

原 著

*Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症患者  
末梢血単球 IL-1 $\beta$ , GM-CSF 産生能の検討

友 田 恒 一 ・ 米 田 尚 弘 ・ 塚 口 勝 彦  
吉 川 雅 則 ・ 徳 山 猛 ・ 夫 彰 啓  
岡 本 行 功 ・ 福 岡 和 也 ・ 山 本 智 生  
仲 谷 宗 裕 ・ 成 田 亘 啓

奈良県立医科大学第2内科

田 坂 博 信

広島大学医学部細菌学教室

受付 平成7年1月17日

受理 平成7年4月7日

STUDIES ON PRODUCTION OF INTERLEUKIN-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) AND GRANULOCYTE.  
MACROPHAGE-COLONY STIMULATING FACTOR (GM-CSF) BY  
PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES FROM PATIENTS WITH  
*MYCOBACTERIUM AVIUM-INTRACELLULARE*  
COMPLEX (MAC) INFECTION

Koichi TOMODA\*, Takahiro YONEDA, Katsuhiko TSUKAGUCHI,  
Masanori YOSHIKAWA, Takeshi TOKUYAMA, Akihiro Fu,  
Yukinori OKAMOTO, Kazuya FUKUOKA,  
Chinaru YAMAMOTO, Munehiro NAKAYA,  
Nobuhiro NARITA and Hiromichi TASAKA

(Received 17 January 1995/Accepted 7 April 1995)

Production of Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) by peripheral blood monocytes (PBMs) from patients with *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) infection was assessed and the relationship with their clinical course was analyzed.

PBMs were obtained from MAC-infected patients in their active stage as well as in the inactive stage and the healthy controls.

Spontaneous release of IL-1 $\beta$  by PBMs from patients in the active stage was higher than those by the cells in the inactive stage or the healthy controls. On the other hand, spontaneous GM-CSF release by PBMs from patients in the active stage was higher than

\*From the Second Department of Internal Medicine of Nara Medical University, 840, shijoucho, kashiharashi, Nara 634 Japan.

the healthy controls. When PBMs were stimulated with MAC-derived purified protein derivatives (PPD-B), increased production of both IL-1 $\beta$  and GM-CSF were obtained for PBMs in their active stage.

While these enhanced production upon stimulation with PPD-B related to the persistent infection with MAC, the increased IL-1 $\beta$  production correlated with the exhausted nutritional state.

Both IL-1 $\beta$  and GM-CSF produced by PBMs seemed to be closely related with the clinical course of human MAC infection.

**Key words :** *Mycobacterium avium*-intracellular complex (MAC), Peripheral blood monocytes, Interleukin-1 $\beta$ , Granulocyte. macrophage-colony stimulating factor, Clinical stage

**キーワード :** *Mycobacterium avium*-intracellular complex (MAC), 末梢血単球, IL-1 $\beta$ , GM-CSF, 臨床活動性

## 緒 言

近年本邦では肺結核症罹患率減少の鈍化がみられる一方、非定型抗酸菌症、特に *Mycobacterium avium*-intracellular complex (MAC) 症の増加が報告されている<sup>1)</sup>。欧米では acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) の日和見感染症の起因菌としても重要視されている。欧米での MAC 感染は HIV 感染後の全身播種型が多数を占めるのに対し、本邦では先行する呼吸器疾患に続発し肺に限局する症例が大半を占める。MAC 症の発症要因として CD4<sup>+</sup> T 細胞の役割が重要とされるが、HIV 感染者では CD4<sup>+</sup> T 細胞減少<sup>2)</sup>、非 HIV 感染者では CD4<sup>+</sup> T 細胞機能低下<sup>3,4)</sup> が問題とされ、分離される MAC の血清型も異なる<sup>5)</sup>。以上のように MAC 感染における HIV 感染患者、非 HIV 感染患者とには明らかな相違が認められるが、MAC と感染した HOST との関係は未だに不明な点も多い。

一般に結核菌などの抗酸菌は生体内に侵入した際にはマクロファージを中心とする細胞系に貪食され、一部細胞内殺菌を受けることが知られている。この際のマクロファージと T リンパ球の細胞相互間の活性化におけるサイトカインの役割は詳細に検討されているが未だ議論が多い<sup>6)-10)</sup>。

interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) は単球/マクロファージを主な産生細胞とするサイトカインで、多機能を有することが報告され<sup>11)</sup>、抗酸菌に対するマクロファージの細胞内殺菌活性に重要な T 細胞の誘導にも関与していること<sup>12)</sup> も知られている。granulocyte. macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) は単球/マクロファージや T 細胞から産生されマクロファージの分化

