

特集 免疫不全症候群——最近の進歩

〔総論〕

免疫不全症候群

—その発見の経緯と概念の整理—

小林 登*

はじめに

『小児内科』誌が、「免疫不全症候群——最近の進歩」というテーマで特集をくむことは、本症候群に関心をもってきたもののひとりとして、まことに喜びに堪えない。編集子の求めに応じて、免疫不全症候群の発見の経緯とその後の歴史的展開、さらにその概念について私見を述べ、本特集の総論のひとつとしたい。

I. 免疫不全症候群の発見の経緯と歴史展開

免疫不全症候群 immunodeficiency syndromeは、筆者の学んだ第2次世界大戦直後当時の教科書には記載されていなかったし、また、教えられもしなかった疾患単位である。すなわち、感染症中心の小児科学が第2次世界大戦後に終わってから現れた疾患単位である。時代とともに疾病構造の変貌するなかで、感染症がまだ子ども達の死因として大きかった時代は、本症候群の患児は、免疫機能の不全が明らかになる前に、重症感染症を起こして死亡したものと考えられる。第2次世界大戦も終り、社会が豊かになるとともに、子ども達の栄養状態も改善し、社会の衛生状態が整備され、予防接種も普及し、さらに感染症に対して抗生物質などが大幅に使われるようになって、小児医療のなかで、その患児が生き残れるようになって、免疫不全症候群の存在が浮び上ったのである。

この関係は、アメリカの Bruton 博士やわが国の合屋教授（九州大学）の無 γ -グロブリン血症

agammaglobulinemia の発見の経緯のなかで明らかである。すなわち、原発性免疫不全症候群のなかで、最初に発見された病型は無 γ -グロブリン血症であったのである。感染を反復する男児の血清に γ -グロブリンがないという発見は、Bruton 博士によっては1952年に、わが国で合屋教授によっては10年おくらせて1963年に発見されたのであった。もっとも、当時やっと Tiselius の電気泳動法を応用した機器で、血清タンパクが手軽に測れるようになったという、臨床検査システムの発展ともまったく無縁ではない。Bruton 博士の無 γ -グロブリン血症発見の経緯は次のとおりであるが、われわれにとってきわめて教訓的である。

第2次世界大戦も終り平和にひと息つくや、1950年には韓国で朝鮮戦争が始まり、そのためアメリカでは軍医の再教育が行われたそうである。Bruton 博士は、そのためにワシントン郊外にある Walter Reed 陸軍病院の小児科に勤務していた。彼がみた本症の患児は、家族歴および既往歴には特別に異常もなく、4歳までは健康に育ってきた男の子で、麻疹にかかり肺炎を合併して入院したのである。なかなか治りにくかったが、抗生物質で治癒したという。これにつづく4年間に、肺炎連鎖球菌による肺炎、敗血症を十数回、さらに中耳炎を頻発、流行性耳下腺炎を2回、化膿性関節炎も2、3回と感染症を反復したのである。そして、8歳になってやっと血清に γ -グロブリンのないことが明らかになった。当然のことながら、その間抗生物質がなかったならば、この患児は生命維持をできなかったろうし、無 γ -グロブリン血症、ひいては免疫不全症候群という疾患単位の

* 国立小児病院（東京大学名誉教授）

〒154 東京都世田谷区太子堂 3-35-31

発見はおくれたに違いない。

小児科医として当然のことながら、Bruton 博士は、この患児の免疫機能を気にしていたものと思われる。感染症の後の抗体価の上り方やジフテリアの予防接種の後のシック反応の陽性であることを確認し、その他の予防接種後の抗体価の上り方をみるなどして、抗体産生不全についても検討していた。

当時、成人では multiple myeloma にみられる hypergammaglobulinemia が発見され、血清タンパクの分画をみる Tiselius による電気泳動法が開発されていた。1950年代に入って、Walter Reed 陸軍病院の中央検査部門にも、Tiselius の電気泳動の機器が入り、やっとルーチンに γ -グロブリンの血清分画を測ることができるようになったようで、Bruton 博士は、保存していた血清をさっそく検査室に送ったという。検査の結果、患児の血清中には γ -グロブリンの分画がなかったのである。検査を行ったラボランチンは、新しい機器なのでデータが誤りと思い、Bruton 博士に資料の再提出を求めたという。このようにして、臨床観察の厳しい目をもつ小児科医により、無 γ -グロブリン血症は発見されたのである。

わが国で初めて本症の兄弟例を報告した合屋教授も、検査室から濾紙電気泳動器の使い方の誤りと考えて、数回にわたり血清試料の提出を求められたという。

しかし、免疫不全症候群の発見に、もうひとつの流れがヨーロッパにあったことは忘れてはならない。すなわち、スイスの Glanzman 博士と Rinker 博士は1950年に、下痢、カンジダ症などの重症感染症で死亡した乳児の病理解剖例を、essentielle Lymphozytopenie として報告した。Donhne は同じような症例を、alymphocytosis として1953年に報告している。これらの患児では血液像で著明なリンパ球減少、病理所見ではリンパ組織の低形成がみられ、伴性劣性の遺伝形式をとっていた。

