血液透析療法に導入した慢性腎不全患者における 細胞性免疫能の経時的変化に関する研究

曾 和 信 正

大阪医科大学泌尿器科

(昭和 62 年 9 月 7 日受付)

key words : cell-mediated immunity, chronic renal failure, hemodialysis, monoclonal antibodies, lymphocyte subsets

〈要旨〉

新たに血液透析を導入した慢性腎不全患者 28 名を対象として, mitogen による末梢血リンパ球幼若化能および末梢血リンパ球 subset を経時的に測定した。なお透析歴 1 年以上の慢性腎不全患者 75 名および健常者 20 名を対照とした。

PHA 刺激による幼若化能からみた T リンパ球の活性は, 血液透析導入前では $48,764 \pm 4,613$ cpm で健常群の $123,159 \pm 14,515$ cpm に比し有意に ($p < 0.001$) 低下していたが, 導入後から 1 カ月間に著明に改善するものが多かった。導入後 1 カ月の値は $85,654 \pm 4,859$ cpm であり, 以後はほぼ一定の値を示し導入後 1 年までの観察では透析歴 1 年以上の慢性腎不全患者 ($94,541 \pm 5,979$ cpm) と比べ有意差はなかった。Con A 刺激によるリンパ球幼若化能の測定結果も, PHA 刺激による場合とほぼ同様の傾向を示した。末梢血リンパ球 subset についてみると, OKT-3 陽性率は血液透析導入前では $58.8 \pm 2.1\%$ で, 透析歴 1 年以上の慢性腎不全患者群の $71.0 \pm 1.1\%$ に比し有意に ($p < 0.01$) 低かったが健常群の $61.3 \pm 1.7\%$ との間に有意差はなかった。血液透析導入後は上昇傾向を示し, 導入後 1 カ月では透析歴 1 年以上の慢性腎不全患者との間に有意差は認められず, 以後は 1 年目まで著明な変動はみられなかった。OKT-4 陽性率は, 血液透析導入前では $36.3 \pm 1.8\%$ で透析歴 1 年以上の慢性腎不全患者群の $44.1 \pm 1.1\%$ に比し有意に ($p < 0.001$) 低かったが, 健常群の $39.3 \pm 1.6\%$ との間に有意差は認められなかった。また導入後 1 カ月間に $44.7 \pm 1.8\%$ と著明に上昇し, 健常群に比し有意に ($p < 0.01$) 高値であった。OKT-4/OKT-8 陽性細胞比は, 血液透析導入前では 1.58 ± 0.15 で透析歴 1 年以上の慢性腎不全患者群の 1.70 ± 0.09 および健常群の 1.70 ± 0.16 に比べ低い傾向がみられたが, 導入後著明な上昇を認めるものが多かった。OKT-3, 4, 8 陽性細胞数においては, いずれも導入後 2 カ月間に著明に増加するものが多かった。

これらの結果より, 透析導入時に低下している慢性腎不全患者の細胞性免疫能は導入後約 2 カ月間のうちに尿毒症状態の改善や homeostasis の改善に伴って著明に改善されるが, 以後はほとんど変動なく経過し, 現行の血液透析療法ではなお健常群の域までには改善されないと考えられた。

Serial changes in cell-mediated immunity in chronic dialysis patients

Nobumasa Sowa, M. D.

Department of Urology, Osaka Medical School

Since infection is one of the most common complications in chronic hemodialysis patients, it is important to evaluate in detail the cell-mediated immunity in such patients. In this study, mitogen-induced blastoid formation and subsets of peripheral blood lymphocytes were serially investigated in 28 patients with chronic renal failure who had been initially treated by intermittent maintenance hemodialysis (group I). Peripheral blood lymphocytes were obtained before the first hemodialysis session and almost monthly thereafter.

Seventy-five patients receiving hemodialysis treatment for time periods of over one year (group II) and 20

healthy volunteers (group III) were used as controls. Phytohemagglutinin (PHA) and concanavalin A (Con A) were used as nonspecific T cell mitogens. FITC-conjugated monoclonal antibodies specific for T cells (OKT-3), helper/inducer T cells (OKT-4), suppressor/cytotoxic T cells (OKT-8) and B cells (B-1) were used for direct immunofluorescence staining, and the stained cells were analyzed using a flow cytometer (Ortho-Spectrum III). At the initiation of intermittent hemodialysis, the peripheral lymphocyte count in group I was significantly lower ($993 \pm 84/\text{mm}^3$) than those in the controls (group II : $1,334 \pm 70/\text{mm}^3$, group III : $2,222 \pm 971/\text{mm}^3$), but had increased markedly by 2 months after the first hemodialysis in most group I patients.

