アスベストのリンパ球系細胞機能に対する影響

第2報

石綿肺症におけるNK細胞活性, ADCC

及びインターフェロンについて

The Influence of Asbestos on Lymphoid Cell Function
Part 2 NK cell activity and its relationship to ADCC,
interferon in asbestosis patients

金沢大学医学部公衆衛生学教室

窪田 道男

Michio Kubota

Department of Public Health, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa

There have been several reports of immunological abnormalities among asbestosis patients. The present study examines natural killer cell (NK cell) activity, antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), interferon (IFN) and β_2 -microglobulin (β_2 -m), including IgA, IgG, IgM, IgE and blastoid transformation of lymphocyte responses to phytohemagglutinin (PHA) which are well recognized in asbestosis cases.

Serum IgA, IgG, and IgE in asbestosis patients showed a significant increase in terms of the index of liquid immunology compared to normal subjects. However, serum IgM and lymphocyte transformation gave no significant differences for the two groups.

It has been suggested that NK cell activity and ADCC may play an important role in immunosurveillance against tumors and viral infections. NK cell activity and ADCC in asbestosis patients were significantly lower than in the control group. As NK cell activity and ADCC may have similar cell structures, they were correlated. Here, a significant correlation was found for both groups.

Serum IFNs in asbestosis patients had risen significantly over those of the controls, and it continued to increase. There was a significant inverse correlation between NK cell activity and serum IFN in asbestosis patients, but, there was not between ADCC and serum IFN in asbestosis patients.

Serum β_2 -m was effective on the fibrosis index in asbestosis patients.

Key words: Asbestosis, Natural killer cells, Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), Interferon, β_2 -microglobulin

石綿肺症, ナチュラルキラー細胞, インターフェロン, ベータ2-マイクログロブリン

I. 緒 言

アスベスト (石綿) 粉じんを吸入することが, 肺病変としての石綿肺さらに, 肺ガン, 胸, 腹膜中皮腫をひき

おこすことは知られており, これら病変に対するメカニズムの解明に対して, 種々のアプローチがなされてきた。なかでも, 近年の免疫学の急速な発展にともない, じん肺における免疫学的アプローチも多く行われてきており,

その吸入粉じんの adjuvand 効果による生体影響の検討も行われるようになってきた¹⁻³⁾。現在、石綿肺については、液性免疫の亢進、細胞性免疫の抑制、自己免疫抗体の出現などの異常が報告されている⁴⁻¹⁰⁾。

一方、生体防御機構の中で、腫瘍発生、ウイルス感染などにおける自然抵抗性に重要な働きをもつとされる Natural Killer (NK) 細胞, Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) が知られるようになり、自己免疫疾患や悪性腫瘍におけるこれらの異常が報告されている¹¹⁻²¹⁾。また最近になり、インターフェロン (IFN) が、抗ウイルス作用のほかに、免疫系の修飾等による抗腫瘍効果のあることも知られてきた²²⁻²⁹⁾。しかし、免疫異常が関与する石綿肺症において、その病態とNK細胞活性, ADCC 及び IFN との関連は、ほとんど検討されていない。本研究では、石綿肺症において、従来知られている液性免疫、細胞性免疫の指標に加え、NK細胞活性, ADCC 及び IFN への影響を検討した。またサルコイドーシスの血清 β_2 -microglobulin (β_2 -m) が高値を示すように³⁰⁾、 β_2 -m がリンパ球系細胞をはじめとする種々の細胞の他に、癌細胞、肉腫細胞でも β_2 -m が産生されている³¹⁻³⁴⁾ことから、石綿肺症患者血清 β_2 -m についても追求した。

II. 対象及び方法

1. 石綿肺症患者群及びコントロール群

国立療養所近畿中央病院内科外来へ訪れる石綿肺症患者約50名中30名（男性15名、女性15名）を無作為に抽出し対象とした。年齢は40～72歳であり、主にクライソタイルを扱った石綿工場に従事していた人々である (Table 1)。なおステロイド投与は、NK細胞活性を抑制する³⁵⁾といわれるためステロイド投与者は対象としていない。また対照例を、患者群と年齢、性をマッチさせた健康人33名（男性16名、女性17名）とした。

これら対象者からの採血には、ベノジェクト真空採血管（テルモ）を用い、ヘパリンナトリウム入のものとプレーンな採血管2本により、同一人から同時に採血した。プレーンタイプの採血管はそのまま無菌的に遠心分離を行い、血清を 100 μ l ずつ分注し -80°C に保存し、必要に応じ解凍し使用した。

2. 免疫グロブリンの定量

血清中免疫グロブリン値は、トリパルチゲン IgA, IgM, HC パルチゲン IgG (ヘキストジャパン) を用いて行った。

血清 IgE 値の測定には、IgE paper radio immunosor-

Table 1 Asbestosis cases.

