

症例から学ぶ免疫・血液学

宮崎 澄雄*

はじめに

私が九州大学小児科に入局したのは、1961（昭和36）年で、あまり希望者がなかった血液学を専攻することにした。当時は白血病患者が2年生存するのは珍しく、長期生存として扱われた。その後、化学療法の進歩と成分輸血の導入により、白血病の寛解率は飛躍的に上昇したが、感染症の合併対策が大きなテーマとなった。

間もなく教室の合屋長英教授から免疫学の手ほどきを受け、易感染を主症状とする免疫不全症や血液疾患の珍しい症例から、感染症学、免疫学、血液学の接点を学ぶことができた。その一部については、小児感染免疫の18巻2号（2006年）に提言として掲載させていただいた。今回は一部の重複を許していただき、私の小児科臨床で学んだ興味ある6症例を紹介し、本稿の責を果たしたいと思う。

I. Bruton型無ガンマグロブリン血症

1952年Brutonによって報告された伴性劣性無ガンマグロブリン血症は、厚生省免疫不全症候群研究班（班長 小林登東大教授）の調査によれば、1966～1975年までの10年間に352例の原発性免疫不全症候群が全国で観察され、うちBruton型は43例（12.2%）であった。当時は、筋注用のガンマグロブリン製剤しかなく、患児は大量の筋肉注射を余儀なくされた。

Bruton型無ガンマグロブリン血症の国内第1例は九大小児科から報告されたが、その患者の弟も同科で筋注ガンマグロブリンの補充療法を続け

ていた。幸いにも、1977年にわが国で開発されたスルホ化ガンマグロブリンの初回治療に、この症例が選ばれた。補体結合性は低いとはいえ、初めての点滴当日は、開発者のT氏とともに病棟に泊まりこんで監視した。患者は、この製剤による補充療法のお蔭で、医学部に進学し、在学中は血清IgG濃度を200 mg/dlに維持することにより、重大な感染もなかった。

彼は医師となり、研修2年目のときに、定期的な補充療法がおろそかとなり、虫垂炎から腹膜炎さらに膿胸を合併し、インフルエンザ菌や緑膿菌が検出されたものの、多臓器不全で死亡してしまった。彼にとっては、医師となったことが、かえって不幸であったかもしれないし、当時から、松本脩三北大教授が指摘されていた血清IgG濃度400 mg/dlを維持するのが必要であったと痛感した。Morellらも血中IgG濃度を300～500 mg/dlに維持するために、300 mg/kg/月の投与を勧めていた¹⁾。

II. 慢性肉芽腫症

1957年、6歳の女兒が、発熱と肝腫脹で入院した。病歴では、過去に肺炎や頸部リンパ節炎を反復している。開腹手術により、肝膿瘍（黄色ブドウ球菌による）を確認し、組織学的に肉芽腫の形成をみた。当時は、慢性肉芽腫症（CGD）に関する知識が乏しく、原則として男児に発症するとされていた。

本症例の好中球NBT還元能が異常に低下していたため、当時、九大生化学におられた中川原章先生（現 千葉県がんセンター総長）にsuperoxide

* 佐賀医科大学名誉教授 Sumio Miyazaki

(O_2^-) 産生能の異常低下を確認していただき、さらに患者の好中球によるブドウ球菌殺菌能が低下していることを証明したうえで、報告した²⁾。

その後、九大小児科の大賀準教授により、本患者の欠損蛋白が p47 であることを確認していただき、ST 合剤やインターフェロンの治療により、臨床症状は軽快している。しかし、本症例の問題点は、外陰部における皮膚症状が強く、結婚への道が厳しいのが、本人や家族の悩みとなっている。

III. 遺伝性球状赤血球症と摘脾後感染症

遺伝性球状赤血球症 (hereditary spherocytosis) の治療としては、摘脾が行われることが多いが、乳幼児期の摘脾は、術後の易感染性が問題とされてきた。私が、福岡赤十字病院に在職中の本症例の 5 歳女兒に、摘脾後ペニシリンの投与を行っていたが、術後 2 カ月に肺炎球菌による敗血症で死亡した。誠に痛恨の極みであった。

この苦い経験から、小児慢性血小板減少症や遺伝性球状赤血球症における摘脾後の感染について、厚生省造血障害研究班において、東京慈恵会医科大学の赤塚順一教授らと共同研究を行った。摘脾後、多くの症例で、血清 IgM の低下がみられるとともに、血清 tuftsin の低下を確認した³⁾。Tuftsin は多核白血球の食作用で生ずる蛋白分解酵素によって産生されるロイコキニン分解産物で、Thr-Lys-Pro-Arg の 4 個のペプチドである。

IV. 再生不良性貧血における骨髓移植後の重症感染

6 歳のときから、37 年にわたって自分の子どものように可愛がっていた患者である。輸血が唯一の治療という時代、しかも血液センターも設立されておらず、家族からの新鮮血輸血のために、九大病院から 60 km 離れた佐賀県の田舎まで 30 回近く往診したことを思い出す。その後、薬物療法により何とか本人も勉強できるようになり、医科大学を卒業し、当時私が赴任していた佐賀医科大学小児科に入局した。健康を取り戻し、開業して元気に診療していたが、8 年前に骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome) を発症し、姉からの骨髓移植は石井榮一君 (現 愛媛大学小児科教

