

免疫学からみた内分泌疾患

臨床免疫学叢書 8

免疫学からみた内分泌疾患

[編集者]

埼玉医科大学教授
畔柳武雄
東京医科大学学長
大高裕一
東京大学教授
松橋直

[執筆者]

畠山茂 (横浜市立大学教授)	吉田尚 (自治医科大学教授)	紫芝良昌 (虎の門病院内分泌学科部長)	鈴木秀郎 (東京大学講師)
藤田拓男 (東京大学講師)	大根田昭 (東北大学講師)	井村裕夫 (神戸大学教授)	東條伸平 (神戸大学教授)
林要 (前神戸大学助教授)	馬場茂明 (神戸大学教授)	山本智英 (大阪大学講師)	荻原俊男 (アリゾナ大学医学部)
熊原雄一 (大阪大学教授)	入江實 (東邦大学教授)	中川昌一 (北海道大学教授)	(執筆順)



臨床免疫学叢書 8

医学書院

書齋半史余未編

免疫学からみた内分泌疾患

<検印省略>
¥ 4,500

1974年11月1日発行 第1版第1刷

編集者 畔 柳 武 雄
大 高 裕 一
松 橋 直
発行者 株式会社 医学書院
代表取締役 金原 元
東京都文京区本郷 5-24-3
郵便番号 113-91
電話 (03) 811-1101

三報印刷・学術写真製版・中田製本

3347-15708-0305

王子製紙／春日井／A 43 kg

ENDOCRINE DISORDERS WITH IMMUNOLOGICAL ASPECT

Edited by

TAKEO KUROYANAGI, M.D.

Professor of Internal Medicine, Saitama Medical School

YUICHI OTAKA, M.D.

President, Tokyo Medical College

TYOKU MATUHASI, M.D.

*Professor, Department of Allergology,
Institute of Medical Science, University of Tokyo*

© First Edition, November 1974

IGAKU SHOIN Ltd. TOKYO

Printed & Bound in Japan

刊行によせて

免疫学叢書の刊行を企画した当時、われわれは一抹の危惧を感じたものであるが、予期した以上の反響があり、非常な好評のうちに全12巻の刊行を無事終了しえた。あらためて免疫学が一般の関心の的となっていることを感じ、正直のところはとっしていているところへ、医学書院より、ぜひともこの企画を継続して欲しいとの要請があった。

疾患の病因論ないし病態生理の解明に、生理学的アプローチ、生化学的アプローチなどの他に免疫学的アプローチが大きくクローズアップされるに至ったのは、比較的最近のことである。従来、気管支喘息・枯草熱・血清病などのアレルギー疾患がもっぱら免疫学的アプローチの対象となっていたが、自己免疫理論の確立は免疫学的アプローチの対象となるべき疾患の範囲を大幅に拡大するに至った。ここにおいて、各臓器別に疾患の病因論ないし病態生理の免疫学的アプローチを行なうことを目的に、臨床免疫学叢書全10巻の刊行を企画したしだいである。

“書物に書かれた医学は過去の医学にすぎなく、患者のなかにこそ未来の医学が宿る”という言葉がある。患者の示す些細な臨床症状ないし臨床所見をも見逃すことなく、これに深い洞察を加えることにより、研究のテーマが生まれ、新しい医学の創造が可能となるという意味である。患者のなかに未来の医学をみいだす原動力となるのは、マンネリズムに陥らない新鮮な驚きの気持とともに、先人の研究を熟知することである。臨床免疫学叢書が、たんなる過去の医学に終わることなく、患者のなかから明日の臨床医学をひきだす原動力となることを期待するものである。

本叢書の刊行にあたっては、多数の先生方のご協力をえた。ここに厚くお礼申しあげるしだいである。

1973年5月

編 者

序

免疫と内分泌との間に深い関係があることは、所謂胸腺リンパ腺体質と過敏反応の関係が古くから気付かれていたことから、かなり以前から注目されていたものと考えられる。しかし、免疫と内分泌との関係が詳しく研究されるようになるのは第2次大戦後であり、とくに Selye のストレス学説が一世を風靡し出して以来、副腎とリンパ球ないしリンパ組織との間に密接な関係があることに急速に関心が高まって以来である。また、それらの研究がきっかけとなって、種々の副腎皮質ホルモンあるいはその誘導体を投与すると抗体産生の抑制が起こること、また投与時機によっては却って促進されることなどが明らかになる。そして、免疫抑制剤研究の手初めとなった。

