原 著

血液透析患者における基礎疾患の違いによる免疫機能の検討

桑 原 守 正 松 下 和 弘 吉 永 英 俊 安 芸 雅 史

藤 崎 伸 太 徳 田 倫 章*

藤崎病院泌尿器科 九州大学泌尿器科*

key words : 血液透析, 嚢胞腎, Tリンパ球サブポピュレーション, リンパ球幼若化反応, NK 細胞

〈要旨〉

慢性腎不全の発症においてその背景として免疫の関与がほとんど考えにくいとされている嚢胞腎 (PCK) が原因で透析を施行している患者 10 名 (男 7 名, 女 3 名), 慢性糸球体腎炎を基礎疾患として透析中の患者 42 名 (男 31 名, 女 11 名) を短期透析 (2 年未満, 24 名) と長期透析 (9 年以上, 18 名) に分けて, T リンパ球サブポピュレーション, リンパ球幼若化反応 (PHA, Con A, PWM 反応) および NK 活性・IL-2 産生能を検討した。

1) T リンパ球サブポピュレーションにおいて OKT3, OKT4 陽性細胞率は PCK 透析群 (HD_P) で健常者に比し有意に高かった ($p < 0.05$)。2) リンパ球幼若化反応は全ての群で良好な反応を示した。3) NK 活性は慢性腎炎透析群において短期・長期の両群 (HD_S・HD_L) において健常者に比べ有意に低かった ($p < 0.01$)。一方, HD_P 群では正常範囲内であった。IL-2 産生能は全ての群で異常は見られなかった。

以上より, 嚢胞腎透析群では他の基礎疾患を有する透析患者とは免疫能が異なる可能性が推測された。今後, HD_P 群の個々の患者において透析導入早期 (0~2 年) の免疫能の状態および経年変化を検討していくことが, より正確な免疫状態を知るうえで重要であると考えられた。

Immune response in hemodialysis patients with various underlying diseases

Morimasa Kuwahara, Kazuhiro Matsushita, Hidetoshi Yoshinaga, Masashi Aki, Nobuta Fujisaki, Noriaki Tokuda*

Department of Urology, Fujisaki Hospital ; Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University*

Ten patients (7 males and 3 females) undergoing dialysis for polycystic kidney (PCK), in which it is considered almost impossible for immunity to participate as a background factor in the onset of chronic renal insufficiency, and 42 dialysis patients (31 males and 11 females) whose underlying disease was chronic glomerular nephritis, were divided into a short-term dialysis group (less than 2 years ; 24 patients) and a long-term dialysis group (9 years or more ; 18 patients). T lymphocyte subpopulations, lymphocyte transformation response (PHA, Con A, PWM reaction), NK activity and IL-2 productivity were investigated in these groups.

1) With regard to the T lymphocyte subpopulations, the rates of OKT3- and OKT4-positive cells were significantly ($p < 0.05$) higher in the group undergoing dialysis for PCK (HD_P) than in healthy subjects. 2) All groups showed favorable lymphocyte transformation. 3) NK activity was significantly ($p < 0.01$) lower in the short- and long-term chronic nephritis dialysis groups (HD_S, HD_L) than in healthy subjects. On the other hand, NK activity was within normal range in the HD_P group. IL-2 productivity was normal in all groups.

The above results suggest that immunological competence in HD_P is different from that in dialysis patients with other underlying diseases. It appears to be important to investigate the condition of immunological competence early in dialysis (0~2 years after onset) and to examine annual changes in immunological competence in individual patients with HD_P.

緒言

血液透析患者における免疫不全状態に関しては多数の報告があるが、その免疫関連細胞の異常については報告者により異なることも多い。これは慢性腎不全の基礎疾患が多岐にわたっていることと、血液透析における透析器材などの諸条件を無視して、すべてを同一のものとして論じているためと考えられる。一方、腎不全の発症にほとんど免疫の関与が考えにくいとされる嚢胞腎 (PCK) が原因で透析中の患者を対象にしてその免疫能を検討したものは少ない。そこで、今回我々は透析条件をほぼ同一として PCK を中心に免疫関連細胞を検討したので若干の文献的検討を加え報告する。

