

各種呼吸器疾患におけるツベルクリン反応 陰性化現象とその機序に関する検討

浜松医科大学 第二内科

本 田 和 徳

(昭和61年 4 月15日受付)

緒 言

ヒトの免疫機能の判定方法については、近年の免疫学の進歩に伴い、各種免疫学的パラメーターが考案され、日常臨床に応用されて来ている。しかし、各々のパラメーターは、個体の免疫能の一部分を表現しているにすぎず、免疫能の全体像を把握するためには、種々のパラメーターを組み合わせ、総合的な評価が必要である。ツベルクリン反応（ツ反応）は、本来結核感染の有無をチェックする検査法として開発されたものであるが、我が国では、50歳台以上は過去の高い結核感染により、40歳台以下は BCG 接種により、健常成人の80%以上はツ反応が陽性である¹⁾ことから、ツ反応は、細胞性免疫能をチェックする簡便な手段として認識されるようになってきている（表1）²⁾。

呼吸器疾患においても、サルコイドーシス、過敏性肺臓炎、マイコプラズマ肺炎、あるいは

肺癌など、いくつかの疾患では、ツ反応が陰性化することが知られているが、その正確な陰性化の頻度、また個々の疾患における陰性化の機序については、詳細な報告は未だ行われていない。著者は呼吸器疾患患者 355 例についてツベルクリン反応を行ない、まず第一に各種呼吸器疾患におけるツ反応陰性化率を明らかにするとともに、ツベルクリン反応陰性化例に対して、BCG 接種を行ない、ツベルクリン反応陽性化の機序の一端について検討を加えたので報告する。

I. 各種呼吸器疾患におけるツベルクリン反応陰性率と各種免疫学的パラメーターとの関連性に関する検討

1. 対 象

浜松医科大学第二内科および京都大学結核胸部疾患研究所を受診した各種呼吸器疾患 355 例を対象とした。疾患別対象例は、表2のようであり、75歳以上の高齢者は、ツベルクリン反応の発現度において加齢の影響がみられるとの結核実態調査の成績¹⁾をふまえ、検討対象から除外した。また合併症を有する症例も除外した。

2. 方 法

上述の対象症例について以下の方法でツベルクリン反応を行なうとともに、他の免疫学的パラメーターについて検討を行なった。

(1) ツベルクリン反応：日本ビーシージー製造株式会社製一般診断用精製ツベルクリン0.05 μ g/0.1 ml を前腕皮内に接種し、48時間後の反応を観察し、発赤長径 4 mm 以下を陰性(－)。

表1. 細胞性免疫能のパラメーター

- | |
|--|
| 1. 遅延型皮膚反応 |
| (i) ツベルクリン反応 |
| (ii) PHA 皮内反応 |
| (iii) DNCB 反応 |
| 2. 免疫担当細胞（T細胞）の検索 |
| (i) 末梢血リンパ球 |
| T細胞（Eロゼット陽性リンパ球） |
| (ii) T細胞リンパ球サブセット |
| ・ OKT, Leu シリーズなどのモノクローナル抗体を用いた検討 |
| ・ IgG・FcR 陽性T細胞 |
| (iii) Tマイトゲン (PHA, ConA) を用いたリンパ球幼若化反応 |

表2. 疾患別対象例 (75歳未満)

	男	女	計	年齢 (平均±SD)
健常成人	11例	14例	25例	35.4±14.4歳
肺結核症	49	16	65* ¹	43.2±16.0
サルコイドーシス	76	50	126* ²	36.9±14.2
特発性間質性肺炎	19	9	28* ³	61.2± 9.8
膠原病性間質性肺炎	4	14	18* ⁴	55.3±10.8
びまん性汎細気管支炎	16	15	31	46.5±14.5
原発性肺癌	48	14	62* ⁵	63.0± 9.4
計	223例	132例	355例	46.2±17.0歳

*¹ 内 結核菌排菌陽性例 25例*² 内 組織診断例 68例*³ 内 組織診断例 18例*⁴ 慢性関節リウマチ11例, 全身性エリテマトーデス4例, 皮膚筋炎2例, 全身性進行性硬化症1例*⁵ 全例組織診断例

発赤長径 5~9 mm を疑陽性(±), 発赤長径 10 mm 以上を陽性とした。とくに, 陽性例のうち, 発赤のみのものを弱陽性(+), 硬結を伴うものを中等度陽性(++) , 二重発赤・水泡形成等を認めるものを強陽性(+++)と判定した。

(2) PHA 皮内反応: Welcome 社製 phytohemagglutinin (PHA) 5 µg/0.1 ml を前腕皮内に接種し, 24時間後の反応を観察し, 発赤平均径を求め, その値を反応の大きさとした。

(3) 血清総蛋白, アルブミン, γ グロブリン: 血清総蛋白はヒューレット・パッカード社製の自動測定器にて, アルブミン, γ グロブリンはセルローズ・アセテート電気泳動法にて測定した。

(4) T細胞: ヘパリン加採血した末梢血液から比重遠沈法にて分離しリン酸緩衝生理食塩水(PBS)にて 5×10^5 /ml に調整した末梢血リンパ球液 0.1 ml とウシ胎児血清(FCS)浮遊2%ヒツジ赤血球液 0.1 ml を4°Cにて12時間反応させ, 3個以上の赤血球とロゼット形成した細胞をT細胞とし, 陽性率を算定した。

(5) B細胞: PBS 浮遊末梢血リンパ球 (5×10^5 /ml) 0.1 ml と20%FITC 標識抗ヒト免疫グロブリン抗体 0.05 µl を4°Cにて24時間反応させ, 蛍光陽性細胞をB細胞とし, 百分率を算定した。

(6) IgG・Fc レセプター陽性T細胞 (T_γ 細

胞): ホルマリン固定1%ウシ赤血球を, IgG 抗体にて 37°C, 90分感作して調整した 1%IgG 感作固定ウシ赤血球 TCM 199 (20%FCS) 浮遊液 0.1 ml, PBS 浮遊末梢血リンパ球液 (5×10^5 /ml) 0.1 ml および FCS 浮遊2%ヒツジ赤血球液 0.1 ml を加えて4°C 一晚反応させ, 固定ウシ赤血球, ヒツジ赤血球ダブルロゼット形成細胞を IgG・Fc レセプター陽性T細胞とし, 百分率を算定した。

(7) Phytohemagglutinin (PHA) 刺激リンパ球幼若化反応: 10%FCS-HEPES 液にて 5×10^5 /ml に調整したリンパ球液 200 µl と 20 µl/ml に調整した PHA (Difco 製) 20 µl を5%二酸化炭素培養器にて 37°C 64時間培養したのち ³H サイミジンを添加8時間培養した。ハーベスタにて細胞を回収したのちに, 液体シンチレーションカウンターにて放射活性を測定し, 対照との測定差 Δcpm を算定した。

