免疫不全症候群と悪性腫瘍

—わが国の原発性免疫不全症候群症例登録より—

早川 浩・小林 登*・矢田 純—**

Jpn. J. Clin. Immun., 8(5): 265~269, 1985.

Primary immunodeficiency diseases and malignancy

—A summary of the cases reported to the
All Japan Immunodeficiency Registry—

Hiroshi Hayakawa, Noboru Kobayashi* and Junichi Yata**

Department of Pediatrics, Mejirodai Campus of Tokyo University Hospital

** Research Foundation of National Children's Hospital*

*** Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University*

【Summary】

Among 683 patients who were registered to the All Japan Immunodeficiency Registry up to May 5, 1985 from 1975, twenty cases were reported to have developed malignant disease (s).

The incidence of malignant diseases among these reported patients was approximately 3.3%, which was estimated about 500 times higher than general childhood populations. The patients with Chediak-Higashi syndrome showed the highest incidence of developing, malignant lymphoma' (3 in 8 cases: 37.5%) and ataxia-telangiectasia was another immunodeficiency disease highly complicated with malignancy such as non-Hodgkin lymphoma, leukemias and cancers (7 in 51 patients: 13.7%).

Our data seemed to show almost the same results to the reports from ICR except very low incidence of malignancy in Wiskott-Aldrich syndrome (only 1 in 45 cases: 2.2%).

Key words: primary immunodeficiency diseases,
malignancy,
ataxia-telangiectasia,
Chediak-Higashi syndrome,
non-Hodgkin lymphoma

東京大学分院小児科 * 国立小児病院

** 東京医科歯科大学医学部小児科

【要 旨】

厚生省特定疾患調査研究班「免疫不全症候群」の資料より、原発性免疫不全症候群症例のうち悪性腫瘍を合併したものについてまとめた。さらにその結果を米国の Immunodeficiency Cancer Registry の報告と比較した。

登録例 683 例中悪性腫瘍は 20 例に報告され、全例の 2.9% に相当した。小児例に限ると、17 例であった。

Chediak-Higashi 症候群と ataxia-telangiectasia にもっとも高い頻度が認められた。後者における頻度は ICR のそれに近かったが、Wiskott-Aldrich 症候群における頻度はわが国では低かった。

腫瘍としては、Non-Hodgkin lymphoma をはじめとするリンパ細網系のものを主とし、時に癌も認められた。これらの免疫不全症候群では小児例についてみると、一般健康児に比べ約 500 倍の腫瘍発生率を示したものと考えられ、高危険群であることが示された。

はじめに

原発性免疫不全症候群に悪性腫瘍を発生しやすいことが注目され、ヒトの発癌機構を研究する上での重要な示唆を与えるものと考えられている。

ここでは、わが国の原発性免疫不全症候群症例登録(厚生省特定疾患調査研究「免疫不全症候群」)に報告された症例について悪性腫瘍を合併したものについてまとめ、米国の Immunodeficiency Cancer Registry (ICR)

の成績と比べてその実態を示す。

I. 成 績

昭和 60 年 5 月 5 日現在登録された原発性免疫不全症候群の症例は、表 1 に示すごとく、男 489 例女 194 例合計 683 例であった。このうち、初診時 16 歳以上の成人例は 66 例 (9.7%) でほかはすべて小児例である。

これらの中で、悪性腫瘍を合併したと報告されたものは、表 2 に示す合計 22 例であった。このうち、? を付

表 1 The Total Number of Registered Cases with Primary Immunodeficiency Syndrome in Japan
(May 1985)

Diseases	Male	Female	Total	Adult (<16 years)
1. Infantile X-linked agammaglobulinemia	70	0	70	0 Suspicious 19
2. Thymic hypoplasia (DiGeorge syndrome)	26	10	36	0 DiGeorge syndrome 27
3. Severe combined immunodeficiency	43	15	58	0 Suspicious 8, ADA(-) 2
4. Selective IgA deficiency	45	37	82	21 Under 1 year 7
5. Selective Ig deficiency other than IgA	10	0	10	1 IgM(-) 7
6. Immunodeficiency with ataxia-telangiectasia	28	23	51	1
7. Immunodeficiency with thrombocytopenia and eczema	44	(1)	45	0
8. Immunodeficiency with normal or hypergammaglobulinemia	14	3	17	2 Hyper IgM 12
9. Transient hypogammaglobulinemia of infancy	26	11	37	0
10. Immunodeficiency with thymoma	5	4	9	9
11. Common variable immunodeficiency	66	37	103	20
12. Chronic mucocutaneous candidiasis	4	7	11	1
13. Immunodeficiency with short-limbed dwarfism	0	2	2	0
14. Chronic granulomatous disease	75	13	88	3
15. Chediak-Higashi disease	4	4	8	0
16. Other neutrophil dysfunction syndromes	22	16	38	0 Hyper IgE 25
17. Complement deficiency	4	9	13	7
18. Others	3	2	5	1
Total	489	194	683	66
	(71.6%)	(28.4%)		(9.7%)