対象

対象 (表 1) は、本院にて週 3 回の維持透析を施行中で、ダイアライザーは蒸気滅菌のものを使用している患者に限定し、他の透析器材もすべて同一とした。

PCK が基礎疾患で血液透析 (3~8 年) を受けている者 (HD_p)、他はすべて慢性糸球体腎炎 (CGN) が原疾患として透析中で、透析歴が 2 年未満の短期透析群 (HD_s) と 9 年以上の長期透析群 (HD_L) に分け、健康成人 7 名を対照群とした。

なおすべての対象者において抗 ATLA (成人 T リンパ球性白血病) 抗体および HB_s 抗原が陰性であることを条件とした。

方法

検査に用いた血液は各々透析開始直前に採血し、BML 社に依頼し以下の項目を検討した。

1. 末梢血 T リンパ球サブポピュレーション (PBL phenotype)

OKT3⁺ (CD 3), OKT4⁺ (CD 4), OKT8⁺ (CD 8), 4⁺/8⁺, OKIa1⁺ (class II)

2. リンパ球幼若化反応

Phytohemagglutinin (PHA), concanavalin A (Con A) および pokeweed mitogen (PWM) 刺激によるリン

パ球幼若化反応

3. Natural Killer (NK) 活性, Interleukin-2 (IL-2) 産生能

結果

以下に記す検査成績の数値は mean±SD で表し、有意差検定には Wilcoxon 検定を用いた。

1. T リンパ球サブポピュレーション (表 2)

1) OKT3 陽性細胞比率 (58.6~89.0%)

成熟したすべての T 細胞に存在するとされる OKT3 は T 細胞の抗原レセプターに関係した抗原である。各群で健常者に比し全体的に高く、特に HD_p 群では有意に高かった ($p<0.05$)。

2) OKT4 陽性細胞比率 (31.7~52.1%)

OKT4 陽性細胞にはヘルパーのほか、サブプレッサーのインジューサー、クラス II MHC を認識するキラー T リンパ球が含まれている。OKT3 と同様にすべての透析群で高く、特に嚢胞腎透析群 (HD_p) で有意に高かった ($p<0.05$)。

3) OKT8 陽性細胞比率 (17.4~43.0%)

表 1 対象

1. 健 常 者	7 名 (男 5 名, 女 2 名) 年齢 20~36 歳 (平均 28.6 歳)
2. 嚢胞腎を基礎疾患とする透析患者 (HD _p)	10 名 (男 7 名, 女 3 名) 年齢 48~62 歳 (平均 52.5 歳) 透析歴 4.5~10.2 年 (平均 8.5 年)
3. 慢性糸球体腎炎を基礎疾患とする透析患者	42 名 (男 31 名, 女 11 名) 年齢 16~71 歳 (平均 46.8 歳)
1) 短期透析 (HD _s) 2 年未満 (透析歴 1.2~1.9 年 平均 1.7 年)	24 名 (男 18 名, 女 6 名) 年齢 16~65 歳 (平均 51.2 歳)
2) 長期透析 (HD _L) 9 年以上 (透析歴 9.1~14.2 年 平均 11.8 年)	18 名 (男 13 名, 女 5 名) 年齢 28~71 歳 (平均 61.2 歳)

表 2 HD 患者の T リンパ球サブポピュレーション

対 象	PBL phenotype (%)				
	OKT3 ⁺ (CD3)	OKT4 ⁺ (CD4)	OKT8 ⁺ (CD8)	4 ⁺ /8 ⁺	OKIa1 ⁺ (class II)
健常者 (n=7)	69.1±5.2	45.6±5.5	23.2±6.8	2.2±0.8	17.8±2.4
HD _p (n=10)	78.1±5.4*	58.1±8.9*	20.6±7.3	3.3±1.8	16.8±6.3
HD _s (n=24)	63.5±5.7	40.2±8.3	23.6±10.2	2.5±1.1	20.2±4.6
HD _L (n=18)	66.9±9.0	44.8±9.1	20.2±7.6	3.0±1.1	21.9±6.8

* $p<0.05$ (vs normals)

