好中球機能の低下と免疫能、補体の 異常亢進がみられた肺炎の1例

高知市立市民病院呼吸器科

筒井 大八[◇] 福嶋 和文 土居 裕幸 森岡 茂治

Clinical Immunology, University of Illinois Medical Center, USA 兼 久留米大学医学部臨床免疫

丹羽 鞆負

A CASE OF SEVERE AND PERSISTENT PNEUMONIA WITH EXTRAORDINARILY ENHANCED IMMUNITY AND COMPLEMENT SYSTEM, ACCOMPANIED WITH DECREASED NEUTROPHILIC FUNCTION

Daihachi TSUTSUI, MD, Kazufumi FUKUSHIMA, MD, Hiroyuki DOI, MD
and Shigeharu MORIOKA, MD

Department of Respiratory Disease, Kochi Municipal Hospital, Kochi

Yukie NIWA, MD

Department of Clinical Immunology, Kurume Medical College and Clinical Immunology,
University of Illinois Medical Center, USA

概要 各種抗菌剤に抵抗した肺炎症例にimmunobeadsを使用した好中球機能検査を行なつたところ著明な機能低下がみられ、逆に補体を含む各免疫能は異常に亢進していた症例を経験したので報告する。患者は54才の男性で、抗菌剤の投与にかかわらず肺炎の改善がみられなかつた。起炎菌は不明だが、その際の免疫学的検査所見はツベルクリン、PHA、DNCBの各皮膚反応はいずれも陽性で、末梢血T細胞94%、PHAによるblastogenesisは正常の5倍と亢進していた。補体もC3 activator・C3a・C3c・C4・C5・C9 はいずれも高値でCH50もoptical density以上であつた。一方、immunobeadsによるphagocytic uptake testではingesting functionおよび好中球のviabilityの低下が証明された。肺炎罹患後約2カ月を経過し、積極的な治療により快方に向かつた。それと共に異常亢進していた免疫能および好中球のviabilityは正常化した。ingesting functionは低値を持続している。一般に易感染性や感染症難治の要因としては、補体を含む免疫能の低下が重視されているが、本症例では免疫能は逆に異常亢進を示していた。これは好中球機能低下を免疫能の亢進で補なおうとする生体のhomeostasisと理解される。本症例は、易感染性の原因の究明を、一般に行なわれている細胞性体液性免疫能や、補体の検索のみでもつて判断する事は危険であり、好中球の機能検査を含め出来るだけ多くの検査を行なう必要性を示唆している。

I. 緒 言

肺炎が治療に抵抗して遷延化する場合は、起炎

〔昭和54年10月8日受稿〕

本症例の要旨は第40回日本内科学会中国四国地方会（1979年6月17日）で、又補体C9測定および変動などに関しては第75回日本内科学会講演会（1978年5月12日～14日）で発表した。

菌の薬物感受性の有無ばかりでなく、気管支拡張症のような肺胞、気道系局所の抵抗減弱因子の存在や糖尿病、血液疾患、自己免疫疾患、免疫不全疾患等の全身の免疫能の低下を来す基礎疾患の存在を考慮するのが一般的である。我々は最近、肺炎に罹患した患者が各種抗菌剤の投与にかかわら

ず遷延化した症例で、immunobeadsを用いた好中球機能検査を行なつたところ著明な好中球の機能低下がみられ、逆にDNCBテストをはじめ細胞性体液性の免疫能や、多くの補体量やCH50が著明に亢進している症例を経験した。このような易感染性と、免疫能の亢進という逆説的現象に対する複雑な生体の防御機構に若干の考察を加えて報告する。

II. 症 例

患者： 54才、男性、大工。

主訴： 咳嗽、発熱。

家族歴： 姉が胃癌で死亡しているほか、特に記すべきものなし。

既往歴： 20才から喫煙は1日25本ぐらい。31才の時に肺結核に罹患し6カ月間治療を受けたが、その後10年以上症状なく経過している。52才から勤務先でシンナーを使用しているが、特に呼吸器症状はなかつた。

