乳び尿症の免疫学的検討

琉球大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大澤 炯教授)

小山 雄三 知念 善昭 小倉 秀章 宍戸清一郎
比嘉 功 秦野 直 早川 正道 大澤 炯

沖縄県立名護病院泌尿器科 (医長: 五十嵐正道)

五十嵐正道

IMMUNOLOGICAL STUDY ON CHYLURIA

Yuzo Koyama, Yoshiaki Chinen, Hideaki Ogura, Seiichiro Shishido, Isao Higa,

Tadashi Hatano, Masamichi Hayakawa and Akira Osawa

Department of Urology, School of Medicine, University of the Ryukyus

(Director: Prof. A. Osawa)

Masamichi Igarashi

Department of Urology, Nago Prefectural Hospital

(Chief: Dr. M. Igarashi)

Immunological studies were performed in 87 patients with chyluria referred to our clinic from January 1982 to December 1988. White blood cell count in 78 patients was $5210.3 \pm 1440.9/\text{mm}^3$. The fraction and the number of lymphocyte were $18.7 \pm 9.5\%$ and $934.1 \pm 521.6/\text{mm}^3$, respectively: they were lower than normal limit. The percentages of T and B lymphocytes studied in 46 patients were $79.3\% \pm 11.2\%$ (normal range: 76~86) and $10.4 \pm 7.9\%$ (normal range: 8~16), respectively: both lymphocytes tended to decrease in percentage. Lymphocyte blast formation stimulated with phytohemagglutinin (PHA) was carried out in 20 patients. The mean of the blast formation was 17410.0 ± 10275.1 c.p.m. (normal range: 377700~62400), and much lower than normal value. Of 22 patients who had PPD skin test, only 9 (40.9%) were positive. These findings signified that cellular immunity was suppressed in patients with chyluria. On the other hand, the value of immunoglobulin was within normal range (IgG: 1325.3 ± 475.6 mg/dl, IgA: 242.0 ± 98.3 mg/dl, IgM 130.4 ± 95.9 mg/dl). Study on the values of laboratory examinations showed statistically positive correlation between total lymphocyte population and T cell number, and between total lymphocyte population and lymphocyte blast formation.

In patients with chyluria, serious sequelae have not been reported. However, care should be taken for possible opportunistic infection and, particularly, malignant tumors because suppression of cellular immunity may be one of the promoting factors of malignant tumors

Key words: chyluria, immunological function, cellular immunity

要旨: 昭和57年1月より昭和63年12月における、乳び尿患者87例を対象として、免疫学的検討を行った。末梢血中のWBCは78例に検査され、 $5,210.3 \pm 1,440.9/\text{mm}^3$ であった。リンパ球の分画は $18.7 \pm 9.5\%$ 、また、その数は $934.1 \pm 521.6/\text{mm}^3$ と低値であった。リンパ球T細胞・B細胞の百分率は46例に検査され、それぞれ $79.3 \pm 11.2\%$ (正常値: 76~86)、 $10.4 \pm 7.9\%$ (正常値: 8~16)であり、T細胞は低下の傾向にあった。PHAによるリンパ球幼若化の検査は20例に行われ、 $17,410.0 \pm 10,275.1$ c.p.m. (正常値: 37,700~62,400)と正常値よりきわめて低値であった。PPD皮膚反応は22例に行われ、陽性所見を呈した症例数は9例、40.9%にすぎなかった。以上のように乳び尿症においては、細胞性免疫機能の低下が認められた。一方、免疫グロブリンについては51例に検査がなされ、IgG $1,325.3 \pm 475.6$ mg/dl, IgA

243.0±98.3mg/dl, IgM 130.4±95.9mg/dl であり、いずれも正常範囲であった。また、検査結果間の相関係数の検討を行った結果、リンパ球分画・リンパ球数と T 細胞数およびリンパ球幼若化反応に有意に相関が認められた。乳び尿症では、長期 follow up 可能群で重篤な合併症の発生はなく、比較的良好な経過をたどるとの報告もある。しかし、drop out した患者が他院を頼って消息を断つこともあり、衰弱して起立も困難な症例も散見される。乳び尿症においては、日和見感染症、特に、細胞性免疫能低下がひとつの原因と言われている悪性腫瘍の発生がないかどうか定期的にかつ精密な follow up すべきであると考ええる。

