Ataxia-telangiectasia を伴う免疫不全症の長期予後

第3編 免疫異常の進行性について

松岡 道子・松岡 宏・岡田 純一
水野 周久・宇理須 厚雄・佐藤 千寿子
柘植 郁哉・鳥居 新平

Follow-up studies of immunological disorders in patients with ataxia-telangiectasia III. Progressive disorders in cellular and humoral immunity

Michiko Matsuoka, Hiroshi Matsuoka, Junichi Okada, Tomohisa Mizuno,
Atsuo Urisu, Chizuko Sato, Ikuya Tsuge and Shimpei Torii

Department of Pediatrics, Nagoya University School of Medicine

【Summary】

We were able to evaluate immunological function of 6 patients with ataxia-telangiectasia (AT) and follow up for long periods. Six cases were diagnosed and studied between 2 to 10 years of age for the first time. At the time of report, 10 to 20 years of age, 4 patients are alive.

1) A 7-year-old female had severe defect in both humoral and cellular immunity and died following serious sinopulmonary tract infection at age 10.

2) Her 2-year-old male sib, who had mild cellular immune deficiency, developed T cell ALL at age 10. One month before the time when the ALL blasts had appeared in his peripheral blood flow, his cellular immune deficiency was more remarkable.

3) Ten and 9 years old female sib had no immunological abnormality at the time of diagnosis. However, elder sister died at 20 years old following a intractable pneumonia for period of 18 months. And evaluation of her immune function at 19 years old showed marked cellular immune deficiency and almost normal humoral immunity.

4) Eleven and 7 years old male sib showed IgA and IgE defect without cellular immune deficiency. Elder brother had recurrent pulmonary infection and showed bronchiectasia on chest X-ray.

5) Three out of 6 cases alive at the time of this report without malignancy, who are 20, 19 and 16 years of age, had no obvious deficiency of cellular immunity early in the course. However, as they grew older, recurrent infection appeared and cerebellar ataxia progressed, and deficiencies of cellular immunity became more remarkable.

The immunological defects in AT were reported to vary from patient to patient, and in each patient with respect to age. Our present data showed the heterogeneity of AT in view of immunodeficiency. The critical period when the serious defects in cellular immunity occur vary from patient to patient, i.e., some have immune defect at early age, the other have late at adolescent age.

Serious defects in cellular immunity in AT is closely related to susceptibility to lethally pulmonary infection and occurrence of lymphoreticular malignancies. Therefore, precise immunological follow up studies of this disease are needed. *In vitro* lymphocyte DNA synthesis stimulated with PHA and/or PWM was found to be reliable method monitoring the defect in cellular immunity.

Key words: ataxia-telangiectasia,
IgA, E deficiency,
T-B cell co-culture,
progressive immune deficiency

【概 要】

典型的な Ataxia-telangiectasia の自験 6 例について、臨床免疫学的に長期予後を検討した。

- ① 6 例の免疫能は症例ごとに異なっていたが、どの例も進行性に低下した。
- ② 進行の度合も症例ごとに異なるが、いずれも 10 歳代後半には細胞性免疫能の低下をきたした。
- ③ 幼小児期の一時点の免疫能から生命予後は予測できず、経時的な観察が必要である。
- ④ 感染死や悪性腫瘍化と関連深いのは、細胞性免疫能の低下であり、その低下の指標として PHA, PWM によるリンパ球 DNA 合成能検査が有力である。

I. はじめに

Ataxia-telangiectasia (以下 AT) は進行性の小脳性失調症や反復呼吸器感染、悪性腫瘍の合併のため若年で死亡する例が多く、免疫不全症としても特異である¹⁾。

我々は先に感染症で死亡した 2 例²⁾と、T cell ALL を発症した 1 例³⁾を報告した。そこで得られた知見は、免疫不全状態は 3 例とも異なり、幼小児期のある一時点でとらえた免疫能から予後は判定できず、経時的にみると症例ごとに速度に差はあるものの加齢に伴い悪化するということであった。免疫不全は AT の多彩な症状のうちの 1 つであるが、生命予後を左右する大きな因子であり、検査上での免疫学的指標が患児の感染死、腫瘍化に至る予後の判定に重要な役割を果たすことが必要であることを痛感した。しかし文献的には長期にわたって追跡し、この点に言及した報告は極めて少ない。そこで今回、別の 3 例の AT について経時的に追跡し、免疫不全の進行性についていくつかの指標から探ってみた。また、既報の 3 例とも併せて比較し、AT の免疫不全と予後の関連に

ついて述べたい。

II. 症 例

1. 症例紹介

① 症例 AT 4: 9 歳女児で、AT 3 の妹である。1964 年 12 月 13 日生。歩行開始 15 ヶ月、3 歳頃から動揺性歩行と言語緩慢に気付く。9 歳、眼球結膜の毛細血管拡張に気付き、歩行障害もひどくなったため紹介された。水痘、麻疹、ムンプスは軽症ですみ、DPT、種痘、ポリオ、BCG のいずれも副反応はなかった。

② 症例 AT 5: 11 歳男児。1964 年 6 月 24 日生。家系にはこの同胞例(AT 6, AT 5)以外には AT はないが、父方祖父母が癌で死亡している²⁾。乳児期には異常に気付かなかったが、初歩 16 ヶ月頃から転倒しやすかった。6 歳頃、動揺性歩行著明で、9 歳頃眼球結膜充血、眼球運動異常を指摘された。10 歳頃から上気道炎、中耳炎、肺炎を繰り返すため、精査目的で紹介された。ポリオ、種痘、日脳、インフルエンザ、BCG ワクチンは副反応なくすんでいる。

