原発性食細胞機能異常における感染症の臨床的観察

小宮山 淳・安井耕三・山崎宗廣・赤羽太郎*

Clinical observation of infections in primary functional disorders of neutrophils and monocytes—
Clinical features of infections were observed in various types of primary functional disorders of neutrophils and monocytes in childhood. The patients included 5 with congenital neutropenia, 4 with lazy-leukocyte syndrome, 8 with hyper-IgE syndrome, 2 with defective neutrophil chemotaxis with hyper-IgM, 1 with Shwachman syndrome, 2 with Chédiak-Higashi syndrome, 1 with Strauss type of neutrophil dysfunction, and 4 with monocyte dysfunctions. Respiratory tract infections, purulent lymphadenitis, superficial abscesses, and otitis media were frequent in all types of the neutrophil disorders, and candidiasis was the most prominent infection in the monocyte disorders. It was noted that gingivitis was almost persistent and aphthous stomatitis was recurrent in congenital neutropenia and superficial abscess was the most frequent infection in hyper-IgE syndrome. *Staphylococcus aureus* constituted 55.0% of the pathogenic microorganisms cultured from the throat or pus samples. Gram-negative bacteria and fungi were also cultured from the infected sites. The knowledge of such clinical features of infections provides some useful information for the appropriate treatment of infections in primary functional disorders of neutrophils and monocytes.

Atsushi Komiyama・Kozo Yasui・Munshiro Yamazaki・Taro Akabane*

* Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

key words: primary immunodeficiency syndrom, neutrophil disorder, monocyte disorder, infection

食細胞の機能異常は、その障害部位からいくつかの病型に分類されており、臨床上感染症の反復、重症・遷延化をきたすものとして重要である。疾患の成り立ちから原発性と続発性にわけられるが^{1,2)}、小児期では特に前者が注目されている。筆者らは、当科で経験した原発性食細胞機能異常のうち代表的な疾患につき、血液免疫学的な検査を行うとともに、主な感染症の臨床的観察を行った。

材料と方法

(1) 症 例

診断時年齢2カ月～8歳で、その後8カ月～15年間観察できた原発性食細胞機能異常29例で、疾患別では先天性好中球減少症5例、なまけもの白血球症候群4例、高IgE血症を伴う好中球走化不全8例、高IgM血症を伴う好中球走化不全2例、Shwachman症候群1例、Chédiak-東症候群2例、慢性肉芽腫症2例、二次顆粒形成不全を伴う好中球機能異常(Strauss型)1例、単球機能異常4例であった。

(2) 血液免疫学的検査

一般的な血液免疫学的検査は通常の方法により行った。好中球の形態は、顕微鏡ならびに電顕的に観察した^{3,4)}。好中球および単球の遊走能は membrane filter

法と agarose plate 法により³⁻⁵⁾、貪食殺菌能はブドウ球菌またはカンジダを用いたコロニー形成法により測定した⁵⁾。NK細胞機能は、K562を標的細胞として⁵¹Cr遊離法および single cell-in-agarose 法により検索した⁶⁾。IL-1産生能は、単球をLPS(20 µg/1×10⁶ cells/ml)で刺激し、48時間培養上清のC3H/HeJマウス胸腺細胞増殖補助能を求め算出した⁷⁾。

(3) 感染症の観察

経過中にみられた感染症の種類と頻度を検討した。また、感染巣より培養された起炎菌の種類とその割合につき調査を行った。

成 績

(1) 疾患別にみた感染症

まず、好中球機能異常と単球機能異常に大別し、前者はさらにいくつかの病型にわけて検討した。

〈好中球機能異常〉

① 先天性好中球減少症 congenital neutropenia

重症型(Kostmann型および低形成性型)5例の臨床像を表1に示した。全例に高度な好中球減少がみられた。好中球走化能が低下しており、質的な異常も認められた。血清免疫グロブリン、補体は一般に増加していた。NK細胞活性の低下が4例にみられ、その障害部位は recycling であった。

