

〔綜 説〕

高 IgE 症候群はヘルパー T 細胞サブセット
T_H1/T_H2, の活性化不均衡による疾患か

横浜市立大学医学部小児科学教室

横田俊平 満田年宏 清水広子 伊部正明

横浜市立大学医学部皮膚科学教室

池沢善郎

高 IgE 症候群は、黄色ブドウ球菌・カンジダに対し易感染性を示し、また慢性の湿疹様病変を伴う免疫不全症である。血清学的には IgE の異常高値により特徴づけられ、好酸球増多、IgD 高値、好中球遊走能不全、遅延型過敏反応の抑制などが指摘されているが、病因は依然不明である。高 IgE 症候群の臨床症状・検査所見の特徴を、最近の免疫学的検索の成果を加えて整理しなおしてみると、① IL-4 産生亢進：高 IgE 血症、FcεR (+) 細胞の増多、② IFN-γ 産生不全：局所炎症反応の欠如＝冷膿瘍形成、易感染性、好中球遊走能不全(血清因子の存在?)、遅延型過敏反応の抑制、③一般的な T 細胞機能異常?：慢性湿疹?、④遺伝的要因：家族集積性、鼻根部の広い独特の顔貌、などにまとめることができる。すなわち、現象的にみた病態は、IL-4/IFN-γ の拮抗的調節の変調とみえる。最近マウス・ヘルパー T 細胞は、その産生するサイトカインの種類により TH1 (IL-2, IFN-γ) と TH2 (IL-4, IL-5) とに分別できることが報告されているが、高 IgE 症候群は TH1/TH2 の活性化不均衡が病因の基礎にある可能性がある。

Key words: delayed-type hypersensitivity — helper T-cell subsets — hyperimmunoglobulinemia E — immunodeficiency disease — recurrent infection

はじめに

高 IgE 症候群は、乳児期初期よりブドウ球菌、カンジダに対し易感染性を示し、皮下に冷膿瘍を形成、繰り返す肺炎、慢性中耳炎などを呈し、また慢性の湿疹様病変を伴う免疫不全症である^{1)~3)}。成長障害や骨折を繰り返すこともあり、成長期にある小児では感染症への対応とともに生活全般への配慮が重要となる。血清学的には IgE の異常高値により特徴付けられ、好酸球増多、IgD 高値、好中球走化能低下、遅延型過敏反応低下などが指摘されているが、疾患の本態は依然不明である²⁾³⁾。

治療上の要点は感染症のコントロールと局所の保全に尽きるが、トランスファーファクターや Levamisole を用いて immunopotential を図る試みもある。しかしその効果は限定的・限局的である。

ところで、最近の免疫学の進歩のひとつは、免疫担

当細胞間の対話がインターリュウキンやインターフェロンなど多種のサイトカインにより担われていることが明らかになったことである⁴⁾⁵⁾。これらは物質として精製され、DNA 配列が明らかになり、遺伝子工学的手法により合成されるまでになった。このような成果の下で、私達は生体内に惹起する免疫応答をサイトカインの動態をもって理解しうる状況に至り、またレコンビナント・サイトカインを治療に応用しうる可能性を手中にした⁶⁾。

最近私達は、高 IgE 症候群の一男児例を経験した (Lancet 335, 857-858, 1990)。この症例の検討過程で、高 IgE 症候群の病態を免疫担当細胞間のサイトカイン産生の不均衡としてとらえ、これらサイトカインの拮抗的調節の主体であるヘルパー T 細胞サブセットの機能的な不均衡にその原因を求めるのが疾患の理解に有用であることをみいだした。本稿では高 IgE 症候群についてのこれまでの軌跡をたどりながら私達の考え方を紹介し、諸家の御批判を乞いたい。

Received: December 9, 1989

Accepted: April 13, 1990

高 IgE 症候群の概念

これまで高 IgE 症候群として報告されている症例にはかなりの多様性があり、必ずしも疾患単位として独立したものではない。歴史的考察は他の総説に譲るとして³⁾、本症候群の枠組みは1981年の Buckley ら²⁾の考え方が一般的に支持されていると思われるので Table 1 に挙げる。診断の trias と言うべきものは、①高 IgE 血症、②易感染性、③特異な慢性湿疹である。なお比較すべきすぐれた総説としては文献³⁾を参照されたい。

臨床像

本症候群の臨床像の第一は易感染性である。感染症の特徴は、部位として皮膚、呼吸器がほぼ全例でみられ、局所の炎症反応を欠く冷膿瘍を形成することが稀ならずあり、起炎菌は黄色ブドウ球菌（ブ菌）が主要病原菌である。ついでカンジダが多く皮膚カンジダ症・カンジダ性口内炎・カンジダ性爪炎を認める。これらの特徴は、慢性肉芽腫症との対比から好中球機能異常を想起させ、また T 細胞機能低下を思わせる。なお慢性肉芽腫症との違いは、本症候群では骨髓炎は稀であるが、肺膿胞形成の頻度は高い。そして冷膿瘍形成も本症候群に特異な所見である¹⁾³⁾。冷膿瘍形成のメカニズムは不明であるが、通常の局所炎症反応は細菌の侵入に対しマクロファージ・T 細胞間で IL1, IL6, TNF, IFN- γ を mediator とする相互作用が開始されこれに好中球が参画して惹起されることから⁷⁾、これらの mediator の異常を想定することも可能である。

慢性湿疹は痒疹でアトピー性皮膚炎に類似しているが異論も多い。Donabedian ら³⁾は、典型的には毛嚢一致性の掻痒性丘疹で四肢伸側、耳介後部、毛髪の生え際に多く、膿痂疹化する、と述べている。漆畑⁸⁾は、本邦報告例について皮疹の特異性を強調している。

