教 育 講 演

内科学の進歩 内科疾患における免疫異常*

産業医科大学 鈴木秀郎

1. はじめに

内科疾患にみられる免疫異常は、その病因に従い①感染免疫、②アレルギー、③自己免疫、④免疫グロブリンの異常産生（多発性骨髄腫および類縁疾患）、⑤免疫不全の五つに分類することができるが、このうち病因として最も興味深く、また重要なものは自己免疫である。

自己免疫が主な病因をなしている疾患を自己免疫疾患というが、これはさらに二つまたはそれ以上の器官系が障害をうける全身性自己免疫疾患と、一つの臓器が障害をうける臓器特異性自己免疫疾患の二つに大別することができる。本講演では前者の代表として全身性エリテマトーデス（以下SLE）、後者の代表として自己免疫性甲状腺疾患を選び、両疾患にみられる免疫異常を比較するとともに、現在知られている自己免疫の成立機序につきわれわれの成績を交えて述べてみたい。

2. 全身性エリテマトーデス（SLE）の臨床

SLEは多器官性の炎症性疾患で、抗核抗体を中心とする多彩な自己抗体の産生を特徴とする。好発臓器は関節、皮膚、腎、造血臓器、神経系、漿膜、肺などで、そのため臨床症状、検査所見は極めて多彩となるが、決め手となる所見に乏しいため、従来各種診断基準が工夫されており、とくに1971年に初めて発表され、1981年に改訂されたARAの診断基準が臨床的に広く用いられていることは大方のよく知るところである¹⁾²⁾。

1981年の改訂診断基準にみられる自験例(41例)の出現頻度のうち、臨床症状で最も多いものは関節炎（100%）、次いで発疹（頬部発疹31.7%、円板状発疹29.2%）、腎障害（53.6%）が多くみられる。しかし光線過敏症（21.9%）、漿膜炎（19.4%）、神経障害（21.9%）のように頻度はそれ程高くないが、重要なものも認められる。

検査所見では抗DNA抗体（86.0%）、抗核抗体（85.7%）陽性の頻度が最も高く、次いでリンパ球減少（67.1%）、白血球減少（41.1%）であるが、梅毒反応偽陽性（12.5%）のように頻度は低いが、重要なものもある。

3. 自己免疫性甲状腺疾患の臨床

自己免疫を主な病因とする甲状腺疾患を自己免疫性甲状腺疾患といい、代表的なものとしてBasedow病および橋本病がある。

Basedow病はTSHレセプターに対する自己抗体が病因とされており、眼球突出、び慢性甲状腺腫、頻脈を3主徴とし、著明な甲状腺腫を示す。橋本病はサイログロブリン、ミクロソームに対する組織障害性の自己抗体を病因とし、中年女性に好発する疾患で、甲状腺腫の他殆ど症状を示さないが、組織障害が進めば機能低下を来す。

臨床症状は、Basedow病、橋本病とも甲状腺腫が主で（それぞれ95.0、83.7%）、その他はBasedow病では体重減少（60.9%）、動悸（57.6%）、振戦（44.0%）等の機能亢進症状、橋本病では全身倦怠（24.4%）、眼瞼浮腫（15.7%）、

*本講演は1987年4月3日、東京都港区芝公園3-3-1、東京プリンスホテルにて行なわれた。
Educational lecture on immune disorder in internal medicine.
Hidero, SUZUKI, Vice President of University of Occupational and Environmental Health (UOEH),
Director of UOEH Hospital

寒さに敏感(9.9%)等の機能低下症状である。

検査所見中血液像では白血球、リンパ球、単球の減少が、それぞれBasedow病で12.8, 30.1, 20.4%, 橋本病で14.7, 31.2, 49.2%にみられ、これはSLEの頻度の1/4~1/2であるが、橋本病の単球減少のはSLEのそれ(47.3%)に匹敵する。

血沈促進, CRP陽性, 免疫複合物高値等の炎症所見はそれぞれBasedow病で25.0, 7.1, 22.9%, 橋本病で67.4, 10.7, 20.5%で, SLEに比しいずれも軽度であるが、橋本病の血沈促進はSLEのそれ(82.1%)に近く、免疫複合物はSLE(62.0%)の1/3程度である。

