臨床 Mature B cellの欠損とsuppressor T cell機能の

亢進が確認されたcommon variable immunodeficiencyの1例

新潟大学医学部第三内科

高木 均◇ 石原 清 吉田俊明 桑原一朗 市田文弘

概要 繰り返す肺炎を主訴に入院し、精査の結果common variable immunodeficiencyと診断した17才、男性症例を報告した。血中免疫グロブリンはIgG 152, IgA 30, IgM 8, IgD 21各mg/dl, IgE 50IUとIgD, E以外著減し、B-cell marker陽性細胞はLeu12, B1, B2=0%と欠損していた。一方、T cell markerであるOKT11, Leu4は、それぞれ89.2%, 91%と保たれT4/T8=0.62と低下していた。ELISAによる微量免疫グロブリン定量と、³H-thymidine uptakeを用いて測定したsuppressor T cell機能はT-B間、T-T間共に亢進しNK活性は低下、T-cell mitogenに対する反応はむしろ高値を示した。免疫グロブリン補充療法により易感染性は消失し現在も経過観察中である。
〔日内会誌 76:563~569, 1987〕

はじめに

原発性免疫不全症候群は、厚生省指定の難治性疾患の一つであり、昭和58年度までに637例が登録されている¹⁾。本症候群の中でもB cellの欠損に基づくcommon variable immunodeficiency (CVID)は免疫グロブリンの補充療法が奏効することから早期診断と早期治療が臨床上重要である。一方、本疾患の免疫動態を探索することは病因解明のみならずB cell maturationおよびそれに及ぼすT-cellの影響等の研究の上にも重要な示唆を与える。今回我々は、17才のCVIDを経験し、その病因と治療について若干の知見を得たので報告する。

症 例

患者： SI, 17才, 男, 高校生。

主訴： 発熱, 易感染性。

家族歴： 父； 糖尿病。姉； 甲状腺機能亢進症。弟； 鉄欠乏性貧血, 他免疫不全を思わせるものなし。

既往歴： 昭和42年, 正常満期産で誕生。昭和

43年, 流行性耳下腺炎, 麻疹に罹患したがいずれも難治性であった。続いて昭和45年, 急性腎炎, 昭和46年, リウマチ熱, 昭和47年, 水痘に罹患しいずれも高熱が続き経過は遷延した。49年, 肺炎, 左腓骨骨髓炎, 中耳炎, 同50年, 異型性肺炎, 同56年, 肺炎に罹患し, この時初めて低ガンマグロブリン血症を指摘された。昭和57年, 全身性の溶連菌性湿疹に罹患した。

現病歴： 昭和59年1月31日39℃の発熱, 咳嗽あり, 近医受診し投薬を受け一時的に下熱した。2月7日, 再度発熱, 他院で胸部X線検査の結果肺炎と診断され同月10日改善傾向がないため当科入院となった。

入院時現症： 身長167.4cm, 体重48kg (-21%), 脈拍72/分, 整。血圧140/40mmHg。全身のリンパ節腫大無し。浮腫無し。眼球結膜, 黄疸無し。眼瞼結膜に軽度の貧血あり。口蓋扁桃, 腫大, 萎縮なし。胸部； 胸骨左縁に軽度の骨隆起あり。心肺に異常なし。腹部； 肝, 脾を触れず, 他異常なし。神経学的な異常所見も認められない。

〔昭和59年6月9日, 第74回信越地方会推薦〕

A case of a common variable immunodeficiency with defect of mature B cell and enhanced suppressor T cell function

Hitoshi TAKAGI, Kiyoshi ISHIHARA, Toshiaki YOSHIDA, Ichirou KUWABARA and Fumihiko ICHIDA,

The Third Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata

表1. 入院時検査所見(1)

