

アデノシンデアミネース欠損を伴う 重症複合性免疫不全の1剖検例

中田 和義¹⁾ 重松 秀一¹⁾ 伊藤 信夫¹⁾
市川 誠¹⁾ 石亀 広樹¹⁾ 岩波 昇²⁾

1) 信州大学医学部第1病理学教室

2) 信州大学医学部小児科学教室

AN AUTOPSY CASE OF SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY WITH ADENOSINE DEAMINASE DEFICIENCY

Kazuyoshi NAKATA¹⁾, Hidekazu SHIGEMATSU¹⁾, Nobuo ITOH¹⁾,
Makoto ICHIKAWA¹⁾, Hiroki ISHIGAME¹⁾ and Noboru IWANAMI²⁾

1) Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

2) Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

NAKATA, K., SHIGEMATSU, H., ITOH, N., ICHIKAWA M., ISHIGAME, H. and IWANAMI, N. *An autopsy case of severe combined immunodeficiency with adenosine deaminase deficiency*. Shinshu Med. J., 29: 563-575, 1981

An autopsy case of severe combined immunodeficiency with adenosine deaminase deficiency was reported. The patient was 3 month old male, suffered from severe pneumonia and meningitis. Clinically, he was characterized by leukocytopenia, lymphocytopenia, the depletion of T and B-cells, low immunoglobulinemia and inability to produce antibodies. An autosomal recessive mode of inheritance was established. Postmortem examination revealed involutinal thymus consisted exclusively of epithelial reticulum cells with the remnant of Hassal's corpuscles. The lymph nodes and the spleen showed considerable depletion of lymphocytes in both T and B-cell areas. There was a complete lack of all lymphatic structures in the gastro-intestinal tract and hypoplasia of the tonsils. Death resulted from *Aspergillus* meningitis in conjunction with serous pneumonia with diffuse hemorrhage. But the presence of *pneumocystis carinii* was not detected. The costochondral junction of the ribs showed widening and cupping of the metaphyseal plates.

(Received for publication May 18, 1981)

Key words ; 重症複合性免疫不全 (severe combined immunodeficiency)

ADA 欠損 (adenosine deaminase deficiency)

剖検例 (autopsy case)

I 緒 言

最近の免疫学の進歩はめざましく、小児科領域の免疫不全症の解析は生きた免疫学と言える。わが国では1976年厚生省の難病「免疫不全症」班の報告¹⁾⁻³⁾以来、報告例が増加しているが、免疫不全症はその病因ならびに病態に不明な点が多い。その中で重症複合性免疫不全症候群 (Severe Combined Immunodeficiency, SCID) は、その表現型の多様性と、合併する感染症におおわれて生後6カ月以前の診断は非常に困難とされている⁴⁾⁵⁾。われわれは重症な感染症で死亡した adenosine deaminase deficiency を合併した SCID の1剖検例を経験したので、その病理学的所見を中心に報告し、他の SCID との相違点について考察する。

II 症 例

症例：3カ月，男児。

主訴：チアノーゼ，咳嗽，体重減少。

現病歴：在胎39週4日，体重3,540gにて出生。生後11日目に啼泣時に顔面チアノーゼが強いことを指摘されたが，哺乳力は良好であった。生後14日目頃より，1日数回咳嗽が出現した。その後次第にチアノーゼ，咳嗽が強くなり，嘔吐を伴い，体重も減少したため，生後1カ月目に信大小児科へ入院した。

入院時現症：身長50.6cm，体重3,140g，栄養不良，口唇，顔面，四肢に軽度のチアノーゼがあり，啼泣時には増強した。顔貌は目つきがややきついが，epicanthus はなかった。顔面，手首，足底，足背および陰囊の皮膚に色素沈着を認めた。脈拍140/分。整。呼吸数60/分。黄疸，貧血なく，胸部は心拡大なく，心音はやや減弱しているが，心雑音は認めなかった。両肺野の呼吸音は粗で，ラ音は聴取されなかった。腹部膨満なく，肝は正中線で1横指触れた。反射は異常なく，前頭孔の膨隆は認めなかった。

入院時検査成績では貧血なく，白血球が2,600と少なかった。胸部レ線ではCTRが49%で，肺門を中心に両肺野に網状陰影が見られる。心電図では右軸偏位の他異常を認めなかった。

入院後経過：入院時先天性心疾患に気管支炎を合併したという疑いで，酸素吸入および Digitalization を開始したが，症状は軽快しなかった。心雑音なく，心電図，心音図でも著変なく，先天性心疾患の可能性は低いと思われた。しかし頻呼吸は相変わらず続き，咳嗽も軽減せず，呼吸障害の改善はみられなかった。この時点では呼吸器系に何らかの感染症があり，さらにその基礎疾患として，皮膚の色素沈着が著明なこと，体重減少，白血球減少，好酸球増多や，低Na，低Clの血症の傾向があることから，副腎機能不全が疑われ，

Table 1. Laboratory findings-1

Hematological exam.		T. chol	178mg/dl
RBC	566×10 ⁴	T. glyceride	101mg/dl
Hb	17.8g/dl	Amylase	35U
Ht	55.7%	BUN	8mg/dl
Platelets	75.2×10 ⁴	Creatinine	0.4mg/dl
WBC	4,800	Uric acid	1.4mg/dl
Stab. 16%, Seg. 42%		Na	138mEq/L
Eos 28%, Lym. 12%		K	4.1mEq/L
Metamyel. 2%		Cl	100mEq/L
Urinalysis : normal		Adrenocortical function	
Blood chemistry		U-11-(OH) ₂ -17KGS	5.8mg/L
T-protein	5.0g/dl	U-11-(OH)-17KGS	51.7mg/L
Alb.	3.4g/dl	S-17-OH Progesterone	0.091ng/ml
T. Biliru	0.9mg/dl	S-Cortisol (pm)	34.2μg/dl
GOT	112Karmen	(am)	15.3μg/dl
GPT	46Karmen	Other data	
LDH	357mIU	ESR 1hr	8mm
Al-p	22.6mIU	2hrs	19mm
ch-E	0.89PT		
γ-GTP	92mIU		