表 3 リンパ球幼若化反応

	Con A	PHA	PWM
健常者 (n=7)	63,975±3,652	116,459±41,685	36,698±24,677
HD _P (n=10)	60,618±36,252	105,651±53,894	34,861±20,731
HD _S (n=24)	64,690±30,839	88,529±48,664	36,635±17,610
HD _L (n=18)	82,460±26,755	90,556±55,560	47,014±19,953

*H-Thymidine uptake (cpm)

OKT8 陽性細胞にはサブレッサーとクラス I (MHC) を認識するキラー T リンパ球が含まれている。各群とも正常範囲内であり有意の差はなかった。

4) OKT4 と OKT8 陽性細胞比 (0.5~2.3%)

OKT4 と OKT8 の比率はさまざまな病的状態で変化する。AIDS では OKT4 が著減し OKT4/OKT8 比が低下することが有名である。4⁺/8⁺ は健常者と比べ有意の差はなかった。

5) OKIa-1 陽性細胞比率 (3.9~23.9%)

Ia 抗原 (クラス II) を表出している T リンパ球の増加は T リンパ球が活性化されていることを示唆し、免疫系の活動性の指標として応用できる。HD_S・HD_L 群で高い傾向にはあるが有意の差は認められない。

2. リンパ球幼若化反応 (表 3)

PHA および Con A 刺激によるリンパ球幼若化反応は T リンパ球の総合的機能評価に用いられている。

1) Con A response

各群間に明らかな差はなく全体的には良好な反応である。

2) PHA response

HD_P 群で良好で、CGN 短期透析群 (HD_S) では健常者群に比しやや悪いが有意差はない。

3) PWM response

PWM 刺激は T リンパ球を介して B リンパ球を幼若化させる。各群とも良好な反応を示した。

3. IL-2 産生能 (表 4)

活性化された T 細胞が産生し、T 細胞の増殖をもたらす物質として知られており、さまざまな生物活性を有している。各群において良好で、特に CGN 長期透析群 (HD_L) では産生が亢進しているが有意の差はない。

4. NK 活性 (表 4)

腫瘍細胞・ウィルス感染細胞・移植細胞などの破壊に関与するといわれている Natural Killer (NK) 細胞の活性をみた。CGN 透析群では HD_S・HD_L 群ともに健常者に比し有意に低く (p<0.01), HD_P 群では亢進してい

表 4 IL-2 産生能および NK 活性

	健常者 (n=7)	HD _P (n=10)	HD _S (n=24)	HD _L (n=18)
IL-2 産生能 (Unit)	23.7±23.4	29.4±24.0	29.9±26.8	69.2±54.3
NK 活性 (%)	20.1±9.2	28.5±20.6	12.0±9.0*	16.7±11.2*

*p<0.01 (vs normals)

たが有意の差はない。

考察

透析患者における免疫能に関しては数多くの報告^{1~3)}があり、そのほとんどが低下しているというものである。そしてその適度な免疫不全状態が腎移植には比較的好都合に、また感染症⁴⁾・悪性腫瘍の発生^{5~7)}には不利に働くとして解釈されている。しかし一方、透析患者においてはいわれているほどには強い免疫不全状態ではなく、むしろ正常範囲にあるとする報告も一部には見られる。

透析年数、年齢、性差、輸血の有無、ウィルス感染の有無、蛋白摂取量との関連および透析器材などとの関わりなどについて詳しく調べられている^{8~10)}が、そのいずれもが種々の免疫学的背景を持った疾患を同一のものとして論じているためと推測される。そこで今回、我々は腎不全の発症に免疫の関与が考えにくい PCK を中心に検討を加えた。

諸家の報告をみても、透析患者における T リンパ球サブポピュレーションは一定していない。我々の検討した PBL phenotype はすべて正常範囲内であり、その中で HD_P 群で OKT3・OKT4 陽性細胞の両方が有意に高かった (p<0.05)。OKT8 は高くないことより OKT3 の上昇は OKT4 の上昇によるものと考えられる。しかしながらこの結果をもって PCK 群も含めて透析患者における免疫反応が正常であるとはいえない。大崎らの一連の報告^{11~13)}にみられるように生体の、特に慢性腎不全患者における免疫不全は免疫関連細胞の比率や数のみならずその相互作用も含めて総合的に決定されるべきものと考えられる。