当時、小児病理学が欧米の小児病院で体系づけられつつあった時代であり、この型の免疫不全症候群は病理学者によって発見されたのである。もし、単なる乳児の重症感染症による死亡例として解剖に付されなかったならば、また病理学者の鋭

い洞察力がなかったならば、この型の免疫不全症候群の発見も大幅におくれたであろう。

この型の免疫不全症候群には、胸腺に異常があること、特に Hassall 小体の欠損のあることが、1957年に Gottier 博士らによって発見された。また、チューリッヒの Hitzig 教授らによって、この型の免疫不全症候群にも γ -グロブリンが欠損することが発見されて、細胞免疫ばかりでなく液性免疫も不全である特殊な病型として報告された。後に重症複合型免疫不全症 severe combined immunodeficiency とよばれるようになった免疫不全症候群である。

免疫不全症候群は、このようにして臨床的観察から出発して、片や血清学的に、片や病理学的に疾患単位として位置づけられたが、両者ともに無 γ -グロブリン血症があることが確認された。スイスで発見された病型は、胸腺の異常さらにリンパ組織の低形成を伴う無 γ -グロブリン血症として Bruton 博士の発見したものに対してスイス型無 γ -グロブリン血症 Swiss type agammaglobulinemia とよばれている。

このようにして、1950年代にはじめて免疫不全症候群は発見されたが、疾患単位としての体系づけには、1950年代から1960年代の免疫学の大きな飛躍が必要であった。筆者は、1950年代後半アメリカで、また1960年代前半にはイギリスで勉強する機会があったので、その流れを直接、間接にみる機会があり、今考えてみると感慨深いものがある。筆者としては免疫不全症候群と関連して、次を指摘したい。

第1は、家禽学者の Glick 博士は、1954年に免疫系は二元的であることを示す最初のデータをトリで示した。現在ならば常識的なことであるが、免疫系は液性免疫(B-cell 系、抗体系)と細胞免疫(T-cell 系)の2つからなるのである。しかも、液性免疫系の中核は、腸管末端部にある上皮性リンパ組織 Fabricius 嚢であることを示した。すなわち、Fabricius 嚢を切除したり、ホルモン剤などと萎縮させたりするとトリの抗体産成能が低下するのである。

もちろん、この免疫の二元性の体系づけには、第2の Miller 博士による胸腺の免疫機能の発見が

なければならなかった。彼は、マウスの胸腺を摘出すると、異種のマウスの皮膚を移植しても拒絶しないことを証明し、1961年に発表したのである。すなわち、細胞免疫の中核は胸腺にあることが明らかになったのである。当時、イギリスで勉強していた筆者は、この発表を聞いて感激して、ロンドン郊外の彼の研究室を訪問した思い出がある。

第3は、Good 教授の免疫系の個体発生と系統発生の研究である。メクラウナギに始まる免疫機能の彼の研究は、亀類から哺乳類へと展開し、胸腺の機能の重要性を膨大なデータをもとに、1960年代中期に次々に発表している。

上述の研究成果が基盤となって、次々と発見される免疫不全症候群の病型が集大成され、新しい免疫学の知見とあいまって、本誌でも発表されているように、WHO の委員会により免疫不全症候群は、整理分類されている。この委員会には、わが国からは松本教授（北海道大学）が代表として出席している。現在免疫不全症候群は70以上にもなる病型に分類され、リストアップされているのである。

わが国の免疫不全症候群研究の歴史をみると、1960年代に入り九大グループと北大グループにより、本症候群の症例が報告され、欧米のあとを追って研究が始まった。筆者の恩師高津教授が会頭で、1965年に東京で開催された国際小児科学会議 International Congress of Pediatrics では、免疫不全症候群は大きなテーマであり、当時の世界的な小児免疫学者が集まり、わが国の研究者に大きなインパクトを与えた。その後、高津教授により文部省の研究班、筆者により厚生省の研究班が組織され、それが大きく発展して研究がつづけてきた。特に、1971年にはじまる特定疾患免疫不全症候群という厚生省研究班は、筆者がはじめに組織し、班長は矢田教授、松本教授、谷口教授とつづき、わが国における原発性免疫不全症候群の研究に大きな役割を果たしている。また、1976年東京で開かれた国際シンポジウム（組織者は筆者）、また昨年北海道で開かれた WHO シンポジウム（組織者は松本教授）の果たした役割は大きい。

今や免疫不全症候群の研究は、免疫学の進歩とあいまって、分子生物学的ならびに細胞生物学的な立場で、研究が大きく進んでいる。たとえば、重症複合型免疫不全症の原因として、HLA class II の発現の障害、特に DNA-binding protein の異常によることが分子生物学的、細胞生物学的に明らかにされたのは、その代表であろう。

II. 免疫不全症候群の概念の整理

免疫不全症候群は、感染の反復と重症化、さらに難治化によって特徴づけられるが、感染が反復する状態で、常時免疫機能の不全が証明されるとはかぎらない。免疫機能が正常であっても、反復感染のみられる状態はありうるのである。たとえば、気道系や尿路系などにみられる奇形と反復感染との関係などはその代表である。したがって、反復感染もひとつの症候群であり、筆者は反復感染症候群 repeating infection syndrome としてひろくまとめた。そのひとつに、免疫不全症候群は位置づけられるべきものである。

