症例報告

動脈硬化と反復する出血性病態を呈した免疫不全症

神谷麻理, 副島 誠, 岩井秀之, 宮坂信之, 上阪 等

Atherosclerotic and hemorrhagic diseases in a patient with primary immune deficiency

Mari KAMIYA, Makoto SOEJIMA, Hideyuki IWAI, Nobuyuki MIYASAKA and Hitoshi KOHSAKA

*Department of Medicine and Rheumatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Tokyo Medical and Dental University (TMDU)*

(Accepted March 31, 2015)

summary

A 59-year-old man, who suffered from periodic fever with continuous elevation of the C-reactive protein (CRP) level was referred to our hospital. He had frequent respiratory infections and diarrhea since his childhood. The serum immunoglobulin (Ig) G level was low (537 mg/dl) while IgA and IgE were undetectable. The serum IgM level was elevated (737 mg/dl). Based on these clinical features, he was diagnosed with primary immune deficiency, hyper IgM syndrome. He had past histories of aortic aneurysm, which had been repaired surgically in his fifties. His persistent proteinuria made us to perform renal biopsy, which revealed nephrosclerotic changes. During the hospitalization, multiple events of subcortical brain hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, and pulmonary alveolar hemorrhage occurred. Bleeding time and coagulation tests were normal. Antinuclear antibody, anti-neutrophil cytoplasmic antibody, or anti-cardiolipin antibody was absent. Herein, we described the first case of the immune deficiency associated with severe arteriosclerosis and hemorrhage.

Key words——primary immune deficiency; arteriosclerosis; hemorrhage

抄 録

症例は59歳男性。幼小児期より気道感染症や下痢を反復し、間欠的な発熱および慢性的な炎症反応高値を認めていた。不明熱の精査および治療のため当院に入院となった。血液検査にて血清IgM高値(737 mg/dl)、IgG低値(537 mg/dl)、IgA、IgE測定感度以下、特異抗体産生不全を認め、反復する気道と消化管の感染症のエピソードから、原発性免疫不全症のひとつである高IgM症候群と診断した。過去にアテローム性動脈硬化症に伴う胸腹部大動脈瘤に対して大動脈置換術を2回施行されており、蛋白尿、腎機能低下の精査目的で行った腎生検では腎硬化症と診断されていた。入院経過中に、反復する脳出血、肺泡出血を認めたが、出血時間、凝固検査に明らかな異常を認めず、抗核抗体、抗好中球細胞質抗体、抗カルジオリピン抗体は陰性であった。免疫不全症を基礎疾患として、動脈硬化、反復する出血性病態をきたした症例として、ここに報告する。

はじめに

動脈硬化は動脈内壁が肥厚し硬化した状態であり、脂質異常症や糖尿病、高血圧、喫煙、炎症などを危険因子として生じ、動脈血流遮断による臓器虚血や、動脈瘤形成、中枢神経系や眼底などでの出血の原因となる¹⁾。さらに、動脈硬化は関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの自己免疫性炎症性疾患や、慢性 *Chlamydia pneumoniae* 感染症や *Helicobacter pylori* 感染症、歯周病などの慢性感染症などにも合併しやすいと報告されている。前者

では免疫の機能異常や炎症が動脈硬化の発生と進行に関与すると考えられ、自己免疫の異常に関連する様々な異常、例えばサイトカインやアディポカイン濃度の異常、自然免疫応答の異常、自己抗体の存在、酸化ストレスなどが動脈硬化を促進することが示されている²⁻⁵⁾。後者では感染症によって引き起こされた炎症が動脈硬化を促進させる他、エンドトキシンによる血管内皮の傷害の影響が関与していると考えられている^{6,7)}。また、*Chlamydia pneumoniae* や *Helicobacter pylori* などの病原体については菌体に対する免疫応答が動脈硬化に関与する^{8,9)} ことも示唆されている。

一方、原発性免疫不全症候群は免疫系の構成要素

の欠損や機能不全による易感染性を主徴とする遺伝疾患である。B細胞における免疫グロブリンのクラススイッチ障害、すなわち広義の高IgM症候群では、IgG、IgA抗体欠乏により化膿菌感染が重症化し、上気道・下気道感染、膿皮症、中耳炎、化膿性リンパ節炎、細菌性腸炎、敗血症などに反復罹患することが特徴とされる^{10, 11)}。本症例は、臨床的に高IgM症候群が疑われ、年齢などの危険因子に不相応に進んだ動脈硬化症を認め、複数の出血性病態を呈した。免疫不全症と血管病変については、adenosine deaminase 2 (ADA2) 欠損症における結節性多発動脈炎様の血管障害の合併や、signal transducer and activator of transcription (STAT) 1 異常症における脳動脈瘤の合併が知られている。免疫不全症と動脈硬化、出血性病態との関連について考察を加えここに報告する。

