抗生物質による薬熱患者の
末梢血リンパ球表面マーカーの検討
—とくに HLA-DR 抗原陽性 T 細胞に関する検討—

田 坂 佳 千

Jpn. J. Clin. Immun., 12(6) : 599~607, 1989.

Activated T-lympocytes and their subsets in drug fever

Yoshikazu Tasaka

Division of Respiratory diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

【Summary】

Peripheral blood lymphocytes from 6 patients with typical drug fever due to antibiotics were studied by a 2-dimensional flow cytometry analyzer using monoclonal antibodies. The patients were diagnosed according to their clinical symptoms and the fever disappeared after discontinuation of the drug and no other cause for fever could be found. In all 6 patients the percentage of Leu-4⁺HLA-DR⁺ cells significantly increased ($19.8 \pm 3.75\%$) at the onset of drug fever compared to that of the normal control group ($5.8 \pm 2.15\%$) and acute bacterial infections group (7.0 ± 2.59). The percentage of Leu-4⁺HLA-DR⁺ cells was on the decline after the discontinuation of the drug. Four out of 5 patients were completely normalized within two months after discontinuation of the drug. In the other patient with idiopathic interstitial pneumonitis, the percentage of Leu-4⁺HLA-DR⁺ cells decreased quickly but was not normalized. The higher percentage of Leu-4⁺HLA-DR⁺ cells were associated with an increase of Leu-3a⁺HLA-DR⁺ cells as well as Leu-2a⁺HLA-DR⁺ cells. More prominent increase was found in Leu-2a⁺HLA-DR⁺ cells in comparison to Leu-3a⁺HLA-DR⁺ cells.

Interleukin-2 receptor was also measured using monoclonal antibodies at the same time, but no significant change was revealed.

In conclusion, I consider the increased percentage of Leu-4⁺HLA-DR⁺ cells in total lymphocyte count to be useful method of diagnosing drug fever.

Key words : drug fever,
HLA-DR,
flow cytometry (FCM),
peripheral blood lymphocytes

表 1-ii 対象症例の背景
—急性細菌感染症 15 例の背景因子—

症例 No.	年齢	性別	感染症名	投与薬剤	投薬日数 ¹⁾	採血時 WBC (/mm ³)	好酸球増加 ²⁾	CRP (mg/dl)	基礎疾患
1	56	M	肝膿瘍	SBT/CPZ	14日	12,600	—	24.0	糖尿病
2	67	F	肺炎	CMZ	2日	8,000	—	15.4	
3	69	M	肺炎	CMX	2日	5,800	—	3.9	肺癌
4	72	F	肺炎	PIPC	2日	6,000	—	6.5	
5	73	M	肺炎	Cefepime	1日	7,200	—	5.2	
6	85	M	肺炎	PIPC	3日	7,300	—	9.5	
7	76	M	胸膜肺炎	CTRX	1日	12,600	—	27.4	
8	84	F	胸膜炎	IPM/CS	2日	8,800	—	12.0	
9	64	F	肺炎	FK072 or CCL	4日	6,600	—	7.5	
10	54	M	閉塞性肺炎	AMK, IPM/CS	10日	10,600	—	15.4	肺癌
11	55	M	尿路感染症	AMK, CEZ	10日	6,000	—	0.3	糖尿病
12	79	M	肺炎	CS-976	3日	6,500	—	10.5	肺気腫
13	75	M	肺炎	CS-976	3日	6,400	—	2.3	肺気腫
14	59	M	肺化膿症	CS-976	2日	15,400	—	33.0	
15	78	F	肺炎	CZON or CTM	2日	2,500	—	3.5	

¹⁾ FCM 解析までの投薬日数

²⁾ 10%以上 or 500/mm³ 以上を増加と判定。

件を満足するものとし、今回は臨床的に典型的な薬熱と考えられる症例のみを対象とした。6 例の内訳は、男性 4 名、女性 2 名、平均年齢 49.3 歳で、6 症例の背景因子は表 1-i のごとくである。

健常成人群は男性 31 名、女性 9 名、平均年齢 40.7 歳であるが、とくに加療の必要のない程度のごく軽症のアレルギー性鼻炎、食事アレルギー（蕁麻疹）、あるいはアトピー性皮膚炎の病歴を有する者 12 名を含んでいる。細菌感染症群は男性 10 名、女性 5 名、平均年齢 70.0 歳で、肺炎 13 例、複雑性尿路感染症 1 例、細菌性肝膿瘍 1 例の計 15 例で、採血は有熱時もしくは解熱後 3 日以内に施行した。各症例の詳細は表 1-ii のごとくで、10 日以上抗生剤使用例はいずれも難治性感染症例で発熱が持続して認められた症例である。