Buckley ら²⁾は、高 IgE 症候群の多くの症例で成長障害を認めている。また骨折を経験する症例も多いが、高 IgE 症候群児の末梢血単球が活発にプロスタグランジン E₁ (PGE₁) を産生して骨吸収を促進し、IgE がこの単球からの PGE₁ 分泌を誘導しているとの報告⁹⁾もある。

検査所見

免疫グロブリン：疾患の定義から本症候群では2000 IU/ml 以上の IgE 高値を認める。この IgE 値は比較的高値安定とされるが、Donabedian ら³⁾は出生時より4歳まで経過を追った症例で IgE 値が次第に上昇した

Table 1 Summary of clinical and major immunologic features of patients with hyper-IgE syndrome

【Clinical Features】

- ① Severe infections of the skin and lower respiratory tract beginning in infancy. Many have had staphylococcal furunculosis, pneumonia, and pneumatoceles.
- ② *S. aureus* (coagulase positive) has caused infections in all.
C. albicans, *H. influenzae*, pneumococci, and streptococci (group A) isolated in from one-half to one-quarter; miscellaneous gram-negative rods and other fungi in some.
- ③ Pruritic dermatitis chronically; little or no respiratory allergy. Rash is not typical atopic eczema.
- ④ Eosinophilia of blood, sputum, and tissues.
- ⑤ Both sexes affected.
- ⑥ High familial occurrence. Pattern in families suggests autosomal dominant trait with incomplete penetrance.
No increased frequency of any HLA -A or -B locus antigens.

【Major Immunologic Features】

- ① Markedly elevated polyclonal serum IgE; IgD also elevated in a majority; other immunoglobulins may be elevated but are usually normal.
- ② Positive immediate wheal-and-flare reactions to a variety of food, inhalant, bacterial, and fungal antigens.
- ③ Impaired anamnestic antibody responses and poor responses to neoantigens.
- ④ Depressed cell-mediated immunity to ubiquitous antigens in vivo, and specific antigens in vitro. Responses to mitogens are normal, as are lymphocyte subpopulations.
- ⑤ Abnormal intrafamilial mixed-leukocyte responses.
- ⑥ Normal complement activity and normal levels of complement components.
- ⑦ Normal polymorphonuclear neutrophil phagocytic, bactericidal, and hexose-monophosphate shunt activity; normal chemilluminescence and NBT dye reduction.
- ⑧ Increased blood mononuclear cell IgE synthesis in vitro. Synthesis is suppressible by co-culturing with blood mononuclear cells from normal donors.

と報告しており、高 IgE 血症と易感染性などの症状との関連性を知る上で IgE 値の自然経過の記載は今後は非必要である。この IgE は単クローン性ではなく多クローン性である。とくにブ菌に結合性をもつ IgE や

カンジダに対するIgEが高値になることが知られ¹⁰⁾¹¹⁾ 抗ブ菌IgE抗体量が全IgEの20%に達したとの報告もある¹²⁾。このIgE抗体がブ菌に対する易感染性の原因に関与しているものなのか、ブ菌の反復感染の結果なのかは不明である。

食物や吸入アレルゲンに対する特異的IgE (IgE・RAST) は本邦の調査¹³⁾では、牛乳・卵白・ダニ・カンジダなど通常のアレルギー疾患でみられる種類が高頻度に検出されている。諸外国では食物や吸入アレルゲンのIgEは陰性であった¹⁴⁾。

リンパ球レベルでのIgEの解析によると、IgE bearing B細胞 (すなわちIgE産生細胞の前駆細胞) の増加がないことより血清IgEの増加はその産生の制御の異常であるとされる¹⁵⁾。IgE産生の制御はFcεレセプター(R)をもつリンパ球が重要な役割を担っているが、城¹⁶⁾は本症候群においてFcεR(+)B細胞の著しい増加を認めている。そして最近FcεRの発現はIL-4の直接の作用であることが証明され、この症候群におけるIL-4産生増加が推定された。

他のクラスの免疫グロブリン値は報告例を検討するとIgG・IgMは軽度増加、IgAは年齢相当値であることが多い。IgD値については議論が多く、Donabedian³⁾はIgD高値はなく本症候群の本質的問題ではないとしているが、Buckley²⁾は特徴的所見としている。早川¹⁷⁾はわが国報告例をまとめているが、IgD高値例はない。IgDの生理的意義について現時点で判明していることは、IgDはそのレセプターを発現しているヘルパーT細胞(Tδ細胞)を介してB細胞を活性化し抗体産生を増強することである。しかし血清IgD値を高値に誘導する因子については不明である。IgGサブクラスは、IgG4高値の報告¹⁸⁾や特異的変動はないとの報告¹⁹⁾があり一致をみていない。

好酸球増多：多くの症例で好酸球増多をみるがその比率はたかだか10%程度である。好酸球の増減は、IgE値や好中球の遊走能異常の程度とは相関しない。感染症発症時、白血球は通常の細菌感染症と同様に増多を示し、好酸球は相対的に減少する。

補体：opsonizationとの関連から補体系の動きが興味深い。C3, C4, CH₅₀について異常の報告はない。

遅延型過敏反応(DTH)：Buckley²⁾は本症においてDTHの低下もしくは消失が認められることを記載しており、他の報告も記載のあるものは同様の所見である。わが国の報告例でも、DTHの低下/消失を認めている¹⁷⁾²⁰⁾²¹⁾。DTHは局所炎症の観点から「冷膿瘍」

形成と同様重要な所見と思われ、高IgE症候群における重要性については後述する。

高IgE症候群の病因論

高IgE症候群は多様性を示しながらもひとつの疾患単位として認識されてきている。このことは本症候群を構成する臨床的所見、検査所見が、ある共通の病因に由来することを示唆している。この項では、多彩な症状、異常検査所見を統一的に説明しようとするこれまでの考え方を紹介する。

