

免疫学叢書

1

免疫不全症候群

1976年 5月 6日



免疫学叢書

編集

東京大学講師	畔柳	武雄
東京医科大学教授	大高	裕一
東京大学教授	松橋	直

全 12 卷



医学書院

B 326

9371

免疫不全症候群

with hypogammaglobulinemia 88
dynamic dysplasia 71
with hypogammaglobulinemia 71
skeletal dysplasia 10
with normal immunoglobulin 170, 171

with hypogammaglobulinemia 88
dynamic dysplasia 71
with hypogammaglobulinemia 71
skeletal dysplasia 10
with normal immunoglobulin 170, 171

with hypogammaglobulinemia 88
dynamic dysplasia 71
with hypogammaglobulinemia 71
skeletal dysplasia 10
with normal immunoglobulin 170, 171



免疫不全症候群

¥ 3,800

1971年3月15日 第1版1刷

1972年4月1日 第1版2刷

編集者 畔柳武雄
おおたか 高 裕 一
まつ 松 橋 直
株式会社 医学書院
取締役社長 金原一郎
本社 東京都文京区本郷5-29-11
(電) 811-1101(代) 振替東京96693
大阪出張所 大阪市北区梅田町46
(桜橋第一ビル) (電) 345-5830
九州出張所 福岡市大学通1-1 (電) 64-0945

三報社印刷株式会社・有限会社馬場製本所

万一落丁乱丁など不良品がございましたら、お書込、捺印などの有無にかかわらず、直ちに新品とお取替いたします。もし、必要なメモなどお書込のために新品との交換をご希望にならない場合は、ご送本下されば、直ちに修理訂正の上、ご返却いたします。修理期間中(約2週間)に代替品をご入用の節はお申し越し次第お送り申し上げます。

3347-15621-0305

680703	1206	
292304		1897
40974	2126	710212
3946	51931	470304

免疫学叢書

- 1 免疫不全症候群
- 2 免疫抑制療法
- 3 リンパ球と免疫
- 4 感染の免疫病理
- 5 自己免疫の病理
- 6 免疫グロブリン
- 7 免疫学的伝達系
- 8 細胞性免疫
- 9 エリテマトーデス
- 10 免疫血液病
- 11 免疫グロブリン病
—ミエロームを中心として—
- 12 免疫学の周辺

免疫不全症候群

編集

東京大学講師 畔柳 武雄
東京医科大学教授 大高 裕一
東京大学教授 松橋 直

執筆

東京大学講師 畔柳 武雄
九州大学助教授 合屋 長英
九州大学講師 住吉 昭信
北海道大学講師 松本 脩三
ミネソタ大学・小児科 John R. Hoyer
京都大学・第1内科 加納 正
京都大学・第1内科 高月 清
東京大学・第3内科 狩野 庄吾
岡山大学講師 折田 薫三
名古屋大学講師 山田 一正
名古屋大学講師 三浦 守司
名古屋大学・第1内科 平野 正美
名古屋大学・第1内科 大野 竜三
国立予防衛生研究所・病理部長 江頭 靖之
東京医科大学教授 大高 裕一
東京医科大学助教授 外野 正巳
京都天神川病院院長 四方 統男

(執筆順)

医 学 書 院

IMMUNOLOGICAL DEFICIENCY SYNDROME

Edited by

TAKEO KUROYANAGI, M.D.

Lecturer of Internal Medicine,

University of Tokyo, Faculty of Medicine

YUICHI OTAKA, M.D.

Professor of Pathology, Tokyo Medical College

TYOKU MATUHASI, M.D.

Professor, Department of Allergology,

Institute of Medical Science, University of Tokyo

© *First Edition, Mar. 1971*

IGAKU SHOIN Ltd.

