IgG サブクラス低下の4症例

中田 順子・大迫 茂人・迫 正廣*

IgG Subclass Deficiency in Patients
with Upper Respiratory Tract Infection

Junko Nakata, Shigeto Osako and Masahiro Sako

(Children's Medical Center of Osaka City)

Immunodeficiency syndromes are considered to be responsible for some intractable infections of the ear, nose or throat.

In Japan, however, there have been only a few reports of IgG subclass deficiency.

This is a report of four cases of chronic or recurrent respiratory infection considered to be related to low serum levels of IgG subclass.

In two patients with purulent rhinorrhea and productive cough the diagnosis was chronic sinusitis, bronchiectasis and OME. Haemophilus influenza was isolated in sputum cultures. One patient had selective IgG₂ deficiency and the other patient had a low serum IgG₄.

The third patient had prolonged otitis media, had low serum IgG₃ and a diagnosis of Prader-Willi syndrome, the fourth had recurrent otitis media, low serum IgG₄ and a diagnosis of Wiskott-Aldrich syndrome.

Monthly intravenous injections of human immunoglobulin with high concentrations of the deficient subclass and appropriate antibiotic therapy brought about cures of their infections.

Key words: immunodeficiency disease, IgG subclass deficiency, IgG² deficiency, IgG³ deficiency, IgG⁴ deficiency

はじめに

難治性耳鼻咽喉科疾患の中には、免疫不全症が存在することは知られている¹⁾²⁾。なかでもIgG subclass 欠損症による報告³⁾⁴⁾⁵⁾は、我国ではまだ少ない。今回、慢性あるいは頻回に繰り返す上気道感染症例の中に存在したIgG subclass 低下または低下傾向のみられた4症例を経験したので報告する。

症 例

症例1: [黒塗り] 10才男児。

初診: 昭和60年8月12日

主訴: 膿性鼻漏, 難聴。

現病歴: 乳児期より、約1カ月に1回程度の熱発を繰り返していたが、6才時に近医にて肺野の異常陰影を指摘された。同じ頃より呼んでも返事が遅く、常に膿性鼻漏、鼻閉が続いていたため来科した。

局所所見：鼻腔内には，両側共，膿性鼻漏が充満し，両下鼻甲介の発赤と腫脹を認めた．また，両鼓膜は，暗青色に混濁し，いわゆる

glue ear の状態であった．

検査所見：副鼻腔X線撮影では，両上顎洞及び両篩骨洞に陰影を認めた（図1）．聴力検査では，4分法で右 41.25dB，左 43.75dB の聴力レベルで tympanogram は両側 B type の中等度伝音性難聴を示した．また，胸部X線撮影では主に肺門から右下肺野にかけての浸潤

図1 症例1の Waters 撮影
両側上顎洞粘膜の腫脹がみられる．

図2 症例1の胸部正面像
右下肺野にかけての浸潤影と minor fissure の消失を認める．

図3 症例1の気管支造影（右斜位像）末梢気管の拡張が著明である．

図4 症例1の肺血流シンチ
右肺血流は著明に低下している．

影 miner fissure の消失を認めた (図2). 気管支造影を施行したところ, 末梢気管支の棒状, 数珠状の拡張が著明であった (図3).

血流シンチでは, 右肺の血流は著明に低下していた (図4). ¹³³Xe ガスによる換気シンチにおいて, 右肺だけでなく, 左肺にも wash delay を認めた. 血流スキャンと換気シンチとがほぼ一致することにより気道系の疾患であることが示唆された. 尚, 喀痰の細菌検査では H. influenzae が検出された.

免疫グロブリン値及び各種免疫機能検査は正常であったが, IgG subclass 定量 (Miles 社製 IgG subclass RID) では IgG₂ の著明な低下を認めた (表1).

治療としては, 症例1に対して, 喀痰培養の結果, 感受性のあった ABPC 1g×3/日 (100mg/kg/日) と GM (5mg/kg/日) とともにポリエチレングリコール処理した免疫グロブリン (以下商品名 Venoglobulin-I と略す) 3g/日 (100mg/kg/日) を5日間投与後, 膿性鼻漏と膿性痰の減少を待って全麻下に, 両中耳腔チューブ留置術を施行した. 退院後も頻回の喀痰およ

び膿性鼻漏の細菌感受性テストを施行し, そのつど, 感受性ある抗生物質の併用とともに Venoglobulin-I を 100mg/kg, 200mg/kg もしくは, 400mg/kg までの大量投与を1カ月に1日1回実施した.