好中球機能不全

Clark²²⁾、Hill²³⁾が高IgE症候群の患者の好中球遊走能に欠陥を見いだして以来、好中球遊走能不全が易感染性を説明する根拠とされてきたが、症例が蓄積するにつれて症例の多様性を考慮にいれても欠陥を認めないとする報告が増し、また同じ症例でも検査する時期により遊走能に変化がみられることも判明し、好中球機能不全は本症の本質的な欠陥ではないとする考え方が支配的となってきた³⁾。本症を特異な症候群として確立するのに功績のあったBuckley女史は疾患の定義のなかで²⁾、“好中球、単球の遊走能欠陥の有無は問わない”としている。これに対し、Donabedian²⁴⁾は、高IgE症候群の患者の単核球培養上清中に好中球遊走能を抑制する因子の存在を明らかにした。すなわち、好中球そのものに異常はないが、本症では遊走能に影響を与えるなんらかの因子の産生が推定された。さらに、好中球遊走能に欠陥の認められる症例の血液を12時間放置しておくで遊走能が正常に復するとの報告もある。しかしこれらの研究は高IgE症候群の易感染性は説明し得ても、高IgE血症、DTHの抑制など症候群を規定する他の症状や検査所見の異常については説明しえない。

Hill and Quie²⁵⁾は好中球がヒスタミンに暴露されると遊走能が障害されることを示し、他方Schopfer¹⁰⁾は高IgE症候群の患者血清中には高力価の抗ブ菌IgE抗体が存在することを明らかにし、にわかに易感染性と高IgE血症とを結びつける仮説が提出された。すなわちブ菌の感染に際し、抗ブ菌IgE抗体が菌体に結合して複合体を形成、この複合体が好塩基球・マスト細胞のFcεレセプターに結合し脱顆粒を惹起する。放出されたヒスタミンが局所において好中球の遊走能を阻害する、というものである。他方、単なる

アトピー性皮膚炎やブ菌皮膚感染症の患者血清中にも抗ブ菌 IgE 抗体が検出されたり、高 IgE 症候群の尿中ヒスタミン値とブ菌感染との間の関連性について否定的な結果が提出され²⁶⁾。この仮説の本症における特異性について疑問が投げかけられている。しかしシメチジンなどのヒスタミン・レセプター・ブロッカーが患児の感染の機会を著しく減少させているのも事実²⁷⁾で、高 IgE 症候群の病態像のいわば effector phase でこれらの仮説は有効性を持っているのかもしれない。

反復感染の起炎菌の殆んどが黄色ブドウ球菌であることから、この点を病因探求の突破口にしようとする試みは他にもあり、好中球機能が他の菌に対しては正常であるが、ブ菌に対しては低下を示す例があると報告されている²⁸⁾。また抗ブ菌 IgE 抗体の上昇に対して菌体膜のタイコ酸特異的 IgG2 の上昇がみられずブ菌に対しての特異的防御能の低下が指摘されている²⁹⁾。しかしアトピー性皮膚炎においてもブ菌の皮膚感染症は一般的にみられるものであり、マスト細胞を介した局所炎症との関わりは他は本症候群の病因に結びつくものではないと思われる。以上、ブ菌と高 IgE 血症を基礎とした病態仮説を私達が理解した範囲で Fig. 1 にまとめた。

リンパ球機能不全

高 IgE 症候群において、反復するカンジダ感染症・DTH 反応の低下・免疫グロブリン産生の調節不全などの側面を T 細胞機能の異常として捉えようとする試みがある。Geha ら³⁰⁾は高 IgE 症候群ではサプレッサー T 細胞が数の上でもまた機能の点でも欠陥があるとし、Katona らも同様の報告をしている³¹⁾。T 細胞の機能的欠陥が IgE 合成の調節不全の原因とする考え方である。これに対し、Kaplan ら³²⁾はヘルパー T 細胞とサプレッサー T 細胞の割合と IgE 値の動きとの関連性は認められないとし、この考え方に疑問を呈している。

最近 Lin ら³³⁾は、高 IgE 症候群の病因における T 細胞の関与を考える上でたいへん興味深い症例を報告している。この症例は高 IgE 症候群の経過中に麻疹に罹患し、皮疹の軽快・血清 IgE の正常化・in vitro でのリンパ球の IgE 産生能の正常化など一過性に寛解に至った。一般に麻疹の感染により、DTH の抑制・アトピー性皮膚炎の一過性改善・リンパ球幼若化反応の抑制などが惹起されることが知られている。この機構についての最近の研究³⁴⁾によると、マクロファージ機能の抑制と T 細胞の細胞周期の停止 (G1 arrest) によ

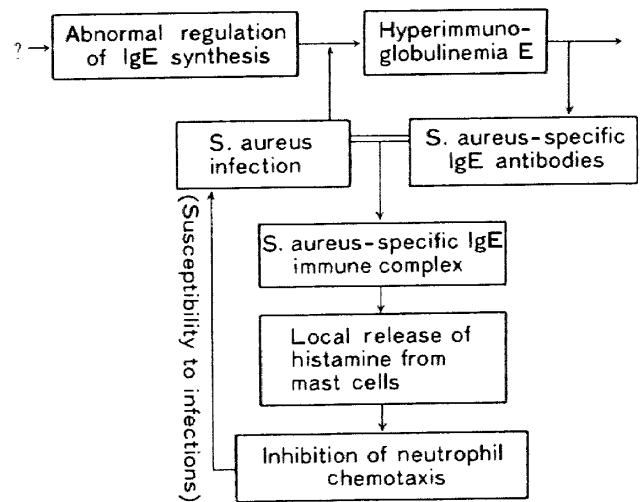


Fig. 1. Hyper-IgE syndrome and staphylococcal infection.