表 1 Physical findings of three patients at first visit

	AT-4	AT-5	AT-6
Date	1974. 7. 5	1976. 1. 16	1976. 2. 1
Age (y)	9	11	7
Height (cm)	121.2(-1.5 σ)	124.0(-2.6 σ)	110.2(-2.0 σ)
Body weight (kg)	21.4(-1.4 σ)	22.2(-2.2 σ)	18.0(-1.5 σ)
Telangiectasia			
conjunctiva	(+)	(+)	(+)
auricle	(-)	(-)	(-)
Pseudoophthalmoplegia	(-)	(+)	(-)
Nystagmus	(-)	(+)	(-)
Masked face	(+)	(+)	(+)
Drooling	(-)	(+)	(+)
Speech	slow	slow	slow
Ataxic gait	(+)	(+)	(+)
Finger-to-nose-test	disturbed	disturbed	disturbed
Romberg's sign	(+)	(+)	(+)
Athetose-like movement	(+)	(-)	(-)
Pathologic reflex	(-)	(-)	(-)
Mental retardation	(-)	(-)	(-)
Hepatosplenomegaly	(-)	(-)	(-)
Lymphadenopathy	(-)	(-)	(-)

③ 症例 AT6 : 7 歳男児. AT5 の弟である. 1968 年 6 月 7 日生. 乳児期は順調で, 種痘, DPT, BCG は副反応はなかった. 歩行開始は 14 ヶ月で以来動揺性歩行を示している. 兄が AT と診断されたので同疾患を疑い来院した. 易感染性はない.

2. 初診時所見

1) 身体所見(表 1): 3 例ともに身体発育不良で, 小脳性失調症と眼球結膜の毛細血管拡張を認めたが, 病的反射, 知能障害はなかった. AT4 でアテトーゼ様の不随意運動を, AT5, AT6 で流涎をみた. AT5 は pseudoophthalmoplegia, 眼振を示し, 3 例ともに典型的な AT と診断した.

2) 一般検査所見(表 2): 末梢血白血球数, 肝機能検査, 蛋白分画は異常なく, 脳波所見, 胸部 X 線像も異常所見は認められなかった. α -fetoprotein 値は 3 例とも高値であった.

3) 免疫学的検査所見(表 3)

① 血清免疫グロブリン値は, AT5, AT6 の兄弟に IgA, IgE 欠損が認められた. 唾液中の IgA も欠くが secretory component は存在した. 血中抗体価についてみると, AT4 は DT ワクチンの booster 反応は正常,

AT5, AT6 は風疹罹患後の抗体上昇良好, 同種血球凝集素価正常, 寒冷凝集反応も 512 倍, 64 倍であった.

② 遅延型皮膚反応は, AT4, AT5 がツ反陽性を示したが, DNCB 感作は 3 例とも成立しなかった. 同種皮膚移植片拒否反応は, AT4 は 20 日で正常, AT5 は 26 日でやや延長していた.

③ 末梢血リンパ球マーカーは既報⁴⁾のごとく行った. E レセプター陽性細胞%は正常範囲にあるが, 表面免疫グロブリン陽性細胞%は 3 例とも低値を示した. 血清中 IgA が欠損している AT5, AT6 で表面 IgA 陽性細胞%が低値であった.

④ PHA, PWM 添加 *in vitro* 培養による末梢リンパ球 DNA 合成は既報の方法⁴⁾で行い, 同時に行った健康成人対照のリンパ球の DNA 合成に対する%で示したが, 3 例とも有意の低下は認められなかった.

以上の初診時の結果からは, AT4 は細胞性液性免疫能ともに保たれており, AT5, AT6 は細胞性免疫能は正常, 血清 IgA, IgE 欠損があることがわかった. この 3 例につき, 以後の臨床経過の変遷と免疫学的検査を経時的に追跡した.

表 2 Laboratory findings of three patients at first visit

	AT-4	AT-5	AT-6
Peripheral blood			
Rbc ($\times 10^4/\text{cmm}$)	431	460	480
Hb (g/dl)	12.9	12.7	13.0
Wbc (/cmm)	7,200	10,600	7,900
lymph. (/cmm)	3,240	2,756	1,185
Blood chemistry			
total protein (g/dl)	6.7	7.1	6.7
albumin (%)	66.9	59.1	63.1
α_1 -globulin (%)	1.7	4.6	3.8
α_2 -globulin (%)	9.9	10.4	11.1
β -globulin (%)	12.4	12.5	11.1
γ -globulin (%)	9.1	13.0	12.5
GOT (U)	17	19	21
GPT (U)	11	15	15
LDH (U)	180	210	200
Al-P (U)	11.6	15.6	14.5
α -fetoprotein (ng/ml)	690	1,090	273
Serological test			
CRP	(+)	2(+)	(-)
ASLO (T. U.)	<50	50	<50
ASK	nt*	80	nt
RA	nt	nt	(-)
CHA	$\times 16$	$\times 512$	$\times 64$
EEG	normal	normal	normal
Chest-Xp	normal	normal	normal

*; not tested

3. 3例の臨床経過 (1976年~1982年)

① **AT4**: 易感染性はなかったが, 小脳性失調症は中等症に進行した. 1982年 (19歳) 感染の徴候 (副鼻腔炎) が始まった.

② **AT5**: 初診時 (1976年, 11歳) 以来, 痰を伴う咳が絶えずあり, 治療を受けているが, 入院を要する程ではなかった. 1977年から胸部X線上両側気管支拡張症を認めている. 1979年 (14歳), Transfer Factor (北大小児科より分与) を12単位注射したが, 神経学的所見, 感染に対する効果は認められず, 血清 IgA 値も変化しなかった. 1982年 (18歳), つたい歩きも困難となり, 呼吸器感染は重篤化している.

③ **AT6**: 1976年6月 (8歳), 風疹に罹患後約半年の間上気道炎を繰り返したが, 神経症状の悪化はなかった. 1979年 (11歳), 兄と同様に Transfer Factor を11単位注射したが, IgA 値の変化や神経症状の改善は認め

られなかった. 1982年 (14歳), 小脳性失調症は中等症で易感染性はない.