症 例

症例：59歳、男性

主訴：発熱、頭痛

既往歴：18歳：虫垂炎，28歳：結核性胸膜炎，36歳：高血圧症，蛋白尿，53歳：細菌性肺炎，57歳：腹部大動脈瘤人工血管置換術，58歳：胸部大動脈瘤人工血管置換術

生活歴：喫煙 一日10本（22歳から8年間），機会飲酒

家族歴：父は脳卒中のため50歳台で死亡（詳細不明），母は胃癌のため50歳台で死亡，父母の同胞・本人の同胞に特記すべき異常なし，子なし，近親婚なし

現病歴：幼少時より上下気道感染症や下痢を反復し，間欠的な38℃以上の発熱が持続していた。大動脈瘤の治療目的に当院を初診した48歳以降，持続的なCRP高値（CRP 0.6–7.0 mg/dl）を認めていた。59歳時に不明熱の精査加療目的に当院当科に入院した。

入院時現症：身長161 cm，体重54.2 kg，体温38.1℃，意識 清明，血圧133/45 mmHg，脈拍84回/分・整，経皮酸素飽和度98%（室内換気），頭頸部：眼球結膜の黄染なし，眼瞼結膜の蒼白あり，リンパ節を触知せず，胸部：心尖部を中心にLevine II度の収縮期駆出性雑音・拡張期逆流性雑音あり，両側下肺野呼吸音減弱，腹部：平坦，軟，圧痛なし，肝を触知せず，脾腫あり（肋弓下2横指触知），四肢：浮腫なし，皮膚：皮疹なし，神経学的所見：特記す

べき異常なし

入院時検査所見：尿検査では蛋白尿（4 g/日，尿沈渣異常なし）を認め，血液検査では貧血，赤沈の亢進，CRP高値を認めた。プロカルシトニン₁₋₂₈は0.22 ng/mlと軽度高値であった。尚，血液培養検査やβ-Dグルカン，結核感染の特異的検査であるinterferon γ release assayは陰性であった。血清IgG低値，IgA，IgEは測定感度以下，IgM高値を認めた（表1）。ABO血液型検査において表試験はB型，裏試験はA血球に対する凝集はweakで抗A抗体価は4倍であった。また，麻疹ウイルス抗体価は赤血球凝集抑制法（Hemagglutination Inhibition test: HI法）にて8倍未満，ムンプスウイルス抗体価はHI法で4倍未満とともに陰性であり，特異抗体産生不全が疑われた。蛋白免疫電気泳動ではMbowを認めなかった。抗核抗体やMPO-ANCA，PR3-ANCA，抗糸球体基底膜抗体，抗リン脂質抗体はいずれも陰性であった。**入院後経過：**血清IgM高値，IgG低値，IgA，IgEが測定感度以下で，特異抗体産生不全を認め，幼少時より上下気道感染や下痢の反復があったことから，免疫不全症候群であるいわゆる高IgM症候群と診断し，定期的なガンマグロブリン製剤の補充（0.3–0.4 g/kg，2–4週間毎）投与を行った^{10, 12)}。末梢血中のCD40，CD40 ligand (L) 発現は保たれていた。遺伝子配列検査では既知の高IgM症候群責任遺伝子であるactivation-induced cytidine deaminase (AID)，uracil-DNA glycosylase (UNG) の異常は認めなかったが^{10, 11)}，Phosphoinositide 3-kinase δ (PI3Kδ) をコードするPI3KCDの変異については検索できなかった¹³⁾。

蛋白尿の精査目的に施行した腎生検では糸球体15個中，4個に全節性硬化，2個に分節性硬化を認め，硬化部分には硝子化が散見された。半月体形成は認められなかった。細動脈壁に強い硝子化を認め（図1A），小葉間動脈の多くにも内膜の弾性線維の増成，肥厚を認め（図1B），中等度から高度の動脈硬化の所見であった。血管炎の所見や免疫グロブリンおよび補体の沈着はなかった。Congo-red染色も陰性であった。以上より腎病変は腎硬化症と診断した¹⁴⁾。なお経過中に血管炎を疑い，腎生検直後より副腎皮質ステロイドを開始したが蛋白尿や出血性病態に対する反応性はなく，腎生検所見もふまえて漸減，中止とした（図5）。