症例2: 6才女児.

初診: 昭和60年8月9日

主訴: 膿性鼻漏, 膿性痰, 難聴.

現病歴: 2才頃より断続的な咳を繰り返し, 6才になり, 咳とともに粘液性の膿性痰を喀出するようになった. また, 近医耳鼻咽喉科にて慢性副鼻腔炎, アデノイド増殖症を指摘され来科した.

局所所見: 鼻腔内には, 膿性鼻漏の充満とともに, 口腔では後鼻漏を認めた. 両鼓膜は陥凹と混濁を示し, 動きも不良であった.

検査所見: 副鼻腔X線撮影では, 両上顎洞及び両篩骨洞に障影を認め, 聴力検査では4分法で, 右 40dB, 左 36.25dB の中等度伝音性難聴を示した. 胸部X線撮影では, 右下肺野内側に没潤影を認め, 心陰影が不鮮明であり, 右中葉下葉全区域の病変が疑われた. 断層撮影で

表1 4症例の各免疫グロブリン値と IgG subclass 値

	Patient	Age/ Sex	Diagnosis	mg/dl						
				IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄	IgG	IgA	IgM
1		10 ♂	chronic sinusitis bronchiectasis otitis media exsudativa	638	55*	78	50	969	130	63
2		6 ♀	chronic sinusitis bronchiectasis otitis media exsudativa	1280	98	22	<3*	1382	109	308
3		6 ♂	Prader-Willi syn. Prolonged otitis media	719	256	11*	55	1107	203	57
4		5 ♂	Wiskott- Aldrich syn.	612	243	28	6*	623	47	25

*低値及び低下傾向を示した IgG subclass 値

は、やや肥厚した気管支が末梢まで認められ、その周辺には帯状の浸潤像がみられた。鼻漏の細菌検査では *H. influenzae* が検出された。免疫グロブリン値及び各種免疫機能検査は正常であったが IgG_4 の低下傾向を認めた(表1)。治療としては、喀痰と膿性鼻漏に感受性のあった $\text{CEM } 0.5\text{g} \times 41\text{日}(100\text{mg/kg/日})$ と $\text{GM } 50\text{mg} \times 21\text{日}(5\text{mg/kg/日})$ に加えて $\text{Venoglobulin-I } 2\text{g/日}(100\text{mg/kg})$ を5日間投与後、全麻下に手術が可能になり、アデノイド切除術を施行した。退院後は、ムコソルバン60mg分四、小柴胡湯5.0g分二と葛根湯加川芎辛夷5.0g分二とともに、喀痰増加時には $\text{CCL } 100\text{mg分四}$ 投薬しているが、副鼻腔陰影や胸部異常陰影増強時には、そのつど感受性ある抗生物質と $\text{Venoglobulin-I } 2\text{g/日}(100\text{mg/kg})$ を点滴静注している。

症例3： 6才男児。

初診：昭和60年11月15日

主訴：反復性中耳炎。

現病歴：生後まもなく哺乳力低下と低血糖によるけいれんをおこし、成長につれて筋力低下が著明になった。また、2才頃より両急性中耳炎を反復し、熱発をくり返していたが、右耳漏が持続し、精査、加療の目的で入院した。尚、患児は小児科で *Prader-willi syn.* と診断さ

れていた(表2)。

局所所見：右鼓膜穿孔とともに鼓室腔内に存在する肉芽が明らかで、病変が長期間にわたることを思わせた。免疫グロブリン値及び各種免疫機能検査は正常であったが、 IgG_3 の低下傾向を示した(表1)。治療としては、中耳炎に対して、耳漏の細菌検査で感受性のあった $\text{ASTM } 80\text{mg} \times 3\text{日}(5\text{mg/kg/日})$ と $\text{PIPC } 1.5\text{g} \times 3\text{日}(100\text{mg/kg})$ に加えて $\text{Venoglobulin-I } 5\text{g/日}(=100\text{mg/kg/日})$ を5日間点滴静注により耳漏消失、鼓膜が閉鎖し完治した。

症例4： 5才男児。

初診：昭和57年7月24日

主訴：鼻出血、反復性中耳炎。

現病歴：生下時より出血斑に気づき、生後1カ月頃より、下痢、血便に加えて体重増加不良も顕著であった。生後5カ月頃より、四肢の屈側部を中心に全身にアトピー様湿疹が出現し、某病院を受診した。精査の結果、著明な血小板減少が明らかになり *wiskott-Aldrich syn.* と診断された(表3)。