Males					Females				
Subject	Age (yrs. o.)	Duration of exposure (yrs.)	X-ray readings	Other conditions	Subject	Age (yrs. o.)	Duration of exposure (yrs.)	X-ray readings	Other conditions
S.O	52	4	0/1		T.U	66	11	1/1	
S.K	42	3	1/1		T.W	56	20	1/1	
K.N	56	40	1/1	TB	S.T	53	13	1/1	
E.Y	56	18	1/1	TB	K.Y	63	12	1/2	P1
K.S	41	33	1/2		S.W	70	25	2/1	P1
Z.R	69	34	2/2	asbestos exp.→2yrs.	M.M	61	15	2/2	
G.I	62	24	2/2	P1	K.T	53	24	2/2	
D.B	60	14	2/2		K.S	56	18	2/2	
Z.S	55	15	2/2	P1	M.N	63	20	2/2	P1
M.M	50	12	2/2	P1 TB	F.F	60	9	2/2	TB
M.T	54	22	2/2		T.N	71	12	2/2	
K.M	54	9	2/2		T.K	62	30	2/2	
S.J	52	25	2/2		K.K	69	25	2/3	
K.K	46	6	2/2	P1	S.W	58	20	3/3	
R.S	58	28	2/3		T.S	59	12	3/3	

Abbreviations: P1 Pleural thickening.

TB Tuberculosis.

bent test (PRIST, 第 1 ラジオアイソトープ研究所) を用いて行った。また、得られた血清 IgE 値については、その値の分布が正規分布とならず、対数変換後正規分布型を示すこと³⁶⁾から、対数変換した値によって表わし、平均値の算出には geometric mean を用いた。

3. 末梢血リンパ球の分離

前報³⁷⁾の方法に準じて行った。ヒト末梢静脈血をヘパリン採血後、リンパ球(PBL)を分離し、10%非働化 Fetal Calf Serum (FCS, Microbiological Associates, Maryland) を加えた RPMI-1640 溶液 (日本製薬) に浮遊した。0.2% Trypan blue にて Viability を算定し Effector cell として調整した。

4. Phytohemagglutinin(PHA)による PBL の芽球化反応

リンパ球浮遊液 ($2 \times 10^5/180 \mu\text{l}$, 10%FCS, RPMI-1640) をマイクロプレートに分注し、ついで $50 \mu\text{l}$ の PHA 添加 Phosphate Buffer Saline Ca^{++} , Mg^{++} free [PBS(-)]溶液 (PHA 濃度 $40 \mu\text{g}/\text{ml}$)、コントロールとして PBS(-)のみ $50 \mu\text{l}$ 添加したものを 37°C , 5% CO_2 気相中にて48時間培養した。次に、 ^3H -thymidine (Methyl- ^3H -thymidine $6.7 \text{ Ci}/\text{m mol}$, New England Nuclear, Boston Mass) の RPMI-1640 溶液 ($100 \mu\text{Ci}/\text{ml}$) $20 \mu\text{l}$ を加え、培養72時間後にマイクロプレートの細胞を Multiple cell harvester (Labo Science Co. Ltd.) により生理的食塩水で洗浄しながら紙上に回収した。このろ紙を十分に乾燥し、0.6%の Butyl-PBD を含むトルエン 2 ml とともに液体シンチレーションカウンター (Aloka Lsc 671) により測定した。これによりリンパ球芽球化反応を ^3H -thymidine の DNA の取り込み量を指標として表わした。単位は cpm (counter per minute) を対数変換したものを、PHA 添加した群としない群との比によって表現した。

5. NK 細胞活性の測定

前報^{37,38)}に記載したのと同様に、採取したリンパ球 2×10^5 と ^{51}Cr -ラベルした Human myeloid cell line の K-562, 1×10^4 (Effector cell: Target cell 比20:1) の濃度で全量 2 ml として 37°C , 5% CO_2 気相中で10時間培養後、上清と細胞沈渣との ^{51}Cr の放射活性を測定することにより NK 細胞活性値を求めた。

6. Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) の測定

K 細胞による細胞傷害活性の測定は MacLenna ら³⁹⁾の方法に準じて行った。まず 10% FCS, Eagle-MEM (日本製薬) で培養した Chang 肝細胞の分裂直後でまだシャ

ーレ底に付着しないものを回収した。ついでその 5×10^6 個を $100 \mu\text{Ci}$ ($\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$, $1 \text{ mCi}/\text{ml}$, 第 1 ラジオアイソトープ研究所) を含む前述の 10% FCS, Eagle-MEM, 1 ml に浮遊し、 37°C , 5% CO_2 気相中にて30分ごとに軽く振とうしながら2時間培養した。MEM 培養液で3回洗浄後、この細胞を 10^{-4} 倍希釈した抗 Chang 肝細胞家兎抗体 (Machennan I. C. M 博士より分与) で 37°C , 30分処理したものを ADCC の Target cell とした。Target cell 1×10^4 個と Effector cell (PBL) 2×10^5 を 10% FCS, Eagle-MEM 2.0 ml に浮遊し、 37°C , 5% CO_2 気相中で12時間培養した。なお、抗 Chang 肝細胞家兎抗体で処理していない Target cell を Effector cell とともに同時に培養したものを対照とした。すべての実験は, triplicate で実施された。培養後、チューブを $1,000 \text{ rpm}$ 10分間遠心し上清 1 ml を採取し、細胞沈渣を含む残り 1 ml とともに Auto-gamma scinticounter で ^{51}Cr を測定し K 細胞による細胞障害活性を Specific cytotoxicity³⁹⁾ により表示した。