The activity of T cells as judged by mitogen response was significantly lower in group I before the initiation of hemodialysis than in the controls. Although the mitogen response in group I was improved up to the level of group II during the first one or two months, it remained lower than that in group III for the entire period of observation (until one year after the first hemodialysis session). The proportion of OKT-3-positive cells in group I prior to the first hemodialysis was significantly lower ($58.8 \pm 2.1\%$) than that in group II ($71.0 \pm 1.1\%$), but no significant difference was noted in comparison with group III ($61.3 \pm 1.7\%$). The proportion of such cells in group I tended to increase and reached the group II level by the second month after the first hemodialysis. Thereafter, little change was noted in any of the parameters during the observation period. A similar pattern of change was observed in the proportion of OKT-4-positive cells. The relative ratio of OKT-4- to OKT-8-positive cells prior to the first hemodialysis tended to be lower in group I than those in groups II and III. In most patients of group I, however, this ratio increased notably in the first 2 months after the initiation of hemodialysis.

In conclusion, cell-mediated immunity in patients with chronic renal failure is impaired, and it is remarkably improved but not completely restored by intermittent hemodialysis within the first 2 months after initiation of hemodialysis therapy.

緒言

従来より、慢性腎不全患者においては易感染性が認められ、また HB antigen chronic carrier の比率が高いことおよび発癌率が高いことなどから、一般に免疫能は低下していると言われている。特に、遅延型皮膚反応陽性率の低下、移植片生着期間の延長などが認められることから、細胞性免疫能の低下が示唆されている。一方、慢性腎不全患者の細胞性免疫能に関する *in vitro* の実験結果は、諸家の報告によって一定ではないが、低下しているとするものが多い。しかし、個々の症例について経時的に細胞性免疫能を調べた報告はほとんどみられず、血液透析療法、尿毒症状態の改善などが慢性腎不全患者の細胞性免疫能に及ぼす影響については不明である。そこで著者は、慢性腎不全患者の細胞性免疫能を経時的に調べるため、同一症例について血液透析導入前より導入後1年間にわたって、mitogen による末梢血リンパ球の幼若化能について検討するとともにモノクローナル抗体と flow cytometry を用いた末梢血リンパ球 subset の解析を行った。

対象

大阪医科大学泌尿器科、京都大学人工腎臓部およびそれぞれの関連施設で、昭和60年2月以後に血液透析に導入し以後維持透析を受けている慢性腎不全患者28例(男性19例、女性9例：I群)を対象とした。なお昭和60年

図1 各血液透析患者群および正常対照群の年齢分布

10月の時点で血液透析導入後1年以上(1年4カ月～14年5カ月、平均7年4カ月)経過した慢性腎不全患者75例(男性37例、女性38例：II群)および健常者20例(男性14例、女性6例：III群)を対照とした。I群、II群とも原疾患はすべて慢性糸球体腎炎であり、感染症や悪性腫瘍の合併が疑われる患者、免疫能に影響を与えると考えられる薬剤を投与されている患者および輸血歴のある患者は除外した。I群における透析導入時の年齢は13～76歳、平均47.5歳であり、II群の年齢は24～79歳、平均51.4歳であった。III群の年齢は30～80歳、平均47.2歳であり、各群間で年齢に有意差は認められなかつ

図2 リンパ球幼若化能測定

た(図1)。

方法

検査に用いた血液は、新たに血液透析に導入した患者(I群)では透析導入前、導入後2週目および導入後1ヵ月から6ヵ月までは1ヵ月毎、6ヵ月から1年までは2ヵ月毎に各々透析開始直前に採取した。透析歴が1年以上の患者(II群)では血液透析の開始直前に、また健康者(III群)でも透析患者の場合とほぼ同時刻に採取した。

1. 末梢血リンパ球の測定

自動白血球測定器(Coulter counter model)を用いて測定した末梢血白血球数とWright-Giemsa染色を施した末梢血塗抹標本でのリンパ球比率から末梢血リンパ球数を算出した。

2. リンパ球幼若化能の測定

ヘパリン加末梢血から比重遠沈法によってリンパ球を採取し、リン酸緩衝液(PBS)にて3回洗浄した後、10%牛胎児血清を含むHEPES加RPMI 1,640培養液を用いて、リンパ球数を 5×10^5 個/mlに調整した。この細胞浮遊液をFalcon社製microtestplate IIに1wellあたり200 μ lずつ分注し、PHA反応ではPharmacia Fine Chemical社製PHA-Pを1wellに1 μ g, Con A反応では同社製Con Aを1wellに5 μ gずつそれぞれ添加した。