現病歴： 昭和53年12月末（53才）にブリキのハンダつけの仕事で3日間少量の塩素ガスを吸つて以来咳がつづき、昭和54年1月16日から発熱するに至る。近医で胸部X線検査を受けたところ、右上野に浸潤影を発見され、肺炎として抗菌剤の投与を受けたが好転せず、2月2日当科へ紹介さる。

入院時現症： 体格中等度、栄養状態良、体温38.6°Cで、眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸認められず。血圧112/60mmHg、呼吸数24/分、脈拍72/分整、心音は清であつた。呼吸音は肺泡性で右上野で粗雑だが、ラ音は聴取されず。両側頸部リンパ節は5mm～10mm大を数個触知するが圧痛はなく、易動性で軟かい。他のリンパ節は触知せず。腹部は平坦で肝、脾、腎は触知せず。下肢に浮腫も認めず。

入院時検査成績： 入院時の検査成績は表1に示した。血沈の亢進、白血球増加がみられたが、白血球の分類に著変はなかつた。検尿に異常なく、空腹時血糖も正常であつた。血清総蛋白6.3g/dlで分画はγ-グロブリンが26.0%と増加していた。

表1. 入院時一般臨床検査成績

血沈		血液生化学	
1時間値	144 mm	総蛋白	6.3 g/dl
検尿		GOT	18 U
糖	(-)	GPT	15 U
蛋白	(-)	LDH	230 U
ウロビリノーゲン	正常	Alk-P-ase	19.5 K A U
沈査	異常なし	BUN	15 mg/dl
末梢血		Na	139 mEq/l
赤血球	$386 \times 10^4/\text{mm}^3$	K	4.4 mEq/l
Hb	11.4 g/dl	Cl	99 mEq/l
Ht	35%	蛋白分画	
白血球数	$11400/\text{mm}^3$	アルブミン	39.7%
桿状核球	0%	グロブリン	
分葉核球	70%	α_1	9.1%
好塩基球	1%	α_2	13.7%
好酸球	1%	β	11.2%
単球	6%	γ	26.0%
リンパ球	22%	空腹時血糖	86 mg/dl
血小板数	$52 \times 10^4/\text{mm}^3$		
血清学的検査			
CRP	6+		
ASLO	(-)		
RF	(-)

写真1. 初診時胸部X線写真

表 2. 入院時免疫学的検査成績

末梢血リンパ球数	2508/mm ³
T-細胞数	94% 2377/mm ³
B-細胞数	9% 226/mm ³
免疫グロブリン	IgG 3100 mg/dl
	IgA 456 mg/dl
	IgM 148 mg/dl
	IgE 662 U/ml RIST
PHA 皮内テスト	30 mm × 25 mm
ツベルクリン反応	$\frac{11 \times 11}{12 \times 14}$ mm
DNCB テスト	spontane flare up
リンパ球幼若化反応	
PHA	573030 cpm (10万~20万)
Con A	204510 cpm (4万~5万)

表 3. 入院時補体およびimmunobeads test

Complement	
C3c	127 mg/ml
C4	57.2 mg/ml
C3activator	36.1 mg/ml
C3a	200%
C5	186%
C9	340%
CH50	O.D ↑
Immunobeads test (91 ± 4.5%)	
Ingesting function	83%
Rate of viability	60%

肝機能に異常なく、血清LDHも正常であつた。胸部X線写真(写真1)は右上野に浸潤影がみられるが断層像ではairbronchogramはなく、空洞もみられない。喀痰の検査は数回行なつたが γ -streptococcus, Neisseria, Staphylococcus epidermisが少量検出されるのみで、また、真菌や結核菌や腫瘍細胞は証明されなかつた。

免疫学的検査成績：入院時の検査成績は表2のごとくで、末梢血リンパ球数は2508/mm³、T細胞数は2377/mm³(94%)と多く、免疫グロブリンもIgGをはじめ、それぞれ増加していた。PHA皮内テスト、ツベルクリン反応は陽性で、DNCBテストはspontane flare-upがみられ強陽性であつた。また、PHA刺激によるリンパ球の³H-uptakeをみると573,030cpmと正常の5倍もの著明な亢進がみられた。Con Aによる幼若化反応も同様に

