

肺結核症患者におけるサイトカイン産生能に関する研究

第2報 末梢血単核球サイトカイン産生能の検討

奈良県立医科大学第二内科学教室

仲谷宗裕

STUDY ON CYTOKINE PRODUCTION OF PATIENTS
WITH PULMONARY TUBERCULOSIS
2. INVESTIGATION ON PRODUCTION OF CYTOKINES
BY PERIPHERAL MONONUCLEAR CELLS FROM PATIENTS
WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

MUNEHIRO NAKAYA

The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received October 21, 1996

Abstract: Interferon- γ (IFN- γ) and interleukin-10(IL-10)-producing ability of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) obtained from patients with active pulmonary tuberculosis(N=17) and healthy controls(N=14) were assessed upon stimulation with purified protein derivatives(PPD).

Blood was extracted on two occasions from each patient with active pulmonary tuberculosis without any underlying diseases; before the initiation of anti-tuberculous chemotherapy and 2 months later from the negative conversion of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum culture.

Adherent cells and non-adherent cells were prepared from PBMC. IFN- γ and IL-10 level were measured by ELISA in culture supernatants of adherent cells and non-adherent cells stimulated with PPD.

Non-adherent cells obtained on admission produced IFN- γ significantly higher than did the cells of healthy controls ($P < 0.001$). Elevated production of IFN- γ by non-adherent cells obtained on admission was reduced after anti-tuberculous treatment ($P < 0.03$). IL-10 production by non-adherent cells of the patients was lower than that by the cells of healthy controls, although the difference was not statistically significant.

IL-10 production by non-adherent cells obtained on admission was significantly correlated with the duration of culture positive in the sputum ($P > 0.05$).

IL-10 level produced by adherent cells from nutritionally normal patients was significantly higher than that of healthy controls ($P < 0.05$), and elevated IL-10 level was significantly reduced after therapy ($P < 0.05$).

In the normonourished patients, the duration of culture positive in the sputum of patients with higher level of IL-10 of non-adherent cells(N=5) was significantly longer than that of patients with reduced IL-10 levels after therapy.

These results suggests that IL-10 produced by monocytes may diminish the TH1

responses of patients with pulmonary tuberculosis.

Index Terms

pulmonary tuberculosis, interleukin-10(IL-10), interferon- γ (IFN- γ)

緒 言 方 法

近年、後天性免疫不全症候群(以下、AIDS)の蔓延に伴い、AIDSに合併した肺結核症が増加し、米国では、1983年まで順調に減少していた結核罹患率が1984年以降増加に転じ、大きな社会問題となっている¹⁾。AIDSの免疫不全はhuman immunodeficiency virus(以下、HIV)が、単球/マクロファージとCD4陽性Tリンパ球とに感染、破壊して細胞性免疫能が障害されて生じるが、AIDS合併結核症はCD4陽性T細胞数によりその病像が異なるとされている²⁾。

またHIVが関与しない結核患者でも、細胞性免疫能低下や液性免疫能亢進など、さまざまな免疫異常²⁻¹⁷⁾が報告され、臨床像の多様性ととの関連が指摘されている。以上のように結核症の病像は宿主側の免疫状態により様々な様相を呈することが知られており、結核症の発症や経過と免疫異常との関連が注目されている。

近年、マウスにおいてはサイトカイン産生レパトアーの異なるTH1細胞とTH2細胞とが存在し、両者の相互作用により免疫状態が決定されるとするTH-1/TH-2仮説が提唱されている¹⁸⁾。ヒト免疫系でも同様の概念が受け入れられつつあり、Yamamuraら¹⁹⁾は、類ではTH1とTH2とのいずれかの優位性が病型を決定している可能性を示しているが、ヒトの肺結核での末梢血リンパ球と単球との治療経過中のサイトカイン産生レパトアーに言及した報告はない。今回著者は肺結核患者で、治療前後の末梢血単核球(PBMC)をプラスチックディッシュ付着法で2種の分画に分け、各分画をpurified protein derivative(以下、PPD)で刺激、interferon- γ (以下、IFN- γ)とinterleukin-10(以下、IL-10)産生能とを測定し、治療経過中のサイトカイン産生レパトアーを中心に肺結核患者の免疫状態を検討したので報告する。

対 象

1994年3月から1995年3月の間に当科と関連病院とに入院し、喀痰から薬剤耐性を認めない結核菌を分離同定し、全身的基礎疾患を認めない未治療活動性肺結核患者17例(男10例、女7例、年齢 59.5 ± 19.3 歳)を患者群、ツベルクリン反応(以下、ツ反)陽性の健康成人14例(男9例、女5例、年齢 32.9 ± 9.6 歳)を対照群とした。

1) 末梢血の採取時期

患者末梢血を治療開始前と培養で排菌陰性化確認から2カ月後との2回採取した。

2) 単核球非付着分画の採取

ヘパリン加採血静脈血に、同量のリン酸緩衝生理食塩水(PBS, pH 7.4)を加え混和後、Ficoll-Hypaque比重遠心法(400 g, 30分間)で単核球(peripheral blood mononuclear cell, 以下、PBMC)分画を採取し、PBSで3回洗浄後、10% fetal calf serum(以下、FCS)(GIBCO, Grand Island, N. Y. UK)を加えたRPMI 1640培養液(GIBCO)に浮遊させ、FCSでコーティングしたプラスチックベトリディッシュ(CORNING社25020, N. Y., UK)に撒き、37°C、5% CO₂下で1時間静置培養、非付着細胞を回収しPBSで3回洗浄後、10% FCS加RPMI 1640培養液で 10^7 /mlに調製し非付着細胞分画とした。なお、この操作で得られた非付着細胞分画はFITC標識抗CD14抗体による蛍光抗体染色法で、平均3-5%の単球が含まれることを確認した。