Hematological data		Biochemical data	
RBC	560×10 ⁶ /mm ³	GOT	10 IU/l
Hb	9.5 g/dl	GPT	8 IU/l
Ht	32.2 %	LDH	270 IU/l
Plt.	59.3×10 ⁴ /mm ³	Alp	343 IU/l
WBC	7000/mm ³	γ-GTP	17 IU/l
St.	3 %	LAP	71 IU/l
Seg.	37 %	T.Bil	0.6 mg/dl
Eos.	2 %	D.Bil	0.1 mg/dl
Lymph.	56 %	Ch-E	8700 IU/l
MONO.	3 %	TTT	0.3 U
Serum Fe	29 μg/dl	ZTT	0.6 U
UIBC	407.6 μg/dl	T-P	6.3 g/dl
ESR	11mm 1時間	Alb.	4.34 g/dl
	27mm 2時間	α ₁ -gl	0.25 g/dl
Urinalysis		α ₂ -gl	0.77 g/dl
Protein	(-)	β-gl	0.81 g/dl
Suger	(-)	γ-gl	0.21 g/dl
Blood	(-)	A/G	1.53
Sediment	n.p.	BUN	8 mg/dl
FECES	n.p.	Creat.	0.8 mg/dl

表2. 入院時検査所見(2)

Serological data		Complement	
CRP	2(+)	CH50	47.1 U/ml
RA	(-)	C3	70.2 mg/dl
ASK	40×>	C4	20.2 mg/dl
HBsAg	(-)	Sputum culture	
Antibody to		Hemophilus influenzae	
Mycoplasma	4×>	3(+)	
Rubella	4×>	Blood group	
Cytomegalo	4×>	Agglutininogen=A	
Measles	4×>	Agglutinin	
EB. EBNA	40×>	anti-A=(-)	
HBsAg	(-)	anti-B=(-)	
Serum immunoglobulin		Bone marrow	
IgG	152 mg/dl	Cell count 21×10 ⁴	
IgA	30 mg/dl	Megakaryo. 31.2	
IgM	8 mg/dl	M/E ratio 3.22	
IgD	21 mg/dl	Plasma cell (-)	
IgE	50 IU/ml	Atypical cell (-)	

入院時検査所見(表1, 2): 赤血球は小球性, 低色素性であり, 血清鉄の低値, 不飽和鉄結合能の上昇から鉄欠乏性貧血のパターンを示した. 検尿, 検便には異常なく, 一般肝機能検査は正常であったがγ-グロブリンは0.21g/dlと低値を示した. BUN, クレアチニン, 脂質にも異常はなかった. 表2に示すように, CRPは2+であったがRA, ASLOはいずれも陰性であった. 調べ得た範囲の

表3. 細胞性免疫検査

in vivo		Surface Marker	
Skin reaction		T cell	
PPD	0.05μg ; 0×0/8×9mm	E rosette	78.0%
	0.5μg ; 7×9/20×15mm	OKT11	89.2%
PHA	5.0μg ; 10×11/41×25mm	Leu4	91.6%
in vitro		OKT4	31.6%
Blastogenesis		OKT8	51.2%
PHA	17931.9 Δcpm	B cell	
Con-A	4995.7 Δcpm	EAC rosette	13.0%
PWM	6987.1 Δcpm	sIg	13.0%
normal range:		Leu10	2.3%
PHA:	11700~24700	Leu12	0%
Con-A:	2200~11782	B1	0%
PWM:	3500~ 6450	B2	0%
	unit = cpm	HLA-DR	17.8%
NK activity	10%	Leu7	24.4%

すべてのウイルス抗体価は陰性であり, 血液型検査ではA型であったが, 血清中の抗型物質抗体は抗A, 抗B共に陰性であった. 血清免疫グロブリン値はIgG 152mg/dl, IgA 30mg/dl, IgM 8mg/dlと polyclonalに減少していたがIgDは21mg/dlとやや上昇し, IgEも50IUと正常値を示した. 補体系は, CH50=47.1U/ml, C₃ 70.2, C₄ 20.2mg/dlといずれも正常域であった. 骨髄像は軽度のerythroblastosisを示すのみで他に著変を認めなかった. 喀痰からはInfluenza桿菌が検出され肺炎の起炎菌と考えた.

細胞性免疫検査(表3): PPDおよびPHAに対する皮内反応は, 前者では疑陽性であったが, 確診用では陽性となり後者でも正常の反応を示した. 各種mitogen添加時のblastogenesisはPHA, Con-A, PWMいずれも正常範囲であったが, NK活性は10%と低下していた. 末梢血単核球のsubpopulationについては, Spectrum IIIを用いて主として各種単クローン抗体との反応を検索した. その結果E rosette形成細胞, およびPan-T cell マーカーであるOKT11, Leu4陽性細胞は, いずれも正常ないしはやや高値を示しその内訳では, T4 (inducer/helper) の相対的減少とT8 (cytotoxic/suppressor) の増加を認め, またEAC rosette形成細胞および表面免疫グロブリン(sIg) 陽性細胞