58歳時の上行大動脈の切除検体においても大動脈は内膜の肥厚を認め，内弾性板は内膜側より断裂

表 1 入院時検査所見

[尿定性]		[生化学]			
蛋白	3+	TP	5.6 g/dl	C3	82 mg/dl
潜血	(-)	Alb	3.2 g/dl	C4	21 mg/dl
[尿沈渣]		BUN	21 mg/dl	CH50	45 U/ml
RBC	1-4/hpf	Cre	1.13 mg/dl	IgG	537 mg/dl
WBC	1-4/hpf	AST	18 IU/l	IgM	737 mg/dl
[尿生化]		ALT	13 IU/l	IgA	< 4 mg/dl
蛋白	4 g/日	ALP	746 IU/L	IgE	< 3 IU/ml
[赤沈]		γ -GTP	52 IU/L	抗核抗体	< 40倍
[血算]		CK	19 IU/l	MPO-ANCA	< 10 EU/ml
WBC	$7.5 \times 10^3/\mu\text{l}$	AMY	59 U/L	PR3-ANCA	< 10 EU/ml
Neu	79%	フェリチン	748 ng/dl	抗 GBM 抗体	< 10 EU/ml
Lym	17%	[免疫]		抗カルジオリピン IgG 抗体	< 8 U/ml
Mo	3 %	CRP	4.69 mg/dl	抗カルジオリピン β 2GPI 複合体	< 1.2 U/ml
Eo	1 %	プロカルシトニン	0.22 ng/ml	ループスアンチコアグラント	1.2
Ba	0 %	ハプトグロビン	145 mg/dl	蛋白免疫電気泳動	M bowなし
Hb	10.1 g/dl				
Plt	$10.6 \times 10^4/\mu\text{l}$				
[出血時間]		XIII 因子活性	48%	抗 EBNA 抗体	< 10倍
[凝固]		vWV 因子活性	185%	抗 VCA IgG 抗体	40倍
PT-INR	1.1	[腫瘍マーカー]		抗 VCA IgM 抗体	< 10倍
APTT	34 sec	sIL-2R	1240 U/ml	抗 EA IgG 抗体	< 10倍
コントロール	27 sec	[感染症]		β -D グルカン	(-)
Fbg	342 mg/dl	HBs 抗原	(-)	血清 EBV DNA PCR	検出感度以下
D-dimer	3.3 mg/ml	抗 HBs 抗体	(-)		
プラスミノゲン	8.3 mg/dl	抗 HCV 抗体	(-)	AID 遺伝子	変異なし
アンチプラスミン	73%	抗 HIV 1, 2 抗体	(-)	UNG 遺伝子	変異なし

図 1 腎病理

- A. 糸球体に分節性硬化 (→) を認め、細動脈内皮下にエオジン好性の均一な硝子様物質 (→) を認める (PAS 染色).
 B. 小葉間動脈に内膜の弾性線維の層状増加を伴う肥厚 (→) を認める (PAM 染色).

図 2 上行大動脈病理

- A. 内膜は著明な線維化を伴って肥厚 (*) し、中膜は変性 (▶) し断裂 (→) を伴う. (EVG 染色).
 B. 内皮直下に細胞質内に脂質を貯留した泡沫細胞 (→) の集簇が観察され、周囲に単核球の集簇 (▶) を認める (HE 染色).

を認めた (図 2 A). 内皮直下に泡沫細胞 (図 2 B) の集簇が観察され, 内膜下から中膜にかけて単核球浸潤を伴っていた (図 2 B). これらはいずれも動脈硬化の病理学的所見として典型的であり^{15, 16)}, 大動脈炎を示唆する所見は認められなかった¹⁵⁾.