2. 方法

ヘパリン加静脈血より、Ficoll-Hypaque 比重遠心法にて単核球層を分離し、ハンクス液（以下 HBS 液と略す）にて 2 回洗浄後、 5×10^5 個の細胞を $50 \mu\text{l}$ の 2% 非働化 fetal calf serum・0.1% sodium azide 加 HBS 液中に調整浮遊した。抗体は Becton Dickinson 社製の FITC 標識 monoclonal 抗体、Phycoerythrin（以下 PE と略す）標識 monoclonal 抗体、あるいは SIMULTEST として両者を混合し市販されている製剤を使用した。

使用抗体とその組合せは表 2 のごとくである。FITC 標識、PE 標識の各 monoclonal 抗体を使用する場合はおのおの $5 \mu\text{l}$ ずつ、SIMULTEST としてすでに 2 種類の標識抗体が混合された製剤を使用する際は $10 \mu\text{l}$ を前述の浮遊細胞に加え、 4°C で 30 分間反応させた。2% 非働化 FCS・0.1% sodium azide 加 HBS 液にて 2 回洗浄のち、FCM (FACStar, Becton Dickinson 社製) にて解析を行った。機器調整はキャリブスを用い各検査日ごとに行い、解析はリンパ球領域の細胞を対象とした。

III. 結 果

1. 健常成人群、細菌感染症群、薬熱患者群におけるリンパ球表面マーカーの検討

表 3 に健常成人群、細菌感染症群、薬熱群初回検査時（原因薬剤投与中ないし薬剤中止後 4 日以内）における成績を示した。薬熱群が 6 例と少ないため、他の 2 群との統計学的検討はノンパラメトリック法を適応し、以下の検定はいずれも Mann-Whitney U-test にて行った。健常成人群と薬熱群の比較において、薬熱群に統計学的に有意な増加が検証された項目は、Leu-2a⁺ 細胞 ($p < 0.01$)、Leu-4⁺HLA-DR⁺ 細胞 ($p < 0.002$) で、それぞれ $41.6 \pm 7.35\%$ （健常群： $29.0 \pm 8.09\%$ ）、 $19.8 \pm 3.75\%$ （健常群： $5.8 \pm 2.15\%$ ）を示した。また、統計学的な有意差は示されなかったが、Leu-2a⁺Leu-15⁻ 細胞にも増

表 2 使用モノクローナル抗体の CD 分類と主な反応性

使用抗体	CD 分類	主要な反応性
Leu-4 Leu-4 ⁺ HLA-DR ⁺	CD3	mature T cells activated T cells
Leu-12	CD19	pan-B cells
Leu-3a Leu-3a ⁺ HLA-DR ⁺	CD4	helper/inducer T cells activated helper/inducer T cells
Leu-2a Leu-2a ⁺ HLA-DR ⁺	CD8	suppressor/cytotoxic T cells activated suppressor/cytotoxic T cells
Leu-2a ⁺ Leu-15 ⁺	CD8 ⁺ CD11b ⁺	suppressor T cells, NK cells
Leu-2a ⁺ Leu-15 ⁻	CD8 ⁺ CD11b ⁻	cytotoxic T cells
IL-2R	CD25	activated lymphocytes (T, B, NK)

(HLA-DR 抗原は現時点において CD 分類されていない)

