

## 9. 小児のSLE, PM, およびDMにおける免疫学的検討

— B細胞活性化とIL-2異常を中心として —

研究協力者 兵頭行夫\*<sup>1</sup>  
共同研究者 吉田直隆\*<sup>1</sup> 横田俊平\*<sup>2</sup>

### 〔はじめに〕

SLEの病因に関しては、免疫調節機序の乱れに基づく免疫異常によるものと考えられており、それらをまとめると、B細胞の機能過剰と、T細胞の機能欠陥に集約される。

B細胞の機能過剰の結果、抗核抗体や抗リンパ球抗体などの自己抗体の出現や、免疫複合体の存在、末梢血中の抗体産生細胞の増加などが認められている。また、抑制性T細胞を中心としたT細胞機能低下や、最近ではIL-2に関する機能異常が報告されている。

そこで、当科で入院、あるいは外来にて経過観察中のSLE患者のうち6人に関して、B細胞機能異常としての末梢血中の抗体産生細胞、およびT細胞機能異常としてのIL-2産生能、IL-2に対する反応性を中心に、免疫学的検討を実施した。同時にPM症例2例、DM症例1例についても検討を行ったので、合わせて報告する。

### 〔対象症例〕

各症例の内訳はSLE6名、そのうちMCTDの疑いが2名、PM2名、DMが1名であり、性別はSLEおよびDM各1名が男児で、その他はすべて女児である。診断から検査時までの期間は8ヶ月から11年6ヶ月であり、治療に使用したプレドニンは2.5mg～25mg連日であった。\*は隔日投与量を連

日投与として換算した量で表わした。また、一般的な炎症の指標である血沈値を調べ、SLEの4例が中等度亢進していた。最後に、疾患の活動性を症状と検査所見で総合的に判断し、SLEのうち4例がactive phaseであり、その他をinactive phaseとした(表1)。

### 〔方法〕

免疫学的検討として、T cell (Eロゼット陽性細胞)、B cell (表面免疫グロブリン陽性細胞)、T cell サブセットとしてOKT3陽性細胞、OKT4陽性細胞、OKT8陽性細胞を間接蛍光抗体法で測定し、PHA, ConA, PWMに対する芽球化反応も測定した。

末梢血中の抗体産生細胞の測定は、図1で示すごとく、Protein A reverse plaque forming cell assayを用いて実施した。

また、IL-2産生能およびIL-2に対する反応性は、図2、図3に示す方法で測定した。

controlとして、健康成人10～12人について、同様の検討を行った。

Case	Age (y)	Sex	Diagnosis	Period (years)	predonine (day) [mg]	ESR (h)	Phase
1. H・T	20	F	SLE	8.9	25*	46	active
2. M・K	18	F	SLE(MCTD)	3.9	8.75*	45	active
3. M・M	12	F	SLE	1.9	15	28	active
4. H・O	14	M	SLE	11.6	15	57	active
5. Y・S	14	F	SLE	4.3	12.5*	17	inactive
6. Y・T	11	F	SLE(MCTD)	2.7	7.5*	14	inactive
7. M・Y	11	F	PM	2.11	12.5	9	inactive
8. S・T	8	F	PM	0.8	12.5	12	inactive
9. Y・I	6	M	DM	4.0	2.5*	6	inactive