3) PBMC付着分画の回収

PBMCが付着したプラスチックディッシュを37°Cに加温したRPMI 1640で3回洗浄し、残存非付着細胞を除去後、0.2% EDTA加PBSを加え、4°Cで15分間静置し付着細胞をディッシュより分離させ、さらに残存付着細胞をセルスクレーパー(住友ベークライト、MS-93170, 東京)で剝離回収し、PBSで3回洗浄後、10% FCS加RPMI 1640培養液で 5.0×10^5 /mlに調整し付着細胞分画とした。付着細胞の90%以上はFITC標識抗CD14抗体による蛍光抗体染色陽性であった。

4) 培養上清の回収

非付着細胞(10^7 /ml)、付着細胞(5.0×10^5 /ml)、それぞれ100 μ lずつ96穴平底プレート(Prod. no. 3860-096, IWAKI, Tokyo)の各ウェルに分注し、PPD(M. tuberculosis由来、日本BCG、東京)を最終濃度10 μ g/mlとなるように、また対照として同液量のPBSを添加し、Tsuyuguchiら²⁰⁾の方法で37°C、5% CO₂下で24時間培養後に上清を回収し、測定まで-80°Cで保存した。

4) INF- γ とIL-10産生能との測定

上清中のIFN- γ 、IL-10濃度をELISA法で測定し、

PPD 刺激細胞の IFN- γ , IL-10 産生能とした。

IFN- γ の測定は, MEDGENIX 社(Fleurus, Belgium.), IL-10 の測定は Biosource 社(California, USA.)製の ELISA キットを使用した. 各キットの測定限界は, それぞれ 0.1 U/ml, 5 pg/ml であった.

5) 各種臨床所見との比較

患者群の非付着細胞 IFN- γ , IL-10 産生能, および付着細胞 IL-10 産生能と, 患者群の年齢(歳), %標準体重(以下 % IBW,), 白血球(/ μ l), リンパ球(/ μ l), 単球(/ μ l)などの末梢血検査, 血清総蛋白(g/dl), 血清アルブミン(g/dl), 血清コリンエステラーゼ(IU/l)などの生化学的検査, CRP(mg/ml)などの血清学的検査, およびツ反発赤の長径(mm), phytohemagglutinin (PHA), concanavalin(ConA)によるリンパ球幼若化反応, 2,4-dinitrochlorbenzene(DNCB)による遅延型皮膚反応の陽性率などの細胞性免疫能の指標, 喀痰中の結核菌の排菌量, 排菌期間, 胸部X線所見などの臨床所見との関連について検討した.

5) 栄養状態との比較

栄養障害は結核発症の重要な危険因子であり^{21,22)}細胞性免疫能への関連も認められており^{7,23)}, サイトカイン産

生能にも何らかの影響があると考えられた. そこで患者群を血清アルブミン値 3.5 g/dl 以上の栄養正常患者群 10 例と, 3.5 g/dl 未満の栄養不良患者群 7 例とに分け, 各群の非付着細胞の IFN- γ , IL-10 産生能および付着細胞の IL-10 産生能を比較した.

7) 本研究の統計学的検討には Student の t 検定を用い, 危険率両側 5%を有意とし, 測定値は平均±標準偏差で示した.

結 果

1) 非付着細胞の IFN- γ 産生能

治療前, 患者群非付着細胞 IFN- γ 産生能は 647.3±862.4 IU/ml で対照群 IFN- γ 産生能の 45.2±49.4 IU/ml と比べ著明に亢進していた(P<0.03). 排菌陰性化後の IFN- γ 産生能は 185.1±200.7 IU/ml で, 治療前より有意に減少していたが(P<0.05), 対照群よりは有意に高値であった(P<0.05)(Fig. 1).

2) 非付着細胞の IL-10 産生能

治療前, 患者群非付着細胞の IL-10 産生能は 894.6±546.1 pg/ml, 対照群の IL-10 産生能は 1261.9±838.4 pg/ml で有意差はなかった. 排菌陰性化後の IL-10 産