誘導、活性化だけでなく、MAC に対する細胞内殺菌活性を活性化させること<sup>13)</sup> が報告されている。さらに IL-1 $\beta$ , GM-CSF とともに抗酸菌感染時に重要な肉芽腫形成に関与していること<sup>14,15)</sup> も知られている。以上より IL-1 $\beta$ , GM-CSF とともに MAC 感染と密接な関わりを持つと考えられているが、ヒト MAC 感染に対するその作用は不明な点も多い。その解明を目的として末梢血単球 IL-1 $\beta$ , GM-CSF 産生能を測定しヒト MAC 感染における IL-1 $\beta$ , GM-CSF の疾患活動性と HOST の栄養状態との関係を検討したので報告する。

## 対 象

1985年国立療養所非定型抗酸菌症研究班の診断基準<sup>16)</sup>を満たす MAC 症 22 例を対象とした。抗結核薬を投与しても 3 カ月以上喀痰培養陽性持続例を活動例 (16 例, 63.6 $\pm$ 11.2 歳)、抗結核薬投与で喀痰培養が 3 カ月以上陰性持続例を非活動例 (6 例, 65.3 $\pm$ 17.3 歳)とし、MAC 症と年齢をほぼ合致させた健常者 (11 例, 69.7 $\pm$ 8.5 歳)を対照とした。なお対象 MAC 症全例はすべて抗結核薬投与中であった。

## 方 法

### 1. 末梢血単球の分離

患者と健常者からヘパリン加採血した静脈血に、同量のリン酸緩衝液 (PBS) を加え混和後、Ficoll Hypaque 比重遠心法 (400g, 30 分間) を用いて単核球分画 (mononuclear cell) を分離、PBS で 3 回洗浄後、10% fetal calf serum (FCS) (Sigma 社) を加えた RPMI 1640 培養液 (GIBCO 社) に浮遊させた。あらかじめ FCS をコーティングしたプラスチックペトリ

デッシュ (CORNING 社 25020) を用いて細胞浮遊液を  $37^{\circ}\text{C}$  5%  $\text{CO}_2$  下で 1 時間静置培養した。培養後 PBS にて 3 回洗浄して非付着細胞を十分に除去した。0.2% ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA), 0.5% FCS を添加した PBS を 5 ml 加え  $4^{\circ}\text{C}$ , 15 分間静置しビベティング操作にて付着細胞を回収した。PBS で十分洗浄した後に 10% FCS を加えた RPMI 1640 培養液で  $5 \times 10^5/\text{ml}$  に調整し単球分画 (monocyte) とした。なお回収細胞の 97% 以上がペルオキシターゼ染色陽性で、ラテックス粒子貪食能を示した。さらに trypan blue exclusion test で確認した単球分画の cell viability は平均 95% 以上であった。

#### 2. 培養上清の回収と添加抗原

$5 \times 10^5/\text{ml}$  に調整した単球浮遊液  $100\mu\text{l}$  を 96 穴平底プレート (CORNING 社 2486) に分注し培養した。田坂<sup>17)</sup>が *M. intracellulare* から作製した purified protein derivative B (PPD-B) 抗原を刺激抗原として使用した。PPD-B を  $20\text{ ng/ml}$  の濃度に培養液で調整し添加または非添加の後、24 時間培養して上清を回収、測定まで  $-80^{\circ}\text{C}$  に保存した。これらの上清中の IL- $1\beta$ , GM-CSF 活性をそれぞれの産生能とした。

#### 3. IL- $1\beta$ , GM-CSF 活性の測定

いずれも MEDGENIX 社製の enzyme immuno-sorbent assay (ELISA) 測定キットを使用して測定した。ヒト IL- $1\beta$  モノクローナル抗体が固着化してある 96 穴マイクロタイタープレートに各種サンプル, horseradish peroxidase (HRP) 標識抗ヒト IL- $1\beta$  モノクローナル抗体を順次反応させこの過程で形成された複合体中の酵素活性を測定することで IL- $1\beta$  活性を