TOKYO, JAPAN

Printed & Bound in Japan

刊行によせて

Medawar による“免疫学的寛容の発見”，Burnet による“免疫のクローン選択説”の提唱，胸腺の免疫反応における意義の解明などは，免疫学における学問的革命ともいい得べく，免疫学を古典的免疫学から近代免疫学へと脱皮せしめる原動力となったことは周知のことである。以来，免疫学における進歩は，基礎分野ならびに臨床分野を通じて，まことに眼をみはらしめるものがある。

一般に，どの分野の学問についてもあてはまることであるが，学問の急速な進歩が見られる時期においては，新しい知見が，応接に暇ないほどに相ついで発表され，その分野の学問を専門とするものですら，進歩の跡を辿り，それらを整理統合するのに多大の困難を感ずることが多い。

現在における免疫学は，その急激な進歩により，まさしくこのような状態にあるということができ，百花繚乱，百家争鳴の状態にあるといえる。このような時期においては，現在に至るまでの進歩の軌跡を，近代免疫学の総合的鳥瞰図をつくり得るように整理統合し，将来の発展の基盤とすることが，切に望まれるところである。

今回，国の内外における近代免疫学の進歩の跡を，いくつかのテーマに分けて，整理統合し，明日の免疫学の創造の礎たらしむべく，この方面に造詣の深い多くの方々の御執筆のもとに，免疫学叢書を刊行するはこびとなった。

このささやかな叢書が，本邦における明日の免疫学創造にいささかでも寄与するところがあれば，編集者一同の望外の喜びである。

1969年11月

編 者

序

“書物に書かれた医学は過去の医学であり、病床の患者のなかにこそ明日の医学が宿る”とは沖中重雄先生が、われわれ教室員に諭された言葉である。患者の臨床症状および剖検所見の緻密な観察と深い洞察とが、明日の医学をきり拓く原点となることは多い。私は免疫不全症候群のことを考えるとき、沖中先生の言葉が頭に浮ぶのである。

免疫の2系統説および免疫中枢の問題は、動物実験による基礎医学的、いやむしろ生物学的研究により、おぼろげながら確からしさを得つつあったが、この考え方に盤石の基礎を与え、新しい医学を導き出したのは、臨床例の詳細な観察と、それを裏打ちする剖検所見に基づく深い洞察であった。免疫不全症候群に関する臨床的研究が、新しい免疫学の概念を生み出したといっても過言ではない。

種痘による事故死が新聞紙上にぎわしたことは、ついさきごろのことである。日常の患者の診療において、原因疾患とは一見無関係に思われる難治性の重症感染症により、患者を失うことはしばしばわれわれの経験する苦い思い出である。これらのことは、生体防衛反応とくに免疫反応の理解なしには、患者の診療のうえで重大な過誤をもたらすことを物語っている。

免疫学叢書において、免疫不全症候群をとりあげたのは、以上述べた二つのことがらを浮きぼりにしようとしたためである。幸いにして、この分野でご造詣の深い諸先生のご努力で、われわれの目的とした二つの点をあますところなく解説していただいた本書を刊行できることは、編集者一同の望外のよろこびである。ただ諸種の事情から刊行がおくれ、ご執筆いただいた先生方に多大のご迷惑をおかけしたことを、心からお詫び致しますとともに、厚くお礼申し上げる。

本書が読者の諸先生の日常の診療に些かでも参考となり、また、臨床例

2 序

の注意深い観察により、明日の免疫学を創造するうえでの出発点となることができれば、われわれのよろこびこれに過ぐるものはない。

1971 年 2 月

目 次

第1章 免疫不全症候群の概念	畔柳 武雄	1
A. 免疫2系統説		2
1. 胸腺摘出実験		2
2. 小リンパ球の免疫反応における役割		3
3. 抗体産生細胞系		6
4. Fabricius 嚢摘出実験		7
5. 免疫系の2系統説		8
6. 免疫2系統説を支持する臨床例		11
B. 免疫の個体発生と系統発生		12
1. 免疫の個体発生		12
2. 免疫の系統発生		13
3. 免疫不全症候群への免疫系統発生概念の導入		18
C. 免疫不全症候群の分類		18
第2章 先天性免疫不全症候群	合屋長英・住吉昭信	25
A. 体液性免疫不全を主徴とする先天性免疫不全症候群		25
1. 先天性無 γ -グロブリン血症 (Bruton 病)		25
2. 乳児期一過性低 γ -グロブリン血症		32
3. 原発性免疫グロブリン異常		33
B. 細胞性免疫不全を主徴とする先天性免疫不全症候群		40
C. 体液性・細胞性免疫不全があり特有の臨床像を有する先天性免疫不全症候群		44
1. 毛細血管拡張性失調症		44
2. Wiskott-Aldrich 症候群		48
D. その他の先天性免疫異常		51
1. 免疫記憶喪失症		51
2. 先天性風疹症候群		53
E. 先天性免疫不全症候群の予防と治療		54
第3章 無リンパ球症—先天性リンパ球減少性免疫不全症候群—	松本脩三・John R. Hoyer	66