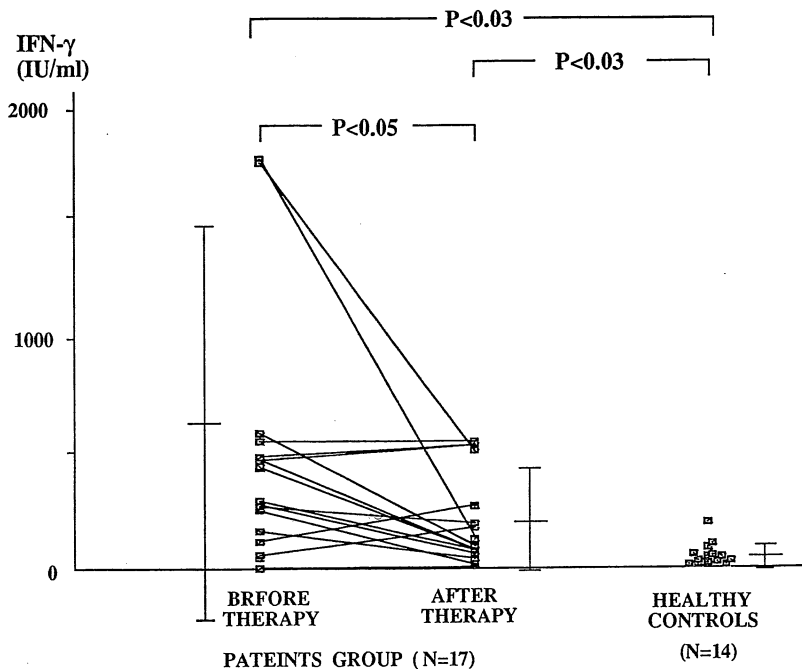


Fig. 1. IFN- γ concentrations of non-adherent cells upon stimulation with PPD of patients (before and after anti-tuberculous therapy) and of healthy controls.

生能は 741.2 ± 362.3 pg/ml で、治療前と比較して明かな変化は認めなかった。(Fig. 2)

3) 付着細胞の IFN- γ 産生能

患者群, 対照群とも全例で付着細胞培養上清中の IFN- γ 濃度は使用した ELISA キットの測定限界未満であった。

4) 付着細胞の IL-10 産生能

治療前の患者群付着細胞の IL-10 産生能は $129.4 \pm$

161.1 pg/ml, 対照群の IL-10 産生能は 62.1 ± 74.3 pg/ml と有意差はなかった。排菌陰性化後の IL-10 産生能は 99.7 ± 181.1 pg/ml で、治療前と明かな変化は認めなかった。(Fig. 3)

5) 各種臨床所見との比較

患者非付着細胞の IL-10 産生能と排菌期間との間には有意な負の相関が見られたが(Fig. 4, $P < 0.05$), 他の所見との間には有意な相関は認めなかった。

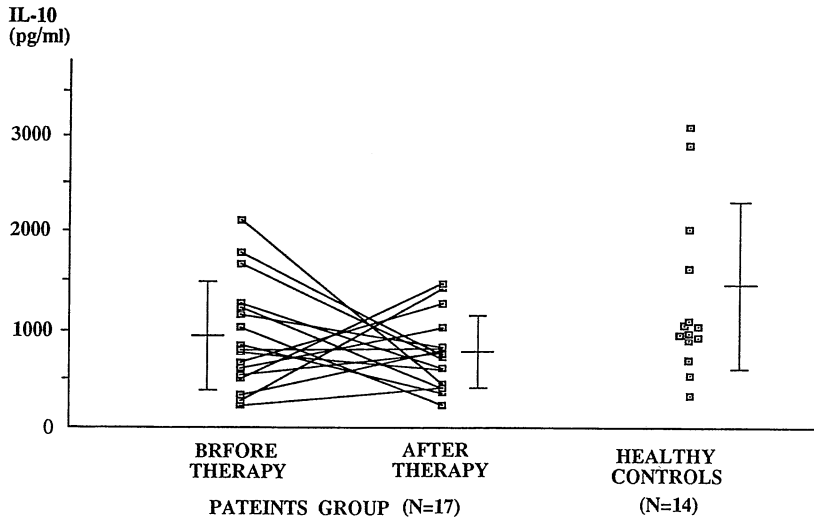


Fig. 2. IL-10 concentrations of non-adherent cells upon stimulation with PPD of patients (before and after anti-tuberculous therapy), and of healthy controls.

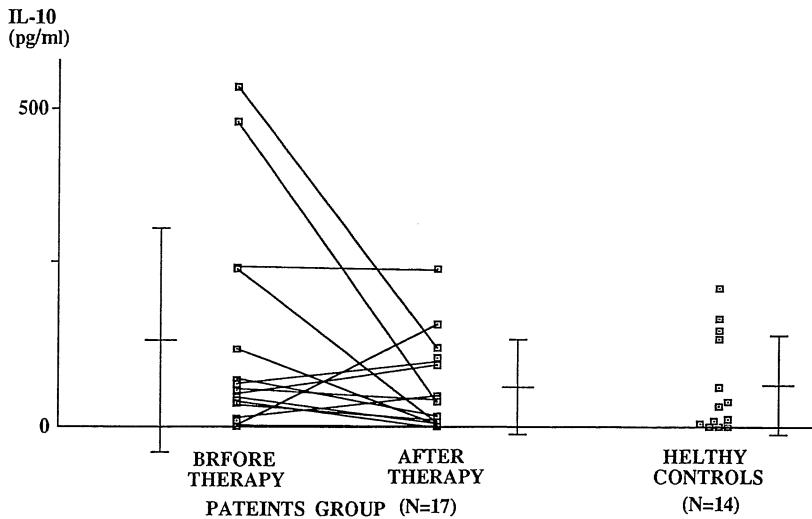


Fig. 3. The IL-10 concentrations of adherent cells upon stimulation with PPD of patients (before and after anti-tuberculous therapy), and of healthy controls.