測定した。GM-CSF 活性も同様の測定方法であった。なおこれらの測定キットの測定限界はいずれも  $6.3\text{ pg/ml}$  であった。

#### 4. 臨床像の指標

1) 活動例培養排菌持続期間: 検討施行時まで連続して喀痰培養検査で抗酸菌が検出された期間とした。

2) 栄養状態の指標: われわれは<sup>18)19)</sup> 各種栄養状態の指標のうち血漿アミノ酸バランスの指標である Fischer 比 (分枝鎖アミノ酸 (BCAA)/芳香族アミノ酸 (AAA)) が抗酸菌症における HOST の栄養障害の重要な指標であることを報告している。そこで MAC 症での栄養障害の指標としてこの Fischer 比を用いた。測定法は吉川ら<sup>19)</sup>の方法に準じて行った。

#### 5. 統計学的処理

測定値は平均  $\pm$  標準偏差で示し、統計学的検討には Student *t* 検定を用い、危険率両側 5% で有意とした。また相関性の検定には linear regression analysis を用いた。

## 結 果

### I. 抗原非刺激時

#### 1) IL- $1\beta$ 産生能の比較 (Fig. 1)

活動例 ( $741 \pm 473\text{ pg/ml}$ ) が最も亢進し、健常者 ( $81 \pm 70\text{ pg/ml}$ ), 非活動例 ( $103 \pm 33\text{ pg/ml}$ ) と比して有意に高値であった ( $p < 0.01$ )。

#### 2) GM-CSF 産生能の比較 (Fig. 2)

健常者 ( $47 \pm 7\text{ pg/ml}$ ) に比して活動例 ( $77 \pm 51\text{ pg/ml}$ ) は有意に産生亢進が認められ ( $p < 0.05$ ), 非活動例 ( $84 \pm 65\text{ pg/ml}$ ) も高値の傾向にあった。

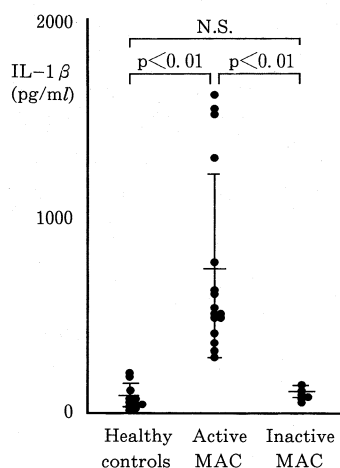


Fig. 1 Spontaneous IL- $1\beta$  production by PBMs

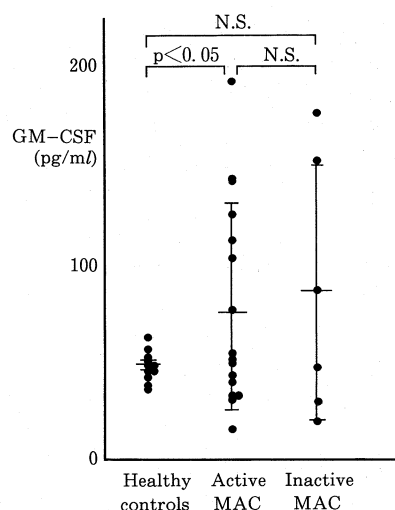


Fig. 2 Spontaneous GM-CSF production by PBMs

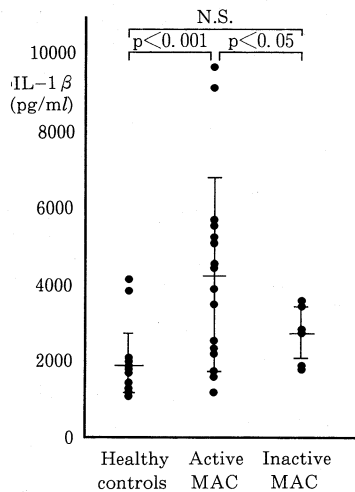


Fig. 3 Production of IL-1 $\beta$  by PBMs stimulated with PPD-B

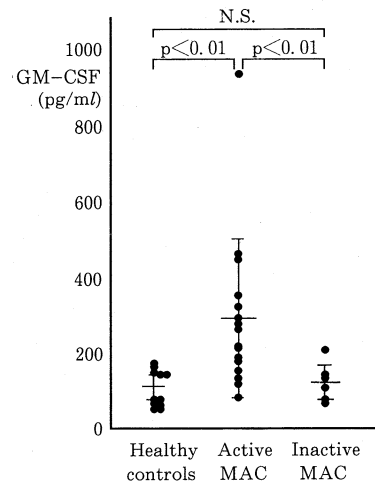


Fig. 4 Production of GM-CSF by PBMs stimulated with PPD-B

## II. PPD-B 抗原刺激時

### 1) IL-1 $\beta$ 産生能の比較 (Fig. 3)

活動例 ( $4,292 \pm 2,455$  pg/ml) が最も亢進し、健康者 ( $1,907 \pm 816$  pg/ml)、非活動例 ( $2,752 \pm 711$  pg/ml) に比して有意に亢進していた ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )。