リンパ球の mitogen に対する幼若化反応では、Con A・PHA 刺激による透析患者のリンパ球反応は低下するという報告が多く、特に PHA 反応は透析導入より 3 年以上が経過した安定透析時期からもなお陰性率がより高くなるといわれており^{14,15)}、T 細胞機能の障害があることが示唆されている。我々の検討では PHA 反応において有意の差はなかったが、HD_S 群で若干反応が悪く、HD_P 群では良好な反応を示した。免疫に関連した uremic toxin⁴⁾ が PCK 群では他の基礎疾患を有する透析患者とは異なるのであろうか。BUN、クレアチニン濃

度は各群間において有意な差はなく、その詳細は不明である。

リンパ球幼若化反応を阻害する物質は透析患者の血清中に存在しており、かつ透析性^{16,17)}といわれている、今回これらも検討すべき課題であったかと反省させられた。

PWM 刺激によるリンパ球反応は、今回の我々の検討では Sengar ら¹⁸⁾の報告と一致して全ての群で健常者との間に明らかな相違はなかった。この反応に関してはいまだ一定の見解は得られていない。これは PWM 反応が主としてBリンパ球の機能を反映しているためかも知れない。

これら一連の検査は非特異的反応であるが簡便で再現性もよいためによく利用されるが、PHA 皮内テストと血清アルブミン値との関連¹⁹⁾、亜鉛欠乏による遅延型皮膚反応の抑制²⁰⁾などが報告されており判定には注意が必要である。最近、DNCEB (2,4-dinitro-1-chlorobenzene) で皮膚を感作する方法²¹⁾が注目されているが、真に感作されたか否かの問題や、さらに貧血との相関がある²²⁾ことを念頭におき、常に全身状態を把握しながら考えることが重要である。

ウィルス感染や腫瘍に対する生体防御を担うとされているNK細胞によるNK活性、およびこれに連動するIL-2産生能はBadgerら²³⁾によると透析患者では低下しており、Matasら⁷⁾は悪性新生物との関連を報告している。我々の検討ではNK活性がPCK群では亢進しており、CGN透析群では有意に低下していた。このことより同じ透析患者でも基礎疾患の違いにより生体の防御能が異なる可能性が示唆された。透析患者の悪性腫瘍の発症に関しては、PCKでは悪性腫瘍の発生率が透析とは無関係に高いこと、透析期間よりも年齢の関与が大きいこと、analgesic nephropathyでは尿路悪性腫瘍が多い²⁴⁾ことなどより、透析患者における悪性腫瘍の発生は、細胞性免疫異常のみで論じることは危険であると考えられる。

以上、PCK群は何らかの要因で細胞性免疫の低下が起こりにくい可能性が示唆されるが、透析導入早期(0～2年)の免疫能の状態を検討しておらず推測の域を出ない。今後、PCK透析患者の個々において透析導入短期における免疫能およびその経年変化をさまざまな角度から検討してゆくことが重要であると思えた。