2 目 次

A. 総 論	66
B. 先天性リンパ球減少性免疫不全症候群の各型	69
1. 胸腺無形成	69
2. 常染色体性劣性リンパ球減少性無 γ -グロブリン血症	76
3. 一次性リンパ球減少性免疫不全症	80
4. 正常の免疫グロブリン量を有する常染色体性劣性リンパ球減少症	89
5. その他のリンパ球減少症	91
C. リンパ球減少性免疫不全症候群の移植療法	91
D. 日本における本症候群の現状	96
第4章 単クローン性 γ -グロブリン血症における免疫不全症	加納 正・高月 清 105
単クローン性 γ -グロブリン血症と免疫不全症	107
1. Obligatory monoclonal gammopathy	107
2. Facultative monoclonal gammopathy	122
3. Benign monoclonal gammopathy	128
第5章 ホジキン病	狩野 庄吾 143
A. 感染症の合併	143
B. 遅延型アレルギー	145
1. 既得の遅延型アレルギーの抑制	145
2. 能動感作	146
C. 同種移植反応	147
D. 抗体産生能, 血清免疫グロブリン	147
1. 患者血清 γ -グロブリン値および抗体価	148
2. 以前接触したことのある抗原による二次刺激に対する反応	148
3. 抗原一次刺激に対する反応	148
E. 末梢リンパ球数およびリンパ球機能	149
1. 末梢リンパ球数	149
2. リンパ球機能	150
3. リンパ球移植反応	151
F. ホジキン病患者への遅延型アレルギーの受身伝達	153
G. 網内系機能	153
H. ホジキン病の免疫不全と臨床的病期および組織分類との関係	154

1. ホジキン病にみられる免疫不全の本態論および 病因論との関係	156
第6章 悪性腫瘍	折田 薫三 161
A. 腫瘍化に伴う組織抗原の単純化	162
B. 腫瘍化に伴う腫瘍特異抗原	163
1. 動物腫瘍の特異抗原	163
2. 自然発生腫瘍および人癌	163
C. 悪性腫瘍と網内系（非特異的抵抗）	164
1. 腫瘍発生と網内系の関連性	164
2. 腫瘍増殖と網内系の関連性	165
D. 悪性腫瘍と免疫（特異的抵抗）	166
E. 悪性腫瘍と生体の防衛機構	168
1. Contact inhibition	168
2. Allogeneic inhibition	169
3. 自己免疫疾患と癌	170
第7章 白血病	山田一正・三浦守司・平野正美・大野竜三 178
A. 実験白血病における免疫不全—leukemogenesis との 関連を中心に—	179
B. ヒト白血病の免疫機能	181
1. Humoral antibody response について	181
2. Delayed hypersensitivity	182
3. 血清蛋白	187
4. 炎症反応およびその他の免疫不全要因 —網内系機能, 補体価を中心に—	192
5. Immunopathic condition	200
6. Drug induced immunodeficiency	201
第8章 サルコイド症	江頭 靖之 213
A. サルコイド症とは	213
B. 遅延型反応にみられる免疫不全	216
1. ツベルクリン反応について	216
2. 遅延型反応一般について	218
3. その他の関連現象	220
C. 血清抗体の動き	221
D. Kveim 試験	222
1. Kveim 抗原	222

4 目 次

2. 判定について	224
3. 特異性の問題	226
4. Kveim 反応の意味	227
E. サルコイド結節	229
F. 免疫不全現象からみた病因論	231
第9章 医原病としての免疫不全症候群	大高裕一・外野正巳 237
A. 薬剤による免疫不全症候群	238
1. 薬剤の種類	238
2. 副腎皮質ホルモン剤と感染症	239
3. 抗癌剤と免疫不全症候群	243
4. 剖検症例	247
B. 免疫抑制療法とがんの発生	253
C. 抗リンパ球血清の副作用	255
D. 免疫抑制剤の作用機序	257
1. 副腎皮質ホルモン剤	257
2. アルキル化剤	259
3. 代謝拮抗剤	259
第10章 ラント病	四方 統男 269
A. ラント病の発生	270
B. ラント病の血液学的症状	273
1. 充実型	274
2. 限局性血球崩壊型	275
3. 低形成, 無形成混合型	276
4. 無形成骨髓	277
5. 赤芽球再生型	277
C. ラント病の組織学的変化	278
D. 注入細胞の条件	280
E. 臨床的な諸問題	284
索 引	291

