

本邦における Common Variable Immunodeficiency の調査成績

加 納 正
(京都大学医学部第一内科)

I. はじめに

小児伴性無 γ グロブリン血症 (Bruton, 1952) が発見されて 2 年後, 伴性劣性の遺伝関係が証明されず, かつ原因となる疾患が認められない 39 才女性の無 γ グロブリン血症が Sanford ら (1954) によって報告された。これが common variable immunodeficiency (CVID) に関する最初の報告である。わが国においては松岡ら¹⁾ の報告が最初で, 以後症例が累積されてきた。本症は病像の多様性, 悪性腫瘍や自己免疫疾患の合併などの注目すべき問題点をもつ。このような事情から, 厚生省特定疾患“免疫不全症候群”調査研究班(昭和49年~54年班長小林登, 昭和55年~57年班長矢田純一)の研究計画の一つとして, わが国における成人の CVID の調査を行い, その病像の解析を試みることになった。本論文はわが国における成人の CVID に関する最初の総括である。

II. 研究対象

対象は成人の CVID 89 例である (1982 年 8 月現在)。その内訳は, (1) 全国の 300 床以上の総合病院の内科・皮膚科を対象としたアンケート調査例; 30 例, (2) その他の論文・学会発表例; 37 例, および (3) 当研究で検索した症例; 22 例である。診断は原発性免疫不全症に関する第 1 回 (1971)²⁾, 同第 2 回国際会議 (1974)³⁾, WHO 専門委員報告 (1978)⁴⁾ に準拠する。

III. 成 績

(1) 家族歴

血族結婚 (両親) を認めるもの 6 例, 家系内に免疫異常 (自己免疫疾患, 悪性リンパ腫など) を認めるもの 10 例が確認できた。

(2) 年齢・性 (表 1)

男女ほぼ同数で, 男女とも診断時の年齢分布は 15~30 才に多く, 40 才台は最低で, その後少し増加し 2 相性の傾向を呈した。

(3) 臨床症状

(a) 感染症 (表 2); 細菌感染が多い。とくに気道感染が目立つ。皮膚化膿症, リンパ節炎,

表1 Age and Sex Distributions in Adult Cases of CVID (89 cases) (Japan)

	M	F	?
15 ~ 20 yrs	15 cases	12 cases	1 case
21 ~ 30	17	17	
31 ~ 40	6	9	
41 ~ 50	1	1	
51 ~ 60	4	4	
61 ~	2	0	
	45	43	1

表2 Infections in Adult Cases of CVID (89 cases) (Japan)

Bacterial infections	
Respiratory	73 cases
Abscess formation	3
Meningitis	2
Viral infections	
Recurrent herpes zoster	1
Hepatitis	7
Fungal infections	1
Tuberculosis	3
Giardia lamblia infestations	3
Chronic diarrhea	20
Arthritis	9
No infections	10

脳膜炎，膿瘍形成は稀であった。ウイルス感染では肝炎が主なもので，ほかに反復する帯状疱疹をきたした例があった。真菌，結核，原虫などの感染も稀である。慢性下痢の原因は必ずしも感染ではないが，腸内細菌叢の異常もその一因とみられるから，一応ここでとりあげると，giardia lamblia 感染によるものは僅かに3例であった。ほかに，関節炎（感染症によるとされる）は約10%と推算される。一方，感染歴のない例も約10%存在した。

(b) 消化器症状（表3，4）；消化器症状は本症の成人例に特徴的で，多彩である。低（無）酸症，慢性下痢，脾腫，腸管結節性リンパ過形成（intestinal nodular lymphoid hyperplasia, INLH），肝炎などが目立った。ほかに giardia lamblia 感染3例，胃癌3例，胆道癌1例，腸管悪性リンパ腫1例も注目される。悪性貧血の合併例はなかった。INLH を伴う CVID は成

表3 Gastrointestinal Disorders in Adult Cases of CVID (Japan)