4. 3例の免疫能の推移 (1976~1982年)

① 血清免疫グロブリン値 (図1): AT4 は年を追って IgG が低下し, IgM が増加する傾向を示している. AT5, AT6 の兄弟の IgA, IgE 欠損は Transfer Factor 治療も無効であったが, 感染の徴候のない AT6 で IgM 高値を示し, 感染防御に関係があるか, subclinical infection を示すものかもしれない.

② 末梢リンパ球膜マーカー (表4): E レセプター陽性細胞は, AT4 は正常を保っているが, AT5, AT6 は変動している. 表面免疫グロブリン陽性細胞は, 変動はあるが3例ともに低値を示すことが多い.

T細胞亜分画はヒツジ赤血球ロゼット形成後, 比重遠心法により得られたTリンパ球分画につき, 9.6%, OKT

表 3 Immunological findings of three patients at first visit

	AT-4	AT-5	AT-6	
Serum Ig levels				
IgG (mg/dl)	1,008	1,130	1,240	
IgA (mg/dl)	328	<0.8	<0.8	
IgM (mg/dl)	215	224	274	
IgD (mg/dl)	18	80	60	
IgE (ng/ml)	68	0	0	
Complement				
C3 (mg/dl)	62	100	78	
C4 (mg/dl)	18	30	24	
C3 act. (mg/dl)	15	66.8	27.6	
Salivary Ig levels				
IgG (mg/dl)	1	5	3	
IgA (mg/dl)	6	<0.8	<0.8	
IgM (mg/dl)	2	10	5	
Secretory component	(+)	(+)	(+)	
Circulating antibody				
isoheamagglutinin				
anti-A	1/10	×1,024	×512	
anti-B	1/10	×512	×64	
(blood type)	(AB)	(O)	(O)	
Diphtheria	pre, & post booster			
antitoxin	1/300→1/30	nt*	nt	
Tetanus antitoxin	1/10→3	nt	nt	
Rubella (HI)	nt	×128	×128	
Delayed hypersensitivity				
PPD (0.5μg/0.1ml)	(+)	(+)	(-)	
DNCB	(-)	(-)	(-)	
Candida (1:10,000)	(-)	(-)	nt	
Skin homograft rejection	20 days	26d.	nt	control 20d.
PBL surface markers				
E-RFC (%)	64	68	70	controls(m±sd)
EAC-RFC (%)	14	17	10	(67.6±10.3)
s-Ig(+) cell (%)				(19.7±7.5)
total-Ig [§]	5.3	2.3	4.0	(13.3±4.8)
IgG	4.1	1.0	2.3	(9.2±4.5)
IgA	1.0	0.5	0	(5.5±2.7)
IgM	1.0	0.3	2.8	(4.6±2.8)
IgD	nt	0.5	0.8	(1.7±1.5)
In vitro lymphocyte DNA synthesis				
PHA (cpm) [% of normal]*	54,020 [63]	17,209 [61]	28,919 [103]	
PWM (cpm) [% of normal]	45,000 [144]	33,000 [106]	29,100 [93]	
Lymphnode biopsy	nt	lymphocyte depletion	nt	

*: not tested

§: percent of immunofluorescent positive cells with antisera to poly-Ig (IgG+A+M)

#: See footnote to Fig. 2.

図 1 Follow-up study of immunoglobulin levels in three cases with ataxia telangiectasia
The hatched area represents the normal range (the geometric mean $\pm$ 2SD log-normal range)

表 4 Surface markers of peripheral blood lymphocyte of three patients with AT

Case	Date/age	Surface Ig bearing cell %					EAC-RFC	E-RFC	T subset [#]					
		total-Ig [§]	IgG	IgA	IgM	IgD			9.6	OKT3	OKT4	OKT6	OKT8	Ia ⁺ -T
AT4	'76 12y						10	64						
	'77 13y						28	76						
	'78 14y	5.3	4.1	1.0	1.0	nt [*]	8	54						
	'80 17y	5.7	2.5*	7.2	2.7	2.6	38	67						9.4**
	'81 18y	6.0	4.5	4.3	4.8	0.7*	16	80						12.7**
	'82 19y	3.9	3.1	1.0	1.5	0.5*	11	86	97.5	90.1	9.3*	0	84.7**	3.7
AT5	'77 13y						41	68						
	'78 14y	2.3*	1.0*	0.5*	0.3*	0.5*	20	50						
	'80 16y	10.5	8.5	0.5*	1.0	0.5*	nt	44*						
	'81 17y	2.5*	0.5*	1.0	0.5*	0*	9	40*	46.0*	27.4*	0	26.3	21.3**	
	'82 18y	8.5	2.6*	0.7*	3.4	0.7*	40	85	90.0	74.7*	43.4*	0	26.5	9.5**
AT6	'77 9y						39	70						
	'78 10y	4.3	2.6*	6.7	1.5	nt	31	41*						
	'80 12y	1.5*	1.0*	0.5*	1.0	0.5*	48	47						
	'81 13y	2.5*	1.0*	1.5	1.5	0*	10	35*						10.0**
	'82 14y	5.3	nt	0.8*	nt	nt	19	56	95.0	63.0*	50.0*	0	8.3*	7.5**
		13.3	6.8	5.5	6.3	2.5	19.7	67.6	96.3	92.1	69.3	0.4	27.1	3.2
Controls (m±SD)		±4.8	±2.0	±2.3	±2.7	±0.8	±7.5	±10.3	±3.1	±4.0	±5.5	±0.4	±8.6	±1.4

§ : Percent of immunofluorescent positive cells with antisera to polyvalent Ig (IgG+IgA+IgM).

: Percent of immunofluorescent positive cells among T cell-fraction with six monoclonal antibodies.

* : The values are significantly lower than the control group mean (<2SD).