第1章 免疫不全症候群の概念

多発性骨髄腫¹⁻⁴⁾の患者は、一般に細菌感染に抵抗が弱く、とくに細菌性肺炎に反復罹患することがしばしばみられる。この理由の少なくとも一つは、正常免疫グロブリン⁵⁻⁷⁾が低値を示し、抗体産生能が欠如ないし著しく低下していることによる。先天性無 γ -グロブリン血症の患児が感染症に弱いことは周知のことである。このような感染症に対する抵抗の減弱の少なくとも一因をなすものは、抗体の欠乏により惹起されるものであるとの考え方から、Barandun⁸⁾はこのような状態を抗体欠乏症候群 Antikörper Mangel Syndrom と名づけている。

ところがその後免疫系には2系統があることが明らかにされるに至った。すなわち、第1の系統は細胞性免疫で、遅延型アレルギー、移植免疫に関与し、その免疫中枢は胸腺であり、抗体産生細胞は小リンパ球である。第2の系統は、体液性免疫で、中枢は bursa equivalent system であり、抗体産生細胞は形質細胞である。

Barandun が Antikörper Mangel Syndrom としたものは、もっぱら血清抗体の欠乏状態を意味し、細胞抗体の欠乏状態はこれに含まれてはいなかった。したがって、体液性免疫および細胞性免疫の両者を総括して、それらの不全状態を意味する言葉としては、Antikörper Mangel Syndrom なる用語は適当でなく、むしろ、免疫不全症候群 immunological deficiency syndrome とするのが適当であろう。抗体欠乏症候群なる用語は、もっぱら体液性抗体の欠乏状態をさすものとして用いることとする。

血清病、薬剤アレルギー、枯草熱、気管支喘息などは、抗体産生組織の機能が正常な個体に起こる免疫病である。

これに反し、多発性骨髄腫やマクログロブリン症 Waldenström は、抗体産生細胞の腫瘍性増殖により惹起される免疫病であり、各種の自己免疫疾患は、抗体産生組織の機能失調により惹起される免疫病であるといいう

る。免疫不全症候群は、抗体産生細胞系の機能不全ないし器質的障害により、惹起される免疫病であるといいえよう。

A. 免疫2系統説

1. 胸腺摘出実験

Miller⁹⁻¹⁵⁾は出生時にマウスの胸腺を摘出すると、離乳後多くのものは、体重減少、立毛、hunched postureなどを示し、下痢感染症などにより、数週間以内に死亡することを見出した。かかる新生仔期胸腺摘出マウスでは、血清抗体産生能および移植免疫のごとき細胞性免疫能の著しい減弱を示す。Millerの報告以来、各種動物を用いて、新生仔期胸腺摘出が、成熟後の免疫能を著しく抑制するという数多くの実験成績が報告されるに至っている。

一般にマウス、ラット、ハムスターでは、新生仔期胸腺摘出¹⁶⁻³²⁾は、

- ① wasting disease
- ② リンパ組織の萎縮荒廃および末梢血リンパ球数の著減
- ③ 血清抗体産生能の抑制
- ④ 移植免疫能および遅延型反応の抑制
- ⑤ 感染防御免疫能の低下

を惹起する。リンパ組織はリンパ球の著減、濾胞構造の消失を示し、胚中心は全く認められない。濾胞と思われる部位を構成するのは、ほとんどが細網細胞であり、リンパ球はきわめて少数が散見されるのみであり、リンパ球の大部分は未熟型である。すなわち、新生仔期胸腺摘出動物のもっとも顕著な病変は、リンパ球の激減である。

家兎では、新生仔期における胸腺摘出の免疫能への影響は、その程度が比較的弱く、しかも低下した免疫能は胸腺摘出後9~16週で正常に復する。しかし新生仔期に胸腺と同時に虫垂を摘出すると、体液性免疫能の抑制は高度となり、かつ持続性となる。モルモットでは、新生仔期の胸腺摘出の免疫能に及ぼす影響は弱い。イヌでは、新生仔期胸腺摘出は、ほとんど免疫能に影響を及ぼさない。