表 3 各群における表面マーカー解析結果
—リンパ球中に占める割合—

	健常成人群 n=40	細菌感染症群 n=15	薬熱群 n=6
Leu-4 ⁺ (%)	74.7 ± 7.48	56.8 ± 12.32	74.4 ± 11.62
Leu-12 ⁺ (%)	12.0 ± 6.41	16.4 ± 12.56	5.4 ± 3.18**
Leu-3a ⁺ (%)	49.1 ± 10.23	44.7 ± 12.06	41.8 ± 6.87
Leu-2a ⁺ (%)	29.0 ± 8.09	24.1 ± 8.46	41.6 ± 7.35***, **
Leu-3a ⁺ /Leu-2a ⁺ 比	1.93 ± 0.96	2.05 ± 0.81	1.06 ± 0.34
Leu-4 ⁺ HLA-DR ⁺ (%)	5.8 ± 2.15	7.0 ± 2.59	19.8 ± 3.75***, **
Leu-2a ⁺ Leu-15 ⁺ (%)	6.9 ± 2.64	8.6 ± 4.69	8.3 ± 5.70
Leu-2a ⁺ Leu-15 ⁻ (%)	21.4 ± 7.41	12.4 ± 3.22	31.5 ± 10.63**
IL-2R ⁺ (%)	6.3 ± 2.81	8.0 ± 2.65	6.0 ± 2.75

** p<0.01 健常成人群 vs 薬熱群 (Mann-Whitney U-test)

*** p<0.002 健常成人群 vs 薬熱群 (Mann-Whitney U-test)

** p<0.01 細菌感染症群 vs 薬熱群 (Mann-Whitney U-test)

*** p<0.002 細菌感染症群 vs 薬熱群 (Mann-Whitney U-test)

加傾向がうかがわれた (p<0.1).

一方, Leu-12⁺ 細胞は薬熱群において有意な低値と判断された (p<0.01). 次に細菌感染症群と薬熱群の比較では, 薬熱群における Leu-2a⁺ 細胞 (p<0.01), Leu-4⁺ HLA-DR⁺ 細胞 (p<0.002), Leu-2a⁺Leu-15⁻ 細胞 (p<0.01) の高値が認められた. なお, IL-2R 陽性細胞 (single color 解析) 率は 3 群間に差を認めなかった.

図 1 に 3 群における HLA-DR 陽性 T 細胞率を示したが, 薬熱群は健常成人群, 細菌感染症群に比し有意に高値を示した (p<0.002).

2. T細胞中に占める HLA-DR 陽性T細胞率

3 群における T 細胞中に占める HLA-DR 陽性 T 細胞率, すなわち Leu-4⁺HLA-DR⁺ 細胞率を Leu-4⁺ 細胞率で除し百分率で示した成績を図 2 に表わした. 本パラメーターにおいても, 薬熱群は, 健常成人群, 細菌感染

症群に比し有意な高値を示した (p<0.002).

3. 活性化T細胞サブセット

活性化 T 細胞 (Leu-4⁺HLA-DR⁺) について, さらに詳細に検討するためにサブセットの解析を行った. 健常成人群 29 例, 細菌感染症群 12 例, 薬熱群 5 例における解析の結果を表 4 に示した. 薬熱群は健常成人群に比し, Leu-3a⁺HLA-DR⁺ 細胞率 (p<0.01), Leu-2a⁺HLA-DR⁺ 細胞率 (p<0.002) のいずれもが統計学的に有意な高値を示した. 感染症群と薬熱群の比較においても, 薬熱群における Leu-2a⁺HLA-DR⁺ 細胞率の高値が示されたが (p<0.002), Leu-3a⁺HLA-DR⁺ 細胞率は高値の傾向をみたものの, 統計学的な有意差は認められなかった (p<0.1). 表 5 に各サブセット中における HLA-DR 陽性細胞の占有率を示した. いずれのパラメーターにおいても, 薬熱群で健常成人群に比し統計学的に有意な高

図 1 HLA-DR 陽性 T 細胞率

図 2 T 細胞中に占める HLA-DR 陽性 T 細胞率

表 4 活性化 T 細胞のサブセット
—リンパ球中に占める割合—

	健常成人群 n=29	細菌感染症群 n=12	薬熱群 n=5
Leu-3a ⁺ HLA-DR ⁺ (%)	2.8±0.96	4.2±1.38	6.7±2.29**
Leu-2a ⁺ HLA-DR ⁺ (%)	3.8±1.93	5.2±2.25	12.9±2.90***, ###

** p<0.01 健常成人群 vs 薬熱群 (Mann-Whitney U-test)

*** p<0.002 健常成人群 vs 薬熱群 (Mann-Whitney U-test)

p<0.01 細菌感染症群 vs 薬熱群 (Mann-Whitney U-test)

p<0.002 細菌感染症群 vs 薬熱群 (Mann-Whitney U-test)