(8) Concanavalin A (Con A) 刺激リンパ球幼若化反応: 10%FCS 添加 HEPES 液にて 5×10^5 /ml に調整したリンパ球浮遊液 200 µl と 20 µg/ml に調整した Con A (E. Y. Laboratory 社製) 20 µl を5%二酸化炭素培養器にて 37°C 64時間培養し, ³H サイミジンを添加し更に8時間培養した。ハーベスタにて細胞を回収したのちに, 液体シンチレーションカウンターにて放射活性を測定し, 対照との測定差 Δcpm

表3. 各種呼吸器疾患症例におけるツベルクリン反応

ツベルクリン反応 (一般診断用)	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	計	陰性率(*)
健常成人	2例	3例	6例	13例	1例	25例	20%
肺結核症	4	2	7	48	4	65	9
サルコイドーシス	50	16	28	29	3	126	52
特発性間質性肺炎	2	5	3	17	1	28	25
膠原病性間質性肺炎	14	2	0	1	1	18	89
びまん性汎細気管支炎	12	3	5	10	1	31	48
原発性肺癌	12	3	8	36	3	62	24
計	96	34	57	154	14	355例	37%

(*) ツベルクリン反応陰性例と疑陽性例を含む率

を算定した。

(9) Purified Protein Derivative (PPD) 刺激リンパ球幼若化反応: 10%FCS 添加 RPMI 1640液にて $5 \times 10^5/\text{ml}$ に調整したリンパ球浮遊液 200 μl と RPMI 1640 液にて 1.1 mg/ml に調整した PPD (三井製薬工業製) 20 μl を 5%二酸化炭素培養器にて 37°C 136時間培養し, ^3H サイミジンを添加したのちに更に 8 時間培養した。液体シンチレーションカウンターにて放射能活性を測定し, 対照との測定差 Δcpm を算定した。

(10) モノクローナル抗体による末梢血リンパ球サブセット: 全血 50 μl に FITC 標識モノクローナル抗体 2.5 μl , PBS 50 μl を添加し, 4°C 30分間反応させたのち, 0.826%塩化アンモニウムを含む専用溶解液にて溶血させたのち Laser Flow Cytometry (Orthospectrum III) にて蛍光陽性細胞を測定し百分率を算定した。モノクローナル抗体として, Ortho 社製 OKT3, OKT4, OKT8, OKIa1, および Becton Dickinson 社製 Leu 7 を使用した。

各種パラメーターの有意差検定は, t 検定にて行った。

3. 成績

① 各種呼吸器疾患におけるツベルクリン反応陰性率

疾患別にツベルクリン反応 (ツ反応) 陰性率 (ツ反応陰性者および疑陽性者の比率) をみると, 表3のごとく, 膠原病性間質性肺炎 89% (18例中16例), サルコイドーシス 52% (126例

中66例), びまん性汎細気管支炎 48% (31例中15例) であった。また, 特発性間質性肺炎では 25% (28例中7例), 原発性肺癌 24% (62例中15例), 対照の健常成人 20% (25例中5例) で, 肺結核症では 9% (65例中6例) の陰性率であった。

サルコイドーシスにおいては, 表4-1に示すように, 活動期と考えられる肺野病変の認められる病期には陰性率 68% (37例中25例) であるのに対して, 治癒期と判定された症例では 18% (17例中3例) と低い陰性率であった。また表4-2に示すように, 肺癌症例においては, 病変の進展とともに, ツ反応陰性率が高くなり, ツ反応の陰性化と病状の関連性が示唆される成績であった。

② ツベルクリン反応と各種免疫学的パラメーターの関連性に関する検討

(i) ツベルクリン反応陽性群と陰性群における各種免疫学的パラメーターの比較検討

ツベルクリン反応 (ツ反応) の程度によりツ反応陰性群 (ツ反応陰性例および疑陽性例) とツ反応陽性群 (ツ反応中等度陽性例および強陽性例) の2群に大別して, 両群の各種免疫学的パラメーターの成績を比較検討した。ツ反応弱陽性例は検討より除外した。表5のように, ツ反応陰性群においては, 陽性群と比べて, 年齢分布の差異は認められなかったが, PHA 皮内反応の減弱 ($p < 0.01$), 血清アルブミン値の低下 ($p < 0.05$), 末梢血リンパ球数の減少 ($p < 0.005$) が認められ, PHA ($p < 0.005$), Con A ($p < 0.02$), PPD ($p < 0.005$) による末梢血リンパ球幼若化

表4-1. サルコイドーシス症例におけるツベルクリン反応

ツベルクリン反応 (一般診断用)	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	計	陰性率 ^(*)
胸部X線病期 ^(**) 0期	4例	0例	2例	5例	1例	12例	33%
I期	22	12	17	9	0	60	57
II期	10	2	0	3	1	16	75
III期	11	2	2	5	1	21	62
治癒期	3	0	7	7	0	17	18
計	50	16	28	29	3	126例	52%

(*) ツベルクリン反応陰性例と疑陽性例を含む率

(**) Wurm-Heilmeyer 胸部X線病期分類

表4-2. 肺癌症例におけるツベルクリン反応

ツベルクリン反応 (一般診断用)	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	計	陰性率 ^(*)
臨床病期 ^(**) I期	0例	0例	4例	10例	1例	15例	0%
II期	2	1	2	3	1	9	33
III期	6	1	1	14	1	23	30
IV期	4	1	1	7	0	13	38
計	12	3	8	36	3	62例	24%