37°C, 5%CO₂の条件下で、PHA反応では72時間、Con A反応では96時間incubateした後、³H-

図3 モノクローナル抗体による末梢血リンパ球subsetの解析(全血使用)

Thymidine 1 μ Ci/wellを加えた。さらに24時間incubateした後、リンパ球をharvestし、液体シンチレーションカウンター(The TRI-CARB300C and 300CD Liquid Scintillation System, Packard社, Illinois, USA)で³H-Thymidineのuptakeを測定し、3検体の平均値をもって実験成績とした(図2)。

3. モノクローナル抗体を用いたリンパ球subsetの測定

蛍光物質であるfluoresceinを結合させたモノクローナル抗体0.5 μ gとヘパリン加全血100 μ lおよびPBS 100 μ lを30分間on iceにてincubateし、NH₄Clを主成分とするlysing reagentを加えて赤血球を破壊した後、flow cytometer (Ortho-Spectrum III)を用いてリンパ球5,000個以上を測定した。モノクローナル抗体としてはOrtho Pharmaceutical社製OKT seriesのうちT cellを標識するOKT-3, helper/inducer cellを標識するOKT-4, suppressor/cytotoxic cellを標識するOKT-8およびB cellを標識するB-1を用いた(図3)。

成績

以下に記す実験成績の数値はmean $\pm$ SEMによって示し、有意差検定にはStudent t testを用いた。

1. 末梢血白血球数

末梢血白血球数は、I群の血液透析導入前では $5,746 \pm 265/\text{mm}^3$, II群では $5,710 \pm 199/\text{mm}^3$, III群では $6,315 \pm 277/\text{mm}^3$ であり、それぞれの間に有意差は認められず、I群における血液透析導入後1年間の観察でも特に変動

図 4 末梢白血球数の推移

図 5 末梢血リンパ球数の推移

は認められなかった (図 4)。

2. 末梢血リンパ球数

末梢血リンパ球数は、I 群の血液透析導入前では $993 \pm 84/\text{mm}^3$ であり、II 群 ($1,334 \pm 70/\text{mm}^3$) および III 群 ($2,222 \pm 971/\text{mm}^3$) に比し有意 ($P < 0.01$) に少なかった。I 群における透析導入後の変動をみると、導入後 1 カ月にて 28 例中 25 例 (89.3%) に増加が認められたが、2 カ月以後ではほとんど変動は認められなかった。導入後 1 年の末梢血リンパ球数は $1,303 \pm 85/\text{mm}^3$ であり、II 群との間には有意差は認められなかったが、III 群と比べるとなお有意に ($P < 0.001$) 少なかった (図 5)。

3. PHA 刺激による末梢血リンパ球幼若化能

PHA 刺激による末梢血リンパ球幼若化能は、I 群の透析導入前では $48,764 \pm 4,613 \text{ cpm}$ であり、II 群 ($94,541 \pm 5,979 \text{ cpm}$) および III 群 ($123,159 \pm 14,515 \text{ cpm}$) に比し有意に ($P < 0.001$) 低かった。I 群における透析導入後の変動をみると、導入後 1 カ月にて全例改善され、以後はほとんど変動なく経過した。I 群の導入後 1 カ月の値は $85,654 \pm 4,859 \text{ cpm}$ であり、II 群との間には有意差は認められなかったが III 群に比し有意に ($P < 0.01$) 低かった

図 6 PHA 刺激による末梢血リンパ球幼若化能の推移
〔リンパ球 1×10^5 個/well PHA $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ incubate 72 時間〕

図 7 A 刺激による末梢血リンパ球幼若化能の推移
〔リンパ球 1×10^5 個/well Con A $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ incubate 96 時間〕

(図 6)。

4. Con A 刺激による末梢血リンパ球幼若化能

Con A 刺激によるリンパ球幼若化能の測定結果は、PHA 刺激による場合とほぼ同様の傾向がみられた。すなわち、I 群の導入前の値 ($41,218 \pm 2,583 \text{ cpm}$) は II 群 ($79,311 \pm 8,455 \text{ cpm}$) および III 群 ($94,463 \pm 8,864 \text{ cpm}$) に比し有意に ($P < 0.001$) 低かったが、導入後 1 カ月にて 28 例中 24 例 (85.7%) に改善が認められ、以後はほとんど変動なく経過した。I 群の導入後 1 カ月の値は $69,882 \pm 4,358 \text{ cpm}$ であり、II 群および III 群との間に有意差は認められなかった (図 7)。