7. IFN の測定

前報³⁷⁾の IFN 測定に準じて行った。ヒト FL 細胞と Vesicular Stomatitis Virus (VSV) を用いて plaque reduction により IFN を測定した。

8. IFN の型分類

ヒト血清 $100 \mu\text{l}$ を $200 \mu\text{l}$ の MEM で希釈し、 1 N-HCl (pH 2) にて48時間透析し、さらに 1 N-NaOH にて pH の回復を行い、5% Calf Serum (CS), MEM にて全量を 1 ml (10倍希釈) にし、sample として IFN の titer を測定した。判定は、pH 2 で失活しないものを IFN- α , β とし、pH 2 で失活したものを IFN- γ とした。また、IFN- α , β は, NIH Research Reference Reagent の Anti-Human IFN- α , Anti-Human IFN- β にて IFN- α , β であることを確認した。

9. 血清 $\beta_2\text{-m}$ の定量

$\beta_2\text{-m}$ の定量は、酵素免疫測定法を用いた 2 ステップサンドイッチ法による定量用キット (富士臓器製薬) を用いた。測定に際しては60倍希釈した血清を用いた。

III. 成績

1. 石綿肺症患者及び健常者における PBL の血清免疫グロブリンと PHA による芽球化反応

Table 2 に石綿肺症患者及び健常者における PBL の血清免疫グロブリンの定量値と PHA による芽球化反応の成績を示した。IgA, IgG 及び IgE ともに、石綿肺症患者は健常者に比し統計的に有意な増加がみられた。また、

IgM及びPBLのPHAによる芽球化反応には、健常者との間に差異をみることはできなかった。

2. 石綿肺症患者のNK細胞活性, ADCC及び β_2 -mの性, 年齢階層別検討

健常者と石綿肺症患者におけるNK細胞活性ADCC

Table 2 A comparison of immunoglobulin and ratio of ^3H -thymidine incorporation in PBL for controls and asbestosis patients.
M $\pm$ S.E.

	Controls	Asbestosis patients
Cases	33	30
IgA mg/dl	270 $\pm$ 22.8	368 $\pm$ 14.8 * *
IgG mg/dl	1,639 $\pm$ 60.6	2,429 $\pm$ 106.5 * *
IgM mg/dl	153 $\pm$ 12.6	161 $\pm$ 12.4
IgE U/ml	55.3 $\pm$ 1.3	169.8 $\pm$ 15.8 * *
^3H -thymidine in PBL	1.221 $\pm$ 0.016	1.260 $\pm$ 0.019

IgE values are expressed as geometric means. The rates of cultures with and without PHA are expressed as log-transformations of cpm.

* * Significant at $p < 0.01$ when measured against a t-test for the control group.

及び β_2 -mの性別, 年齢階層別の測定値をTable 3に示した。性及び年齢階層ともに、どの測定項目についても統計的に有意な差は認められなかった。従って以下の成績については、性, 年齢を区別せず一括して表すことにした。

Fig. 1 A comparison of NK cell activity and ADCC for controls and asbestosis patients.

* $p < 0.05$

Table 3 NK cell activity, ADCC, β_2 -microglobulin with controls and asbestosis patients grouped by sex and age.

			Cases	NK cell activity (%)	ADCC (%)	β_2 -microglobulin ($\mu\text{l/l}$)
Controls	Sex	Males	16	64.1 $\pm$ 4.8	37.7 $\pm$ 2.7	$n=14$ 920 $\pm$ 70.2
		Females	17	65.8 $\pm$ 4.9	37.3 $\pm$ 1.6	$n=16$ 811 $\pm$ 59.1
		Totals	33	65.0 $\pm$ 3.4	37.3 $\pm$ 1.7	$n=30$ 861 $\pm$ 46.5
	Asbestosis patients	Sex	Males	14	45.1 $\pm$ 3.9	26.2 $\pm$ 3.8
Females			15	46.5 $\pm$ 4.7	30.2 $\pm$ 4.9	$n=12$ 1,454 $\pm$ 117.2
Totals			29	46.5 $\pm$ 3.1	28.4 $\pm$ 3.2	$n=25$ 1,375 $\pm$ 73.9
Controls		Age	≤ 60	25	62.1 $\pm$ 4.0	38.4 $\pm$ 20
	>60		8	74.0 $\pm$ 6.4	34.0 $\pm$ 2.4	$n=5$ 750 $\pm$ 137.1
Asbestosis patients	Age	≤ 60	19	48.1 $\pm$ 3.8	31.6 $\pm$ 4.3	$n=17$ 1,376 $\pm$ 95.3
		>60	10	45.6 $\pm$ 5.7	21.9 $\pm$ 3.0	$n=8$ 1,361 $\pm$ 108.3

t-tests gave no significant differences for any age or sex subgroup.

