癲癇患者にみられた原発性後天性無 γ グロブリン血症 —その成因にかんする一考察—

大津赤十字病院内科

岡田 弘◇ 大賀辰次郎

京都大学医学部第一内科

加納 正

大津赤十字病院精神科

佐藤 正保

PRIMARY ACQUIRED AGAMMAGLOBULINEMIA ASSOCIATED WITH EPILEPSY —A CASE REPORT AND A CONCEPT ON ITS PATHOGENESIS—

Hiromu OKADA and Tatsujiro OHGA

Department of Internal Medicine, Ohtsu Red Cross Hospital

Tadashi KANO

The First Division, Department of Internal Medicine, Kyoto University

Masayasu SATO

Department of Psychiatry, Ohtsu Red Cross Hospital

概要 本例は、気道感染による発熱をくり返し、時に両膝関節痛を来す、59才、男子の癲癇患者である。血清中IgG・IgA・IgMの消失ないし著減、唾液・胃液中の分泌型IgAの欠如、骨髓細胞中の形質細胞の消失、抗原刺激後摘出したリンパ節の胚中心の無形成、直腸粘膜下のリンパ装置・形質細胞の消失など、Bリンパ球系の障害が認められたほか、DNCB反応陰性、PHA添加リンパ球幼若化率低下など、Tリンパ球系の障害も推定された。以上により、原発性後天性無 γ グロブリン血症(common variable immunodeficiency)と診断された。癲癇との合併は、本症と中枢神経系疾患および抗癲癇薬との関連を示唆した。末梢血の染色体分析では、傷害・断裂を基本とする異常が高頻度に見られ、ビールス感染・抗癲癇薬の影響が考えられた。また無酸症・胃液pepsinogen活性低下があり、胃粘膜機能の脱落状態が推定された。さらにRF陽性関節炎の存在は、免疫不全症と自己免疫現象の深いつながりを示すものとして注目された。

はじめに

ここにとりあげた症例は、いわゆる原発性後天性無 γ グロブリン血症¹⁾(WHO分類: common variable immunodeficiency²⁾)のために、肺炎、

中耳炎、副鼻腔炎などをくり返す59才男性例である。しかし、単に希な病態であるという意味で報告するわけではない。本例は癲癇患者(抗癲癇薬の服用者)であるほか、同時に染色体異常、胃粘膜機能の脱落状態、RF陽性関節炎などが認められた点が注目され、今日なお症候群的存在とみら

本論文の要旨は第35回日本血液学会総会(岡山市、昭和48年4月)にて発表した。

〔昭和48年10月4日受稿〕

れる原発性後天性無 γ グロブリン血症の病因，発生病理およびその意義を考察する上で，きわめて示唆に富む症例と考えられるので，とりあげることにしたのである。そしてわれわれのもつ45例の原発性免疫不全症の経験を背景に，免疫不全症，この希な現象が，実はごくありふれた現象の理解のために，非常に重要な研究テーマであることを強調したい。

症 例

患者： 59才(明治45年5月17日生)，男性，染色職人。

主訴： 発熱，咳嗽。

家族歴： 父は58才，母は60才で死亡しているが死因は不詳。同胞は4名で，姉72才は脳卒中後遺症，長兄68才は軽症肺結核でそれぞれ加療中である。次兄は37才の時，爆死した。患者夫婦に子供はいない。

既往歴： 生来健康であつた。29才の時より誘因なく年1～2回の全身痙攣を来すようになったが，診療はうけていなかった。昭和40年1月，初めて近医で真性癲癇と診断され，以後約5年6カ月間，diphenylhydantoin 1日量 0.3g，phenobarbital 0.1gの投与をうけた。昭和45年7月より大津赤十字病院精神科へ通院，primidone 1日量 1.0g，trimethadione 0.6g，carbamazepine 0.6g，chlordiazepoxide 15mgの投与をうけた。しかし時に痙攣発作があるため，昭和47年1月20日同病院精神科へ入院した。入院後は痙攣発作なく同年4月7日よりcarbamazepine 1日量 0.6g，chlordiazepoxide 15mgの投与，また同年9月22日よりcarbamazepine同量とdiazepam 6mgの投与をうけて現在に至っている。