キーワード：乳び尿、免疫機能、細胞性免疫

結 言

本邦においては、フィラリア症は鹿児島県、長崎県、沖縄県などで見られる風土病的疾患であり、当沖縄県においては、フィラリア症の後遺症と言うべき乳び尿を主症状としてわれわれ泌尿器科医を訪れる患者は少ない。乳び尿症は、リンパ球やリンパ液が尿中に漏出する疾患である。また、リンパ組織の荒廃も伴う。したがって、宿主の免疫能が変化していると推定される。本研究は乳び尿患者の免疫能を検討することを目的とした。

対 象

昭和57年1月から昭和63年12月までの7年間、琉球大および関連病院を受診し、尿検査で乳び尿と診断された87例を対象とした。これらの症例は男41例、女46例で、年齢は29歳から96歳、平均56.1±13.0歳であった。

方法および結果

1) 表1のような免疫にかかわる検査項目および一般検査項目について検討した。尿中リンパ球の染色検査は49例に検査され、41例(83.7%)に尿中リンパ球が認められた。末梢血中の WBC は78例に検査され、 $5,210.3 \pm 1,440.9/\text{mm}^3$ (正常値：5,000～8,500) と低下の傾向を示したが、RBC $455.8 \pm 66.9/\text{mm}^3$, Hb $13.8 \pm 2.0\text{g/dl}$, Ht $42.6 \pm 5.4\%$ と貧血は認められなかった。リンパ球の分画は $18.7 \pm 9.5\%$ (正常値：25～45)、また、その数は $934.1 \pm 521.6/\text{mm}^3$ (正常値：1,250～3,825) と低値であった。リンパ球 T 細胞・B 細胞の百分率は46例に検査され、それぞれ $79.3 \pm 11.2\%$ (正常値：76～86)、 $10.4 \pm 7.9\%$ (正常値：8～16) であり、T・B 細胞は低値の傾向にあった。また、T 細胞数・B 細胞数はそれぞれ $718.3 \pm 377.0/\text{mm}^3$ (正常値：950～3,290)、 $87.9 \pm 68.3/\text{mm}^3$ (正常値：

表1 免疫学的検査を中心とする検査結果

項 目	結 果
尿中リンパ球の有無(n=49)	リンパ球有41例83.7%リンパ球無8例16.3%
WBC(n=78)	$5210.3 \pm 1440.9/\text{mm}^3$ [5000～8500]
リンパ球分画(n=75)	$18.7 \pm 9.5\%$ [25～45]
リンパ球数(n=75)	$934.1 \pm 521.6/\text{mm}^3$ [1250～3825]
T cell %(n=46)	$79.3 \pm 11.2\%$ [76～86]
B cell %(n=46)	$10.4 \pm 7.9\%$ [8～16]
T cell 数(n=43)	$718.3 \pm 377.0/\text{mm}^3$ [950～3290]
B cell 数(n=43)	$87.9 \pm 68.3/\text{mm}^3$ [100～612]
リンパ球幼若化(n=20)	$17410.0 \pm 10275.1 \text{ cpm}$ [37700～62400]
control	$392.2 \pm 477.8 \text{ cpm}$ [120～1020]
NK 活性(n=5)	$40.4 \pm 7.4\%$ [18～40]
IgG (n=51)	$1325.3 \pm 475.6 \text{ mg/dl}$ [800～1800]
IgA (n=51)	$243.0 \pm 98.3 \text{ mg/dl}$ [150～310]
IgM(n=51)	$130.4 \pm 95.9 \text{ mg/dl}$ [80～180]
T.P.(n=73)	$6.5 \pm 0.7 \text{ g/dl}$ [6.5～8.0]
ALB(n=52)	$3.9 \pm 0.4 \text{ g/dl}$ [3.8～5.3]
RBC(n=74)	$455.8 \pm 66.9/\text{mm}^3$ [380～530]
PPD(n=22)	陽性9例40.9%、疑陽性・陰性13例59.1%

[]内は正常値

表2 検査結果間における相関関係

	WBC 数	リンパ 球分画	リンパ 球数	TP	RBC
T cell %	0.34	0.15	0.01	0.04	0.07
B cell %	0.11	0.27	0.30	0.07	0.06
T cell 数	0.07	0.85 ^B	0.94 ^B	0.25	0.27
B cell 数	0.04	0.21	0.25	0.15	0.18
リンパ球幼若化	0.18	0.50 ^A	0.56 ^A	0.38	0.11
IgG	0.15	0.14	0.18	0.23	0.04
IgA	0.08	0.11	0.08	0.10	0.11
IgM	0.04	0.20	0.18	0.15	0.08