** : The values are significantly higher than the control group mean (>2SD).

3, OKT4, OKT6, OKT8 (Ortho-mune 社製)⁶⁾, およびヒト Ia-like antigen に対する monoclonal 抗体 (NL-12, マウス 72a)⁷⁾ を用い, 間接蛍光抗体法で検討した. Ia 陽性 T 細胞は 3 例とも増加の傾向を示しており, 本症における細胞の未熟性を物語るものかもしれないが⁸⁾, その意義づけについては検討中である.

AT4 は 1982 年 (19 歳) OKT4/OKT8 比が逆転しており今後の動きが注目される. AT5, AT6 は 9.6 陽性細胞 90% 以上の T 分画でありながら OKT3 の比率が低く, 未熟 T の増加が疑われるが, Panning 法などにより T 細胞亜分画を分離して検討する必要があると考える.

③ 非特異的 mitogen を用いたリンパ球 *in vitro* DNA 合成 (図 2): 1976 年~1978 年は既報⁹⁾のごとくリンパ球 5×10^5 , PHA $10 \mu\text{g}$, PWM $25 \mu\text{g}$ 添加, 15% fcs 加 RPMI 1640 で最終 1 ml で培養. 1979 年以降はリンパ球数 1×10^5 , PHA $5 \mu\text{g}$, PWM $1.25 \mu\text{g}$, Staphylococcus aureus Cowan I (IgG sorb; Enzyme 社製) (Staph. a. と略) $\times 5,000$ 添加, 最終 $200 \mu\text{l}$ で培養した. 比較の

ため, 同一日に行った健康成人対照のリンパ球の結果に対する百分率で示した.

AT4 は PHA (T mitogen), PWM (T 依存性 B mitogen) に対する反応は 18 歳 (1981 年) まで正常を保っていたが, 19 歳 (1982 年) は低下傾向にある.

AT5 は 16 歳 (1980 年) から PHA, PWM に対する反応は著明な低下を続けており, Staph. a. (T 非依存性 B mitogen) に対する反応も異常低値を示す.

AT6 は PHA, PWM, Staph. a. とも軽度の低下を示していたが, 14 歳 (1982 年), 低下が顕著になってきている.

④ *in vitro* リンパ球培養による免疫グロブリン産生能と T-B 共同作用の検討: 末梢リンパ球の免疫グロブリン産生能は既報⁹⁾のごとく, PWM 添加, 6 日間培養後, 細胞質内免疫グロブリン合成細胞 % [cytoplasmic total Ig (IgG+IgA+IgM) (cytoplasmic total Ig と略), cytoplasmic IgA と表す] を蛍光抗体法で, また培養液中に分泌された IgA, IgG 量をラジオイムノアッセイで測定した. T-B 共同作用は, E ロゼッタ法により T, B

Lymphocyte DNA synthesis induced by PHA(○—○), PWM(●—●) and Staph.a.(△--△) was determined by ^3H -TdR incorporation and expressed as % of normal, which was calculated by (patient's uptake) ÷ (control's uptake) × 100. The normal range of "% of normal" of lymphocyte cultures stimulated by PHA, PWM and Staph.a. in 21 age matched controls (from 8 to 20 years old) were 94.1 ± 37.0 , 104.5 ± 39.4 and 87.8 ± 30.0 (means $\pm$ 2SD), respectively.

図 2 Follow up study of *in vitro* lymphocyte culture of three AT-patients

分画した後、患児、母親、健康人対照の間で T:B=1:1 の auto, allo の組み合わせで培養し検討した。一部は培養終了時のリンパ球 DNA 合成 (^3H -TdR 取り込み)、生存リンパ球数 (trypan blue dye exclusion) を測定した。

その結果、未分画リンパ球培養については AT4 は正

常で、血清 IgA, IgE 欠損を示す AT5, AT6 では 1979 年測定時 cytoplasmic IgA 合成は正常、IgA 分泌障害を示した。一方 1980 年の結果では cytoplasmic IgA の合成も低下してきている (表 5)。

T-B 細胞 co-culture の結果、AT4 の B 細胞分画 (以下患児 B) は、患児 T 細胞分画 (患児 T)、対照 T 細胞

表 5 *In vitro* immunoglobulin production in PWM-stimulated lymphocyte

Case	Date	cytoplasmic Ig synthesis (%)		Ig secreted (ng/ml)	
		total-Ig [§] (T) cell	IgA (T) cell	IgG	IgA
AT4	5-30-'80	29.3	5.6	6,400	2,010
	11- 7-'80	21.2	4.8	2,800	2,650
AT5	7-13-'79	28.2	6.6	1,680	<60*
	10-24-'80	6.4	0.4*	870	<90*
AT6	7-13-'79	23.4	2.9	4,050	<60*
	1-25-'80	34.7	0.7*	4,000	100*
Controls (n=71)		13.3±5.8 [#]	5.1±2.0 [#]	3,151 [†] (741-12,882)	1,798 [†] (562-5,623)

§ : See footnote to Table 4.

: The arithmetic means ± 1SD.

† : The geometric means ± 2SD log-normal range.

* : The values are significantly lower than the control group mean (<2SD).

Peripheral blood lymphocyte obtained from three AT-patients, were cultured with PWM as previous report. Cytoplasmic Ig synthesis was assayed by immunofluorescence technique and secretion of Ig into the culture supernatant was determined by radioimmunoassay, as previous report.