\* 1 神奈川県立こども医療センター感染免疫科

\* 2 横浜市立大学医学部小児科学教室

図1 Protein A reverse plaque forming cell assay

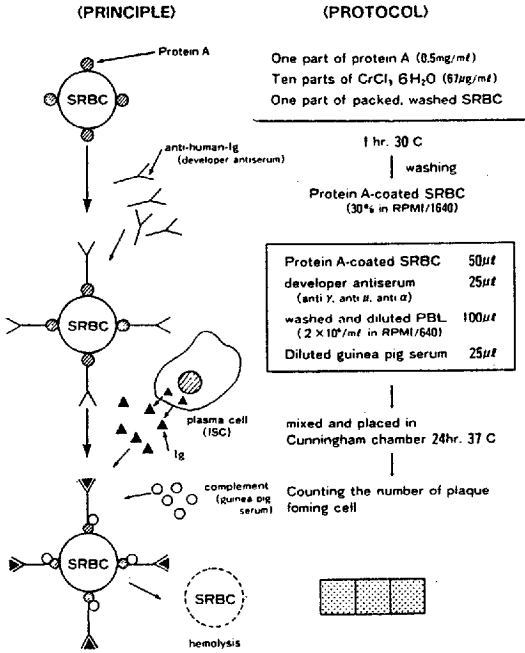
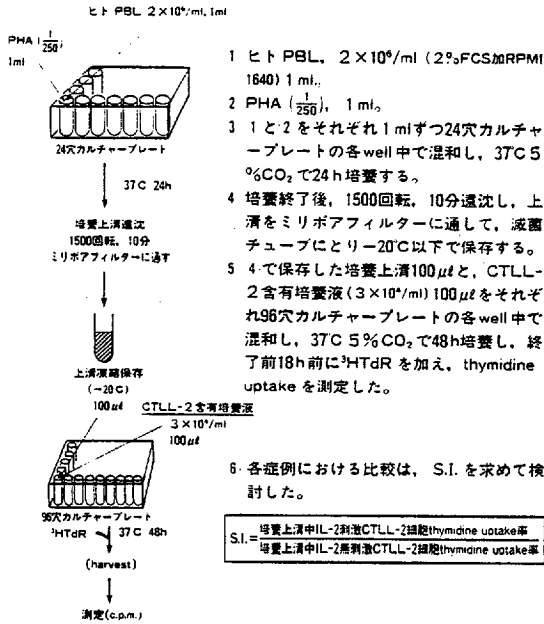


