

## 11. 自己免疫疾患に伴ったと思われる 免疫不全症の一症例

研究協力者 吉野加津哉\*<sup>1</sup>  
共同研究者 桂新太郎\*<sup>1</sup>、沖津祥子\*<sup>1</sup>、目黒英典\*<sup>1</sup>

自己免疫疾患例に、免疫不全症が伴ったと思われる一例を経験したので、若干の免疫学的検討を加えて報告した。

(症例) 山○容○ 10歳 女

(既往歴) 昭56.1(7歳)、特発性紫斑病に罹患し、某病院へ入院中、自己免疫性溶血性貧血も併発した。

(現病歴及び経過) 昭56.5(8歳)、弛張熱と、咳嗽、下痢が出現し、近医にて血液検査により、白血球減少症と、低免疫グロブリン血症(IgG:472mg/dl, IgA:19mg/dl, IgM:53mg/dl)を指摘され、当科へ入院した。入院時主要検査所見は白血球数は1100/cmm (Neut/Lym=5/73), Coombsテスト陽性、抗白血球抗体(-)、骨髓所見はhypocellularであり、殊に顆粒球系の減少が著明であった。白血球および血小板浮遊液11単位、プレドニン(40mg)、Cefotaxime(2g)、ガンマグロブリン大量投与により、経過中肝機能障害を認めしたが、入院週数20週で軽快し退院した(表1を参照)。

昭56.10、発熱と黄疸、および肝脾を触知して入院した。入院時主要所見は、顆粒球減少、ビリルビン(total:1.8mg/dl, direct:1.2mg/dl), GOT:168U, GPT:333U, LDH:4031Uであった。プレドニン(20mg)投与で軽快した(表2参照)。

昭57.5(9歳)、難治性下痢症、潰瘍形成性口内炎と肝機能障害が再発して再入院した。入院時主要所見は、白血球減少(3100/cmm), GOT:

368U, GPT:404U, LDH:618U, IgG:407mg/dl, IgA:35mg/dl, IgM:80mg/dlであった。入院経過中、带状疱疹に罹患し遷延し、一部は化膿化した。また、Peptostreptococcusによるとおもわれた胆嚢炎も認められ、抗生剤とガンマグロブリン製剤等の投与により軽快した(表3参照)。

昭59.1、発熱、反復性下痢に続発して黄疸が出現して入院した。入院時の検査所見で赤血球数の減少、ヘモグロビン値の低下、直接ビリルビン値の上昇がみられ、クームステストは陰性であったが、溶血性貧血と診断されステロイド剤投与により改善した(表4参照)。

昭59.4、上気道感染後、頻尿、尿痛を訴えて入院した。入院直後から高熱が認められ、血液培養にて、大腸菌が検出された。また尿検でも同一細菌が検出された。著明な顆粒球減少もみとめられた。抗生剤とガンマグロブリン製剤投与により軽快した(表4参照)。

以上、易感染性、低ガンマグロブリン血症より免疫不全症を疑い、免疫学的精査を行った(表5, 6参照)。

### 〔免疫学的検査所見〕

1) 免疫グロブリン値:免疫グロブリンの低値が全経過を通じて認められ、殊にIgG値の低値が著しかった。しかし、病状に応じて増減する変化があるものの、200mg/dl以下に低下することはなかった。また末梢血リンパ球数の変動と免疫グロブリン値とは、必ずしも相関することはなかった。

2) リンパ球数及び顆粒球数:著しいリンパ球または顆粒球の減少が屢々みられた。しかし、こ

\* 1 帝京大学医学部小児科学教室



表2 2nd Admission

	2nd Admission				
	'82 10/22	11/5	11/19	12/3	12/24
	20 mg				
RBC ( $\times 10^4$ )	433	487	505	486	485
WBC ( $\times 10^3$ )	1.7	7.0	3.6	4.8	4.5
(G/L/Mo)	4/78/12	61/37/2	36/52/11	84/14/2	65/39/6
GOT	597	320	115	70	44
GPT	1000	823	464	140	50
LDH	597	461	476	534	434
IgG (mg/dl)			371		
IgA (mg/dl)	340				
IgM (mg/dl)	21		33		
	71		126		
Coombs Test					
Bone Marrow					

