

PPD positive ; (+), (+), (#)
 DNCB positive ; (+), (#), (##)

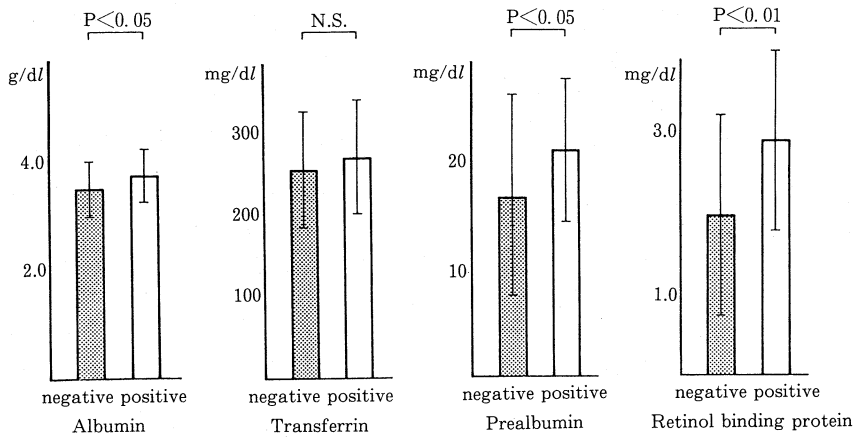


Fig. 6 Correlation of DNCB Reaction and Visceral Proteins

DNCB negative (n=26) ; (-), (+)
 DNCB positive (n=21) ; (+), (#), (##)

Fischer 比は対照群 3.68 ± 0.41 に対し、患者群 2.91 ± 0.69 と有意に低下していた。

4) 各栄養学的指標間の相関

① Fischer 比と身体計測値の相関

Fig. 3 に示すように、%IBW ($r=0.290$), %AC ($r=0.368$), %AMC ($r=0.415$) は Fischer 比と有意に相関していたが、%TSF と Fischer 比は相関がなかった。

② Fischer 比と内臓蛋白の相関

Fig. 4 に示すように、内臓蛋白のうち、血清アルブミン ($r=0.511$), プレアルブミン ($r=0.416$), レチノール結合蛋白 ($r=0.381$) はそれぞれ Fischer 比と有意な相関を示していたが、トランスフェリンと Fischer 比

は相関がなかった。

2. 患者群における細胞性免疫能 (Fig. 5)

1) 遅延型皮膚反応

DNCB 反応は 55% で低下していたが、対照群では 8% に低下を認めるのみで、患者群において有意に低下率が高かった ($P < 0.001$)。また、患者群の PPD 反応陽性率は 92% であり、対照群の 100% と両群間に有意差は認めなかった。

2) リンパ球幼若化反応

PHA によるリンパ球幼若化反応は、対照群 50056.8 ± 5576.2 cpm に対し 26581.5 ± 12617.5 cpm, Con A でも、対照群 41253.6 ± 7699.6 cpm に対し $20999.2 \pm$

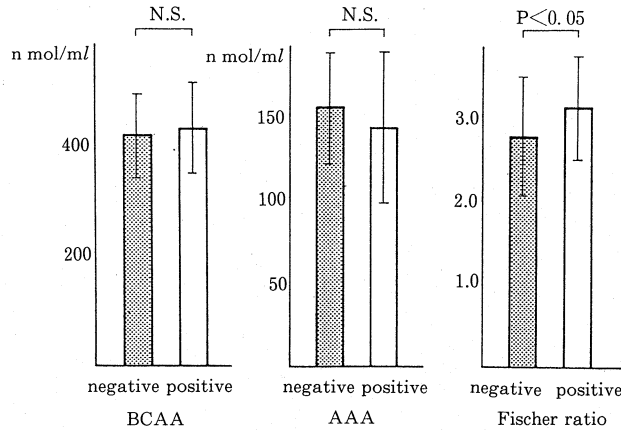


Fig. 7 Correlation of DNCB Reaction and Plasma Amino Acids
 DNCB negative (n=26); (-), (+)
 DNCB positive (n=21); (+), (##), (###)