表 5 各サブセット中に占める HLA-DR 抗原陽性細胞率

	健常成人群	細菌感染症群	薬熱群
Leu-4 ⁺ HLA-DR ⁺ / Leu-4 ⁺ (%)	7.8±3.19 (n=40)	12.2±4.62 (n=15)	27.3±7.90 (n=6)***, ###
Leu-3a ⁺ HLA-DR ⁺ / Leu-3a ⁺ (%)	5.9±2.06 (n=29)	9.8±3.84 (n=12)	15.7±6.31 (n=5)***
Leu-2a ⁺ HLA-DR ⁺ / Leu-2a ⁺ (%)	13.9±6.09 (n=29)	9.4±3.47 (n=12)	32.7±8.70 (n=5)***

** p<0.01 健常成人群 vs 薬熱群 (Mann-Whitney U-test)

*** p<0.002 健常成人群 vs 薬熱群 (Mann-Whitney U-test)

== p<0.01 細菌感染症群 vs 薬熱群 (Mann-Whitney U-test)

*** p<0.002 細菌感染症群 vs 薬熱群 (Mann-Whitney U-test)

図3 薬熱6症例における HLA-DR 陽性T細胞の経時的変化

値を示した ($p < 0.002$). 一方、感染症群と薬熱群の比較では、薬熱群において前述のT細胞中に占める HLA-DR 陽性T細胞率 ($\text{Leu-4}^+\text{HLA-DR}^+/\text{Leu-4}^+$ 率) に有意差が示された以外は ($p < 0.002$), $\text{Leu-2a}^+\text{HLA-DR}^+/\text{Leu-2a}^+$ 率が高値の傾向を示すにとどまった ($p < 0.1$).

4. 薬熱患者末梢血中の活性化T細胞の経時的変化

6症例のリンパ球中に占める $\text{Leu-4}^+\text{HLA-DR}^+$ 細胞率の経時的変化を図3に示した. 横軸に原因薬剤中止日を0日として中止後の日数を、縦軸に陽性細胞率を示した. 症例により経過は異なるが、いずれの症例も発症時に増加を示していた $\text{Leu-4}^+\text{HLA-DR}^+$ 細胞率は経過とともに減少している. 現在経過観察中の症例 No. 6を除く5例のうち症例 No. 1, No. 2, No. 4, No. 5の4例は薬剤中止後5~60日の間に正常領域 (健常群の平均 $\pm 2\text{S.D.}$) に復した. 基礎疾患に特発性間質性肺臓炎を有しリウマチ反応陽性の症例 No. 3は薬剤中止時に速やかな低下を示したが、その後は正常領域よりも高い値で推移した.

5. 絶対数での検討

健常成人群、薬熱群 (発症時)、急性細菌感染症群の末梢血リンパ球数 ($/\text{mm}^3$) は、 $2,025.2 \pm 619.9$, $1,276.7 \pm 629.7$, $1,212.7 \pm 548.1$ を示し、健常成人群に比し他の2群はリンパ球低値を認めた. 今回注目した HLA-DR 陽性T細胞を絶対数で検討すると、健常成人群 117.2 ± 65.2 , 薬熱群 250.0 ± 135.2 を示し、薬熱群では末梢血リンパ球数が低値にもかかわらず、HLA-DR 陽性T細胞数は健常成人群に比し統計学的に有意な高値 ($p < 0.05$)

を示した. サブセットでは $\text{Leu-3a}^+\text{HLA-DR}^+$ 細胞数は薬熱群で高い傾向 ($p < 0.1$) がうかがわれるにとどまったが (健常成人群: 58.0 ± 32.5 , 薬熱群: 106.2 ± 63.5), $\text{Leu-2a}^+\text{HLA-DR}^+$ 細胞数は薬熱群で統計学的に有意な高値 ($p < 0.01$) を示した (健常成人群: 76.0 ± 47.4 , 薬熱群: 190.4 ± 68.0).

一方、細胞率の解析で薬熱群に有意な高値と認められたもう1つの分画である Leu-2a^+ 細胞は、絶対数の検討では健常成人群 588.5 ± 245.5 , 薬熱群 529.0 ± 287.1 と薬熱群でむしろ低値を示した (有意差なし). そのほか、絶対数の解析で有意差 ($p < 0.01$) が示された項目は、薬熱群における Leu-12^+ 細胞 (健常成人群: 250.1 ± 186.5 , 薬熱群: 65.7 ± 48.0), Leu-3a^+ 細胞 (健常成人群: 989.7 ± 351.2 , 薬熱群: 550.5 ± 309.0) の低値であった.