亢進していた。補体各成分も表3のように増加しており、特に通常高値を示さないC3cも127mgと高値を示し、C3 activatorも36mg以上で、CH50はoptical density以上であつた。

しかし、我々が最近行なっているimmunobeadsを使用した好中球の機能検査^{1)~2)}では、表3のごとくingesting functionは83%(正常人平均91%)とやや低下、好中球のrate of viabilityは60%(正常人平均91%)と著明な低下がみられた。

経過：入院後セファゾリンナトリウム(CEZ)4.0g/dにて軽快はみられず、スルベニジルナトリウム(SB-PC)を併用し10日間経過を観察するも下熱せず、陰影は増強する。ツ反陽性であつたので抗結核薬の投与を行なつたが無効。2月20日よりカルベニシリン(CB-PC)20g/d、アミカシン(AMK)400mg/d、静注用 γ -グロブリンの併用を行ない、一時好中球機能の低下も補う目的で新鮮血の輸血も行なつた。発症から約2ヵ月後の3月10日頃からやつと下熱傾向が出現し、以後は順調に経過し、一方補体、免疫グロブリンも正常化を示し始めた。また、好中球のviabilityも正常に復したが、しかし、ingesting functionのみは5ヵ月経過するも80%前後の低値を持続している(図1)。

〔補〕：患者に施行した補体値、CH50および好中球機能検査の方法について

補体のうちC3c、C4、C3 activatorはBehringer InstituteよりM-Paltigenを購入して使用。C3a、C5、C8、C9はBehringer Instituteより抗体を購入し、丹羽免疫研究所にてantibody agar plateを作製³⁾測定す。測定に際しては正常人45人のpooled serumを100%としてあらわした。CH50はMayerの方法⁴⁾によつた。

好中球の貪食能検査はimmunobeads (Bio-Rad, Richmond, CA., USA)をPBSに溶解し 200×10^6 /mlになるように調節し、一方改良型double Ficoll-Hypaque Gradient法¹⁾によつて収獲した赤血球の混入しない好中球を10% FCS含有PBSに溶解し 3×10^6 cells/mlに調節する。前者の0.2mlと後者の

1979年		2月	3月	4月	5月
治 療	CEZ	40 f	S M INH RFP	CB-PC 20 f	
	CB-PC		AMK 400 mg		
		↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑ γ-G 2.5 f × 12回 ↑↑ 輸血 400 ml			
体 温	38℃				
	37℃				
胸 部 X-P
		2月2日	3月16日	4月4日	5月4日
検 査 値	赤 血 球 (1時間値)	140	100	92	20
	C R P	6+	6+	3+	-
	白 血 球 数/μl	11,400	7,800	7,000	6,600
	リンパ球 数/μl	2,508	1,092	2,380	3,168
	T 細胞 数 %	94	84	89	100
	B 細胞 数 %	9	30	21	0
	リンパ球活性化反応 cpm	PHA 573,030 Con A 204,510	251,740 263,420	209,050 43,940	73,020 41,820
	C3c	127	149	98	78
	C3 activator	36.1	30.4	28.5	23.8
	C3a	200	158	159	138
値	C4	57.2	53.6	54.0	51.0
	C5	186	182	179	140
	C9	340	394	302	201
	CH50	O.D ↑	O.D ↑	57	47
好 中 球 数 / μl		7,980	6,240	4,050	2,838
Ingesting function %		83	73	85	70
Rate of viability %		60	92	80	100

図 1. 経過

0.1mlを混合し37℃ 5分間incubate後、スライドグラス上にこのmixtureを滴下し、0.03% toluidin blueで染色し、顕微鏡下に貪食細胞の百分率を測定しingesting functionとする。また好中球胞体に貪食されたbeadsはwhiteからpink, blueに染色されるが好中球のviabilityは、whiteに染色されたbeadsが減少すればその低下を意味する点から¹⁾、white beadsを胞体を持つ好中球数が貪食を行なっている全好中球数に占める割合(比)でもつて、viabilityを表わしrate of viabilityとする¹⁾。