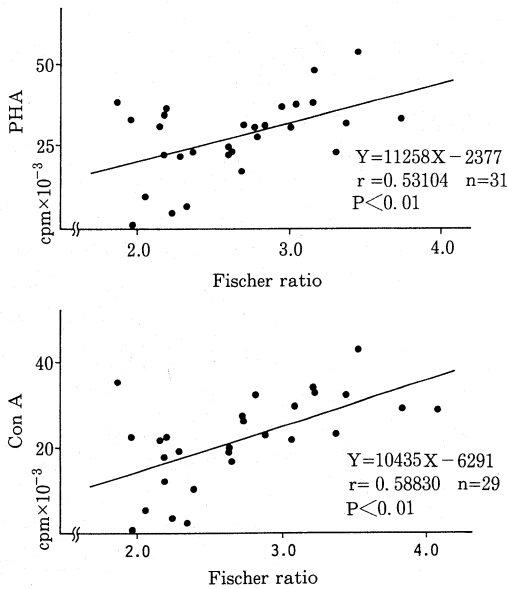


Fig. 8 Correlation of Fischer Ratio and Lymphocyte Transformation to Phytohemagglutinin (PHA) and Concanavalin A (Con A)

10741.1 cpm とどちらも有意に低下していた ($P < 0.01$)。

3) NK 細胞活性

NK 細胞活性は、 $57 \pm 29\%$ であり、対照群 $42 \pm 17\%$ に対し有意に上昇していた ($P < 0.05$)。しかし、測定値は $6 \sim 98\%$ とかなりばらつきがみられた。

3. 栄養学的指標と細胞性免疫能との相関

1) DNCB 反応と内臓蛋白

Fig. 6 に示すように、患者群のなかで、DNCB 反応低下群 (26 例) と正常群 (21 例) について検討した。血清アルブミン ($P < 0.05$)、血清プレアルブミン ($P < 0.05$)、レチノール結合蛋白 ($P < 0.01$) は、すべて DNCB 反応低下群において有意に低下していた。血清トランスフェリンでは有意差を認めなかった。

2) DNCB 反応と血漿遊離アミノ酸

Fig. 7 に示すように、BCAA は DNCB 反応低下群では正常群に比べ減少傾向を示し、一方、AAA は DNCB 反応低下群では増加傾向を示した。その結果、Fischer 比は DNCB 反応低下群において有意に低下していた ($P < 0.05$)。

3) リンパ球幼若化反応と Fischer 比

PHA によるリンパ球幼若化反応は、Fig. 8 に示すように、Fischer 比と有意 ($r = 0.531$) な正の相関を示し、Con A も同様に有意 ($r = 0.588$) な正の相関を示した。

4) NK 細胞活性と内臓蛋白

Fig. 9 に示すように NK 細胞活性は、血清アルブミン ($r = 0.658$)、プレアルブミン ($r = 0.781$)、レチノール結合蛋白 ($r = 0.689$) とそれぞれ有意に相関していたが、トランスフェリンとは相関を認めなかった。

考 察

肺結核症患者に“やせ”の多い事実は古くから知られており、やせの体型と肺結核症の密接な関連が指摘されている。やせ型の人は肥満者に比して肺結核の発病率が $3 \sim 4$ 倍高く肥満度と発病率には負の相関があるという報告もみられる^{1)~3)}。三上⁴⁾らは心労、過労などの生