5. PHA 刺激による T 細胞 1 個あたりの ^3H -Thymidine uptake

PHA 刺激による T 細胞 1 個あたりの ^3H -Thymidine uptake は、I 群の透析導入前では $0.861 \pm 0.194 \text{ cpm}$ で

図 8 PHA 刺激による T 細胞 1 個あたりの ^3H -Thymidine uptake の推移

図 10 末梢血リンパ球 OKT-3 陽性率の推移

図 9 Con A 刺激による T 細胞 1 個あたりの ^3H -Thymidine uptake の推移

図 11 末梢血 OKT-3 陽性細胞数の推移

あり、II 群 (1.376 ± 0.080 cpm) および III 群 (1.847 ± 0.193 cpm) に比し有意に ($P < 0.001$) 低かった。I 群における透析導入後の変動をみると、導入後 1 カ月にて 28 例中 26 例 (92.9%) に改善が認められ、その値は 1.254 ± 0.083 cpm となった。以後は著明な変動を認めず、導入後 1 年の値は 1.429 ± 0.080 cpm であり II 群との間には有意差はなかったが III 群と比較するとなお有意に ($P < 0.05$) 低かった (図 8)。

6. Con A 刺激による T 細胞 1 個あたりの ^3H -Thymidine uptake

Con A 刺激による T 細胞 1 個あたりの ^3H -Thymidine uptake についても、PHA 刺激による場合とほぼ同様の結果が得られた。すなわち、I 群の透析導入前 (0.732 ± 0.066 cpm) は、II 群 (1.237 ± 0.136 cpm) および III 群 (1.489 ± 0.131 cpm) に比し有意に ($P < 0.01$) 低かったが、導入後 1 カ月にて 28 例中 21 例 (75.0%) に改善が認められ、その値は 1.010 ± 0.061 cpm となった。I 群の透析導入後 1 年の値は 1.172 ± 0.045 cpm であり、II 群と

の間には有意差はなかったが、III 群と比較するとなお有意に ($P < 0.05$) 低かった (図 9)。

7. 末梢血リンパ球 subset の比率および細胞数

1) OKT-3 陽性率および OKT-3 陽性細胞数

末梢血リンパ球の OKT-3 陽性細胞率は、I 群の透析導入前では $58.8 \pm 2.1\%$ 、II 群では $71.0 \pm 1.1\%$ 、III 群では $61.3 \pm 1.7\%$ であり、I 群の導入前と II 群との間には有意差 ($P < 0.001$) が認められた。I 群における透析導入後の変化についてみると、導入後 1 カ月にて 28 例中 27 例 (96.4%) に上昇が認められたが、以後一定の変動は認められなかった。導入後 1 カ月および 1 年の OKT-3 陽性率はそれぞれ $69.5 \pm 1.6\%$ 、 $68.1 \pm 1.4\%$ でありいずれも II 群との間には有意差はなかったが、III 群と比較すると有意に ($P < 0.01$) 高かった (図 10)。OKT-3 陽性細胞数は、I 群の透析導入前では $540 \pm 60/\text{mm}^3$ 、II 群では $1,003 \pm 60/\text{mm}^3$ 、III 群では $1,424 \pm 70/\text{mm}^3$ であり、I 群の導入前は II 群および III 群に比し有意に ($P < 0.001$) 少なかった。I 群における透析導入後の変動についてみると、OKT-3 陽性細胞数は導入後 2 カ月にて $1,052 \pm 80/\text{mm}^3$ となり 28 例中 27 例 (96.4%) に増加が認められたが、以後一定の変動は認められなかった。I

図 12 末梢血リンパ球 OKT-4 陽性率の推移

図 14 末梢血リンパ球 OKT-8 陽性細胞率の推移

図 13 末梢血 OKT-4 陽性細胞数の推移

図 15 末梢血リンパ球 OKT-8 陽性細胞数の推移

群の導入後1年の OKT-3 陽性細胞数は $943 \pm 63/\text{mm}^3$ であり II 群との間には有意差はなかったが III 群と比較するとお有意に ($P < 0.001$) 少なかった (図 11)。