分画 (対照 T), 母親 T 細胞分画 (母親 T) のいずれと組み合わせても, cytoplasmic total Ig 合成, cytoplasmic IgA 合成ともに低下傾向を示した。一方 IgA 分泌は正常であるが, IgG 分泌は有意に低下していた。患児の血清 IgG が *in vivo* でも経時的に低下している現象 (図 2) と考え合わせ, また患児 T 分画は対照および母親の B 分画の免疫グロブリン産生を正常に help することから IgG-B cell の異常を疑わせた (表 6)。

AT5 は血清 IgA 欠損を示すが, T, B 分画後, T, B それぞれの組み合わせで培養した結果, 患児 B は患児 T, 対照 T, 母親 T の組み合わせのいずれについても IgA のみならず IgG 産生も合成, 分泌障害を示した。一方患児 T は母親および対照 B 分画の IgG, IgA 産生の helper 能を保っていた。この結果からは B cell 障害を示唆した (表 6)。

AT6 も血清 IgA 欠損を示すが, T, B 分画後患児 B は患児 T, 対照 T, 母親 T のいずれの組み合わせでも, cytoplasmic total Ig, IgA 合成がともに低下しており, IgA 分泌も認められず, さらに IgG 分泌も有意に低下していた。一方患児 T の母親, 対照 B cell に対する IgG, IgA 産生の helper 能は異常なかった。以上から B cell 障害を思わせた (表 6)。

以上 3 例の結果をみると, helper T 能はどれも正常だが, AT4 は *in vivo* での IgG 低下と一致した IgG-B

cell の機能低下を示し, AT5, AT6 は *in vivo* では IgA 欠損のみで IgG 正常であるにもかかわらず, IgA ばかりでなく IgG も含めた B cell 障害を示していた。

そこで T, B 分画操作が患者のリンパ球に与える影響を検討した (表 7)。T : B = 1 : 1 で co-culture を行っているため, 対照では未分画リンパ球培養に比べて対照 B + 対照 T の co-culture で cytoplasmic total Ig, IgA 合成は著明な変化はなく, IgG, IgA 分泌量はむしろ増加している。患児は 3 例とも, 患児 B + 患児 T は未分画リンパ球に比べて cytoplasmic total Ig, IgA 合成は著明に減少し, IgG 分泌も分画後減少した。培養終了時の生存リンパ球数は分画前と分画後で差が無いが, AT5 で DNA 合成が分画後著明に低下した。これらの結果から T-B 分画操作により, AT 患児 B 細胞分画は容易に障害を受けることが疑われ, AT の B 細胞の易障害性を表す現象として興味深い。T-B co-culture 法をこのような易障害性をもつ患者リンパ球の検討に用いる際, 結果の評価には慎重でなければならないと思われた。

選択的 IgA 欠損症および抗癌剤による低 IgA 血症について従来より PWM 添加 *in vitro* B-cell 分化能が検討され, *in vitro* では IgA 合成, 分泌が認められるもの¹⁰⁾, 細胞質内 IgA 合成細胞までは分化するが分泌しない症例¹¹⁾, IgA 合成も認められない症例¹²⁾など heterogeneity が報告されている。IgA 欠損を伴う AT につい

表 6 Results of co-culture with T, B cell fraction of AT-patients

Case (Date)		patient's B cell			control's B cell			mother's B cell		
		+pat.T	+cont.T	+moth.T	+pat.T	+cont.T	+moth.T	+pat.T	+cont.T	+moth.T
AT4 (11-7-'80)	cyto-Ig($\%$) [#]	3.9	4.8	6.3	35.0	25.2	31.0	13.3	25.5	12.4
	cyto-IgA($\%$) [#]	1.1*	1.0	2.0	6.9	8.4	10.5	2.1	3.8	6.3
	IgG secreted [‡]	760*	680*	670*	4,800	6,250	4,600	5,200	4,800	4,900
	IgA secreted [‡]	2,470	2,550	2,350	6,200	6,100	6,000	3,400	4,400	4,900
AT5 (10-24-'80)	cyto-Ig($\%$)	1.5*	1.1*	2.4	19.5	20.8	22.8	26.2	13.6	14.0
	cyto-IgA($\%$)	0*	0*	0*	3.8	4.7	5.6	5.2	4.4	4.4
	IgG secreted	170*	108*	120*	2,140	4,000	2,600	5,200	2,740	2,600
	IgA secreted	<60*	<60*	<60*	2,850	4,000	4,000	2,600	1,500	1,640
AT6 (7-13-'79)	cyto-Ig($\%$)	0.7*	4.1	1.0*	14.0	13.2	6.6	20.9	13.6	14.0
	cyto-IgA($\%$)	0.01*	0.01*	0*	3.8	4.0	2.7	5.6	4.4	4.4
	IgG secreted	1,080*	780*	1,100	1,960	3,300	2,100	4,700	2,740	2,600
	IgA secreted	<60*	<60*	<60*	1,320	1,200	1,240	1,220	1,500	1,640

: Cytoplasmic Ig synthesis was assayed by immunofluorescence technique. Cyto-Ig and cyto-IgA(+) cell are referred to the percent of immunofluorescent positive cells with antisera to polyvalent Ig (IgG+IgA+IgM) and to IgA, respectively. The normal range of cyto-Ig and IgA synthesis in 71 control co-cultures with autologous and allogeneic combinations were $18.7 \pm 8.3\%$ and $3.2 \pm 1.0\%$ (the arithmetic means $\pm$ 1SD), respectively.

‡ : Secretion of IgG and IgA into the culture supernatant was determined by radioimmunoassay and expressed as ng/ml. The normal range (the geometric means $\pm$ 2SD log-normal range) of IgG and IgA secretion in 71 control co-cultures with autologous or allogeneic combinations were 3,968 ng/ml (977 to 10,218 ng/ml) and 2,173 ng/ml (537 to 8,709 ng/ml), respectively.

* : The values are significantly lower than the control group mean ($<2SD$).