(*) ツベルクリン反応陰性例と疑陽性例を含む率

(**) 日本肺癌学会臨床病期分類

表5. ツベルクリン反応陰性群と陽性群における各種免疫学的パラメーターの比較検討成績

		ツ反応陰性群 ^(*)		ツ反応陽性群 ^(*)		P 値
症 例 数	(例)	130		168		
男 性	(例)	58		122		
女 性	(例)	72		46		
平均年齢	(歳)	46.8 ± 17.1		47.1 ± 16.7		NS ^(***)
PHA 皮内テスト	(mm)	20.6 ± 9.6 (44) ^(**)		26.8 ± 10.9 (36)		p<0.01
血清総蛋白	(g/dl)	7.3 ± 0.7(125)		7.4 ± 0.5(161)		NS
血清アルブミン	(g/dl)	3.9 ± 0.6(124)		4.0 ± 0.5(157)		p<0.05
γ グロブリン分画	(%)	19.2 ± 6.1(124)		18.5 ± 4.9(163)		NS
リンパ球数	(1/mm ³)	1,616 ± 702(125)		1,966 ± 791(164)		p<0.005
T 細胞	(%)	79.9 ± 10.4(129)		81.1 ± 11.3(164)		NS
B 細胞	(%)	13.3 ± 10.6(129)		11.9 ± 10.4(164)		NS
Tγ 細胞	(%)	8.4 ± 7.6(124)		8.7 ± 7.9(149)		NS
OKT3 ⁺ 細胞	(%)	69.8 ± 10.8 (45)		68.8 ± 8.9 (40)		NS
OKT4 ⁺ 細胞	(%)	44.0 ± 11.5 (45)		43.9 ± 9.6 (40)		NS
OKT8 ⁺ 細胞	(%)	27.7 ± 9.6 (45)		26.4 ± 9.8 (40)		NS
OKT4 ⁺ /OKT8 ⁺ 比		1.8 ± 0.9 (45)		2.0 ± 1.0 (40)		NS
OKIa 1 ⁺ 細胞	(%)	21.4 ± 9.5 (45)		13.9 ± 7.5 (40)		p<0.005
Leu 7 ⁺ 細胞	(%)	22.3 ± 11.8 (45)		19.3 ± 7.8 (40)		NS
PHA 幼若化反応	(Δcpm)	39,867 ± 19,248(128)		46,858 ± 21,635(160)		p<0.005
ConA 幼若化反応	(Δcpm)	34,466 ± 14,527(127)		39,046 ± 15,886(160)		p<0.02
PPD 幼若化反応	(Δcpm)	4,729 ± 5,469(126)		10,624 ± 10,245(164)		p<0.005

(*) ツ反応陰性群はツ反応陰性例と疑陽性例を含む

ツ反応陽性群はツ反応中等度陽性例と強陽性例を含む

(**) 検討症例数

(***) NS: 有意差なし

反応の低下が認められた。また、リンパ球サブセットの検索では、ツ反応陰性群においては、OKIa1 陽性細胞比の高値 ($p < 0.005$) が認められた。

(iii) 疾患別にみたツベルクリン反応陽性群と陰性群における各種免疫学的パラメーターの比較検討

疾患による影響をみるために、肺結核症、サルコイドーシス、特発性間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎、びまん性汎細気管支炎、原発性肺癌におけるツ反応の強さと各種パラメーターを比較検討し、健常成人の成績とも比較検討した。

成績は表6に示すように、各疾患においてツ反応陰性群と陽性群のパラメーターの成績の比較、およびツ反応陽性群と健常成人のツ反応陽性群のパラメーターの成績を比較した。すなわち、同一疾患内でツ反応陽性群と比較して有意に低値であった (OKIa1 については有意に高値であった) パラメーターを□で囲んで示し、健常成人のツ反応陽性群と比較して有意に低値

であった疾患のツ反応陽性群のパラメーターを□で囲んで示した。

肺結核症においては、ツ反応陰性群においては、陽性群に比較し高年齢の傾向 ($p < 0.01$) および、血清総蛋白の低値 ($p < 0.05$) を認め、またアルブミンの低値、リンパ球幼若化反応の低下の傾向がうかがわれた。

サルコイドーシス症例においても、陰性群は陽性群に比較し、PHA 皮内反応の減弱 ($p < 0.005$)、PPD 刺激リンパ球幼若化反応の減弱 ($p < 0.05$) を認め、リンパ球数の減少、OKIa1⁺ 細胞比の上昇する傾向が認められた。しかし、陽性群においても正常例に比べてリンパ球数の減少、PHA 刺激リンパ球幼若化反応の減弱が認められたので、これらは疾患自体の病態をも反映したパラメーターと考えられた。

特発性間質性肺炎においては、ツ反応陰性群は、陽性群に比較して PPD 刺激リンパ球幼若化反応は低下 ($p < 0.02$) していたが、アルブミン、PHA および Con A 刺激リンパ球幼若化反

表6. 疾患別にみたツベルクリン反応陰性群と陽

		年齢 (症例数)	PHA 皮内反応 (mm)	血清総蛋白 (g/dl)	血清アルブミン (g/dl)
健 常 成 人	ツ反応陰性群	33.2±23.0 (5)	23.0 (1)	7.2±0.5 (4)	4.3±0.3 (4)
	ツ反応陽性群	37.3±12.8 (14)	—	7.4±0.4 (12)	4.3±0.3 (11)
肺 結 核 症	ツ反応陰性群	58.0±13.3 (6) ^{*3}	—	7.0±1.1 (6) ^{*1}	3.8±0.8 (6)
	ツ反応陽性群	40.0±15.3 (52)	22.6±9.9 (8)	7.5±0.5 (50)	4.2±0.6 (50)
サルコイ ドーシス	ツ反応陰性群	38.9±15.9 (66)	20.0±7.3 (12) ^{*3}	7.4±0.6 (63)	4.2±0.4 (62)
	ツ反応陽性群	37.6±12.2 (32)	36.4±15.6 (4)	7.5±0.5 (31)	4.3±0.4 (30)
特発性 間質性肺炎	ツ反応陰性群	61.3±7.1 (7)	21.8±15.1 (3)	7.8±1.0 (7)	3.5±0.4 (7)
	ツ反応陽性群	61.3±11.1 (18)	32.8±13.8 (2)	7.4±0.6 (18)	3.8±0.4 (18)
膠原病性 間質性肺炎	ツ反応陰性群	55.1±11.1 (16)	23.1±11.7 (8)	7.3±0.8 (15)	3.5±0.7 (15)
	ツ反応陽性群	56.5±10.6 (2)	—	8.4±0.3 (2)	4.2±0.1 (2)
びまん性 汎細気管支炎	ツ反応陰性群	50.6±13.0 (15)	19.5±11.0 (12)	7.4±0.5 (15)	3.8±0.5 (15)
	ツ反応陽性群	41.2±15.6 (11)	20.5±7.1 (5)	7.4±0.3 (9)	3.8±0.3 (9)
原 発 性 肺 癌	ツ反応陰性群	61.7±11.7 (15)	19.9±8.8 (8)	6.7±0.6 (15) ^{*3}	3.5±0.6 (15)
	ツ反応陽性群	62.3±8.8 (39)	27.6±10.0 (17)	7.1±0.5 (39)	3.8±0.4 (37) ^{*3}
全 症 例	ツ反応陰性群	46.8±17.1 (130)	20.6±9.6 (44) ^{*3}	7.3±0.7 (125)	3.9±0.6 (124) ^{*1}
	ツ反応陽性群	47.1±16.7 (168)	26.8±10.9 (36)	7.4±0.5 (161)	4.0±0.5 (157)

□ 同一疾患内で、ツ反応陰性群と陽性群の成績に差異の認められた項目 (*1: $p < 0.05$, *2: $p < 0.025$,
□ 健常成人のツ反応陽性群と比較して差異の認められた項目 (*1: $p < 0.05$, *2: $p < 0.025$,

応は、ツ反応陽性群においても正常より低下していたため、ツ反応陰性群との差異は明らかではなかった。

膠原病性間質性肺炎においては、ツ反応陰性群は陽性群に比較して、PPD 刺激リンパ球幼若化反応の低下 ($p < 0.025$) 以外、パラメーターの成績に差異は認めなかったが陽性群を含めた疾患全体において、各パラメーターの成績は低下あるいは減弱傾向を示していた。