図2 IL-2 産生及び IL-2 活性の測定



【結果】

(図4) T-cell (ERFC) については, active phase において SLE の 1 例が低下していた以外は

図3 IL-2 に対する反応性の測定

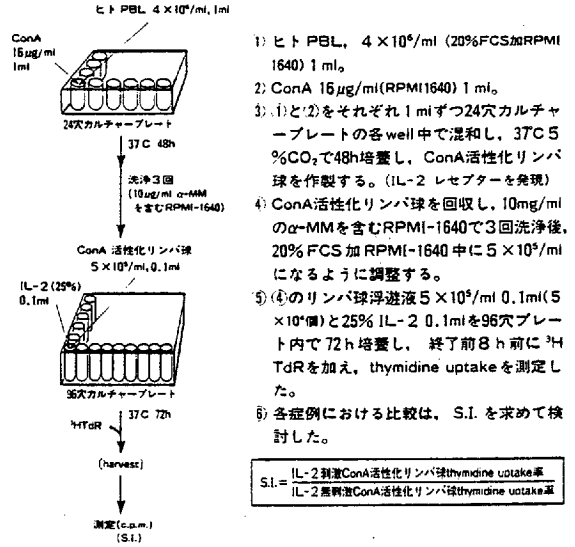


図4-A Lymphocyte subpopulations in patients with SLE PM and DM

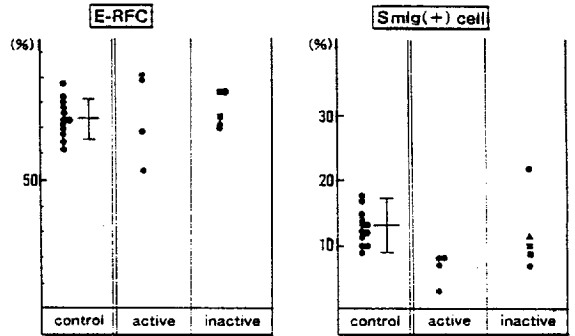
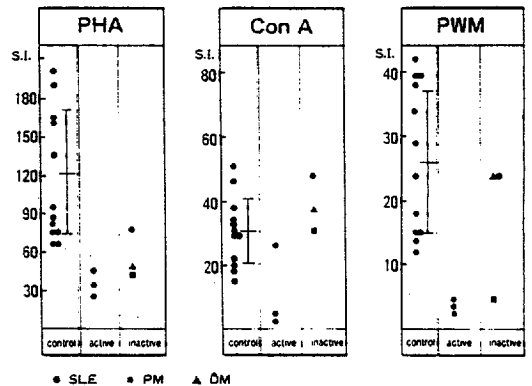


図4-B Lymphocyte mitogen response in patients with SLE PM and DM



inactive phase も含め、control と比較して有意な差は認められなかった。B-cell (表面免疫グロブリン陽性細胞) については、active phase においてSLE 4 例ともに低下しており、inactive phase においては、SLE の 1 例がやや低下している以外は正常範囲であり、むしろ高値を示したSLE の 1 症例が認められた。PHA, ConA, PWM に対する芽球化反応は、active phase において、SLE 3 例のみのデータではあるが、低下していた。

(図5) T-cell サブセットでは、OKT4 陽性細胞の減少を active phase において、SLE の 2 症例、inactive phase においてSLE, PM 各 1 症例にそれぞれ認めた。OKT8 陽性細胞に関しては、inactive phase においてPM, DM 各 1 症例が低下していた。%比では、active phase においてSLE 3 症例、inactive phase においてSLE 1 症例が、それぞれ逆転していた。

(図6) 末梢血中の抗体産生細胞 (IgGSC, IgASC, IgMSC) に関しては、active phase において、SLE 1 症例を除いて、IgGSC, IgASC の著明な増加、IgMSC の増加を認めた。inactive phase においても、全体的に IgGSC, IgASC の増加を認め、その中でPM の 1 症例が、IgMSC も含め高値であることが注目された。また、SLE, PM