A : $p < 0.02$ B : $p < 0.01$

図1 リンパ球分画とT細胞数の相関

$$r = 0.85 (P < 0.01)$$
$$Y = 34.6X + 49.4$$

図2 リンパ球分画とリンパ球幼若化の相関

$$r = 0.50 (P < 0.02)$$
$$Y = 430.4X + 7230.5$$

図3 リンパ球数とT細胞数の相関

$$r = 0.94 (P < 0.01)$$
$$Y = 0.77X - 10.8$$

図4 リンパ球数とリンパ球幼若化の相関

$$r = 0.56 (P < 0.02)$$
$$Y = 9.5X + 5970.1$$

100~612)と低値であった。PHAによるリンパ球幼若化の検査は20例に行われ、 $17,410.0 \pm 10,275.1$ c.p.m. (正常値: 37,700~62,400)と正常値よりきわめて低値であった。血清蛋白値は73例に検査され、 6.5 ± 0.7 g/dl (正常値: 6.5~8.0)、血清アルブミン値については52例に行われ、 3.9 ± 0.4 g/dl (正常値: 3.8~5.3)と低下の傾向にあった。PPD皮膚反応は22例に行われ、発赤範囲が 10×10 mm以上の陽性所見を呈した症例数は9例、40.9%にすぎなかった。

一方、免疫グロブリンについては51例に検査がなされ、IgG $1,325.3 \pm 475.6$ mg/dl (正常値: 800~1,800)、

IgA $243.0 \pm 98.3 \text{ mg/dl}$ (正常値: $150 \sim 310$), IgM $130.4 \pm 95.9 \text{ mg/dl}$ (正常値: $80 \sim 180$)であり, いずれも正常範囲であった。

2) 検査結果間の相関係数の検討を行った(表2)。リンパ球分画・リンパ球数とT細胞数およびリンパ球幼若化反応に有意に相関が認められた(図1, 2, 3, 4)。しかし, 免疫グロブリンと白血球数, リンパ球分画・数, 血清蛋白値, 白血球数などと相関は認められなかった。

考 察

乳び尿の原因はフィラリアに続発する寄生虫性乳び尿がよく知られているが, その他のまれな原因として外傷, 結核, 腹腔内および胸腔内腫瘍, リンパ管奇形, 胸管狭窄, 動脈瘤などがあげられている¹⁾²⁾。われわれの症例では臨床経過からフィラリア症に起因した乳び尿と推定された。フィラリア症による乳び尿発症のメカニズムは大きなリンパ管の閉塞によると推測されている³⁾が, その詳細についてはまだ不明の点が多い⁴⁾。

乳び尿症は, リンパ球やリンパ液が尿中に漏出する疾患であり, また, リンパ組織の荒廃も伴う。当然, 宿主の免疫能が変化すると考えられる。われわれの症例においては, 83.7%の患者に尿中リンパ球が認められ, 末梢血中の白血球数, リンパ球分画, およびリンパ球数は低値ないし低下の傾向を示した。リンパ球T・B細胞の百分率および数においてはいずれも低下ないしは低下の傾向を示したが, 諸家の報告ではT細胞数は減少するがB細胞はあまり減少しないとのことであり, われわれの結果はB細胞に関し諸家の報告と異なっていた⁵⁾⁶⁾。リンパ球数とT細胞数は強い正の相関関係($r=0.94$)が認められ, 血中リンパ球の減少は主にT細胞の減少によるものであることが判明した。T細胞の比率は血液中よりもリンパ液中のほうが高く, T細胞優位のリンパ液が尿中に多量に漏出するためと説明されている⁶⁾。しかし, われわれの検査結果では, 血清蛋白値とT細胞数とは相関関係は低い($r=0.25$)ので, T細胞数の減少は単にリンパ液の漏出のみによるものではないと考えられた。T細胞の産生も障害されているのではないかと推測された。PHAによるリンパ球幼若化は $17,410.0 \pm 10,275.1 \text{ c.p.m.}$ (正常値: $37,700 \sim 62,400$)と正常値よりかなり低値であった。このことは, 乳び尿症においてはリンパ球分画および数の減少のみならず, リンパ球機能の低下があることが示された。本症におけるPHAによるリンパ球幼若化反応の低下はPHAに対して反応性の低い

early thymocyteの増加によるためと考えられている⁵⁾⁷⁾。また, NK活性については, Ciferriら⁸⁾によると, NK細胞数は増加しているがその活性は低下しており, インターフェロン処理によりNK活性は正常まで上昇すると報告している。われわれの症例におけるNK活性は $40.4 \pm 7.5\%$ と正常上限であったが, 症例数は5例のみと少なく, この点に関しては今後症例をかさね検討していきたい。PPD皮膚反応の陽性率について, Matsumotoは45.7%⁹⁾, 玉置は48.4%⁵⁾と報告している。われわれの症例では, 40.9%に陽性であった。