さらに、非特異的な炎症反応に関係する生体因子、たとえばマクロファージ、好中球、さらに補体などの異常を理論的にどのように位置づけるかも一考に値する。しかし、非特異的な炎症反応と特異的な免疫反応は、生体防御システムとしては、一連の連鎖反応であり、表裏の関係にあるもので、切りはなしては論ずることはできない。したがって一般に行われているように、免疫不全症候群に含むべき病型である。

免疫不全症候群は、大きく先天性 (congenital)、原発性、一次性 (primary) と、続発性、二次性 (secondary)、獲得性 (acquired) との二つに分けられる。先天性免疫不全症候群 congenital immunodeficiency syndrome という場合には、受精から出生までに関与したあらゆる要因、遺伝子のレベルであろうと、感染のレベルであろうと、それらのすべての要因による免疫機能の不全による状態である。当然のことながら子宮内のウイルス感染による病型も含まれる。

原発性免疫不全症候群 primary immunodeficiency syndrome という場合には、原則として遺伝子のレベルに要因が求められる病型である。遺伝

子の異常による T, B リンパ球の機能異常が中心であるが、その要因として単に抗体分子の合成に関する遺伝子の異常ばかりでなく、T, B リンパ球の各種レセプター、さらには T, B リンパ球などの情報交換のメディエーターの異常、すなわちサイトカインの異常までも含まれる。

もちろん、原発性免疫不全症候群のすべての病型で、その異常が遺伝子のレベルで明らかにはなっていない。特に遺伝型式が明らかでない病型では、ウイルス感染などの要因も除外できない。特にウイルスが遺伝子として組み込まれ、免疫不全になった可能性を否定できないからである。これは、次に述べる立場からも考えられよう。

二次性あるいは獲得性免疫不全症候群 secondary or acquired immunodeficiency syndrome という場合には、一応、免疫機能が正常で生れた子どもが、出生後のいろいろな要因で惹起された免疫不全症候群である。サイトカインの異常まで含まれる。もちろん、分子生物学的な研究の方法論もできたばかりなので原発性免疫不全症候群のすべての病型で、その遺伝子異常が明らかにされてはいない。原因不明で、遺伝型式も明らかでない病型では、ウイルス感染なども要因のひとつに考えなければならない。特に、遺伝子の中に組み込まれ、ウイルスによって免疫不全になる状態も考えられる病型もあるのである。

これに関係して、Bruton 博士の報告した無 γ グロブリン血症について興味ある物語がある。患児の父親は、この子は麻疹にかかるまでは元気であり、それが原因で免疫不全になったと主張していたそうである。前に述べた記録にも、麻疹に肺炎が合併したのが始まりであった。麻疹後に肺炎、リウマチ熱の合併、さらには結核の悪化などは古くから知られていた事実である。したがって、Bruton 博士の報告した例は、現在いう X-linked agammaglobulinemia とは異なる疾患単位で別の病型に属するものであったかも知れない。

二次性・後天性あるいは獲得性免疫不全症候群 secondary or acquired immunodeficiency syndrome

という場合には、一応、生下時免疫機能に異常ない子どもが、出生後のいろいろな要因で惹起された免疫不全状態である。ウイルス感染ばかりでなく、栄養とか薬剤などの化学物質、さらには放射線などの影響により、免疫機能が不全になった状態を考えなければならない。悪性腫瘍や白血病の患児にみられる免疫不全は医療でもっとも多いものである。

特にウイルス感染は、いろいろな状態で免疫不全になっている。麻疹ウイルス、EB ウイルスなどの感染による免疫不全症候群が重要である。いわゆる、AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) は、その特殊なもので、human immunodeficiency virus (HIV) というレトロウイルスによる感染で、T リンパ球のある subset を破壊することによって起こる免疫不全症候群である。いずれにしろ、わが国ではキャリアの絶対数は少なくとも、急激な増加をみている現状から、いずれ近い時期に小児の AIDS、なかんずく新生児の AIDS の問題が大きくなるう。

おわりに

現在の小児医療の現場では、難病治療のなかで、免疫不全症候群が大きくなっているのは周知のとおりであり、AIDS も問題になりつつある。小児科医は、特にこの立場から免疫不全症候群の病理や病態に関する知識をもって治療に当たらなければならない。

文 献

- 1) 小林 登, 他責任編集: 免疫不全症候群, 小児感染免疫学Ⅱ, 新小児医学大系, 19B, 中山書店, 東京, 1981
- 2) Biberfeld P, Smith CIE: Immunodeficiency, Current Opinion in Immunology, Vol 1, No 3, pp 481-495, 1988/1989
- 3) Stiehm ER: Immunodeficiency Disorders, General Considerations, In Stiehm ER (ed): Immunologic Disorders in Infants and Children, pp 157-195, Saunders, 1989