図5 T cell subsets in patients with SLE, PM, and DM

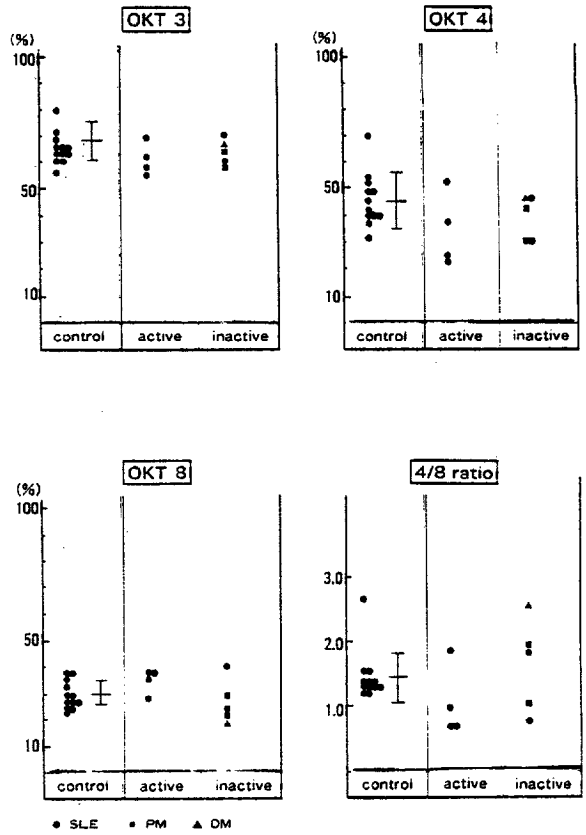


図6 Immunoglobulin-secreting cells in patients with SLE, PM and DM

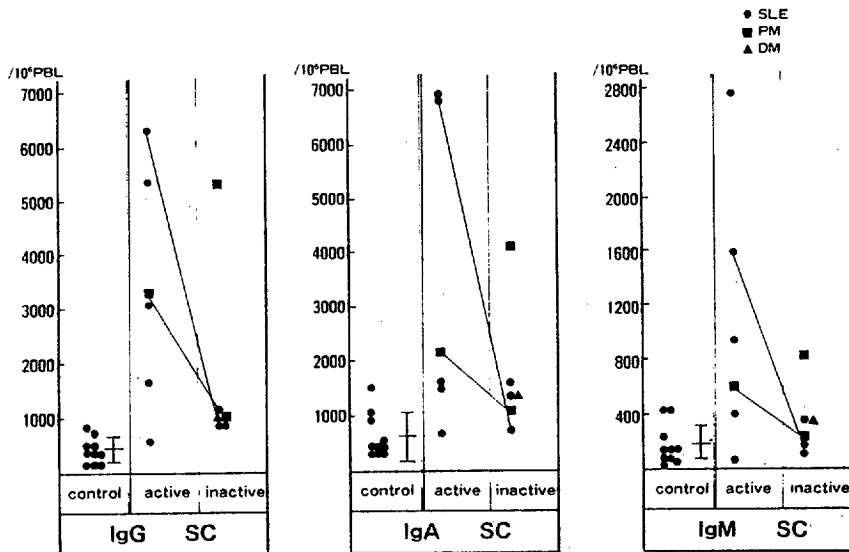
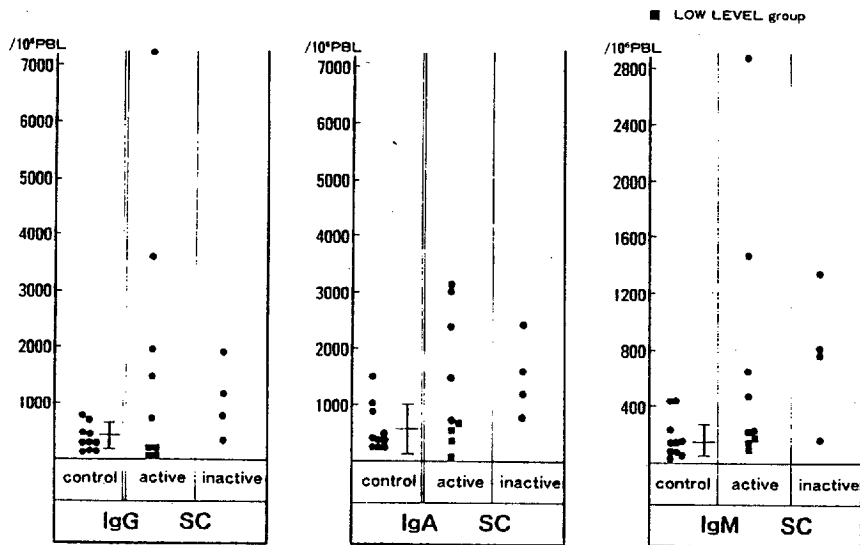


図7 Immunoglobulin-secreting cells in patients with JRA



の各1症例で、active phaseとinactive phaseで測定することができ、いずれもphaseに比例して、抗体産生細胞の変動をとらえることができた。

(図7) 参考として、JRA 13症例において同様の検討を実施してみたが、active phaseにおいて、SLEと同様に増加を認めたが、その中で4症例については逆に減少(特にIgGSC)していることが注目され、SLEとは異なる免疫異常が存在するのではないかと思われた。

(図8) IL-2産生能に関しては、SLE, PM, DM, MCTDを一つのグループにまとめて、SLE MCTDを○, PM, DMを●で区別した。これを見ると、検討した症例は少ないが、Mean±SDが、controlの16.1±3.9に比較すると、10.2±5.5と有意な低下を認めたが、その中で低下していた症例は、SLE, MCTDが2例、PMが1例となっており、正常範囲を示したものはSLEおよびPM各1例となっていた。また、検討したSLE, MCTD計3例はいずれもactive phaseであり、IL-2産生能とphaseの間には相関はないと思われた。