以上により, 乳び尿症患者においては細胞性免疫能の低下が認められた。また, 乳び尿患者の約半数に乳び尿の自然寛解がある¹⁰⁾が, 細胞性免疫能の改善はほとんど見られないと言われている⁵⁾。一方, 免疫グロブリン, 特にIgG, IgAは一般的に減少すると言われている²⁾⁵⁾⁹⁾。松本ら⁶⁾によると乳び尿の改善とともにIgGが上昇すると報告されている。しかし, われわれの症例においてはいずれの免疫グロブリンも正常範囲にあった。しかも血清蛋白値との相関も低かった。

乳び尿症においては, 長期follow upで重篤な合併症の発生はなく, 比較的良好な経過をたどるとの報告もある¹¹⁾。しかし, 上記のように, 乳び尿の自然寛解はある¹⁰⁾が, 細胞性免疫能は依然として低下の状態にあるため, それに伴う結核症, 真菌症, 原虫感染症などへの注意が必要である。特に, 細胞性免疫能低下が一つの原因とされている悪性腫瘍の発生頻度が高いとの指摘もあり¹²⁾。乳び尿の患者においては, 定期健診が大切であると考えられた。

結 語

乳び尿症87例につき外来検査を行ない, 次の結果が得られた。

- 1) リンパ球の分画およびリンパ球数の減少が認められた。
- 2) WBC数, リンパ球T・B細胞分画率, 血清タンパク値, 血清アルブミン値は低下の傾向を示した。
- 3) PHAによるリンパ球幼若化反応は低下しており, リンパ球の機能が低下していると考えられた。
- 4) リンパ球幼若化反応の低下, およびPPD皮膚反応の陽性症例数は22例中9例, 40.9%であることより, 細胞性免疫機能の低下が認められた。
- 5) 免疫グロブリンについてはIgG, IgA, IgMいずれも正常範囲であった。

文 献

- 1) 岡田正直, 宮本一雄, 宇多弘次, 中野正行, 今泉正

- 臣, 杉山和子, 福西征子: 乳び尿の1例—リンパ管の剖検所見—. *リンパ学*, 8, 239—240, 1985.
- 2) Arnold, W.C. and Steele, R.W.: Immunodeficiency in congenital chyluria. *Pediatrics*, 66, 792—794, 1980.
 - 3) Tanogho, E.S. and McAninch, J.W.: Specific infections of the genitourinary tract. in *Smith's General Urology*. 12th ed., p. 258, Appleton & Lange, Washington, D.C., 1988.
 - 4) 大山朝弘, 石原昌清, 砂川豪甫, 武島正則, 平安山英義, 松岡政紀, 新垣義孝, 古賀成彦: 乳糜尿症に対する新しい考え方. *沖縄医学会誌*, 21, 496—497, 1984.
 - 5) 玉置公俊: フィラリア性乳び尿症における臨床免疫学的研究. *熱帯医学*, 26, 107—116, 1984.
 - 6) 松岡慶蔵, 宇塚良夫, 今岡 誠, 鈴木 寛, 野口行雄, 永武 毅, 中島康雄: フィラリア症の臨床免疫学的研究. *日本医事新報*, 2749, 26—30, 1976.
 - 7) Bell, J.D., Marshall, G.D., Shaw, B.A., Flye, M. W., Rommers, A.R. Jr. and Sarles, H.E.: Alteration during thoracic duct drainage. *Transplant. Proc.*, 15, 677—680, 1983.
 - 8) Ciferri, F., Bakke, A.C., Lash, A., Horwitz, D.A. and Golovsky, M.M.: Immunologic studies in patients with chyluria. *J. Clin. Immunol.*, 5, 307—313, 1985.
 - 9) Matsumoto, K., Tamaki, K. and Yamamoto, M.: Clinico-immunological studies of filarial chyluria. *Tropical Med.*, 22, 69—74, 1980.
 - 10) Ohyama, C., Saita, H. and Miyasato, N.: Spontaneous remission of chyluria. *J. Urol.*, 121, 316—317, 1979.
 - 11) Ciferri, F. and Glovsky, M.M.: Chronic chyluria: A clinical study of 3 patients. *J. Urol.*, 133, 631—634, 1985.
 - 12) Penn, I.: Cancer is a complication of severe immunosuppression. *S.G.O.*, 162, 603—610, 1986.
(1990年5月2日受理)