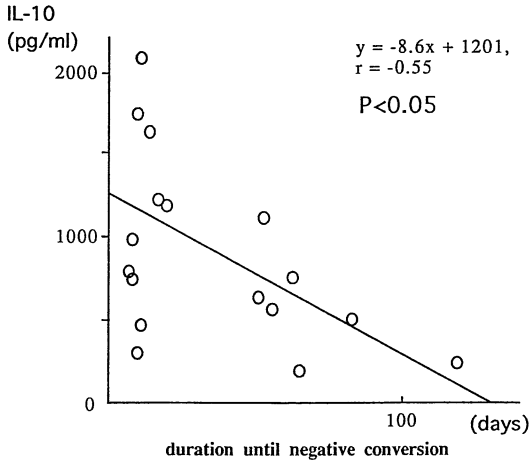


Fig. 4. The correlation between the concentrations of IL-10 produced by non-adherent cells and duration of positive culture of *M. tuberculosis*.

6) 栄養状態との比較

非付着細胞の IFN- γ 産生能は栄養正常患者群で 882.8 ± 423.9 IU/ml, 栄養不良患者群で 911.4 ± 724.7 IU/ml, IL-10 産生能は栄養正常患者群で 508.8 ± 471.0 pg/ml, 栄養不良患者群で 845.3 ± 1254.1 pg/ml であった。付着細胞の IL-10 産生能は栄養正常患者群で 174.8 ± 64.5 pg/ml, 栄養不良患者群で 64.5 ± 56.7 pg/ml であった。両群間のサイトカイン産生能に有意差はみられないが, 付着細胞の IL-10 産生能は栄養正常患者群でやや高い傾向であった。(Fig. 5)

7) 栄養正常患者群と対照群とのサイトカイン産生能の比較

先述のように栄養状態によってサイトカイン産生能に差がみられる傾向があったため, 栄養正常患者群と対照群とのサイトカイン産生能を比較した。

非付着細胞の IFN- γ 産生能は患者群と対照群との比較と同様, 栄養正常患者群で 508.8 ± 471.0 IU/ml で対照群より有意に高値であった ($P < 0.001$).

IL-10 産生能は非付着細胞では両群間に有意差はみられないが, 付着細胞では栄養正常患者群で 174.8 ± 196.0 pg/ml と, 対照群の IL-10 産生能 62.1 ± 74.3 pg/ml より有意に高値で ($P < 0.05$) (Fig. 6), 治療後には有意な

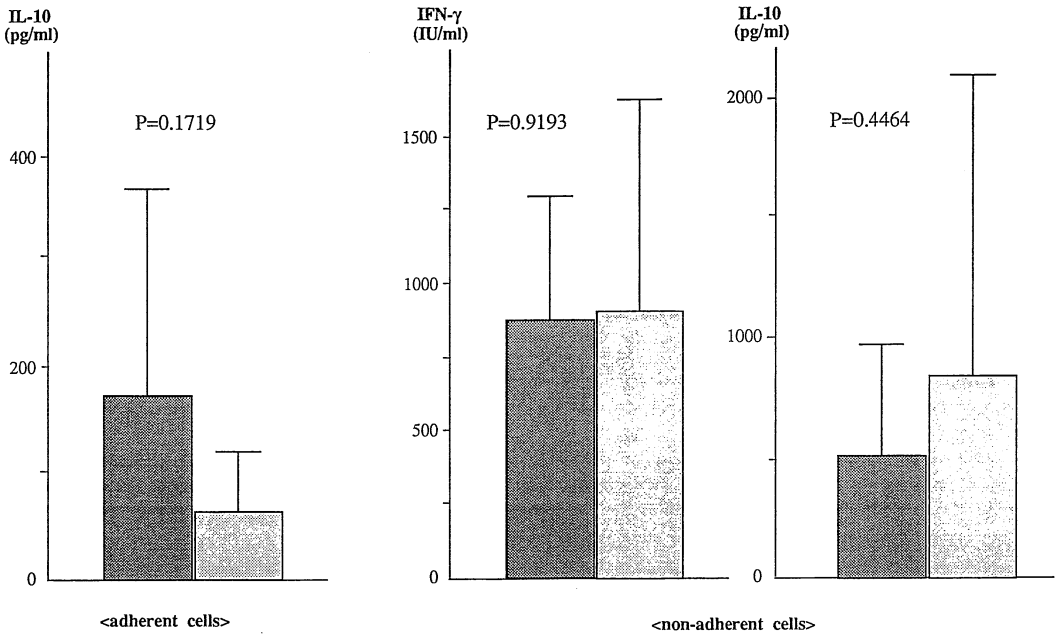


Fig. 5. Cytokines release in patients group classified by serum albumin concentration.
 [Patterned box] 3.5 g/dl < Alb. (N=7), [Dotted box] 3.5 g/dl > Alb. (N=10) *Alb.; serum albumin concentration.

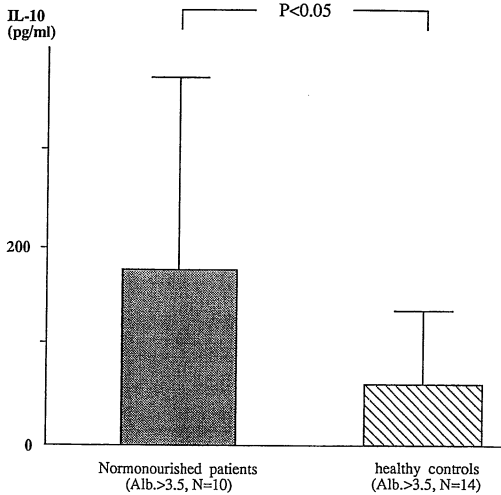


Fig. 6. Comparison of the IL-10 concentrations of adherent cells between normonourished patients (Alb.>3.5, N=10) and healthy controls (N=14).