4才8カ月頃より、既存の症状に加えて鼻出血と中耳炎を反復するようになり、その臨床経過と治療方法を図5に示した。

局所所見：両鼻腔内は、キーゼルバツハ部位を含めて凝血塊附着し、数カ所の出血部位が確

表2 Prader-Willi 症候群の通常みられる主要症状

1. PWSの診断に必須の症状	⑦ 嘔吐困難
① 乳児期の筋緊張低下	⑧ 食物に関連した行動異常
② 性腺発育不全	3. 10~50%のPWS患者にみられる症状
③ 肥満	① 異常分娩歴
④ 精神遅滞	② 近視
⑤ 特異顔貌	③ 不明瞭な発音
⑥ 遺伝的背景を考慮した上での低身長	④ 痛み刺激に対して鈍感
2. 50~90%のPWS患者にみられる症状	4. 10%以下のPWS患者にみられる症状
① 小さい手足	① 先天性股関節脱臼
② 皮膚疾患	② 頭囲拡大
③ 歯科疾患	③ 糖尿病
④ 新生児期の啼泣の異常	④ 易骨折症
⑤ 脊柱側彎症	⑤ 痙攣性疾患
⑥ 斜視	

認められた。また、両鼓膜は穿孔し、膿性耳漏の流出がみられた。

検査成績：血小板は 3.2 万と少なく、平均血小板体積もやや小さく、血小板凝集能も低下していた。免疫グロブリン値では、IgA, IgG はほぼ正常範囲内であったが、IgM の軽度減少を認め、同種血球凝集素価は 4 倍であった。また、末梢血リンパ球数、リンパ球 subpopulation は正常範囲であったが、リンパ球 subset では OKT₄ がやや低値を示した。

カンジダによる遅延型皮膚反応はいずれも陰性であった。以上の所見に加えて IgG₄ の低下傾向を示した。治療経過は図 5 に示している。急性中耳炎の反復の際に感受性ある抗生物質とともに Venoglobulin-I 400mg/kg/日 5 日間投与により、一時的に耳漏の減少または消失をみた。

考 察

1964 年 Grey & Kunkel ら⁶⁾は、ヒト IgG が polypeptide heavy chain の抗原性の違いを基に 4 つの subclass に分かれることを報告し、それらが 1966 年 WHO⁷⁾ によって IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ と命名された。1968 年、1969 年には Terry⁸⁾ と Young⁹⁾ らは反復感染をおこす患者において IgG subclass 欠損の variation の存在を指摘した。その翌年には Schur¹⁰⁾ らは IgG subclass の選択的に欠損している患者は細菌感染や進行性肺炎をおこすことを報告した。また Oxelius は 1974 年¹¹⁾には IgG₂ と IgG₄ が遺伝的に欠損する家系に反復感染をおこしやすいことを発見し、1979 年¹²⁾には cartilage-hair-hypoplasia syn. などの免疫不全症患者における IgG subclass の定量化を実施し、その 2 年後¹³⁾には Berkel や Hanson とともに ataxia telangiectasia 患者に随判する IgG 欠損を見出し、同年¹⁴⁾ IgG₂-IgA 欠損の共存が多い事を報告している。以上のように難治性感染症における IgG subclass の低下は興味深い。

今回報告した 4 症例のうち、症例 1～3 はい

ずれも血清総 IgG と各種免疫機能検査は正常範囲にあるにもかかわらず IgG subclass の低下をみている。図 6 に各症例の subclass 値を図示している。

症例 1 では、正常児の平均以下の IgG₂ の低下を認めた。症例 2 では IgG₄ の低下傾向を示した。いずれも臨床症状はよく似ており sinobronchial infection の形をとり、喀痰又は鼻漏培養において共に *H. influenzae* が検出された。polysaccharide 抗原に対する抗体を作る分画の大部分は IgG₂ に属するため IgG₂ 欠損例では、polysaccharide の莢膜を有する *H. influenzae* 等の感染に対して抵抗性が弱いと報告¹⁵⁾¹⁶⁾ されているが、Beck と Heiner¹⁷⁾ は IgG₄ 単独欠損例についても severe pulmonary infection 症例を報告している。2 症例共胸部陰影が消失しないにもかかわらず、現在小康状態を保っている。