2) OKT-4 陽性率および OKT-4 陽性細胞数

OKT-4 陽性率は I 群の透析導入前では $36.3 \pm 1.8\%$, II 群では $44.1 \pm 1.1\%$, III 群では $39.3 \pm 1.6\%$ であり, I 群の導入前と II 群との間には有意差 ($P < 0.001$) が認められた。I 群における透析導入後の変動についてみると, 導入後1カ月にて28例中27例 (96.4%) に上昇が認められたが, 以後一定の変動は認められなかった。導入後1カ月および1年の値はそれぞれ $44.7 \pm 1.8\%$, $47.2 \pm 1.8\%$ であり, いずれも II 群との間には有意差は認められなかったが, III 群に比し有意に ($P < 0.01$) 高かった (図 12)。

OKT-4 陽性細胞数は, I 群の導入前では $339 \pm 41/\text{mm}^3$, II 群では $603 \pm 40/\text{mm}^3$, III 群では $875 \pm 52/\text{mm}^3$ であり, I 群の導入前は II 群および III 群に比し有意に ($P < 0.001$) 少なかった。I 群における透析導入後の変動についてみると, 導入後2カ月にて $678 \pm 56/\text{mm}^3$ となり全例に増加が認められたが, 以後一定の変動は認められなかった。導入後1年の OKT-4 陽性細胞数は

$620 \pm 39/\text{mm}^3$ であり, II 群との間には有意差はなかったが III 群と比較するとお有意に ($P < 0.001$) 少なかった (図 13)。

3) OKT-8 陽性率および OKT-8 陽性細胞数

OKT-8 陽性率は, I 群の透析導入前では $25.5 \pm 1.4\%$, II 群では $29.1 \pm 0.9\%$, III 群では $25.2 \pm 1.3\%$ であり, I 群の導入前と II 群との間には有意差 ($P < 0.05$) が認められた。I 群における OKT-8 陽性率は導入後1年まで著明な変動は認められず, 導入後1年の値は $23.7 \pm 1.3\%$ であった (図 14)。

OKT-8 陽性細胞数は, I 群の導入前では $250 \pm 34/\text{mm}^3$, II 群では $401 \pm 24/\text{mm}^3$, III 群では $515 \pm 37/\text{mm}^3$ であり, I 群の導入前は II 群および III 群に比し有意に ($P < 0.001$) 少なかった。I 群における透析導入後の変動についてみると, 導入後1カ月にて $355 \pm 41/\text{mm}^3$ となり28例中24例 (85.7%) に増加が認められたが, 以後一定の傾向は認められなかった。透析導入後1年の OKT-8 陽性細胞数は $308 \pm 24/\text{mm}^3$ であり, II 群および

図 16 末梢血リンパ球における OKT-4/OKT-8 陽性細胞比の推移

図 17 末梢血リンパ球 B-1 陽性細胞率の推移

図 18 末梢血 B-1 陽性細胞数の推移

III群に比し有意に ($P < 0.01$) 少なかった (図 15)。

4) OKT-4/OKT-8 陽性細胞比

末梢血リンパ球の OKT-4/OKT-8 陽性細胞比は、I 群の透析導入前では 1.58 ± 0.15 であり有意ではないが、II 群の 1.70 ± 0.09 および III 群の 1.70 ± 0.16 に比べ低い傾向がみられた。I 群における導入後 1 カ月の OKT-4/OKT-8 陽性細胞比は 1.99 ± 0.21 となり、28 例中 24 例

(85.7%) に上昇が認められたが、以後は 1 年までほぼ一定の値を示すものが多かった。透析導入後 1 年の OKT-4/OKT-8 陽性細胞比は 2.11 ± 0.15 であり、II 群と比較すると有意に ($P < 0.05$) 高かったが、III 群との間には有意差は認められなかった (図 16)。

5) B-1 陽性率および B-1 陽性細胞数

末梢血リンパ球の B-1 陽性率は、I 群の透析導入前では $12.4 \pm 0.9\%$ 、II 群では $12.8 \pm 0.2\%$ 、III 群では $16.4 \pm 1.3\%$ であり、I 群の導入前は III 群に比し有意に ($P < 0.05$) 低かった。血液透析導入後の B-1 陽性率については、症例によって上昇するもの低下するもの種々であり導入後 1 年まで一定の傾向は認められなかった (図 17)。

B-1 陽性細胞数は、I 群の透析導入前では $122 \pm 16/\text{mm}^3$ 、II 群では $170 \pm 12/\text{mm}^3$ 、III 群では $350 \pm 33/\text{mm}^3$ であり、I 群の導入前は、II 群および III 群に比し有意に ($P < 0.05$) 少なかった。I 群における導入後の B-1 陽性細胞数の変動をみると、導入後 1 カ月に 28 例中 24 例 (85.7%) に増加が認められたが、以後 1 年までほぼ一定の値を示すものが多かった。透析導入後 1 年の B-1 陽性細胞数は $205 \pm 19/\text{mm}^3$ であり、II 群との間には有意差は認められなかったが、III 群と比較するとなお有意に ($P < 0.001$) 少なかった (図 18)。