減弱がみられた($P < 0.05$).

7) 栄養正常患者個々の治療前後でのサイトカイン変動様式

非付着細胞 IFN- γ 産生能は患者群の場合と同様, 2例は治療前後でほぼ不変であったが, 8例では治療後に減弱がみられた.

非付着細胞の IL-10 産生能は治療後減弱 5例, 増強または不変 5例で一定の傾向はみられなかった. 付着細胞では, 治療後減弱 8例, 増強, または不変 2例であった (Fig. 7).

非付着細胞の IL-10 産生能変動様式の違いと臨床所見との関係を検討すると, 治療前後とも IL-10 高値が持続していた群では, 治療後に IL-10 産生能が減弱した群より, 排菌期間は 60.0 ± 38.7 日と有意に長く ($P < 0.05$) (Fig. 8), 喀痰中の排菌量も多い傾向がみられた.

考 察

肺結核は結核菌を起炎菌とする感染症であるが, その病態は宿主防御免疫系の細胞性免疫機構が病像の形成に重要な役割を果たしている²⁴⁾. このため宿主側の免疫状

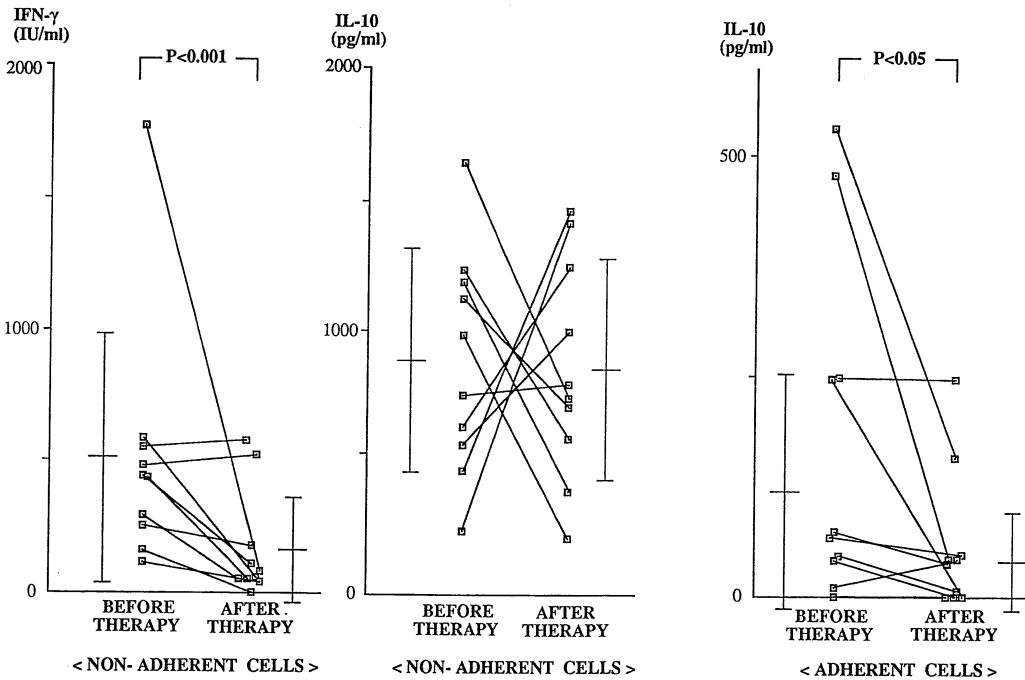


Fig. 7. Cytokine concentrations of non-adherent cells and adherent cells during the course of therapy in normonourished patients (N=10).

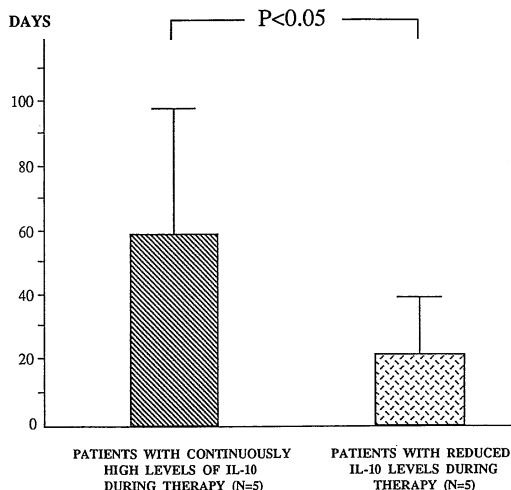


Fig. 8. Comparison of duration until negative conversion of culture study of *M. tuberculosis* between normonourished patients with continuously high levels of IL-10 released by non-adherent cells and those with reduced IL-10 levels during therapy.

