

呼吸器疾患における T リンパ球の動態

京都大学結核胸部疾患研究所 内科学第二

泉 孝 英

(原稿受付 昭和49年10月7日)

1. 呼吸器疾患の免疫学的動態

呼吸器は消化器とともに、ヒトにおける抗原の侵入経路として、最も重要視されるべき器官であることに加えて、Humphrey et al.¹⁾の研究以来、肺は、重要な抗体産生臓器であることも認識されてきている。従って、各種呼吸器疾患の病態の考察に当っては、(1) 抗原の侵入経路、(2) 抗体産生臓器、(3) 抗原抗体反応の場としての免疫学的な三つの立場からの考慮が常に加えられなければならない。

既に、結核菌体成分によるアレルギー反応としての結核症、IgE と気管支喘息、免疫不全疾

患としてのサルコイドーシス、或いは、自己免疫疾患としての肺線維症の可能性の検討など、免疫学の立場から、呼吸器疾患の研究が行われてきている。しかし、host-parasite relationship の立場から、呼吸器疾患の免疫学的研究をみると、parasite である菌体成分の研究、或いは、抗体産生の立場から行われた研究が中心であり、host の立場からは皮膚反応、血清抗体の面からの研究が行われてきたが、host の免疫学的動態の面からの検討には乏しいものであった。しかし、免疫学の基礎的研究によって、臨床免疫学の場に、この面からの研究の可能性が、導入されてきたが、就中、大きな進歩の一つは、リンパ球の問題であると言えよう^{2,3)}。

Nowell (1960)⁴⁾ によるリンパ球幼若化現象の発見、Gowans (1959)⁵⁾ のリンパ球再循環の証明を契機として、60年代に行われたリンパ球の機能に関する多くの研究から、リンパ球の免疫担当細胞としての性格が明らかにされた。70年代に入っては、Miller (1961)⁶⁾ 以来の、胸腺機能の研究を基本として、リンパ球を、T-cell, B-cell に二分して検討する方向性が明確化されてきた (Fig. 1)^{7,8)}。即ち、骨髄で産生されたリンパ球 stem cell のうち、一群は胸腺の支配を受けてTリンパ球となり、他はBリンパ球に分化して抗体産生細胞となる。Tリンパ球は、細胞性免疫の場において、重要な役割を果たすのみでなく、抗体産生においても helper cell としての役割を有している。life span の面からみると、Tリンパ球は long であり、又、Tリンパ球は、比較的移動性に富んだ細胞で、

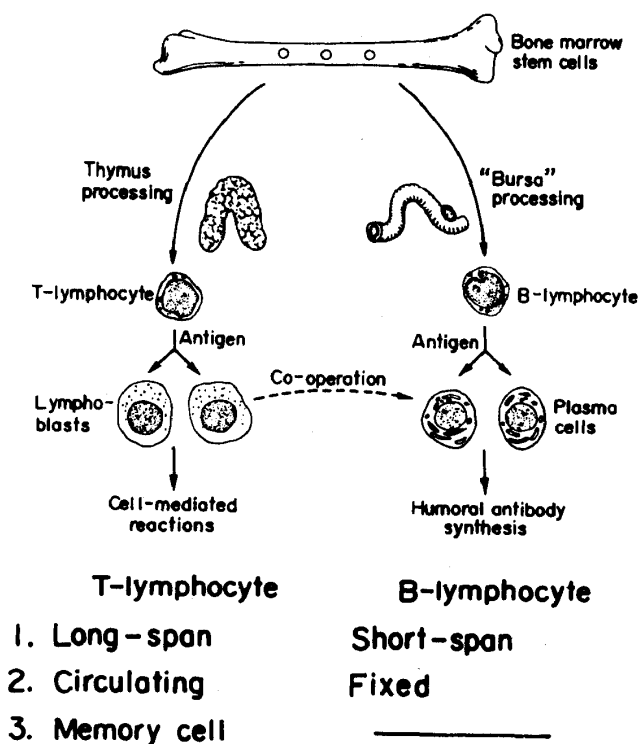


Fig. 1 T- and B-lymphocyte(Roitt, 1971⁷⁾)

Table 1 Evaluations of the lymphocytes

Evaluation	Method	T-lymphocyte	B-lymphocyte
Number	I. Surface maker	1. Rosette formation with sheep erythrocyte	1. Immunoglobulin
		2. Human thymus lymphoid tissue (HTL) antigen ¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	2. Complement receptor
		3. Fetal thymocyte antigen ¹³⁾	
	II. Electrophoresis ¹⁴⁾	Rapid	Slow
Function	Transformation	PHA	LPS
		Concanavalin-A	Pokeweed mitogen

Table 2 Immunological function tests

		Cellular (T-cell)	Humoral (B- and T-cell)
Non specific	1.		Immunoglobulin
	2. Lymphocyte	T-lymphocyte	B-lymphocyte
	3. Transformation	T-mitogen (PHA, Con-A)	B-mitogen (LPS, PWM)
	4. Skin test	PHA	
Specific	1. Already sensitized	Tuberculin Test	Isohaemagglutinin
	2. Sensitization Test	DNCB, DNFB	Tetanus toxoid
		Carageenin	Diphtheria toxoid
		Hemocyanin	Hemocyanin antibody

memory cell の大部分は、Tリンパ球であると報告されている。

Tリンパ球、Bリンパ球を形態学的に判別することは困難で、機能面からの判別のみが行われてきたが、Raff (1969)⁹⁾ による、T-cell marker の証明以来、surface marker を利用しての T、B リンパ球の算定が可能となり、更に specific mitogen の研究から、これらの mitogen を用いる transformation test によって、T、B リンパ球の機能に、質量両面からの評価を加えることが可能となってきた (Table 1)。これらリンパ球機能検査法が加わったことによってヒトの免疫機能をより多角的に検討することが、可能となってきた (Table 2)¹⁵⁾。