Table 2. Laboratory findings-2

Immunological data			Spinal tap	
	7/VI	14/VI	Cell count	40,000/3
IgG	555	229mg/dl	Polymorph	95%
IgA	5.5	26mg/dl	T-Protein	291mg/dl
IgM	12	3mg/dl	Sugar	14
C ₃	78		Culture (liquor)	
T-cell		0.2	Bacteria	(-)
B-cell		0.25	Fungus	(-)
Fc		7.0	Tb	(-)
EAC		0	Culture (feces)	
DTH			Enteropathogenic	
Candida extract	(-)		bacteria	(-)
Candida broth	(-)		Fungus	(-)
SK-SD	(-)		Culture (urine)	
PHA	(-)		Escherichia coli	(+)-(++)
PPD	(-)		Fungus	(-)
Lymphocyte blast formation			Culture (throat)	
PHA (S.I.)	2.2		Staphyrococcus aureus	(+)
Antibody				
Cytomegalovirus	<4			
Toxoplasma	<128			

Hydrocortisone を投与したが、症状は徐々に悪化していた。血中 17- α -OH-Progesterone は 0.091ng/ml と低値であり、また尿中 17KGS 5 分画のパターンも正常であり、副腎機能不全は否定的であった。胸部レ線の肺門より末梢に及ぶ網状、顆粒状陰影がさらに増強し、多呼吸は続いた。この時点で白血球減少、リンパ球減少、好酸球増多、呼吸器系の何らかの感染の遷延傾向、免疫グロブリンでは IgG511, IgA5.5, IgM12mg/dl で、IgM の上昇が見られないことから免疫不全の存在が疑われた。生後 2 カ月目に 38°C の発熱が出現した。生後 67 日目に突然眼球左方固定、左上下肢の間代性痙攣が出現した。髄液で細胞数 38,000/3、と著増していたので、髄膜炎として抗生物質を投与し、一時改善傾向も見られたが、髄液培養では菌陰性であった。生後 74 日目より再び全身の痙攣が出現し、髄液細胞数も最高 86,100/3 に達した。次第に痙攣が頻回となり、全身状態も悪化して、生後 79 日目に死亡した。

検査所見は Table 1、および Table 2 に示したが、リンパ球は減少し、その subpopulation にて T-cell, B-cell とともに低値であった。免疫グロブリンの再検では IgG, IgM, IgA とともに低値で、低 γ -グロブリン血症を示していた。遅延型皮内テストでは、PPD,

Candida, SK-SD, PHA らはすべて陰性であった。また、PHA によるリンパ球幼若率も低値を示していた。呼吸器感染の起炎菌の検索では、細菌や真菌培養ですべて陰性であった。広島大学小児科の佐倉先生に患児の末梢血の赤血球の Adenosine Deaminase (ADA) 活性を測定してもらったところ、8.21nmol/h/mg protein (control 61.71 \pm 23.21 n=16) と活性低下が認められた (Fig. 1)。さらに家系内に両親はじめ、父方に計 4 名、母方に計 3 名、合計 7 名の ADA 活性の低下を示す Heterozygote が見つかり、ADA 欠損を伴う SCID であることが判明した。胸部レ線で、胸腺の存在部位に陰影が認められないことや、肋骨端に cupping あるいは flaring が見られた (Photo 1)。

剖検所見：剖検は死後 2 時間で行われた。体格中等度、栄養不良で、皮膚は湿潤、陰部を中心に褐色の色素沈着が見られ、リンパ節は触れない。眼瞼結膜貧血性で、四肢の変形はない。

胸腺は重量 0.2g (正常 24g) と著しく萎縮し軟らかい。光顕的には同じく 3 カ月男児の胃軸捻転症で死亡した症例を control として対比すると、その胸腺は皮髄境界明瞭で、小葉は分化した上皮細胞とリンパ

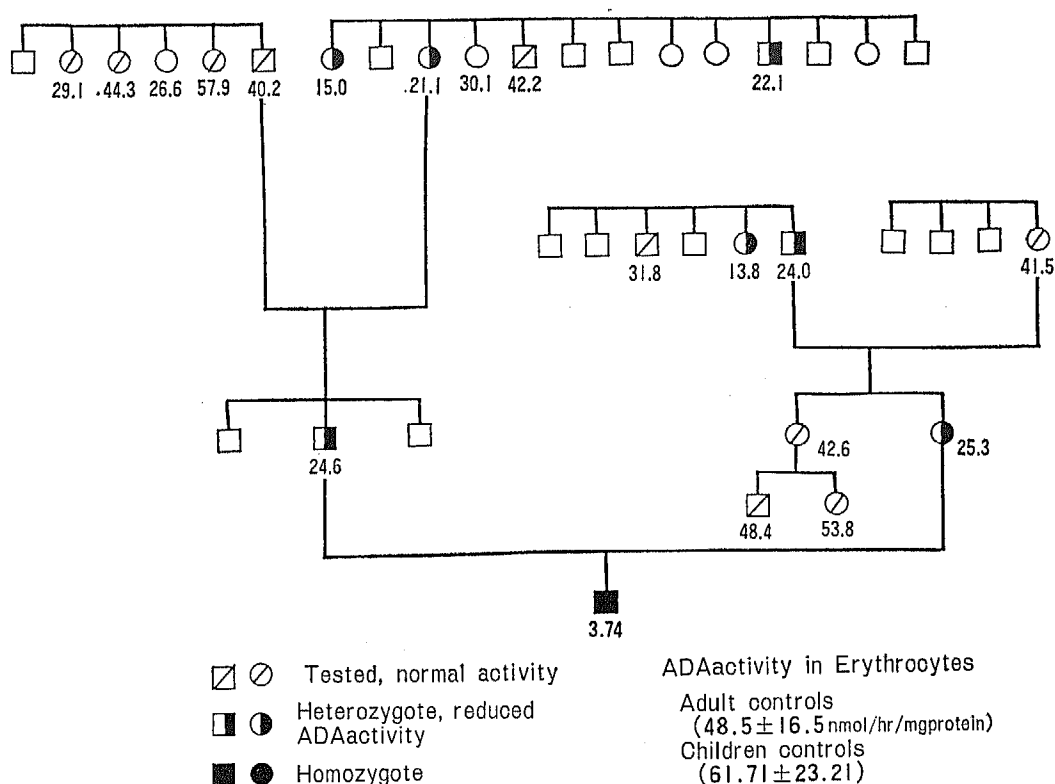


Fig. 1. Pedigree of family

球からなり、中心に大きな成熟したハッサル小体が見られた (Photo 2)。一方、本例では小葉は分化した上皮様細胞よりなり、皮髄境界不明瞭で、被膜や実質にはリンパ球がごく少数認められた。ハッサル小体の遺残と思われる構造が少数見られた (Photo 3, 4)。