入院第 1 病日に急性発症の頭痛を認め, 左下四分盲をきたした. 頭部単純 CT では右頭頂葉, 右後頭葉の皮質下, 右脳室内に高吸収域を認め, 多発性皮質下出血および脳室穿破の所見であった (図 3 A). 頭部単純 MRI 検査でも T2 star 強調画像にて両側大脳皮質下や小脳に多発する低信号域を 10 箇所以上

認めた (図 3 B). 拡散強調画像にて高信号域は認めず, MR angiography において主要な動脈に動脈瘤や狭窄は認めず, MR venography においても静脈閉塞は認めなかった. また, 第 19 病日の腎生検後に十分な安静が保たれていたにもかかわらず後腹膜出血をきたし, 巨大血腫を形成した. 第 35 病日に咳嗽, 血性喀痰が出現し, CT にて両肺に小葉中心性のスリガラス影を伴う浸潤影を認め (図 4), 肺胞出血と診断した. さらに第 54 病日には転倒後に外傷性くも膜下出血をきたした (図 3 C). その後, 血圧を含む全身管理を行っていたにもかかわらず, 誘

図 3 頭部 CT および MRI

- A. 頭部 CT (第 1 病日) 右頭頂葉, 右後頭葉の皮質下に高吸収域をみとめ, 右脳室内にも高吸収域を認める.
- B. 頭部 MRI (第 1 病日) T2 star 強調画像にて両側大脳皮質下や小脳に多発する低信号域 (→) を 10 箇所以上認める.
- C. 頭部 CT (第 54 病日) 左シルビウス裂に高吸収域を認める.
- D. 頭部 CT (第 132 病日) 小脳に高吸収域をみとめ, 脳室の拡大を認める.

図 4 胸部 CT

胸部単純 CT (第 35 病日) 両肺に小葉中心性のスリガラス影を伴う浸潤影を認める.

因なく第132病日に小脳出血を発症し(図3D)死亡した(図5)。

このように本症例は反復する臓器出血を認めたが、出血時間、PT、APTT、凝固因子に明らかな異常は認めず、抗リン脂質抗体も陰性であった(表1)。剖検は施行されなかった。

考 察

本症例は免疫不全症に、中等度から高度の動脈硬化と反復する臓器出血を呈した点が特徴的である。動脈硬化は感染症の反復に起因した慢性的な炎症状態により促進された可能性が考えられた。臓器出血は脳、肺、そして生検後ではあるが腎と多彩であり、易出血性と考えられた。

慢性炎症が動脈硬化を促進させることが報告^{6,7)}されている。免疫不全状態では、繰り返す感染症が慢性炎症の原因となりえ、動脈硬化を促進させたと考えられる。原発性免疫不全症と動脈硬化とを関連付ける報告は著者らが検索しえた範囲ではなかったものの、後天性免疫不全症候群では動脈硬化症の合併が多いことが知られている¹⁷⁻¹⁹⁾。その原因として免疫不全状態による易感染性ないしは Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症自体に起因した、慢性あるいは反復した感染症による炎症が示唆されている¹⁷⁻¹⁹⁾。炎症以外の動脈硬化のリスクファクターとして、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙などが知られている¹⁾。本症例では高血圧症や喫煙歴を有するもの、高血圧症は良好なコントロールが得られていたこと、および Brinkman index²⁰⁾が低値(80)であることから、動脈硬化におけるこれらの影響は少ないと考えられる。本症例は臓器出血を反復したが、出血時間や凝固検査に異常はなく、血管壁の異常が易出血性の原因と考えられた。本症例では病理学的には動脈硬化を認めたものの多臓器に及ぶ出血の原因としては考えにくい。

原発性免疫不全症候群の一群である adenosine deaminase 2 (ADA2) 欠損症における結節性多発動脈炎様の血管障害の合併²¹⁾や、signal transducer and activator of transcription (STAT) 1 異常症のうち機能獲得型変異を有する患者群において脳動脈瘤の合併が報告されている²²⁾。これらにおける血管障害の機序は不明であるが、遺伝子異常が血管壁の構造異常や、血管壁の破壊をきたす炎症や壁の変性を引き起こす酵素の発現亢進などに関与している可能性が推測されている²¹⁻²³⁾。高 IgM 症候群に血管壁の異常を合併した既報はないものの、本症例も免疫不全症を背景として何らかの血管壁の異常や、血管壁の破壊や変性の増長が起こっていた可能性が考えられた。血管炎の可能性を否定しえなかった時期に高用量副腎皮質ステロイド薬が投与されていたが、その間に新たに肺胞出血を発症した。従って、肺胞出血に血管炎が関与することは否定的である。

本症例で免疫補充療法による感染症の抑制は動脈硬化を抑制し、繰り返す臓器出血を予防できた可能性がある。したがって、免疫不全症の早期診断は成人例においても重要と考えられる。