私共は、各種の呼吸器疾患の成立機序を、免疫学的に考察するために、ツベルクリン反応、免疫グロブリン値などについて、既に検討を加

えてきたが、更に一つの考案資料として、呼吸器疾患患者の末梢血Tリンパ球数の変動についての検討を試みた¹⁶⁻²⁰⁾ ので、その所見について報告するとともに、本検査法に関する基礎的諸問題をも含めて、若干の考案を加えることとしたい。

2. Tリンパ球 (Rosette forming cell; RFC) の算定方法 (Fig. 2)

(1) リンパ球分離法

辻の方法²¹⁾に従い、heparin (ヘパリン・ナトリウム注射液、デンマーク Novo 社製) で湿らせた 10 ml 用注射器で、静脈血 6 ml を採取、phosphate buffer saline (PBS(+)) 細胞培養用、阪大微研製) 12 ml を加え混和する。15 ml 用スピッツに Conray-Ficoll 液 3 ml を入れ、血液 9 ml 稀釈液を重層、Kubota KC-30 遠心分

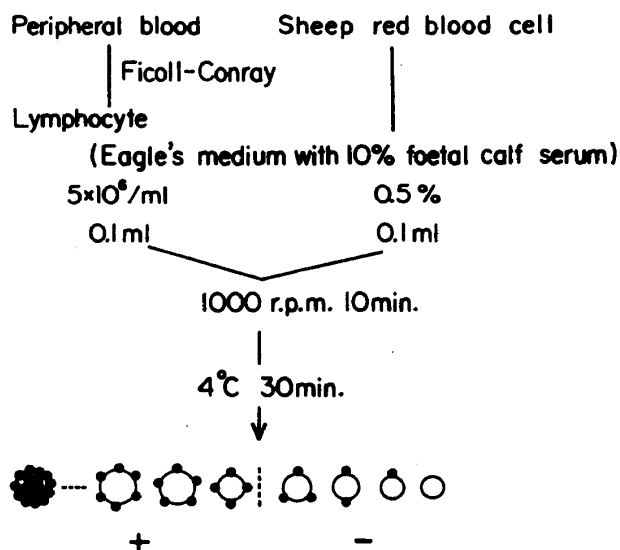


Fig. 2 Calculating procedure of RFC (T-lymphocyte)

離器（冷却装置なし）を用いて、1500回転30分遠沈操作を行なう。その後、中間のリンパ球層を採取し、50 ml の PBS に浮遊、2000回転5分遠沈して洗浄した。更に、foetal calf serum (GIBCO, U.S.A. 56°C, 30分非働化後、羊赤血球にて吸収済) を10%の割合に加えた Eagle medium (Eagle MEM, Earle 細胞培養用、阪大微研製) 10 ml を加え、1500回転10分遠沈して洗浄を行った。沈澱したリンパ球層に、同一mediumを加えてリンパ球数を算定し、 $5 \times 10^6/\text{ml}$ のリンパ球浮遊液を作成した。

(2) 羊赤血球浮遊液作成法

Alsever 液保存羊赤血球を、10倍量以上の PBS で3回洗浄後、前述の10% foetal calf serum 加 Eagle medium を用いて、0.5%浮遊液を作成した。

(注) 羊赤血球は市販 Alsever 浮遊液を使用したか、毎週新鮮瓶を購入し、採血後2週間以上経過した羊赤血球は使用しないこととした。

(2) RFC 算定方法

内径 7.5 mm×長さ 8.5 cm のパイロット・チューブを用い、リンパ球液 0.1 ml と羊赤血球液 0.1 ml を混和し、incubation することなく、直ちに、1000回転10分遠沈、氷水中に30分放置後、白血球計算盤を用いて、4ヶ以上赤血球の付着したリンパ球を RFC として算定した。

(3) 健常人の末梢血 Tリンパ球 (Fig. 3)

20~49才の健常男女成人の Tリンパ球は、 $25 \pm 10\%$ (平均±標準偏差) であった。リンパ球数 $1935 \pm 602/\text{mm}^3$ より計算して、末梢血中の Tリンパ球数は、 $475 \pm 228/\text{mm}^3$ と算定される。しかも、注目される所見は、この Tリンパ球%の分布は、一峰性の分布ではなく10~15%の群と25~35%の群の二峰性の分布を示したことで、この Tリンパ球%の多少がヒトの免疫反応における素因と関連するが否かは大いに興味ある点である。しかし、Tリンパ球数の分布では、このような傾向はみとめられなかった。

本報における各種呼吸器疾患との対照値としては、全てこの20~49才の男女50例より得られた数値を用いたが、RFC の数には性差、年齢差があり、特に高令者では、低値を示すことが報告されている (Hallgren et al. 1972²²), Carosella et al. 1974²³) ことを考えると、正確

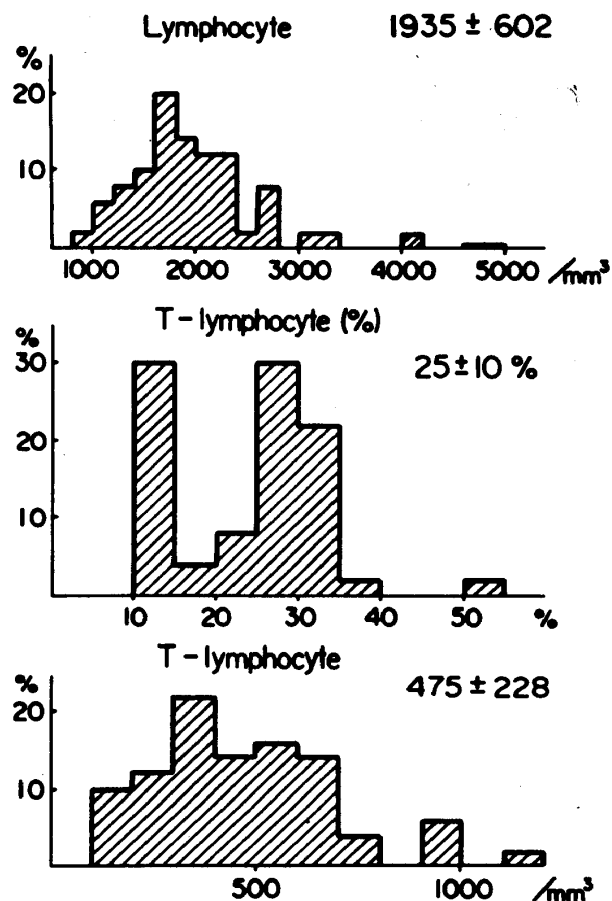


Fig. 3 Distribution of T-lymphocyte in healthy (n=50)

