B cell不全によるhyper-IgM immunodeficiencyの1例

九州大学医学部第一内科

河野 公俊 井上 孝利 大久保英雄◇
 活田 融 石橋 大海 平田 泰彦

A CASE OF FAILURE OF B CELL FUNCTION IN A PATIENT WITH HYPER-IGM
 IMMUNODEFICIENCY INDUCED BY DIPHENYLHYDANTOIN.

Kimitoshi KONO, MD, Takatoshi INOUE, MD, Hideo OKUBO, MD, Tohru IKUTA, MD,
 Hiromi ISHIBASHI, MD and Yasuhiko HIRATA, MD

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
 Kyushu University

概要 本症例は頭部外傷後9年間にわたり, diphenylhydantoin (phenytoin, DPH) を服用している49才, 男子で, アルコール性肝障害と糖尿病の診断の下に入院したが, IgG350, IgA5, IgM710mg/dlとIgG, Aの低値, IgMの高値であることから, immunodeficiency with hyper-IgMと診断された. Ig低下の他にCH₅₀ 17.7, C₃31, C₄5, C_s 6.4と補体価の低下もみられた. 自己抗体はRA(+)以外はすべて陰性であった. 末梢血白血球数はやや減少し, リンパ球のT・B比は91:3とB細胞が減少していたが, 末梢血リンパ球中の膜表面Ig (sm-Ig) 保有細胞の比率はIgG, A, Mともに正常対照と比較して差がみられなかった. 末梢血リンパ球をPWMで刺激し, Igの分泌をin vitroの系で解析した結果, B細胞のIgGおよびIgA分泌細胞への分化・成熟障害が証明されたが, IgM分泌細胞への分化は正常であった. またT細胞機能に異常はみられなかった. 本症例はDPHの長期間投与によつて惹起された可能性がたつと, 現在, 投薬を中止して経過を観察中である.

緒 言

血清中のIgGならびにIgAが低下し, IgMが増加するimmunodeficiency with hyper-IgMは, 原発性免疫不全症の中でも発生頻度が低いものの一つである. われわれは頭部外傷後9年間にわたり, diphenylhydantoin (phenytoin) を服用している49才男子に発症した, immunodeficiency with hyper-IgM患者のPWM刺激・末梢血リンパ球のIg産生能をin vitroの系において細胞レベルで解析し, B細胞のIgG, IgA産生細胞への分化・成熟障害を証明した. なおT細胞機能には異常をみとめなかった.

症 例

患者: M, K, 49才, 男性, 無職.

主訴: 肝障害および糖尿病の精査.

現病歴: 昭和43年3月に頭部外傷後今日までdiphenylhydantoin(aleviatin)0.15g/日, luminal 0.06g/日を投与され, 別に輸血後肝炎ならびにアルコール性肝障害の治療目的で通院治療を受けている. 昭和55年8月から腹水が出現し, また血糖の高値, 耐糖能異常を指摘され, 9月7日精密検査の目的で入院となつた.

既往歴: 昭和43年3月頭部外傷後aleviatin服用. 47年6月から輸血後肝炎. 53年9月糖尿病. 54年3月硬膜下血腫と診断されて開頭術を受ける. なお, 現在迄に易感染性を思わす様な既往歴

[昭和57年5月31日受稿]

はない。

生活歴： 飲酒 1 日 7 合を約10年間。

家族歴： 免疫不全症を疑わせる者はない。

入院時現症： 身長162cm, 体重47.5kg, 脈拍66整, 血圧110/70mmHg, 右側頭部に頭蓋の陥没あり。瞬結膜・球結膜および口膜粘膜に異常所見なし。前胸部にくも状血管腫を認める。心・肺野に聴打診上異常所見認めず。腹部膨隆し波動あり, 肝 2 横指触知, 辺縁鈍, 弾性硬, 左上下肢の反射亢進, 左指の変形, 拘縮, 筋萎縮, 不全麻痺。

入院時検査成績(表 1, 2): 尿, 末梢血ならびに骨髓所見, 血液生化学検査値に異常はみられない。肝機能検査に関してもChE低値以外は正常値を示した。血清蛋白は5.9g/dlと低値であつたが, albuminは65.9% (3.75g/dl) と正常であり, 低蛋白血症は γ -gl分画の減少によるものであつた。自己抗体についてはRA(+)以外は直接Coombs'test, ANF, thyroid-, microsome-, mitochondria-抗体などすべて陰性であつた。血清IgはIgG350, IgA5, IgM710, IgD6.5mg/dl, IgE217U/dlとIgG, IgAは低下, IgM, IgDは増加, IgEは正常

値であつた。また分泌型IgA (sIgA) も1.1mg/dlと低値であつた。母・妹・子供 2 人のIg量は正常であつた(図 1 a)。血清補体価はCH50 13.3, C₃ 31, C₄ 5, C₅6.4と低下していたが, 母, 妹・子供 2 人には異常はみられなかつた(図 1 b)。