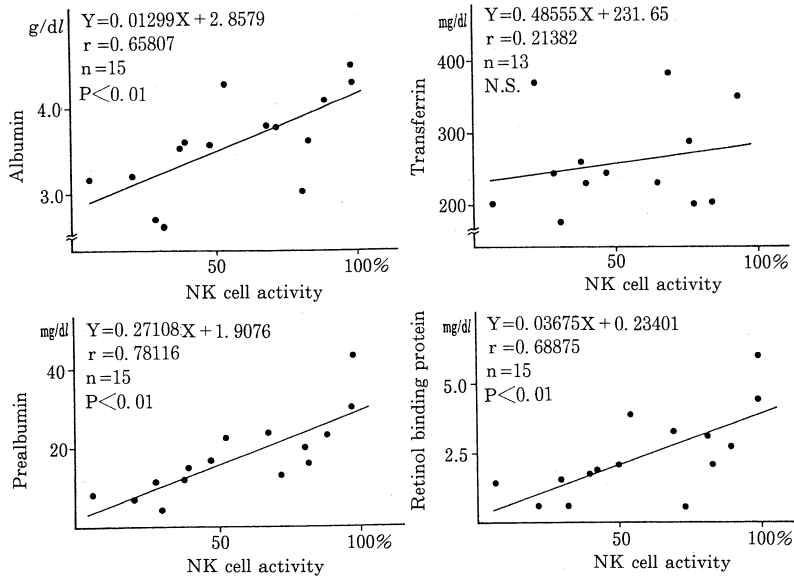


Fig. 9 Correlation of NK cell Activity and Visceral Proteins

活要因とともに“やせ”が既感染発病肺結核の発病要因として重要であることを明らかにした。結核のみならず、他の感染症および疾患においても、低栄養状態は、その罹患率と死亡率を高いものにして¹⁰⁾。したがって、患者の栄養状態を評価し把握することは重要であるが、日常診療においては、患者の客観的栄養評価はほとんどされていなかった。1977年 Blackburn⁹⁾らは、人体構成成分を、体脂肪、骨格筋肉および内臓蛋白の少なくとも3つの compartment に区別し、各 compartment に特有な栄養学的パラメーターを設定し、それらの指標を総合的に評価することを提案した。今回、われわれは活動性肺結核患者について、臨床栄養評価を行い、細胞性免疫能との関連について検討した。

%IBW, %AC, %AMC, %TSF などの身体計測は、すべて有意に低下しており %IBW は中等度以上の低下が73%にみられ、また、骨格筋肉量 (lean body mass) を反映する AMC よりも、体脂肪 (fat mass) を反映する TSF の方が高度に低下していた。

内臓蛋白では、血清アルブミン (Alb) に加え、新たに rapid turnover protein (RTP) である血清トランスフェリン (Tf), プレアルブミン (PA), レチノール結合蛋白 (RBP) を測定した。これらは、血清アルブミンより半減期が短く、より鋭敏な指標として注目されている。Alb は 3.56 ± 0.49 g/dl と有意に低下していたが、軽度～中等度の低下例のみで高度低下例は認めなかった。RTP もすべて有意に低下しており、特に PA, RBP の低下は明らかに高度であり、PA, RBP は本症

における蛋白代謝異常のより鋭敏な指標になりうると考えられる。

血漿遊離アミノ酸分析は1950年代より、蛋白カロリー栄養障害 (protein-calorie malnutrition, PCM), 特に kwashiorkor の小児例で注目され、アミノグラムにある程度一定のパターンが存在すると報告¹¹⁾¹²⁾された。1974年 Fischer¹³⁾らは、肝性脳症患者で分枝鎖アミノ酸 (BCAA) と芳香族アミノ酸 (AAA) のモル比 (Fischer 比) を、アミノ酸インバランスの指標として初めて用いた。異化亢進時に筋蛋白分解により生じた BCAA は肝臓ではほとんど代謝されず、末梢筋組織で直接酸化され、エネルギー源となったり alanine, glutamine などの糖原性アミノ酸の基質となり糖新生に寄与するといわれている。一方、AAA は末梢で利用されないため、その増加は筋蛋白分解の指標になるとされている。近年、武藤¹⁴⁾らは、肝疾患において栄養評価の面から Fischer 比の有用性を示した。われわれの肺結核症患者における血漿アミノ酸パターンについての検討では、BCAA は対照群の91%と減少し、一方、AAA は120%と増加し、Fischer 比は79%と低下していた。Wannemacher¹⁵⁾らは、ラットを用いた実験的感染症での血漿アミノ酸パターンとして、BCAA の減少 (特に valine) および phenylalanine の増加がみられ、これらは筋蛋白の異化亢進に起因すると報告しており、われわれの成績とはほぼ一致している。Fischer 比は身体計測では、%IBW, %AC, %AMC, 内臓蛋白では、Alb, PA, RBP と有意に相関しており、本症患者の栄養評