なお、薬熱群と細菌感染症との比較は末梢血リンパ球数がほぼ同程度のため、細胞率での比較と同様の傾向であった.

IV. 考 察

抗生物質による副作用は、1) アレルギー機序によるもの、2) 薬理作用などの毒性によるもの、3) 抗菌作用に基づく2次的な機序によるもの、と大きく3つに分けて考えることができる¹⁾. とくに現在多く使用されている細胞壁合成阻害により抗菌力を発揮する β -ラクタム剤では、細胞壁をもたない動物細胞には作用せず薬理学的作用によると考えられる重篤な副作用は少なく、アレルギー機序によると考えられる発疹や発熱、肝障害、顆粒球減少などが高頻度となっている.

今回検討対象とした薬熱もこのアレルギー機序、とくに Coombs Gell のⅢ～Ⅳ型の関与が考えられているが、その発症時診断に有用な検査法は確立されていない。すなわち、発症時診断に際して、LDH の一過性上昇や血小板数の一過性減少が有用との報告²⁾もみられるが、これらのパラメーターは重篤な細菌感染症などでも同様の動きを示すことも多く特異性のある検査ではない。また、一般的なアレルギー状態を把握する方法としての皮内反応、末梢血中の好酸球数、血清 IgE 値などもⅠ型アレルギーの関与が少ない本症では満足できる検査手技ではない。したがって現時点では診断に際し臨床経過が最も重要といわれている¹⁾。原因薬剤を特定できるとされる検査に、薬剤添加培養リンパ球刺激試験（以下 DLST）、白血球遊走阻止試験（以下 LMIT）、および抗薬剤抗体の検出があげられる。薬熱における LMIT の陽性率は 82³⁾～93%⁴⁾と高いとされるものの、非発症例にも陽性となり、偽陽性例が比較的多い³⁾との指摘もなされている。また、LMIT、DLST とも迅速性に乏しく、多種薬剤の検討には採血量の問題も生ずる。薬熱における DLST 陽性率は、従来の著者らの検討では 23%（陽性 3 例/13 症例）にすぎず、今回の対象 6 例でも 2 例は陰性で（表 1-i）、本症の診断には不十分と考えられる。

そこで、*in vitro* において活性化リンパ球のマーカーとされる IL-2 レセプター⁵⁾および HLA-DR 陽性 T 細胞^{6,7)}を含め薬熱患者末梢血中のリンパ球表面マーカーの検討を行った。HLA-DR 陽性 T 細胞は健康人では 30 歳未満の若年層で若干低値を示すものの、30 歳以上ではほぼ同程度に推移し年齢の影響は少ないとされ⁸⁾、*in vivo* において増加を示す疾患として、伝染性単核球症⁹⁾、graft-vs-host disease¹⁰⁾、Ⅰ型糖尿病¹¹⁾、慢性関節リウマチ^{12,13)}、SLE^{12,14,15)}、自己免疫性甲状腺疾患^{13,16,17)}、炎症性腸疾患^{12,18)}、円形脱毛症¹⁹⁾、OK-432 投与²⁰⁾などが確認されているが、薬熱患者に対し検討を行った報告は見当たらない。一方、*in vivo* における IL-2 レセプターに関しては、臨床には実用的ではないとの意見もあるが²¹⁾、Tac（CD-25）陽性細胞率が活動期の慢性関節リウマチ²²⁾や肺癌²³⁾多発性硬化症²⁴⁾で増加しているとの報告もみられ、今回の検討項目に加えた。

臨床的にほぼ典型的と考えられる抗生剤による薬熱症患者 6 例を対象として検討した。薬熱群では健康成人群に比し Leu-12⁺ 細胞率の減少、Leu-2a⁺ 細胞率の増加が有意（ $p < 0.01$: Mann-Whitney U-test）であった。しかし、絶対数による検討では、薬熱群のリンパ球の減少が有意（ $p < 0.05$ ）であったため、Leu-12⁺ 細胞数、Leu-3a⁺ 細胞数は薬熱群において有意（ $p < 0.01$ ）な低値を