M $\pm$ SE

3. 石綿肺症患者における NK 細胞活性及び ADCC の検討

健常者と石綿肺症患者における NK 細胞活性及び ADCC を Fig. 1 に示した。NK 細胞活性、ADCC とともに健常者に比較して石綿肺症患者の方が統計的に有意に低い値を示した。次に、健常者の NK 細胞活性と ADCC の相関を検討したものを Fig. 2-1 に示した。相関係数は $r=0.359$ ($p<0.05$) であり正の相関を示した。同様に、石綿肺症患者の NK 細胞活性と ADCC の相関を検討したものを Fig. 2-2 に示す。 $r=0.518$ ($p<0.01$) であり、健常者と同じく正の相関を示した。

Fig. 2-1 The correlation between NK cell activity and ADCC in the control group.
* $p<0.05$

Fig. 2-2 The correlation between NK cell activity and ADCC in asbestosis patients.
** $p<0.01$

4. 石綿肺症患者における血清 IFN の検討

健常者及び石綿肺症患者血清における IFN の分布を Fig. 3 に示す。健常者血清 IFN は、中央値 95 パーセントイル信頼区間 5~19 IU/ml の範囲であり、一方、石綿肺症患者血清 IFN は、中央値 95 パーセントイル信頼区間 35~47 IU/ml の範囲の分布をした。これら IFN を 20 IU/ml 未満、20 IU/ml 以上の 2 群に分け 2×2 分割表により Fisher の直接確率検定をした結果、石綿肺症患者血清 IFN では、20 IU/ml 以上の者の割合が有意に高かった ($p<0.01$) (Table 4)。また、5 名の石綿肺症患者における現在の血清中 IFN と、8 か月前の血清 IFN の値を表わしたものを Table 5 に示した。石綿肺症患者は、現在と 8 か月前を比較しても有意差はみられず、8 か月前から現在に至るまでほぼ同様な IFN 産生が見られた。

5. NK 細胞活性と血清 IFN との関連

健常者の NK 細胞活性と血清 IFN の相関は、 $r=-0.056$ となり有意な相関は認められなかったが、石綿肺症患者の NK 細胞活性と IFN との相関については、 $r=$

Fig. 3 The distribution of IFN titers in controls and asbestosis patients.

Table 4 A comparison of IFN between controls and asbestosis patients.

IFN IU/ml	Controls	Asbestosis patients
<20	24	0
≥20	9	30

Statistically significant, Fisher's direct probability test $p<0.01$.

Table 5 IFN production at the time of the experiment 8 months earlier on the same asbestosis patients.

IFN titers IU/ml	
Oct. 1981	May. 1982
49±5.9	37±5.3

M±SE
n=5

Fig. 4-1 The correlation between NK cell activity and IFN in asbestosis patients.
** $p < 0.01$

Fig. 4-2 The correlation between NK cell activity and IFN-α in asbestosis patients.
* $p < 0.05$

-0.496 ($p < 0.01$) となり負の相関を示した (Fig. 4-1)。次に、NK細胞と密接な関係にあるIFN-αとNK細胞との相関を石綿肺症患者について検討した。相関係数は $r = -0.376$ ($p < 0.05$) であり、これもIFNと同様に負の相関を示した (Fig. 4-2)。

6. 石綿肺症患者におけるβ₂-m等の検討

健常者と石綿肺症患者のβ₂-mをFig. 5に示す。健常者に比し、石綿肺症患者の方が統計的に有意に高い値を示した ($p < 0.01$)。また、石綿肺症患者の胸部レ線による病型分類と血清中β₂-mとの相関は、 $r = 0.454$ ($p < 0.01$) で統計的に有意な相関がみられた (Fig. 6)。その他に、

Fig. 5 A comparison of β₂-microglobulin between controls and asbestosis patients.
** $p < 0.01$

Fig. 6 The correlation between β₂-microglobulin and chest-X-P stage in asbestosis patients.
** $p < 0.01$

ADCCとIFN, ADCCとIFN-α, PHAによる芽球化反応とβ₂-m, PHAによる芽球化反応とIFN, IgGとβ₂-m, IFNとβ₂-m等については、健常者、石綿肺症患者ともに相関はみられなかった。