ま と め

慢性経過の発熱、炎症反応高値を認め、多彩な臓器出血(多発脳出血、肺胞出血、後腹膜出血)を合併した免疫不全症の一症例を経験した。本症例の病態については、免疫不全を背景とした感染症の反復に伴う炎症の持続が動脈硬化を促進し、易出血性に影響を与えたことが考えられた。また、免疫不全症自体が血管壁の異常をきたし易出血に関与した可能性もある。繰り返す感染症の存在から免疫不全症の存在を疑い、免疫不全症の早期診断および免疫補充療法の早期治療介入を行えば、動脈硬化や出血の予防に有効だったかもしれない。

図5 臨床経過
PSL: prednisolone

文 献

- 1) Faxon, D.P., et al.: Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: Pathophysiology. *Circulation*. **109**: 2617–2675, 2004.
- 2) Eugenia, G., et al.: Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Clin Rheu*. **18**: 422–430, 2012.
- 3) Groot, L., et al.: Risk factors and early detection of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. **40**: 835–842, 2010.
- 4) Wade, N., Major, A.: The problem of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: Insights into a complex co-morbidity. *Thromb Haemost*. **106**: 849–857, 2011.
- 5) Skaggs, B., et al.: Accelerated atherosclerosis in patients with SLE- mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. **8**: 214–223, 2012.
- 6) Danesh, J., et al.: Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. **350**: 430–436, 1997.
- 7) Fong, I.: New perspectives of infections in Cardiovascular Disease. *Curr Cardio Rev*. **5**: 87–104, 2009.
- 8) Jang, E.J., et al.: Characterization of human anti-heat shock protein 60 monoclonal autoantibody Fab fragments in atherosclerosis: genetic and functional analysis. *Mol Immunol*. **54**: 338–346, 2013.
- 9) Leunonen, M.: Pathogenetic mechanisms and epidemiology of Chlamydia pneumoniae. *Eur Heart J*. Dec; 14 Supp; K: 57–61, 1993.
- 10) Gulino, A., Virginia, Notarangelo, Luigi D.: Hyper IgM syndromes. *Curr Opin Rheu*. **15**: 422–429, 2003.
- 11) Durandy, A., Kracker, S.: Immunoglobulin class-switch recombination deficiencies. *Arthritis Res Ther*. **14**: 218–226.
- 12) Berger, M., et al.: Incidence of infection is inversely related to steady-stage (trough) serum IgG level in studies of subcutaneous IgG in PID. *J Clin Immunol*. **31**: 924, 2011.
- 13) Angulo, I., et al.: Phosphoinositide 3-kinase δ Gene Mutation Predisposes to Respiratory Infection and Airway Damage. *Science*. **342**: 866–871, 2013.
- 14) Wang, X.C., et al.: Clinical and pathological analysis of the kidney in patients with hypertensive nephropathy. *Exp Ther Med*. **6**: 1243–1246, 2013.
- 15) Homme, J.L., et al.: Surgical pathology of the ascending aorta: a clinicopathologic study of 513 cases. *Am J Surg Pathol*. **30**: 1159–1168, 2006.
- 16) Stary, H.C., et al.: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. **15**: 1512–1531, 1995.
- 17) Priscilla, Y.H., et al.: Immunologic Basis of Cardiovascular Disease in HIV-Infected Adults. *J Infect Dis*. **205**: 375–382, 2012.
- 18) Suzanne, M.C., et al.: The macrophage: the intersection between HIV infection and atherosclerosis. *J Leukoc Biol*. **87**: 589–598, 2010.
- 19) Sen, S., et al.: Recent Developments regarding Human Immunodeficiency Virus Infection and Stroke. *Cerebrovasc Dis*. **33**: 209–218, 2012.
- 20) Kubozono, T., et al.: Acute and chronic effect of smoking on arterial stiffness. *Circ J*. **75**: 698–702, 2010.
- 21) Zhou, Q., et al.: Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med*. **370**: 911–920, 2014.
- 22) Soltész, B., et al.: New and recurrent gain-of-function STAT1 mutations in patients with chronic mucocutaneous candidiasis from Eastern and Central Europe. *J Med Genet*. **50**: 567–578, 2013.
- 23) Eagleton, M.J., et al.: Loss of STAT1 is associated with increased aortic rupture in an experimental model of aortic dissection and aneurysm formation. *J Vasc Surg*. **51**: 951–961, 2010.