示したが、Leu-2a⁺ 細胞には統計学的な差は認められなかった。

今回、健康成人 40 例の検討より、リンパ球に占める Leu-4⁺HLA-DR⁺ 細胞率の正常領域の上限を 10.1%（mean+2S.D.）、下限を 1.5%（mean-2S.D.）としたが、この Leu-4⁺HLA-DR⁺ 細胞率は薬熱発症早期において $19.8 \pm 3.75\%$ と統計学的に有意な増加を示し（ $p < 0.002$ ）、経時的に減少傾向を認め、本症の発症病態と深く関連していると考えられた。また、臨床的に薬熱との鑑別が常に問題となる急性細菌感染症群とも比較検討した結果、薬熱群は有意に高値を示した（ $p < 0.002$ ）。しかし、Yu¹²⁾らは急性の細菌感染症 3 例（肺炎球菌性肺炎、黄色ぶどう球菌性骨髓炎、急性胆嚢炎）において、T 細胞（羊赤血球とロゼットを形成する細胞群）中に占める Ia⁺ 細胞率の高値を報告している。彼らとは方法の相違もあるが、著者の成績においても健康成人群と細菌感染症群を、T 細胞中に占める HLA-DR 陽性 T 細胞率として比較すれば、細菌感染症群が有意に高値であるが（ $p < 0.01$: T-test）、薬熱群との比較では健康成人群、細菌感染症群に比し、薬熱群が有意に高値を示している（ $p < 0.002$: Mann-Whitney U-test）。しかし、細菌感染症に関しては今後なお重症度や病期を分類した詳細な検討が必要と考えている。さらに、細胞性免疫がその発生進展に関連する感染症として結核、真菌感染症があげられるが、前者に関しては原田ら²⁵⁾による報告がみられる。施設による正常値が異なるため直接比較することはできないが、これによれば活動性肺結核病初期に活性化 T 細胞の増加が示されているが、平均値で正常群平均値の 2 倍程度であり、増加程度は薬熱に比し軽度と考えられた。

次に薬熱患者における HLA-DR 陽性 T 細胞の内訳をさらに詳細に検討した。

薬熱群は健康成人群に比較し、Leu-3a⁺HLA-DR⁺ 細胞率、Leu-2a⁺HLA-DR⁺ 細胞率ともに統計学的に有意な高値を示したが、絶対数の検討では、Leu-2a⁺HLA-DR⁺ の増加が Leu-3a⁺HLA-DR⁺ の増加に比しより優位であった。一方、Leu-2a⁺Leu-15⁻ 細胞数は薬熱群（ 441.2 ± 284.0 ）と健康成人群（ 437.3 ± 212.3 ）の間に著差なく、Leu-2a⁺Leu-15⁺ 細胞数は薬熱群に有意な低下が示された（健康成人群： 135.7 ± 59.9 、薬熱群： 70.3 ± 27.4 ）。以上を考え合わせると、活性化 cytotoxic/suppressor T 細胞（Leu-2a⁺HLA-DR⁺）の増加は、活性化 cytotoxic T 細胞（Leu-2a⁺Leu-15⁻ 細胞）の増加によるところが大きいと推論される。

末梢血リンパ球中に占める HLA-DR 陽性 T 細胞の増加が認められ、サブセットにおいて活性化 cytotoxic/

suppressor T細胞 (Leu-2a⁺HLA-DR⁺細胞) 優位の増加が報告されている疾患として, SLE¹⁵⁾ や橋本病の甲状腺機能低下期¹⁶⁾, 伝染性単核球症²⁶⁾があげられる. またこれとは逆に, 活性化 helper/inducer T細胞 (Leu-3a⁺HLA-DR⁺細胞) を主体とした増加により, HLA-DR 陽性T細胞の増加を示すものに Graves' 病¹⁶⁾が知られているが, 一定の傾向はない¹³⁾との報告も認められる. とくに SLE では Leu-2a⁺Leu-15⁻細胞 (cytotoxic T細胞) の増加や病勢との関連が示唆されており, 本症との類似性が見いだされる. しかし, SLE 患者の腎組織浸潤リンパ球は Leu-3a⁺HLA-DR⁺細胞が主体であるとの報告²⁷⁾や, 皮疹部浸潤細胞は Leu-3a⁺が主体^{28,29)}でこれらの細胞が直接に表皮細胞を障害している可能性なども示唆されており, これら複雑な自己免疫疾患の病態と, 比較的単純と考えられる薬熱病態の相違に関して, 免疫反応の場と末梢血循環リンパ球との関連をふまえて, さらに他種類のモノクローナル抗体の使用やその他の検査手技 (*in vitro* におけるリンパ球機能の解析など) による検討が必要と考える.