IV. 考 察

石綿肺症をはじめとする石綿暴露による免疫異常につ

いて詳細に報告されており⁴⁻¹⁰⁾、近年, adjuvand 病としての概念が導入されてきている¹⁻³⁾。一方免疫学の進歩は、生体防御機構における新しい機能的構成成分として NK 細胞, ADCC, IFN 及び β_2 -m の存在を明らかにしてきた。なかでも自己免疫疾患や悪性腫瘍における検討が多くみられてきている¹¹⁻²¹⁾。しかし、これらと関連が深いと考えられる石綿肺における検討はなく、本研究が最初のものと思われる。

対象とした石綿肺症患者に、従来より報告されている液性免疫の指標としての IgA, IgG, IgE の濃度の上昇が本研究でも観察された。しかし、従来の報告と異なり細胞性免疫のうち T cell 機能を反映する PHA⁴⁰⁾ による PBL の芽球化反応には健常者との差異は認められなかった。Kang ら⁷⁾や Haslam ら⁸⁾の報告では、その平均値に差がみられることが述べられているが、この研究では石綿肺症患者の測定値の多くがコントロールと同じような分布をしている点に留意しなければならない。

腫瘍免疫や感染免疫に関与しているリンパ球細胞に NK 細胞と ADCC がある。NK 細胞は抗原感作の必要がなく、ある種の標的細胞に対し細胞傷害活性を有し^{41,42)}、また、ADCC は標的細胞に特異的に作用する抗体の存在下で、K 細胞が抗体を介して標的細胞を破壊する^{43,44)}。また NK 細胞と K 細胞の Effector 細胞の性格が似ており、これら細胞は一部重複する細胞集団といわれている⁴⁵⁾。健常人及び石綿肺症患者について性、年齢階層による検討を行い、NK 細胞、ADCC はともに統計的有意差を認めなかった。しかし、NK 細胞活性の性、年齢階層の報告が一致していない点^{15,17,46-48)}を考慮し、本研究では、健常人と石綿肺症患者の性、年齢階層をマッチさせて比較検討を行った。

石綿肺症患者において NK 細胞活性及び ADCC が、健常人に比べて低値を示した結果は、現在まで報告のある悪性腫瘍、免疫不全、自己免疫疾患等によるものと同様であった¹¹⁻²¹⁾。また in vitro のアスベスト暴露実験による報告から^{37,49)}は、NK 細胞活性、ADCC がアスベスト暴露により直接抑制されることが観察されている。しかし、生体における NK 細胞活性、ADCC の抑制が、アスベストによる一次的なものか、石綿肺症による二次的なものかについては検討の余地が残されている。ところで、NK 細胞活性、ADCC は、その細胞集団に重複する可能性があることから、その相関性を検討したところ、健常者群、石綿肺症患者群ともに NK 細胞活性、ADCC に統計的に有意な相関がみられた。このことは、生体においての NK 細胞活性、ADCC 動態の類似性を示してい

る。

悪性腫瘍や免疫不全、自己免疫疾患における IFN の産生が報告されている²²⁻²⁹⁾が、今回の石綿肺症患者においても健常者に比べて統計的に有意な IFN の産生が観察され、そのほとんどが IFN- α であると考えられた。さらにその血清 IFN が持続的に血中に存在することを確かめた。これは、局所での即時的反応として IFN 産生がおこってもすぐには血中にはあらわれないことから⁵⁰⁾肺の線維化巣の存在による持続的刺激が、IFN 産生細胞を活性化させることも一因と思われる。また、これは他の線維性変化をもつじん肺患者にも健常者に比して統計的に有意な IFN 産生が観察されていることも一致する所見であった⁵¹⁾。ところでこの結果は、in vitro でのアスベスト暴露による IFN 産生能についての検討で、アスベスト暴露が IFN 産生を抑制することを示した Hahon らの報告⁵²⁾とは相反するが、その理由としては、ヒト血清中からの IFN 産生機序が、アスベストの直接暴露によるものでなく、二次的な生体反応によるものと考えられる。

さて、各種疾患について NK 細胞活性、ADCC が IFN により制御されるという報告はあるが、それぞれの関連を同時に同一人のサンプルから得た結果から報告したものではない。本研究において、NK 細胞活性と IFN、さらに NK 細胞活性と IFN- α との間に逆相関が観察された。この原因として種々の可能性が考えられる。第 1 は、石綿肺症患者の NK 細胞数の減少に伴い、Feedback 機構として IFN 産生細胞からの IFN 産生が起きている可能性である。しかし NK 細胞を純粋に分離することは困難なため、今回は検討できなかった。次に考えられることは、NK 細胞自体の標的細胞破壊機構が十分に働かず、その NK 細胞活性を増強あるいは pre-NK 細胞から活性化 NK 細胞へ分化をうながすために IFN が産生されていることである。特に NK 細胞が主要な IFN- α の産生細胞であると考えられているため^{53,54)}NK 細胞活性と IFN- α との逆相関は、NK 細胞の Target cell 破壊のための働きだけが低下していて、IFN- α の産生能は正常であるような関係を表しているのかもしれない。一方石綿肺症患者の NK 細胞活性と ADCC は相関が認められたが、ADCC と IFN に相関はなかった。リンパ球のみならず、ほとんどすべての有核細胞と血小板、癌細胞からも産生されることが明らかになってきた β_2 -m³⁰⁻³⁴⁾とも IFN は相関がなく、さらに PHA による芽球化反応と IFN の相関もないことから、IFN 産生細胞がどの細胞群と関連があるかはつかみえなかった。