びまん性汎細気管支炎においては、ツ反応陰性群の OKIa1⁺ 細胞比は陽性群に比較し高い ($p < 0.005$) 成績であり、リンパ球幼若化反応も低下傾向がうかがわれた。

原発性肺癌では、ツ反応陽性群においては、健常成人に比較し、アルブミンは低下し ($p < 0.005$)、PHA ($p < 0.01$)、Con A ($p < 0.05$) 刺激リンパ球幼若化反応が低下していたが、ツ反応陰性群では陽性群と比較し、血清総蛋白 ($p < 0.01$)、Con A ($p < 0.05$)、PPD ($p < 0.01$) 刺激リンパ球幼若化反応の低下が認められた。

II. 各種呼吸器疾患におけるツベルクリン反応陰性症例に対する BCG 接種成績

1. 対象および方法

一般診断用精製ツベルクリンにて陰性であった呼吸器疾患20症例を対象に乾燥 BCG ワクチン（経皮用）（日本ビーシージー製造株式会社製）を経皮接種法にて、左上腕外側三角筋下端部に接種した。BCG 接種の効果をみるため、一般診断用精製ツベルクリンを用いて前述の方法によって BCG 接種の1カ月後、3カ月後のツ反応を観察するとともに、前述と同様の各種パラメーターの推移を観察した。また、同時に BCG 接種による局所変化、針痕の肉芽・瘢痕の数、腋窩リンパ節の腫脹や発熱の有無についても観察した。BCG 接種にあたり、当該患者に対して、接種を行なう理由を説明し、協力を得ることを前提とした。

2. 成績

① BCG 接種例の臨床像およびツベルクリン反応成績

性群における各種免疫学的パラメーターの成績

リンパ球数 (1/mm ³)	OKIa1 ⁺ 細胞 (%)	PHA 刺激リンパ球 幼若化反応 (Δcpm)	ConA 刺激リンパ球 幼若化反応 (Δcpm)	PPD 刺激リンパ球 幼若化反応 (Δcpm)
1906±792 (3) 2354±753 (13)	15.8 (1)	44833±11807 (5) 58123±16482 (13)	42921±14657 (5) 46078±12452 (13)	6971±6032 (5) 12776±11928 (14)
1771±1078 (6) 1910±721 (50)	— 15.8±7.5 (8)	32205±15801 (6) 50253±24582 (52)	30560±15546 (6) 43921±17811 (52)	4962±5939 (4) 9785±8460 (51)
1503±650 (63) 1732±745 (32) *2	22.0±8.6 (11) 15.1±9.6 (6)	43976±19514 (65) 43491±23295 (30) *1	38363±13825 (65) 37622±14409 (30)	5421±5523 (64) 9295±11779 (31) *1
2307±883 (7) 2292±1036 (18)	23.5±10.0 (3) 12.5±5.5 (4)	43642±21708 (7) 43552±12295 (17) *3	34371±14109 (7) 30489±10839 (17) *3	4735±4663 (7) 13819±8327 (18) *2
1557±729 (16) 2287±397 (2)	23.3±16.3 (9) —	33209±16485 (15) 47375±7878 (2)	24740±10776 (15) 39522±7314 (2)	2782±4639 (16) 12256±7818 (2) *3
1749±480 (15) 2166±810 (10)	20.3±4.5 (13) 11.0±7.2 (5)	37327±15767 (15) 51264±20190 (9)	35381±14225 (14) 36917±15715 (9)	5487±7262 (15) 7246±7153 (10) *1
1576±716 (15) 1882±752 (39)	20.1±8.8 (8) 13.9±7.8 (17)	30908±22559 (15) 41278±19779 (37) *3	25235±13869 (15) 35302±15286 (37) *1	2283±3370 (15) 11333±12014 (38) *3
1616±702 (125) 1966±791 (164) *3	21.4±9.5 (45) 13.9±7.5 (40) *3	39867±19248 (128) 46858±21635 (160) *3	34466±14527 (127) 39046±15886 (160) *2	4729±5469 (126) 10624±10245 (164) *3

*3: $p < 0.01$

*3: $p < 0.01$

表7. BCG 接種によるツベルクリン反応の増強程度と疾患との関連性

BCG 接種後の ツ反応増強程度	症例	性	年齢	疾 患	BCG 接種によ る針痕肉芽数
低 反 応 者 群 (L群)	1	女	48歳	サルコイドーシス	15
	2	男	56	びまん性汎細気管支炎	15
	3	女	61	びまん性汎細気管支炎	17
	4	女	64	びまん性汎細気管支炎	17
	5	男	81	肺癌(Ⅲ期, 扁平上皮癌)	14
	6	男	70	肺癌(Ⅲ期, 扁平上皮癌)	15
中等度反応者群 (M群)	7	男	64	リウマチ肺	16
	8	女	59	びまん性汎細気管支炎	16
	9	女	38	びまん性汎細気管支炎	16
	10	男	43	気管支拡張症	15
	11	女	19	気管支喘息	8
	12	女	73	シェーグレン症候群	16
強 反 応 者 群 (H群)	13	女	68	リウマチ肺	16
	14	女	66	びまん性汎細気管支炎	17
	15	女	46	びまん性汎細気管支炎	16
	16	女	60	気管支拡張症	18
	17	女	57	気管支拡張症	17
	18	女	39	気管支拡張症	17
	19	女	32	気管支拡張症	18
	20	男	67	肺癌(Ⅲ期・扁平上皮癌)	18

低 反 応 者 群 : BCG 接種後のツ反応の発赤長径が 10mm 未満であった症例

中等度反応者群 : BCG 接種後のツ反応の発赤長径が 10mm 以上 20mm 未満であった症例

強 反 応 者 群 : BCG 接種後のツ反応の発赤長径が 20mm 以上であった症例

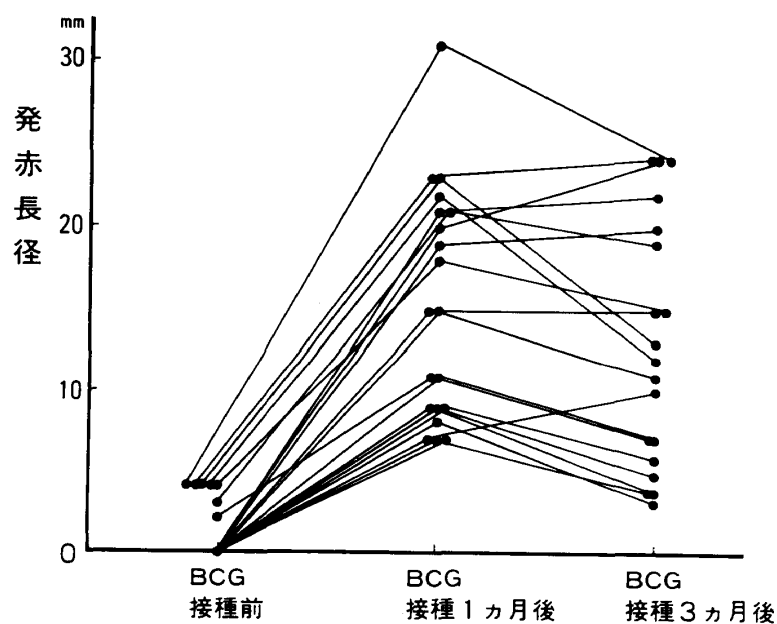


図1. BCG 接種前後のツベルクリン反応

対象とした20症例の臨床像の概要は表7のごとくで、男性6例、女性14例で、疾患別ではびまん性汎細気管支炎 (DPB) 7例、気管支拡張症5例、肺癌3例、リウマチ肺2例、サルコイドーシス、気管支喘息、シェーグレン症候群各1例であった。