結論として, 活性化T細胞 (Leu-4⁺HLA-DR⁺) 率は6例の薬熱発症早期の症例全例に高値を示し, 従来の検査法に比し感度が高いことが期待される. しかし, Leu-4⁺HLA-DR⁺細胞は PPD 皮内反応後にも末梢血中で増加するともいわれ¹²⁾, 種々の病態や処置などで鋭敏に反応しすぎる可能性もあり, 症例3 (特発性間質性肺炎) のような免疫異常を示唆されている各種疾患を含め本検査法の特異性については今後さらに慎重な検討が必要であると考えている.

V. 結 語

1) 臨床的に抗生物質による薬熱と診断された6症例を対象に, 末梢血リンパ球表面マーカーの検討を行った.

2) HLA-DR 陽性のT細胞率ならびに細胞数は, 薬熱発症時において統計学的に有意な高値を示し, 薬剤中止後経過とともに減少を示した.

3) サブセットの解析では, HLA-DR 陽性 helper/inducer T細胞, HLA-DR 陽性 suppressor/cytotoxic T細胞の両者の増加が認められたが, 後者の増加がより優位であった.

4) IL-2 レセプター抗体による single color 解析では, 健康成人群と薬熱群間に差は認められなかった.

5) 15症例の細菌感染症患者と薬熱患者の比較においても, HLA-DR 陽性T細胞率には統計学的な有意差が認められた.

6) 以上の解析より, 末梢血 HLA-DR 陽性 T細胞は, 薬熱診断の新しいパラメーターとなりうる可能性が示唆された.

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を賜りました川崎医科大学呼吸器内科教室 副島林造 教授に深謝致します. また, 統計学的解析に御指導を賜りました川崎医科大学数学教室 有田清三郎 助教授に感謝致します.

なお, 本研究の一部は川崎医科大学プロジェクト研究 No. 62-701 より補助を受け行われたもので, 本論文の要旨は第17回日本臨床免疫学会総会にて発表した.

文 献

- 1) 大久保 滉・島田 馨: β ラクタム系抗生剤副作用の概要, 過敏症. 抗菌剤の安全性— β ラクタム剤を中心に—, 初版, 診療新社, 大阪, 1987, pp. 11~46.
- 2) 大沼菊夫・大泉耕太郎・佐々木昌子・他3名: 注射用抗生物質による発熱に関する臨床的研究. *Chemotherapy*, 33: 562~569, 1985.
- 3) 大沼菊夫・大泉耕太郎・今野 淳: 注射用 β -lactam系抗生物質による発熱の診断における LDH 値の測定といくつかの免疫学的検査の意義. *Chemotherapy*, 34: 705~711, 1986.
- 4) 宇野勝次・山作房之輔: 抗菌剤アレルギーにおける LMIT の臨床的応用. *Chemotherapy*, 34: 522~529, 1986.
- 5) Uchiyama, T., Broder, S., Waldmann, T.A.:

A monoclonal antibody (anti-Tac) reactive with activated and functionally mature human T cells. *J. Immunol.*, 126: 1393~1403, 1981.

- 6) Ko, H.S., Fu, S.M., Winchester, R.J. et al.: Ia determinants on stimulated human T lymphocytes. Occurrence on mitogen- and antigen-activated T cells. *J. Exp. Med.*, 150: 246~255, 1979.

- 7) Evans, R.L., Faldetta, T.J., Humphreys, R.E. et al.: Peripheral human T cells sensitized in mixed leukocyte culture: synthesis and expression of Ia-like antigens. *J. Exp. Med.*, 148: 1440~1445, 1978.

- 8) 石橋凡雄・原田泰子・高本正祇・原田 進・他2名: リンパ球サブセットの正常値および加齢に伴う変動. 結核, 62: 647~654, 1987.