現病歴： 昭和46年1月から3月にかけて発熱する事が多かった。入院後，月1～4回の37.5～40.2℃の，上気道感染および中耳炎による発熱をくり返している。また8月には両膝関節痛を訴えた事があつた。9月14日より咳嗽があり，9月18日には38.4℃の発熱をみたので内科を受診した。食欲は不振，便通は1日1行で下痢をすることは

少ない。

現症 (47年9月19日内科受診時)： 体格栄養中等。扁桃腺は萎縮性である。米粒大2～3個のリンパ節を右鎖径部に触知する。体温37.6℃，脈拍1分間74，整，血圧110/68。心音は純，右肺に湿性ラ音を聴取する。肝，脾，腎は触知しない。皮膚，関節にも異常は認められない。

検査成績： 一般検査成績を表1に示した。検血で軽度貧血と絶対的好中球増多，核左方移動がみられたがリンパ球の絶対数は減少していた。その後の検血ではリンパ球絶対数は正常ないし減少を示した。肝機能検査では膠質反応が低値であつた。血清総蛋白量は軽度減少，分画で γ -グロブリンの著減(0～2.3%)をみた(図1)。胸部X線像では右下肺野に雲状陰影を認め，肺炎と診断された(図2)。喀痰の細菌培養ではブドウ球菌などの化膿菌を証明した。なお胸腺腫は認められなかった。また上咽頭部撮影でNeuhauser徴候陽性であつた。

免疫学的検査成績は表2，図1に示した。血清免疫グロブリンではIgG，IgA，IgMが著明に減少しており，IgD，IgEは正常であつた。唾液，胃液

表1. 一般検査成績

Urinalysis		Zn SR	0 KU
Albumin	(-)	TTT	0.1 U
Sugar	(-)	Co R	R ₂
Sediment	Np	GOT	19 RFU
Stool examination		GPT	24
Occult blood	(-)	alk-P-ase	10.0 KAU
Parasite ova	(-)	LDH	255 WU
Hematology		Cholesterol	145mg/dl
RBC	370×10 ⁴ /mm ³	FBS	82
Hb	10.7g/dl	BUN	14
Htc	35.8%	Uric acid	7.0
Plate	38×10 ⁴ /mm ³	Na	143mEq/l
WBC	14,500	K	4.4
N-Stab	39%	Cl	97
N-Seg	43	Ca	9.1mg/dl
Eosin	1	P	3.5
Baso	2	Gastric juice	anacidity
Mono	13	CSF	Np
Lympho	2	ECG	Np
BSR	20mm/h	EEG	abnormal
Biochemistry		CAG	Np
Direct bilir	0.1mg/dl	GI series	Np
Total bilir	0.2

図1. 血清および唾液中の免疫グロブリン欠損。

- a. 血清のアセテート膜電気泳動図： 無 γ グロブリン血症を示す。
 b. 血清の免疫電気泳動図： IgA, IgMの沈降線の消失とIgGの沈降線の著しい減弱を示す。対照(N)と比較すれば明瞭である。抗ヒト全血清, 抗IgG使用。
 c. 唾液の超遠心分析像(59,780rpm, 65分)： 対照(N)に認められる分泌型IgAの11S分画は患者(P)では認められない。

図2. 胸部X線写真(昭和47年9月19日, 右下肺野の肺炎像)

表2. 免疫学的検査成績

TP	5.8g/dl	Wa R	VDRL(-), TPHA(-)
alb	61.8%	Schick test	0 × 0 mm (n)
α_1 glob	3.2	ASLO	<100 Tu
α_2	15.5	CRP	1.0mm (+)
β	17.2	Au antigen	(-)
γ	2.3	RF (+2ME)	1 : 80 (0)
IgG	15 mg/dl	Coombs' test	direct (-)
IgA	< 1		indirect (-)
IgM	< 1	LE test	(-)
IgD	1	LE cell	(-)
IgE	5ng/ml	ANF	(-)
β_2 A	83mg/dl	Bone marrow findings	
β_2 E	54	Cell count	44,000/mm ³
Candida test	0 × 0 mm (-)	M:E ratio	3 : 1
Trichophyton test	15 × 13 (+)	Plasma cell	0/5,000 cells
PPD test (×2,000)	5 × 6 (±)	Chromosome study (PB)	
DNCB test	0 × 0 (-)	Cells examined	31
Lymphocyte blastogenesis	(+PHA) 14.8%	Chr number	45 4
Blood type	0 type		46 25
Hemagg test	{ anti-A undetected		47 1
	{ anti-B undetected		48 1
	hetero (sheep) undetected	Chr gap and break	5
Cold agg test	1 : 2	Dicentric chr	2
		Acentric double chr	2

