慢性腎不全患者の透析期間別にみた細胞性免疫能

大園 恵幸 村谷 良昭 川富 正弘 平井 義修
原田 孝司 原 耕平 田浦 幸一* 松尾 新一郎*
広瀬 健** 松隈 玄一郎** 船越 衛一**

長崎大学第2内科 長崎市立成人病センター* 桜町クリニック**
(昭和63年4月18日受付)

key words : chronic hemodialysis patients, cell mediated immunity, T cell subset, T cell function, tuberculosis

〈要旨〉

透析中の慢性腎不全患者46名について細胞性免疫能の検討を行った。細胞性免疫能については、末梢血リンパ球数、T cell および B cell の百分率、ツベルクリン反応、PHA 幼若化反応、T cell subset, T cell function などについて透析期間別（導入期、維持透析5年未満および5年以上）について検討した。

透析患者の末梢リンパ球数、ツベルクリン反応、PHA 幼若化反応の低下および T cell subset の異常を認めた。

透析期間別では、特に導入期にツベルクリン反応、T cell function などの低下を示し、維持透析期にはそれらの免疫能は回復傾向にあり、5年以上の長期透析例は再び低下傾向にあった。細胞性免疫能が関与する感染症でとくに結核症は透析導入期および長期透析時に留意すべきと考えられた。

Cell-mediated immunity in chronic hemodialysis patients in relation to the period of dialysis.

Yoshiyuki Ozono, M. D., Yoshiaki Muraya, M. D., Masahiro Kawatomi, M. D., Yoshinobu Hirai, M. D., Takashi Harada, M. D., Kohei Hara, M. D., Koichi Taura, M. D., Shinichiro Mastuo M. D.*, Takeshi Hirose, M. D.**, Genichiro Mastukuma, M. D.**, Morikazu Funakoshi M. D.**

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, Nagasaki Municipal Adult Disease Center* Sakuramati Clinic**, Nagasaki

We investigated cell-mediated immunity in dialysis patients. The data indicated that dialysis patients have lymphopenia, decreased reaction of PPD and decreased blastoid formation of PHA.

PPD reaction and T-cell function decreased in the early stage of dialysis and improved in the stage of maintenance dialysis, then subsequently decreased again in the long-term stage of dialysis.

These data suggests that patients on dialysis have decreased immunologic host defense in the early and long-term stages of dialysis.

はじめに

血液透析をうけている慢性腎不全患者においては、肺結核などの感染症に罹患しやすい事が指摘されている。その原因として免疫能の低下が問題となっており^{1,2)}、特に細胞性免疫能の低下を指摘する報告が多いようである^{3,4)}。今回我々は、慢性腎不全患者の細胞性免疫能について T cell subset や T cell function などを中心に検討を行った。また、透析期間や透析導入が T cell などの細胞性免疫に如何に影響を与えているかについても検討し

たので、その成績について報告する。

対象

長崎大学第2内科およびその関連病院にて透析中の患者643名を対象として、結核症の発症と、うち165名にはリンパ球数、46名にはT細胞、B細胞、T細胞サブセット、PHA 幼若化およびT細胞ヘルパー活性について検討した。その46名の内訳は、導入期10名（透析開始より3か月まで）、維持透析36名（5年未満20名、5年以上16名）であり透析前8名（血清クレアチニン8mg/dl以上）正常人20名をコントロールとした。

図1 透析患者のリンパ球数

図2 透析患者の T, B cell 百分率

方法

検査は末梢血のリンパ球数, T cell および B cell の百分率, 遅延型過敏反応としてツベルクリン反応, PHA 幼若化反応, T cell subset, T cell function などについて, 透析期間別に検討した。

1) 末梢リンパ球数: 早朝空腹時に採血して測定した。

2) T cell および B cell の subpopulation: Ficoll Conray 比重遠心法にてリンパ球を分離した後, 羊赤血球 (E) ロゼット形成細胞を T cell および EAC 結合細胞を B cell として, T cell および B cell の百分率を検討した。

3) ツベルクリン反応: ツベルクリン一般診断用液 0.05 μ g/0.1 ml/PPD を使用し, 右前腕屈側に皮内注射して 48 時間後に判定し, 結果はツベルクリン判定基準に従った。

4) PHA 幼若化反応: Ficoll 比重遠心法にて分離したリンパ球 5×10^5 /ml に PHA 10 μ l を加え, マイクロプレートを使用し 37°C 5% CO₂ インキュベーター内で 3 日間培養した後, ハーベスト 16 時間前に 0.25 μ Ci ³H thymidine を加え, auto cell harvester で測定した。

5) T cell subset: モノクローナル抗体 OKT series を用いリンパ球をインキュベートし, リンパ球 10,000 個のうちの OKT3, OKT4, OKT8 陽性細胞数を測定し, 百分率で判定した。