脾臓は18g (正常19g) で、大きさ尋常、硬度尋常、表面暗赤紫色で滑沢、割面は暗赤紫色、うっ血性で、濾胞は不明瞭であるが、脾材は明瞭である。組織学的にはうっ血性で、濾胞や胚中心は明らかでなく、細網線維や類洞が目立った (Photo 5)。リンパ節は一般に小さく肉眼的に確認が困難なほどであるが、腸間膜

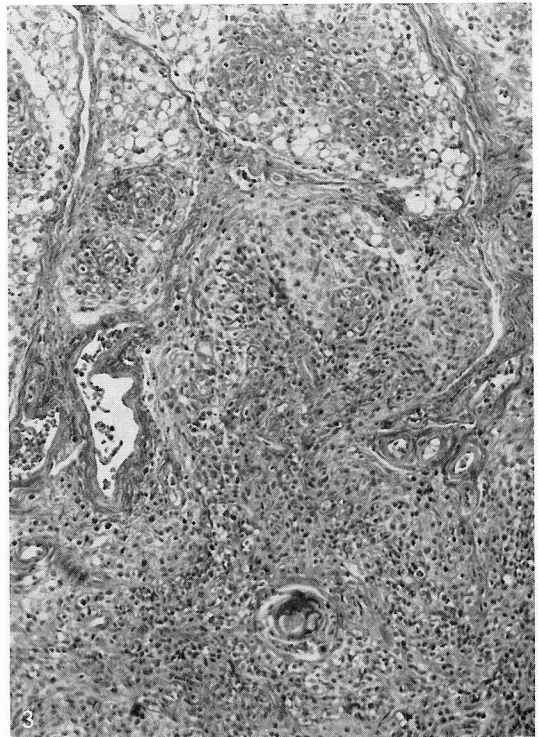
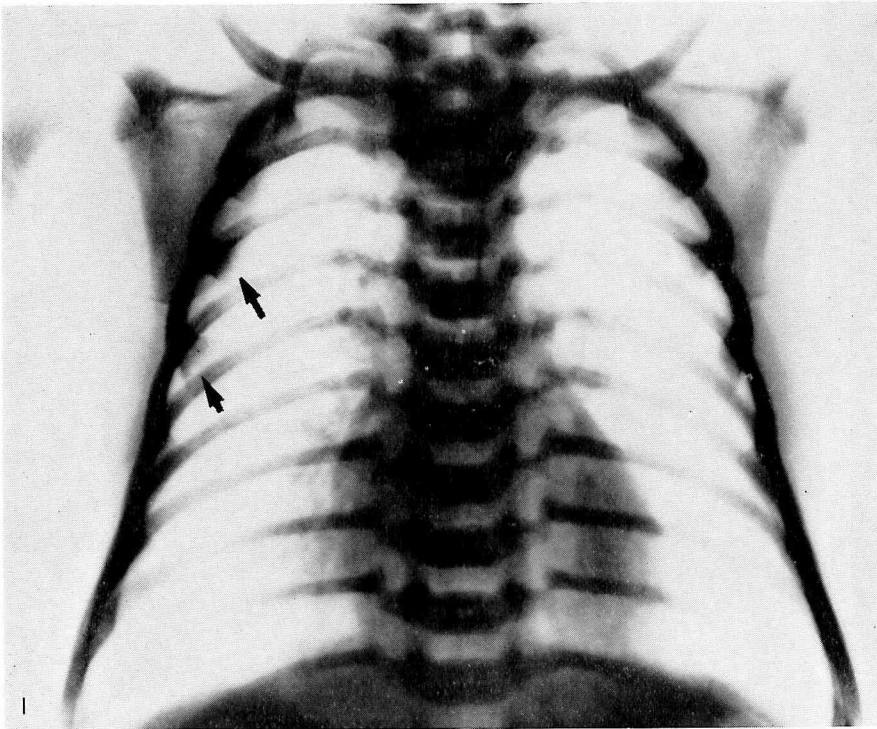
リンパ節が組織的に認められた。皮髄の区別ははっきりせず、細網線維がめだち、リンパ濾胞はほとんど認められなかった。リンパ球もほとんど見られず、形質細胞も認められなかった (Photo 6)。虫垂や小腸には孤立リンパ濾胞やパイエル板のようなリンパ組織構造は認められなかった (Photo 7)。口蓋扁桃や咽頭扁桃は低形成性であった (Photo 8)。骨髓は顆粒球系や赤芽球系の増生はほぼ正常で、巨核球が多く見られた (Photo 9)。