- 9) Johnson, H.E., Madsen, M., Kristensen, T. et al. : Expression of HLA-DR determinants on human T cells in infectious mononucleosis. *Scand. J. Immunol.*, 8 : 160, 1978.
- 10) Reinherz, E.L., Parkman, R. Rapoport, J. et al. : Aberrations of suppressor T cells in human graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.*, 300 : 1061~1068, 1979.
- 11) Jackson, R.A., Morris, M.A., Haynes, B.F. et al. : Increased circulating Ia-antigen bearing T cells in type I diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 306 : 785~788, 1982.
- 12) Yu, D.T.Y., Winchester, R.J., Fu, S.M. et al. : Peripheral blood Ia-positive T cells, Increases in certain diseases and after immunization. *J. Exp. Med.*, 151 : 91~100, 1980.
- 13) 江口勝美・植木幸孝・長瀧重信：Ⅶ. 応用モノクローナル抗体自己免疫疾患フローサイトメトリー—実技と実際—, 太田和雄監修, 野村和弘・高本滋編集, 改訂第二版, 蟹書房, 東京, 1988, pp. 188~208.
- 14) 松本美富士・若園清行：全身性エリテマトーデス患者の末梢血 Ia 様抗原陽性 T リンパ球の検討. *医学のあゆみ*, 122 : 172~174, 1982.
- 15) Tsuchiya, N., Mitamura, T., Goto, M. et al. : 2-Dimensional flow cytometric analysis of peripheral blood T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus: Preferential expression of HLA-DR antigen on the surface of Leu 2a⁺ cells. *J. Rheumatol.*, 15 : 946~951, 1988.
- 16) Chan, J.Y.C., Walfish, P.G. : Activated (Ia⁺) T-lymphocytes and their subsets in autoimmune thyroid diseases: analysis by dual laser flow microfluorocytometry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62 : 403~409, 1986.
- 17) Karlsson, F.A., Totterman, T.H. : Immunodulation by methimazole therapy in Graves' disease: rapid changes in activation stage of circulating regulatory T cell subsets, B cells and NK cells. *Clin. exp. Immunol.*, 74 : 258~263, 1988.
- 18) Selby, W.S., Jewell, D.P. : T Lymphocyte subsets in inflammatory bowel disease: peripheral blood Gut, 24 : 99~105, 1983.
- 19) 今井龍介・三浦淳子・沼田和代・他3名：円形脱毛症の病態に関する研究, (1) 末梢血中の T 細胞 subsets および activated T 細胞 subsets について. *日皮会誌*, 98 : 355~360, 1988.
- 20) 田中博之・安藤正昭・他2名：OK 432 投与子宮頸癌患者における免疫パラメーターとしての活性化 T cell (Ia⁺ T cell) 測定の意義. *関西フロサイトメトリー研究会機関誌*, 5 : 80~87, 1986.
- 21) 高瀬浩造：臨床におけるリンパ球表面抗原分析の現況, 機能的亜群と表面抗原. *臨床免疫*, 20 : 611~617, 1988.
- 22) Emery, P., Wood, N., Gentry, K. et al. : High-affinity Interleukin-2 receptors on blood lymphocytes are decreased during active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 31 : 1176~1181, 1988.
- 23) Tsuyuguchi, I., Shiratsuchi, H., Fukuoka, M. : Increased circulating activated T-cells in lung cancer. *Chest*, 89 : 705~708, 1986.
- 24) Plater-Zyberk, C., Rockett, K.A., Maini, R.N. : Spontaneous recovery of the decreased expression *in vitro* of interleukin 2 receptors in rheumatoid arthritis. *Clin. exp. Immunol.*, 73 : 93~97, 1988.
- 25) 原田泰子・高本正祇・原田 進・他2名：肺結核症における末梢血リンパ球サブセットの動態. *結核*, 63 : 133~142, 1988.
- 26) 中原一彦：Ⅶ. 応用細胞表面抗原検索 造血器腫瘍. フローサイトメトリー—実技と実際—, 太田和雄監修, 野村和弘・高本 滋編集, 改訂第二版, 蟹書房, 東京, 1988, pp. 172~187.
- 27) Caligaris-Cappio, F., Bergui, L., Tesio, L. et al. : HLA-Dr⁺ T cells of the Leu-3 (helper) type infiltrate the kidneys of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.*, 59 : 185~189, 1985.
- 28) Andrew, B.S., Schenk, A., Barr, R. et al. : Immunopathology of cutaneous human lupus erythematosus defined by murine monoclonal antibodies. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 15 : 474~481, 1986.
- 29) 豊田裕之：エリテマトーデスの免疫組織学的研究, 特に皮疹に浸潤するリンパ球の CD 4/8 値について. *東女医大誌*, 59 : 12~21, 1989.