症例 3 は、臨床徴候として肥満、筋緊張低下、停留睪丸をもち Prader-Willi syndrome¹⁸⁾ と診断された患児である。遷延性中耳炎で治療に抵抗した。一般的に Prader-Willi syn. において易感染傾向は報告されていないが、この患児においては IgG₃ 低下による bacterial や viral の蛋白抗体の低下と肥満による耐糖能低下が長期にわたる慢性中耳炎の原因ではないかと考えている。

症例 4 は Wiskott-Aldrich syn¹⁹⁾。症例である。血清 IgG 値は正常値を示した。IgM の低下のみならず細胞性免疫能の低下、IgG₄ の低値を示し、免疫不全症に随伴し、IgG subclass 低値と考えられた症例である。

一般に IgG₄ に関して、正常人においても他の IgG subclass に比較し、バラツキが大きい。量的比較には異論があると考えられているため、症例 2 と症例 4 については低下傾向とした。一般に IgG は heavy chain のポリペプチド鎖の抗原性の差により IgG₁-IgG₄ に分けられ、正常血清中の構成比率は IgG₁ 60～70%, IgG₂ 14～20%, IgG₃ 4～8%, IgG₄

2~6%であり、各々の IgG subclass はその Fc 部分が独自の生物学的特性を示すといわれている。各々の生物学的特性²⁰⁾²¹⁾を表4に示した。IgG₁ と IgG₃ には protein antigen (bacterial, viral, antologous protein) する抗

体が存在し²²⁾²³⁾²⁴⁾, IgG₂ は polysaccharide 抗原に対する抗体に富んでいる。また、アレルギー患者や減感作療法中の患者では IgG₄ が高値を示す例が多いこと²⁵⁾が報告されている。しかし、なお、それぞれの役割については未解

図6 IgG subclass の正常範囲と4症例における検査値を示す。

表 4 IgG subclass の生物化学的性状

	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
分 子 量	146,000	146,000	165,000	146,000
成人平均血清濃度 (mg/dl)	840	240	80	40
IgG 中の比率 (%)	70	20	7	3
半 減 期 (日)	25	23	9	25
Gm マーカー	1, 2, 4, 7, 17, 18, 20, 22	23	5, 6, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 21, 24, 25	
胎 盤 通 過 性	(+)	(±)	(+)	(+)
補 体 結 合 性	(++)	(+)	(+++)	(-)
タンパク融解 (papain cleavage) に対する感受性	(++)	(±)	(+++)	(++)
プロテイン A 結合性	(+)	(+)	(-)	(+)
電氣的易動度	slow r	fast r	r	fast r

決な点も多い。

治療として、4 症例共、感受性ある抗生物質とともに免疫グロブリン 100mg/kg/日、200mg/kg/日 又は 400mg/kg/日 の併用療法を行い、なかでも症例 1 に対しては、毎月 1 回、約 2 年間の点滴静注を施行した。現在、全症例とも、感染という面では、経過良好である。その治療に際して使用する免疫グロブリンは、処理方法により IgG subclass の構成比率が異なる²⁶⁾ため、目的とする subclass が含まれる製剤を選ぶ必要がある。以上のように難治性耳鼻咽喉科疾患に遭遇した場合に、免疫グロブリン値及び各種免疫機能検査は正常であっても IgG subclass 低値という minor な免疫不全状態が易感染の原因となりうることを念頭に入れて治療にあたるべきであることを痛感した。