6) T cell function: T cell helper function は矢田ら⁹⁾の方法に準じ, T cell 5×10^5 に B cell 1×10^5 および PWM 10 μ g を加え, 10% FCS 加 RPMI の培養液中で 5% CO₂ インキュベーター内で培養し, 上清の IgG を測定し, コントロールとの比で測定した。

成績

1. 末梢血リンパ球数

透析患者 165 例の末梢血リンパ球数は図 1 のごとく, 導入期, 1 年未満の移行期, 5 年未満および 5 年のいずれの時期においてもリンパ球数の減少を認めたが, 各群間の差異は認めなかった。

2. T cell および B cell 百分率

1) T cell 百分率: 透析前 84.6% $\pm$ 11.2%, 導入期 85.5% $\pm$ 10.3%, 維持期 5 年未満 87.5% $\pm$ 10.3%, 5 年以上 80.5% $\pm$ 13.0% であり, 各群において有意の差を認めなかった (図 2)。

2) B cell 百分率: 透析前 9.2% $\pm$ 1.6%, 導入期 4.9% $\pm$ 1.8% であり, 維持期 5 年未満 6.8% $\pm$ 1.4%, 5 年以上 8.5% $\pm$ 1.2% であり, 透析導入時期に B cell の百分率は減少するものと思われた (図 2)。

3. ツベルクリン反応

ツベルクリン反応は, 透析導入後 46 名中 21 名 (46%)

図3 透析患者の PHA 幼若化反応

図5 透析患者の T cell subset (OKT 8, suppressor T cell)

図4 透析患者の T cell subset (OKT 4, helper T cell)

が低下していた。特に透析前および5年以上の維持期において低下していた。

4. T cell subset

1) 末梢血の OKT3 (whole T cell) 陽性細胞数：透

析前 $74.0 \pm 6.0\%$ ，導入期 $69.0 \pm 6.2\%$ ，維持期5年未満 $75.8 \pm 7.3\%$ ，5年以上 $71.8 \pm 12.1\%$ であり，各群間では有意の差を認めなかった。

2) OKT4 (helper/inducer T cell) 陽性細胞数：透析患者では， $44.2 \pm 9.1\%$ と正常コントロールの $37.5 \pm 7.7\%$ に比し有意の差を認めなかった。透析群では（図4），透析前 $36.6 \pm 7.97\%$ ，導入期 $42.6 \pm 8.1\%$ ，維持期5年未満 $44.8 \pm 8.8\%$ ，5年以上 $44.9 \pm 9.7\%$ と OKT4 陽性細胞数は，透析前に比べて透析後に増加する傾向にあった。

3) OKT8 (suppressor/cytotoxic T cell) 陽性細胞数：図5に示したごとく，透析患者で $30.5 \pm 7.2\%$ とコントロール $29.0 \pm 6.5\%$ に比べ有意の差を認めなかった。各群間では，透析前 $40.9 \pm 7.2\%$ ，導入期 $25.8 \pm 4.8\%$ ，維持期5年未満 $31.4 \pm 7.1\%$ ，5年以上 $28.4 \pm 8.9\%$ と，OKT8 陽性細胞数は透析前で有意に（ $P < 0.01$ ）高く，透析後の各時期で正常化していた。

5. T cell helper activity

透析患者では $1.01 \pm 0.46\%$ と，正常コントロール $1.25 \pm 0.35\%$ に比べ有意差を認めなかった。しかし，図6に示したごとく個々の症例をみると46名中19名が減少していた。各群間では透析前 $0.82 \pm 0.28\%$ ，導入期 $0.71 \pm 0.27\%$ ，維持期5年未満 $1.07 \pm 0.55\%$ ，5年以上 $1.24 \pm 0.47\%$ と T cell helper activity は導入期および透析前に低い傾向にあった。

図 6 T cell helper activity

6. 透析期間別の結核発症数

結核症の発症数は、今回調査対象とした維持透析患者 643 例中 35 例に発症を認め、その発生率を透析期間別にみると図 7 のごとく、導入期および 1 年未満の移行期には、19 例 (54.3%) と、維持期 5 年未満の 10 例 (28.6%) や 5 年以上の 6 例 (17.1%) に比し、結核の発生率が有意に ($P < 0.01$) 高かった。

考案

慢性腎不全患者の細胞性免疫能の検討については数多く報告されているが^{6,7)}、我々は透析前と透析後のリンパ球機能、とくに T cell subset や T cell function などを中心に透析期間別に検討を行った。まず透析患者のリンパ球数を検討したところ、正常群に比し有意に低下していた。その原因として、透析前および透析後も低下していたことから、uremia による低栄養状態や uremic toxin によるリンパ球への影響や透析膜への付着などが考えられた。次にリンパ球を T cell および B cell の百分率でみたところ、B cell の百分率が透析導入後低下しており、dialyzer への B cell の付着や透析施行による T cell の回復などが考えられた。