価の指標として非常に有用であると思われる。

今回の検討は発症後に行っており、肺結核による炎症の結果としての栄養障害も一部評価に含まれていると推測される。しかし少なくとも体重については、発症前でも健常対照より有意に低値であり、発症前にもある程度の栄養障害が存在していたと考えられる。

栄養障害により易感染傾向が生じ、かつそれが重症化することは古くから知られていた。しかし、生体防御機構の低下という観点から栄養障害と免疫能について検討され始めたのは比較的新しい。1972年に Chandra¹⁶⁾ が PCM の小児において、DNCB 反応、PHA によるリンパ球幼若化反応が低下していることを報告し、以後 PCM を認める種々疾患患者において同様の結果が報告されている。このように、PCM にともなう免疫能の変化の中で最も鋭敏かつ重大な影響を受けるのは細胞性免疫能である。三上、前川らは肺結核症において、DNCB 反応と身体計測値、血清アルブミンの相関を報告している。

今回の検討では、DNCB 反応低下群では、血清アルブミンのみならず、プレアルブミン、レチノール結合蛋白も有意に低下しており、内臓蛋白と遅延型皮膚反応との密接な関連を示唆していると考えられた。DNCB 反応低下群では、Fischer 比が有意に低下しており、さらに、PHA、Con A によるリンパ球幼若化反応と Fischer 比は有意に相関していた。これらは、Fischer 比で表現されるアミノ酸インバランスが、リンパ球機能不全と密接に関連していることを示唆しており、興味深い知見と考えられる。

肺結核症における NK 細胞活性は今回の検討では平均値としては高値であり、米田¹⁷⁾ の報告と一致する。さらに、内臓蛋白と有意な相関を示すことが判明し、蛋白代謝と密接に関連することが示唆された。Yoneda¹⁸⁾ らは、慢性・難治性肺結核患者で NK 細胞活性低値群においては、DNCB 反応低下例が多く、しかも予後が悪いと報告している。今回の成績から、低栄養状態の患者が低値群を形成していると考えられ、肺結核症において栄養状態が、その病態および予後を決定する重要な因子であると推測される。

結 語

活動性肺結核症患者 47 例、健常対照 47 例について臨床栄養評価を行い、栄養学的指標と細胞性免疫能との関連について検討した。

1. 栄養学的指標

1) 身体計測では %IBW, %AC, %AMC, %TSF のすべてが有意に低下していた。

2) 内臓蛋白では血清アルブミンと rapid turnover protein である血清トランスフェリン、プレアルブミン、

レチノール結合蛋白はすべて有意に低下していた。

3) 血漿遊離アミノ酸では、分枝鎖アミノ酸 (BCAA) は減少し、芳香族アミノ酸 (AAA) は増加しており、BCAA と AAA のモル比である Fischer 比は有意に低下していた。

4) Fischer 比は身体計測では、%IBW, %AC, %AMC, 内臓蛋白では血清アルブミン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白と有意に正の相関を示した。