考察

慢性腎不全患者の末梢血白血球数に関する諸家の報告¹⁻⁴⁾では健常群と比較して病期にかかわらず有意差はないとするものが多く、また板垣ら¹⁾も述べているように、末梢血白血球数と透析歴との間にも特に相関はないというのが大方の一致した見解である。著者の成績においても、慢性腎不全患者の血液透析導入前から導入後 1 年までの末梢血白血球数には有意の変動は認められず、健常人と比べても有意差は認められなかった。

慢性腎不全患者の末梢血リンパ球数に関しては、病期にかかわらず正常群に比し有意に少ないとする報告⁵⁻¹⁴⁾が多く、また板垣ら¹⁾および Hoy ら¹¹⁾は血液透析導入後には末梢血リンパ球数は増加すると報告している。今回の成績でも、慢性腎不全患者の末梢血リンパ球数は血液透析導入前には健常群に比し有意に少なく、導入後早期に増加するが、健常群と比較するとなお低値であり、諸家の報告と同様の結果であった。維持透析患者において末梢血リンパ球数が減少している理由について、Daniels ら¹⁵⁾は末梢血リンパ球数を mitogen なしに *in vitro* で培養したところ、透析群では健常群に比し高い幼若化率が得られたことから、透析患者の末梢血リンパ球は脆弱化しているのではないかと推定している。しかしながら、Dobbelstein ら¹⁶⁾をはじめ多くの研究者⁷⁻¹²⁾はリンパ球の増加を抑制する血清因子の存在を示唆してい

る。

末梢血リンパ球の PHA に対する幼若化能は維持透析を受けている慢性腎不全患者では健常群に比し低下しているとの報告^{15,17~19)}が多いが、少数ながら両群間には有意差がみられないと報告しているもの^{18,20,21)}もあり、いまだ一定の見解に達していない。また、血液透析療法が PHA 幼若化能に及ぼす影響についても諸家の実験結果^{22,23)}は必ずしも一致していない。著者の成績では、血液透析導入直前のリンパ球幼若化能は健常群に比し PHA 刺激、Con A 刺激のいずれの場合も有意に低下しており、Tリンパ球1個あたりの平均幼若化能についても同様の結果であった。今回の実験においては患者血清を用いていないため、血清中の免疫抑制因子の存在については不明であるが、透析導入直前の慢性腎不全患者ではTリンパ球自体の機能も低下していると考えられる。また、慢性腎不全患者に対して血液透析を導入した後、経時的にリンパ球幼若化能を測定したところ、PHA 刺激、Con A 刺激のいずれの場合も導入後1カ月で著明に改善しており、その理由としては血液透析導入による体液バランスおよび栄養状態の改善や、血清中に蓄積した何らかの透析可能な免疫抑制物質の除去などが考えられる。

モノクローナル抗体によって標識された末梢血リンパ球 subset を flow cytometry を用いて解析する実験手技はすでに広く行われており、慢性腎不全患者を対象とした成績もいくつか報告されている。Raska ら⁴⁾は50人の慢性血液透析患者を透析歴1年未満と1年以上に分けて検討したところ、OKT-3、OKT-4、OKT-8 陽性率および OKT-4/OKT-8 陽性細胞比は両群とも健常群に比し有意差がなく、また OKT-3、OKT-4、OKT-8 陽性細胞数は透析歴1年未満の患者群では健常群に比しいずれも有意差はみられなかったが、透析歴1年以上の患者群では有意に減少していたと報告している。一方、椿ら²⁾は慢性血液透析患者の OKT-4/OKT-8 陽性細胞比と透析期間との関連について、血液透析導入より48カ月頃までは OKT-4/OKT-8 陽性細胞比は上昇傾向を示し、その後は漸次下降したと報告している。また、野田²³⁾は長期透析患者の OKT-3、OKT-4、OKT-8 陽性細胞数はいずれも健常群に比し有意に少ないことを明らかにしている。

今回の著者の成績によれば、血液透析導入前の OKT-4/OKT-8 陽性細胞比は導入後約2カ月間で上昇しており、導入前に比し賦活系優位の状態になっていた。これは導入後 OKT-8 陽性率には変動を認めず、OKT-4 陽性率が上昇したためである。さらに血液透析導入後2カ月以上経過した患者では、OKT-3 陽性率および OKT-4