動物の種類の差による、新生仔期胸腺摘出の免疫能に及ぼす抑制効果の差は、表 1-1 に示すように、新生仔期におけるリンパ組織の発達程度の違いによるものと考えられる。すなわち、新生仔期にすでにリンパ組織の発達の著しいイヌでは、新生仔期の胸腺摘出の免疫能への影響がみとめられない。

一般に、胸腺摘出による免疫能への抑制効果、無リンパ球症およびリンパ組織の萎縮は、生後1週間以内において胸腺摘出を行なった場合にのみみとめられ、それ以後の時期に胸腺摘出を行なったのでは、免疫能の抑制は

表 1-1 新生仔期におけるリンパ組織の発達程度と
胸腺摘出の免疫反応への影響

	新生仔期におけるリンパ組織の発達状態				新生仔期 胸腺摘出の 免疫反応への影響	
	胸 腺	脾	腸	リンパ節	血清抗体	移植免疫・ 遅延型反応
マウス	+++	—	—	—	↓↓	↓↓
ラット	+++	+〜—	—	—	↓↓	↓↓
ハムスター	+++	—	—	—	↓↓	↓↓
モルモット	+++	+〜—	—	+〜—	↓	↓
家 兎	+++	+〜—	—	—	↓	↓
イヌ	+++	+++	++	++	→	→
家 鶏	胸腺 +++ BF +++	—	—	—	→ ↓	↓ →

〔備考〕 BF: bursa fabricci, ↓: 抑制, →: 影響なし

起こらない。ただしマウスでは、成熟後胸腺摘出とX線照射を行なうと、免疫能の持続的抑制がみられる。

マウスにおける新生仔期の胸腺摘出による免疫能の抑制は、同じ strain の成熟マウスの小リンパ球を移植するか、あるいは同じ strain ないし同種マウスの新生仔の胸腺を移植することにより回復せしめられる。

上述の事実、胸腺のコントロールのもとで、小リンパ球が免疫機構のうえで、きわめて大きな役割をなしていることを示す所見といえる。

2. 小リンパ球の免疫反応における役割

小リンパ球が細胞性免疫のうえで、きわめて大きな役割をなしているこ

とは、Gowans一派^{33~40)}の広範な研究によりほぼ確実とみられるに至った。Immunological tolerance を付与した動物ないしX線照射などにより、抗体産生能を極度に抑制した動物に、同種ないし異種のリンパ組織細胞を静注すると、移植された donor cell の host に対する免疫反応により、いわゆる graft vs. host reaction が起こる。これはラント病ないし骨髄移植の secondary disease と呼ばれるものに当たるが、graft vs. host reaction で、主役を演ずるのは細胞性免疫である。Gowans は致死量のX線全身照射を行なったマウスに、ラットの胸管より採取した小リンパ球を静注すると graft vs. host reaction が惹起されるが、このさい24時間後にはマウスの脾の白色髄に large pyroninophilic lymphocyte が多数出現することをみとめ、かつ、この細胞の染色体分析を行なって、この細胞がラットの細胞であることを明らかにした。さらに ^3H -チミジンによるオートラジオグラフィにより、large pyroninophilic lymphocyte は著明な分裂増殖能を有し、かつ漸次その大きさを減じて、再び小リンパ球に移行することを明らかにした。

Homotransplantation immunity が細胞性免疫にその基礎をおくことは、今日、これを否定するものはない。Gowans らは、ラットに同種皮膚移植を行ない、その後、12時間後に ^3H -チミジンの静注を行なった。移植後7日目と10日目に移植皮膚片を取りだし、オートラジオグラフィで検討すると、移植皮膚片中に著明に浸潤している小リンパ球の90%以上が ^3H -チミジンで標識されていた。この時期の末梢血中の小リンパ球の標識率は7%にすぎず、また皮膚移植局所のリンパ節内リンパ球の標識率は16%にすぎなかった。このような実験成績から Gowans は、移植皮膚片中に浸潤している標識小リンパ球は、移植局所のリンパ節中の小リンパ球が、移植皮膚片の抗原刺激により large pyroninophilic lymphocyte に transform し、旺盛な分裂能を獲得し、 ^3H -チミジンで標識されるに至り、この分裂によって生成された標識小リンパ球が血流を介して移植皮膚片中に浸潤し、homograft rejection を惹起するものであると解釈した。Immunological