授) らの努力により成功した。しかし、それから 3 年後、成人の肺炎球菌感染者を診療して数日後、高熱からショック状態となり、ペニシリン耐性肺炎球菌が検出されたが、帰らぬ人となった。免疫抑制剤を使用しており、また残念ながら肺炎球菌ワクチンを接種していなかった。

V. 先天性トランスフェリン欠乏症と易感染性

トランスフェリン (transferrin) は血色素を合成する網赤血球のために鉄の取り込みを仲介する血清蛋白で、 β -globulin 分画に属する glycoprotein であり、血清濃度は 200~300 mg/dl である。1961 年 Heilmeyer ら⁴⁾によって報告された第 1 例は高度の低色素性貧血と反復する感染症が主症状であった。

1972 年、筆者ら⁵⁾が報告した先天性トランスフェリン欠乏症はわが国の 2 例目であった。患者は入院当時 8 歳の男児で、7 歳になってから貧血と気道感染を反復していた。赤血球数 310 万、血色素量 6.4 g/dl と著明な低色素性貧血で、血清鉄 12 μ g/dl、総鉄結合能 46 μ g/dl であり、鉄剤投与も無効であった。当時、九大第 3 内科助教授であった小鶴三男先生の指導で、患児の血清トランスフェリン量を測定したところ、trace 量で 3 mg/dl 以下にすぎず、兄、妹とも、それぞれ 14 mg/dl、12 mg/dl と低値であった。祖母および弟はやや低値にすぎないが、父母はほぼ 1/2 の濃度であった。しかし、トランスフェリンが著しく低値の兄、妹では、血清鉄はやや低いものの、貧血と易感染性は認められなかった。

重症の鉄欠乏性貧血では、ときに好中球の貪食能と殺菌能が低下したり、トランスフェリンが補体 C3 の inactivator となる可能性が指摘されている。さて、本症例の治療には、ドイツ Behringwerke 研究所の Dr. Schwick から鉄フリーのトランスフェリン供与を受けた。先天性トランスフェリン欠乏症への投与は世界で初めてであったので、極度の緊張とともに、慎重に徐々にトランスフェリン 300 mg を点滴静注した。幸い副作用はみられず、トランスフェリン 1g の追加により、赤血球数 450 万、血色素量 10 g/dl となり、以後トランスフェリンの維持療法により貧血は改善

し、易感染性もなくなった。

4年後、患児が大阪に転居したため、大阪大学第3内科の講師であった林昭先生に治療の継続をお願いした。トランスフェリンの初回投与から8年間維持療法が続けられたが、17歳のときからトランスフェリンの投与を行わなくても、貧血を認めなくなった。もちろんトランスフェリンはtraceで、血清鉄は $30\mu\text{g}/\text{dl}$ と低値であった。血清トランスフェリンが低いにもかかわらず、貧血の発現をみなくなった理由を説明するのは困難であるが、ムコ多糖代謝異常症の一部で経験するように、思春期になって臨床症状が軽減する点と符合するように思われる。

VI. サラセミアと易感染性

九州地区ではサラセミアはさほど珍しい病気ではないが、ここで紹介するのは、サラセミアで知能障害と易感染性を伴うATR-X症候群(X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome)という特殊な症例である。佐賀医大の久野(くの)君が報告した⁶⁾。

患児は5歳男児で、特徴的な顔貌、性器發育不全、そして乳児期から気道感染と尿路感染症を反復していた。一般的な免疫学的検査では異常を認めなかった。本症例における異常ヘモグロビンの検出は福岡大学臨床検査医学の井手口裕先生に協力いただいた。

本疾患は国内で約50例が報告されているが、 α グロビン遺伝子を含む複数の遺伝子発現が多彩な症状を呈する原因と想定されている。現在、信州

大学の和田敬仁先生らにより、症例の集積と遺伝子解析が行われている。

おわりに

以上、私の小児臨床経験のなかから、免疫不全症、易感染性を伴う血液疾患の症例を紹介させていただいた。いずれの症例も自分の力だけでは解決できず、いかに多くの研究者に助けられたかを痛感している。本稿が少しでも若い人に役立つことになれば幸いである。

文 献

- 1) Morell A, et al : Build-up and maintenance of IgG serum concentrations with intravenous immunoglobulin in patients with primary humoral immunodeficiency. *Vox Sang* 43 : 212-219, 1982
- 2) Miyazaki S, et al : Identification of a carrier mother of a female patient with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 89 : 784-786, 1976
- 3) 宮崎澄雄 : 摘脾による血清 tuftsin の低下について。厚生省特発性造血障害研究班昭和56年度研究業績報告書, 1982, 310-311
- 4) Heilmeyer L, et al : Kongenitale Atransferrinaemie bei einem sieben Jahre alten Kind. *Deutsch Med Wschr* 86 : 1745-1751, 1961
- 5) Goya N, Miyazaki S, et al : A family of congenital atransferrinemia. *Blood* 40 : 239-245, 1972
- 6) Kuno T, Ideguchi H, Miyazaki S, et al : A case of X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome : Analysis of hemoglobin by an automated glycosylated hemoglobin analyzer. *Acta Paediatrica Japonica* 39 : 615-618, 1997

* * *