Table 3 Variations of RFC by experimental procedures

Procedures	Authors Papamichail et al.(1972) ²⁴⁾	Wybran et al. (1973) ^{27)~28)}	Izumi (1973)	Jodal et al.(1972) ²⁵⁾	Whittingham (1972) ³²⁾	Ross et al.(1973) ³³⁾	Yata (1973) ³⁴⁾	Carosella et al.(1974) ²³⁾
Incubation before centrifugation	(—)	(—)	(—)	37°C 5 min	37°C 3-5 min	37°C 15 min	37°C 15 min	37°C 15 min
Centrifugation	150-200 g 5 min	200 g 5 min	1000 rpm 10 min	200 g 5 min	400 g 3 min	200 g 10 min	1000 rpm 5 min	300 g 10 min
after centrifugation	4°C 30 min	(—)	ice water 30 min	ice water 1-2 hr	(—)	2 hr.	0°C 1 hr.	overnight 4°C
%	29	27.4±6.1	25±10 37 (Nakayama)	60-68	34 (5-64)	69-75	49.3±11.4 (Tanaka) 55-60 (Watanabe) 65 (Orita)	61.2±2.9 (16-19 yrs) 33.6±4.4 (60-69 yrs)

Table 4 T-lymphocyte in pulmonary tuberculosis

Stage	No	Lymphocyte	T-lymphocyte	
			%	Number
Active	40	1888±663	26±11	513±272
Cured	53	1735±462	21±10	374±201
(Healthy control)	50	1935±602 /mm ³	25±10	475±228 /mm ³

には、各種疾患の検索対照症例と、matched pairの健常人値を用いるべきであることが指摘される。

尚、重症筋無力症の胸腺切除例（3例）より得た胸線リンパ球のRFCは、66～84%の数値であった。

(3) RFC 算定法に関する問題点

健常人のRFCに関して Papamichael et al. (1972)²⁴⁾ は、平均29%と記載しているが、Jondal et al. (1972)²⁵⁾ は、60～68%の数値を挙げている。このように、報告書によって様々である因としては、RFC 算定の各段階において問題点がある。Mendes et al. (1973)²⁶⁾ は、実験室の室温によって大きく左右されると述べているが、最も大きな条件は、リンパ球と羊赤血球を混和後、遠沈する前に、incubationを行うか否かの点であることは、Table 3に示す通りである。

全てのTリンパ球が羊赤血球と結合するものではない (Papamichail et al. 1972)²⁴⁾ としても平均20～30%の低い数値と、60%以上の高い数値の、いずれが正確なTリンパ球数或いはヒトの免疫機能を表現する数値であるかが、問題点となるところである。この数値の多少は、Tリンパ球の羊赤血球に対する receptor の数、もしくは、loose な結合或いは tight な結合様式に左右されるか否かについては、種々の推測があるが (Stjernswärd et al. 1972 Wybran et al. 1973²⁷⁻³¹⁾, Dawkins, Zilko 1973³⁶⁾, Gergely et al. 1973³⁷⁾), Wybran et al. (1973)²⁷⁾ は、低い数値によるTリンパ球数がヒトの細胞性免疫機能と良く関連している免疫学的に potential な数値であるとみなし、active rosette test として報告している。

更に、もう一つの問題としては、末梢血におけるTリンパ球数の%と、Tリンパ球の絶対数のいずれが、臨床の場において、significant であるかの問題である。Dellen (1974)³⁸⁾ Augener et al (1974)³⁹⁾ は、高令者は若年に比して%では、若干の低下をみるのみであるが、絶対数では半数以下である点を特に強調している。

しかし、いずれにせよ、これらの問題に関する最終的な結論は、receptor の性状 (Wilson et al 1971⁴⁰⁾, Jondal et al 1972²⁵⁾, Bentwich et al 1973^{41,42)}, Wortis et al. 1973⁴³⁾, Kersey et al 1974⁴⁴⁾) 或いは、RFC 形成機序の基礎的研究 (Bentwich et al. 1973^{41,42)}, Girard 1973⁴⁵⁾) と併せて、多くの臨床データの積み重ねとその解析に待たねばならないところであろう。

3. 各種呼吸器疾患におけるTリンパ球数

(1) 肺結核 (Table 4)

1) 活動期症例40例における成績では、Tリンパ球の増加症例もあるが、一方、著減症例もあり一定の見解は得られなかったが、数例の粟粒結核症の検討では、極度のTリンパ球の減少を来していた所見があったところから、単に活動期症例という区分ではなく、病巣の局在、拡がりなどを考慮し、更に多数の症例の検討を重ねる必要がある。

2) 治癒期症例(健康管理区分 D₂ 或いは D₃ 該当者)53例の測定成績では、リンパ球数 $1735 \pm 462/\text{mm}^3$, Tリンパ球, $21 \pm 10\%$, 数 $374 \pm 201/\text{mm}^3$ で、平均して、健常人よりも低い症例が多数認められた。

3) Rifampicin 投与症例におけるTリンパ球数 (Table 5)