BCG 接種前、1カ月後、3カ月後のツ反応の成績は図1のごとくで、ツ反応発赤長径はBCG 接種前の 1.3 ± 1.8 mm が接種1カ月後に 15.3 ± 7.0 mm、3カ月後に 13.1 ± 7.2 mm と全症例においてツ反応の増強が認められた ($p < 0.01$)。そこで、BCG 接種後のツ反応の反応の強さを規定する因子を検索する目的で、①BCG 接種後にツ反応の増強を認めたものの発赤長径10 mm 未満であった低反応者群 (L群)、②ツ反応の発赤長径が10 mm 以上20 mm 未満の中等度反応者群 (M群)、③ツ反応の発赤長径が20 mm 以上であった強反応者群 (H群) の3群にわけて、3群の臨床像、検査成績について検討を加えた (表7、表8)。

年齢では、L群 63.3 ± 11.4 歳、M群 49.3 ± 19.8 歳、H群 54.4 ± 13.8 歳と、L群にやや高齢化傾向を認めた。

ツベルクリン反応歴、BCG 接種歴は、10例について判明していた。症例4、8の2例は、ツ反応、BCG 接種ともうけておらず、1例 (症例3) は、数回のツ反応検査にて常に陰性であった。7例はBCG 接種歴を有しており、うち2例はツ反応の陽転化が記録されていた。残り

の10例については反応歴、BCG 接種歴とも不明であった。

BCG 接種後の皮膚針痕肉芽の数とツ反応の反応性との関連をみると、接種1カ月後の肉芽の数は、M群の1例 (8個) を除き全例14個以上で平均 16.0 ± 2.2 であり、BCG 接種は技術的には問題なくほぼ全例に接種できたものと思われる。3カ月後には、肉芽の数は 12.0 ± 5.1 個と減少傾向が認められたが、BCG 接種後のツ反応の強さと、肉芽の数との関連は認められなかった。

基礎疾患とBCG 接種後のツ反応の強さを検討してみると、3群間には疾患による偏よりは認められなかった。むしろ、病状・治療状況との関連性がうかがわれた。すなわち、L群の症例は、経過中、霧視感の出現した活動性のサルコイドーシス症例、常に抗生物質の治療を要したDPB例3例、放射線治療後でTegafur (1g/日) 内服中の肺癌症例1例、放射線治療中の肺癌症例1例の計6例であった。これらの症例においても、BCG 接種より1カ月後のツ反応は、低反応ながら接種前の0 mm から 8.2 ± 1.0 mm と全例に増強が認められた。

中等度反応者群 (M群) においては、BCG 接種により接種前の 1.0 ± 1.7 mm から1カ月後には 12.8 ± 3.9 mm と全例にツ反応の増強が認められた。症例の内訳は、indomethacin 投与中のリウマチ肺例、去痰剤のみ投与中の比較的安定期のDPBおよび気管支拡張症3例、BCG 施

表8. BCG 接種後のツベルクリン反応の強さよりみた BCG 接種前の各種免疫学的パラメーター

		低反応者群	中 等 度 反 応 者 群	強反応者群	健 常 成 人 (ツ反応陽性群)
ツベルクリン反応 (一般診断用)	(mm)	0	1.0 ± 1.7	2.4 ± 2.0	30.4 ± 14.2
ツベルクリン反応 (確認診断用)	(mm)	5.5 ± 0.1	13.7 ± 12.2	22.5 ± 14.4	—
年 齢	(歳)	63.3 ± 11.4	49.3 ± 19.8	54.4 ± 13.8	37.3 ± 12.8
PHA 皮内反応	(mm)	24.2 ± 1.6	30.8 ± 14.3	28.7 ± 10.1	—
血清総蛋白	(g/dl)	7.2 ± 1.3	7.2 ± 0.2	7.3 ± 0.4	7.4 ± 0.4
血清アルブミン	(g/dl)	3.5 ± 0.6	4.0 ± 0.5	3.8 ± 0.3	4.3 ± 0.3
リンパ球数	($1/\text{mm}^3$)	1409 ± 400	1886 ± 640	1466 ± 497	2354 ± 753
OKIa1+ 細胞	(%)	22.5 ± 7.3	18.6 ± 12.4	29.1 ± 12.0	—
PHA 刺激リンパ球幼若化反応	(Δcpm)	24846 ± 9057	33956 ± 17174	35377 ± 19915	58123 ± 16482
Con A 刺激リンパ球幼若化反応	(Δcpm)	26743 ± 7745	36374 ± 19125	33963 ± 13061	46078 ± 12452
PPD 刺激リンパ球幼若化反応	(Δcpm)	3457 ± 5758	2588 ± 4082	4280 ± 5112	12776 ± 11928

行後94日目のパラメーターの評価直前の時期に喘息発作のため triamcinolone acetate の投与を受けていた気管支喘息例、軽度の乾燥症状のみのシェーグレン症候群の計6例であり、L群に比較して病状は軽度であった。

強反応者群(H群)においては、BCG 接種により接種前の 2.4 ± 2.0 mm から1カ月後には 22.5 ± 3.7 mm と全例にツ反応の増強が認められた。症例の内訳・病状は、去痰剤のみ投与中のリウマチ肺症例、去痰剤のみあるいは無治療中のDPBおよび気管支拡張症例6例、放射線治療終了1年後の安定期の肺癌1例の計8例であった。

BCG 接種前の確認診断用精製ツベルクリンによるツ反応の発赤長径の大きさと、BCG 接種後の一般診断用のツ反応の発赤長径の大きさと比較してみると、確認診断用のツ反応の発赤長径はそれぞれ、L群 5.5 ± 0.1 mm, M群 13.7 ± 12.2 mm, H群 22.5 ± 14.4 mm で、BCG 接種前と接種後のツ反応の大きさの間に相関性が認められた ($Y = 9.9 \pm 0.37X$, 相関係数 0.668)。