(図9) IL-2に対する反応性に関しては、Mean±SDがcontrolの26.2±11.2に比較すると、13.8±7.3と有意な低下を認めたが、SLE, MCTDの5例に関しては、3例が低下しており、2例は

図8 IL-2 production in various diseases and normal controls

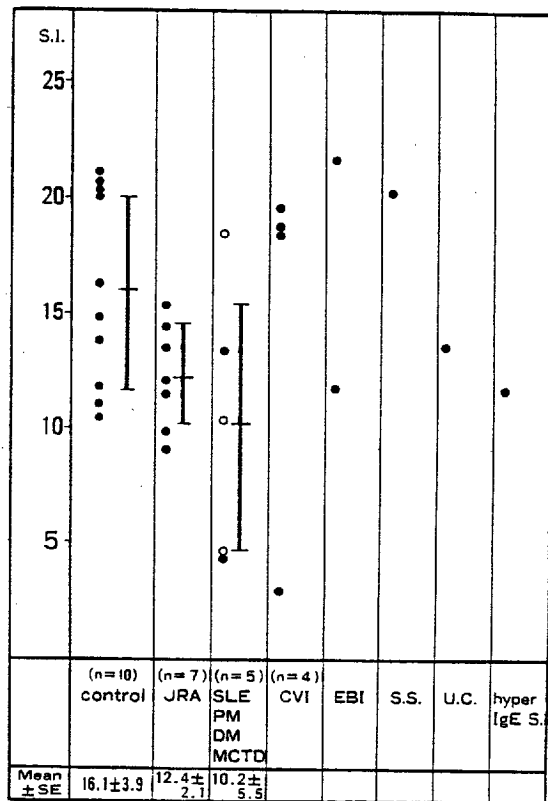


図9 IL-2 response in various diseases and normal controls.

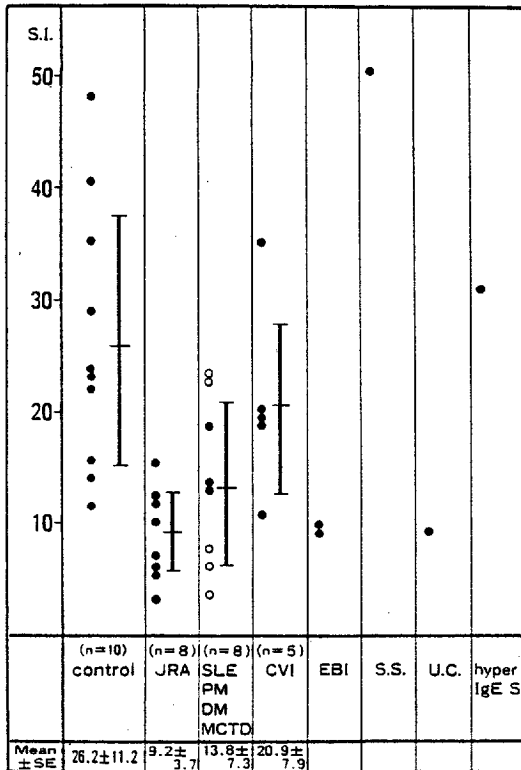
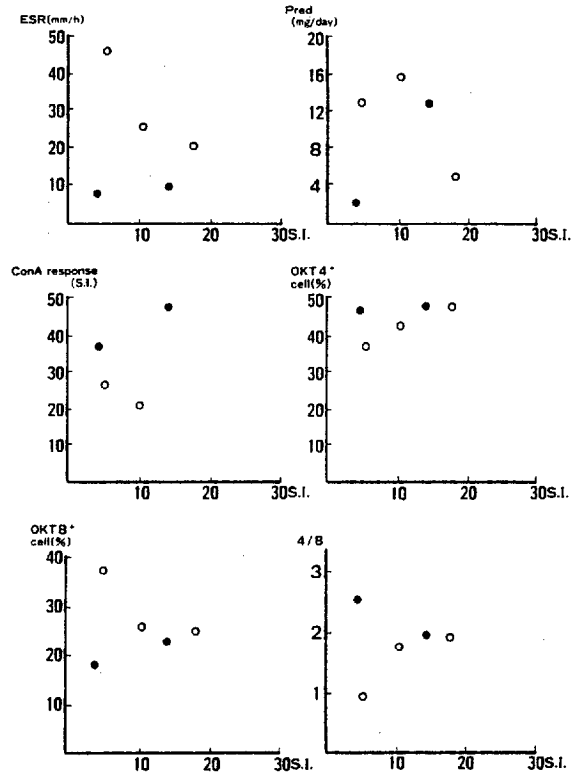