Hypo- or an-acidity	6 cases
Nodular lymphoid hyperplasia	11
Giardia lamblia infestations	3
Chronic diarrhea	20
Hepatitis	7
Obstructive jaundice	1
Appendectomy	7
Pneumatosis intestinalis	1
Gastric cancer	3
Bile duct cancer	1
Splenomegaly/lymphadenopathy	16/8

表4 Nodular Lymphoid Hyperplasia in CVID (Japan)

	G	D	SI	LI
1. 29, F		+	+	+
2. 25, M			+	
3. 37, F		+	+	+
4. 15			+	
5. 31, M		+	+	
6. 35, M	+	+	+	+
7. 23, F		+	+	+
8. 22, F			+	
9. 33, M		+	+	
10. 30, F			+	
11. 38, F			+	

人期 CVID の特殊病型 (Hermans 症候群)^{5)~7)} とみられ, 11例に確認できた。その2例に giardia lamblia 感染が証明された。INLH の発生部位は全例小腸にみられたが, 十二指腸, 大腸, 稀に胃にも認められた。1例には胃~大腸までほぼ全腸管に認められた。Hermans 症候群11例の年齢分布は10才台1例, 20才台4例, 30才台6例で平均年齢は28.9才(15~38才)であった。

(c)悪性腫瘍(表5);わが国での症例においても悪性腫瘍の合併は稀ではない(12.4%)。癌5例とリンパ系腫瘍6例であった。Hermans 症候群では消化管の癌や悪性リンパ腫の合併がみられることがあるが⁸⁾, わが国での症例では腸管悪性リンパ腫の合併を1例⁹⁾に認めた。

表5 Malignancies in Adult Cases of CVID (Japan)

Gastric carcinoma	3 cases
Bile duct carcinoma	1
Malignant lymphomas	4
Thymoma	2
Giant keratoacanthoma	1

表6 Other Associated Diseases in Adult Cases of CVID (Japan)

Epilepsy	6 cases
Mental retardation	3
Delayed growth	8
Congenital hemolytic anemia	1
Pure red cell aplasia	1
Aplastic anemia	1
Thrombocytopenia	3
Monoclonal gammopathy	1
Chromosomal abnormalities	2
Pituitary hypofunction	1
Tetany	1
Struma	1

(d)その他(表6);先天性溶血性貧血,赤血球癆,再生不良性貧血,血小板減少症,単クローン性 γ グロブリン血症などの血液異常の合併がみられた。また精神異常,身体發育不全,染色体異常,内分泌障害も認められた。

(4)免疫異常(表7)

何らかの細胞性免疫能の低下が確認できたものが23例である。アレルギー症状,自己免疫疾患の合併(8例,9%),自己抗体陽性,肉芽腫形成などを呈する例があり注目された。

IV. 考 案

1982年8月現在,わが国における成人のCVID例として著者らが検討の対象となし得たものは89例であった。もとより各症例の検索の程度は,時代や施設の差によってさまざまであり,同一施設からの報告のように症例分析の内容は均質ではない。しかしかかる限界を認めたくうでも,多数の成人症例の総括としては,本論文は最初のものであり,病像の特徴は一応把握されていると考える。

CVIDは小児伴性無 γ グロブリン血症の発症年齢を経過して後,いずれの年齢にもみられ

表7 Associated Immunological Abnormalities
in Adult Cases of CVID (Japan)

* Decreased cellular immunity	23 cases
* Monoclonal gammopathy	1
* Allergy	10
* Granuloma formations	2
* Autoimmune diseases	
AIHA	1
ITP	1
RA/mRA	1/1
SLE-like	1
Behçet's disease	2
Hypothyroidism	1
* Autoantibodies	
RF	3
Thyroid test	1
ANF	1
LE cell	3
* Drug-induced	3

るが、20～50才台に発症するものが多いとされる。今回の調査では男女性とも診断時の年齢は20才台をピークとした。Mayo Clinic からの報告⁸⁾ (50例) では診断時の平均年齢は男性38.6才、女性45.7才であり、わが国での症例はかなり若い。男女差のない点は同じである。なお、わが国の症例で40才台が最少であった点については症例数が十分ではないので、評価を避け今後の問題としたい。