BCG 接種前の各種免疫学的パラメーターの成績を3群間で比較したものが表8である。PHA 皮内反応の大きさは、確認診断用のツ反応の成績に類似し、L群においてはM・H群に比較し小さい傾向にあったが有意な差異ではなく、他のパラメーターにおいても、有意な差異は認められず、L群のアルブミン値が低い傾向が認められたのみであった。

以上より、BCG 接種により全例ツ反応の増

強が認められたが、BCG 接種後の一般診断用ツベルクリンによるツ反応の大きさは、BCG 接種前の確認診断用のツ反応の大きさと相関しており、また疾患の病状の程度と関連していることがうかがわれた。

② BCG 接種前後の各種パラメーターの推移
BCG 接種前後のツ反応の強さよりL群, M群, H群に分けて、BCG 接種前後の各種パラメーターの推移を検討したが、各群間で、パラメーターの変動には差異が明らかではなかったため、全体症例の推移を表9に示した。

BCG 接種後のツ反応の増強に伴って、PPD 刺激リンパ球幼若化反応は増強し、リンパ球サブセットの OKIa1⁺ 細胞の比率は低下する傾向がうかがわれたが有意差は認められず、PHA 皮内反応, PHA, Con A 刺激リンパ球幼若化反応, 末梢血リンパ球数, 他のリンパ球サブセットにおいては、明らかな変動は認められなかった。また血清総蛋白, アルブミン値は、BCG 接種後増加傾向にあり、入院中および退院後の栄養状態の変化が予測されるが、有意な変動ではなかった。PHA 皮内反応, PHA 刺激リンパ球幼若化反応は、BCG 接種後にはむしろ低下傾向にあり、BCG 接種後のツ反応の増強との関連性は認められなかった。

BCG 接種による副作用については、発熱、腋窩リンパ節腫脹などの臨床症状や異常所見が認められた症例はなく、血液生化学的検査においても異常は認められなかった。

表9. BCG 接種前後の各種免疫学的パラメーターの変動

		BCG 接種前	BCG 接種1カ月後	BCG 接種3カ月後
ツベルクリン反応 (一般診断用)	(mm)	1.3 ± 1.8	15.3 ± 7.0	13.1 ± 7.2
PHA 皮内反応	(mm)	28.2 ± 10.2	25.1 ± 7.2	23.9 ± 11.0
血清総蛋白	(g/dl)	7.2 ± 0.7	7.7 ± 0.8	7.7 ± 0.6
血清アルブミン	(g/dl)	3.8 ± 0.5	4.0 ± 0.4	4.0 ± 0.4
リンパ球数	(1/mm ³)	1575 ± 534	1481 ± 615	1756 ± 531
OKIa1 ⁺ 細胞	(%)	24.0 ± 11.3	21.3 ± 7.3	18.8 ± 8.8
PHA 刺激リンパ球幼若化反応	(Δcpm)	31602 ± 16110	26415 ± 15850	24821 ± 13643
Con A 刺激リンパ球幼若化反応	(Δcpm)	32764 ± 14063	27651 ± 14776	29084 ± 12306
PPD 刺激リンパ球幼若化反応	(Δcpm)	3525 ± 4822	4688 ± 4939	3806 ± 4070

考 案

ツ反応は、本来結核菌感染の有無を検知する方法として開発された技法であり、その発現機序としては、図2に示したように、マクロファージ、Tリンパ球の関与を中心とした細胞性免疫反応によると考えられている。我が国では、健常成人の80%以上はツ反応陽性という事実から¹⁾、成人における多くのツ反応陰性所見は健常者というよりもむしろ何らかの病的異常所見を反映した成績であることが推察されている。呼吸器疾患においても、サルコイドーシス、過敏性肺臓炎、マイコプラズマ肺炎、肺癌など、いくつかの疾患についてはツ反応陰性例の多いことが従来より指摘されているが³⁾、呼吸器疾患全般にわたった総括的な検索報告には乏しい。著者は、各種呼吸器疾患症例において、ツ反応が鑑別診断上有用な手段となりうるかどうか、ツ反応陰性化の機序を通して、該当疾患の病態生理を理解する上での有用な情報を得ることができるか否かを研究の目的として、陰性化症例に対するBCG接種テストも含めて各種の免疫学的検索を行ったのでその概要について報告した。

各種呼吸器疾患355例におけるツベルクリン反応の成績をみると、膠原病性間質性肺炎ではほとんどの症例がツ反応陰性または疑陽性であり、サルコイドーシス及びびまん性汎細気管支炎(DPB)でも約半数の症例において同様に陰性または疑陽性であった。サルコイドーシスでは症例全体としてみればいわゆる陰性率は52%であるが、肺野病変例(X線病期Ⅱ・Ⅲ期)に限ってみれば、陰性率は68%と更に高率であった。一方、特発性間質性肺炎では陰性率は25%であった。このような所見から、単にツ反応陰性率のみならず陰性化の状況をも併せ考えれば、びまん性肺疾患の鑑別診断上ある程度有用であると考えられる。肺癌は細胞性免疫能の低下が示唆されている疾患であるが、著者の検討成績では、臨床病期Ⅰ期症例15例では陰性例はなく、肺癌におけるツ反応陰性所見は、進行した病期症例に限ってのみ認められた。

このように各種呼吸器疾患においては疾患が原因となってツ反応が減弱ないしは陰性化していることが推定されたので、ツ反応陰性化機序を検討する1つの方法として、疾患別にツ反応陰性群と陽性群に分けて、ツ反応の発現に関与