### 2) GM-CSF 産生能の比較 (Fig. 4)

活動例 ( $293 \pm 217$  pg/ml) が最も亢進し、健康者 ( $108 \pm 44$  pg/ml)、非活動例 ( $126 \pm 48$  pg/ml) に比して有意に亢進していた ( $p < 0.01$ )。なお著明に亢進している 1 例を除いても活動例 ( $246 \pm 114$  pg/ml) は健康者、非活動例に比して有意に亢進していた ( $p < 0.01$ )。

## III. 活動例の排菌期間と PPD-B 刺激下での IL-1 $\beta$ , GM-CSF 産生能との関係

活動例の抗原刺激下における各サイトカイン産生能は、対照群や非活動期群とはほぼ同程度の産生能しかない症例が存在していた (Fig. 3, 4)。そこで対照群および非活動期のなかで認められた最も高い産生能より低い産生しか認められない群 (Normo-production group) と、それ以上の産生が認められた群 (Enhanced production group) に分け排菌期間との関連を検討した (Fig. 5) ところ、IL-1 $\beta$ , GM-CSF いずれも産生能亢進が認められる症例は排菌期間が 2 年を越える症例が大半をしめた。

そこで次に排菌期間 2 年未満 (7 例) と 2 年以上 (9 例) との 2 群に分け比較検討した。IL-1 $\beta$  産生能は排菌期間 2 年未満例 ( $2,410 \pm 1,007$  pg/ml) では健康者 ( $1,907 \pm 816$  pg/ml) と差はなく、排菌期間 2 年以上の

症例 ( $5,755 \pm 2,243$  pg/ml) では健康者や排菌期間 2 年未満例に比べ各々有意に亢進が認められた ( $p < 0.01$ ) (Fig. 6)。GM-CSF 産生能も IL-1 $\beta$  産生能と同様に、排菌期間 2 年未満例 ( $169 \pm 79$  pg/ml) では健康者 ( $108 \pm 44$  pg/ml) と差はなく、排菌期間 2 年以上の症例 ( $390 \pm 243$  pg/ml) では健康者や排菌期間 2 年未満例に比して各々有意に亢進していた ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ) (Fig. 7)。なお著明に亢進している 1 例を除いても排菌期間 2 年以上の症例 ( $314 \pm 96$  pg/ml) は排菌期間 2 年未満の症例や健康者に比して各々有意に亢進していた ( $p < 0.01$ )。

## IV. 活動例の Fischer 比と PPD-B 刺激下 IL-1 $\beta$ , GM-CSF 産生能との関係

IL-1 $\beta$  産生能と Fischer 比とは有意に負の相関がみられ ( $p < 0.05$ ,  $r = -0.63$ ) (Fig. 8), 活動例では IL-1 $\beta$  産生が亢進している症例では栄養障害が高度であることが認められた。しかし GM-CSF 産生能と Fischer 比は有意な相関は認められなかった (Fig. 9)。

## 考 察

結核菌をはじめとする抗酸菌は生体内に侵入した際まずマクロファージを中心とした細胞内殺菌を受ける。この殺菌活性をはじめ抗酸菌に対する生体防御にはさまざまなサイトカインが重要な役割を果たしている。本研究では非定型抗酸菌症のなかで代表的な MAC 症の活動期、非活動期患者の末梢血単球の IL-1 $\beta$ , GM-CSF 産生能を測定し臨床像との関連を中心にヒト MAC 感染症での役割を検討した。