臨床症状では気道感染と消化器症状、とくに慢性下痢が目立つのも Mayo Clinic の報告例⁸⁾と同様である。とくに Hermans 症候群ではこれらはほぼ必発である^{5)~8)}。Hermans 症候群は Mayo Clinic 例⁸⁾ では13例に認められたが、今回の調査では11例である。腸管を検討した例数が不明であるので、正確な頻度は明らかではない。しかし考えられているほど稀ではない。Mayo Clinic の報告⁸⁾ では giardia lamblia の感染は Hermans 症候群でより頻度が高いとされ、慢性下痢を訴える例の半数以上(16/25)にみられた⁸⁾。下痢を欠く例では稀である(1/10)⁸⁾。わが国での症例では giardia lamblia の感染は僅か3例に証明され、うち2例は Hermans 症候群であった。giardia lamblia の証明は検索の精度が関係するので、彼らとの差を比較することは困難であるが、わが国では実際にその感染は少ないかも知れない。免疫不全症の病態の差によるよりも giardia lamblia の地理分布の偏りと関係していると考えたい¹⁰⁾。以上、INLHは慢性下痢、giardia lamblia の感染、さらに悪性腫瘍の合併(後述)と密接に関係しているとみられる^{5)~8)}。脾、リンパ節の腫大例も多く、明らかに小児例と異なる。とくに Hermans 症候群では約半数に証明された⁷⁾。肝炎、虫垂剔除術の既往歴、消化器癌も必ずしも稀ではな

い。肝炎はとくに遷延する傾向はなかった。虫垂別出術の既往は興味深い。無 γ グロブリン血症の誘因との関係で注目したい。

今回の調査では、わが国における成人の CVID でも悪性腫瘍の合併が高頻度であることが明らかとなった (11/89, 12.4%)。Immunodeficiency Cancer Registry (ICR) によると¹¹⁾, 全原発性免疫不全症における悪性腫瘍の頻度は4% (134/3,356), そのうち CVID では小児例で2.4% (9/381), 成人例で8.5% (18/211) であった。早川¹²⁾によるわが国小児例での集計では、全原発性免疫不全症について3.6% (8/225) であった。低 γ グロブリン血症例の悪性腫瘍の発生に関するイギリスの報告¹³⁾では4.5% (8/176) である。以上の小児例を中心とした統計と比較して、今回の成人 CVID 例における悪性腫瘍の発生率は高い。ICR の統計¹¹⁾ でも CVID で小児例より成人例でその頻度は高く、成人例を主とした Mayo Clinic の報告⁸⁾ でも50例中8例 (16%) に悪性腫瘍を認めた。これらのことから原発性免疫不全症における悪性腫瘍の発生率は年令とともに上昇するとみられる。CVID にみられる悪性腫瘍の内訳は、今回の調査でも示された如く、悪性リンパ腫とともに癌の多いのが特徴である⁸⁾¹¹⁾。なお、Mayo Clinic の報告⁸⁾ では胃・腸癌5例中4例に INLH を認めたが、わが国の症例ではそのような関係はみられなかった。しかし今後、経過を追求する必要がある。先述の通り Hermans 症候群で腸管の悪性リンパ腫を合併することがある⁸⁾⁹⁾。

CVID では精神障害、身体発育不全の認められることがある。とくに後者の場合、内分泌機能を検討しても異常を認めなかった。おそらく、慢性感染、慢性下痢による蛋白漏出、栄養不良が関係しているとみられる。