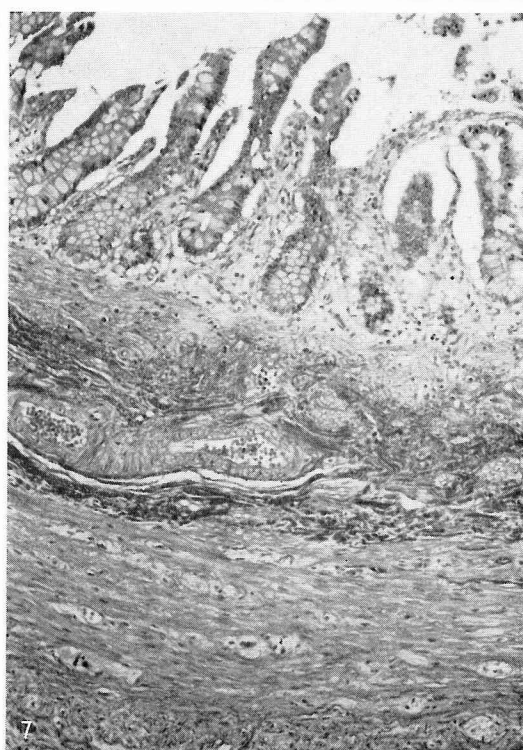
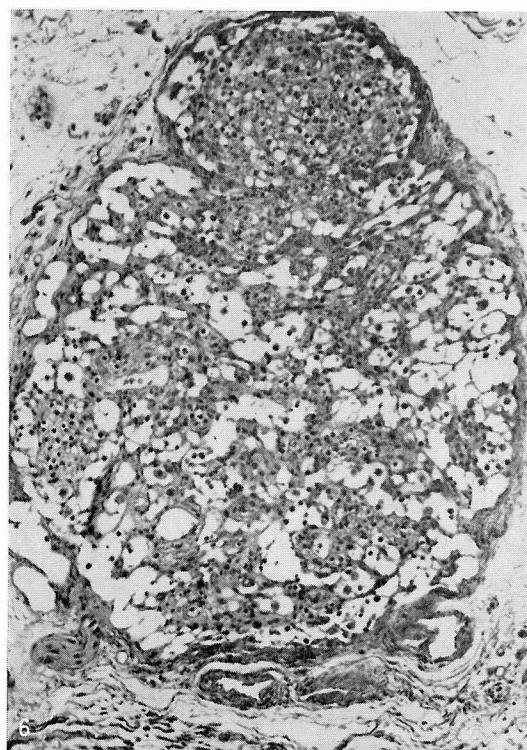
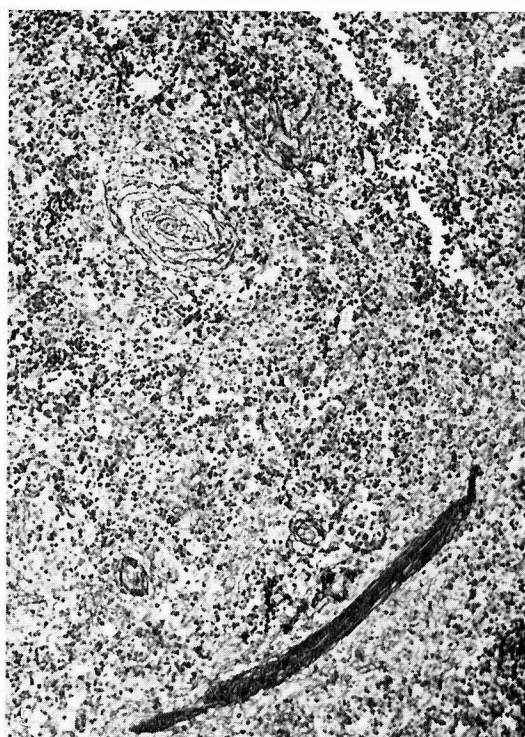
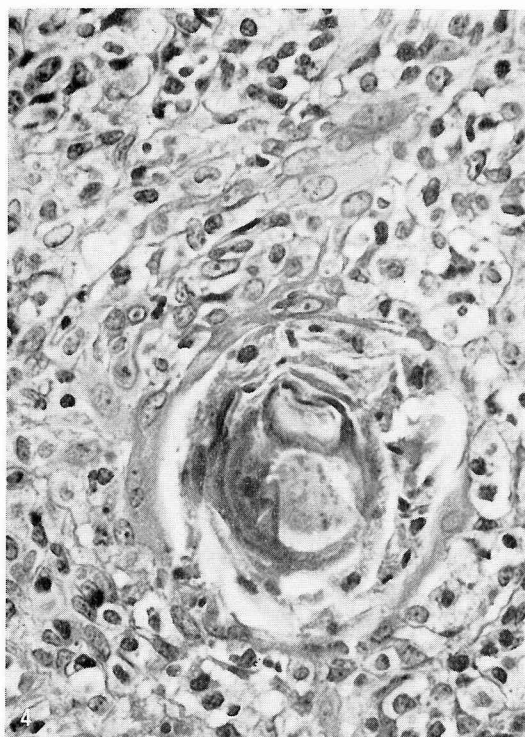
肺は左55g、右65gでやや腫脹し、表面は滑沢で癒着はなく、斑状の出血斑が見られた。割面は全葉に出

Photo 1. X-ray shows cupping deformity (arrows) of ribs.

Photo 2. Thymus as control (3month male died from axis rotation of stomach) The lobules consist of lymphocytes and spindle-shaped epithelial cells. Large and mature Hassall's corpuscles are present. Corticomedullary differentiation is remarkable.

Photo 3. Thymus in this patient is involutinal. Lobules consist entirely of differentiated epithelium with few lymphocytes and small vessels in capsule and parenchyma. Structures suggesting of Hassall's corpuscles could be observed in small numbers.





血が見られ、含気に乏しく、硬度を増していた。気管支粘膜はきれいで、分泌物は血性であった。肺門リンパ節は腫脹していなかった。組織学的には出血や肺胞上皮の脱落、マクロファージが見られた。液性渗出のつよい肺炎であり、細胞性反応は少なく、とくに好中球、リンパ球の浸潤が少なかった。調べたかぎりでは *Pneumocystis carinii* は見られなかった(Photo 10)。

脳は 508 g で大きさはやや小さく(正常 570 g)、浮腫性で、脳回がやや扁平化していたが、ヘルニアはなかった。硬膜に出血なく、静脈洞血栓もなかった。軟膜はうっ血や出血なく、やや混濁していた。大脳の断面は側脳室の拡大が見られ、壁面には壊死膿性苔状物が附着し、組織破壊は周辺の脳の実質まで及んでいた(Photo 12)。小脳、橋、延髄、脊髄は形、大きさ尋常で、硬膜の肥厚なく、軟膜にはやや混濁が見られたにすぎない。組織学的には、脳室周辺の脳実質内に膿瘍を形成し、*Aspergillus* の感染増殖が見られ(Photo 11)、髄膜にも好中球浸潤が見られた。

骨の変化は先の control の椎骨の所見と比較して、本例の椎骨は軟骨増殖層、肥大層、予備石灰化層は判別できるが、発達が悪く不規則であった(Photo 13, 14)。

病理解剖診断：アデノシンデアミネース欠損を合併した重症複合性免疫不全

1 胸膜の退縮像

ハッサル小体の遺残が存在

脾濾胞低形成

リンパ節およびリンパ組織の低形成

低リンパ球症

骨髓の赤芽球系の減少

副腎の萎縮

2 化膿性脳室炎、化膿性髄膜炎、脳膿瘍 (*Aspergillus* 感染)

細胞浸潤の弱い液性渗出性肺炎

肝の脂肪変性、限局性壊死

肝、脾の血鉄症

右心室肥大

左血性胸水

死因：出血を伴う渗出性肺炎と化膿性髄膜炎

III 考 察

A 原発性免疫不全症の分類

原発性免疫不全症候群は大きく分類すると以下のよう整理されている^{1)~4)}。

- 1 原発性免疫不全症
- 2 原発性食食機能異常症
- 3 原発性補体異常症

さらにその内、原発性免疫不全症を 6 つに分けている。

- a 主として T リンパ球の機能不全によると考えられる原発性免疫不全症。

Di George 症候群等

- b 主として B リンパ球の機能不全によると考えられる原発性免疫不全症。

Bruton 型無 γ グロブリン血症等

- c 幹細胞の機能異常とともに T リンパ球、B リンパ球にも機能異常が存在すると考えられるもの、一般に複合免疫不全症とよばれ、重症型は特に重症複合性免疫不全症と呼ぶ。