全好中球数は200個をcountし、正常値は、ingesting functionおよびrate of viabilityともに91%±4.5% (mean±SD)である^{1)~2)}。

III. 考 案

Immunobeadsは2~6μ前後のpolyacrylamideの表面に、ヒト免疫グロブリンをウサギに免疫して作ったanti-human immunoglobulinsをcoatしたものである。Chao and横山ら⁵⁾によつてリンパ球subpopulationの測定の際、early T cell⁶⁾のB cell populationへの混入を防ぐため開発されたもので

あるが、丹羽、横山により好中球、単球などの貪食細胞の格好な貪食の対象になることが発見され、丹羽等²⁾によつて臨床実験が行なわれてきた。このnew phagocytic uptake testは従来好中球機能検査(Killing functionの測定)によく使用されているNBT test^{7)~13)}と異なり、ingestionを測定するものであり、coatされたimmunoglobulinによりよくopsonizedされているため、正常値が高い値をとるので、NBTテストではdetectされにくい好中球のprimaryのdysfunction(機能低下)をキャッチするのに有用な方法といわれている。

最近の丹羽らの報告²⁾によると、①重症感染をくり返す小児、②糖尿病患者、③癌患者、④重症感染の急性期あるいは反復性のものの一部に機能低下のみられることが証明されている。

この症例は④の重症感染の急性期にあたるものであり、初診時から機能低下がみられていたが、特に好中球のviabilityの低下が著明であり、この症例の肺炎の遷延化の要因はこの好中球機能低下にあるものと思われる。他の肺炎症例では、肺

炎の発病直後にはやはり大部分の症例がingesting functionの低下(80%前後)がみられるが、本症例のようにviabilityの著明な低下のみられる症例は希である。そして、その機能低下もほとんどの症例で発症後数日でingesting functionもviabilityも共に正常化するが、本症例ではviabilityは正常化に4カ月を要し、ingesting functionは5カ月を経た現在も80%前後と低値が持続している。このように常在するingesting functionの低下は前述の糖尿病や、小児重症反復感染症のように肺炎の遷延化の大きな要因と考えられるのであるが、他の肺炎患者と異なつてみられる本症例の好中球機能低下持続の因果関係が問題となる。本患者は少量ながら長期間シンナーを吸つていたことと、極少量ではあるが発症の直前に塩素ガスを吸つたことなどにより発病前に好中球の機能低下を招いた可能性は考えられるが、しかし、好中球のturn over timeが短いことを考慮すれば、数カ月も持続する機能低下の要因とは考えがたい。また、発病以前より低下していた可能性も考えられる。この場合は、糖尿病等の代謝異常や癌の存在、あるいは先天性異常の存在等が考えられるが、我々の調べ得た範囲では癌の所見はなく、耐糖能も正常で、尿中porphobilinogenは陰性であつた。また、好中球の先天異常であるPelger異常や、Chediak-Higashi異常等の形態上の異常も認められなかつた。また、くり返し行なつた検索にもかかわらず、起炎菌の決定ができなかつたことから、未知の病原菌か物質により好中球の機能低下を招いたのではなからうかと推測される。したがつて、この患者の持続的な機能低下の原因に関しては、今まで感染をくり返した既往のないこともふまえて、今後の長期間のfollow upの結果を待たねばならないと思われる。

一般に易感染性の原因としては補体系を含む免疫能の低下があげられ、数多くの報告^{14)~17)}に接するものであり、従つて本症例のように逆に免疫能の異常亢進のみられた、paradoxicalな現象のみられた例は一見極めて特異な症例と思われるので

あるが、好中球の機能検査により著明な機能低下が発見されたことにより理解され得るものである。すなわち、好中球の機能低下により重篤な感染を招き、その好中球の低下を免疫能によつて補なおうとする生体のhomeostasisが作用したと考えられる。また、いずれにしても本症例は疾病の経過とともに治療により症状も徐々にではあるが快方に向かい、それとともに異常亢進を示していた免疫能も正常化し始めたことより、homeostasisで亢進した免疫能が、細菌の抑制に貢献したであろうことが推測される。