In serum of hyper-IgE syndrome, high levels of anti-staphylococcal IgE antibody can be detected as the reflection of polyclonal IgE elevation. Hill and Quie¹⁹⁾ have speculated that the immune complex of invading bacteria and anti-staphylococcal IgE could bind to basophils or mast cells, and trigger the local release of histamine which could then affect the chemotaxis of circulating peripheral neutrophils. This will provide the chances for bacteria to locally expand.

り、マクロファージ・T 細胞間のサイトカイン調節不全が生ずると考えられる。すなわち、高 IgE 症候群をヘルパー T 細胞機能が異常に活性化した状態と想定すると、この症例報告は麻疹ウイルス感染によりヘルパー T 細胞機能が一過性に正常化したものと捉えることができ、本症候群における T 細胞の重要性が推定できる。

ヘルパー T 細胞サブセット

免疫応答系が種々のタイプの細胞群から成立ち、その複雑な調節機構が次第に明らかになるにつれて、たくさんの細胞亜群が分類されるようになった。1986年、Mosmann ら³⁵⁾はマウス T 細胞から樹立したクローンを用いて、B 細胞の抗体産生を誘導するヘルパー T 細胞が、産生するリンフォカインのパターンの違いによりヘルパー T1 (TH1) とヘルパー T2 (TH2) とに分かれることを示した。TH1 は IL-2 と IFN- γ とを産生し、TH2 は IL-4 と IL-5 とを産生する。また GM-

Table 2 Characteristics and functions of helper T-cell subsets

	TH1	TH2
I. Shared properties:		
CD4 ⁺ CD8 ⁻		
Ia restricted		
Antigen-specific, antigen-dependent		
IL-2 dependent growth		
Help B cells to produce antibody		
II. Functional properties:		
Lymphokines synthesis		
IL-2	+	-
IFN- γ	+	-
TNF	+	-
IL-3	+	+
GM-CSF	+	+
IL-4	-	+
IL-5	-	+
B-cell help	+	++
IgE help	-	+
Delayed type hypersensitivity	+	-

CSF, IL-3, TNFなどは、どちらのヘルパーT細胞サブセットも産生する。他方、それぞれのリンフォカインの機能についても詳細な検討が行われている⁴⁵⁾。IL-2はT細胞の増殖因子、NK細胞の活性化因子であり、IFN- γ はマクロファージの活性化因子でIa抗原の発現を誘導し、IL-1およびIL-6の産生を促す。またIFN- γ はB細胞に働きIL-4の産生を抑制すると同時に、IL-4自体に拮抗的に作用する。IL-4はB細胞に作用しIgG1, IgEの産生を亢進させる(isotype regulation)。さらにFc ϵ (+)細胞の増多を促すのもIL-4の機能である。またIL-5はB細胞に働き、IgAの産生を促す(Table 2, 3)。

現象的には、TH1細胞の活性化はIFN- γ を介した遅延型過敏反応の表現に重要であることも知られており³⁶⁾、またIFN- γ により活性化されたマクロファージより分泌されるIL-1は、リンパ球からの好中球遊走因子：IL-8の分泌を促すことが最近明らかにされた³⁷⁾。このことは好中球遊走能の異常が推定される各種疾患において、好中球の内在的な異常の他にリンパ球の機能異常に基づく外因的異常が存在することを示唆している。このようにみると、TH1の活性化は、遅延型過敏反応と局所炎症に直接関与していることが判る。

TH2の活性化は、抗体産生に関与しており、とくに

Table 3 Lymphokine names and functions

	Lymphokines	Functions
IL-2	Interleukin 2	Stimulates growth of T-cells Costimulates B-cell differentiation
IL-3	Interleukin 3	Stimulates mast cell growth Multipotential hemopoietic cell growth factor
IL-4	Interleukin 4	Costimulates B-cell proliferation Stimulates limited T-cell growth Synergizes with IL-3 in mast cell growth Enhances IgE/IgG1 production Stimulates Ia expression on B cells Stimulates Ia expression on macrophages Costimulates proliferation of severe hemopoietic progenitors Stimulates Fc ϵ receptor expression
IL-5	Interleukin 5	Stimulates in-vitro antibody responses Costimulates B-cell growth Enhances IgA production by activated B cells Enhances eosinophil differentiation
IFN- γ	Interferon γ	Inhibits viral replication Induces Ia expression on macrophages Inhibits all activities of IL-4 on B cells Inhibits IgE production Stimulates IL-8 production
TNF- β	Tumor necrosis factor β	Cytotoxic factor

IgG1とIgEはTH2より分泌されるIL-4により直接産生の増多がみられる。IgE産生の調節は生体内においてもIFN- γ とIL-4とにより拮抗的に行われていることが証明され、IgE抗体産生の調節が同じヘルパー群に属するT細胞間で行われていることが判明した³⁸⁾。これまで抗体産生の調節はヘルパーT細胞とサブプレッサーT細胞との拮抗的關係からのみ説明されていたが、実はヘルパーT細胞に属するTH1とTH2