- (1) Reticular dysgenesis 生体免疫系の全体の機能不全によると考えられる原発性免疫不全症の極限型。
- (2) Swiss 型無 γ グロブリン血症
- (3) アデノシンデアミネース欠損を合併した重症複合性免疫不全症。
- (4) Gitlin 症候群
- (5) Nezelof 症候群
- (6) Bruton 型 dysgammaglobulinemia

これらの分類は Table 3 に示す。

- d 臨床的に特殊な症状を示し、T リンパ球と B リンパ球の機能異常が見られる。原発性免疫不全症(とくに T リンパ球の障害が強く証明される型が

Photo 4. Thymus in this patient. The remnant of Hassall's corpuscle (High magnification)

Photo 5. Spleen. Few lymphocytes are sporadically seen. Mature lymph follicles, germinal centers and plasma cells are not present.

Photo 6. Mesenteric lymph nodes. Differentiation of the nodes into cortex and medulla is lacking. Few lymphocytes within a prominent reticular matrix, no follicles, no germinal centers, no plasma cells.

Photo 7. Appendix exhibits a complete lack of all lymphatic structure.

Table 3. Classification of SCID

		Swiss-type Agammaglo- bulinemia	Gitlin syndrome	Nezelof syndrome	Bruton-type dysgamma- globulinemia	SCID with ADA defi- ciency
Mode of inheritance		autosomal	sex-linked recessive	?	sporadic	autosomal recessive
Familial occurrence		+	+	+	-	+
Histopath- ology of thymus	general	embryonic undifferenti- ated	embryonic undifferenti- ated	embryonic undifferenti- ated	embryonic undifferenti- ated	involutional differentiated
	Hassall's corpuscle	-	-	- rudimentary	-	+
Enzyme deficiency		-	-	-	-	+
Skeletal abnormality		-	-	-	-	+

(小林より引用)¹⁾

多い。

Ataxia-Teleangiectasia, Wiskott-Aldrich 症候群等

e 分類不能型免疫不全症 (分類不能な低 γ グロブリン血症)

Congenital sporadic agammaglobulinemia 等

f 免疫不全は原発性と考えられるが、その他概念がはっきりしない病型、その本態など不明の点が多い病型

Immunologic amnesia, Omenn 症候群等

本症例の特徴は重症の髄膜炎や渗出性肺炎等の難治性感染が存在したことと、免疫学的検査で、IgG は生後 1.5 カ月で母体由来のものが残存したため、最初高値を示したが、その後 IgG, IgM, IgA も低値を示したこと、検査したすべての抗体産生の欠如、B 細胞の低下などより B 細胞不全の存在と、T-cell 機能の低下、PHA によるリンパ球幼若化率の低下などから T 細胞不全の存在が明らかであり、SCID であるこ

とは確実である。さらに患児自身と両親、家系内に赤血球の ADA 活性低下が見られたことから、常染色体劣性遺伝形式を示す ADA 欠損を合併した SCID が強く疑われた。X-P で骨の異常を伴い、組織学的にハッサル小体の遺残が見られたことから、他の SCID と鑑別され、上記分類の 1 の c の(3)に入るものと考えられる。

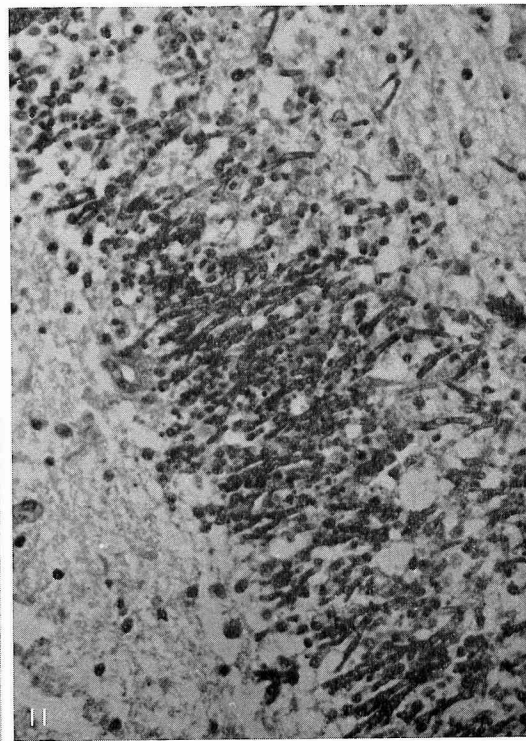
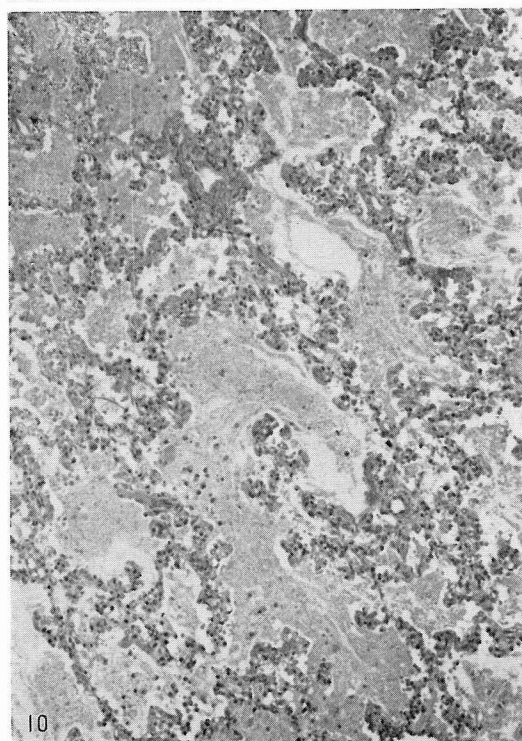
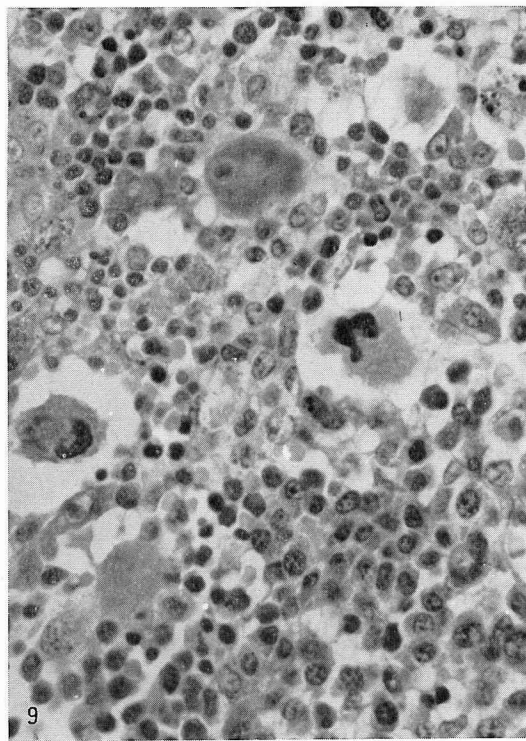
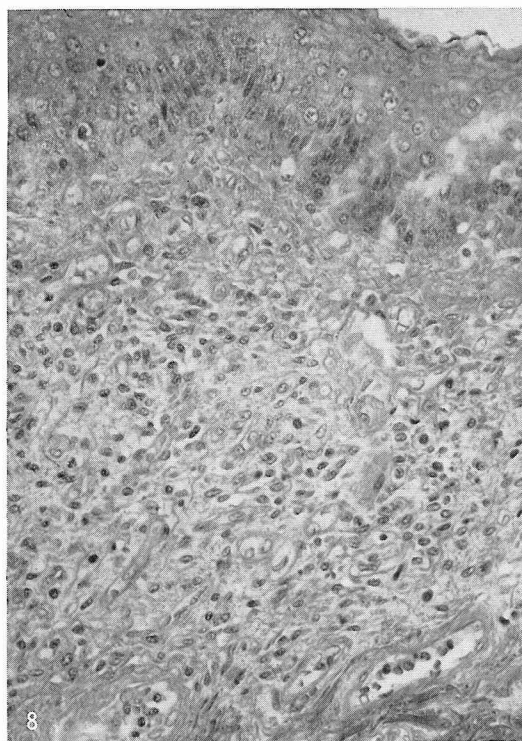
B SCID の病理