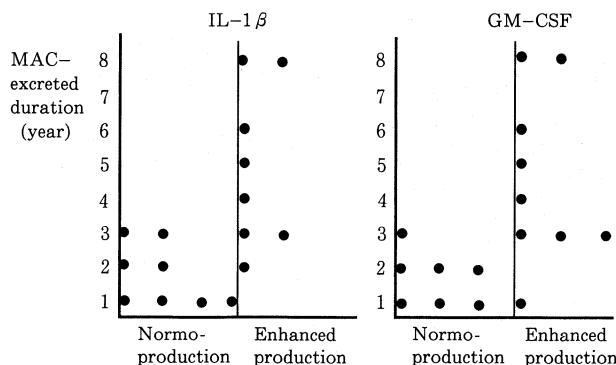


Fig. 5 Correlation between MAC excreted duration and the production of these cytokines by PPD-B-stimulated PBMs

まず IL-1 $\beta$  産生能は抗原非刺激時と抗原刺激下とで排菌持続例に亢進が認められた。この排菌持続例で抗原刺激下の IL-1 $\beta$  産生能は排菌持続期間2年未満では正常者の産生能とほぼ等しかったが、排菌期間2年以上の長期排菌例では IL-1 $\beta$  産生能の著明な亢進が認められた。さらに MAC 症の栄養障害の指標となる Fischer 比と排菌持続例の抗原刺激下 IL-1 $\beta$  産生能とは負の相関が認められた。すなわち IL-1 $\beta$  産生亢進が高度な症例では栄養障害がより高度であると考えられた。

IL-1 $\beta$  は抗酸菌感染初期にマクロファージから産生

され T 細胞誘導に重要な役割を果たすことが知られている。しかしヒト細胞を用いた *in vitro* でのマクロファージ/単球における MAC の細胞内殺菌活性に対し直接的には殺菌活性を亢進せず、過剰な IL-1 $\beta$  はかえって殺菌作用を抑制し MAC 細胞内増殖を促進させること<sup>20)</sup>が知られている。さらに過剰な IL-1 $\beta$  産生は肺結核患者の栄養障害<sup>21)</sup>や、敗血症時の組織障害<sup>22)</sup>を引き起こすことも報告されている。本研究の結果からは IL-1 $\beta$  は MAC 感染初期に MAC 殺菌活性亢進のため誘導されるが、感染が持続すると IL-1 $\beta$  が生理的濃度を超え

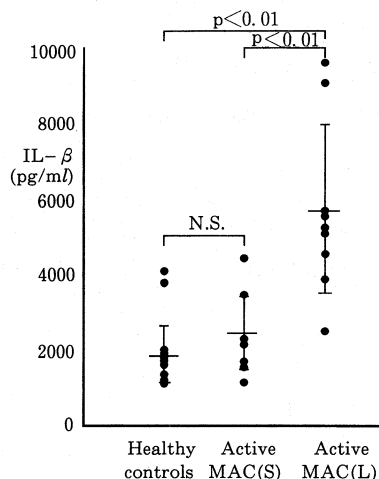


Fig. 6 Production of IL-1 $\beta$  by PPD-B-stimulated PBMs isolated from the patients who were MAC-positive in the sputum examination for within 2 years (S), or for over 2 years (L)

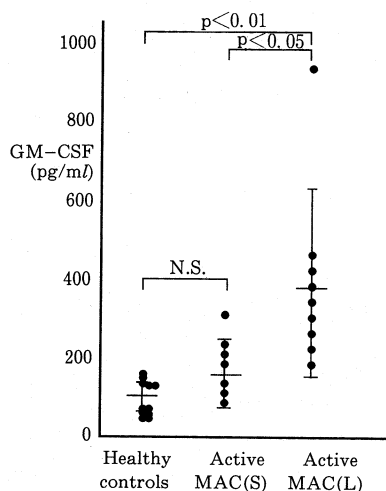


Fig. 7 Production of GM-CSF by PPD-B-stimulated PBMs isolated from the patients who were MAC-positive in the sputum examination for within 2 years (S), or for over 2 years (L)

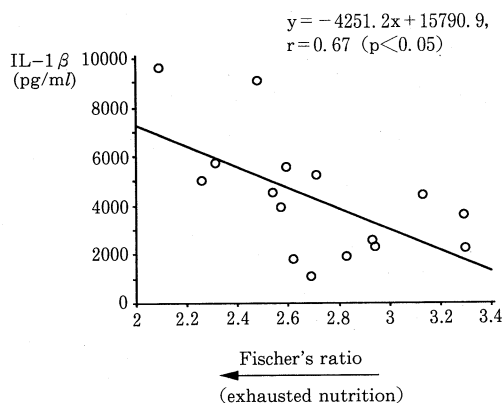


Fig. 8 Correlation between IL-1 $\beta$  production by PBMs stimulated by PPD-B and Fischer's ratio in active stage