最近の免疫学では、T-cells, B-cells なしには語ることができない。この B-cells の産生される場所は、鳥類では Bursa Fabricius であるが、哺乳類では胎生期は肝臓にあるらしいという。それは兎も角として、男性ホルモンを鳥類に投与すると、B細胞が減少し抗体産生が抑制される。また、内分泌腺に異常があると免疫反応にも異常がみられることも明らかにされている。

内分泌腺は、それぞれ特有のホルモンを分泌している。これがいい目印となって、自己免疫性疾患であることが明らかになったのが、慢性甲状腺炎の一種である橋本病である。そして、これが契機となり、自己免疫疾患の存在もいよいよ確かなものとなる。こうして内分泌腺と免疫の関係は、自己免疫の立場からも追求されるようになって、本書に第一線の研究者により、総説されているようなものにまで発展したのである。

また、ホルモンは、最新の免疫学的術式の発展にも大きな関係がある。それは、Radioimmunoassay の創案であり、この方法が、分子量の小さな

4 序

ペプチドホルモンから、ステロイド類に到るまで、さらには、HB 抗原から各種の薬剤の微量検出・同定にまで発展し、今日の免疫学において、欠かすことのできない方法となるのである。

以上のように、免疫と内分泌腺との関係は、免疫そのものの理解の上からも、疾患成立機序に免疫が果たす役割を考察する点からも、また、免疫学上の重要な測定法を追求する立場からも、ぜひとも学ばねばならない大切な問題点である。

本書には、この方面の第一線の研究者が日頃の蘊蓄をかたむけられたものである。専門が異なる立場から執筆されているため、術語に多少の不統一はあるが、その立場を尊重させていただくことにしてある。内分泌の影響を考慮することなしには、免疫を考察できなくなっている今日、本書は、免疫学を専攻するものにとっても、また臨床医学を免疫学の観点から考究しようとするものにとっても、よき参考書になることを願って止まない。斯道奨励のため御執筆いただいた先生方に敬意と謝意を表するとともに今後の御発展を祈って止まない。

1974年11月

松 橋 直

目次

第1章 内分泌と免疫	畠山 茂	1
A. 副腎皮質ホルモン (Cs) とリンパ球		2
B. 副腎皮質ホルモン (Cs) と胸腺およびリンパ節		3
C. 副腎皮質ホルモンの作用機序		5
D. 副腎皮質ホルモン (Cs) の免疫反応における役割		5
E. 副腎皮質ホルモン (Cs) と免疫反応について		6
F. 細胞性免疫と副腎皮質ホルモン (Cs)		9
G. 副腎皮質ホルモン (Cs) と骨髄および胸腺由来リンパ球		10
H. 胸腺内リンパ球と副腎皮質ホルモン (Cs)		10
I. 脾の T-および B-cell と副腎皮質ホルモン (Cs)		11
J. 副腎皮質ホルモン (Cs) による新生仔の侏儒症		13
K. 下垂体ホルモンと免疫		14
L. 甲状腺ホルモンと免疫		16
M. 性ホルモンと免疫		16
N. Estrogen による影響について		17
O. Androgen による影響		18
第2章 脳下垂体に関連する免疫学的異常	吉田 尚	22
A. 自己免疫性下垂体障害		22
B. 実験的下垂体炎		27
C. 免疫不全状態と下垂体機能		28
D. 血中ホルモン抗体		29
第3章 LATS について (バセドウ病の病因)	紫芝 良昌	33
A. LATS の発見		33
B. LATS の物理化学的, 生物学的, 免疫学的性質		35
C. LATS とバセドウ病; LATS はバセドウ病の 甲状腺機能亢進症の原因であるかどうか		41
D. LATS-Protector (LATSP)		44
E. バセドウ病と細胞免疫		47
第4章 自己免疫性甲状腺疾患	鈴木 秀郎	55
A. 橋本病		55