ては *in vitro* IgA 合成分泌が認められたと報告されているが¹¹⁾, 我々の 2 例では細胞質内 IgA 合成は認められたが培養液中への IgA 分泌は認められなかった。また従来より T, B 分画を用いた co-culture を用いて IgA-B cell 障害, suppressor T の存在などが IgA 欠損の病因として報告されているが, AT に伴う IgA 欠損では現在まで co-culture の検討の報告は極めて少ない。我々の検討した例ではいずれも T cell helper 能は異常なかった。B-cell 機能については, 1 例に IgG-B cell 障害, 2 例で B-cell 障害を示唆する結果を得たが, その際分画操作に伴う AT の B-cell の易障害性という新知見を得, B-cell 機能異常については確定できなかった。

III. 考 按

Ataxia-telangiectasia は全身器官にわたる多彩な症状を呈し, 反復呼吸器感染や若年での悪性腫瘍多発のため短命であるが, 近年の細胞レベルでの研究で, 細胞の DNA 代謝に必要な酵素の異常が病因論として有力になっている^{12,13)}。それに関する現象として, 臨床的に放射線に感受性の高いことが知られており^{14,15)}, *in vitro* でもリンパ球, 線維芽細胞が X 線やある種の薬剤に感受性

が高いことや^{16,17)}, 染色体の離断, 転座など^{18,19)}が報告されている。剖検でみられる巨核細胞も細胞の分裂障害の結果と考えられ²⁰⁾, 血清中の α -fetoprotein²¹⁾, 癌胚抗原²²⁾高値とともに AT の細胞の未熟性を示すと考えられ, また皮膚の白斑, 萎縮, 白髪, 動脈硬化などの早老老化²⁰⁾も細胞の DNA 代謝異常によるものかもしれない。

AT の神経症状は進行性で, 長ずれば障害が強くなるが, 免疫能はどうであろうか。免疫不全の合併率や種類は報告者によって異なるが, それは患者の年齢, 検査方法の違いによるものと考えられる。我々の長期追跡できた 6 例は, おのおのいくつかの免疫学的異常をもっていたが, その heterogeneity, 進行性について論じてみたい。

各症例の発症年齢, 易感染性の有無, 転帰を示す。年代により免疫学的検査法も変わってきているため, 受診年を表にした (図 3)。

慢性呼吸器感染は AT 1, AT 5 の 2 例にあり, AT 3, AT 4 では 10 歳代後半になって出現した。悪性新生物は AT 2 の T-cell ALL の 1 例である。

初回検査時の免疫能とその後の推移を検討したところ;

表 7 Effect of T, B preparation on the lymphocytes of AT-patients

Case	cyto-Ig [#]		cyto-IgA [#]		IgG secreted [§]		IgA secreted [#]		DNA synthesis		viable cell (×10 ⁵)	
	%	(T+B/U) [†]	%	(T+B/U) [†]	ng/ml	(T+B/U) [†]	ng/ml	(T+B/U) [†]	cpm	(T+B/U) [†]		
AT4	Unfract.pat.	21.2	4.8		2,800		2,650		25,252		1.2	
	B _{pat.} +T _{pat.}	3.9	(18.4*)	1.1*	(22.9*)	760*	(82.8*)	2,470	(93.2)	13,910	(55.1)	1.2
	Unfract.cont.	29.6		9.5		3,100		4,200		18,313		1.1
	B _{cont.} +T _{cont.}	25.2	(85.1)	8.4	(88.4)	6,250	(108.7)	6,100	(104.5)	11,734	(64.1)	1.3
AT5	Unfract.pat.	6.4		0.4*		870		<90*		14,751		1.1
	B _{pat.} +T _{pat.}	1.5*	(23.4*)	0*		170*	(75.8*)	<60*		1,410*	(9.6)	1.3
	Unfract.cont.	24.4		11.1		480		2,450		11,579		1.0
	B _{cont.} +T _{cont.}	20.8	(85.2)	4.7	(42.3)	4,000	(134.3)	4,000	(106.2)	10,094	(87.2)	1.2
AT6	Unfract.pat.	23.4		2.9		4,050		<60*		nt**		nt
	B _{pat.} +T _{pat.}	0.7*	(3.0*)	0.01*	(0.3*)	1,080	(84.0*)	<60*		nt		0.9
	Unfract.cont.	20.4		8.2		1,960		1,060		nt		nt
	B _{cont.} +T _{cont.}	13.2	(64.7)	4.0	(48.8)	3,300	(106.8)	1,200	(101.7)	nt		1.0

: See footnote to Table 6.

§ : See footnote to Table 6.

† : The values are calculated by (the results of co-culture with T+B) ÷ (the results of unfractionated lymphocyte culture) $\times 100$. The normal range of cyto-Ig and IgA synthesis in 71 controls were 129.9 ± 33.4 and 106.2 ± 37.0 (mean $\pm 1SD$), respectively.† : The values are calculated by (log-Ig production by co-culture with T+B) ÷ (log-Ig production by unfractionated lymphocyte culture) $\times 100$. The normal range of IgG and IgA secreted in 71 controls were 106.0 ± 10.4 and 103.4 ± 7.6 (mean $\pm 1SD$), respectively.* : The values are significantly lower than the control group mean ($< 2SD$).

** : not tested

*1; + : mild ataxia, ++++ : pronounced ataxia

*2; - : ≤ 4 episodes of URI symptoms per year

± : > 4 episodes of URI symptoms per year not requiring medical care

+ : recurrent sinusitis and/or ≥ 4 URIs per year requiring outpatient visits

++ : chronic sinusitis or 2-3 episodes of pneumonia

+++ : > 4 episodes of pneumonia

++++ : bronchiectasia

(*1, *2 : Ref. 23)

*3; decreased, *4; normal

The schema (the upper half) summarized onset of Ataxia(A) and Telangiectasia(T), and the episodes of sinopulmonary infection(). The open circle(O) represents birth date and the closed circle(●) represents the date of first visit.

The table (the lower half) summarized clinical course and the results of immunological studies from first visit to the last visit or the time of this report.