Rifampicin 450 mg/day 投与20症例、および対照 (他剤投与) 20例について、Tリンパ球数の変動をみると、投与症例の半数において投与2、4週目にTリンパ球の減少が観察されたが、8、12週目には、旧に復していた。又、Rifampicin 投与症例の70%においては、ツベルクリン反応の一時的減弱が認められたが大部分は Fig. 4 に示した2症例のようにツベルクリン反応と平行して、Tリンパ球数の減少を示した。

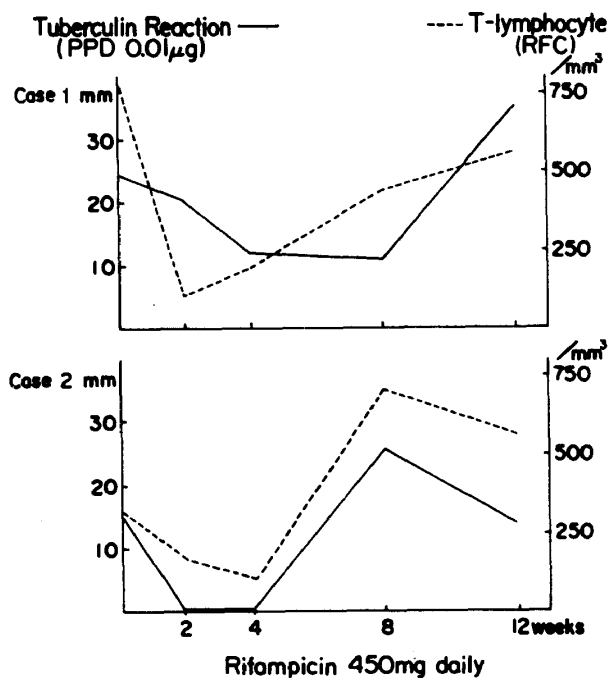
(2) サルコイドーシス

1) 活動期症例

活動期症例のTリンパ球は、健常人と比較すると、Tリンパ球%は変わらないが、リンパ球数は減少しているので、Tリンパ球数は若干の

Table 5 Decrease of T-lymphocyte by Rifampicin in patients with pulmonary tuberculosis

Weeks after treatment	2	4	8	12	Total
Group					
Rifampicin	12/20	12/20	7/20	6/20	13/20
Other drugs	2/20 (P<0.05)	4/20 (P<0.05)	4/20	3/20	6/20 (P<0.05)
Number of decreased cases / Number of total cases					

**Fig. 4** T-lymphocyte and tuberculin sensitivity in patients administrated with Rifampicin

低値を示していた。しかし、治療期症例の数値を、発病前の値と仮定すると明らかに、Tリンパ球の減少が活動期、特に発病初期に、起っていることが示されている。

2) 治療期症例のTリンパ球、特に結核との関連性

サルコイドーシス症例の治療時の所見、Tリンパ球数が、対照健常人よりも高値を示している所見を、結核治療症例のリンパ球数、Tリンパ球数ともに減少している所見と比較すると対照的であった。

この問題については、各症例の病期を追ってのTリンパ球数の測定によって、更に詳細な検討を加える必要があるが、サルコイドーシスが、

Tリンパ球過剰のヒトに起る疾病である可能性も考えられる。特に、結核とサルコイドーシスの関連性は、今日尚、議論の了えていない問題であり、同じ mycobacteria が、ヒトに侵入しても、ヒトの免疫学的反応性の差異によって、結核症に、或いはサルコイドーシスに進展する可能性も考慮されるべきであろう。

3) ステロイド剤使用時のTリンパ球数の変動

活動期症例8例について、paramethone 12 mg 4週間、6 mg 4週間使用し、以後漸減する投与を行い、ステロイド治療開始後2、4週目、以後4週目毎に、Tリンパ球数の測定を試みたところ、3例では、Tリンパ球の減少が認められたが、3例では逆に増加を示し、一定の所見は得られなかった。

この事由としては、“サルコイドーシスは何らかの agent に対して感作されたリンパ球、おそらくTリンパ球と agent が反応した抗原抗体反応の結果として類上皮細胞肉芽腫の形成を来した疾患である(泉1974⁴⁶)”と考えると、反応局所に、リンパ球が動員されるために、末梢血中のリンパ球数の減少がもたされることが推定される。ステロイド剤投与による病巣形成の抑制は、反応局所に動員されるリンパ球の減少、従って、末梢血中のリンパ球の増加が、期待されるが、ステロイド剤のリンパ球に対する抑制作用も併存するために、不定の所見となったのではないかと考えられる。

4) Tリンパ球数とツベルクリン反応

サルコイドーシス症例の活動期と治療期において、ツベルクリン反応と、Tリンパ球数の関

Table 6 T-lymphocyte in sarcoidosis

Stage	No	Lymphocyte	T-lymphocyte	
			%	Number
I	27	1724±448	24±10	424±262
II-III	16	1545±577	31±12	472±234
Subacute	29	1627±475	24±12	393±239
Chronic	14	1807±659	30±10	537±263
Regressed	18	1957±542	31±12	595±265
(Healthy control)	50	1935±602 /mm ³	25±10	475±228 /mm ³

連を検討したが、%、絶対数いずれにおいても、平均値としては、陽性群の方が、陰性群より高い数値を示したが、有意の所見ではなかった。

(3) 肺癌 (Fig. 5)

肺癌症例50例では、リンパ球数は、 $1650 \pm 444/\text{mm}^3$ で、健常人に比して減少しているがTリンパ球は、 $32 \pm 12\%$ で、健常人より高い比率を示す症例が多く、従って、Tリンパ球数は、