6 目 次

1. 定義および概念	55
2 歴 史	55
3. 病理組織所見と分類	56
4. 病 態 生 理	56
5. 疫学的事項	57
6. 臨 床 症 状	58
7. 検 査 所 見	59
8. 診断および鑑別診断	70
9. 経 過・予 後	70
10. 治 療	70
11. 病 因 論	71
第 5 章 免疫性副甲状腺疾患	藤田 拓男 80
A. 副甲状腺疾患	80
B. 副甲状腺と免疫	81
C. 特発性副甲状腺機能低下症	84
1. 発生頻度および年齢	85
2. 病 理	85
3. 症状および所見	86
4. 合 併 症	86
5. 免疫学的所見	88
第 6 章 膵臓内分泌腺の自己免疫疾患	大根田 昭 93
A. インシュリンの自己免疫に関するこれまでの報告	93
B. インシュリン自己免疫症候群の発見	97
C. インシュリン自己免疫症候群の臨床所見	98
D. インシュリン自己免疫症候群における インシュリン抗体の同定	103
E. インシュリン以外の膵ホルモンの自己免疫疾患	110
第 7 章 副腎皮質の自己免疫疾患	井村 裕夫 115
A. アジソン病の病因	115
B. 症 例	117
C. 特発性副腎萎縮の病因一とくに自己免疫現象をめぐって	118
1. 組 織 所 見	118
2. 血中抗体について	119
3. 細胞性免疫について	120
4. 実験的副腎炎	121
D. 他の自己免疫疾患との overlap について	122
1. 甲状腺疾患の合併	123
2. 特発性副甲状腺機能低下症	124

3. 糖尿病	125
4. 悪性貧血	125
5. 性腺機能不全	125
E. 遺伝的背景について	126
F. 特発性副腎萎縮（自己免疫性副腎炎）の発生機序	128
第8章 女性性腺の自己免疫性疾患東條 伸平・林 要	133
A. 早発閉経症	133
自己免疫疾病としての早発閉経症とその問題点	135
B. 性腺形成異常症	139
その免疫学的な側面	141
C. 未分化胚細胞腫瘍	143
その免疫学的な側面	144
第9章 インスリンの免疫学的測定法馬場 茂明	149
A. Radioimmunoassay の原理と測定手技	150
1. bound と free tracer の同時分別分離法の特徴	151
2. free tracer の分離法の特徴	151
3. bound tracer の分離法の特徴	153
B. Radioimmunoassay の選択	156
C. Immunoreactive insulin (IRI) の測定意義	157
D. IRI と臨床	158
1. 糖尿病と血中 IRI 測定の意義	158
2. insulinoma の診断	159
3. 血中インスリン測定法と展望	160
第10章 ステロイドホルモンの Radioimmunoassay山本 智英・荻原 俊男・熊原 雄一	163
A. 総論	163
1. はじめに	163
2. steroid-protein conjugate の作成	164
3. steroid-protein conjugation の程度	166
4. 抗体の特異性（または交叉性）	167
B. Aldosterone	169
1. 血漿 aldosterone の抽出, 分離	169
2. radio-immunoassay	169
C. Estrogens	172
D. Progesterone	173
E. Testosterone	174

8 目 次

F. Cortisol	174
G. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA)	175
第 11 章 ヒト成長ホルモンの免疫学的測定法	入江 實 178
A. HGH の Radioimmunoassay	179
1. 抗原および抗体	180
2. HGH の標識	180
3. 予備実験	181
4. 測定の実際	183
B. HGH 測定の臨床的意義	185
第 12 章 ホルモンによるアレルギー	中川 昌一 190
A. インシュリン・アレルギー	191
1. インシュリン・アレルギーの臨床像	191
2. アレルギー発現物質の本態	193
3. インシュリン抗体とアレルギー	194
4. インシュリンの抗原性の除去	195
B. 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)	197
1. 天然 ACTH によるアレルギー	197
2. 合成 ACTH に対するアレルギー	198
3. ACTH の抗原構造	199
C. その他のホルモン	201
1. 生長ホルモン (HGH)	201
2. 甲状腺刺激ホルモン (TSH)	201
3. グルカゴン	201
4. 性腺刺激ホルモン	202
索 引	205