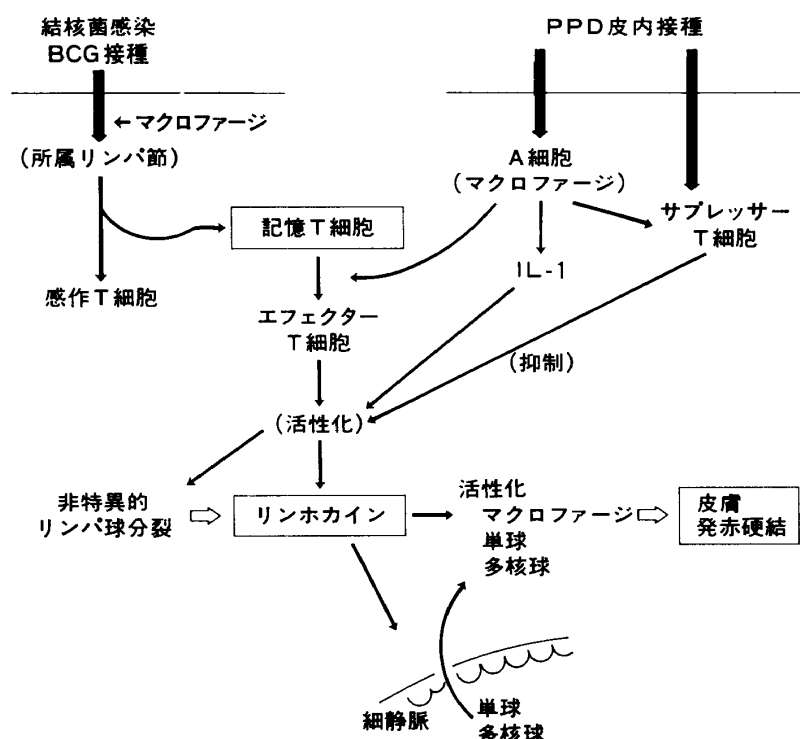


図2. ツベルクリン反応発現機序の模式図

すると考えられる各種パラメーターについて比較を試みた。

加齢は、ツ反応陰性化の重要な因子と考えられ、ツ反応陽性者の率は75歳以降になると低下し¹⁾、結核菌排菌陽性例のツ反応陽性率も60歳をすぎると低下している⁴⁾。その背景として、加齢によるリンパ球幼若化反応の低下^{5,6)}、リンパ球サブセット OKT3⁺ 細胞、OKT8⁺ 細胞の比率の低下⁷⁾ など細胞性免疫能の低下が考えられている⁸⁾ が、今回の成績では、肺結核症のツ反応陰性群のみが陽性群に比較し高齢であったが、全体としてはツ反応陰性群47.0±16.6歳、陽性群47.4±16.0歳で有意差は認められなかった。75歳以上を除外したことより年齢因子の関与は除外できたものと考えられる。

血清総蛋白、アルブミンの値は、一般に栄養状態を反映しており、生体防御とも深くかかわっている⁹⁾。低栄養時には、ツベルクリン反応の低下をはじめとした細胞性免疫能が低下する^{10,11)}とされ、ツ反応陰性例においては、血清総蛋白、アルブミン値は低下している¹²⁻¹⁴⁾。また栄養状態の改善によりツ反応が回復することも知られている¹⁵⁾。今回の成績においても、全体例において血清アルブミン値がツ反応陰性群において低下しており、疾患別でも、膠原病性間質性肺炎、肺結核症、肺癌において、陰性群に低下傾向が認められた。

リンパ球サブセットの測定は、細胞性免疫を担当する細胞を検索する手段として、呼吸器疾患においても病態の解明に利用されてきた^{16,17)}。またツ反応局所における病態も図2に示したA細胞としてのランゲルハンス細胞、エフェクターT細胞としてのヘルパーT細胞、および活性化T細胞の意義も確認されてきた¹⁸⁻²⁰⁾。今回の末梢血における成績では、T細胞の表面マーカーである OKT3, OKT4, OKT8 陽性細胞については、ツ反応陰性群、陽性群の全体症例の比較においては差異は認められず、ツ反応発現機序のエフェクターT細胞レベルの欠陥を積極的に主張しうる根拠は見出されなかった。OKIa1 陽性細胞については、ツ反応陰性群に比率の増加が認められた ($p<0.005$)。OKIa1 抗原は、細

胞の活性状態を表現した表面マーカーとして注目されてきており^{21,22)}、年齢と弱い正の相関性が報告されている²³⁾。このOKIa1 陽性細胞比の増加がサプレッサーT細胞の活性化状態を反映したものであり、ツ反応を抑制する何らかの作用を有する細胞の増加を反映している可能性があり、今後の検討課題と思われる。

PHA, Con A 刺激リンパ球幼若化反応は、T細胞の機能を反映し、リンホカインにより非特異的リンパ球が動員されるステップを反映していると推定される。また PPD 刺激リンパ球幼若化反応は、末梢血リンパ球の PPD 記憶T細胞の機能を反映していると考えられ、幼若化反応とツ反応の強さは相関することが知られている^{14,24,25)}。今回の成績では、PHA, Con A 刺激リンパ球幼若化反応は、全体例ではツ反応陰性群において低下しており、疾患別でも肺癌において Con A について低反応 ($p<0.05$) を認めた。PPD 刺激幼若化反応においても、全体例ではツ反応陰性群において反応は低下しており ($p<0.005$)、疾患別でもサルコイドーシス、特発性間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎、肺癌症例において同様の成績であった。

以上の成績より、呼吸器疾患におけるツ反応の陰性化と血清アルブミン、末梢血リンパ球数の低値、PHA, Con A, PPD 刺激リンパ球幼若化反応の低下との間に相関が認められたが、その程度は各種パラメーターの低値あるいは低反応の総合的な成績として判断できる程度の差異であり、ツ反応発現機序のうちで、あるステップが欠如してツ反応が陰性化するといった明確な所見は、今回の検討では得られなかった。

次に、経皮的 BCG 接種によりツ反応がどのように変化するか、またツ反応陰性群と陽性群において差異の認められたパラメーターがどのように変動するかを検討した。今回の成績では、高齢、担癌状態、膠原病、慢性気道感染症など BCG 接種時の種々の病態にもかかわらず、全例においてツ反応の増強が認められ、その程度は BCG 接種前の確認診断用精製ツベルクリンによる反応の強さと相関していた。

BCG 接種前後におけるパラメーターの変動

については、血清総蛋白、アルブミン値が正常に復する傾向がみられた ($p < 0.05$) 他は、明らかな変動の認められたパラメーターはなく、わずかに OKIa1 陽性細胞の減少する傾向が認められたのみであった。

BCG 接種によるツベルクリン反応陽性化の機序に関しては、まず第一に、検討した限りの症例では一般診断用ツベルクリンでは陰性であっても確認診断用ツベルクリンで多くは陽性であることから、記憶T細胞が全く消失していたとは考えられない。むしろ、記憶T細胞からエフェクターT細胞への分化増殖が BCG 接種より促進された可能性が考えられるが、特異的なエフェクターT細胞を測定する方法がないため、正確な判断は不可能と思われる。次に BCG、接種により、全身的なマクロファージの刺激活性化がおこり、ツ反応局所のA細胞のレベルでの機能亢進が惹起された可能性が考えられるが、非特異的な反応である PHA 皮内反応の亢進がみられていないことよりこの点是否定的である。3 番目に BCG 接種より惹起されたサプレッサー細胞の機能抑制により、エフェクターT細胞による各種リンホカインの産生や細胞集積反応が賦活された可能性も考慮されるが、これらは今後の新たな免疫学的検討方法の開発に待たなければならない課題を含むものである。

ま と め

1. 呼吸器疾患 355 例におけるツ反応の成績を検討した。ツ反応陰性率の高い疾患は、膠原病性間質性肺炎(89%)、サルコイドーシス(52%)、びまん性汎細気管支炎(48%)であり、一方陰性率の低い疾患として肺結核(9%)、肺癌(24%)、特発性間質性肺炎(25%)が挙げられた。
2. ツ反応の陰性化と血清アルブミン低値、リンパ球減少、リンパ球幼若化反応の低下等の成績との間に相関が認められたことより、ツ反応の強さは、細胞性免疫能の総合的、定量的な評価を表現しているものと考えられた。
3. 各種呼吸器疾患よりなる20例のツ反応陰性例に対して、BCG 接種を施行した結果、全例にツ反応の増強が認められた。その主な機序と