陽性率は健常群に比し有意に高かったが、OKT-8 陽性率および OKT-4/OKT-8 陽性細胞比は健常群との間には有意差を認めず、導入後2カ月以上経過した患者では免疫の賦活抑制系のバランスは健常群とほぼ同程度であると考えられた。しかし導入後1年目の OKT-4/OKT-8 陽性細胞比は1年以上の長期血液透析患者群と比較すると有意に高く、導入後1年以後に OKT-4/OKT-8 陽性細胞比が再度低下する可能性も考えられるため、OKT-4/OKT-8 陽性細胞比についてはさらに長期的な観察を行う必要があると思われた。

一方、末梢血リンパ球の OKT-3、OKT-4、OKT-8 陽性細胞数については、著者の成績では血液透析導入前の各 subset の細胞数は健常群に比しいずれも有意に少なかったが、透析導入後の末梢血リンパ球数の増加を反映して、いずれの subset も導入後は有意に増加していた。この成績は前述した Raska の報告と異なるが、彼らの対象患者には輸血歴のある患者も含まれており、また基礎疾患を慢性糸球体腎炎に限定していないことなどによるものと思われる。また OKT-8 陽性細胞数においては、導入後1年目の値は1年以上の長期透析患者群に比し有意に少なく、細胞性免疫能の経時的変化をより正確に知るためには、OKT-4/OKT-8 陽性細胞比と同様、OKT-8 陽性細胞数についてもさらに長期的な観察を要すると思われた。

今回の末梢血リンパ球の mitogen に対する幼若化能および各 subset を経時的に測定した成績から、慢性腎不全患者の細胞性免疫能は血液透析導入後比較的早期に質的にも量的にも改善され、導入後2~3カ月で1年以上の血液透析患者と同程度の状態に達するがなお正常域までにはいたらないことが明らかとなった。稲本²⁴⁾は血液透析患者の結核症の発病時期について透析導入直前および導入後3カ月以内の発病率が極めて高いことを報告しており、同時期における細胞性免疫能の著明な低下を示した著者の成績とよく相関している。したがって慢性腎不全患者においては、特に血液透析導入前から導入後2~3カ月までの期間は細胞性免疫能の低下を考慮して感染症の合併を予防するための十分な配慮が必要であると考えられる。血液透析患者の細胞性免疫能が導入後2~3カ月以後においてもなお正常域にまで達しない原因として、血液透析療法による慢性腎不全患者の体液バランスや栄養状態の改善および免疫抑制物質の除去がなお不完全であることの他に、透析器および血液回路から溶出する免疫抑制物質の存在²⁵⁾なども示唆されており、今後このような問題の解明も重要であると考えられる。

結語

1) 血液透析導入直前の慢性腎不全患者では末梢血T

リンパ球数の減少および末梢血Tリンパ球幼若化能の低下が見られ細胞性免疫能は低下していると考えられた。

2) 血液透析導入後約2カ月までの比較的短期間のうちに末梢血リンパ球の幼若化能の改善, OKT-4/OKT-8陽性細胞比の上昇および各 subset の陽性細胞数の増加が認められたが, 以後はほとんど変動なく経過し導入1年後においても健康群の域までには達しなかった。

3) 慢性腎不全患者においては, 特に血液透析導入前から導入後2~3カ月までの期間は細胞性免疫能の低下を考慮して, 感染症などの合併を予防するための十分な配慮が必要であると考えられた。

稿を終えるにあたり御指導, 御校閲を賜った恩師宮崎重教授に謹んで感謝の意を表するとともに, 直接御指導いただいた浜田勝生講師, 岡田茂樹講師ならびに京都大学医学部人工腎臓部澤西謙次講師に心から感謝します。