態の違いが発症、病像、臨床経過の違いを生じる。結核患者では細胞性免疫能低下がしばしばみられ、ツラ陰性化²⁻⁴⁾、抗原特異的リンパ球幼若化反応減弱^{2,5-6)}、リンパ球サブセットの変化⁸⁻¹²⁾、サイトカイン産生の変化¹³⁻¹⁵⁾、マクロファージの抗酸菌殺菌能低下¹⁶⁾などが報告されており、このような宿主免疫状態の障害が肺結核症の発症に関与すると考えられている。

IFN- γ は活性化 T リンパ球や NK 細胞から産生されるサイトカインとして知られ、マクロファージ²⁵⁾や T リンパ球の活性化²⁶⁾作用を有している。Dalton²⁷⁾らは IFN- γ 遺伝子ノックアウトマウスでは抗酸菌感染の抵抗性が低下していることを報告し、Flynn²⁸⁾はこのノックアウトマウスに IFN- γ を投与すると抗酸菌感染時の生存期間を延長しようと報告し、これらの実験から抗酸菌感染に対する生体防御での IFN- γ の重要性が認識されているが、ヒトマクロファージ IFN- γ の結核菌殺菌作用は未だに明かでない²⁹⁾。

近年、Mossmann¹⁸⁾らはマウスヘルパー T 細胞株のクローンごとのサイトカイン産生能という機能的側面から検討し、IL-2 や IFN- γ を産生する TH 1 細胞と IL-4, IL-5, IL-6 を産生する TH 2 細胞とに分類される事実と遅延型過敏反応と抗体産生亢進とが同時にみられることは少ないという臨床的観察とを対応させ、TH 1/TH 2 仮説を提唱している。Fiorentino³⁰⁾らは TH 1/TH 2 仮

説に基づいて、活性化された TH 2 細胞クローンの培養上清中に IFN- γ を抑制する物質を見だし、これを Cytokine Synthesis Inhibitory Factor (以下、CSIF) と呼んだ。CSIF は cDNA のクローニング³¹⁾を経て IL-10 と呼ばれている。IL-10 はヒトでは TH 0/TH 2 細胞、活性化 T 細胞、単球/マクロファージ、活性化 B 細胞、メラニン細胞など多種の細胞により産生され、その生物活性は T 細胞に対しては GM-CSF、IFN- γ 産生抑制、TH 0, TH 1 の増殖抑制、単球/マクロファージに対しては IL-1, IL-6, TNF α などの産生抑制、MHC クラス II 抗原発現抑制、活性酸素および酸化窒素産生抑制など³²⁾があるが、ヒト結核症での意義は十分解明されていない。Yamamura¹⁹⁾は癩の生検材料中の各種のサイトカインの mRNA の発現を検討し、tuberculoid type では IFN- γ , IL-2 などの TH 1 由来のサイトカインが、また lepromatous type では IL-4, IL-5, IL-10 などの TH 2 由来のサイトカインの発現を報告し、癩では TH 1 あるいは TH 2 いずれかの優位性が病型を決定する可能性を示している。

結核症も癩と同じく細胞性免疫が病態形成の重要な要素である。結核患者では% IBW、血清コリンエステラーゼ値、血清アルブミン値と排菌持続期間との関係²²⁾、栄養障害と DNCB 反応の関係²³⁾など栄養障害と免疫様相との関連が指摘されている。結核患者の重症度が高いほど NK 細胞活性は低いことも報告されており⁷⁾、また HIV 陽性結核症患者の臨床像は CD 4 細胞数で異なるとされる¹⁾。このように結核症でも免疫様相の存在が充分考えられている。しかし同様の全身状態で同一の化学療法を行っても、排菌が遷延する症例をしばしば経験し²⁹⁾、結核の発症、治療過程に影響する未知の宿主要因が存在すると考えられる。

TH 1/TH 2 仮説に基づいて、患者と健常者との PBMC の結核関連抗原刺激によるサイトカイン産生能の検討が試みられている。Sanchez³³⁾は結核患者の PBMC を PPD で刺激し、培養上清中への IL-2, IFN- γ , IL-4 産生を検討し、患者の IFN- γ 産生能は健常者より低値で、また IL-4 産生は健常者では PPD 刺激で有意に低下がみられるが、患者ではみられなかったと報告している。また、Zhang³⁴⁾は PBMC を加熱殺菌した結核菌で刺激し、IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-10 産生を検討し、健常者よりも結核患者の IFN- γ 産生が有意に低下し、IL-4, IL-10 は患者で有意差はないがやや高い傾向にあり、治療後には IFN- γ 産生は治療前より高くなったと報告し、結核患者、特に病初期では TH 1 細胞の反応は減弱しており、これが結核発症に重要な意味を持つ可

能性を指摘している。一方、Taha³⁵⁾らは気管支肺胞洗浄液中細胞に発現するサイトカイン mRNA を *in situ* hybridization 法で検討、結核病巣局所でのサイトカイン産生を評価し、活動性肺結核症患者では TNF- α 、IL-12 を発現したマクロファージや IFN- γ を発現したリンパ球の割合が、非活動性肺結核より有意に高いと報告し、肺結核病巣局所では TH 1 様の反応が生じている可能性を指摘している。

本検討では患者の治療前の非付着細胞分画の IFN- γ 産生能は健常者に比べ著明に亢進し、治療後には有意に減弱している。非付着細胞分画は PBMC から単球/マクロファージに富む付着細胞を可及的に除去したものである。付着細胞中には免疫抑制性マクロファージが存在することが知られており³⁶⁾、非付着細胞分画中では、PBMC 中よりマクロファージのリンパ球系への抑制が少ないと考えられ、本検討の結果からは肺結核症患者、特に病初期の末梢血中リンパ球の TH 1 様反応が亢進しているが単球/マクロファージによって抑制的な修飾を受けている可能性が考えられる。