表 2 Reported neoplasmas in the registered patients with primary immunodeficiency diseases

Case No.	Age/Sex	Immunodeficiency	Neoplasmas	Patient's status (Cause)	Age of death	Autopsy
1) 22	0 Y/M	Chediak-Higashi	Malig. lymphoma	D(Malig. lymphoma)	3 M	No
2) 23	1 Y/M	Chediak-Higashi	Malig. lymphoma	D(Malig. lymphoma)	1 Y 3 M	No
3) 28	3 Y/M	Transient hypogamma.	Acute leukemia(ALL)	D	3 Y	Yes
4) 79	6 Y/M	A.T.	Malig. lymphoma(NHL)	D(Malig. lymphoma)	11 Y	?
5) 156	1 Y/M	I.D. with hyper-IgM	Brain tumor	D	?	No
6) 195	10 Y/M	A.T.	Renal cell Ca. + Hepatoma	D(Ca.)	22 Y	Yes
7) 208	5 Y/M	IgA def.	Hodgkin	D(Hodgkin)	9 Y	Yes
8) 240	12 Y/M	W.A.	Malig. lymphoma	D(Malig. lymphoma)	14 Y	No
9) 279	9 Y/M	A.T.	Gastric Ca.	D(Gastric Ca.)	14 Y	Yes
10) 289	13 Y/F	C.V.I.D.	Malig. lymphoma(NHL)	D(Pneumonia)	22 Y	Yes
11) 365	0 Y/M	Chediak-Higashi	Lymphosarcoma	D(Lymphosarcoma)	6 M	Yes
? 12) 1016	7 M/M	S.C.I.D.	Lymphoma of liver	D(Pneumonia)	1 Y	Yes
13) 1085	1 Y/M	IgA def.	Glioma	D(Glioma)	1 Y 5 M	Yes
14) 1141	9 Y/M	A.T.	Hepatoma	D(Hepatoma)	17 Y	Yes
15) 1192	6 Y/M	A.T.	Acute leukemia(ALL)	D(Pneumonia)	8 Y	No
? 16) 1207	5 M/M	Hyper IgE syndr.	Lymphoma ?	D(Intracranial hemorrhage)	11 M	No
17) 1244	1 Y/M	A.T.	Acute leukemia(ALL)	A		
18) 1294	5 Y/M	C.V.I.D.	Malig lymphoma(NHL)	D(Malig. lymphoma)	8 Y	No
19) 1301	6 Y/M	A.T.	Malig lymphoma(NHL)	D(Malig. lymphoma)	15 Y	Yes
◎20) 234	59 Y/M	C.V.I.D.	Gastric Ca.	A		
◎21) 1250	52 Y/M	IgA def.	Cholangio Ca.	D(Ca.)	52 Y	Yes
◎22) 1324	18 Y/M	C.V.I.D.	Gastric Ca.	D(Ca.)	22 Y	Yes

? : Doubtful 'malignant' tumor. ◎ : Adult cases at diagnosis of I.D. A : Alive D : Dead

表 3 Reported malignancies (confirmed) in the registered patients with primary immunodeficiency diseases

Disease	Total case	Pt. with malignancy	Malignancy
Selective IgA deficiency	82	3 (3.7%)	Hodgkin 1 Glioma 1 Cholangioma 1
Ataxia telangiectasia	51	7 (13.7%)	NHL 2 ALL 2 Gastric Ca 1 Renal cell Ca+Hepatoma 1 Hepatoma 1
Wiskott-Aldrich syndrome	45	1 (2.2%)	Malig. Lymphoma 1
Immunodeficiency with hyper-IgM	12	1 (8.3%)	Brain tumor 1
Transient hypogammaglobulinemia of infancy	37	1 (2.7%)	ALL 1
Common variable immunodeficiency	103	4 (3.9%)	NHL 2 Gastric Ca 2
? Chediak-Higashi syndrome	8	3 (37.5%)	Malig. Lymphoma ? 3

(May 1985)

した2例は悪性腫瘍であることが疑わしいとされているのでこれを除くと20例となり、全症例の2.9%に相当する。また、3例は初診時成人例であるので、初診時小児の例は17例となる。

これを、免疫不全症候群の疾患別にまとめると表3のごとくになる。

もっとも頻度の高い疾患はChediak-Higashi症候群で、

8例中3例に悪性リンパ腫様変化が認められ、37.5%に及んだ。本症例群における急性増悪は悪性変化であるか否かが問題の例もあるとされるが¹⁾、特殊な例として注目されよう。