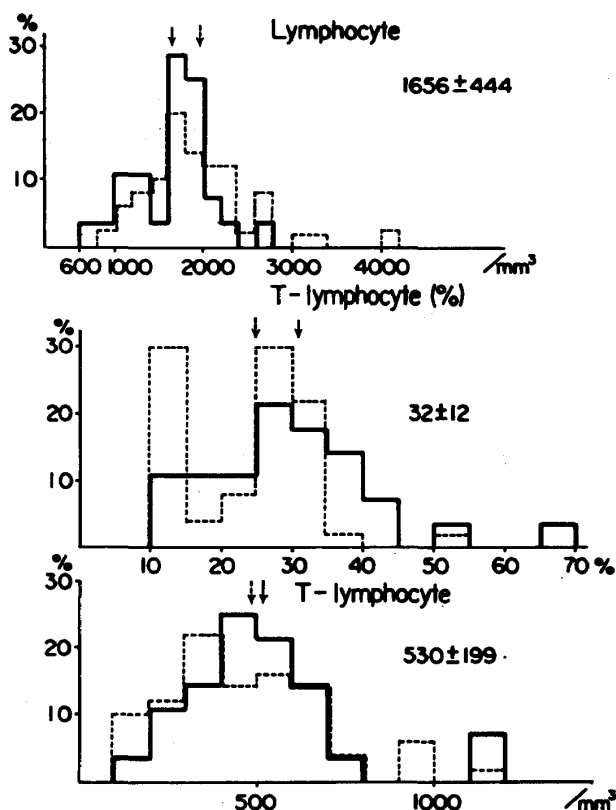


Fig. 5 Distribution of T-lymphocyte in pulmonary cancer (n=50)
----- Healthy control

平均値としては健常人よりも高い数値を示した。このように肺癌症例では、末梢血中のリンパ球数は減少しているが、Tリンパ球の比率は高まっており、Tリンパ球数は減少していない。しかし、PHA 反応性が低下していることは、Tリンパ球自体の機能低下が示唆される所見である。

肺癌症例におけるツベルクリン反応陽性群と陰性群の間においても、Tリンパ球%、数において、有意差の所見は認められなかった。

(4) 慢性気管支炎 (Table 7)

10例の測定成績では、リンパ球数 $1379 \pm 111/\text{mm}^3$, Tリンパ球数 $19 \pm 4\%$, $255 \pm 44/\text{mm}^3$ と、いずれも、健常人よりはるかに低値を示したのは特徴的な所見であった。

この低値が、1)感染に対する抵抗力の弱さの免疫学的素因を示す一つの指標であるのか、2)感染が反復する結果としてのTリンパ球の減少と判定すべきか否かについては、これらの症例の経過を追っての検討が必要であると考えられる。更に、これらの症例では、多量の抗生物質が使用されているのが通例であるだけに、薬剤のTリンパ球に対する影響も、充分考慮されねばならないであろう。

(5) 気管支喘息 (Fig. 6)

成人のアトピー型喘息患者においては、特徴的な所見が認められた。即ち、41例において、リンパ球数が、 $2303 \pm 706/\text{mm}^3$ と、健常人より高値を示したのみでなく、Tリンパ球 34 ± 10

Table 7 T-lymphocyte in chronic bronchitis

Case No.	Lymphocyte	T-lymphocyte	
		%	Number
1	1694	10	169
2	1694	10	167
3	2015	12	242
4	1050	13	137
5	832	13	108
6	1482	19	282
7	1404	20	281
8	1312	22	289
9	1140	25	285
10	1188	50	594
Average±S.E. (Healthy control)	1379±111 (1935±602) /mm ³	19±4 (25±10)	255±44 (475±228) /mm ³

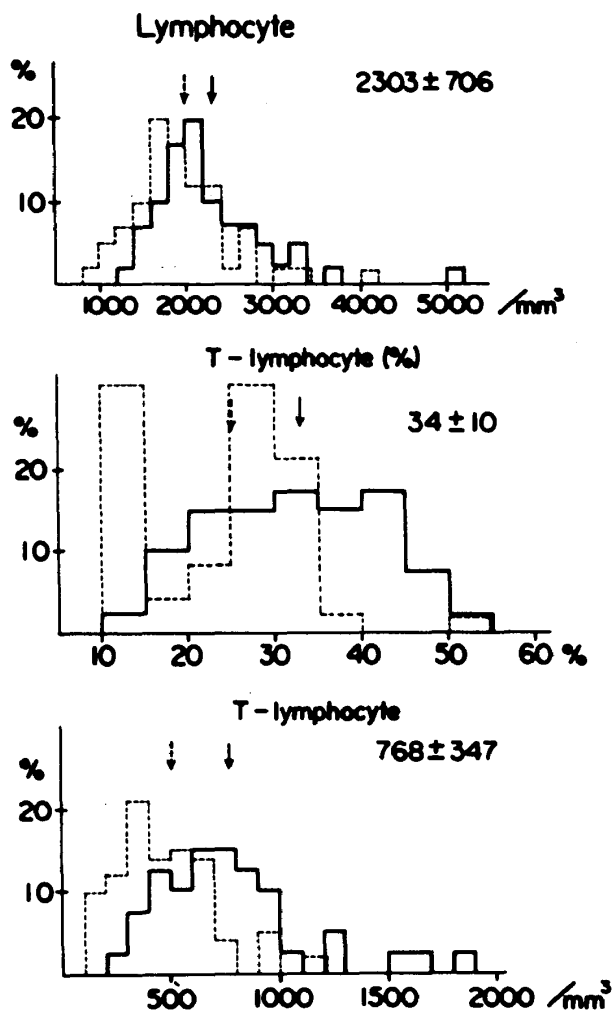


Fig. 6 Distribution of T-lymphocyte in bronchial asthma (Adult of atopic type n=41)
 Healthy control

