

## 〔臨床報告〕

## Wiskott-Aldrich 症候群への Transfer factor の影響

東京女子医科大学第二病院小児科 (主任: 草川三治教授)

保科 清・平林万紀子・中島 恵子  
ホ シナ キヨシ ヒラバヤシマ キ コ ナカジマ ケイコ

(受付 昭和52年5月17日)

## はじめに

原発性免疫不全症の中で、反復感染、湿疹、血小板減少症を主症状とする Wiskott-Aldrich 症候群 (以下 WAS と略) は、本邦でも厚生省研究班の調査<sup>1)</sup>では、この私達の症例も含めて28例になるというが、詳細な報告例は現在まで18例である。

最近、WAS の治療に Laurence による Transfer factor (以下 TF と略) が応用され始めており、TF の効果も絶対的とはまではなっていないが、多くの症例で有効性を示している<sup>2)</sup>。本邦でも松本らにより TF が分離精製され、北海道日赤血液センターからその提供を受けて、TF の臨床効果が報告されている<sup>3)</sup>。

今回、私達も WAS の1例に TF を使用したので、TF 投与前後の検査成績と TF の効果について報告すると共に、文献的考察も行ない、今後の問題点についてもふれておきたい。

## 症 例

患者 白〇 進, 昭和50年9月30日生, 男児

主訴: 血便, 湿疹。

既往歴・家族歴: 特記すべき事なし。

現病歴: 生後10日目頃から湿疹が出現し、生後1カ月で下痢がみられ、便中に線状血液が混入していた。しかし、この血性下痢便も2日間で消失。その後も1度咳嗽

出現と共に血性下痢便となつたが、1週間ぐらいでおさまつた。生後3カ月頃頃から湿疹が強くなり、血性下痢便も持続するため、昭和51年1月5日に当科外来受診。ミルクアレルギーも疑つたが、出血斑が出現し、血小板数も減少していたため、WAS を疑い、検査入院となつた。

入院時現症: 身長61cm, 体重6,220g. 全身状態良好, 機嫌も良い。頭部・顔面・頸部に湿疹多発。顔面・頸部・前胸部に点状出血斑があつた。脈拍120/分整。胸部の理学的所見は正常。腹部では肝1cm 触知し、脾は触れなかつた。咽頭発赤なく、口蓋扁桃は小さいが存在した。全身のリンパ節は特に触れなかつた。

入院時検査成績: 血液所見で、血色素10.9g/dl, 赤血球400万, 白血球9,500, 血小板は1.7万と減少している。白血球分類で、リンパ球は49%であつた。血清学的検査で、CRP, ASO, RA はすべて陰性、寒冷凝集素価は4倍以下、同種血球凝集素価も抗A抗B共に1倍と低値であつた。血清総蛋白は5.6g/dl,  $\gamma$ -globulin 分画は4.7%と低いが、生後4カ月という事も考慮に入れると正常範囲内である。免疫グロブリン定量では、IgG 418mg/dl, IgA 84mg/dl, IgM 31mg/dl と IgM は正常であり、IgE は湿疹の強さに比較して25U/ml と上昇は見られなかつた。骨髓穿刺をした結果 (表1,

**Kiyoshi HOSHINA, Makiko HIRABAYASHI, Keiko NAKAJIMA:** Department of Pediatrics (Director: Prof. Sanji KUSAKAWA), The Second Hospital of Tokyo Women's Medical College: The effect of transfer factor on Wiskott-Aldrich syndrome.

表 1

Bone Marrow	1976.1	1976.9
NCC	18.9	27.4
Megakaryo	106	38
Reticulohistiocyte		
Macrolymphocytic	0.12%	0.04%
Microlymphocytic	0.04	
Plasma cell		
Phagocyte		
Mast cell		
Others		
Erythro.		
Proerythro.		0.12
Erythroblast Baso.	0.12	0.08
Poly.	21.6	24
Granulo.		
Myeloblast	0.08	0.04
Baso.		
Eosino. Promyelo.		
Myelocyte		0.12
Meta.		
Stab.	0.04	
Seg.		0.04
Neutro. Promyelo.	0.04	2.0
Myelocyte	6.4	3.6
Meta.	9.6	14.8
Stab.	13.2	14.0
Seg.	8.0	8.8
Large Lymphocyte	4.4	0.16
Small Lymphocyte	32.0	28.4
Monocyte		0.04
Others	0.04	

表 2 Classification of the Megakaryocytes (Typing of Morita)

	1976.1	1976.9
0 type	44%	56%
I type	16	13
II type	0	0
III type	0	0
IV type	0	0
Naked type	40	31