甲状腺自己抗体のうち抗サイログロブリン抗体, 抗ミクロソーム抗体は、それぞれBasedow病で38.5, 81.6%, 橋本病で43.2, 78.1%が陽性を示すが、SLEでも31.6, 41.2%とかなりの陽性率を認める。抗レセプター抗体は橋本病の16.3%に比し、Basedow病は82.7%と断然高い³⁾。

以上のように臓器特異性自己免疫疾患では、主として臓器に関連ある症状のみが認められるが、検査所見では、SLEより弱いながらもかなり共通した所見を認める点が注目される。

4. 全身性エリテマトーデスの病因

1) 一般的事項

SLEの病因は現在もなお不明であるが、多因子性、多遺伝子性、すなわち遺伝的素因に環境等の外因が加わって免疫異常を来すという説が現在最も有力である。

外因としては、ヒドララジン、プロカインアミド、 α -ベニシラミン等の薬物(薬物誘起性ループス)が有名であるが⁴⁾、NZB/WF₁, BXSBのようにSLEのモデル動物でウイルスおよびそれに対する抗体が高率に認められるところから、ウイルス感染が最近重視されている⁵⁾。

内因としては、ホルモン特に性ホルモンが重要で、少なくともNZB/WF₁マウスでは雌が雄より高率に発症しかつ重篤であること、雄の去勢で腎炎が重症化し、雌のアンドロジェン投与で腎炎が軽快するなど、性ホルモンはSLEの発症、進展に大きな影響を及ぼすものと考えられる⁶⁾。

2) 抗核抗体

SLEの免疫異常の中心をなすものは抗核抗体で、対応する核抗原はDNA, ヒストン, RNA, フォスフォリビドなどである。この内フォスフォリビドに対する抗体は梅毒反応偽陽性因子、抗凝固因子として知られている。

以上のようにSLEの抗核抗体は核の構成成分と広く反応することで知られているが、この抗体の多様性が多クローン性B細胞活性化により抗核抗体が産生されるとする最大の根拠となっている¹⁰⁾。

しかし、このような多様性は多数例のSLEの検査で認められる現象で、個々の例、特に抗核抗体が高値を示す例についてみると、その抗体は限られた特異性しか示さない。

SLE患者で現在広く分布しているといわれる抗核抗体は、RIAで認められる抗DNA抗体(50%)⁷⁾、immunoblot法で認められる抗ヒストン抗体(50%)⁸⁾、とくに³²p標識Hela細胞抽出物による精細な抗原分析ではある種のリボ核蛋白に対する抗体が高率(100%)に認められる⁹⁾。従って現在SLEで最も重要な核抗原は、ヒストンコアをとりまくDNAよりなるnucleosome、リボ核蛋白の1種U₁sn RNPおよびRo sc RNPということになる⁹⁾。

3) 抗核抗体の産生機序

DNAを初めて各種核成分はかなり抗原性の低い物質で、このような物質に対する抗体産生機序については①多クローン性B細胞活性化、②免疫調節機能の異常、③特殊抗原刺激が考えられ、特に③の特殊抗原については抗核抗体との免疫複合物に含まれるもので、核成分と一部交叉反応を有する物質が想定されている¹¹⁾。

関与する免疫系細胞の異常としては①B細胞の機能亢進、②ヘルパーT細胞の機能亢進、③サブレッサーT細胞の機能異常、④マクロファージの機能異常が考えられる¹¹⁾。

① B細胞の機能亢進： われわれの成績では、SLE患者の末梢血B細胞はin vivoで既に活性化されており、spontaneousなDNA合成、抗体産生の

亢進を認めるが、これにB細胞のマイトジェンであるSACを加えると、正常のB細胞ではDNA合成、抗体産生ともに増加するのにSLEではそれがみられず、これは反応すべきresting cellが少ないためと考えられる¹²⁾。

② ヘルパーT細胞の機能亢進： われわれの成績ではSLE患者B細胞に患者単球を加えてもspontaneousな抗体産生に殆ど変化はないが、患者T細胞を加えると抗体産生は著しく増大する。これに対し患者B細胞に正常人T細胞を加えると抗体産生はむしろ抑制され、このことはSLEのヘルパーT細胞の機能が亢進しているか、少なくとも機能に異常があることを示すものと考えら