図3 Summary of long-term follow up study of six patients with AT

AT1は8歳時すでに低IgA, IgG血症, 細胞性免疫能低下があり, 早くより易感染性を呈し反復性呼吸器感染のため10歳で死亡した。

AT2は7歳時, 液性免疫能は正常, 遅延型皮膚反応

低下, リンパ球数減少などの細胞性免疫能減弱を示していたが, 10歳, T cell ALLを発症した。その1ヵ月前の時点でPHA, PWMによるリンパ球芽球化能などT cell機能も著明に低下したが, 一方血清免疫グロブリン値は

正常であった。

AT 3 は 10 歳時、液性細胞性免疫能ともに正常であったが、18 歳から始まった難治性呼吸器感染のため 20 歳で死亡した。死亡前は、遅延型皮膚反応陰性、PHA、PWM に対するリンパ球反応の著明な低下など細胞性免疫能の著明な低下を示した。

AT 4 は 9 歳時、液性細胞性免疫能に異常はなかったが、年を追って血清 IgG の減少を示した。18 歳まで末梢リンパ球 subpopulation、PHA、PWM 刺激 *in vitro* リンパ球 DNA 合成、PWM 刺激 *in vitro* 免疫グロブリン産生は正常であったが、19 歳には *in vitro* リンパ球 DNA 合成能の低下をきたし、同時に末梢リンパ球 T-subset の OKT 4/OKT 8 比の逆転を示した。臨床的にも副鼻腔炎が始まった。

AT 5、AT 6 の兄弟は、11 歳、7 歳時、細胞性免疫能は異常なく、IgA、IgE 欠損を示した。2 例とも IgG は正常範囲内ではあるが年を追って低下傾向を示し、末梢リンパ球 E レセプター陽性細胞も変動しながら低下している。PHA、PWM 添加 *in vitro* リンパ球 DNA 合成は、AT 5 では 16 歳から著明に低下したが、AT 6 は 14 歳から低下している。PWM 刺激 *in vitro* リンパ球免疫グロブリン産生能は、未分画リンパ球培養で AT 5 は 15 歳時、cytoplasmic IgA 合成細胞は正常であったが、16 歳時は低下しており、AT 6 も 11 歳で正常、12 歳で低下している。AT 5 は T-B co-culture の結果については、T、B 分画操作後の B-cell の異常が強く出、みせかけの B-cell 異常があるため結論できないが、最近行った未分画リンパ球の T 非依存性 B mitogen (Staph. a.) 添加 *in vitro* リンパ球 DNA 合成も悪いところから B-cell 異常が始まったおそれもある。この時点の血清 IgG、IgM は正常範囲内にはあるが、注意深く経過をみたい。18 歳、気管支拡張症を伴う肺炎のため軽度呼吸困難がある。

AT 6 は 11 歳時、PHA、PWM 刺激リンパ球 DNA 合成は正常で、PWM 刺激 *in vitro* 免疫グロブリン産生能検査で B-cell 異常を示していたが、14 歳、Staph. a.、PHA、PWM 刺激によるリンパ球 DNA 合成能が低下した。臨床的には血清 IgG、IgM は保たれており、感染傾向はない。

このように 6 例の免疫能異常は症例ごとに症状も発現時期も異なっていたが、全例進行性に低下した。そのスピードもやはり症例ごとに異なっていたがいずれも 10 歳代後半には細胞性免疫能の低下が認められた。

さらに T cell ALL 発症例の発症 1 ヶ月前、20 歳で感

染死した例の死亡数日前の T cell 能は著明な低下を示したが、両者ともに血清免疫グロブリン値は保たれていたことから、T cell 機能不全が AT の免疫不全として重要で、AT の感染死、腫瘍化に関連が深いと考えられる。

その T cell 機能異常の始まる時期をとらえる指標として、現在のところ PHA、PWM 添加 *in vitro* リンパ球 DNA 合成能の検討が最も有力であると思われる。また、T subset の OKT パターン、Ia-like antigen 陽性細胞の異常も認められることから、それぞれの細胞分画の機能解析も必要で、今後さらに NK 細胞、K 細胞活性なども含めて細胞性免疫能を詳細に検討し、AT の生命予後に重大な影響のあるものが何か探りたい。

AT の根本的治療法のない現在、臨床免疫学的に追跡し、致死の感染、悪性腫瘍化に至る何らかの免疫異常の出現時期を的確にとらえ、その異常を治療するか、進行を遅らせる手段を考えなければならない。

T cell 異常に対して試みられた Transfer Factor^{24,25)}、Thymic factor²⁶⁾、骨髄移植、胸腺移植、胎児肝移植²⁷⁾など必ずしもよい結果は得られていない。しかし分子生物学、遺伝子操作技術などの進歩に伴い、近い将来根治的治療が開始されることも期待され、進行性免疫不全状態を長年にわたって詳しく解析し、感染死に至る重大な免疫不全状態が起こる critical point を的確にとらえる方法を見出すことは必要であろうと考える。

IV. 小 括

典型的な ataxia-telangiectasia の自験 6 例について、臨床免疫学的に長期予後を検討した。免疫不全状態の程度と発現の時期は症例ごとに異なっていたが、いずれも進行性に低下し、10 歳代後半に重篤化した。感染死や悪性腫瘍化と関連深いのは、細胞性免疫能の低下であり、その低下の指標として PHA、PWM によるリンパ球 DNA 合成能検査が有力である。

最後に、Transfer factor をご供与いただいた北海道大学小児科松本脩三教授、モノクローナル抗体をご供与いただいた愛知がんセンター上田竜三博士に深謝いたします。