Kauffman らは⁸⁾ T cell 百分率は正常であり、B cell の百分率は対照群にくらべて減少していたと報告している。一方、ツベルクリン反応や PHA 幼若化についても低下しているという報告がみられる^{9,10)}。我々の成績で

図 7 結核発症と透析期間

は、ツベルクリン反応は低下していたが期間別の差は認められず、腎不全による遅延型過敏反応の低下が考えられた。PHA 幼若化反応は透析前には低下を認めたが、透析後やや回復しており、透析による適切な栄養状態の回復や azotemia の改善などが考えられた。しかし、透析を 5 年以上行くと再び低下しており、長期透析では何等かの別の要因が加わって低下するものと考えられた。

次に T cell の subset をモノクローナル抗体である OKT series でみると、OKT3 陽性細胞数は透析前と後では変化なく、正常範囲内であった。しかし OKT4 陽性細胞数は、透析前では減少しており、むしろ OKT8 陽性細胞数の著明な増加がみられた。しかし、透析導入とともに T cell subset は維持期にかけて次第に回復していた。透析前の OKT8 (suppressor T cell) 陽性細胞数の増加の意味については不明であるが、suppressor T cell の増加とすれば、何らかの免疫反応の異常を抑制しようとする機転が働いているのかもしれない。しかし、透析導入によって T cell subset の変化が認められ、特に OKT4/OKT8 の比が正常化しているところから、azotemia や栄養状態の改善、dialyzer への T-cell の選択的付着が影響していることが考えられた。

次に T cell helper activity については、透析患者と正常人との間には有意の差は認められなかったが、個々の症例についてみると 46 例中 19 例が低下していた。また期間別にみると、透析前および導入期に低下している傾向にあった。このことは T cell subset の結果と考えあわせると、透析による T cell への影響が強いためと考えられた。

以上のことから、透析患者の細胞性免疫能の低下は、ツベルクリン反応や PHA 幼若化反応などの遅延型反応の低下とリンパ球とくに T cell の変化が認められた。透析期間別にみると、透析前の細胞性免疫能の状態と透析導入期および維持期とは異なる状態であった。透析患者で結核の発症が多いことについてはすでに我々が報告した¹¹⁾がそれによると結核の感染率が透析患者では高く透析期間別にみると導入期に最も発生率が高かった。このことは、今回の結果からみても、導入期に遅延型過敏反応や T cell の変化が強いことと関連あるものと考えられた。透析患者においては、導入期に結核を含めた感染症の発症に十分留意する必要があるものと思われる。

まとめ

透析患者の免疫能を検討したところ、末梢血のリンパ球数、ツベルクリン反応、PHA 幼若化反応などの低下および T cell subset の異常を認めた。透析期間別にみると、とくに導入期にツベルクリン反応、T cell function などの低下を示し、維持期にはそれらの免疫能は回復傾向にあったが、5年以上の長期透析時には同様に注意すべきことを強調したい。

文献

- 1) 稲本 元：尿毒症における免疫不全と結核症。透析会誌 12：21-36, 1979
- 2) 上田 泰，斉藤 篤：我が国における腎不全患者の合併症の現況，日医新報 2715：31-34, 1976
- 3) 宮沢修三：透析患者の細胞性免疫—末梢血リンパ球 subpopulation の側面から—透析会誌 12：630-659, 1977
- 4) Huber H, Pastner D, Dittrich P, Baunsteiner H：In vitro reactivity of human lymphocyte in uremia. A comparison on with the impairment of delayed hypersensitivity. Clin Exp Immunol 5：75-82, 1969
- 5) 矢田純一：ヒト T 細胞における免疫グロブリン産生能ないし Suppressor 能測定法の工夫。アレルギー 26：17-19, 1977
- 6) Rolley, RT：Cell mediated immunity in patients on long term hemodialysis. Clin Exp Immunol 22：54-62, 1973
- 7) 稲本 元，猪芳 亮：Uremic toxin の影響—腎不全における免疫不全。最新医学 31：1730-1743, 1976
- 8) Kauffman CA, Manzler AD, Phair JP：Cell-mediated immunity in patients on long term hemodialysis. Clin Immunol 22：54-61, 1975
- 9) 稲本 元，猪芳 亮，稲本伸子：腎不全における免疫不全—PPD による遅延型過敏反応の低下—臨床免疫 9：269-274, 1971
- 10) 早原信行：末期腎不全患者の免疫機能に関する研究。日本泌尿会誌 64：615-628, 1973
- 11) 原田孝司，村谷良昭，松尾新一郎，大園恵幸，浦 繁郎，川富正弘，柴田哲雄，平井義修，横山一章，荒谷康弘，原 耕平，草場泰之，進藤和彦，斎藤 泰，緒方弘文，藤松真一郎，徳永 毅，新里 健，田浦幸一，石川 寿，広瀬 健，松隈玄一郎，船越衛一：透析患者に発症した結核症。腎と透析 12：97-102, 1982