結語

血液透析患者における細胞性免疫をその基礎疾患が囊胞腎(PCK)である者と、慢性糸球体腎炎(CG N)の者とに分けて検討し次の結果を得た。

1. PCK透析患者はTリンパ球サブpopulationにおけるOKT3, OKT4陽性細胞比率が健常者に比べ

有意に高かった($P < 0.05$)。

2. リンパ球幼若化反応は全ての群で健常者との間に明らかな差はなく良好な反応であった。

3. NK活性はCGN透析の両群で健常者に比し有意に低く($P < 0.01$)、PCK透析群では正常範囲内であった。

囊胞腎を基礎疾患とする透析患者では何らかの要因により免疫能は有意には低下しないのではないかということが推察された。

文献

- 1) Kurz P, Köhler H, Meuer S, Hütteroth T, Meyer H: Impaired cellular immune responses in chronic renal failure: Evidence for a T cell defect. *Kidney Int* 29: 1209-1214, 1986
- 2) Bradely SB, Jeffrey LC, James EN, Francis JC, Edward SK, Gray RB, William HA: Analysis of immune status of homodialyzed adults: Association with prior transfusions. *Kidney Int* 26: 436-443, 1984
- 3) Weeke B, Weeke E, Bendixen G: The variation in twenty-one serum protein before and after renal transplantation. *Acta Med Scand* 189: 113-118, 1971
- 4) 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
- 5) Ota K, Yamashita N, Suzuki T, Agishi T: Malignant tumors in dialysis patient. A nation wide survey. *Proc EDTA* 18: 724-730, 1981
- 6) 山下賀正: 消化器の疾患. 透析療法における合併症(大野丞二編), p 55-75, 日本メディカルセンター, 東京, 1981
- 7) Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS: Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* i: 883-886, 1975
- 8) 大崎和弥, 尾辻義人: 透析患者におけるリンパ網内系および免疫関連細胞の構成. 臨床透析 2: 1965-1969, 1986
- 9) Kaplan J, Sarnaik S: Transfusion-induced immunologic abnormalities not related to AIDS virus. *N Engl J Med* 313: 1227, 1985
- 10) Marshall C, Shimizu E, Smith KM, Dolovich J: Ethylene oxide allergy in a dialysis center: prevalence in hemodialysis and peritoneal dialysis populations. *Clin Nephrol* 21: 346-349, 1984

- 11) Osaki K, Otuka H, Uomizu K, Harada R, Otsuji Y, Hashimoto S : Monocyte-mediated suppression of mitogen responses of lymphocytes in uremic patients. *Nephron* 34 : 87-92, 1983
- 12) 大崎和弥生, 大塚秀行, 魚水憲二, 森田隆久, 宮沢修三, 原田隆二, 尾辻義人, 橋本修治 : 慢性腎不全患者における液性免疫能. *日腎誌* 25 : 993-1001, 1983
- 13) Osaki K, Uomizu K, Otsuka H, Morita T, Uemura S, Harada R, Otsuji Y, Hashimoto S : Suppressed immune responsiveness in chronic renal failure. *透析会誌* 19 : 75-81, 1986
- 14) 沼田 明, 田村雅人, 秋山欣也, 秋山昌範, 川西泰夫, 湯浅 誠, 今川章夫 : 慢性透析患者における PHA 皮内テスト, PPD 皮内テストの経年変化の検討. *透析会誌* 21 : 455-458, 1988
- 15) 柄沢英一, 浅野美智雄, 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
- 16) Newberry WM, Sanford JP : Defective cellular immunity in renal failure : Depression of reactivity of lymphocytes to phytohemagglutinin by renal failure serum. *J Clin Invest* 50 : 1262-1271, 1971
- 17) Ludwig H, Stummvoll HK, Scherenthaner G : Mitogen-induced lymphocyte transformation during haemodialysis. *Proc EDTA* 16 : 711-713, 1979
- 18) Sengar DPS, Rashid A, Harris JE : In vitro reactivity of lymphocytes obtained from uraemic patients maintained by haemodialysis. *Clin Exp Immunol* 21 : 298-305, 1975
- 19) 前林浩次, 湯浅 誠, 滝川 浩, 今川章夫 : 泌尿器科領域における Phytohemagglutinin 皮内テスト. *臨泌* 32 : 1049-1053, 1978
- 20) Antoniou LD, Shalhoub RJ, Schechter GP : The effect of zinc on cellular immunity in chronic uremia. *Am J Clin Nut* 34 : 1912-1917, 1981
- 21) 坂口泰弘, 石橋純子, 西川 潔, 三上理一郎, 白浜禧宜 : 慢性血液透析患者における免疫皮膚反応—DNCB 反応と PPD 反応—. *腎と透析* 19 : 1287-1291, 1986
- 22) Giacchino F, Alloatti S, Quarello F, Bosticardo GM, Giraudo G, Piccoli G : The immunological state in chronic renal insufficiency. *Int J Art Org* 4 : 237-247, 1982
- 23) Badger AM, Bernard DB, Idelson BA, Cooperband SR : Depressed spontaneous cellular cytotoxicity associated with normal or enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity in patients on chronic haemodialysis. *Clin Exp Immunol* 45 : 568-575, 1981
- 24) Jacobs C, Reach I, Decoulet P : Cancer in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 300 : 1279-1280, 1979