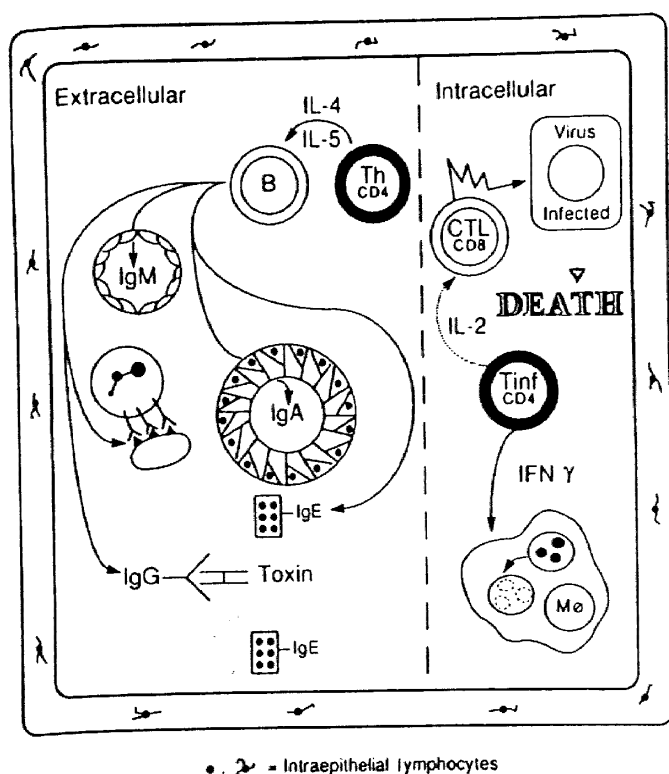


Fig. 2. Functions of two different helper T-cell subsets⁴³⁾.

Janeway et al. classified CD4 (+) helper T-cells into two types, Th and Tinf, defined primarily by differences in the pattern of lymphokines synthesized. Mosmann et al.³⁸⁾ refer to Tinf as TH1, and Th as TH2, claiming that TH1 give cognate help while TH2 give bystander help.

がその分泌するリンフォカインの拮抗的作用により調節を行っていることを示している。

また, Janeway ら³⁹⁾は, Mosmann らとは独立にヘルパーT細胞サブセットの存在を明らかにした。炎症性T細胞 (Tinf) およびヘルパーT細胞 (Th) がそれぞれ, 各々TH1, TH2に相当する。Tinf (TH1) はIL-2を介したCTLの活性化・IFN- γ を介したマクロファージの活性化, すなわち現象的にはマクロファージを活性化し細胞内寄生体に対処するT細胞と言える。他方, Th (TH2) はIL-4・IL-5を介して各クラスの抗体産生を促し, 細胞外液中の蛋白抗原に対処するシステムと言える (Fig. 2)。

高IgE症候群の免疫病理学的考察

高IgE症候群に現われる臨床症状・検査所見の特徴をTable 1に示した項目に最近の免疫学的検査の成

果を加えて整理しなおしてみる。すると, ①高IgE血症 (ポリクローナル, 抗黄色ブドウ球菌抗体高値, 食物抗原に対するIgE・RAST高値), Fc ϵ R (+)細胞の増多, ②易感染性 (局所炎症反応の欠如: 冷膿瘍形成, 特徴的な黄色ブドウ球菌感染), 好中球遊走能不全 (血清因子の存在?), 遅延型過敏反応の抑制, ③慢性掻痒性皮疹, ④家族集積性, 鼻根部の広い独特の顔貌, などにまとめることができる。本症候群を規定するこれらの所見はいずれもサイトカインの変調がその基礎にあると考えると理解しやすい。すなわち, ①についてはIL-4の産生亢進, また②についてはIFN- γ の産生不全と理解できる。③は, 一般にT細胞の異常に基づく免疫不全症に慢性湿疹をみることが多いが, 本症候群もその1例かもしれない。④は, 本症候群の基本に横たわる遺伝的要因 (もしくはgenomic DNAにintegrateされたウイルスの問題かもしれない) と思われる。そしてさらに, これらの所見を統一的に理解し病因に迫るため, 前述したヘルパーT細胞サブセット: TH1-TH2細胞間の活性化不均衡と言う概念を用いて本症候群の成立ちを考えてみる。

生体は, 細菌の侵入に対しマクロファージT細胞間でIL-1, IL-6, TNF, IFN- γ などのサイトカインを分泌して第一次の対応をすることが知られており, IFN- γ はこのうち最も強力なマクロファージ・好中球活性化因子である。好中球遊走を誘導するIL-8のinducerもIFN- γ である⁴⁰⁾。高IgE症候群の易感染性・冷膿瘍形成は, 第一次要因としてこのIFN- γ の産生・分泌不全と考えることができる。すなわちTH1細胞の機能不全が基礎にあると推定できる。

遅延型過敏反応は, 二相から成立している。第一相は抗原の局在部位へのeffector T細胞の集簇である。第二相はこれらT細胞が活性化されてマクロファージと好中球の集簇を促す。この一連の反応は種々のサイトカインを介して進展し, とくにIFN- γ が中心的役割を担っていることが明らかにされた³⁶⁾³⁷⁾。したがって本症候群にみられる遅延型過敏反応の低下も, IFN- γ の不全, すなわちTH1細胞の機能不全と考えることができる。

高IgE血症は, TH2細胞の異常活性化によりIL-4産生が亢進し, IgEが持続的に産生された結果であり, IgG・IgMの増加も過剰のIL-4産生に負っていると考えられる。さらにTH1機能不全によるIFN- γ の低下は, IL-4を抑制する因子を欠くことになるのでIgE産生はさらに亢進する。すなわち高IgE血症はTH1細