には分泌型IgAの欠損をみたが, secretory component (S成分) は遊離の型で証明された. 超遠心分析像では血清中に7S分画のpeakはみられず, 唾液中に分泌型IgAに相当する11Sの分画はみられなかった. 血清 β_1 Aは正常値を示したが, β_1 Eはやや高値であつた. 血液型はO型であるが, 同種赤血球凝集素価は抗A, 抗B共に検出されなかった. また異種赤血球凝集素価(ヒツジ)も検出できなかった. RFは $\times 80$ と陽性(2ME sensitive)であつた. ツ反応は2,000倍で疑陽性, DNCB反応は陰性であつた. PHA添加末

梢血3日間培養によるリンパ球の幼若化率は14.4% (^3H -thymidineの取り込みをradioautographyにより測定)と低下を示した. 骨髓穿刺液検査では有核細胞5,000個中, 形質細胞を見出し得なかった. 末梢血3日間培養による染色体検査では, 染色体数のモードは46, XYと正常であつたが, 分裂細胞31個中chromatid gapやbreakをもつもの5個(16.1%), dicentric chromosomeをもつもの, acentric double chromosomeをもつものそれぞれ2個(6.5%)を認めた(表2, 図3).

生検組織所見: 右大腿部内側にdiphtheria toxoid (武田薬品製, Lot No. H 862) 0.5mlを皮下注射し, 1週間後同側肩胛部のリンパ節を摘出

図3. 末梢血培養細胞染色体: この細胞には, dicentric chromosome (No. 3) と13対のacentric double chromosome (矢印) がみられる(Y染色体は欠失している).

a. 弱拡大($\times 100$): 濾胞や胚中心の形成は認められない.

b. 強拡大($\times 400$): 髄索には形質細胞を欠く. 血管内皮細胞の腫大はこのリンパ節が刺激状態にあつたことを示している.

図4. Diphtheria toxoid 注射後に摘出した局所リンパ節の生検像 (HE染色)

図5. 直腸粘膜生検像 (H&E染色, $\times 400$): 形質細胞を完全に欠いている。

した。その組織をみると、胚中心の形成がなく、髄索にも形質細胞はみられず、細網細胞の増生がわずかに認められた。リンパ球の減少は著明でなかった(図4)。直腸粘膜生検像では、粘膜下組織にリンパ装置がみられず、またここでは主にIgA産生細胞とみられる形質細胞も認められなかったが、粘膜の基本的構造には著変がなかった(図5)。

その他、入院時非発作時の脳波で θ 波の出現をみた。脳脊髄液、脳血管写、心電図は正常であった。胃部透視で異常はみられないが、胃液分析では完全な無酸症であり、またpepsinogen活性(Etheringtonらの方法による)も証明されなかった。

兄、姉の免疫グロブリンの検査では、いずれにも著明な変化がみられなかった。

経過: 発熱の原因を無 γ グロブリン血症に合併した肺炎と診断し、cephalexin 1日1,000mgの経口投与を行なった。投与後4日で下熱し、2週間後の胸部X線像では陰影は消失していた。しかし以後も同様な咳嗽発熱発作をくり返し、両膝関節痛を訴えることがある。またしばしば耳漏を認め、耳鼻科で両側副鼻腔炎、中耳炎と診断された。現在もなお経過観察中である。

考 案

本例は、(1) 肺炎、中耳炎、副鼻腔炎などの気道感染を主とする易感染性、(2) 血清中IgG、

IgA、IgMの欠損ないし著減、唾液中の分泌型IgAの欠損、(3) 骨髄および直腸粘膜固有層の形質細胞の欠如、(4) Neuhauser徴候陽性、(5) 末梢血リンパ球のPHA反応性低下および各種抗体産生能の減弱、(6) 感作局所のリンパ節の胚中心形成が認められなかったこと、などの所見に加えて、年齢、家族歴、原因疾患のみあたらないことを考慮すれば、原発性後天性無 γ グロブリン血症(common variable immunodeficiency)と容易に診断される。本例はBリンパ球—形質細胞系の異常が主体であるが、Tリンパ球系の機能低下(DNCB反応陰性、末梢血リンパ球のPHA反応性の低下)も確認された。