造血系障害も少数ながら認められた。CVID との直接的関係を証明したものはない。今後に期待される分野である。

免疫異常ではとくに自己免疫疾患の合併、自己抗体陽性が注目された。早川らの統計¹⁴⁾によると全原発性免疫不全症における自己免疫疾患の合併は13.1% (47/358) である。今回の成績では9% (8/89) であった。CVID は IgA 単独欠損症とともに自己免疫疾患の合併率が高いとされる^{14)~16)}。今回、23例に細胞性免疫能の何らかの低下が認められた。高度の細胞性免疫不全を認める場合に合併する肉芽腫形成¹⁷⁾は僅かに2例であった。CVID のこの病型は稀なものと思われる。アレルギー症状は今回の調査でも確認したように稀なものではない。

現在、本症の成因として次のようなことが考えられている。

- ① helper T (hT) 細胞の機能不全, あるいは suppressor T (sT) 細胞の過剰支配。
- ② B細胞自体の異常: hT に反応し難い, あるいは sT 細胞の支配を受け易い。Ig の分泌障害を示すこともある。
- ③ T, B細胞の協同異常。
- ④ non-lymphoid 細胞 (単球その他) による B細胞の抑制。
- ⑤ 血清中の B細胞抑制因子: 例えば抗 hT 細胞抗体。
- ⑥ B細胞の欠損: この場合 B細胞は IgG と IgM の産生能を欠く。腸管の IgA 産生細胞と分泌型 IgA は存在する。

Hermans 症候群では常に B 細胞は存在し、B 細胞の無効増殖がみられる⁷⁾¹⁸⁾。γ-グロブリン治療で、negative feedback によって Hermans 症候群に合併した脾腫は正常に縮小した（自験例）。また⑥のカテゴリーに入る CVID の新しい病型とみられる例も存在した（自験例）¹⁹⁾²⁰⁾。

V. 結 語

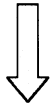
成人にみられる原発性免疫不全症のうち、common variable immunodeficiency について、1982年8月現在把握し得た我国の症例（89例）の集計を行い、わが国での症例の特徴を中心に検討した。

謝辞：厚生省特定疾患“免疫不全症候群”調査研究班の諸先生ならびに調査にご協力いただいた諸先生に深謝するとともに、今後ともご指導、ご援助賜りますようお願い申し上げます。本研究は厚生省特定疾患“免疫不全症候群”調査研究および厚生省心身障害研究“先天異常モニタリングに関する研究”の研究補助金によったことを深謝いたします。

文 献

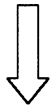
- 1) 松岡松三, 佐藤明夫, 長沼和男, 齊藤 洋, 広沢光郎, 五十川正矩, 桜川信男：原発性無ガンマグロブリン血症. 最新医学, **20** : 560~581, 1965.
- 2) Fudenberg, H.H., Good, R.A., Goodman, H.C., Hitzig, W., Kunkel, H.G., Roitt, I.M., Rosen, F.S., Rowe, D.S., Seligmann, M. and Soothill, J.R. : Primary immunodeficiencies. Bull WHO, **45** : 125~142, 1971.
- 3) Belohradsky, B.H., Finstad, J., Fudenberg, H.H., Good, R.A., Kunkel, H.G. and Rosen, F.S. : Meeting report of the second international workshop on primary immunodeficiency diseases in man. Clin. Immunol. Immunopathol., **2** : 281~295, 1974.
- 4) Report of a WHO Scientific Group : Immunodeficiency. WHO Technical Report Series 630, WHO, Geneva, 1978.
- 5) Hermans, P.E., Huizenga, K.A., Hoffman, H.N. II., Brown, A.L.Jr. and Markowitz, H. : Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine. Am. J. Med., **40** : 78~89, 1966.
- 6) Hermans, P.E. : Nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine and hypogammaglobulinemia : theoretical and practical considerations. Fed. Proc., **26** : 1606~1611, 1967.
- 7) 加納 正, 内野治人, 野村繁雄 : 腸管結節性リンパ過形成を伴う原発性免疫不全症一病像の特異性と成因に関する考察一. 日消会誌, **76** : 1473~1482, 1979.
- 8) Hermans, P.E., Diaz-Buxo, J.A. and Stobo, J.D. : Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. Clinical observations in 50 patients. Am. J. Med., **61** : 221~237, 1976.
- 9) 達家 威, 遠藤義彦, 森井 健, 北村次男, 奥田 茂, 谷口春生, 田村 宏, 松井征雄, 神前五郎, 和田 昭 : 小腸全体に nodular lymphoid hyperplasia を合併した十二指腸細網肉腫の1症例. 胃と腸, **10** : 943~949, 1975.