第1章 内分泌と免疫

内分泌と免疫の相互に関連した課題について、もっとも活発な研究のなされた時代は、第二次大戦の終り頃から1950年代にかけてであろう。それは一方において当時の steroid 化学の進歩に伴い、各種 steroid hormone の生物学的機能や動態が深い関心をよんだことと、他方 H. Selye の stress 学説の発端になった副腎皮質エキスによる胸腺リンパ組織萎縮が、ステロイド内分泌とリンパ組織の関連に大きな注目を惹く結果になったことと無縁ではない。

1952年米国のユタ大学解剖学の Dougherty 教授は、「effects of hormones on lymphatic tissue」という題で総説論文¹⁾を書いており、その時点までの“ホルモンによるリンパ組織の regulation”に関する考えがまとめられている。その述べるところを概括すると、①下垂体の成長ホルモンは、胸腺の重量を増し、②副腎摘出は全身のリンパ組織の肥大をもたらす。裏返していえば、皮質ホルモンはリンパ組織に抑制的な作用を持っている。③エストロジェンやアンドロジェンなどの性ホルモンも、リンパ組織を萎縮に陥らしめ、④甲状腺ホルモンは、リンパ組織の重量を増大し、合成的に働くなどであった。この時代における上記の結論は、現在の進歩した内分泌学や免疫学的観点からみても、その本質においては変りがない。

その後の進歩で、免疫組織の個体発生的な分化発育や機能遂行に参与する内分泌因子の役割が徐々に明らかにされてきたが、その中でも、ファブリキウス嚢に対する testosterone の発育抑制、皮質ホルモンによる neonatal thymectomy 様効果、下垂体性侏儒症、マウスの免疫不全症の研究、胸腺のリンパ球刺激性内分泌因子、皮質ホルモンによる胸腺および骨髄由来リンパ球の分化および免疫学的機能に及ぼす最近の研究などは注目に価する。また一方病理学的には、橋本病、バセドー病やアジソン病など自己免疫性内分泌疾患と他の自己免疫疾患との合併が論ぜられ、内分泌と免疫の

関わり合いが示唆される。しかし免疫組織の homeostatic な機構に働く内分泌ホルモンの働きを統一的に理解するには現在余りにもデータ不足であり今後この分野のなお一層の発展の望まれているのが現状であろう。

A. 副腎皮質ホルモン(Cs)とリンパ球

Cs がリンパ球の代謝回転にもっとも関連の深いホルモンのひとつであることは、古くから既に次のような事実から指摘されていた。

① 各種動物で副腎摘出により lymphocytosis が起こり、免疫反応が亢進する。しかしこれには若干の異論もあった^{1,43)}。

② 糖質 Cs の分泌機能失調症であるアジソン病で lymphocytosis がみられる²⁾。無脳児では副腎皮質の発育不全を伴うが、著しい胸腺およびリンパ組織の肥大がある。

③ 逆に、一定期間にいたる Cs の投与ないし過剰分泌によって、血中リンパ球の減少 (lymphopenia) が起こる。すなわち cortisone や ACTH の慢性投与を受けたラット、ネズミ、ウサギなどではリンパ球数の慢性的な減少がみられ、同じ状況は、下垂体除去ラットや副腎摘出ラットにそれぞれ ACTH と cortisone を与えた場合でも観察される¹⁾。

④ 皮質過機能症である Cushing- 病では、Addison 病のときと反対に、lymphopenia が起こってくる³⁾。

以上の事実は、比較的 long term の皮質ホルモンによる影響というべきであるが、かなり際立っているのは、short term の副腎皮質ホルモンによる lymphopenic response であろう。すなわち一定量の Cs を投与された動物では、3～9時間以内に peak に達する lymphopenia が起こり、すべて24時間で正常に復する。これは ACTH 投与でも起こるが、副腎除去動物では欠落するので副腎皮質を媒介にした変化である。副腎機能の正常な人間では、ACTH 投与で同様の現象が観察されるにかかわらず、Addison 病の患者では起こらない²⁾。