図10 Correlation between IL-2 production and ESR, Pred, ConA response, OKT 4<sup>+</sup> cell, OKT 8<sup>+</sup> cell, 4/8



正常範囲であったが、IL-2産生能と同様に phase との相関は認められなかった。また、JRA に関しては、Mean ± SD が  $9.2 \pm 3.7$  と低下していた。

(図10) 次に、IL-2産生能と、疾患活動性の一つのパラメーターである ESR との相関、プレドニン投与量との相関、ConA response との相関、および OKT 4 陽性細胞、OKT 8 陽性細胞、および 4/8 との相関を検討してみたが ESR と逆相関があるようにも思われた以外は、何ら相関は認められなかった。

(図11) 次に、IL-2 に対する反応性との相関を IL-2 産生能と同様に ESR、プレドニン投与量、ConA response、OKT 4 陽性細胞、OKT 8 陽性細胞、および 4/8 との間で検討してみたが、同様に ESR と逆相関があるように思われた以外は、何ら相関は認められなかった。

(図12) 次に、IL-2 産生能および反応性と IgGSC との相関を調べたが、現在のところ検討症

例数が少ないためもあり、相関はないように思われた。

### 〔考 按〕

SLE の末梢 B リンパ球の免疫グロブリン産生能に関して、これまでに多くの報告がなされてきた。Ginsberg<sup>1)</sup>、Fauci<sup>2)</sup>、Nies<sup>3)</sup>、らが reverse hemolytic plaque assay、細胞質内 Ig 蛍光染色法、RIA により無刺激下の Ig 産生細胞数、産生量の著増を認めており、特に IgG クラスの著増を報告している。今回の検討では、SLE の一例を除き、IgGSC、IgASC の著増を活動期において認め、非活動期においても軽度の増加を認めた。また、IgMSC に関しても活動期において増加を認めた。これらの増加は、採血直後のリンパ球で認められたものであり、in vivo においてすでに活性化されていると考えられ、種々の抗体を産生する、すなわち、多

図11 Correlation between IL-2 response and ESR, Pred, ConA response, OKT 4<sup>+</sup> cell, OKT 8<sup>+</sup> cell, 4/8