ところで、健常者に比較し石綿肺症患者に β_2 -m が高

値を示した。またこの血清中濃度が石綿肺症患者の胸部レ線上の病型分類とも相関があったことは、この β_2 -m の増加が肺の線維化巣と関連したものと考えられた。したがって石綿肺の線維性病変の程度を表す生化学的指標としても血清 β_2 -m は有用であることがわかった。

V. 結 論

石綿肺症患者30名、健常者33名について、石綿肺症の免疫異常及びその相互の関連を知る目的で、リンパ球系細胞と血清中各成分を測定し以下の知見を得た。

1. 石綿肺症患者の IgA, IgG 及び IgE は、健常者に比べて有意に高値を示したが、IgM と PHA によるリンパ球の芽球化反応には、差は認められなかった。

2. 石綿肺症患者の NK 細胞活性, ADCC は、健常者に比べて有意に低値を示した。

3. 健常者及び石綿肺症患者の NK 細胞活性と ADCC の間に正の相関が得られた。

4. 健常人の血清 IFN は、中央値の95パーセンタイル信頼区間が5~19 IU/ml であり、石綿肺症患者のそれは35~47 IU/ml であった。また、石綿肺症患者血清 IFN は、健常者血清 IFN に比し有意に高値を示した。なお、石綿肺症患者血清 IFN の産生は持続的であった。

5. 石綿肺症患者の NK 細胞活性と血清 IFN, NK 細胞活性と IFN- α との間に逆相関が認められた。

6. 石綿肺症患者血清 β_2 -m は、健常者に比して有意に高値を示した。また、石綿肺症患者血清 β_2 -m は胸部の線維性病変の程度と正の相関を示した。

本研究の一部は第25回日本産業衛生学会北陸甲信越地方会で報告した。稿を終るに臨み、終始御指導、御校閲を頂いた恩師岡田見教授に深謝の意を表します。また御指導頂いた鏡森定信助教授（富山医科薬科大学）ならびに御校閲頂いた有泉講師に厚く御礼申し上げます。さらに試料を提供して下さいました国療近畿中央病院、横山邦彦、信友浩一両博士に心から感謝いたします。

文 献

- 1) Vigliani, E. C. and Pernis, B.: Immunological aspects of silicosis, *Adv. Tuberc. Res.*, **12**, 230-279 (1963).
- 2) 三好和夫, 宮岡輝夫, 上島宏一, 吉田和代, 小林泰雄, 川井尚臣, 多田喜明, 岡 耕一: 人体 adjuvant 病としての珪肺症, *日医新報*, **2176**, 9-11 (1965).
- 3) 海老原勇: じん肺にみられる自己免疫疾患に関する

臨床的研究, *アレルギー*, **31**, 189-199 (1982).

- 4) 姜 健栄, 瀬良好澄, 大河内寿一, 山村雄一: 石綿肺における免疫異常, *日胸疾会誌*, **12**, 515-521 (1974).
- 5) Lange, A., Smolik, R., Zatoński, W. and Szymańska, J.: Autoantibodies and serum immunoglobulin levels in asbestos workers, *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **32**, 313-325 (1974).
- 6) Kang, E., Solomon, A., Cochrane, J. C., Beissner, E. I., Gluckman, J., Rock, P. H. and Webster, I.: Immunological studies of patients with asbestosis, I. Studies of cell mediated immunity, *Clin. Exp. Immunol.*, **28**, 261-267 (1977).
- 7) Kagan, E., Solomon, A., Cochrane, J. C., Kuba, P., Rocks, P. H. and Webster, I.: Immunological studies of patients with asbestosis, II. Studies of circulating lymphoid cell numbers and humoral immunity, *Clin. Exp. Immunol.*, **28**, 268-275 (1977).
- 8) Haslam, P. L., Lukoszek, A., Merchant, J. A. and Tuner-warwick, M.: Lymphocyte responses to phytohaemagglutinin in patients with asbestosis and pleural mesothelioma, *Clin. Exp. Immunol.*, **31**, 178-188 (1978).
- 9) Lang, A.: An epidemiological survey of immunological abnormalities in asbestos workers, I. Nonorgan and organ-specific autoantibodies, *Environ. Res.*, **22**, 162-175 (1980).
- 10) Lang, A.: An epidemiological survey of immunological abnormalities in asbestos workers, II. Serum immunoglobulin levels, *Environ. Res.*, **22**, 176-183 (1980).
- 11) Pross, H. F. and Baines, M. G.: Spontaneous human lymphocyte mediated cytotoxicity against tumor target cells. I. The effect of malignant disease, *Int. J. Cancer*, **18**, 593-604 (1976).
- 12) Koren, H. S., Amos, D. B. and Buckley, R. H.: Natural killing in immunodeficient patients, *J. Immunol.*, **120**, 796-799 (1978).
- 13) 狩野庄吾, 押味和夫, 権田信之, 隅谷護人, 高久史磨: SLE 患者の Natural Killer 活性, 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班. 昭和53年度研究業績, 105-108 (1979).
- 14) Goto, M., Tanimoto, K. and Horiuchi, Y.: Natural cell mediated cytotoxicity (NMC) in systemic