は共に13.0%と正常域にあったが、Leu10の2.3%を除くとLeu12, B1, B2などのB cell specificなマーカーを有する細胞はまったく検出されなかった。この解離はEACおよびsIgが、それぞれC₃ receptorおよびFc receptorを介して一部のmonocyteと結合することに基づくものと考えられ、少なくともmature B cellは末梢血中には存在しないものと考えた。HLA-DR陽性細胞は17.8%であったが、同様にmonocyteと一部のT cellを検出しているものと考えた。Leu7陽性細胞数

(24.4%)とNK活性(10%)との間には解離がみられたが、これはLeu7がNK cell単一subsetのマーカーではない²⁾ことも一因と考えられた。

末梢血リンパ球の免疫グロブリン産生能(図1): PWM各種濃度で刺激した際のリンパ球 1.5×10^5 個当たりのIgG, およびIgM産生量をenzyme linked immunosorbent assay (ELISA)によって測定した。健康人対照では、IgG, IgM共にPWM $2 \mu\text{g/ml}$ で、刺激した時に最高値を示すが、本患者ではPWMをより高濃度にした時若干のIgG産生をみるにすぎず、IgMはいずれの条件下においてもELISAの検出感度以下であった。次にこのようなB cellの免疫グロブリン産生の異常に、T cell側の因子も関与するか否かを知るために、患者のT cellが健常者のB-cellの免疫グロブリン産生におよぼす影響を検討した。すなわち健康正常人の末梢血リンパ球にE rosette法で分離した患者T cellを混合して7日間培養し、上清中に産生された免疫グロブリンを定量した。なお、健常者および高 γ グロブリン血症を示したSjögren症候群患者のT cellに対しても同様の検討を行ない比較した(図2)。その結果健常者の末梢血リンパ球 1×10^5 個に対しT cellを、0, $1/2$, 1, 2×10^5 と増加させた時、それに伴いSjögren症候群患者と健常者においてはIgG, IgM産生量は共に増加

図1. 1.5×10^5 個の末梢血リンパ球が産生する免疫グロブリン量 (μd =undetectable)

図2. 正常人の末梢リンパ球の免疫グロブリン産生能に対する本患者, Sjögren症候群患者, 他の健康正常人T cellの及ぼす影響。

図3. Con-A誘導サプレッサー活性の測定法

した。しかし本患者では、その比率を1 : 2とした時に、免疫グロブリン産生量はIgG, IgM共に著明に抑制され、suppressiveな効果が強く発現した。

Con-A induced suppressor T cell activity (図3) : 末梢血リンパ球をCon-Aと共に3日間培養し、α-methyl-mannoside, mitomycin Cで処理し、viable cellをcountしCon-A induced suppres-

sorとした。これを健康人末梢血リンパ球と混合培養(mixed lymphocyte reaction=MLR)してPHA存在下では3日間、非存在下(単なるMLR)では5日間培養して、いずれも³H-thymidineの取込みを測定し、Con-A無添加のリンパ球についても同様の操作を行ない図3, A, Bに示した式により%suppressionとして算出した。さらにPWMを添加して7日間培養した系についても同様に行な

図4. Con-A誘導サプレッサー活性

図5. 入院後臨床経過

い、培養上清中のIgGとIgMをELISAで測定し図3Cの式により%suppressionを算定した。その結果(図4), PHA刺激に対しては58.3%, MLRでは85.1%, IgG産生に対しては83.1%, IgM産生に対しては70.9%といずれも高値を示した。すなわち、PHA, MLRによるT cellのproliferationに対しても、またPWM刺激によるB cellの免疫グロブリン産生に対しても、患者のCon-Aによって誘導されたsuppressor活性が亢進していることが示された。

入院後の経過(図5): 昭和59年2月16日入院後、抗生物質の投与により下熱し、胸部X線所見上、左下葉に認めた肺炎陰影は、約2週間で消失した。入院第28病日、再度発熱し、胸部X線像にて右中肺野に新たな肺炎様陰影が出現したため抗生物質と共に静注用γグロブリン製剤を10g点滴静注した。血中のIgGは図のように、投与前値176 mg/dlから翌日496mg/dlに上昇し、速やかに下熱し、肺炎陰影も消失した。以後毎月1回の同薬の点滴静注により血中IgGは200mg/dl以上に保たれ肺炎の再発はなかった。