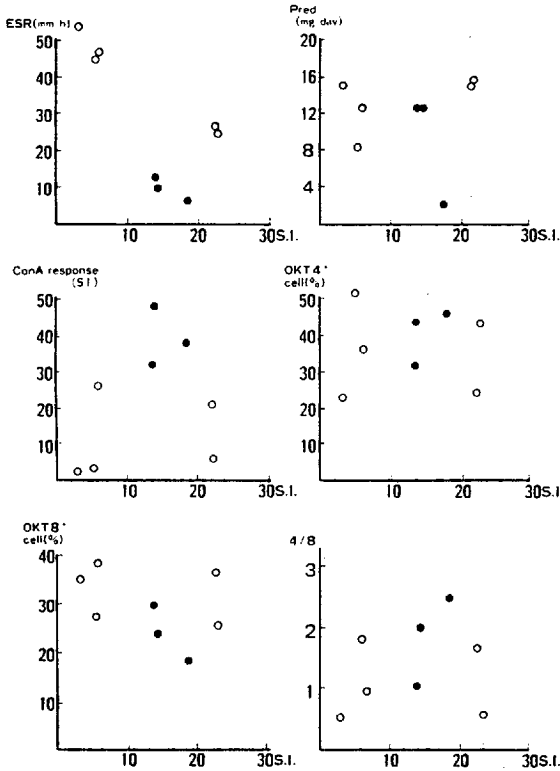


図12-A Correlation between IL-2 response and IgG PFC.

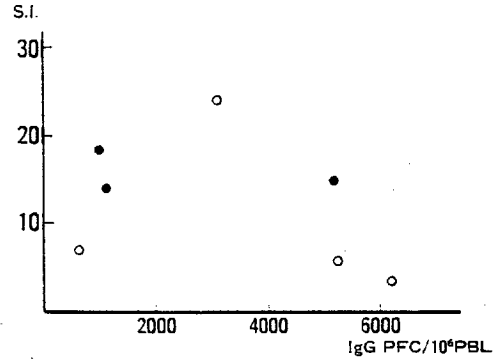
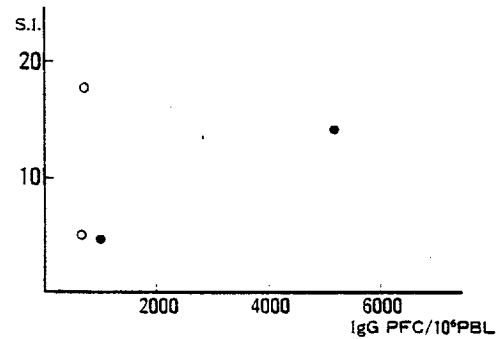


図12-B Correlation between IL-2 production and IgG PFC.



クローン性Bリンパ球活性化が起こっているものと考えられる。

次にPM, DM症例についても、PMでは活動期, 非活動期, それぞれ1症例での検討であるが, IgGSC, IgASC, IgMSCの増加を認め, DMでも非活動期1例だけの検討ではあるが, 同様に軽度増加を認めた。すなわちSLEと同様に, 多クローン性Bリンパ球活性化が起こっていることが示された。

次に, 多クローン性リンパ球活性化の原因であるが, 現在までのところ全く不明である。可能性としては, PBAを含む大腸菌, ブドウ球菌などの細菌, EBウイルスやマイコプラズマなどの感染があげられるが, これらは一過性的変化ではあるものの, 他の因子とともに作用して, 自己免疫疾患の引き金になり得る可能性も考えられる。

また, 遺伝的素因も関係しているものと考えら

れるが, 本態に関しては全く不明である。

次に, T細胞機能異常としてのIL-2産生能および反応性に関する問題であるが, SLEの動物モデルとされるMRL-lpr, NZB/WF<sub>1</sub>, BXSB(male)などでIL-2の産生能, あるいはIL-2に対する反応性の低下が報告されて以来, 数々の報告が見られるようになったが, 注目すべきことはこれらIL-2の異常がいわゆる自己免疫疾患の症状発現以前に認められていることである<sup>4)</sup>。

ヒトにおいては, Alarcon-SegoviaらのSLEにおけるIL-2異常に関する報告<sup>5)</sup>があり, またNakamura<sup>6)</sup>らもSLEおよびRAにおけるIL-2の動態を検討しており, それによると, SLE患者末梢リンパ球のIL-2産生能は著明に低下しており, 外因性のIL-2に対する反応性も低下していた。今回の我々の検討でも, 同様の結果を得ており,