稿を終えるにあたり、ご校閲を賜った鈴木榮教授に深謝いたします。

本論文の要旨は第 9 回日本臨床免疫学会総会 (1981 年、東京) で発表した。

文 献

- 1) Boder, E. : Ataxia-telangiectasia; Some historic, clinical and pathologic observations. *Birth Defect*, 11 : 255~270, 1975.
- 2) 松岡道子・鳥居新平・松岡 宏・岡田純一・宇理須厚雄・佐藤千寿子・平林紀男 : ataxia-telangiectasia を伴う免疫不全症の長期予後. 第1編, 剖検2例の臨床経過, 免疫能, 病理所見の比較検討. 投稿中
- 3) 松岡道子・松岡 宏・岡田純一・鳥居新平・並川玲子 : ataxia-telangiectasia を伴う免疫不全症の長期予後. 第2編, T cell malignancy を発症した1男児例. 投稿中.
- 4) 松岡 宏・岡田純一・鳥居新平・松岡道子・他6名 : 抗癌剤服用中のでんかん患児における低IgA血症の免疫学的検討. 第1編, B細胞分化能について. *アレルギー*, 30 : 183~189, 1981.
- 5) Kamoun, M., Martin, P.J., Hansen, J.A., Brown, M.A., Siadak, B.A. and Nowinski, R. C. : Identification of a human T lymphocytes surface protein associated with the E-rosette receptor. *J. Exp. Med.*, 153 : 207~212, 1981.
- 6) Reinherz, E.L., Kung, P.C., Goldstein, G., Levey, R.H. and Schlossman, S.F. : Discrete stages of human intrathymic differentiation : analysis of normal thymocytes and leukemic lymphoblasts of T-cell lineage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77 : 1588~1592, 1980.
- 7) Ueda, R., Tanimoto, M., Takahashi, T., Ogata, S., Nishida, K., Namikawa, R., Nishioka, Y. and Ota, K. : Serological analysis of cell surface antigens of null cell acute lymphocytic leukemia by mouse monoclonal antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79 : 4386~4390, 1982.
- 8) Williams, R.C., Webster, A.D.B., Morito, T. and Greaves, M.F. : T lymphocyte subpopulations and Ia-positive T cells in patients with immunodeficiency. *Clin. exp. immunol.*, 42 : 355~363, 1980.
- 9) 松岡 宏・岡田純一・松岡道子・鳥居新平・高橋利忠 : 抗癌剤服用中のでんかん患者における低IgA血症の免疫学的検討. 第2編, T-B協同作用について. *アレルギー*, 30 : 259~265, 1981.
- 10) Wu, L.Y.F., Lawton, A.R. and Copper, M.D. : Differentiation capacity of cultured B lymphocytes from immunodeficient patients. *J. Clin. Invest.*, 52 : 3180~3189, 1973.
- 11) Waldmann, T.A., Broder, S., Krakauer, R., Durm, M., Meade, B. and Goldman, C. : Defect in IgA secretion and in IgA specific suppressor cells in patients with selective IgA deficiency. *Trans. Ass. Amm. Physic.*, 89 : 215~224, 1976.
- 12) Edwards, M.J. and Taylor, A.M.R. : Unusual levels of (ADP-ribose)_n and DNA synthesis in ataxia-telangiectasia cells following r-ray irradiation. *Nature*, 287 : 745~747, 1980.
- 13) Yount, W.J. : IgG₂ deficiency and ataxia-telangiectasia. *N. Engl. J. Med.*, 306 : 541~543, 1982.
- 14) Morgan, J.L., Holomb, T.M. and Morrissey, R.W. : Radiation reaction in ataxia-telangiectasia. *Amer. J. Dis. Child.*, 116 : 557~558, 1968.
- 15) Gotoff, S.P., Amirmokri, E. and Liebner, E.J. : Ataxia-telangiectasia-neoplasia, untoward response to x-irradiation, and tuberous sclerosis. *Amer. J. Dis. Child.*, 114 : 617~625, 1967.
- 16) Taylor, A.M.R., Metcalf, J.A., Oxford, F.M., et al. : Is chromatid-type damage in ataxia-telangiectasia after irradiation at Go a consequence of defective repair? *Nature*, 260 : 441~443, 1976.
- 17) Taylor, A.M.R., Rosney, C.M. and Campbell, J.B. : Unusual sensitivity of ataxia-telangiectasia cells to bleomycin. *Cancer Res.*, 39 : 1046~1450, 1979.
- 18) Hecht, F., McCaw, B.K. and Koler, R.D. : Ataxia-telangiectasia-clonal growth of translocation lymphocytes. *N. Engl. J. Med.*, 289 : 286~291, 1973.
- 19) Oxford, J.M., Harnden, D.G., Parrington, J. M., Delhaunty, J.D.A. : Specific chromosome aberrations in ataxia-telangiectasia. *J. Med. Genet.*, 12 : 251~262, 1975.
- 20) 吉村教峰, 生田房弘 : Ataxia-telangiectasia の

- 病理, 神経内科, 5 : 537~552, 1976.
- 21) Waldmann, T.A. and McIntire, K.R. : Serum alphafetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia. *Lancet*, ii : 1112~1115, 1972.
 - 22) Sugimoto, T., Sawada, Y., Tozawa, M., Kidowaki, T., Kusunoki, T. and Yamaguchi, N. : Plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with ataxia-telangiectasia. *J. Pediatr.*, 92 : 436~439, 1978.
 - 23) Jason, J.M. and Gelfand, E.W. : Diagnostic consideration in ataxia-telangiectasia. *Arch. Dis. Childh.*, 54 : 682~686, 1979.
 - 24) Berkel, A.F., Ersoy, F., Epstein, L.B. and Spitler, L.E. : Transfer factor therapy in ataxia-telangiectasia. *Clin. Exp. Immunol.*, 29 : 376~384, 1977.
 - 25) 崎山幸雄・松本脩三 : Transfer factor. *臨床免疫*, 12 : 127~137, 1980.
 - 26) Handzel, Z.T., Dolfín, Z., Levin, S., Altman, Y., Hahn, T., Trainin, N. and Gadot, N. : Effect of thymic humoral factor on cellular immune functions of normal children and of pediatric patients with ataxia-telangiectasia and Dow's syndrome. *Pediatr. Res.*, 13 : 803~806, 1979.
 - 27) Buckley, R.H. : Bone marrow and thymus transplantation in ataxia-telangiectasia. *Birth Defects.*, 11 : 421~424, 1975.
-