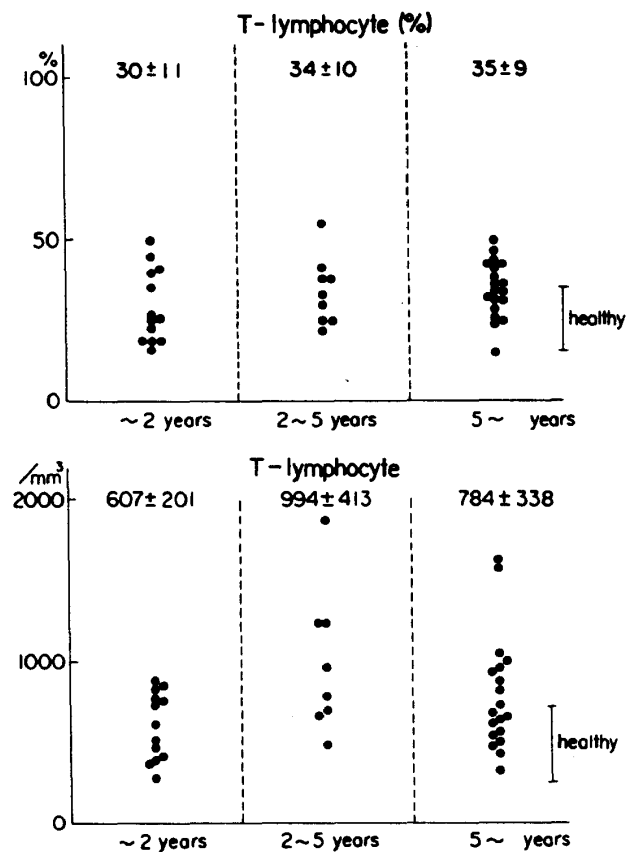


Fig. 7 Duration and T-lymphocyte in atopic asthma

%, Tリンパ球数 $768 \pm 347/\text{mm}^3$ の高値所見を示した。

小児の喘息患者では, Tリンパ球の高値所見は認められず, 又, 感染性喘息の疑わしい症例では, リンパ球数, Tリンパ球数ともに低値を示し, 慢性気管支炎と類似した傾向を示していた。

アトピー型喘息患者のTリンパ球数高値所見が, 成人でのみ観察されること, 更に, 病期の長い症例に, Tリンパ球, 数ともに多い傾向のあること (Fig. 7) から, Tリンパ球増加は, 何らかの抗原に対する免疫反応の結果と理解することも出来よう。これらの所見は, 気管支喘息の病因論的分類に, 有用であると考えられるだけでなく, 治療方法の採択, 治療効果の判定に, 今後用いる可能性のある所見であると考えられる。

又, 血清中の IgE と, T-cell 数の関連性に

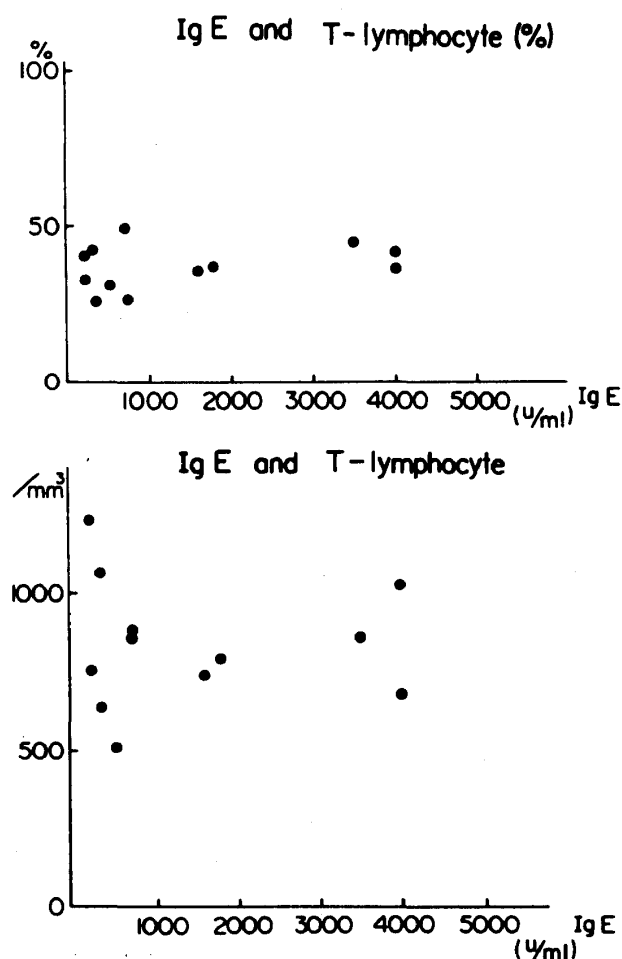


Fig. 8 Relationship between T-lymphocyte and serum IgE value (n=12)

について検討を加えたが, 有意の所見は得られなかった (Fig. 8)。

(6) 気管支拡張症 (17例), 肺のう包症 (10例), 肺気腫症 (12例), 塵肺症 (21例), 広義の肺線維症 (8例) における検討成績では, 特記すべき所見は得られなかった。

4. 考 按

Tリンパ球は, 細胞免疫機能において主たる役割を果たすのみでなく, 血清抗体産生にも, helper cell として重要な役割を有している⁴⁷⁾。従って, 個体におけるTリンパ球の機能亢進或いは減弱は, そのまま個体の免疫学的反応性の増加或いは減弱と結びついている可能性がある。アレルギー過敏状態と考えられるアトピー型気管支喘息では, Tリンパ球の増多があり, 感染に対する抵抗力が減弱している慢性気管支炎では, Tリンパ球減少の所見が得られたことはこの見解に一致するものでもあろう。しかしこのような各種呼吸器疾患におけるTリンパ球の動態が, 素因によるものか, 二次的変化であるかは, 最も大きな検討課題の一つである。

しかし各種疾患の免疫学的動態の検索に当っては, 末梢血の所見のみでなく, 組織内における所見の検討が, より重要な問題であると考えられる。すでに, Silveira et al. (1972)⁴⁸⁾, Visakorpi, and Repo (1973)⁴⁹⁾, Fiorelli et al. (1974)⁵⁰⁾によって, リンパ節, 胸腺等におけるT, Bリンパ球の分布に関する検討が行われているが, 呼吸器疾患の病態研究においては, 特に, 肺内のリンパ球の動態の研究の必要性が強調される。