B. 副腎皮質ホルモン (Cs) と胸腺およびリンパ節

副腎皮質抽出物を投与した動物で、血中リンパ球の減少とともに胸腺の著しい萎縮の起こることを最初に観察した人は、ストレス学説の Selye である⁴⁾。その後のステロイド化学の進歩によって、より系統的な研究が行われた結果、Cs による thymolytic activity は、cortisol (hydrocortisone) がもっとも強く、cortisone, corticosterone, 11-dehydrocorticosterone の順で弱くなる。また Cs の効果は dosis-dependent で、投与する dosis の量と胸腺重量の減少をグラフにえがくと、連続的直線的相関関係にあって、一時期 Cs の生物学的活性度の判定に利用されたことすらあった¹⁾。リンパ節でももちろん萎縮は明瞭だが、胸腺と異なり dosis と atrophy の間にきれいな並行関係はない。

Cs の投与によって起こってくる胸腺およびリンパ節の初期変化は、1 時間以内に発現する組織の著明な浮腫であって約数時間持続する。この間に組織内リンパ球数は減少し、多数のリンパ球が変性に陥る。このようなリンパ節および胸腺内リンパ球数の減少は、単にリンパ球の障害壊死によるだけではなく、多数リンパ球の臓器外遊出とも関連があり (図 1-1)、遊出に伴い Cs 投与初期に逆に血中リンパ球の増加する一時期が観察される⁵⁾。

リンパ球の変性は、小および中型リンパ球にもっとも強く起こり、核膜の部分的破壊、クロマチンや核小体の融解および濃縮などを主変化とする⁶⁾。このような一次的に核に始まる細胞障害が Cs に特徴的であって、変性に陥ったリンパ球は、リンパ臓器内の多数の貪食細胞に喰われ処理される。1 回の Cs 注射では、約 24 時間後に変化は終息し旧に復する。

慢性の少量 Cs 投与では、リンパ組織は次第に縮少し、長期にわたる場合には、胸腺およびリンパ節内リンパ球の完全な消失と、脾の強い萎縮がもたらされる^{5,9)}。以上の変化は、ACTH 投与でも起こるが、副腎摘出で防御できることから ACTH の直接作用というよりは、副腎皮質を介した

結果と考えられている。

Cs 投与時の、胸腺リンパ球の循環については、Ernström の精細な研究がある⁷⁾。解剖学的に胸腺が頸部に存在するため、外科的操作が容易な理由からモルモットを実験に供した。すなわち胸腺輸入動脈と輸出静脈にカニニューレを挿入し血流やリンパ球の動きをみてゆくと、Cs 投与後間もなく胸腺循環血量は正常の倍量となり、同時に小リンパ球の放出も約2倍に増加する。24時間後には、血流は旧に復し、リンパ球の放出も減退するが、その後逆に正常よりはるかに少ないところまで落ちこむ(図1-1)。

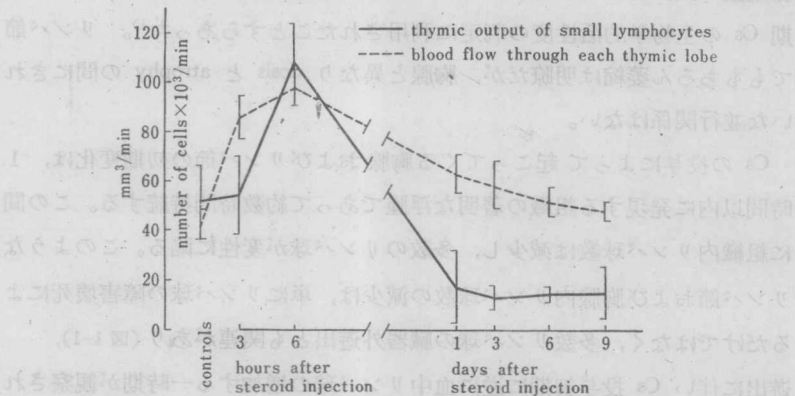


図1-1 プレドニソロン投与後の、モルモット胸腺の分時循環血量と小リンパ球の排出数。6時間目に peak がある。(Ernström⁷⁾, 1970 による)

脾からのリンパ球放出状況⁸⁾も同様で、Cs 投与によりリンパ球の放出数が増加し、胸腺の場合は主として小リンパ球だけであったのに比して、脾の場合は大・中リンパ球をも含んでいた。24時間後でも、放出機転は軽度に残存しているが、胸腺にみられたような二次的な逆転相は存在しない。