SLEの病態発現にIL-2異常が深く関係していることが示された。

このIL-2異常は今回の検討では、ESR以外の疾患活動性プレドニン量、OKT4陽性細胞、OKT8陽性細胞、%比とは何ら相関は認めなかった。ヒトIL-2産生細胞は主としてOKT4陽性細胞である<sup>7)</sup>が、今回の検討は非分画リンパ球で実施したものであり、今後さらにT細胞分画リンパ球、さらにOKT4陽性リンパ球分画について検討を要すると思われる。

さらにIL-2異常には、IL-1が大きく関与していることが考えられる。IL-1はマクロファージから抗原の刺激を受け産生されるが、IL-2産生のためには必須の物質であり、Horwitzら<sup>8)</sup>はSLEにおいてIL-1産生低下を指摘し、IL-2産生低下の一因と考えている。

今後SLEにおけるIL-1異常に関しても、検討を要すると思われる。

これまでにSLEの免疫異常として、主としてB細胞の機能過剰とT細胞の機能欠陥に関して調べてきたが、これらの異常を引き起こす原因が何であるのか、また、どちらの細胞系列の異常が先に起こるのか、まだよくわかっていないのが現状である。

## 〔結 語〕

当科にて入院または外来経過観察中のSLE、PM、DM計9症例を中心に免疫学的検討を行った。検討の結果、ポリクローナルなB細胞活性化が、末梢血中抗体産生細胞の増加ということで示された。また、T細胞機能欠陥としてのIL-2産生能、およびIL-2に対する反応性が低下していることが示された。

これらの異常が相互にどのように関連があるのか、また引き起こされる原因が何であるのか、全く不明であり、今後さらに検討を要する問題である。

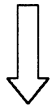
## § 文 献

- 1) Ginsberg, W.W. et al : Circulating and pokeweed mitogen induced immunoglobulin-secreting cells in systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.*, **35**:76, 1979.
- 2) Fauci, A.S. et al : Polyclonally triggered B cells in the peripheral blood and bone marrow of normal individuals and in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, **24**: 577, 1981.
- 3) Nies, K.M. et al : Impaired immunoglobulin synthesis by peripheral blood lymphocytes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **21**: 51, 1978.
- 4) Dauphinee, M.J. et al : Interleukin-2 deficiency is a common feature of autoimmune mice. *J. Immunol.*, **127**: 2484-2487, 1981.
- 5) Alcocer-Varela, J. et al : Decreased production of and response to interleukin-2 by cultured lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, **1388-1392**, 1982.
- 6) Nakamura, T. et al : Disturbed interleukin-2 production and impaired IL-2 response of synovial fluid lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis.
- 7) Pulacios, R. : Mechanism of T cell activation : Role and functional relationship of HLA-DR antigens and Interleukins. *Immunological Rev.*, **63**: 73-110, 1982.
- 8) Horowitz, D.A. et al : Defective interleukin-2 production in systemic lupus erythematosus : relationship with T helper cell lymphopenia and decreased interleukin-1 activity. (Abstract) *Arthritis Rheum.*, **25**: 528, 1982.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



〔はじめに〕

SLE の病因に関しては、免疫調節機序の乱れに基づく免疫異常によるものと考えられており、それらをまとめると、B 細胞の機能過剰と、T 細胞の機能欠陥に集約される。

B 細胞の機能過剰の結果、抗核抗体や抗リンパ球抗体などの自己抗体の出現や、免疫複合体の存在、末梢血中の抗体産生細胞の増加などが認められている。また、抑制性 T 細胞を中心とした T 細胞機能低下や、最近では IL-2 に関する機能異常が報告されている。

そこで、当科で入院、あるいは外来にて経過観察中の SLE 患者のうち 6 人に関して、B 細胞機能異常としての末梢血中の抗体産生細胞、および T 細胞機能異常としての IL-2 産生能、IL-2 に対する反応性を中心に、免疫学的検討を実施した。

同時に PM 症例 2 例、DM 症例 1 例に関しても検討を行ったので、合わせて報告する。