図1. サプレッサーT細胞誘導における単球の補助機能

① monocyteのinterleukin 1産生能

② HLA-DR抗原陽性monocyteのヒストグラム

③ HLA-DR抗原陽性monocyteの割合

④ monocyteとHLA-DR抗原陽性monocyteの細胞数

図2. 活動性SLEにおける単球IL-1産生とHLA-DR抗原陽性単球

れる¹⁴⁾。

③ サプレッサーT細胞の機能異常： われわれの成績では、B細胞の増殖を刺激する因子BCGFおよび分化を刺激するBCDFの産生は、正常に比しSLEのT細胞でやや増加しているが、Con-A誘導によるサプレッサー活性は著しく低下しており、このことからSLEのサプレッサーT細胞の機能は著明に低下しているものと考えられる。このようなサプレッサーT細胞活性の低下は、サプレッサーT細胞に強く障害性に働く抗サプレッサーT細胞抗体によるものと考えられる¹³⁾。

④ 単球の機能異常： 以上のようにSLEのリンパ球については多くの報告があり、とくにB細胞の機能亢進とサプレッサーT細胞の機能低下が強調されているが、免疫反応の誘導に不可欠とされているマクロファージの機能については従来あまり報告がない。

われわれの成績によれば、Con-Aで誘導されるサプレッサーT細胞は単独では殆ど活性が誘導されないが、これに正常人の単球を加えると、加えた細胞数に依存して活性が誘導される。このような機能を単球の補助機能といい、非活動性SLEの単球でも同様に認められるが、活動性SLEの単球では著明な低下が認められる(図1)¹⁵⁾。

この補助機能は単球の産生するインターロイキン1(以下IL-1)と単球細胞膜表面のHLA-DR抗原(以下DR抗原)が関与しているといわれているが、われわれの成績によれば活動性SLEの単球のIL-1産生は著明に低下しており(図2-①)、また活動性SLEの末梢血ではfluorocytometryによる分析でDR抗原量の少ない単球の増加が目立ち(図2-②)、実際に数を測定してみても単球数、DR抗原陽性単球数ともに低下しており(図2-④)、単球に対するDR抗原陽性単球の割合も低下を認める(図2-③)。DR抗原陽性単球数は、抗DNA抗体価とは正の相関、CH₅₀とは負の相関、免疫複合体とは負の相関を示し、SLEの疾病活動性に深い関係があると考えられる。実際に症例について経過をおってみても治療が奏功し、抗DNA抗体価、免疫複合物が低下し、CH₅₀が上昇するとともに、DR陽

② Sephacryl S-300 gel chromatography による分画

図3. 単球に対する活動性SLE患者血清の cytotoxicity

性単球の割合の増加がみられる¹⁶⁾。

4) 抗単球抗体

われわれの成績では、SLE患者血清を補体とともに単球に加えると著明なcytotoxicityを示し、このtoxicityは血清の希釈とともに低下する(図3-①)。血清をgel chromatographyで分画すると、toxicityは一部IgM、大部分はIgG分画にあり、抗体と考えられる(図-②)。さらに血清をT、Bリンパ球、顆粒球、単球、各種cell lineで吸収すると単球による吸収によってのみtoxicityが著明に低下し、この抗体は単球に特異的と考えられる¹⁷⁾。

この他われわれの成績では、活動性SLEの患者血清は、単球の貪食活性、IL-1産生、HLA-DR抗原の出現、正常単球の刺激活性をいずれも阻害し、このような作用は抗単球抗体によるものと考えら

れる。

抗単球抗体は正常人では認められず、活動性SLEでは14例中12例(86%)、非活動性SLEでは16例中7例(44%)に認められるが、SLEの特定の臨床症状との間に相関を認めない。ただ抗体価の高いものは血栓性静脈炎、難治性ネフローゼ、肺胞出血など重症例に多く、死亡例も3例に認められる。

以上のようにSLEではTおよびBリンパ球、単球の異常がみられるが、かかる異常は個々の例で異なり、SLEは必ずしも均一な疾患ではないと考えるものもある。SLEのモデル動物をみても遺伝形式、性比、細胞異常、血清学的異常、臨床所見はそれぞれ異なり、とくに胸腺摘除では一般に悪化するのにMRLのみはかえって発病が阻止されるのである⁵⁾。