* 信州大学医学部小児科学教室

表 1 先天性好中球減少症の臨床像

症例	年齢	性	発症時期	主な感染症 および症状	末梢血液像			骨髓像		好中球		NK 細胞 活性
					好中球 (/cmm)	好酸球	単球	M : E	成熟 障害	形態異常 (電顕)	走化能	
1.	8	女	新生児期	口内炎, 肺炎, 中耳炎 化膿性リンパ節炎 表在性膿瘍, 下痢	0~80	↑	↑	0.6	(+)	(+)	↓	↓
2.	6	女	乳児期	口内炎, 肺炎	40~120	正常	↑	2.8	(+)	(+)	↓	↓
3.	14	女	乳児期	口内炎, 肺炎, 中耳炎	0~110	↑	↑	2.4	(+)	(+)	↓	↓
4.	15	男	乳児期	口内炎, 扁桃炎, 中耳炎, 下痢, 化膿性リンパ節炎	0~64	↑	↑	0.5	(+)	(+)	↓	↓
5.	7	女	乳児期	口内炎, 肺炎, 中耳炎 化膿性リンパ節炎	0~84	↑	↑	2.6	(+)	(+)	↑	正 常

↑: 増加. ↓: 低下

表 2 なまけもの白血球症候群の臨床像

症 例	1	2	3	4
診断時年齢	10ヵ月	10ヵ月	8ヵ月	10ヵ月
性	女	女	男	男
主な感染症	口内炎 咽頭炎 表在性膿瘍	扁桃炎 リンパ節炎 皮下膿瘍	口内炎 扁桃炎	口内炎 扁桃炎
好中球数(/cmm)	59	154	204	120
骨髓像	正 常	正 常	正 常	正 常
好中球機能				
エビネフリン負荷	↓	↓	↓	↓
ハイドロコチゾン負荷	↓	↓	↓	↓
skin window 試験	好中球集積なし	好中球集積なし	好中球集積なし	好中球集積なし
随意運動	↓	↓	↓	↓
走化能	↓	↓	↓	↓
食食能	正 常	正 常	正 常	正 常
好中球形態	正 常	正 常	正 常	正 常

↓: 低下

図 1 先天性好中球減少症 5 例における主な感染症

これら症例では, 新生児〜乳児期から種々の化膿性感染症が反復し, しばしば重症・遷延化した(表 1, 図 1). 全例が上気道炎, 口内炎(アフタ, 歯肉炎)を反復し, 特に歯肉炎はほとんど常に認められた. 中耳炎, 肺炎の頻

度も高かった. 水痘の皮膚症状が強く, 大きな瘢痕を残すものが多かった.

② なまけもの白血球症候群 lazy-leukocyte syndrome

末梢血中の好中球数は著減していたが, 骨髓中には好中球系細胞が正常に認められた. 好中球の随意運動, 走化能は低下していた(表 2).

口内炎, 扁桃炎などを反復し, ときに表在性膿瘍などがみられたが, 抗生剤投与により重症・遷延化することなく治療した(表 2).

③ 高 IgE 血症を伴う好中球走化不全(高 IgE 症候群 hyper-IgE syndrome)

8 例(3~13歳, 男 6 例, 女 2 例)につき検討した. 好中球減少はなかった. 好中球走化能は低下していたが,

表 3 数種的好中球機能異常とその臨床像

症例	病 名	年 齢	性	主 症 状	主な血液免疫学的所見
1.	高 IgM 血症を伴う 好中球走化不全	9	男	扁桃炎, 中耳炎, 肺炎, 結膜炎	IgM ↑, 好中球走化能 ↓
2.		5	女	上気道炎, 下痢	IgM ↑, 好中球走化能 ↓
3.		5	男	上気道炎, 慢性気管支炎, 小人身症, 骨格の異常	好中球減少(+)~(-), 走化能 ↓
4.	Chédiak-東症候群	2 ヶ月	女	皮膚化膿症, 部分的白児症, 肝脾腫, リンパ節腫, 眼球振盪	好中球遊走能 ↓, 殺菌能 ↓
5.		2 ヶ月	女	肺炎, 上気道炎, 口内カンジダ症, 部分的白児症, 日光過敏	好中球遊走能 ↓, 殺菌能 ↓ 単球遊走能 ↓
6.	慢性肉芽腫症	1	男	肺炎, リンパ節炎, 肝膿瘍	好中球殺菌能 ↓
7.		3	男	肺炎, リンパ節炎	好中球殺菌能 ↓
8.	Strauss 型 好中球機能異常	7	女	中耳炎, リンパ節炎, 表在性膿瘍	好中球走化能 ↓, 殺菌能 ↓ 二次顆粒(-), ラクトフェリン(-)