なお、原発性後天性無 γ グロブリン血症については、兄弟発生例や多発家系も知られており、遺伝関係の存在が推定されている⁸⁾が、本例の家系調査では存命の兄姉2名について調べた範囲では、とくに免疫学的異常を考えさせる所見は得られなかった。

原発性後天性無 γ グロブリン血症の本質的な異常は、Bリンパ球の分化の過程で成熟障害のために、形質細胞への分化が起こらず、免疫グロブリンの分泌がみられないことにあるといわれる⁹⁾。しかし本症の免疫能を含めた臨床症状や免疫組織の病理像の多様性は、病因的には原発性後天性無 γ グロブリン血症がいくつかの異なった疾患から成っていることを示しており、症候群的存在とみられる¹⁾。本症の本態を解明するためには、1例1例の詳細な分析を通じて共通する特徴を見出すことが必要である。またこのような作業を通じて、免疫不全症が他のさまざまな病態と、深いかわり合いをもつことも明らかにされるであろう。その意味で本例にみた四つの特徴、すなわち(1)癲癇の合併、(2)末梢血培養リンパ球における染色体異常、(3)胃粘膜機能の脱落状態、(4)RF陽性関節炎の合併、についてその意義を考察したい。

まず癲癇の合併について次の3点が考えられる。すなわち、(1) 癲癇は偶然的合併である。

(2) 癲癇は原発性後天性無 γ グロブリン血症の基礎疾患としての関連をもつ。(3) 治療に使用した抗癲癇薬によつて免疫異常が誘発された。

最近癲癇を含む中枢神経系疾患と免疫不全症の合併が注目されている。ataxia telangiectasiaはその顕著な例であるが、著者の1人(加納)はIgA単独欠損症14例中4例に癲癇を、1例に脳圧亢進(血管炎)を経験した⁵⁾。他に、type 1 dys γ -globulinemiaと癲癇の合併例について検索する機会をもつた。また、severe combined immunodeficiencyの家族の1人に癲癇患者を証明した例も経験している。もちろん諸外国でも、詳細に調べると同様の報告は散見される⁶⁾。このような事実から、(1)よりも(2)、(3)の可能性が考えられる。したがつて中枢神経系疾患と免疫不全症の合併は、遺伝的に関連した原因により発症するとも考えられ、今後のこの方面の検討が期待される。

次に本例でも長期に使用されたdiphenylhydantoinを主とする抗癲癇薬による免疫異常の誘発が考慮されねばならない。上述したIgA単独欠損症と癲癇の合併4例のうち、1例は日本脳炎後の癲癇例であつたことから、著者の1人(加納)は抗癲癇薬の直接、間接的作用に基づく免疫異常の誘発を、つよく疑つたのである⁵⁾。Grob and Herold⁷⁾は、総量400g以上のdiphenylhydantoinの投与をうけた癲癇患者20名のうち、5名もの高率にIgAの減少ないし消失を証明した。このほか、diphenylhydantoinをはじめとする抗癲癇薬は、SLE様症候群⁸⁾、リンパ腫(良・悪性)⁹⁾のinducerであることも知られている。われわれもこのような点について、すでに報告して来た¹⁰⁾。したがつて、免疫不全症、リンパ系腫瘍、自己免疫疾患の3病態は、系統的免疫異常症として本質的に共通の基盤をもつもので、総括的に把握すべきであるという従来からの主張¹¹⁾を、立証する一つのモデルとして、抗癲癇薬と免疫異常症の関係を考えることが出来る。

ここで抗癲癇薬の副作用について整理すると、表3の如くなる。恐らく薬物の直接効果のほ

表3. 抗癲癇薬の副作用

Untoward effects of anticonvulsants

I. Intoxication

sedation, nystagmus, unsteadiness of gait, disturbance of co-ordination

II. True side effects

gingival hyperplasia, gastrointestinal discomfort, subnormal folate levels, osteomalacia, hypocalcemia

III. Idiosyncratic reactions

1. Skin reaction

2. Blood dyscrasias

methemoglobinemia, agranulocytosis, thrombocytopenia, aplastic anemia, eosinophilia, monocytosis, hemolytic anemia