次に頻度の高い疾患はAtaxia-telangiectasiaであり、51例中7例(13.7%)にこれを認めた。これについては後述する。

表 4 Primary immunodeficiency diseases and malignancies

Immunodeficiency	Japan (May 1985)			ICR (1978)		
	Number of patients	With malignancy	%	Number of patients	With malignancy	%
Ataxia-telangiectasia	51	7	13.7	283	33	11.7
Selective IgA deficiency	82	3	3.7	833	20	2.4
Wiskott-Aldrich syndrome	45	1	2.2	136	21	15.4
Transient hypogammaglobulinemia of infancy	37	1	2.6	537	0	0
Immunodeficiency with hyper-IgM-emia	12	1	8.3	65	1	1.5
Common variable immunodeficiency	103	4	3.9	626	27	4.3
Total (Children)	617	14	2.3			
Total (1)	518	17	3.3	3,356	134	4.0

*1: Restricted types of immunodeficiency same to ICR's report.

表 5 Distribution of malignancies by age and sex in AT patients collected by the ICR (1982) and JIR (1985)

	Total	Males		Total	Females		Total	M/F
		0-15 Y	16 Y -		0-15 Y	16 Y -		
Non-Hodgkin lymphoma	48 [2] (44%) (29%)	25 [2]	5	30	18	0	18	1.51
Leukemia	26 [2] (24%) (29%)	15 [2]	1	16	7	3	10	1.41
Hodgkin disease	12 [0] (11%) (0%)	7	0	7	3	2	5	1.40
Carcinoma	22 [3] (20%) (43%)	2 [1]	3 [2]	5	4	13	17	0.27
Total	108 [7] (100%) (100%)	49 [5] (84%) (71%)	9 [2] (16%) (29%)	58	32 (64%)	18 (36%)	50	

[]: JIR May 1985

このほか、Common variable immunodeficiency, 選択的 IgA 欠損症等にも合併例が認められた。

Wiskott-Aldrich 症候群では 45 例中 1 例に悪性リンパ腫が認められたのみであった。

この成績を、米国ミネソタ大学で行われている世界各地からの同様の症例の統計である ICR の成績²⁾と比較した表が表 4 である。

表でみるように、今回の成績の傾向は、ICR のものと類似であるが、Wiskott-Aldrich 症候群のみは 15.4% と高い合併頻度が報告されている点わが国の集計と異なっている。全体では 3,336 例中 134 例 (4.0%) の合併例がみられたといい、わが国の症例から ICR が対象としてい

ない疾患を除いた場合の頻度 518 例中 17 例 (3.3%) に近い値である。

わが国の集計、ICR³⁾を通じて、Ataxia-telangiectasia は高い悪性腫瘍合併頻度を示している。表 5 は、その内訳を示す。

小児例は ICR では 81 例中 43 例 (53%) が Non-Hodgkin lymphoma で、癌は 6 例 (7%) のみであるが、成人では癌が 16 例 (59.3%) と反対に多数を占め、ことに女性では 72% が癌であった。癌としては、胃癌、腎癌、卵巣癌、肝癌などの報告が多い。わが国の例は少数であるが、男性に限られ、癌が多いように思われた。

II. ま と め

原発性免疫不全症候群に合併する悪性腫瘍について、わが国の症例登録についてまとめ、ICR の成績と比較し報告した。

わが国の原発性免疫不全症候群の登録症例の約 3% に悪性腫瘍の報告があり、小児例についてみると、一般健康小児の約 500 倍の発生率であると考えられた。

免疫不全症候群の中では、Chediak-Higashi 症候群、Ataxia-telangiectasia でことに頻度が高く、そのほか一般に ICR の結果と同様の傾向があるが、Wiskott-Aldrich 症候群の悪性腫瘍合併症例は少なかった。X-linked lymphoproliferative disease はまだ確実な報告が見当たらなかった。

悪性腫瘍としては、Non-Hodgkin lymphoma をはじめとする悪性リンパ腫、白血病等がもっとも多く、Ataxia-telangiectasia では癌もしばしば認められた。

なお、わが国の症例には、同胞がいずれも免疫不全症候群と悪性腫瘍を発生した例は Chediak-Higashi 症候群に 1 組みられたのみであり、重複して原発性悪性腫瘍を認めたものは Ataxia-telangiectasia の 1 例のみであった。

終わりに、本調査に協力された全国各位に深謝するしだいである。

文 献

- 1) Krueger, G.R.F., et al. : Lymphoreticular tissue lesions in Steinbrinck-Chediak-Higashi syndrome. *Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat.*, 353 : 273, 1971.
- 2) Spector, B.D., et al. : Genetically determined immunodeficiency diseases (GDID) and malignancy : Report from the Immunodeficiency-Cancer Registry. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 11 : 12, 1978.
- 3) Spector, B.D., et al. : Epidemiology of cancer in ataxia-telangiectasia. Ataxia-telangiectasia-A cellular and molecular link between cancer, neuropathology and immune deficiency. Bridges, B.A. and Harnden, D.G. eds. John Wiley & Sons Ltd. Chichester, 1982, pp. 105.