して、記憶T細胞からエフェクターT細胞への分化増殖が BCG 接種により促進された可能性が推定された。

4. ツベルクリン反応は、日常臨床上容易に実施しうる簡便な検査であり、鑑別診断上のみならず、細胞性免疫機能の判定上有用であることが改めて確認された。今後、ツ反応陰性化の機序が、また、上述の BCG 接種による陽性化の機序が明らかになれば、細胞性免疫機能に関する有力な情報源としての位置が高められるものと考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御校閲を賜った京都大学結核胸部疾患研究所内科学第二部門 大島駿作教授に深く感謝申し上げますとともに、終始研究の御指導を賜った京都大学結核胸部疾患研究所内科学第二部門 泉 孝英助教授、浜松医科大学第二内科 佐藤篤彦講師に感謝申し上げます。また、統計処理に多大の御尽力を賜った結核予防会西ノ京健康相談所副所長 今井弘行博士に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 村中俊明：昭和43年度結核実態調査。結核と呼吸器疾患に関する文献抄録。20：403-432, 1969.
- 2) 泉 孝英, 桂 義元：ツベルクリン反応の新しい応用。Medicina 19：2052-2068, 1982.
- 3) Snider DE：The tuberculin skin test. Am Rev Respir Dis 125 (3): suppl 108-118, 1982.
- 4) 森 亨：ツベルクリン反応。「結核」泉 孝英編, 医学書院, 東京, 1985, p. 93-95.
- 5) Goodwin JS et al：Immunological responses of a healthy elderly population. Clin Exp Immunol 48：403-410, 1982.
- 6) Mark DH et al：Immunologic studies of aging. VIII：No change in cyclic nucleotide concentration in T lymphocytes from old humans despite their compressed proliferative response. J Immunol 129：2323-2325, 1982.
- 7) Nagel JE et al：Enumeration of T lymphocyte subsets by monoclonal antibodies in young and aged humans. J Immunol 127：2086-2088, 1981.
- 8) Makinodan T et al：Age influence on the immune system. In Advance in Immunology. Kunkel HG and Dixon FJ eds. Academic Press. New York, 1980, Vol 29, p. 287.
- 9) Chandra RK：Nutrition, immunity, and infection：Present knowledge and future directions. Lancet i：688-691, 1983.
- 10) 泉 孝英：細胞性免疫機能不全症としてのツベルクリンアレルギー。低栄養。「ツベルクリン反応」泉 孝英編, 中外医学社, 東京, 1984, p. 107-111.

- 11) McMurray DN et al: Development of impaired cell-mediated immunity in mild and moderate malnutrition. *Am J Clin Nutr* 34: 68-77, 1981.
- 12) 三上理一郎: 臨床免疫学的にみた結核発症の要因. *結核* 59: 39-63, 1984.
- 13) 倉沢卓也: ツベルクリン反応陰性の結核患者に関する臨床的検討. *日胸臨* 43: 117-125, 1984.
- 14) Nash DR et al: Anergy in active pulmonary tuberculosis. *Chest* 77: 32-37, 1980.
- 15) Rooney JJ et al: Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis. *Am J Med* 60: 517-522, 1976.
- 16) Hirata T et al: Comparative study of T-cell subsets in BAL fluid in patients with hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Chest* 82: 232, 1982.
- 17) 長井苑子: BAL リンパ球の OKT4⁺, OKT8⁺ cell subset からみた特発性間質性肺炎と膠原病性間質性肺炎の鑑別. *呼吸* 2: 396-401, 1983.
- 18) Scheynius A et al: In situ identification of T lymphocyte subsets and HLA-DR expressing cells in the human skin tuberculin reaction. *Clin Exp Immunol* 49: 325-330, 1982.
- 19) Konttinen YT et al: Cellular infiltrate in situ and response kinetics of human intradermal and epicutaneous tuberculin reactions. *Clin Immunol Immunopathol* 28: 441-449, 1983.
- 20) Platt JL et al: Immune cell populations in cutaneous delayed-type hypersensitivity. *J Exp Med* 158: 1227-1242, 1983.
- 21) Schlossman SF et al: Distribution of Ia-like molecules on the surface of normal and leukemic cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 73: 1288-1292, 1976.
- 22) 松本美富士他: 全身性エリテマトーデス患者末梢血 Ia 抗原陽性 T リンパ球の動態と機能. *日内会誌* 73: 1643-1648, 1984.
- 23) 松元康治他: フローサイトメトリーを用いたヒト末梢血リンパ球膜抗原の分析—正常人の抗原分布について—. *臨床免疫* 16: 862-872, 1984.
- 24) Miller SD et al: Correlation of lymphocytic transformation with tuberculin skin test sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 107: 530-538, 1973.
- 25) McMurray DN et al: Cell-mediated immunity in anergic patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 118: 827-834, 1978.

CLINICAL STUDY ON TUBERCULIN ANERGY AND ITS MECHANISM IN RESPIRATORY DISEASES.

Kazunori HONDA

*The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University
School of Medicine, Hamamatsu, 431-31, Japan.*

Three hundred fifty five cases (pulmonary tuberculosis(TB) 65 cases, sarcoidosis(SAR) 126, idiopathic pulmonary fibrosis(IPF) 28, interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases(CVD) 18, diffuse panbronchiolitis(DPB) 31, lung cancer(LC) 62, healthy controls(HC) 25) were performed tuberculin(0.05 μ g PPDs) skin test(TST) and immunological laboratory tests to study the mechanism of tuberculin anergy. Twenty TST negative patients(DPB 7 cases, bronchiectasis 5, LC 3, CVD 2, SAR, bronchial asthma, Sjögren's syndrome 1 case, respectively) were further performed BCG vaccination.

The rate of TST negative cases were 89% in CVD, 50%(SAR), 48%(DPB), 25%(IPF), 24%(LC), 20%(HC), and 9%(TB), respectively. In the TST negative group the values of *in vitro* lymphocyte responses to PPD, PHA, ConA, were lower than that of the TST positive group. Tuberculin reactions after BCG vaccination were increased in all cases. Reactivity to TST (0.05 μ g PPDs) after were correlated to the reactivity to TST (0.5 μ g PPDs) before vaccination. The value of immunological parameters, tested before and after vaccination, did not show any changes.

These results suggest that the tuberculin anergy means the decreased cell-mediated immunity resulted from totally decreased value of various immunological parameters and that the increased tuberculin reaction after BCG vaccination is due to the effect of vaccination which may differentiate and proliferate the memory T cells into the effector T cells.