れらは加療とともに改善された。

3) リンパ球 Subpopulation: リンパ球 T, B 細胞の比率は、ほぼ、正常であった。OK シリーズのモノクローナル抗体で調べた T 細胞亜型の OKT4/OKT8 比は測定した日時で相違し、昭58. 5. 26の検査では40/45 (<1) であり、プレドニン大量投与中の昭59. 4. 25では40/12 (1>) と逆転していた(表5参照)。

4) 各種マイトジェンによるリンパ球幼若化反応: リンパ球若化反応は PHA (Phytohemagglutinin), ConA (Concanavalin A), PWM (Pokeweed Mitogen) による反応は正常であった。しかし、SAC (Staphylococcus Cowan Strain) による B 細胞の反応は低下していた(表5参照)。

5) 免疫グロブリン産生細胞検査: 採血直後のリンパ球 (spontaneous PFC) とマイトジェン添加培養 (一週間) 後の免疫産生細胞 (Cultured PFC) で調べると、両者共に低下しており、殊に日を換えて二度検索した培養後の免疫産生細胞では、PWM, SAC 添加群で IgA 産生細胞をのぞいては、全ての免疫グロブリン産生細胞が認められ

なかった。

6) 特殊抗原による生体の抗体産生機能: Salmonella adelaide より精製した Polymerized flagellin (POL) を能動免疫した後の抗 POL 抗体の産生を経目的に検討すると、患児では総抗体価および 2 ME 抵抗性抗体 (IgG 抗体) とともに相対的に低下していた。

#### [考 案]

患児の臨床症状と検査所見をまとめると、1) 溶血性貧血、2) 血小板減少症、3) 白血球減少症 (リンパ球減少及び顆粒球減少)、4) 肝機能障害、5) 潰瘍形成性口内炎などがあげられる。溶血性貧血はクームス・テスト (直接法) が陽性であり、自己免疫性溶血性貧血であると考えられ、この症例の遷延した病態に、何らかの自己免疫機作が働いていることを示唆しているものと考えられた。

しかし、血小板減少症や白血球減少症の誘因となり得る自己抗体は検出されず、また LE 細胞や抗核抗体、抗 DNA 抗体なども検出出来なかった。臨床症状や検査所見からリウマチ膠原病の診断基

表3 3rd Admission

	5/9	5/23	6/6	6/20	7/11	7/25	8/8	8/22	9/5
	183		3rd Admission						
	5/9								Predonin 0mg
			Antibiotics (KM, AM-PC, NA etc)						
			Y-glob. 2.5g						
RBC ( $\times 10^4$ )	489	482	522	454	411	443	480	481	482
WBC ( $\times 10^3$ )	3.1	3.9	3.9	3.7	2.6	4.4	3.6	3.7	7.8
(G/L/Mo)	46/49/5	72/19/8	48/40/7	59/23/13	59/40/1	58/31/9	54/34/2	77/12/4	50/42/6
GOT	368	154	431	437	117	146	139	217	80
GPT	404	182	464	492	104	146	133	175	96
LDH	618	432	540	542	433	409	412	437	325
IgG (mg/dl)	407		425		550				thrombocyte
IgA (mg/dl)	35		51		52				penia
IgM (mg/dl)	80		84		85				
Coombs Test	-								
Bone Marrow									Hypercellular

表4 4th Admission and 5th Admission

	4th Admission			5th Admission	
	8/25	2/8	4/18	5/2	5/16
	20	30 mg	40 mg		30 mg
RBC (x10 <sup>4</sup> )	328	336	426	480	515
WBC (x10 <sup>3</sup> )	3.5	4.2	0.8	7.1	5.4
(G/L/Mo)	73/17/7	76/20/3	3/66/30		87/10/2
GOT	34	24	20		18
GPT	31	26	22		32
LDH	394	461	361		380
IgG (mg/dl)	552		275		
IgA (mg/dl)	47		29		
IgM (mg/dl)	58		96		
Coombs Test	-		-		
Bone Marrow					