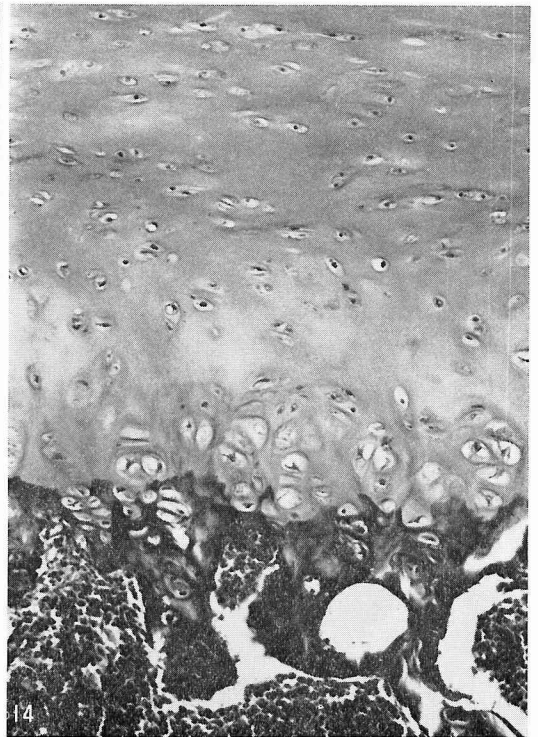
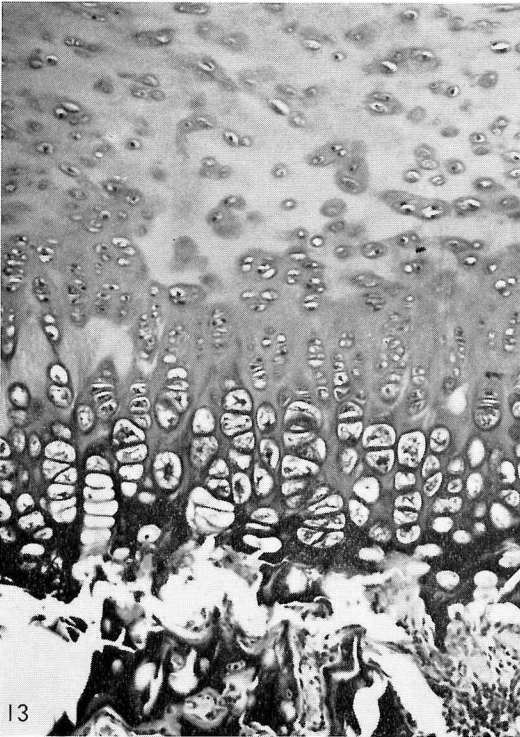
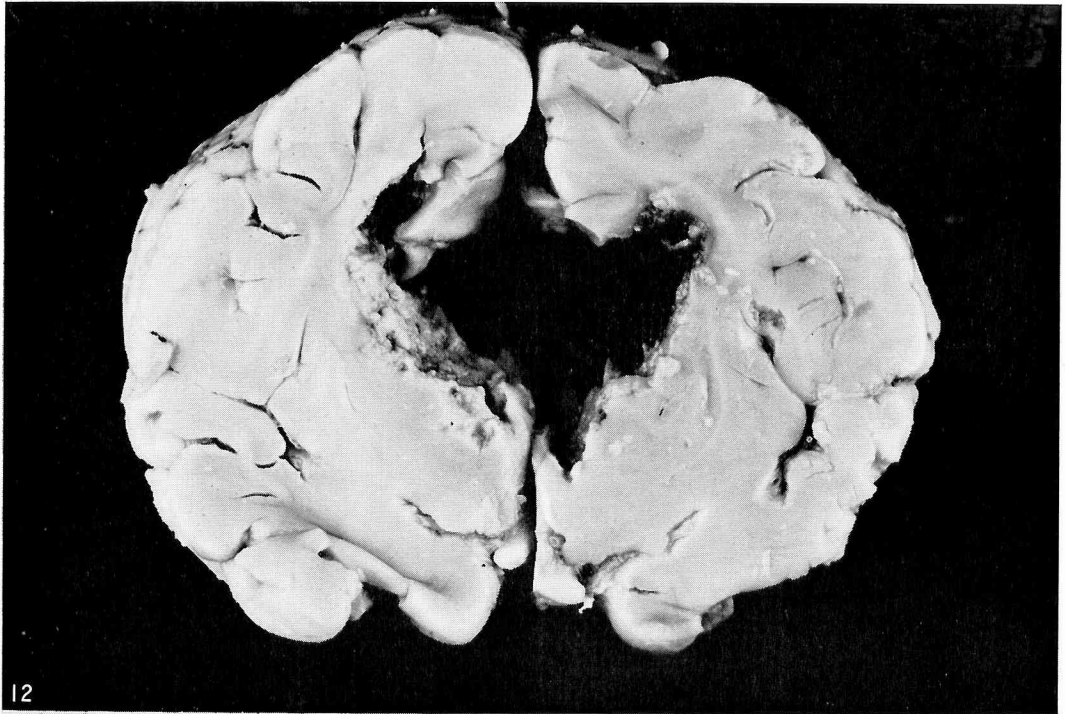
1973 年アルバニーで行われた SCID の workshop⁵⁾で 55 例の SCID を調べ、ADA 欠損を伴う SCID とそれを伴わない SCID が組織学的に比較されている。前者の胸腺は未分化な上皮からなる萎縮した小葉からなり、分化した上皮によって分割されている。分化した上皮の中央にはハッサル小体が含まれる。後者の胸腺ではハッサル小体はなく、完全に未分化な上皮からなり、ロゼット様排列をしている。皮髄の境界は認められなく、間質の血管はめだたないのが特徴とされている。他のリンパ組織では鑑別点はなく、両方ともリンパ球の減少、リンパ組織の萎縮、胚中心の欠損が見