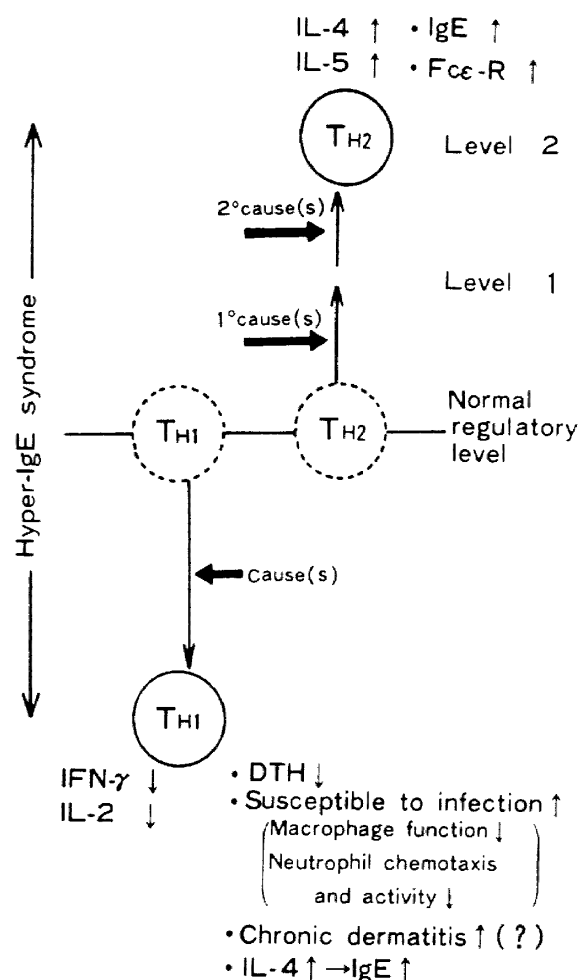


Fig. 3. A schematic representation of immunopathological status in hyper-IgE syndrome (hypothesis).

The fundamental regulation between TH1 and TH2 cell subsets can be achieved at the "regulatory level" in the normal humans. The unknown cause or causes selectively stimulates TH2 cells to set at "level 1" in the hyper-IgE syndrome, in there TH2 cell subset constitutively secrete IL-4 to induce IgE production. During the course of the disease the accelerating factors (s) affects the TH1 cells to be preferentially inactivated, and the TH2 cells much more stimulated to set at "level 2", eventually resulting both the down-regulation of IFN-γ production to make the patients susceptible to infections and depressive to DTH, and the upregulation of IL-4 to lead IgE levels higher. Therefore, IFN-γ may have potential clinical use in the treatment of the hyper-IgE syndrome.

細胞機能不全と TH2細胞機能の異常亢進の二つの側面を考慮しなければならない。私達は、本症候群の成立を二段階に分けて考えてみた (Fig. 3)。

本症では血清 IgE が<level 1>に達するような第一次の要因があり、ついで TH1細胞機能不全と TH2細胞機能亢進、すなわち、TH1/TH2活性化不均衡が生ずることによりさらなる高 IgE 血症<level 2>をきたし、易感染性、遅延型過敏反応の抑制などが出現する。

これまで TH1/TH2活性化不均衡に基づく疾患はヒトでは知られていない。しかしマウスに対する *Leishmania major* (Lm) 感染実験において、選択的に TH2細胞が活性化される系統のマウスが発見された⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾。BALB/c マウスは Lm に対し易感染性を示し、感染経過中、高 IL-4・高 IgE・各クラス免疫グロブリン高値、と共に低 IFN-γ・遅延型過敏反応の低下を示し、易感染性を含む全身性の疾患を呈し死亡する。さらに興味深いことに Lm 抗原で感作した TH1細胞クローン (IFN-γ を産生) をこのマウスに移入すると Lm 感染症を克服し死を免れる。TH1細胞機能の選択的抑制もしくは TH2細胞機能の選択的活性化が Lm 感染症の病態と深く関わっていることが判る。

もう一つの新しい事実が最近 Souillet らにより示された⁽⁴³⁾。彼らは高 IgE 症候群の患者に週 2 回 IFN-α を皮下注射することにより、IgE 値の低下と慢性湿疹の軽快を認めた。IFN-α と IFN-γ とではその作用は異なるが、いずれも IgE 誘導作用を持つ IL-4 を抑制するので、IFN-α の効果は TH1細胞活性化と同様のものと言えるだろう。

さらに Del Prete ら⁽⁴⁴⁾は、高 IgE 症候群患者より得た T 細胞を PHA で刺激し上清中の IFN-γ 量を測定したところ、正常人・アトピー性皮膚炎患者に比べ明らかに低値であった。

以上の考察から、高 IgE 症候群に対する治療は TH1細胞の活性化と TH2細胞機能の部分的抑制を目的として IFN-γ が有用であろうと考えられる。

今後の課題

私達の提示した仮説は、多くはマウス・ヘルパー T 細胞サブセットの研究に基づき構築された。ヒトにおける TH1, TH2細胞の同定は、おそらくクローニングの細胞源が末梢血に限られるために (マウスでは脾細胞、リンパ節細胞を用いることができる)、これまで成功していない⁽⁴⁵⁾。したがって、ヒト・ヘルパー T 細胞サブセット・クローンを樹立し、それぞれを認識でき

るモノクローン抗体が確立されることが重要である。また TH1・TH2細胞が、同一の precursor に由来するのか、同じ細胞の環境による表現の違いであるのか、今後明らかにされなければならない。また私達の提唱した高 IgE 症候群のモデルが高 IgE 血症を伴うアトピー性疾患の理解に有用であるか否か検証が必要であろう。有用であればサイトカインを用いる新しい治療法の開発が可能となるかもしれない。

結 語

高 IgE 症候群の臨床症状・検査所見の特徴を検討し、本症候群の成立を IL-4 と IFN- γ の相互作用の変調から理解できることを示した。これらのサイトカインは異なるヘルパー T 細胞サブセット (TH1/TH2) により産生されることが明らかにされているので、高 IgE 症候群は 2 つのヘルパー T 細胞サブセット、TH1/TH2、の活性化不均衡という概念で説明することが可能かもしれない。