2), 骨髓像では TF 投与前後に大きな差違はなく, 共に巨核球は森田の分類でO型I型が大部分を占めていた。

リンパ球 subpopulation は, 表3のごとくに T cell の減少があり, null cell の増加が目立っている。<sup>3</sup>H-Thymidine 摂取率を見ても T cell, B cell の反応性の低下が認められている。皮膚テス

表 3

Lymphocyte subpopulation		
E-RFC		68.6%
EA-RFC		9.9
EAC-RFC		4.8
Surface globulin		3.1
<sup>3</sup> H-thymidin uptake		
PHA	0.01 μg/ml	4732
ConA	10 μg/ml	4392
PWM	10 μg/ml	5186
LPS	10 μg/ml	968
No		1771
Skin test		48時間
対照液		(-)
カンジダ菌体エキス	1 : 1,000	(-)
カンジダブロスエキス	1 : 1,000	0
		10×8
SK/SD	40 u/ml	(-)

トは, 免疫不全症候群研究班から提供された試薬を使用して, 48時間後に判定した結果は表3に示したとおりである。DNCB による感作は, あまりに湿疹が強いために実施できなかつた。また表には記載しなかつたが, TF 投与後カンジダ菌体エキスと SK/SD に陽性となつていた。

一応, 検査を終了した段階で TF を1単位ずつ4回投与し, その前後の B cell に対する T cell の影響を, T cell の helper 作用として検討したのが表4である。投与前にはほとんど T cell の

表 4 Helper activity of T cell on Transfer factor injection

	Ig producing cell count	
	51.6.15	51.7.14
N. B	0.12×10 <sup>4</sup>	0.75×10 <sup>4</sup>
N. B+Pat. T	0.39	0.98
N. B+N. T	3.17	3.3
Pat. B	0.01	1.37
Pat. B+Pat. T	0.21	1.95
Pat. B+N. T	0.53	2.51

N: Normal, Pat: Patient  
Ig: Immunoglobulin

表 5 POL による抗体産生

	before	5d	11d	18days
Total	0	0	2 <sup>3</sup>	2 <sup>3</sup>
2ME処理	0	0	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>

POL: Polymerized flagellin

helper 作用が見られず、健常 T cell との差は大きかったが、TF 投与後にはかなり患者 T cell と健常 T cell の間の差が少なくなっていた。

B cell のみによる抗体産生を検討するために、polimerized flagellin による抗体産生を表 5 に示した。正常では  $2^{10}$  まで抗体価が上昇するはずであるが、抗体産生が低下しており、B cell そのものの機能も低下している事がわかった。

### 考 察

Lawrence の Transfer factor が Levin らによつて Wiskott-Aldrich 症候群に應用されたのは 1970 年である<sup>9)</sup>。現在は本邦でも WAS に対して TF が臨床應用されるようになり、現在 TF に関する総説も数多く報告されており<sup>10)~12)</sup>、この症例にも投与してみた。この症例についての詳細は別稿にゆずるとして、今回は本症例に対する TF の効果について詳述し、WAS における TF の役割について言及したいと思う。

まず遅延型過敏反応 (delayed type hypersensitivity, 以下 DTH) の改善について検討してみた結果、DNCB 感作は TF 投与前に湿疹が強いため、感作そのものができなかつたが、カンジダ抗原や SK/SD には陰性であつた。TF 1 単位を週 1 回 4 週間投与後には、カンジダ抗原と SK/SD に対して陽性となつていた。これは TF 投与による DTH の改善が見られたものと考えている。WAS において TF による DTH の改善は、TF 投与したほとんどの例で見られた、と報告されている。

次に T cell の helper 作用を TF 投与前後で比較してみると、表 4 から明らかなように、immunoglobulin producing cell の上昇が認められ、TF が T cell 系を刺激して T・B 両系の協同機能を上昇させた可能性は充分に考えられる。

以上の結果から、TF は DTH にみるような細胞性免疫能をひき起すだけでなく、T・B 両系による抗体産生系にも影響を与える事がわかる。Polimerized flagellin を投与して B cell のみによる抗体産生を検討した結果は、抗体産生が悪く、B cell そのものによつておこる抗体産生も

低下している事がわかる。この抗体産生能については残念ながら TF 投与後の検討はしていないが、改善しているのではないかと思われる。

臨床症状の TF による変化を検討してみると、まず出血傾向の改善があげられる。血小板減少による出血傾向では、血小板数に変化が見られない状態でも出血傾向は改善し、点状出血も見られなくなつた。鼻出血が止まらずに来院した時でも、TF 1 単位皮下注射後数時間で、タンポンでも止まらなかつたのに、タンポンが取れていても止血した。TF そのものが血小板の少なさに無関係に作用したのか、血小板は減少していても機能亢進を来す作用が TF にあるのか、という問題が起るが、TF そのものに止血作用があるとは思われず、何らかの機序を介して止血機構が働くものと思われる。私達の例では TF 投与前後で検討したが、特に一般の凝固系検査では前後の差がみられなかつた。