て産生され、過剰な IL-1 $\beta$  が栄養状態の悪化など生体防御機能への悪影響を招き、MAC 病態の持続さらには悪化を助長している可能性が考えられる。

GM-CSF 産生能は抗原非刺激下/刺激下いずれも活動例に産生亢進が認められ、特に抗原刺激下では非活動例、健常者に比べ産生能は有意に亢進していた。さらに排菌期間が長期の症例ほど産生能の亢進が認められたものの、栄養障害と有意な相関は認められなかった。GM-CSF はマクロファージの誘導、貪食作用促進を来することが知られ、MAC に対する細胞内殺菌活性を亢進させること、さらに抗酸菌感染に重要な肉芽腫の形成に関与していることも知られている<sup>15)</sup>。本研究における抗原刺激下 GM-CSF 産生能の結果からは、MAC 感染によって GM-CSF 産生が誘導され宿主の栄養状態の変動とは関係なく MAC 感染病態、特に活動性と関連していることが示唆された。

抗原刺激下の両サイトカインは排菌期間が2年未満では正常者とはほぼ等しく2年を越えると著明な亢進が認められた。MAC 感染は経気道的に集落を形成し進展することが知られている。さらに多剤耐性であることや HOST の様々な防御機構の低下により難治化し、いわゆる慢性気道感染の形態を呈することが多い。一般に慢性気管支炎の定義には2年が目安とされており、本研究でのサイトカイン産生の分岐点と一致しているのは興味深い。検討したいずれのサイトカインも炎症惹起に関連することも知られている<sup>11)23)</sup>。MAC 感染が慢性化に移行する過程で、IL-1 $\beta$ 、GM-CSF の過剰産生を招き、これらの過剰産生が MAC 感染の慢性化に重要な役割をはたしている可能性が考えられる。

本研究では MAC 症患者の末梢血単球の IL-1 $\beta$ 、

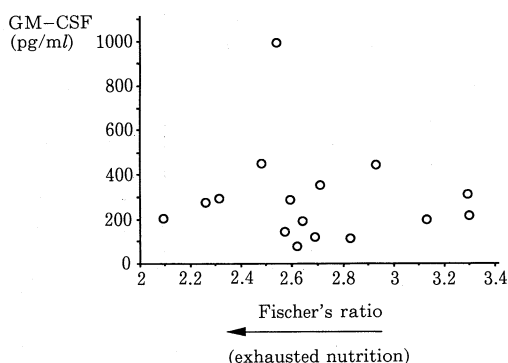


Fig. 9 Correlation between GM-CSF production by PBMs stimulated by PPD-B and Fischer's ratio in active MAC stage

GM-CSF 産生能を MAC 由来の PPD 抗原 (PPD-B) 刺激/非刺激下で測定し、その活動性との関連を検討した。MAC 感染活動期において抗原非刺激、刺激下でいずれも IL-1 $\beta$ 、GM-CSF 産生の亢進を認め、抗原刺激下での IL-1 $\beta$  および GM-CSF 産生の亢進は排菌期間が長期な症例ほど著明に認められた。特に活動期患者の抗原刺激下での IL-1 $\beta$  産生亢進が高度なほど栄養障害が高度であった。さらに非活動期には IL-1 $\beta$ 、GM-CSF 産生の亢進の改善傾向が認められ MAC 非活動型への変化と密接な関連があるものと考えられた。末梢血単球における IL-1 $\beta$ 、GM-CSF 産生能は MAC 感染の臨床活動性と深い関わりがあると考えられた。

## 謝 辞

当研究に対し御協力頂きました国立療養所西奈良病院 院長 宮崎隆治先生および星ヶ丘厚生年金病院 北村和道先生に深謝します。また貴重な御助言を頂きました奈良県立医科大学細菌学教室助教授 喜多英二先生に深謝します。

なお本論文の要旨の一部は第 69 回結核病学会総会 (1994 年、長崎) にて発表した。

## 文 献

- 1) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班：国療非定型抗酸菌症共同研究班 1986 年報告，結核，1988；63：493-499.
- 2) Jacobson MA, Hopewell PC, Yajko DM, et al. : Natural history of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS.