ま と め

1. 難治性耳鼻咽喉科疾患の中にみられた IgG subclass 低下 4 症例について報告した。

2. いずれも血清 IgG 値は正常範囲内であった。

3. IgG₂ 低下症例と IgG₄ 低下傾向を認めた 2 症例において気道よりの分泌物から H. influenzae が検出された。

4. 反復性中耳炎を示した症例は Wiskott-Aldolich syndrome と診断され IgG₄ の低下

傾向に加えて、血清 IgM の低下と OKT₄ の低下を示した。

本論文の要旨は、第15回日本小児耳鼻咽喉科研究会で発表した。

参考文献

- 1) 奥田 稔：免疫学的検査法および治療法。皮膚・眼・耳鼻咽喉科疾患免疫学的検査の有用な耳鼻咽喉科疾患。臨床医 11 : 10 ; 2154~2155, 1985.
- 2) 小松信行, 新川 敦, 宮永 守, 他：中耳炎の再発で気付いた無ガンマグロブリン血症の一例。臨床耳科 13 : 1 ; 490~491, 1986.
- 3) 中尾 亨：選択的 IgG 欠損症。医学のあゆみ 117 : 119, 1981.
- 4) 東 寛, 佐々木暢彦, 向井直樹：IgA 低下症に IgG₂ 欠損を伴った 1 例。日本小児科学会雑誌 87 : 5 ; 874~875, 1983.
- 5) 井関幹郎：IgG サブクラスの欠乏症。小児科 MOOK 43. 103~110頁, 金原出版, 東京, 1986.
- 6) Grey HM and Kunkel HG : Hchain subgroups of myeloma proteins and normal 7s r-globulin. J exp Med 120 : 253~266, 1964.
- 7) WHO : Nortation for human immunoglobulin subclasses. Bull Wld Hlth Org 35 : 953, 1966.

- 8) Terry WD : Variation in the subclasses of IgG₁ immunoglobulin deficiency diseases in man. Birth Defects Original Article Series Vol 4 No 1. (ed by In Bergsma D). pp 357~363, The National Foundation, New York, 1968.
- 9) Yount WJ, Hong R, Seligmann M, et al : Structural gene defects and preponderance of IgG₃ subgroup in patients with hypogammaglobulinemia. J Clin Invest 48 : 92a, 1969.
- 10) Schur PH, Borel H, Gelfand EW, et al : Selective gamma G globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections. New Engl J Med 283 : 631~634, 1970.
- 11) Oxelius V : Chronic infections in a family with hereditary deficiency in IgG₂ and IgG₄. Clin Exp Immunol 17 : 19~27, 1974.
- 12) Oxelius V : Quantitative and qualitative investigations of serum IgG subclasses in immunodeficiency diseases. Clin Exp Immunol 36 : 112~116, 1979.
- 13) Oxelius V, Berkel AI and Hanson LA : IgG₂ deficiency in ataxia telangiectasia. Submitted for publication 306 : 515~517, 1981.
- 14) Oxelius V, Laurell AB, Lindquist B, et al : IgG subclasses in selective IgA deficiency ; prominence of IgG₂-IgA deficiency. New Engl J Med 304 : 1476~1477, 1981.
- 15) Riesen WF, Skvaril F and Braun DG : Natural infection in man with group A streptococci. Levels, restriction in class, subclass, and type and clonal appearance of polysaccharide group specific antibodies. Scand J Immunol 5 : 383~390, 1976.
- 16) Siber GR, Schur PH, Aisenberg AC, et al : Correlation between serum IgG₂ concentration and the antibody response to bacterial saccharide antigens. N Engl J Med 303 : 178~182, 1980.
- 17) Beck CS and Heiner DC : Selective immunoglobulin G₄ deficiency and recurrent infections of the respiratory tract. Am Rev Respir Dis 124 : 94~96, 1981.
- 18) 福嶋義光 : Prader-Willi 症候群. 小児科 MOO K 37. 259~266頁, 金原出版, 東京, 1985.
- 19) 早川 浩, 小林 登, 矢田純一 : わが国における Wiskott-Aldrich 症候群の登録症例について. アレルギー 32 : 241~252, 1983.
- 20) Stiehm ER and Fulginiti VA : Immunologic disorders in infants and children 2nd ed. pp 60, Saunders CO, Philadelphia, 1985.
- 21) 松本脩三 : 免疫グロブリンの構造と機能. 小児内科 17 : 1031~1042, 1985.
- 22) 松本脩三 : 免疫グロブリンの分子生物学. 小児臨床免疫学 (小林 登編). 21頁, 東京医学社, 1975.
- 23) Tojo T, Friou GJ Spiegelberg HL : Immunoglobulin G subclasses of human anti-nuclear antibodies. Clin Exp Immunol 6 : 145~151, 1970.
- 24) Beck OE : Distribution of virus antibody activity among human IgG subclasses. Clin Exp Immunol 43 : 626~632, 1981.
- 25) 細井 進 : IgG₄ とアレルギー疾患. 小児内科 15 : 1307~1310, 1973~9.
- 26) Romer J, Morgenthaler JJ, Scherz R, et al : Characterization of various Immunoglobulin preparation for intravenous application. Vox Sang 42 : 62~73, 1982.

(原稿採扱 : 昭和63年 2 月23日

別刷請求先 : 中田順子

〒879-56 大分県大分郡狭間町医大ケ丘 1-1560

大分医科大学耳鼻咽喉科学教室