- lupus erythematosus: Suppression of NCMC by anti-lymphocyte antibody, *Arthritis Rheum*, **23**, 1274-1281 (1980).
- 15) 押味和夫, 隅谷護人, 権田信之, 狩野庄吾, 高久史磨: 全身性エリテマトーデス患者の Natural killer 細胞活性, *医学のあゆみ*, **112**, 197-198 (1980).
 - 16) 権田信之, 押味和夫: SLE における Natural killer 細胞活性と抑制因子, *臨床免疫*, **12**, 674-684 (1980).
 - 17) 伊奈康孝, 山本正彦, 高田勝利, 杉浦孝彦, 森下宗彦, 高野浩一, 青木 一, 鳥井義夫, 市村貴美子, 鈴木雅之, 小出幸夫: サルコイドーシス患者の NK 活性, *日胸疾会誌*, **20**, 189-192 (1982).
 - 18) 伊奈康孝, 山本正彦, 高田勝利, 杉浦孝彦, 鈴木隆元, 森下宗彦, 青木 一, 鳥井義夫, 市村貴美子: サルコイドーシス患者の ADCC 活性, *日胸疾会誌*, **18**, 734-737 (1980).
 - 19) 後藤 真, 谷本潔昭, 西田秀太郎, 堀内淑彦, 小林みどり, 鈴木輝彦, 岩本留春: Down 症候群における Natural killer 活性, *医学のあゆみ*, **120**, 975-978 (1982).
 - 20) 辻 和男, 阿保七三郎, 工藤 保: 担癌患者における血清 albumin 値と Natural killer 活性の関連性について, *医学のあゆみ*, **121**, 411-412 (1982).
 - 21) 秋元 実, 石井 洋, 西平哲郎, 阿部力哉, 葛西森夫: ヒト Natural killer 活性の分析と乳癌患者における変動, *臨床免疫*, **13**, 593-602 (1981).
 - 22) Hooks, J. J., Moutsopoulos, H. M., Geis, S. A., Stahl, N. I., Decker, J. L. and Notkins, A. L.: Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease, *New Eng. J. Med.*, **301**, 5-8 (1979).
 - 23) 加藤富士子, 大野重昭, 松田英彦, 藤井暢弘, 皆川知紀: ペーチェット病および原田病における血中インターフェロンの検索, *医学のあゆみ*, **114**, 228-229 (1980).
 - 24) 平賀洋明, 大野重昭, 加藤富士子, 竹内 勉, 根路銘恵二, 樋口真琴, 松田英彦, 藤井暢弘, 皆川知紀: サルコイドーシス患者におけるインターフェロンおよびアンジオテンシン変換酵素の動態, 昭和55年度厚生省特定疾患肉芽腫性肺疾患調査研究班研究業績, 295-302 (1981).
 - 25) Hahn, T. and Levin, S.: The interferon system in patients with malignant disease, *J. Interferon Res.*, **2**, 97-102 (1982).
 - 26) Nagahiro, M., Reid, L., Cantor, H., Lengyel, P. and Bloom, B. R.: Mode of regulation of natural killer cell activity by interferon, *J. Exp. Med.*, **152**, 124-137 (1980).
 - 27) Kadish, A. S., Doyle, A. T., Steinhaver, E. H. and Ghossein, N. A.: Natural cytotoxicity and interferon production in human cancer: Deficient natural killer activity and normal interferon production in patients with advanced disease, *J. Immunol.*, **127**, 1817-1822 (1981).
 - 28) 西川秀樹, 平尾文男: 肺癌患者の免疫応答, 診断と治療, **69**, 2052-2056 (1981).
 - 29) 狩野庄吾, 湊 長博, 武田 昭, 隅谷護人, 高久史磨: 自己免疫疾患におけるインターフェロン (IFN) -NK 系機能の研究. 1. Sjögren 症候群, 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班, 昭和55年度研究業績, 198-207 (1981).
 - 30) 鳥井義夫, 高田勝利, 杉浦孝彦, 森下宗彦, 市村貴美子, 青木 一, 伊奈康孝, 鈴木雅之, 山本正彦: サルコイドーシスにおける血清および気管支肺胞洗浄液の β_2 -microglobulin, *日胸疾会誌*, **20**, 379-384 (1982).
 - 31) Evrin, P. E. and Nilsson, K.: β_2 -microglobulin production in vitro by human hematopoietic, mesenchymal, and epithelial cells, *J. Immunol.*, **112**, 137-144 (1974).
 - 32) 西岡文彦: Beta₂-microglobulin に関する研究, *札幌医誌*, **46**, 369-384 (1977).
 - 33) 石崎武志, 筑田孝司, 服部絢一, 三輪晃一, 山岸満, 宮崎逸夫, 右田俊介: 血清 β_2 -microglobulin 値. 正常人と胃癌患者における検討, *日本消化器病学会誌*, **76**, 1621-1628 (1979).
 - 34) 郡 大裕, 加藤隆弘, 依岡省三, 布施好信, 内藤英二, 福田新一郎, 辻 賢二, 児玉 正, 須藤洋昌, 瀧野辰郎: 血中 β_2 -microglobulin に関する臨床的検討, *京府医大誌*, **91**, 317-323 (1982).
 - 35) Parrillo, J. E. and Fauci, A. S.: Comparison of the effector cells in human spontaneous cellular cytotoxicity and antibodydependent cellular cytotoxicity: differential sensitivity of effector cells to in vivo and in vitro corticosteroids, *Scand. J. Immunol.*, **8**, 99-107 (1978).
 - 36) 今井弘行: 呼吸器疾患における血清 IgE に関する研究. 第一編血清 IgE の正常値に関する検討, 京大