3. Immunological abnormalities

disease state resembling serum sickness, SLE-like syndrome, periarteritis nodosa, lymphadenopathies (benign, malignant) isolated IgA deficiency hyper- and hypo-gammaglobulinemia impaired cellular immunity autoantibodies, hypocomplementemia

か、個体の臓器、組織レベルでの薬物に対する感受性の差や、代謝能力の差により、多彩な副作用として表現され、そのうちリンパ細胞系にかんするものが、免疫異常を発症せしめるとみられる。この点については、動物実験や疫学的検索によつて、さらに実証することが必要である。癲癇と免疫不全症の合併については、中枢神経系と免疫系との関連、および抗癲癇薬の影響の2点について把えねばならないことを指摘したい。

次に本例にみられた染色体異常について述べ。本例の末梢血3日間培養による染色体分析で、chromatid gapとbreakを合わせて16.1%、dicentric chromosomeを6.5%、acentric double chromosomeを6.5%の細胞に認めた。本田ら¹²⁾が高令の健康日本人について検査したこれらの異常染色体の頻度は、それぞれ5.4%、0%、0.6%であり、本例で異常な高頻度であることは明らかである。これらは染色体の傷害や断裂の結果生じたものとされており、染色体の傷害や断裂を起こす原因として、一般的には高線量の放射線、ビールス、薬物などの影響が考えられる¹³⁾。本例では、治療用の放射線照射やisotopeの投与をうけたことはなく、放射線のためにこのような染色体異常を起こしたとは考えられない。ビールスについ

ては、本例が無 γ グロブリン血症であることから、くり返し感染した結果このような染色体の異常を来した可能性がある。本例にみられたと同様な染色体異常は、先天性疾患で免疫不全症を伴う ataxia telangiectasia や Bloom 症候群で認められており¹⁴⁾、興味深い。

薬物については、本例に長期に投与された抗癲癇薬による染色体への影響を考えなければならない。PHA に反応して分裂を起こすリンパ球は T リンパ球とされているが、染色体異常をもつ細胞は機能的にも異常があることが推定され、先に述べたように抗癲癇薬が T リンパ球系、B リンパ球系の双方に障害をおよぼし、本例の病像や検査所見を形成している可能性がある。すなわち、染色体異常は免疫不全症の結果起こったビルス感染による二次的なものではなく、抗癲癇薬の直接作用の結果起こったものとする考え方である。最近 diphenylhydantoin に teratogenic な作用があるという報告もあるので¹⁵⁾、今後染色体に対する抗癲癇薬の影響を、in vivo, in vitro 共に検討してみる必要がある。

ほかに、免疫異常症と染色体異常の関連を示す例として、IgA 単独欠損症と E 18 染色体異常の合併や¹⁶⁾、免疫異常家系にみられた F グループ染色体異常¹⁷⁾の報告があるが、本例ではこのような所見は認められなかった。

次に本例にみた無酸症、胃液 pepsinogen 活性の消失の意義について考察する。これらの所見から胃粘膜壁細胞（胃酸）や主細胞（pepsinogen）の機能の脱落があるとみられ、組織学的には確認していないが、萎縮性胃炎があるものと推定される。原発性後天性無 γ グロブリン血症では、消化管全般にわたる多彩な異常が認められるが、このうち、消化管の悪性腫瘍の発生が注目される¹⁾。また一般に、多くの原発性後天性免疫不全症では、リンパ系腫瘍のほかに、上皮性腫瘍（癌）の発生率が対照に比べて高いといわれる¹⁸⁾。本例に認めた胃粘膜の機能脱落状態は、萎縮性胃炎ないし胃癌との関係を配慮して慎重に追跡したい。本

例のごとき免疫不全症患者では、腫瘍に対する免疫学的 surveillance の機能の低下が、発癌過程を促進することが考えられるからである。またこのような発癌過程と、先に述べた染色体異常とに、直接・間接の関係が存在するかも知れない¹⁹⁾。

最後に、R F 陽性（2ME sensitive）関節炎症状の意義について、若干ふれておきたい。すでにのべたごとく、免疫不全症は自己免疫現象ないし疾患とは不離の関係にある¹¹⁾。事実、両者が同一家系に多発することもあるし、同一患者にみられることのあるのは、よく知られている。本例の膝関節炎が R A（リウマチ様関節炎）であるという確証をつけるに至っていないが、R F 陽性が認められたことは注目されよう。本例の R F は 2ME 感受性があり、IgM 分画に存在するとみられるが、一方 IgM は量的に著減を示している。このような自己抗体と、その所属免疫グロブリンの量的関係にみられる。一見 paradoxical な関係は必ずしも希でなく、むしろ普通にみられる現象とみてよい。このように免疫不全症と自己免疫現象との関係が密接であることが、明らかに本例でも示された。