5. 自己免疫性甲状腺疾患の病因

1) 一般的事項

病因についてはなお不明であるが、現在遺伝的に決定されたサプレッサーT細胞の臓器特異的欠陥によるとする説が有力である。最初にあらわれる変化は、甲状腺濾胞細胞の細胞膜におけるHLA-DR抗原の出現であるとする説は注目値するが、大方の認めるところとなっていない。外因としてSLE同様ウイルスが考えられている¹⁸⁾。

2) 抗TSHレセプター抗体 (TR-Ab)

Basedow病のTR-Abについては多くの報告があるが¹⁹⁾、われわれの成績ではSmithのキットでTR-Abを測定中、橋本病2例、Basedow病1例でTSH-bindingの%inhibitionが異常低値を示すことを認め、これが血中のb-TSH結合蛋白によることを明らかにするとともに、免疫電気泳動、radioautographyの組合せでこれがIgG型自己抗体であることを確認したが、このことからこの抗体がTSHレセプターに対する抗体の抗イディオ型自己抗体である可能性も考えられる²⁰⁾²¹⁾。

3) Ia^+ (DR抗原陽性) T細胞

末梢血の Ia^+ T細胞の比率は、正常に比しBasedow病、橋本病ともに高く、Basedow病では治療により低下する。この Ia^+ T細胞の比率は

図4. 自己免疫性甲状腺疾患 Ia^+ T細胞に対する甲状腺組織成分の刺激

Basedow病ではTSHレセプター刺激およびミクロソーム刺激で有意に増加する。これに対し橋本病ではレセプターによる刺激で増加せず、ミクロソーム刺激で増加する。このことから両疾患のT細胞は、甲状腺特異抗原により刺激されるが、Basedow病と橋本病では刺激抗原が異なるものと考えられる(図4)。なおBasedow病の Ia^+ T細胞の比率はTR-Abと正の相関を示す²²⁾。

4) 抗単球抗体

正常人単球に橋本病血清と補体を加えるとcytotoxicityを示し、これは血清希釈とともに低下する。血清を単球で吸収するとcytotoxicityは失われる。このようなcytotoxicityはBasedow病でも橋本病でも認められ、特に橋本病ではalloの単球よりautoの単球でtoxicityが強く、自己抗体と考えられる。Basedow病のtoxicityは抗ミクロソーム抗体と相関せず、TR-Abと相関し、治療によるTR-Abの低下、上昇とともにtoxicityも低下・上昇する²³⁾。

自己免疫性甲状腺疾患の抗単球抗体陽性率(22.0%)はSLE(66.3%)に比し低く、細胞障害活性(それぞれ18.9, 41.5%)、単球機能障害性(それぞれ $\pm$, $\pm$)も低い(表1)。

5) モデル動物

表1. SLEおよび自己免疫性甲状腺疾患における抗単球抗体

抗単球抗体	SLE	自己免疫性甲状腺疾患
出現頻度	66.3%	22.0%
細胞障害活性 (% cytotoxicity)	41.5±4.9	18.9±2.8
単球機能障害	++	±
臨床症状との相関	静脈炎、皮膚潰瘍 (重症SLE)	Basedow-TRAb

表2. 全身性および臓器特異性自己免疫疾患における抗単球抗体の意義

橋本病のモデル動物に高率に自然発生する甲状腺炎は、甲状腺抽出物の注射により作製した実験的甲状腺炎より橋本病に近く、特にトリのそれはブルザ摘除で甲状腺炎の発生が抑制されるところから、橋本病の免疫異常はB細胞の機能亢進が考えられる²⁴⁾。

Roseらはモデル動物の一つであるBUFラットにみられる遺伝的要因につき①サイログロブリンに対する反応が強いこと、②胸腺サプレッサー機能の低下、③甲状腺ヨード代謝異常をあげ、特に③臓器特異的自己免疫疾患の発症に重要な関連があると述べている²⁵⁾。

6. 抗単球抗体の意義 (表2)