- 10) Schmerin, M.J., Jones, T.C. and Klein, H. : Giardiasis ; Association with homosexuality. *Ann. Intern. Med.*, **88** : 801~803, 1978.
- 11) Spector, B.D., Perry, G.S.III. and Kersey, J.H. : Genetically determined immunodeficiency diseases (GDID) and malignancy ; Report from the Immunodeficiency-Cancer Registry. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **11** : 12~29, 1978.
- 12) 早川 浩 : 原発性免疫不全症候群と悪性腫瘍, 膠原病・自己免疫疾患, 原発性免疫不全症候群の統計と疫学. 新小児医学大系第19巻B小児感染免疫学II. 小林 登, 多田啓也, 藪内百治 (編). pp. 112~143, 中山書店, 東京, 1981.
- 13) Summary Report of a Medical Research Council Working-party : Hypogammaglobulinaemia in the United Kingdom. *Lancet*, **I** : 163~168, 1969.
- 14) 早川 浩, 矢田純一, 小林 登 : わが国における原発性免疫不全症候群の調査成績. *日児会誌*, **83** : 1510~1528, 1979.
- 15) Ammann, A.J. : Immunodeficiency disorders and autoimmunity. In *Autoimmunity : Genetic, Immunologic, Virologic and Clinical Aspects*. Talal, N. (ed.), Academic Press, New York, pp. 479~512, 1977.
- 16) 加納 正 : 成人期にみられる原発性免疫不全症候群. 新小児医学大系第 19 巻B小児感染免疫学II. 小林 登, 多田啓也, 藪内百治(編). pp. 354~383, 中山書店, 東京, 1981.
- 17) Wilson, W.R., Hermans, P.E. and Ritts, R.E.Jr. : Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency with functional T-cell deficiency. *Arch. Intern. Med.*, **136** : 343~346, 1976.
- 18) 森谷直樹, 林 正 : 血漿中に著明なEロゼット増生活性を認めた acquired primary hypogammaglobulinemia の一例. 第9回日本臨床免疫学会総会講演抄録集, p. 116, 1981.
- 19) Degos, L., Faille, A., Housset, M., Boumsell, L., Rabian, C. and Parames, T. : Syndrome of neutrophil agranulocytosis, hypogammaglobulinemia, and thymoma. *Blood*, **60** : 968~972, 1982.
- 20) 小屋美津彦, 島田秀人, 大野陽一郎, 安田典正, 釜本隆行, 加納 正, 内野治人, 船越徳宗 : 成人無 γ グロブリン血症 (CVID) の経過中再生不良性貧血を合併した一部検例. 第24回日本臨床血液学会総会抄録集, p. 336, 1982.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



1.はじめに

小児伴性無 グロブリン血症(Bruton,1952)が発見されて2年後,伴性劣性の遺伝関係が証明されず,かつ原因となる疾患が認められない39才女性の無 グロブリン血症がSanfordら(1954)によって報告された。これがcommon variable immunodeficiency(CVID)に関する最初の報告である。わが国においては松岡らの報告が最初で,以後症例が累積されてきた。本症は病像の多様性,悪性腫瘍や自己免疫疾患の合併などの注目すべき問題点をもつ。このような事情から,厚生省特定疾患"免疫不全症候群"調査研究班(昭和49年~54年班長小林登,昭和55年~57年班長矢田純一)の研究計画の一つとして,わが国における成人のCVIDの調査を行い,その病像の解析を試みることになった。本論文はわが国における成人のCVIDに関する最初の総括である。