2. 細胞性免疫能

1) 遅延型皮膚反応

PPD 反応は有意差を認めなかったが、DNCB 反応は有意に低下していた。

2) リンパ球幼若化反応

PHA, Con A によるリンパ球幼若化反応は両者とも有意に低下していた。

3) NK 細胞活性

NK 細胞活性は有意に上昇していた。

3. 栄養学的指標と細胞性免疫能との相関

1) 患者群において、DNCB 反応低下群では正常群に比し、血清アルブミン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白および Fischer 比は有意に低下していた。

2) PHA, Con A によるリンパ球幼若化反応は、Fischer 比と有意な正の相関を示した。

3) NK 細胞活性は、血清アルブミン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白と有意な正の相関を示した。

以上より、活動性肺結核症患者において Fischer 比に集約される栄養障害 (アミノ酸インバランス) を認め、その栄養障害がリンパ球機能不全と密接に関連することが示唆された。

文 献

- 1) Palmer CE, Jablon S, Edwards PQ: Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin sensitivity and body build. *Am Rev Tubercu.* 1957; 76: 517-539.
- 2) Edwards LB, Livesay VT, Rockville FA, et al.: Height, weight, tuberculous infection and tuberculous disease. *Arch Environ Health.* 1971; 22: 106-112.
- 3) Nakamura K: Relationship between body build and development of pulmonary tuberculosis. *日本公衆衛生雑誌.* 1977; 24: 373-380.
- 4) 三上理一郎, 米田三平, 石橋純子, 他: 結核疫学の諸問題—結核発病の要因, 奈良県新登録患者調査から—, *結核.* 1981; 56: 547-551.
- 5) 石橋純子: 肺結核患者における免疫皮膚反応に関する研究第一報, *結核.* 1982; 57: 585-589.
- 6) 前川純子, 三上理一郎, 吉川雅則, 他: 活動性肺結

- 核患者の栄養評価, 結核. 1986 ; 61 : 379-384.
- 7) 松木 駿 : 肥満の判定基準, 日本医師会雑誌. 1972 ; 68 : 916-919.
 - 8) 金 昌雄, 岡田 正, 井村賢治, 他 : 臨床栄養の進歩, 医学のあゆみ. 1982 ; 20 : 387-395.
 - 9) Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, et al. : Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *J Parent Ent Nutr.* 1977 ; 11-21.
 - 10) Chandra RK : Nutrition, immunity and infection : Present knowledge and future directions. *Lancet.* 1983 ; 26 : 688-691.
 - 11) Arroyave G, Wilson D, Funes C, et al. : The free amino acids in blood plasma of children with kwashiorkor and marasmus. *Am J Clin Nutr.* 1962 ; 11 : 517-524.
 - 12) Holt LM, Snyderman SE, Norton PM, et al. : The plasma aminogram in kwashiorkor. *Lancet.* 1963 ; 28 : 1343-1348.
 - 13) Fischer JE, Yoshimura N, Aguirre A, et al. : Plasma amino acids in patient with hepatic encephalopathy : Effect of amino acid infusions. *Am J Surg.* 1974 ; 127 : 40-47.
 - 14) 武藤泰敏, 吉田 貴, 山藤正広 : 慢性肝不全の栄養治療—分枝鎖アミノ酸補充療法をめぐって—, 日医新報. 1983 ; 3101 : 3-9.
 - 15) Wannemacher RW : Key role of various individual amino acids in host response to infection. *Am J Clin Nutr.* 1977 ; 30 : 1269-1280.
 - 16) Chandra RK : Immunocompetence in under-nutrition. *J Pediatr.* 1972 ; 81 : 1194-1200.
 - 17) 米田尚弘 : 肺結核症におけるNK細胞活性の臨床的・基礎的研究, 奈良医誌. 1981 ; 32 : 478-494.
 - 18) Yoneda T, Mikami R, Sakaguchi Y, et al. : The relationship between natural killer cell activity and delayed-type hypersensitivity reaction to 2,4-dinitrochlorobenzene in the spectrum of chronic intractable pulmonary tuberculosis. *Tubercle.* 1987 ; 68 : 59-64.