本研究は平成元年度厚生省免疫不全症候群調査研究班 (松本侑三班長) の研究費による。

文 献

- 1) Davis, S.D., Schaller, J. and Wedgwood, R.: Job's syndrome; recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1, 1013-1015, 1966.
- 2) Buckley, R.H. and Sampson, H.A.: The hyperimmunoglobulinemia E syndrome (ed by E.C., Franklin,) *Clinical Immunology Update*. Elsevier, North-Holland, New York, pp.147-167, 1981.
- 3) Donabedian, H. and Gallin, J.I.: The hyperimmunoglobulin E-recurrent infection (Job's) syndrome: A review of the NIH experience and the literature. *Medicine* 62, 195-208, 1983.
- 4) O'Garra, A.: Interleukins and the immune system 1. *Lancet* 1, 943-946, 1989.
- 5) O'Garra, A.: Interleukins and the immune system 2. *Lancet* 1, 1003-1005, 1989.
- 6) Talmadge, J.E.: Therapeutic potential of cytokines: A comparison of preclinical and clinical studies. *Prog. Exp. Tumor. Res.* 32,

- 154-173, 1988.
- 7) Kupper, T.S. and Edelson, R.L.: The role of cytokines in the pathophysiology of T cell mediated skin disease. *J. Dermatol.* 14, 517-523, 1987.
- 8) 漆畑 修: 高 IgE 症候群—皮膚病変を中心とした本邦報告例のまとめ—。日小皮会誌 7, 95-101, 1988.
- 9) Passwell, J.H., Geiger, B., Levanon, M., Davidsohn, J., Cohen, B.E. et al.: IgE induces secretion of prostaglandin E₂ by human monocytes. *Clin. Exp. Immunol.* 58, 566-572, 1984.
- 10) Schopfer, K., Baerlocher, K., Price, P., Krech, U., Quie, P.G. et al.: Staphylococcal IgE antibodies, hyperimmunoglobulinemia E and *Staphylococcus aureus* infection. *N. Engl. J. Med.* 300, 835-838, 1979.
- 11) Berger, M., Kirkpatrick, C.H., Goldsmith, P.K., and Gallin, J.I.: IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* in patients with the syndrome of hyperimmunoglobulin E and recurrent infections. *J. Immunol.* 125, 2437-2443, 1980.
- 12) Snowden, N., Dennett, C., Green, L. and Pumphrey, R. et al.: Hyper-IgE/recurrent staphylococcal infection syndrome. *Lancet* 1, 416, 1988.
- 13) Yanagi, T. and Tsuji, Y.: Hyper IgE syndrome in Japan: A summary of the clinical and immunological features of 40 patients. *Acta Paediatr. Jpn.* 27, 557-565, 1985.
- 14) Gahr, M., Muller, W., Allgeier, B. and Speer, C. P. et al.: A boy with recurrent infections, impaired PMN-chemotaxis, increased IgE concentrations and cranial synostosis—A variant of the hyper-IgE syndrome? *Helv. Paediatr. Acta* 42, 185-190, 1987.
- 15) Buckley, R.H.: Disorders of the IgE system. In "Immunologic Disorders in Infants and Children" (eds. by E.R. Stiem, V.A. and Fulginiti), Sanders, Philadelphia, pp.274-285, 1980.
- 16) 城 宏輔, 堀内 清, 富田有祐, 木谷信行, 渡辺直照 他: 長期経過観察しえた hyper-IgE syndrome の一例における臨床像と免疫学的組織学的検討。日臨免会誌 9, 185-196, 1986.
- 17) 早川 浩: hyper-IgE syndrome. 小児内科 15, 34-35, 1983.
- 18) 石坂秋人, 城 宏輔, 富沢一浩, 大鹿栄樹, 小島公一 他: 高 IgE 症候群における IgG サブクラスの不均衡。日本免疫学会総会・学術集会記録, pp. 370, 1989.
- 19) Aucouturier, P., Lacombe, C., Bremard-Oury,