胸部研紀要, 11, 49-65 (1978).

- 37) 窪田道男：アスベストのリンパ球系細胞機能に対する影響。第1報NK細胞活性及びIFNとアスベストの関与について, 日衛誌, 38, 623-631 (1983).
- 38) 押味和夫：NK細胞の検査, 臨床病理, 増刊, 45, 299-309 (1981).
- 39) MacIennan, I. C. M., Campbell, A. C. and Gale, D. G.: Quantitation of K cells. In "In vitro methods in cell-mediated and tumor immunity" (Editors, B. R. Bloom and J. R. David), p. 511, Academic press, New York, San Francisco, London (1976).
- 40) Stobo, J. P., Rossenthal, A. S. and Paul, W. E.: Functional heterogeneity of murine lymphoid cells. I. Responsiveness to and surface binding of concanavalin A and phytohemagglutinin, J. Immunol., 108, 1-17 (1972).
- 41) Kiessling, R. and Haller, O.: Natural killer cells in the mouse: An alternative immune surveillance mechanism? Contemporary Topics Immunobiol., 8, 171-201 (1978).
- 42) Santoli, D. and Koprowski, H.: Mechanisms of activation of human natural killer cells against tumor and virus-infected cells, Immunol. Rev., 44, 125-163 (1979).
- 43) Perlmann, P. and Holm, G.: Cytotoxic effects of lymphoid cells in vitro, Advan. Immunol., 11, 117-125 (1969).
- 44) Rouse, B. T., Wardbey, R. C. and Badiuk, L. A.: The role of antibody dependent cytotoxicity in recovery from herpes virus infections, Cell. Immunol., 22, 182-186 (1976).
- 45) 小出幸夫, 吉田孝人：NK細胞とK細胞の異同をめぐって, 臨床免疫, 13, 163-171 (1981).
- 46) 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, 奈医誌, 32, 478-494 (1981).
- 47) Oldham, R. K., Djeu, J. Y., Cannon, G. B., Siwarski, D. and Herberman, R. B.: Cellular microcytotoxicity in human tumor systems: Analysis of results, J. Nat. Can. Inst., 55, 1305-1318 (1975).
- 48) Santoli, D., Trinchieri, G., Zmijewski, C. M. and Koprowski, H.: HLA-related control of spontaneous and antibody-dependent cell-mediated cytotoxic activity in humans, 117, 765-770 (1976).
- 49) Kagamimori, S., Scott, M. P., Brown, P. G., Edwards, R. E. and Wagner, M. M. F.: Effects of chrysotile asbestos on mononuclear cells in vitro, Br. J. Exp. Path., 61, 55-60 (1980).
- 50) Schattner, A., Merlin, G., Shapira, A., Revel, M. and Wallach, D.: Comparison of (2'-5') oligoadenylate synthetase and interferon blood-levels in mice early after viral infection, J. Interferon Res., 2, 285-289 (1982).
- 51) 窪田道男, 他：各種じん肺症患者におけるIFN (投稿中).
- 52) Hahon, N. and Eckert, H. L.: Depression of viral interferon induction in cell monolayers by asbestos fibers, Environ. Res., 11, 56-65 (1976).
- 53) Minato, N., Reid, L., Cantor, H., Lengel, P., Bloom, B. R.: Mode of regulation of natural killer cell activity by interferon, J. Exp. Med., 152, 124-137 (1980).
- 54) Saksela, E., Timonen, T.: Cellular interactions in the augmentation of human NK activity by interferon, Ann. N. Y. Acad. Sci., 350, 102 (1980).

(受付 1982年10月30日)