↑: 増加, ↓: 低下

経過中に正常化することもあった。2例では単球走化能の低下が認められた。血清 IgE は著増していた。IgG は正常ないし高値を示したが、IgA と IgM は正常であった。遅延型皮膚反応は2例において陰性であった。

全例にアトピー様皮膚炎が認められ、治療に抵抗した。乳児期より化膿性感染症を反復し、それがしばしば重症・遷延化した。上気道炎、表在性膿瘍、化膿性リンパ節炎、中耳炎、肺炎(肺膿瘍)などの頻度が高かった(図2)。2例において膿瘍形成がよくみられたが、その際全身的にも局所的にも炎症兆候が乏しく(cold abscess)発見が遅れることが多かった。

④ その他の好中球機能異常

数種的好中球機能異常の臨床像を一括して表3に示した。高 IgM 血症を伴う好中球走化不全と、Shwachman 症候群では好中球の走化能が、Chédiak-東症候群と Strauss 型好中球機能異常では走化能および殺菌能が、慢性肉芽腫症では殺菌能が低下していた。好中球に形態異常の存在するものがあった。Shwachman 症候群では、Pelger-Huët 様の核異常が見出された。Chédiak-東症候群では、細胞質内の巨大顆粒が特徴的であった。Strauss 型好中球機能異常では、Pelger-Huët 様の核異常があり、電顕的に二次顆粒が見出せなかった。血清免疫グロブリンはほとんどの症例で正常ないし増加していたが、高 IgM 血症を伴う好中球走化不全では IgM が著増し、IgG と IgA が著減していた。Chédiak-東症候群の1例で測定した NK 細胞活性は著明に低下していた。

Shwachman 症候群には、骨格の異常があり、Chédiak-東症候群では部分的白児症、日光過敏などの特徴的な所見が認められた。いずれの症例も種々の感染症を反復した(表3)。特に慢性肉芽腫症と Strauss 型好中球機能異常では、化膿性感染症の頻度が高く、それがしばしば重

図 2 高 IgE 症候群 8 例における主な感染症

症・遷延化した。慢性肉芽腫症では、sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP) 合剤による感染の予防的、治療の効果が顕著であった。Chédiak-東症候群では、化膿性感染とともにウイルス感染と思われる呼吸器感染が多かった。

〈単球機能異常〉

単球機能に異常が認められた7症例の臨床像を表4に示した。単球機能不全(同胞例)では、単球遊走能およびカンジダの貪食殺菌能が、単球遊走不全では遊走能が低下していたが、いずれの疾患においても好中球機能は正常であった。また、Chédiak-東症候群、高 IgE 症候群のなかに好中球機能と単球機能の両者が低下しているものがあった。すべての症例で末梢血中の単球数はほぼ正常であった。血清免疫グロブリンは正常ないし増加しており、一定の傾向を示さなかったが、遅延型皮膚反応は全例で低下していた。単球機能不全の単球には IL-1 産生がみられなかった。単球遊走不全の1例では、末梢血中に OKT4⁺ 細胞が見出せなかった。

全例が上気道炎のみならず口腔内カンジダ症を反復していた(図3)。特に単球機能不全と単球遊走不全ではこれらが主な感染症であり、重篤な化膿性感染に罹患することはなかった。

表 4 単球機能異常がみられた症例の臨床像

症例	病 名	年 齢	性	発症時期	主 症 状	主な血液免疫学的所見
1.	単球機能不全 (同胞例)	11	女	乳児期	発熱, 口内カンジダ症, 扁桃炎, 歯肉膿瘍	単球遊走能↓, 貪食殺菌能↓ IL-1 産生↓
2.		9	男	乳児期	発熱, 口内カンジダ症, 扁桃炎, 歯肉膿瘍, 下痢	単球遊走能↓, 貪食殺菌能↓ IL-1 産生↓
3.	単球能走不全	5	男	乳児期	発熱, 上気道炎, 口内カンジダ症, 中耳炎	単球遊走能↓ OKT4 ⁺ 細胞(-)
4.		1	男	乳児期	発熱, 口内カンジダ症	単球遊走能↓
5.	Chédiak-東 症候群	2 カ月	女	乳児期	肺炎, 上気道炎, 口内カンジダ症	単球および好中球遊走能↓ 殺菌能↓
6.	高 IgE 症候群	7	男	乳児期	中耳炎, 口内カンジダ症, 湿疹, 髄膜炎, 表在膿瘍, 頸部リンパ節炎	単球および好中球走化能↓
7.		12	女	乳児期	肺炎, 湿疹, 表在膿瘍, 口内カンジダ症	単球および好中球走化能↓