以上のようにSLEおよび自己免疫性甲状腺疾患の発症と進展には抗単球抗体による単球の機能障害が重要な関連を有するものと考えられ、これにより一方ではIL-1産生の低下、DR抗原発現の低下により免疫調節機能の異常を来して永続的な自己抗体の産生が起こるとともに、他方では貪食能の低下により免疫複合体の処理能の低下を来し、両者相まって病変が持続増大すると考えられる。

文 献

- 1) Cohen AS, et al: Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Bull Rheum Dis 21: 643, 1971.
- 2) Tan EM, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 25: 1271, 1982.
- 3) 江藤澄哉, 他: 甲状腺疾患における自己抗体の存在とその測定. Med Practice 2: 496, 1985.
- 4) Lee SL, Chase PH: Drug-induced systemic lupus erythematosus: A critical review. Semm Arthritis Rheum 5: 83, 1975.
- 5) Smith HR, Steinberg AD: Autoimmunity—A perspective. Ann Rev Immunol 1: 175, 1983.
- 6) Talal N: Natural history of murine lupus. Modulation by sex hormones. Arthritis Rheum 21(Suppl): 58, 1978.
- 7) Tan EM, et al: Deoxyribonucleic acid (DNA) and autoantibodies to DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. J Clin Invest 45: 1732, 1966.
- 8) Hardin JA, Thomas JO: Antibodies to histones in systemic lupus erythematosus: Localisation of prominent autoantigens on histones H1 and H2B. Proc Natl Acad Sci USA 80: 7410, 1983.
- 9) Hardin JA: The lupus autoantigens and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Arth Rheum 29: 457, 1986.
- 10) Tan EM: Autoantibodies to nuclear antigens (AMA): Their immunobiology and medicine. Adv Immunol 33: 167, 1982.
- 11) Pisetsky DS: Systemic lupus erythematosus. Med Clin North Amer 70: 337, 1986.
- 12) 田中良哉, 他: SLE患者におけるB細胞の過剰な抗体産生の抗HLA-DR抗体による制御. リウマチ 26: 469, 1986.
- 13) Sakane T, et al: Deficiencies in suppressor T cell activity seen in patients with active systemic lupus erythematosus are due to the dilution of normally functioning suppressive T cell by non-suppressive T-cells. J Immunol 137: 3809, 1986.
- 14) Delfraissy JF, et al: Depressed primary in vitro antibody response in untreated systemic lupus erythematosus. T-helper cell defect and lack of defective suppressor cell function. J Clin Invest 66: 141, 1980.
- 15) Shirakawa F, et al: Reduced function of HLA-DR positive monocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). J Clin

- Immunol 5: 396, 1985.
- 16) Shirakawa F, et al: Decrease in HLA-DR positive monocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Amer Ass Immunol* 134: 3560, 1985.
 - 17) Shirakawa F, et al: Monocyte (Macrophage) —Specific antibodies in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *J Clin Immunol* 7: 1, 1987.
 - 18) Volpe R: Autoimmune thyroiditis—A perspective. *Mol Biol Med* 3: 25, 1986.
 - 19) 篠沢妙子, 他: 抗TSHレセプター抗体の高感度検出法. *治療学* 12: 78, 1984.
 - 20) Eto S, et al: Autoantibody to bovine TSH in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 3, March, 1984.
 - 21) 江藤澄哉: 自己免疫性甲状腺疾患の病因と anti-idiotypic antibody. *治療学* 12: 163, 1984.
 - 22) 是木一也, 他: 自己免疫性甲状腺疾患における末梢血中HLA-DR(Ia)抗原陽性T細胞及びサイログロブリン, サイロイドマイクロソーム, TSHレセプターによるT細胞活性化に関する研究. *日内分泌誌* (Accepted).
 - 23) 是木一也, 他: 自己免疫性甲状腺疾患における抗単球抗体の検討. *日内分泌誌* (Accepted).
 - 24) 鈴木秀郎: 自己免疫疾患. *メディコピア* 5, p114, 富士臓器, 1981.
 - 25) Rose NR, et al: Genetic Regulation in Autoimmune Thyroiditis. In Talal: *Autoimmunity: Immunologic, Virologic and Clinical Aspect*. New York, Academic Press Inc, 1977.