Photo 8. Palatinal tonsil. Aplasia of lymphatic structures, complete absence of lymphocytes and plasma cells.

Photo 9. Bone marrow. Prominent megakaryocytes, normal granulopoiesis and erythropoiesis.

Photo 10. Lung. Exudative pneumonia with bleeding and desquamation, without granulocytes, lymphocytes and plasma cells.





られると述べている。われわれの症例では胸腺は分化した上皮様細胞からなり、ハッサル小体の遺残と思われるものが存在したので、ADA 欠損を伴う SCID 胸腺の病理組織像と一致すると思われる。小島と島村⁷⁾によると、正常胸腺は胎生6週ごろ、第3、第4鰓嚢から発生し、胸腺原基はその後索状突起となり、ほぼ7～9週で縦隔洞の位置に移行する。胸腺原基の上皮細胞はその後細胞となり、リンパ球は胎生7週ごろより出現しはじめ、11週ごろに明瞭となる。胎生13週には細胞がロゼット様排列を示さなくなり、胎生14週で皮髄境界明瞭となる。胎生13～15週でハッサル小体は出現する。ハッサル小体は胎生17週ごろまでは細胞2～3個の集合からなる直径40 μ 程度の小体で、20週ごろから外層の細胞が扁平化し中に好酸性物質を容れたものが散見され、25週ごろには直径70 μ のハッサル小体が存在し、以後数を増す。ADA 欠損を伴う SCID では胸腺は低形成像でなく、退縮像を示すといわれている。ハッサル小体の存在が胸腺の低形成か退縮かを鑑別する重要な点とされてきたが、実際には胸腺の低形成を示す症例にも、未熟なハッサル小体を伴うものもある。また感染症では胸腺に退縮がおきると述べている。われわれの例の胸腺は胸腺の発生過程からみると、ほとんど成熟した胸腺であるが、ハッサル小体の遺残が見られることや、感染による影響を受けて、胸腺の退縮像を示したものである。その他のリンパ組織の低形成が見られる。リンパ節は非常に小さく、組織的にリンパ濾胞が痕跡的に見られ、胚中心を欠き、リンパ球も疎に分布する。脾は濾胞は痕跡的で、リンパ球もほとんど見られない。扁桃、小腸および虫垂などのリンパ装置もほとんど痕跡的に見られる程度であると既報告例⁹⁾に記載されている。われわれの例のリンパ装置の萎縮も既報告例と一致している。清水¹⁰⁾は骨髄造血組織の低形成を合併することを述べているが、われわれの例では赤芽球系や顆粒球系はほぼ正常で、巨核球がふえていた。

C SCID と感染

先天的免疫不全症候群は感染に対する防禦の欠落から易感染性を示す。SCID では細胞性免疫能と抗体産生能とも侵されるから、もっとも重症な感染が早期から見られ、その病原体も細菌、ウイルス、真菌のほか *pneumocystis carinii* 肺炎など特殊な感染も見られる¹¹⁾。厚生省特定疾患調査研究班「免疫不全」の資料から、わが国の先天性免疫不全症候群登録症例395例について、もっとも頻度の高いのは呼吸器感染で、次いで消化器感染、敗血症、骨髄炎や髄膜炎らの全身性感染、皮膚化膿症が続く。SCID では重症肺炎で死亡することが多く、病原体はあらゆる種類に及ぶ。ことに Cytomegalo-virus, *Candida*, *Pneumocystis carinii* などに感受性が強いことが特徴的とされている。消化器には *Candida*, *E. coli* らによる下痢や体重減少がおきるとされている。髄膜炎や脳炎も発生頻度が高いとされている。われわれの例では重症の出血性渗出性肺炎を認めたが、検索のかぎりでは *Candida*, *Pneumocystis carinii*, Cytomegalo-virus などは見つからなかった。脳ではアスペルギールスによる髄膜炎を認めたことはこの例がきわめて易感染状態であったと思われる。

D SCID と骨の変化

1973年アルバーンで行われた SCID の workshop⁶⁾で ADA 欠損のある SCID の骨の変化が述べられている。その肋骨端の flaring や cupping が見られ、脊椎の横突起や肩甲骨の異常を認め、骨盤は広く、腸骨の squared off や軽い flaring を認める。寛骨臼は水平で長く、坐骨は陥凹状で、sacrosciatic notch は小さい。胸腰椎は軽い扁平椎で、終板も扁平で、軽く陥凹しており、椎間板はやや広いと述べている。Ammann と Hong¹²⁾は肋骨軟骨移行部の組織像で、growth plate の柱状軟骨は増殖軟骨層から肥大軟骨層への転化が見られず、予備石灰化層は障害されずに肥大化した軟骨細胞が不規則に見られるのみであると述べている。これらの骨変化は ADA 欠損を伴わない SCID には見られない。われわれの例では肋骨・軟骨

Photo 11. *Aspergillus* infection in the brain with leukocytes infiltration.

Photo 12. Brain. The brain parenchyma around lateral ventricles is destroyed by suppurative ventriculitis.

Photo 13. Normal child (3 month male died from axis rotation of stomach). Note the normal linear columns of proliferating cells and hypertrophic cells in the growth plate.