5. ま と め

各種の呼吸器疾患患者の末梢血Tリンパ球を, RFCを指標として測定した。

(1) 結核治癒症例では, Tリンパ球が, 健康人より減少しており, これは, サルコイドーシス治癒症例のTリンパ球の増多所見と, 対照的な成績であった。

(2) 肺癌症例では, リンパ球のPHA反応

性は減弱しているにもかかわらず、Tリンパ球数の減少は認められなかった。

(3) 慢性気管支炎症例では、リンパ球、Tリンパ球数ともに、著減の傾向を示した。

(4) アトピー型喘息患者では、著明なTリンパ球の変動が認められた。

(5) 気管支拡張症、肺のう包症、肺気腫、塵肺症、肺線維症例では、一定の傾向は認められなかった。

このTリンパ球の変動が、ヒトの免疫学的素因にもとづくものか、疾病による結果であるか否かは、今後の検討課題の一つであり、更に、組織内におけるTリンパ球の動態の検索が、各種呼吸器疾患病態に関する免疫学的研究の場において必要であることが強調される。

謝 辞

喘息症例検討の機会を与えられた、本研究所福岡謙助博士(現京都南通信病院)、慢性気管支炎、肺線維症、肺気腫症例の提供を受けた日置辰一朗副院長、中島道郎部長(京都市立病院)、本研究の遂行にあたって協力頂いた、山下ちえ子、宅間美津子、長井苑子の諸氏に、謝意を表する。

本論文の要旨は、第6回閉塞性肺疾患研究会(昭和48年1月28日 東京)、第13回日本胸部疾患学会総会(昭和48年4月5日 福岡)、第1回日本臨床免疫学会総会(昭和48年6月15日 東京)、第14回日本肺癌学会総会(昭和48年10月5日 東京)、第12回日本臨床細胞学会秋季大会シンポジウム(昭和48年11月23日 東京)、第23回日本アレルギー学会総会(昭和48年11月27日 東京)、第49回日本結核病学会総会(昭和49年3月31日 東京)、第14回日本胸部疾患学会総会(昭和49年4月3日 東京)、第2回日本臨床免疫学会総会(昭和49年6月22日 京都)において発表した。

文 献

- Humphrey, J. H. and Sulizeainu, B. D.: The use of ^{14}C -amino acids to study sites and rates of antibody synthesis in living hyperimmune rabbits. *Biochem. J.*, 68: 149~153, 1958.
- Editorial: The lymphocyte. *Lancet* (i): 409~410, 1973.
- Special feature: In vitro methods in cell-mediated immunity, a progress report. *Cell. Immunol.*, 6: 331~347, 1973.
- Nowell, P. C.: Phytohemagglutinin, an initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. *Cancer Res.*, 20: 462~466, 1960.
- Gowans, J. L.: The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat. *J. Physiol.*, 146: 54~69, 1959.
- Miller, J. F. A. P.: Immunological function of the thymus. *Lancet*, (ii): 748~749, 1961.
- Roitt, I.: *Essential Immunology*. Blackwell Scientific Pub., Oxford, 1971.
- Graddock, C. G., Longmire, R., McMillan, R.: Lymphocytes and the immune response. *New Engl. J. Med.*, 285: 324~331, 1971, 285: 378~384, 1971.
- Raff, M. C.: Theta isoantigen as a marker of thymus-derived lymphocytes in mice. *Nature*, 224: 378~379, 1969.
- Yata, J., Klein, G., Kobagashi, N., Furukawa, T. and Yanagisama, M.: Human thymus-lymphoid tissue antigen and its presence in leukaemia and lymphoma. *Clin. exp. Immunol.*, 7: 781~792, 1970.
- Yata, J., Tsukimoto, Z., Arimoto, T., Goya, N. and Tachibana, T.: Human thymus lymphoid tissue (HTL) antigen, complement receptor and rosette formation with sheep erythrocytes of the lymphocytes from primary immunodeficiency diseases. *Clin. exp. Immunol.*, 14: 309~317, 1973.
- Yata, J., Tsukimoto, I. and Tachibana, T.: Human lymphocyte subpopulations. Human thymus-lymphoid tissue (HTL), Antigen-positive lymphocytes forming rosettes with sheep erythrocytes and HTL antigen-negative lymphocytes interacting with antigen-antibody complement complexes. *Clin. exp. Immunol.*, 14: 319~326, 1973.
- Williams, R. C. Jr., DeBoard, J. R., Mellbye, O. J., Messuer, R. P. and Lindström, F. D.: Studies of T- and B-lymphocytes in patients with connective tissue disease. *J. Clin. Invest.*, 52: 283~295, 1973.
- Sabolić, D., Sabalović, N. and Dumont, F.: Identification of T and B cell in mouse and man. *Lancet*, ii: 927, 1972.
- 泉 孝英: ヒトの皮膚反応, 臨床免疫, 5: 629~