湿疹の改善については、TF により著明な改善が見られる。TF 投与後 2 日目には湿疹の消失がみられたが、5 日目頃には再度湿疹の出現があり、DTH が陽性化してからは湿疹の軽快している期間が長くなつており、現在は約 2 週間ぐらい消失している。しかし、TF の lot. による差もあつたようで、全く湿疹に変化を示さなかつた TF もあつたが、昭和 51 年 11 月から投与している TF では、現在まで安定した湿疹の改善が見られている。

WAS では高 IgE 血症があると言われている。高 IgE 血症があるために易感染性があるのではないかとする報告もある<sup>9)</sup>。この患児では湿疹が全身性に存在するにもかかわらず IgE は正常値を示していた。TF 投与後に IgE は漸次上昇し、4,400U/ml という高値を示すようになっていく。IgE 産生細胞の機能低下をも TF が改善させただけでなく、機能亢進させたのかもかもしれない。WAS には IgE 高値の例と IgE 低値の例があり、これをもつて WAS を 2 群に分けられるのではないかと考える説もあるようだが、あくまでも WAS は症候群には違いないが、WAS という

症候群を示す欠損部の障害の程度であり、共に一括して WAS としておくべきであろうと考えている。

ここで TF がどのような物質で、さらにどのような作用を持っているか、について現在までに明らかになつたものは崎山ら<sup>4)</sup>がまとめているように、① 透析膜を通過しうる低分子物質である。② トリプシン、DNase、RNase には感受性を示さないが、プロナーゼには感受性を示す、③ 2種類 RNA 分子を含む、④ 56°C、30分では不活化されず、凍結乾燥で 4°C以下に保存すれば数年間安定である、⑤ 抗原性を有しない、等であるという。この TF を WAS に投与して、およそ 60%に有効である<sup>6)</sup>とされており、また monocyte IgG receptor に異常がある症例で TF が有効であるとされているが、異常がなければ本当に無効であるのだろうか。このような検討がなされていけば、さらに TF 作用の詳細が判明してくるものと思われる。

本邦においても TF で治療中に自己免疫性溶血性貧血を発症した症例がある<sup>7)</sup>。TF 投与で WAS そのものの改善はみられても、自己免疫性反応が出現する事は、現時点でその頻度は少なくとも、TF の免疫成立に関与する部分とその機序についての検討に手がかりとなる可能性がある。

この症例で NBT test<sup>9)</sup>を行ない、経過観察してみた。TF 投与前 NBT test 3%で陽性細胞の全部が monocyte であつた。TF 投与後もやはり 4%と低く、全て monocyte であり、陽性となる好中球は認められなかつた。TF 投与中に発症した眼周囲蜂窩織炎や肺炎がみられた事と相通ずるものと思われる。他の WAS では TF 投与によ

り、易感染性が消失しているのに、この症例では易感染性が改善していない印象をうける。

#### まとめ

Wiskott-Aldrich 症候群に Transfer factor を投与し、その前後の臨床的かつ検査所見の変化を述べると共に、TF の影響について詳述した。今後は WAS の障害部位や TF の作用機序の解明がなされていくものと思う。

稿を終るにあたり、ご校閲を賜りました草川教授に深謝致します。

なお、本論文の一部は第18回日本臨床血液学会で報告した。

#### 文 献

- 1) 昭和 50 年度厚生省特定疾患調査研究報告。免疫不全 (1976)
- 2) 保科 清・行岡紀子・平林万紀子・伊川あけみ 小児科臨床 投稿中
- 3) Levin, A.S., L.E. Spitler, D.P. Stites and H.H. Fudenberg: Proc NAS 67 821 (1970)
- 4) 崎山幸雄・上原秀樹・富樫武弘・松本脩三: 臨床免疫 8 407 (1976)
- 5) 春山春枝・林英夫・貝塚逸郎・小関忠尚・水田隆三: 臨床血液 16 (2) 260 (1975)
- 6) Spitler, L.E., A.S. Levin, D.P. Stites, H.H. Fudenberg, B. Pirofsky, C.S. August, E.R. Stiem, W.H. Hitzig and R.A. Gatti: J Clin Invest 51 3216 (1972)
- 7) 矢田純一: 私信による (1976)
- 8) Ballow, M., B. Dupont and R.A. Good: J Pediat 83 772 (1973)
- 9) 月本一郎: 日児誌 76 436 (1972)
- 10) Levin, A.S., L.E. Spitler and H.H. Fudenberg: Ann Rev Med 24 175 (1973)
- 11) 早川 浩: 小児科診療 38 1291 (1975)
- 12) 松本脩三・古山正之・富樫武弘・小林邦彦・崎山幸雄・上原秀樹: 小児医学 7 (5, 6) 752 (1974)