Photo 14. This patient has no transition from proliferating to hypertrophic cells, and there are only hypertrophic cells with uninterrupted calcified cartilage formation.

移行部の flaring が見られた。また脊椎や胸骨の成長軟骨層には control と比べて、肥大した軟骨細胞が不規則に見られた。

E SCID と酵素欠損、その病因について

尿酸代謝における2つの酵素欠損を伴う免疫不全症が知られている。1つは ADA 欠損でほかの1つは nucleoside phosphorylase 欠損である。1972年 Giblett ら¹³⁾ は初めて ADA 欠損を伴う先天性免疫不全の2例を報告した。その後、世界で26家系以上の報告がある^{14)~16)}。これらによると homozygotes の85~95%は先天性免疫不全の特徴を示した。男女ほとんど同数に罹患し、常染色体劣性遺伝の形を示していた。われわれの例も家系内での赤白球の ADA 活性を調べると、常染色体劣性遺伝の形を示した。ADA 酵素は尿酸代謝系において Adenosine から Inosine へ脱アミノ化するアミノ酸水解酵素であることが知られている。ADA 欠損が免疫にどのように作用するのか、またその選択的毒性はわかっていない。最近の研究は fibroblast やリンパ球の培養を使って、多くの ADA 欠損のモデルを作り、その病因にせまろうとしている。ADA 欠損例には血漿中の Adenosine や Adenine の値が高い。Adenosine によるリンパ毒性のおきる機序がいろいろ考えられている。Cohen ら¹⁷⁾ は ADA において deoxyadenosine が毒性物質でないだろうかと推論している。Ackert ら¹⁸⁾ は *in vitro*

では ADA 欠損によって毒性物質の蓄積がおこり、それがリンパ球系の細胞の分化や機能を障害しており、*In vivo* でも同様な機序が働き、リンパ球系細胞を障害することによって SCID がおこるだろうと推論している。事実、SCID は臨床的、免疫的や組織学的にも進行性のリンパ器官の破壊を示しているから、ADA 欠損を伴う SCID は先天的にリンパ球系の stem cell の欠損によっておこるのではないだろうと推論している。われわれの例の組織像は胸腺において、低形成と見るか、退縮像と見るかむずかしいところである。ハッサル小体の存在から、退縮像と考えている。これらの病因に関する研究はこれからの問題である。

VI 結 語

- 1 ADA 欠損を伴う SCID の1剖検例を報告した。
- 2 胸腺は退縮像を示し、ハッサル小体の遺残が見られ、他のリンパ組織も低形成であった。
- 3 ADA の活性低下の家族歴があり、常染色体劣性遺伝形式を示した。
- 4 易感染性を示し、髄膜炎、肺炎を伴っていた。
- 5 骨の変化も伴っていた。

稿を終るにあたり、ADA 活性の測定を御協力いただきました広島大学小児科の佐倉先生に深く感謝致します。

文 献

- 1) 小林 登：免疫不全症候群の概念と分類。小児内科，10：1053-1068，1978
- 2) 小林 登：原発性免疫不全症候群の病型分類。日臨，430，(1978年春季増刊)：100-103，1978
- 3) 赤城邦彦：原発性免疫不全症の主な病型，2) 主として T-cell の機能異常によるもの。小児内科，10：1111-1114，1978
- 4) Stiehm, E.R. : In "Immunologic Disorders in Infants and Children", Stiehm, E.R. and Fulginiti, (eds.), pp. 183-218, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980
- 5) Asherson, G.L. and Webster, A.D.B. : "Diagnosis and Treatment of Immunodeficiency Diseases", pp. 157-174, Blackwell Scientific, Oxford, 1980
- 6) Mewissen, H.J., Pollara, B. and Pickering, R.J. : Combined immunodeficiency disease associated with adenosine deaminase deficiency. J Pediatr, 86 : 169-181, 1975
- 7) 小島 瑞，島村香也子：免疫病理学的疾患，岡林 篤編，pp.441-460，文光堂，東京，1979
- 8) Heymer, B., Niethammer, D., Haas, R., Meister, H. and Haferkamp, O. : Pathomorphologic findings in severe combined immunodeficiency and reticular dysgenesis. Virchows Arch [Pathol Anat] 370 : 151-162, 1976
- 9) Yount, J., Nichols, P., Ochs, H.D., Hammar, S.P., Scott, C.R., Chen, S.H., Giblett, E. and Wedgwood, R.J. : Absence of erythrocyte adenosine deaminase associated with severe combined immunodeficiency. J Pediatr, 84 : 173-177, 1974
- 10) 清水興一：原発性免疫不全症候群の病理。小児内科，10：1097-1104，1978

- 11) 早川 浩 : 免疫不全症候群の症候学. 小児内科, 10 : 1069-1076, 1978
 - 12) Ammann, A.J. and Hong, R. : In "Immunologic Disorders in Infants and Children," Stiehm, E.R. and Fulginiti, . (eds.), pp. 293-303 W.B. Saunders, Philadelphia, 1980
 - 13) Giblett, E.R., Anderson, J.E., Cohen, F., Pollara, B. and Meuwissen, H.J. : Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet*, 2 : 1067-1972
 - 14) Dissing, J. and Knudsen, B. : Adenosine-deaminase deficiency and combined immunodeficiency syndrome. *Lancet*, 2 : 1316, 1972 (letter)
 - 15) Meuwissen, H.J., Pickering, R.J., Moore, E.C. and Pollara, B. : In "Combined Immunodeficiency Disease and Adenosine Deaminase Deficiency, a Molecular Defect", Meuwissen, H.J., Pickering, R.J., Pollara, B. and Porter, I.H. (eds.), pp. 73-83, Academic Press, New York 1975
 - 16) Hirschhorn, R., Beratis, N., Rosen, F.S., Parkman, R., Stern, R. and Polmar, S. : Adenosine-deaminase deficiency in a child diagnosed prenatally. *Lancet*, 1 : 73-75, 1975
 - 17) Cohen, A., Hirschhorn, R., Horowitz, S.D., Rubenstein, A., Polmar, S.H., Hong, R. and Martin, D.W. Jr. : Deoxyadenosine triphosphate as a toxic metabolite in adenosine deaminase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*, 75 : 472-476, 1978
 - 18) Ackert, C., Pluss, H.J. and Hitzig, W.H. : Hereditary severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Res*, 10 : 67-70, 1976 (56. 5.18 受稿)
-