本論文の要旨は第16回西部腎臓学会および第29回日本腎臓学会において発表した。

文献

- 1) 板垣信生, 高橋計行, 山本義久, 農野正幸, 椿 和央, 長谷川廣文, 今田聡雄, 堀内 篤: 末期慢性腎不全における免疫能の検討. 腎と透析, 19: 49-53, 1985.
- 2) 椿 和央, 前田裕弘, 数田康仁, 今田聡雄, 入交清博, 堀内 篤: 長期透析患者のT細胞機能. 日腎誌, 16: 389-397, 1984.
- 3) 藤田嘉一, 井上聖士, 森 太郎, 稲垣王子, 宮本 孝, 依藤良一, 有本保文, 石神申二: 慢性透析患者の免疫能. 腎と透析, 5: 49-54, 1978.
- 4) Raska, K., Raskova, J., Stephan, M. S., Richard, M. F., Robert, H. W., Lifter, J., Ghobrial, I., Eisinger, R. P. and Homer, L.: T cell subsets and cellular immunity in end stage renal disease. *Am. J. Med.*, 75: 734-740, 1983.
- 5) McIntosh, J., Hansen, P., Ziegler, J. and Penny, R.: Defective immune and phagocytic functions in uraemic and renal transplantation. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 51: 544-559, 1976.
- 6) Quadracci, L. J., Ringden, O. and Krazymanski, M.: The effect of uremia and transplantation on lymphocyte subpopulations. *Kidney Int.*, 10: 179-184, 1976.
- 7) Wilson, W. E. C., Kirkpatrick, C. H. and Talmage, D. W.: Suppression of immunologic responsiveness in uremia. *Ann. Intern. Med.*, 62: 1-14, 1965.
- 8) Jensson, O.: Observations on the leucocyte blood picture in acute uraemia. *Br. J. Haematol.*, 4: 422-427, 1958.
- 9) Riis, P. and Stougaard, J.: The peripheral blood leucocytes in acute anuria. *Dan. Med. Bull.*, 6: 90-94, 1959.
- 10) Riis, P. and Stougaard, J.: The peripheral blood leukocytes in chronic renal insufficiency. *Dan. Med. Bull.*, 6: 85-90, 1959.
- 11) Hoy, W. E., Cestero, R. V. M. and Freeman, R. B.: Deficiency of T and B lymphocytes in uremia subjects and partial improvement with maintenance hemodialysis. *Nephron*, 20: 182-188, 1978.
- 12) Touraine, J. L., Touraine, F., Revillard, J. R., Brochier, J. and Traeger, J.: T-lymphocytes and serum inhibitors of cell-mediated immunity in renal insufficiency. *Nephron*, 14: 195-208, 1975.
- 13) Slavin, R. G., Kelly, J. F. and Garrett, J. J.: Lymphocyte response in acute experimental renal failure. *J. Immunol.*, 104: 1421-1428, 1970.
- 14) Slavin, R. G. and Gallagher, N. I.: Lymphocytopenia in acute experimental renal failure. *Int. Arch. Allergy*, 47: 80-86, 1974.
- 15) Daniels, J. C., Sakai, H., Cobb, E. K., Rammas, A. R., Sarles, H. E., Fich, J. C., Levin, W. C. and Ritzmann, S. E.: Altered nucleic acid synthesis patterns in lymphocytes from patient with chronic uremia. *Am. J. Med. Sci.*, 259: 214-227, 1970.
- 16) Dobbstein, H., Korner, W. F., Memple, W., Grosse-Wilde, H. and Edel, H. H.: Vitamin B deficiency in uremia and its implications for the depression of immune responses. *Kidney Int.*, 5: 233-239, 1974.
- 17) Nakhla, L. S. and Goggin, M. J.: Lymphocyte transformation in chronic renal failure. *Immunology*, 24: 229-235, 1973.
- 18) Moynihan, P. S. and Jackson, J. F.: Lymphocytes transformation in acute remia. *Nature*, 212: 206, 1966.
- 19) 柄沢英一, 浅野美智男, 石田仁男, 黒岡雄二, 横山博美, 高山智之: 慢性腎不全患者の免疫能. 経年変化の検討. 透析会誌, 19: 711-714, 1986.
- 20) Kasakura, S. and Lowenstein, L.: The effect of uremic blood on mixed leukocyte reactions and on cultures of leukocytes with phytohemagglutinin. *Transplantation*, 5: 283-289, 1967.

- 21) Boulton-Jones, J. M., Vick, R., Cameron, J. S. and Black, P. J. : Immune responses in uremia. Clin. Nephron., 1 : 351-360, 1973.
- 22) Kaufman, C. A., Manzler, A. D. and Phair, J. P. : Cell-mediated immunity in patients on long-term hemodialysis. Clin. Exp. Immunol., 22 : 54-61, 1975.
- 23) 野田春夫：慢性腎不全患者の細胞性免疫能に関する研究. 透析会誌, 18 : 537-548, 1985.
- 24) 稲本 元：透析患者の結核症. 透析会誌, 20 : 165-176, 1987.
- 25) 瀬川智一, 國頭一也, 佐多和子, 稲本 元：透析器材由来の免疫抑制. 透析会誌, 19 : 117-118, 1986.