本症例にみられたhomeostasisより考えて一般に生体の易感染の原因の究明の手段を数少ない免疫検査でもつて行ない、その原因を判断することは危険であり、易感染の原因の究明にはできるだけ多くの検索を行ない、さらに免疫能以外の好中球機能の検査も同時に行なう必要がある。また、種々の免疫能、好中球の検査を行なつても、さらになお血清因子などの要因も関与することが推測され、本症例にみられた生体の反応の複雑さ等と考え合わせると、易感染性の原因の究明にもネットワーク的観察の必要性を痛感するものである。

IV. 結 語

日常みられる細菌性肺炎として広域抗菌剤を使用したにもかかわらず、改善のみられなかつた肺炎症例を経験した。この症例のimmunobeadsを使用した好中球機能検査では、初期に好中球のviabilityの著明な低下がみられた。ingesting functionは持続的に低下していた。一方、DNFBテスト、PHAによるblastogenesis、血清補体価等は著明な亢進がみられていた。これは好中球機能の低下を免疫能の亢進で補なおうとする生体のhomeostasisとして理解される。易感染を示す症例は一般的な免疫能の検査だけでなく、好中球機能検査も併用し、総合的に判断してゆく必要があると思われる。

文 献

- 1) 丹羽鞆貞, 他: Immunobeads を使用した新しい好中球の機能検査法. 日本免疫学会, 金沢, 免疫実験操作法 8: 2575, 1979.

- 2) 丹羽 毅負, 他: immunobeads を使用した好中球の貪食能検査法. 医学のあゆみ 111: 626, 1979.
- 3) Niwa Y and T Kanoh: Immunological behaviour following rubella infection. Clin Exp Immunol 37: 470, 1979.
- 4) Mayer MM: Complement and complement fixation. Experimental immunochemistry. EA Kabat & MM Mayer, Eds. 22nd edit.: 130, CC Thomas Pub, Springfield, III, 1961.
- 5) Chao W and Yokoyama MM: Determination of B lymphocyte population using antibody-coated polyacrylamide beads. Clin Chimica Acta 78: 79, 1977.
- 6) Wybran J and Fudenberg HH: Thymus derived rosette forming cells in various human diseases states: cancer, lymphonode, bacterial and viral infections and other diseases. J clin Invest 52: 1026, 1973.
- 7) Park BH, et al: Infection and nitroblue tetrazolium reduction by neutrophils. A diagnostic aid. Lancet 2: 532, 1968.
- 8) Feigin RD, et al: Nitroblue tetrazolium dye test as an aid in the differential diagnosis of febrile disorders. J Pediatrics 78: 230, 1971.
- 9) Anderson T, et al: The nitroblue tetrazolium (NBT) dye test in determining fever source in lymphoma. Cancer 34: 705, 1974.
- 10) Jedrzejczak WW, et al: Evaluation of the usefulness of nitroblue tetrazolium reduction test (NBT test) for detection of bacterial infection in cancer patients. Neoplasma 22: 323, 1975.
- 11) Tan CV, et al: Nitroblue tetrazolium dye reduction. NY State J Med 73: 952, 1973.
- 12) Haim N, et al: Spontaneous and stimulated nitroblue tetrazolium tests of leukocytes from patients with solid malignant tumors. AJCP 68: 570, 1977.
- 13) 丹羽 毅負, 加納 正: 自己免疫疾患における免疫不全症. 最新医学 26: 591, 1971.
- 14) Niwa Y and Kanoh T: Immune deficiency states and immune unbalance in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. Clin Immunol Immunopatho 12: 289, 1979.
- 15) Andrianakos AA, et al: Cell-mediated immunity in systemic lupus erythematosus. Clin Exp 30: 89, 1977.
- 16) Nishioka K, et al: The complement system in tumor Immunity: significance of elevated levels of complement in tumor bearing hosts. Ann New York Acad Science 276: 303, 1976.
- 17) Miller ME and Nilsson, UR: A familial deficiency of the phagocytosis-enhancing activity of serum related to a dysfunction of the fifth component of complement (C5) New Engl J Med 282: 354, 1970.