考 案

本例は血中γ-グロブリン値の低下と、B-cellの欠損、さらに家族歴のないことからCVIDと診断した。WHOの分類³⁾⁴⁾においても本邦の分類⁵⁾としても、CVIDの位置づけは、原因が様々なこと、Bruton typeやDiGeorge syndromeの様に遺伝歴に乏しく、青年期以降に発見される例が多いことから、多様な病態を含んだ疾患群として包括されている。WHOのCVID研究グループによれば⁴⁾CVIDは、1) B cell defect, 2) T cell disorder, 3) B or T cellに対するautoantibodyによる異常の3群に大別されているが、しばしばoverlapする症例も見られるという。本症例に見られたLeu12, B1, B2などのB cellマーカーの陽性細胞がまったく欠損していたこと、およびsuppressor T cellの機能亢進から、1) および2) に相当するものと考えた。surface Ig陽性細胞、EAC rosette形成細胞、HLA-DR陽性細胞の存在と抗B cell抗体を用いての成績との間には解離をみたが、前者にはmonocyte, 未熟B-cell, 一部の活性化T cellが含まれることからmature B cellは欠損した状態と考えた方が妥当と思われた。B cellの欠陥についてはB cellが存在しているにも拘らず、免疫グロブリンを分泌する形質細胞まで分化し得ないことや、B cell自身の成熟が障害されていることなどが推定されるほか、T-B interactionに異常のあるものも報告されている⁵⁾。in vitroのIg産生についてはplaque forming cell (PFC) assay⁶⁾や、RIA法⁷⁾の報告がみられるが、近藤ら⁸⁾はCVID 4例についてPFC

assayで検討し、自己T細胞と自己B細胞の組み合わせではIgG, A, Mともほとんど検出不可能であったことを報告している。本症例においては、wholeのリンパ球にPWMを各種の濃度で添加した際の免疫グロブリン産生能を検討したが、やはりIgG, IgMはともに極めて低値であった。CVIDにおけるT cellの関与については特にsuppressor T cellの機能異常⁹⁾、T4/T8の低下¹⁰⁾などが報告されているが、本例においても健常者の末梢血リンパ球に対して、加えるT cellの数を2倍にすることにより免疫グロブリン産生はIgG, IgM共に著明に抑制された。一般に免疫グロブリン産生の最適条件はT:B=1:1とされている。我々の結果では、正常人においてT cellを2倍加えた系でも免疫グロブリン産生がやや亢まっており、少なくとも抑制はされないことがわかったことになる。本患者のT cellが正常人、Sjögren症候群患者に比しhelper機能よりsuppressor機能が優位になった状態と考えられ、spontaneousにsuppressor T cellの活性が亢まっている可能性が示された。suppressorについての最近の知見ではOKT4陽性細胞が単一の機能集団ではなく、B cellのIg産生を促進する本来のhelperとsuppressorをinduceする亜種にわけられるとされ¹¹⁾、またLeu3陽性細胞についてもB cellのIg産生に対してPWMの有無によりhelper作用を示したり、suppressor作用を示したりすることが観察され¹²⁾、一口にsuppressorとは言っても免疫系における抑制反応は複雑な経路を辿って行なわれていることが示唆された。Con-Aによりsuppressor T cellが誘導されることは従来よりいくつかの報告があり、Con-Aでpreincubationしたリンパ球にsuppressor T cellが多く、それはある特異的なT cell fractionにのみ見られT cellのみならずB cellも抑制し¹³⁾、suppressor factorも分泌されている¹⁴⁾という。Con-Aで刺激した本患者のリンパ球はPHA response, MLR, IgG, IgM産生のいずれも著明に抑制したことから、mitogen, non-T cellに対するT cell responseのみならず、T-B interactionによるIg産生に対しても患者のsuppressor機能が亢進

を示したことになる。本疾患におけるT cellの異常については他に、T4が刺激されてもIaを表出しないという報告¹⁵⁾や、B cell growth factor産生低下などの関与も報告されている⁵⁾。