胸腺に起こる Cs 投与による循環血流の増大は、同時に計測した顎下腺の血流は不変なところから全身血流の増大などとは無関係なものと考えら

れ、おそらく胸腺を始めとするリンパ臓器に起こってくる特有な現象として解釈されるが、その機序は現在のところ不明である。

C. 副腎皮質ホルモンの作用機序

in vivo の観察は、主として autoradiography 法による DNA 合成の面から行われ、Cs 投与により大リンパ球の DNA 合成および細胞分裂の抑制が起こるが¹⁰⁾、他方胸腺では DNA の再利用も同時に活発に行われるらしい¹¹⁾。ラットに体重 100 g 当り 1 mg の prednisolone をうって、4 時間後の胸腺リンパ球をとり、*in vitro* で uridin および cytidin- H^3 のとりこみから RNA の変化をみてゆくと、Cs には既にでき上った RNA をこわす働きはなく、また特定の型の RNA に影響を与えるものでもない。極めて非特異的な RNA 合成の抑制効果というべきであって、興味あることは、*in vitro* で直接胸腺リンパ球に Cs を作用させても、目立った RNA 合成抑制効果はみられないところから、Cs は生体内における何らかの second mediator を介してかまたは、その協力作用で働くものと推測されている¹²⁾。

D. 副腎皮質ホルモン (Cs) の免疫反応における役割

すでに述べたように、Cs は lymphocytolysis を起こし、胸腺やリンパ組織の involution をもたらし、抗体産生を抑制するなど、従来、主として免疫抑制的な働きが注目を惹き、またそのような観点から治療の面でもアレルギー疾患や臓器移植などに応用されていることは周知の事実である。しかし生体内で日常起こっている stress (感染を含めた) に対する反応系のうちで、下垂体—副腎によってもたらされるリンパ球融解現象を、単に免疫過程の負の局面でのみとらえるのは一方的であると考えられ、一連の免疫過程の推移の中の重要な部分現象として、むしろその後に継起する免疫反応に陰に陽に大きな影響を与えるものとして理解するのが妥当であろう。事実そのような見地から試みられた 2, 3 の実験成績がある。

E. 副腎皮質ホルモン(Cs)と免疫反応について

液性抗体免疫と Cs Cs が液性抗体産生を抑制するかどうかは、抗原刺激に対する timing と深く関連しあっている。すなわち時期的に免疫反応の誘導期 (induction period) からその少し前にかけて、Cs による lymphocytolytic な作用の加えられていることが必要で、抗体産生前駆細胞が破かいされ、数的に減少することが原因と考えられている。すなわち抗原刺激前2日頃から始めて数日間連続して Cs をやっておくと、抗体産生は完全に抑制されるが、もし、抗体産生開始期に入ってしまう数日後に投与したのでは、ホルモンによる抑制効果はほとんど欠除する¹³⁾。抗原の質と量、ステロイドの投与量、動物差などによって成績はかなり変動する点もあるが、一般的に、抗原による challenge 後に Cs を与えたのでは、抑制効果は的確でなく、一度抗原と commit した抗体産生細胞は、ステロイドに対し抵抗性を獲得することが示唆されている²⁵⁾。

他方 Cs は、他の immunosuppressant として知られている 6-MP や X 線などと同様に、使い方によっては、全く反対の効果すなわち immunological enhancement を導入することもできる。この場合も抗原刺激との timing が問題で、challenge の3～5日以前に Cs を投与しておく対照よりはるかに高い抗体価が得られる^{14,15)}。従ってこのような primary immune response の亢進には、まず Cs による lymphocytolytic action が先行し、その後3～5日の中間期の存在が必要であるから、この中間期の間におそらくリンパ組織の修復再生機転が確立しているのであろう。それには、oligonucleotid 投与による免疫反応亢進などの実験成績からも裏づけられるごとく⁴⁴⁾、崩壊したリンパ球の核酸およびその代謝産物の再利用およびそれによる細胞の分裂や蛋白合成への刺激効果が大きな推進力になっていると考えられ、いわば一種の autostimulation に基づいた、独特な免疫反応の reparative overshoot 現象というべきものである²⁰⁾ (図1-2)。

次に secondary response の場合はどうであろうか。一般的には primary