- C., Lebranchu, Y., Griscelli, C. et al.: Normal IgG subclass levels in the hyper IgE syndrome. *Immunol. Lett.* 21, 329-330, 1989.
- 20) 岡本和美, 松永貞一, 橋本文久, 河野三郎, 堀誠, 他: 高IgE血症を伴った好中球遊走能不全症. 日児誌 84, 611-617, 1980.
 - 21) 柳 忠道, 辻 芳郎: 好中球遊走能低下を伴う高IgE血症. 小児科 22, 1391-1398, 1981.
 - 22) Clark, R.A., Root, R.K., Kimball, H.R. and Kirkpatrick, C.H.: Defective neutrophil chemotaxis and cellular immunity in a child with recurrent infections. *Ann. Intern. Med.* 78, 515-519, 1973.
 - 23) Hill, H.R. and Quie, P.G.: Raised serum IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet* 1, 183-187, 1974.
 - 24) Donabedian, H. and Gallin, J.I.: Mononuclear cells from patients with the hyperimmunoglobulin E-recurrent infection syndrome produce an inhibition of leukocyte chemotaxis. *J. Clin. Invest.* 69, 1155-1163, 1982.
 - 25) Hill, H.R., Quie, P.G.: Defective neutrophil chemotaxis associated with hyperimmunoglobulinemia E. In "The Phagocytic Cell in Host Resistance" (eds. by J.A. Bellanti and D.H. Dayton), Raven Press, New York, pp.249, 1975.
 - 26) Dreskin, S.C., Kaliner, M.A. and Gallin, J.I.: Elevated urinary histamine in the hyperimmunoglobulin E and recurrent infection (Job's) syndrome: Association with eczematoid dermatitis and not with infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 79, 515-522, 1987.
 - 27) Thompson, R.A. and Kumararatne, D.S.: Hyper-IgE syndrome and H₂-receptor blockade. *Lancet* 2, 630, 1989.
 - 28) 柳 忠道, 福田晋平, 安井 誠, 渡辺幹生, 楊井正紀 他: 高IgE症候群と好中球機能. *Immunohaematology* 4, 255-264, 1982.
 - 29) Leung, D.Y., Ambrosino, D.M., Arbeit, R.D., Newton, J.L. and Geha, R.S.: Impaired antibody responses in the hyperimmunoglobulin E syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 81, 1082-1087, 1988.
 - 30) Geha, R.S., Reinherz, E., Leung, D.Y., Mckee, K. T., Schlossman, S. et al.: Deficiency of suppressor T cells in the hyperimmunoglobulin E syndrome. *J. Clin. Invest.* 68, 783-791, 1981.
 - 31) Katona, I.M., Tata, G. and Scanlon, R.T.: Hyper IgE syndrome: A disease with suppressor T cell deficiency. *Ann. Allergy* 45, 295-300, 1980.
 - 32) Kaplan, S.S., Caliguiri, L.A., Basford, R.E. and Zdziarski, U.E.: Transient chemotactic defect in a child with elevated IgE. *Ann. Allergy* 59, 213-217, 1987.
 - 33) Lin, C.-Y.: Transient remission after intercurrent measles infection in a patient with hyper IgE syndrome. *Pediatr. Res.* 20, 685-688, 1986.
 - 34) McChesney, M.B., Altman, A. and Oldstone, M.: Suppression of T lymphocyte function by measles virus is due to cell cycle arrest in G1. *J. Immunol.* 140, 1269-1273, 1988.
 - 35) Mosmann, T.R., Cherwinski, M., Bond, M.W., Giedlin, M.A. and Coffman, R.L.: Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 136, 2348-2357, 1986.
 - 36) Issekutz, T.B., Stoltz, J.M. and Van der Meide, P.: Lymphocyte recruitment in delayed-type hypersensitivity. The role of IFN- γ . *J. Immunol.* 140, 2989-2993, 1988.
 - 37) Van Damme, J., Van Beeumen, J., Conings, R., Decock, B. and Billiau, A.: Purification of granulocyte chemotactic peptide/interleukin 8 reveals N-terminal sequence heterogeneity similar to that of β -thromboglobulin. *Eur. J. Biochem.* 181, 337-344, 1989.
 - 38) Snapper, C.M. and Paul, W.E.: Interferon- γ and B-cell stimulatory factor-1 reciprocally regulate Ig isotype production. *Science* 236, 944-947, 1987.
 - 39) Janeway, C.A. Jr., Carding, S., Jones, B., Murray, J., Portoles, P. et al.: CD4⁺ T cells; specificity and function. *Immunol. Rev.* 101, 39-80, 1988.
 - 40) Van Damme, J., Van Beeuman, J., Opdenakker, G. and Billiau, A.: A novel, NH₂-terminal sequence-characterized human monokine possessing neutrophil chemotactic, skin-reactive, and granulocytosis-promoting activity. *J. Exp. Med.* 167, 1364-1376, 1988.
 - 41) Howard, J.G.: Immunological regulation and control of experimental leishmaniasis. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 28, 79-116, 1986.
 - 42) Holaday, B., Sadick, M.D. and Pearson, R.D.: Isolation of protective T cells from Balb/c J mice chronically infected with leishmania donovani. *J. Immunol.* 141, 2132-2137, 1988.
 - 43) Souillet, G., Rousset, F. and DeVries, J.E.: Alpha-interferon treatment of patient with hyper-IgE syndrome. *Lancet* 2, 1384, 1989.
 - 44) Del Prete, G., Tiri, A., Maggi, E., De Carli, M.,

Macchia, D. et al.: Defective in vitro production of γ -interferon and tumor necrosis factor- α by circulating T cells from patients with the hyper-immunoglobulin E syndrome. *J. Clin. Invest.* 84, 1830-1835, 1989.

proliferative effect of IFN- γ in immune regulation. III. Differential selection of TH1 and TH2 murine helper T lymphocyte clones using recombinant IL-2 and recombinant IFN- γ . *J. Immunol.* 143, 15-22, 1989.

45) Gajewski, T.F., Joyce, J., Fitch, F.W.: Anti-

HYPER IgE SYNDROME—A DISEASE OF IMBALANCED ACTIVATION OF HELPER T-CELL SUBSETS?

Shumpei Yokota, Toshihiro Mitsuda, Hiroko Shimizu and Masaaki Ibe
Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine

Zenro Ikezawa
Department of Dermatology, Yokohama City University School of Medicine

Hyper-IgE syndrome is a rare immunodeficient disorder characterized by recurrent severe staphylococcal infections of the skin and sinopulmonary tract, chronic eczematoid rashes, coarse facial features, mild eosinophilia, and markedly elevated serum IgE levels. Hyperimmunoglobulinemia D, depressed DTH, and varying degrees of decreased chemotaxis of circulating neutrophils are additional manifestations of this syndrome. The precise pathogenesis of this syndrome is unknown. The clinical manifestations and the recent research findings indicated the followings: 1) increased production of IL-4: hyperimmunoglobulinemia E, increased number of Fc ϵ R(+) cells in peripheral blood, 2) defective production of IFN- γ : abnormal local inflammatory responses (formation of cold abscesses), chemotactic defect in the circulating neutrophils (abnormalities in IFN- γ /IL-8 pathway), depressed DTH, 3) T-cell immunodeficiency? chronic dermatitis? 4) genetic factors (frequent familial occurrence, characteristic facial appearance with broad nasal bridge). These observations led us to postulate that both the increased production of IL-4 and the defective production of IFN- γ may be the immunopathological bases of this syndrome. Recently, these cytokines were demonstrated to be secreted by different subsets of helper T-cells, designated TH1 and TH2, in murine system, suggesting that the regulatory imbalances between IL-4 and IFN- γ in this syndrome might be due to the differential activation or inactivation of these helper T-cell subsets.