本例は静注用免疫グロブリン製剤の定期的投与により、現在も通常の生活を送っている。血中IgGを200mg/dl以上に保つべく¹⁶⁾体重当たり200mg/kgの乾燥スルホ化人免疫グロブリンを1カ月に一度補充しているが、現在のところ特に副作用もみず、約2週間で血中濃度は半減するが1カ月後も200mg/dl以上に保持されている。長期連用による副作用については報告されていないが、肝炎の発症¹⁷⁾等も含めて厳重な管理が必要である。また、自己免疫性疾患¹⁾や、悪性腫瘍の合併¹⁸⁾が少なからずみられることから、これらの点に注意して現在厳重な管理のもとで経過を観察している。

結 語

繰り返す肺炎から発見された17才、男性のcommon variable immunodeficiencyの1例について、リンパ球のsurface marker、免疫グロブリン産生能、suppressor機能についてそれぞれmonoclonal抗体、ELISA、³H-thymidine uptakeを用いて検討した。その結果、本例はmatureなB cellが欠損しかつT4/T8の低下、suppressor T cellの機能亢進も伴っており、B cellのmature disorderにsuppressor T cellの機能亢進が合併したものと考えた。また、T cell mitogenに対する反応、皮内反応などの一般T cell機能は正常に保持されていた。治療については静注用免疫グロブリンの補充療法が有効であった。

文 献

- 1) 早川 浩：本邦における原発性免疫不全症候群の現況。臨床科学 19: 1429, 1983.
- 2) Fox RI, et al: Salivary gland lymphocytes in primary Sjögren syndrome lack lymphocyte subsets defined by Leu 7 and leu 11 antigens. J Immunol 135: 207, 1985.
- 3) Lyf W, et al: Evaluation of human B lymphocytes differentiation using pokeweed mitogen (PWM) stimulation: In vitro studies in various antibody deficiency syndromes. Proceedings of the Seventh Leukocytes Culture

- Conference. F Dagiulland ed, Academic Press. New York, 1973, p485.
- 4) Report Prepared for the WHO by a Scientific Group on Immunodeficiency: Primary immunodeficiency diseases. Clin Immunol Immunopathol 28: 450, 1983.
 - 5) 小林 登, 他: 原発性免疫不全症候群の全国調査登録. 厚生省特定疾患「免疫不全症候群」の成因, 治療および予防に関する調査報告班 (班長 小林登), 昭和56年度報告書, 1982.
 - 6) 矢田純一: 免疫不全症の背景に存在する免疫異常. 医学のあゆみ 126: 565, 1983.
 - 7) Fauci AS, et al: Activation of human lymphocytes. 1. Direct plaque forming cell assay for the measurement of polyclonal activation and antigenic stimulation of human B cell. J Exp Med 114: 674, 1976.
 - 8) Brenner MK, et al: T cell help in human in vitro antibody producing systems role of inhibitory T cells in masking allogeneic help. Cell Immunol 57: 280, 1981.
 - 9) 近藤直実, 他: 無(低)ガンマグロブリン血症児のPokeweed mitogen誘導免疫グロブリン産生におけるT細胞およびB細胞機能. 日臨免誌 5: 268, 1982.
 - 10) Waldmann TA, et al: Role of suppressor T cell in pathogenesis of common variable hypogammaglobulinemia. Lancet 2: 609, 1974.
 - 11) Morimoto C, et al: The isolation and characterization of the human suppressor inducer T cell subset. J Immunol 134: 1508, 1986.
 - 12) Kotani H, et al: An autoreactive T cell clone that can be activated to provide both helper and suppressor function. J Immunol 136: 1951, 1986.
 - 13) Sakane T, et al: Human suppressor T cell induced by Concanavalin A: Suppressor T cells belong to distinctive T cell subclasses. J Immunol 119: 1169, 1977.
 - 14) Tadakuma T, et al: Mode of action of a soluble immune response suppressor (SIRS) produced by Concanavalin A—Activated spleen cells. J Immunol 120: 481, 1978.
 - 15) Reinherz EL, et al: Immunodeficiency associated with loss of T4 inducer T cell function. New Engl J Med 304: 811, 1981.
 - 16) Kobayashi N, et al: Clinical trial of sulfonated immunoglobulin preparation for intravenous administration. Eur J Pediatr 136: 159, 1981.
 - 17) Lane RS: Non A Non B hepatitis from intravenous immunoglobulin. Lancet 2: 974, 1983.
 - 18) Hermans PE, et al: Idiopathic late onset immunoglobulin deficiency. Amer J Med 61: 221, 1975.