- 639, 昭48.
- 16) 泉 孝英：サルコイドーシスの免疫学的研究（第3報）サルコイドーシス症例におけるTリンパ球数（会），日胸疾会誌，11：559～560，1973.
 - 17) 泉 孝英，佐藤篤彦，大島駿作：肺癌患者の免疫機能に関する研究（第2報）肺癌患者におけるTリンパ球の動向（会），肺癌，13：230，1973.
 - 18) 泉 孝英，福岡謙助：気管支喘息の免疫学的研究，第2報。気管支喘息患者のTリンパ球について（会），アレルギー，23：191～192，1974.
 - 19) 泉 孝英：パネルディスカッション。免疫細胞学の臨床応用「免疫細胞の動態」3. Sarcoidosis(会)アレルギー，23：72～73，1974.
 - 20) 長井苑子，泉 孝英：Rifampicin の免疫抑制作用について，結核，49：375～382，1974.
 - 21) 辻 公美：比重遠沈法によるリンパ球の分離Conray 400-Ficoll 法，免疫学会編，免疫実験操作法，p 265～268，1971.
 - 22) Hallgren, H. M. and Wood, N. E.: PHA response and autoantibodies in aging humans. Fed. Proc., 31: 649, 1972.
 - 23) Carosella, E. D., Mochanko, K., Braun, M.: Rosette-forming T cells in human peripheral blood at different ages. Cell. Immunol., 12: 323～325, 1974.
 - 24) Papamichail, M., Holboren, E. J., Keith, H. Z. and Carry, H. L. F.: Subpopulations of human peripheral blood lymphocytes distinguished by combined rosette formation and membrane immunofluorescence. Lancet, ii: 64～66, 1972.
 - 25) Jondal, M., Holm, G. and Wigzell, H.: Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosette with sheep red blood cells. J. Exp. Med., 136: 207～215, 1972.
 - 26) Mendes, N. F., Tolnai, M. E. A., Silveria, N. P. A., Gilbertsen, R. B. and Metzgan, R. S.: Technical aspects of the rosette tests used to detect human complement receptor (B) and sheep erythrocyte binding (T) lymphocytes. J. Immunol., 111: 860～867, 1973.
 - 27) Wybran, J. and Fudenberg, H. H.: Thymus-derived rosette-forming cells. New Engl. J. Med., 288: 1072～1073, 1973.
 - 28) Wybran, J., Levin, A. S., Spitler, L. E. and Fudenberg, H. H.: Rosette-forming cells, immunologic deficiency diseases and transfer factor. New Engl. J. Med., 288: 710～713, 1973.
 - 29) Wybran, J., Levin, A. S., Spitler, L. E. and Fudenberg, H. H.: Rosette-forming cells, diseases states: cancer, lymphoma, bacterial and viral infection and other diseases. J. Clin. Invest., 52: 1026～1032, 1973.
 - 30) Wybran, J., Carr, M. C. and Fudenberg, H. H.: The human rosette-forming cell as a marker of a population of thymus-derived cells. J. Clin. Invest., 51: 2537～2543, 1972.
 - 31) Wybran, J., Chantler, S. and Fudenberg, H. H.: Isolation of normal T cells in chronic lymphatic leukaemia. Lancet, i: 126～129, 1973.
 - 32) Whittingham, S., Mackay, I. R.: Rosette formation by human thymocytes. Cell. Immunol., 6: 362～367, 1973.
 - 33) Ross, G. D., Rabellino, E. M., Polley, M. J. and Grey, M. H.: Combined studies of complement receptor and surface immunoglobulin-bearing cells in normal and leukaemic human lymphocytes. J. Clin. Invest., 52: 377～385, 1973.
 - 34) 矢田純一，橘 武彦：ヒトリンパ球 subpopulation の分別。ヒツジ赤血球結合性リンパ球と補体結合性リンパ球の証明法。日本免疫学会編，免疫実験操作法 p 473～475，1972.
 - 35) Stjernswärd J., Jondal, M., Vanky, F., Wigzell, H. and Sealy, R.: Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes in peripheral blood induced by irradiation for mammary carcinoma. Lancet, i: 1352～1356, 1972.
 - 36) Dawkins, R. L. and Zilko, P. J.: Rosette sedimentation for separation of human T and B cells. Lancet, i: 368, 1973.
 - 37) Gergely, P., Szegedi, Gy., Fekete, B., Szabó, G., Petrany, Gy.: Rosette formation and T cells. Lancet, i: 883, 1973.
 - 38) Dellen, A. L.: "Percent T cells": An ambiguous reporting technique. Lancet, i: 749, 1974.
 - 39) Augener, W., Cohnen, G., Reuter, A. and Brittinger, G.: Decrease of T lymphocytes during aging. Lancet, i: 1164, 1974.
 - 40) Wilson, J. D. and Nossal, G. J. V.: Identification of human T and B lymphocytes in normal peripheral blood and in chronic lymphocytic leukaemia, Lancet, ii: 788～791, 1971.

- 41) Bentwich, Z., Douglas, S. D., Siegel, F. P., Kunkel, H. G.: Human lymphocyte-sheep erythrocytes rosette formation some characteristics of the interaction. Clin. Immunol. Pathol., 1: 511~522, 1973.
- 42) Bentwich, Z., Douglas, S. D., Skutelsky, E. and Kunkel, H. G.: Sheep red cell binding to human lymphocytes treated with neuraminidase; Enhancement of T cell binding and identification of a subpopulation of B cells. J. Exp. Med., 137: 1532~1541, 1973.
- 43) Wortis, H. H., Cooper, A. G. and Brown, M. C.: Inhibition of human lymphocyte rosetting by anti-T sera. Nature, New Biology, 243: 109~111, 1973.
- 44) Kersey, J. H., Hom, D. J. and Buttrick, P.: Human T lymphocyte receptors for sheep erythrocytes: Conditions for binding including inhibition by cytochalasin B., J. Immunol., 121: 862~865, 1974.
- 45) Girard, J. P.: Rosette formation by human lymphoid cells: mechanisms and clinical application. Transplant. Rev., 14: 45~53, 1973.
- 46) 泉 孝英: 難病への免疫学的アプローチ サルコイドージス, 臨床免疫, 6: 319~323, 1974.
- 47) Katz, D.H., and Benacerraf, B.: The regulatory influence of activated T cells on B cell responses to antigen. Adv. Immunol., 15: 1~94, 1972.
- 48) Silveira, N. P. A., Mendes, N. F. and Tolna; M. E. A.: Tissue localization of two populations of human lymphocytes distinguished by membrane receptors. J. Immunol., 108: 1456~1460, 1972.
- 49) Visakorpi, R. and Repo, H.: T-lymphocytes in human spleen. Lancet, ii: 740, 1973.
- 50) Fiorelli, G., Fargion, S., Cappellini, M. D. and Salerno, F.: T and B lymphocytes in human spleen. Lancet, i: 99, 1974.