ヒト結核症での IL-10 の意義はまだ不明な点が多い。IL-10 は抗結核免疫上、重要な働きをしている IFN- γ ²⁵⁻²⁸⁾ の産生を抑制し、細胞性免疫能の中核を担う TH 1 細胞の増殖を抑制するため、IL-10 の大量の分泌は結核免疫で宿主に不利となる可能性が考えられる。多剤耐性結核、AIDS では結核免疫での IL-10 の役割が検討されており、Fujiwara ら³⁷⁾は多剤耐性結核症(以下、multi-drug resistant tuberculosis: MDRTB)患者と薬剤感受性結核(以下、drug resistant tuberculosis: DRTB)患者の PBMC を結核菌で刺激、培養上清中 IL-10 産生を検討した。MDRTB 患者の PBMC では IL-10 産生が DRTB 患者より亢進していること、健常者の PBMC による IL-10 産生は多剤耐性結核菌刺激による場合がより著しいこと、抗 IL-10 抗体の添加で減弱した結核菌刺激リンパ球幼若化が増強することを報告している。また Zhang ら³⁸⁾は HIV 抗体陽性患者の PBMC を結核菌で刺激し、HIV 抗体陰性患者に比べ HIV 陽性患者では IFN- γ 産生能、結核菌刺激によるリンパ球幼若化反応が著明に減少しており、減弱していたリンパ球幼若化反応が抗 IL-10 抗体の添加で著明に回復するが抗 IL-4 抗体では回復はみられないことを観察し、AIDS 合併結核では IL-10 が抑制性サイトカインとして働いている可能性を指摘している。本検討では、対照群に比べて栄養状態正常肺結核患者の PBMC 付着細胞の IL-10 分泌は亢進しておりこれは排菌陰性化後減弱した。分泌された IL-10 は病初期の肺結核患者リンパ球の TH 1 様反

応を抑制している可能性が考えられ、基礎疾患をもたず、栄養状態も良好な宿主でも IL-10 分泌の亢進が肺結核発症に重要な役割をもつ可能性が考えられる。また非付着分画 IL-10 産生能高値が持続していた栄養正常患者では排菌期間が有意に長く、IL-10 による TH 1 様反応抑制の持続が肺結核の遷延に関与している可能性が考えられる。

健常者では IFN- γ 産生能は加齢にともない漸減する³⁹⁾、あるいは不変である⁴⁰⁾とする報告がみられる。今回の著者の検討では患者群年齢が高いにもかかわらず IFN- γ 産生能は対照群にくらべ著明に亢進しており、加齢の影響は少ないものと考えられた。

結 語

肺結核症患者の非付着細胞と付着細胞との PPD に対する IFN- γ 産生能、IL-10 産生能を治療前後で測定し解析した。

1) 治療前の非付着細胞の IFN- γ 産生能は健常者に比べ、著明に亢進し、治療後には有意に減弱したが、対照群よりは有意に亢進しており、肺結核症患者では TH 1 細胞の活動が亢進している可能性が示唆された。付着細胞では IFN- γ 産生は認められなかった。

2) 患者群の IL-10 産生能は非付着細胞、付着細胞とも対照群と比較し、治療前、治療後とも明かな差は認めなかった。

3) IFN- γ 、IL-10 産生能と臨床所見との関係：治療前の付着細胞 IL-10 産生能と排菌期間の間には有意な負の相関がみられた。また治療開始前の付着細胞 IL-10 産生能は栄養不良群で低い傾向がみられた。

4) 患者群中入院時の血清アルブミン値が 3.5 g/dl 以上の栄養正常患者群と対照群との IFN- γ 、IL-10 産生能を比較した。付着細胞 IL-10 産生能は栄養正常患者群で対照群に比べ有為に高値で治療後には有為に減弱した。個々の患者での IL-10 産生能の変動様式は、非付着細胞では減弱群、高値持続群の 2 群に大別され、付着細胞では治療後に減弱したものが大部分であった。非付着細胞の IL-10 産生能の高値持続群では排菌期間が有為に長いなどの新しい発見を得ることができた。

なお本論分の要旨の一部は第 71 回日本結核病学会(1996年3月、東京)、1996年度アメリカ胸部疾患学会(1996年5月、ニューオリンズ)にて発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました奈良県立医科大学第二内科学教室成田亘啓教授に深甚なる

謝意を捧げるとともに御校閲、御助言を賜りました奈良県立医科大学細菌学教室喜多英二教授、奈良県立医科大学第三内科福井博教授に深謝申し上げます。さらに研究の遂行について終始御指導を頂いた米田尚弘博士に深謝致します。