以上原発性後天性無 γ グロブリン血症との関係で、注目されるいくつかの局面についてのべた。まだ未解決の部分を多く残すが、このように一見相互に関係のない如くにみえる臨床像が、本質的な面の一つのまとまりをもつて、理解することができるよう思う。まだ症候群的存在である原発性後天性無 γ グロブリン血症の本態も、このような免疫学の原理に立脚して把握することにより、この複雑な病態が解明されてゆくものと考えられる。

結 語

気道感染による発熱をくり返し、両膝関節痛を訴える 59 才男性で、癲癇に合併した原発性後天性無 γ グロブリン血症例を報告した。本例に認められた特徴のうち、癲癇ないし抗癲癇薬、染色体異常、胃粘膜機能の脱落状態、R F 陽性関節炎と無 γ グロブリン血症との関連について注目し、後者の成因と意義について考察した。

(生検組織診断は京大病理松本正朗博士に、また胃液 pepsinogen 活性の測定は京大第一内科森賀本幸博士にお願ひした。こゝに深謝いたします)。

文 献

- 1) 加納 正: 原発性後天性無 γ -グロブリン血症, 内科, 32: 451, 1973. —2) Fudenberg, 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, report of a world health organization committee, Pediatrics, 47: 927, 1971. —3) Wollheim, F.A., Belfrage, S., Cöster, C. and Lindholm, H.: Primary "acquired" hypogammaglobulinemia, clinical and genetic aspects of nine cases, Acta med. scand., 176: 1, 1964. —4) Choi, Y.S., Biggar, W.D. and Good, R.A.: Biosynthesis and secretion of immunoglobulins by peripheral blood lymphocytes in severe hypogammaglobulinemia, Lancet, 1: 1149, 1972. —5) 加納 正: IgA 単独欠損症の臨床的ならびに免疫化学的研究, アレルギー, 22: 2, 1973. —6) West, C.D., Hong, R. and Holland, N.H.: Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states, J. clin. Invest., 41: 2054, 1962. —7) Grob, P.J. and Herold, G.E.: Immunological abnormalities and hydantoins, Brit. Med. J., 2: 561, 1972. —8) Beernink, D.H. and Miller, III, J.J.: Anticonvulsant-induced antinuclear antibodies and lupus-like disease in children, J. Pediat., 82: 113, 1973. —9) Rausing, A. and Trell, E.: Malignant lymphogranulomatosis and anticonvulsant therapy, Acta med. scand., 189: 131, 1971. —10) 加納 正, 山口 希, 岡田 弘: 抗てんかん剤と免疫異常症, 第1回日本臨床免疫学会総会 Proceedings, p 114, 1973. —11) 加納 正: 続発性免疫不全症候群; 免疫不全—その基礎・臨床・分析法—, 初版, 中外医学社, 東京, 1971, p 267. —12) Honda, T., Kamada, N. and Bloom, A.D.: Chromosome aberrations and culture time, Cytogenetics, 8: 117, 1969. —13) Ford, E.H.R.: Human chromosomes, Academic press, London and New York, 1973, p. 279. —14) Schroeder, T.M. and Kurth, R.: Spontaneous chromosomal breakage and high incidence of leukemia in inherited disease, Blood, 37: 96, 1971. —15) Loughnan, P.M., Gold, H. and Vance, J.C.: Phenytoin teratogenicity in man, Lancet, 1: 70, 1973. —16) Finley, S.C., Finley, W.H., Noto, T.A., Uchida, J.A. and Roddam, R.F.: IgA absence associated with a ring-18 chromosome, Lancet, 1: 1095, 1968. —17) Jehn, U.W. and Schwarz, R.S.: Familial immunopathy with chromosomal and functional abnormalities of lymphocytes, Blood, 39: 57, 1972. —18) Gatti, R.A. and Good, R.A.: Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases, a literature review, Cancer, 28: 89, 1971. —19) Fialkow, P.J.: "Immunologic" oncogenesis, Blood, 30: 388, 1967.