- J Infect Dis. 1991 ; 164 : 994-998.
- 3) Tsuyuguchi I, Shiratsuchi H, Okuda Y, et al. : Analysis of *in vitro* T cell responsiveness in nontuberculous mycobacterial infection. Chest. 1988 ; 94 : 822-829.
  - 4) 友田恒一, 米田尚弘, 塚口勝彦, 他 : *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症患者におけるリンパ球の各種 PPD 抗原に対する反応性について—IFN $\gamma$  産生能を指標として—. 結核. 1994 ; 69 : 361-365.
  - 5) Guthertz LS, Damsker B, Bottone EJ, et al. : *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* infections in patients with and without AIDS. J Infect Dis. 1989 ; 160 : 1037-1041.
  - 6) Denis M. : Growth of *Mycobacterium avium* in human monocytes : identification of cytokines which reduce and enhance intracellular microbial growth. Eur J Immunol. 1991 ; 21 : 391-395.
  - 7) Shiratsuchi H, Johnson JL, Ellner JJ : Bidirectional effects of cytokines on the growth of *Mycobacterium avium* within human monocytes. J Immunol. 1991 ; 146 : 3165-3170.
  - 8) Yoneda T, Toossi Z, Ellner JJ, et al. : Effect of panel of cytokines on intracellular killing of *Mycobacterium tuberculosis* within human monocytes. Am J Respir Crit Care Med. 1994 ; 149 : A873.
  - 9) 鈴木克洋, 山本 啓, 弓場吉哲, 他 : ヒト肺胞マクロファージの *M. avium* Complex 増殖抑制作用に及ぼす各種サイトカインの影響. 結核. 1992 ; 67 : 63-69.
  - 10) 富岡治明, 斎藤 肇 : 非結核性抗酸菌症の発症要因に関する基礎研究. 日本細菌学雑誌. 1991 ; 46 : 827-837.
  - 11) Dinarello CA : Interleukin-1 and Interleukin-1 antagonism. Blood. 1991 ; 77 : 1627-1652.
  - 12) Kaufman SHE : *In vitro* analysis of the cellular mechanisms involved in immunity to tuberculosis. Rev Infect Dis. 1989 ; S448-S454.
  - 13) Denis M : Tumor necrosis factor and granulocyte macrophage-colony stimulating factor stimulate human macrophages to restrict growth of virulent *Mycobacterium avium* and kill avirulent *M. avium* : killing effector mechanisms depends on the generation of reactive nitrogen intermediates. J Leukocyte Biol. 1991 ; 49 : 380-387.
  - 14) Chensue SW, Otterness IG, Higashi GL, et al. : Monokine production by hypersensitivity and foreign body type granuloma macrophages. evidence for sequential production of IL-1 and tumor necrosis factor. J Immunol. 1989 ; 142 : 1281-1286.
  - 15) 赤川清子 : ヒトマクロファージの分化とサイトカイン. 結核. 1994 ; 69 : 629-632.
  - 16) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 : 非定型抗酸菌症(肺感染症)の診断基準. 結核. 1985 ; 60 : 51.
  - 17) 田坂博信 : PPD-B による皮内反応. 結核. 1993 ; 68 : 47-50.
  - 18) 友田恒一, 米田尚弘, 塚口勝彦, 他 : 一次感染型および二次感染型非定型抗酸菌症の病態について. 結核. 1993 ; 68 : 559-564.
  - 19) 吉川雅則, 米田尚弘, 友田恒一, 他 : 肺結核症における栄養障害と細胞性免疫能の関連. 結核. 1994 ; 69 : 307-316.
  - 20) Fujiwara H, Ohnishi K, Tsuyuguchi I, et al. : Increased interleukin-1 production and monocyte suppression cell activity associated with human tuberculosis. Bulletin of IUAT Lung Dis. 1988 ; 62 : 16.
  - 21) 塚口勝彦, 米田尚弘, 吉川雅則, 他 : 活動性肺結核患者における末梢血単球 IL-1 および TNF 産生能と栄養障害との関連性. 結核. 1991 ; 66 : 477-484.
  - 22) Wagge A, Halstensen A, Espevik T : Association between tumor necrosis factor serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. Lancet. 1987 ; 1 : 355-357.
  - 23) Agostini C, Trentin L, Zambello R, et al. : Release of GM-CSF by alveolar macrophages in the lung of HIV-1 infected patients. A mechanism accounting for macrophage and neutrophil accumulation. J Immunol. 1992 ; 149 : 3379-3385.