準にこの症例を照合してみても、SLEにより近似な疾患と考えられるものの、決してANA (1982) のSLE診断基準を満足するものではなかった。

一方、この症例では発病初期から易感染性所見がみられた。それらは難治の下痢、反復する呼吸器感染、遷延した帯状疱疹、弱毒嫌気性菌による胆嚢炎、大腸菌による尿路感染と敗血症など多彩であった。血液一般検査所見として、全経過を通じて免疫グロブリンの低値が認められ、更に骨髓内造血機能抑制による顆粒球減少症が認められた。即ち、患児は侵入する感染因子に対する生体防御機構としての免疫反応が十分でないことが想定された。加えて、施行した免疫学的検査成績を要約すると、1)リンパ球の絶対数が著しく低下していること、2)T、B細胞比は概ね変化はないが、T細胞亜型では治療により異なるものの抑制性T細胞数(Suppressor T)が増強性細胞数(Helper T)を凌駕していたこと、3)B細胞に直接作用するマイトジェンSACによるB細胞増殖能が低下しており、B細胞機能に何等かの異常が考えられること、4)抗体産生能の指標である免疫グロブリン産生細胞で検索すると、in vivoでも in vit-

表5 Immunological Studies (1)

1. Lymphocyte Subpopulation

	'83,5/11	'83,5/18	'83,5/26	'84,4/25
E	92	83	72	
EA	6	10	16	
EAC	3			
SIgs			15	
OKT3			79	56
OKT4			40	40
OKT8			45	12
Pox(+)	27	15	27	
OKIa				29

2. Lymphocyte Blastformation ('83, 1/4)

	cpm	S. I.
-	285 ± 9	-----
PHA	26749 ± 2452	93.9
Con A	12645 ± 1484	44.4
PPD	286 ± 42	1.0
SAC	781 ± 41	2.7
SAC-BCGF	9401 ± 314	33.0
PWM	6857 ± 556	24.1

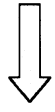
roでも低下しており(殊に培養後の免疫グロブリン産生細胞数は著しく低下している)、B細胞の成熟分化が障害されていることが想定できること、5) T細胞非依存性抗原のPOLを免疫した特異抗体産生は相対的に低下していること、などである。血清免疫グロブリン値の低下は末梢血リンパ球の絶対数の低下だけでも考えられないこともないが、B細胞の増殖、分化過程の異常も考慮出来る。こ

表6 Immunological Studies (2)

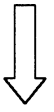
3. Spontaneous PFC ( PFC/ 10 <sup>6</sup> PBL )					
	'83,5/18	'83,10/3	Norm. Avarage		
IgG-PFC	110	80	525+ 76		
IgA-PFC	170	210	866+ 220		
IgM-PFC	100	90	220+ 40		
4. Cultured PFC ( PFC/ 10 <sup>5</sup> originally cultured PBL )					
		IgG-PFC	IgA-PFC	IgM-PFC	
	83,5/18	0	0	0	
	83,10/3	0	0	0	
		(197+ 77)	(149+ 41)	(202+ 63)	
PWM	83,5/18	0	0	0	
	83,10/3	0	60	0	
		(904+ 271)	(960+ 231)	(1116+ 294)	
SAC	83,5/18	0	0	0	
	83,10/3	0	0	0	
		(1892+ 428)	(716+ 132)	(1426+ 317)	
5. Specific Antibody Responses to POL ( '83,6/18 ) (log <sub>2</sub> titer)					
	Yor	5days	10days	42days	8 mon
	2	3	3	3	6 ( Total Antibody )
	0	0	0	4	4 ( 2ME-resistant Ab )

の障害としてB細胞自身の障害 (maturation arrest など), T細胞による抑制機能の亢進, 単球 (Macrophage) 系による抑制作用などが考えられる。今のところこれらの誘因を解明する迄検査が進んではいない。

この症例で最も興味を引くことは免疫不全症と自己免疫疾患のいずれが主病態であり, また, いずれが従病態であるとするべきかである。先天性免疫不全症に自己抗体が出現したり, 自己免疫疾患が併発することは周知の事実である。また, 逆に自己免疫疾患で骨髓の造血機能の障害に伴って免疫担当細胞が欠如すると, 一見免疫不全状態を示すことがある。即ち, 免疫不全症と自己免疫疾患とは表裏一体であるとも考えられる。我々は自己免疫疾患が主病態であると考えたい。その理由として, 患児は7歳迄健康であり, 血小板減少症, 自己免疫性溶血性貧血で発病し, 顆粒球減少と低免疫グロブリン血症がともなったと考えられることである。勿論, 免疫不全症が年長児に発病することはよくあることであり, 免疫不全症を主病態とすることを否定する根拠はない。今後, 詳細に免疫学的検索を重ねて, 主病態および免疫不全の解明につとめたい。



**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



自己免疫疾患例に、免疫不全症が伴ったと思われる一例を経験したので、若干の免疫学的検討を加えて報告した。