↓: 低下

図 3 単球機能異常がみられた 7 症例における主な感染症

図 4 食細胞機能異常における起炎菌

(2) 食細胞機能異常における起炎菌

起炎菌の検索は咽頭培養, 膿培養により行った。調査できた延べ 203 回の培養のうち 180 回の培養で起炎菌が同定された。

主な起炎菌とその割合を図 4 に示した。黄色ブドウ球菌が 55.0% を占め最も多かった。ブドウ球菌は好中球機能異常のいずれの病型でも検出されたが, 特に高 IgE 症候群では主要な起炎菌となっており, 起炎菌の 86.7% を占めていた。大腸菌 (8.9%), 緑膿菌 (6.7%), 連鎖球菌 (5.6%), クレブシエラ (4.4%), 肺炎球菌 (3.9

%) なども多かった。これらの細菌は, 好中球機能異常において病型とは無関係に検出された。真菌(カンジダ, アスペルギルス)が 6.7% を占めていた。真菌は単球機能異常のほか, 慢性肉芽腫症, Chédiak-東症候群でも検出された。その他インフルエンザ菌, ナイセリア, セラチアなども起炎菌となっていた。

考 察

感染防御機構のなかで, 好中球, 単球・マクロファージは食細胞として重要な働きをしている^{1,2,8)}。これら食細胞の機能は遊走(走化), 貪食, 殺菌に大別され, この機能不全は化膿菌に対する易感染性や感染の重症・遷延化を惹起する。

近年, 原発性(先天性)および続発性(後天性)に好中球機能異常がみられる疾患が, つぎつぎに見出され, 好中球機能異常として整理されつつある^{1,2)}。また, 単球機能異常もしだいに明らかになってきている⁵⁾。小児では, 原発性の食細胞機能異常はそれほどまれな疾患ではなく, 臨床的に多くの関心を集めている。筆者らの経験では, 反復感染のために受診した小児の約 20% に食細胞の量的または質的な異常が見つかり, これらはリンパ球の欠陥に基づく免疫不全症より頻度が高いようである⁹⁾。

食細胞機能異常における臨床上的の問題点の一つは, 化膿性感染の対策である。青木¹⁰⁾は, 免疫不全症や食細胞機能異常における感染の特徴として以下の諸点をあげている。

- ① 反復する複数臓器の同時感染
- ② 重症化しやすい。
- ③ 治療に抵抗し, 遷延する。
- ④ 病原性の弱い微生物で感染, 発病する。

⑤ 炎症反応が修飾されやすい。

今回の成績では、特に先天性好中球減少症、高 IgE 症候群、慢性肉芽腫症、Strauss 型好中球異常などで、このような感染像が認められた。なまけもの白血球症候群では、末梢血中の好中球は著減していたが、感染症の重症・遷延化はなかった。本症候群の骨髓中には、好中球系細胞が正常に存在しており¹¹⁾、これらが感染の治癒に関与しているものと思われる。

好中球機能異常では呼吸器感染、リンパ節炎、表在性膿瘍、中耳炎、肝膿瘍などの頻度が高いことが知られている¹²⁾。筆者らの症例でも同様であったが、病型別に感染像をみると明らかに差のみられるものがあった。先天性好中球減少症では、肉肉炎がほとんど常に認められ、アフタ性口内炎の反復があり、また高 IgE 症候群では、表在性膿瘍の頻度が高いことなど、それぞれの病態の特徴を反映しているかもしれない。

食細胞機能異常では感染症が重症・遷延化しやすいために、それが見出された場合には、速かに治療を開始することが望ましい。その初期治療において、抗生剤などを選択するに当って、起炎菌に関する知識はきわめて有用であろう。起炎菌の大半は黄色ブドウ球菌であるが、大腸菌、緑膿菌、クレブシエラなどグラム陰性菌も少なくない。ブドウ球菌は好中球機能異常のいずれの病型でも検出されたが、高 IgE 症候群ではほとんどこれが起炎菌となっていた。