また日々御協力頂いた奈良県立医科大学第二内科教室諸兄姉に深謝致します。

文 献

- 1) **Rossmann, M. D. and MacGregor, R. R.** : Tuberculosis. Clinical management and new challenges. McGraw-Hill Inc. Health profession Division. New York. 223-231. 1994.
- 2) **McMurray, D. N. and Echeverri, A.** : Am. Rev. Respir. Dis. 118 : 827-834, 1978.
- 3) **Nash, D. R. and Douglas, J. E.** : Chest 77 : 32-37, 1980.
- 4) **Robin E. H., Schein, M. F., Cauthen, G. M., Geiter, L. J., Sedlin, M. J., Godd, R. C. and O'Brien, R. J.** : Am. Rev. Respir. Dis. 145 : 1160-1166, 1992.
- 5) **Kato, K., Yamamoto, K., Shibata, M., Kuramatsu, O. and Kuze, A.** : Eur. J. Respir. Dis. 71 : 37-41, 1987.
- 6) **Kleinhenz, M. E. and Ellner, J. J.** : J. Lab. Clin. Med. 110 : 31-40, 1987.
- 7) **Yoneda, T., Mikami, R., Sakaguchi, Y. and Shirai, F.** : Tubercle 68 : 59-64, 1987.
- 8) **Aristzabal, L. and Garcia, L. F.** : J. Clin. Lab. Immunol. 16 : 31-36, 1985.
- 9) **Onwubalili, J. K. and Scott, G. M.** : Tubercle 69 : 81-94, 1988.
- 10) **Rock, G. A. W., Carswell, J. W. and Stanford, J.** : J. Clin. Exp. Immunol. 26 : 129-132, 1976.
- 11) **Swenson Beck, J., Potts, R. C., Kardjito, T. and Grange, J. M.** : Clin. Exp. Immunol. 26 : 49-54, 1985.
- 12) **Tsuyuguchi, I., Shiratsuchi, H., Fujiwara, H. and Teraoka, O.** : Infect. Immun. 37 : 702-709, 1982.
- 13) **Huygen, K., Von Vooren, J. P., Turneer, M., Bosmans, R., Dierchx, P. and de Bruin** : J. Scand. J. Immunol. 27 : 187-194, 1988.
- 14) **Johnson, B. L. and McMurray, D. N.** : Infect. Immun. 62 : 1444-1450, 1994.
- 15) **Vilcke, J., Klion, A., Henriksen-De-Stefano, D., Zemtov, A., Davidson, D. M., Davidson, M., Friedman-Kien, A. E. and Le, J.** : J. Clin. Immunol. 6 : 146-151, 1986.
- 16) **Lowrie, D. B.** : Clin. Exp. Immunol. 80 : 301-303, 1990.
- 17) **Restrepo, L. M., Barrera, L. F. and Garcia, L. F.** : Tubercle 71 : 95-102, 1990.
- 18) **Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W., Giedlin, M. A. and Coffman, R. L.** : J. Immunol. 136 : 2348, 1986.
- 19) **Yamamura, M., Uyemura, K., Deans, J. D., Weinberg, K., Rea, T. H., Bloom B. R. and Modlin R. L.** : Science 254 : 277-279. 1991.
- 20) **Tsuyuguchi, I., Shiratsuchi, H., Okuda, Y. and Yamamoto, Y.** : Chest 94 : 822-829, 1988.
- 21) 吉川雅則, 米田尚弘, 塚口勝彦, 友田恒一, 成田亘啓 : 結核 69 : 307-316, 1994.
- 22) 米田尚弘 : 結核 71 : 57-63, 1996.
- 23) 吉川雅則 : 奈医誌. 38 : 833-841, 1987.
- 24) 露口泉夫 : 日胸 55 : 94-101, 1996.
- 25) **Schreiber, R. D. and Celader, A.** : Lymphokines 11 : 87-118, 1985.
- 26) **Lui, Y. and Janeway, C. A. Jr.** : J. Exp. Med. 172 : 1735-1730, 1990.
- 27) **Dalton, D. K., Pitts-Meek, S., Keshav, S., Figari, I. S., Bradley, A. and Stewart, T. A.** : Science 259 : 1739-1742, 1993.
- 28) **Flynn, J. A., Chan, J., Triebold, K. J., Dalton, D. K., Stewart, T. A. and Bloom, B. R.** : J. Exp. Med. 178 : 2249-2254, 1993.
- 29) **Yoneda, T., Tossi, Z., Hirsch, C. and Ellner, J. J.** : Am. Rev. Respir. Dis. (submitted)
- 30) **Fiorentino, D. F., Bond, M. W. and Mosmann, T. R.** : J. Exp. Med. 170 : 2081-2095, 1989.
- 31) **Moore, K. W., Vieira, P., Fiorentino, D. F., Trounstein, M. L., Khan, T. A. and Mosmann, T. R.** : Science 248 : 1230, 1990.
- 32) 石田博, 大田博之 : 医学のあゆみ 174 : 1051-1056, 1995.
- 33) **Sanchez, F. O., Rodriguez, J. I., Agudelo, G. and Garcia, L. F.** : Infect. Immun. 62 : 5673-5678, 1994.
- 34) **Zhang, M., Lin, Y., Iyer, D. V., Gong, J., Abrams, J. S. and Barnes, P. F.** : Infect. Immun.

- 63 : 3231-3234, 1995.
- 35) **Taha, R., Menzies, R., Song, Y. L., Schotman, E. and Hamid, Q. A.** : Am. Rev. Respir. Dis. 152 : A 806, 1996.
- 36) **Ellner, J. J.** : J. Immunol. 121 : 2573-2579, 1978.
- 37) **Fujiwara, H., Aotani, T. and Tsuyuguchi, I.** : Proc. Twenty-ninth Joint US-Japan Research Conference on Tuberculosis and Leprosy 75, 1994.
- 38) **Zhang, M., Gong, J., Iyer, D. V., Jones, B. E., Modlin, R. L. and Barnes P. F.** : J. Clin. Invest. 94 : 2435-2442, 1994.
- 39) **Zhang, Y., Cosyns, M., Levin, M. J. and Haward, A. R.** : Clin. Exp. Immunol. 98 : 128-133, 1994.
- 40) **Levin-M. J., Murray, M., Rotbart, H. A., Zerbe, G. O., White, C. J. and Hayward, A. R. J.** Infect. Dis. 166 : 253-259, 1992.