Schopfer ら¹³⁾は、高 IgE 症候群の IgE にはブドウ球菌に対する抗体が含まれていることを見出し、この特異な所見はブドウ球菌に対する免疫能に欠陥があるために起こった二次的なものであらうと説明している。

起炎菌と関連して注目されるもう一つの疾患は、慢性肉芽腫症である。本症の好中球では H_2O_2 が産生されないために、細菌自体が H_2O_2 を産生し、カタラーゼ活性を欠くもの(連鎖球菌、インフルエンザ菌など)は正常に殺菌できるが、 H_2O_2 非産生でカタラーゼ陽性のもの(ブドウ球菌、大腸菌など)は殺菌できない。

真菌感染が比較的多いことも注目される。特に単球機能に異常がある場合には、口腔内カンジダ症がほとんど必発であり、単球が真菌感染防御に重要な役割を演じていること⁸⁾を支持するものとして興味ぶかい。

先天性好中球減少症でみられた水痘疹の重症化、Chédiak-東症候群におけるウイルス感染の反復なども特記されよう。NK 細胞はウイルス感染防御の一翼を担っており¹⁴⁾、これら疾患では NK 細胞活性の低下がこのような炎症像と関連していたかもしれない。今後、これらの疾患では NK 細胞機能低下の臨床的意義についても検討すべきものと思われる。

文 献

- 1) 臼井朋包：好中球機能異常症。新小児医学大系 19B：小児感染免疫学Ⅱ。(小林 登，多田啓也，藪内百治・編)，中山書店，1981，p 309-341。
- 2) 辻 芳郎，柳島正博：好中球走化能の異常。免疫と疾患 7：55-58，1984。
- 3) Komiyama, A., Morosawa, H., Nakahata, T., Miyagawa, Y., Akabane, T.: Abnormal neutrophil maturation in a neutrophil defect with morphologic abnormality and impaired function. J. Pediatr. 94: 19-25, 1979.
- 4) Komiyama, A., Yamazaki, M., Yoda, S., Saitoh, H., Morosawa, H., Akabane, T.: Morphologic and functional heterogeneity of chronic neutropenia of childhood with normal neutrophil colony formation *in vitro*. Am. J. Hematol. 11: 175-182, 1981.
- 5) Yamazaki, M., Yasui, K., Kawai, H., Miyagawa, Y., Komiyama, A., Akabane, T.: A monocyte disorder in siblings with chronic candidiasis. Am. J. Dis. Child. 138: 192-196, 1984.
- 6) Komiyama, A., Kawai, H., Yamada, S., Aoyama, K., Yamazaki, M., Saitoh, H., Miyagawa, Y., Akabane, T.: Impaired natural killer cell recycling in childhood chronic neutropenia with morphological abnormalities and defective chemotaxis of neutrophils. Blood 66: 99-105, 1985.
- 7) Komiyama, A., Miyagawa, Y., Aoyama, K., Akabane, T., Uehara, Y.: Production of high levels of interleukin 1-like activity by the SPI-802 human leukemia cell line with E-receptors. Cell. Immunol. 89: 122-131, 1984.
- 8) Poplack, D.G., Blaese, R.M.: The mononuclear phagocytic system. Immunologic Disorders in Infants and Children. (ed. Stiehm, E.R., Fulginiti, V.A.) Philadelphia, W.B. Saunders, 1980, p 109-126.
- 9) 小宮山 淳：小児の反復化膿性感染。信州医誌 30: 201-208, 1982。
- 10) 青木隆一：いわゆる“反復感染症候群”。臨床科学 15: 371-380, 1979。
- 11) Miller, M.E., Oski, F.A., Harris, M.B.: Lazy-leucocyte syndrome; A new disorder of neutrophil function. Lancet 1: 665-669, 1971.
- 12) 早川 浩：原発性免疫不全症候群と感染。日小皮会誌 1: 22-31, 1982。
- 13) Schopfer, K., Baerlocher, K., Price, P., Krech, U., Quie, P.G., Douglas, S.D.: Staphylococcal IgE antibodies, hyperimmunoglobulinemia E and Staphylococcus aureus infections. N. Engl. J. Med. 300: 835-838, 1979.
- 14) Herberman, R.B., Ortaldo, J.R.: Natural killer cells; Their role in defenses against disease. Science 214: 24-30, 1981.