末梢リンパ球の表面Ig(sm-Ig): 患者末梢血リンパ球のT cell:B cellの比は1回目75: 9,

表2. Serology and Immunology

Immunoglobulin(mg/dl)	
IgG 350 (802-1556)	
IgM 710 (58- 189)	
IgA 5 (130- 367)	
secretary IgA 1.1 (7-15)	
IgD 6.5 (0- 9)	
IgE 217(IU/ml) (<500)	
Cellular Immunology	
Mantoux test(mm)	4 X 4
	35 X 25
T/B ratio	T(%) B(%)
June	75 9
September	91 3
IgG-FcR positive T cell(Ty) 2 % (3-13)	
Mitogen induced lymphocyte blastogenesis	
PHA 39052cpm (control 2076 cpm)	
ConA 30558cpm (control 2076 cpm)	
Complement	
CH50 .17.7 u/ml(30-40)	
C3 31 mg/dl(64-116)	
C4 5 mg/dl(15-38)	
C5 6.4 mg/dl(7.0-14.2)	
Autoantibody	
Coombs test	(-)
ANF	< 10 (< 10)
ENA(RNP)	< 40 (< 40)
(SM)	< 40 (< 40)
Thyroid-T	100 (< 100)
Microsome-T	100 (< 100)
Anti-Mitochondrial Ab	(-)
Anti-Smooth muscle Ab	(-)
LE-T	(-)
Anti-DNA Ab 18 u (<10.0) S56, 9,11	
	4.0u (<10.0) S56,10,20
Others	
RA-T	(+)
TPHA	(+)
Immune Complex 1.7 μ g/ml (<3.0)	
Myelogram	
normal	
Liver Scintigram	
S53,9 liver dysfunction pattern	
S56,6 cirrhotic pattern	

表1. Laboratory Findings

Hemogram	S53,9	S55,8	S56,6
ESR(mm)	28/45	3/ 9	4/ 9
Hb(g/dl)	12.8	12.2	11.0
Ht(%)	38	39	36
RBC(X 10 ⁴)	381	396	415
WBC(X 10 ³)	3.0	4.0	5.8
Th (X 10 ⁴)	14.0	10.0	10.5
			(St8, Seg46, E6, M5, B0, Ly34)
Blood Chemistry			
T.P.(g/dl)	5.6	5.0	5.6
Alb %	63.7	63.2	67.3
α_1	3.0	6.1	4.2
α_2	9.9	13.6	10.3
β	7.8	9.7	8.9
γ	15.2	7.1	9.1
GOT(u)	63	75	26
GPT(u)	29	45	17
Al-P(u)	13.4	15.2	17.8
γ -GTP(u)	193.2	117.5	40.2
T.Bil.(mg/dl)	0.9	1.5	0.5
Fe(μ g/dl)	97	163	
T.Chol(mg/dl)	161	155	167
LDH(u)	288	406	315
CRP	(-)		(-)
HBs-Ag	(-)	(-)	(-)
HBs-Ab			(-)

図1 a: Immunoglobulin (mg/dl)

図1 b: Complement

図2-a. PWM induced IgG synthesis by lymphocytes from normal control and patient.

Equal numbers of T cells (5×10^5 /ml) were co-cultured with equal numbers of B cells (5×10^5 /ml).

Final cell concentration was adjusted to 5×10^5 /ml in each culture.

T: T-enriched cells, B: B-enriched cells, n: normal control, p: patient.

□ co-culture with non-irradiated T cells

▨ co-culture with irradiated T cells

図2-b. PWM induced IgA synthesis by lymphocytes from normal control and patient.

Equal numbers of T cells (5×10^5 /ml) were co-cultured with equal numbers of B cells (5×10^5 /ml).

Final cell concentration was adjusted to 5×10^5 /ml in each culture.

T: T-enriched cells, B: B-enriched cells, n: normal control, p: patient.

□ co-culture with non-irradiated T cells

▨ co-culture with irradiated T cells

2 回目 91:3 であり B 細胞は減少していたが、末梢血リンパ球における sm-Ig 保有細胞の比率は、蛍光ラベラー抗体（直接法）で検索した限りでは正常対照と差がなかった。なお、T cell は E-ロゼット法、B cell は polyvalent 抗血清による蛍光抗体法で測定した。

末梢血リンパ球の Ig 産生能（図 2）： 患者および健康人の末梢血リンパ球（PBL）を T、B 細胞に分離し、種々に組み合わせて PWM 存在下で 7 日間培養し、上清中に分泌された Ig を solid phase（サンドイッチ法）による radio-immunoassay で測定した。図 2 に示すごとく、患者 PBL の Ig 産生量は血清 Ig 濃度に一致して IgG と IgA は低値、IgM の産生は正常であつた。患者 T 細胞（Tp）と正常 B 細胞

（Bn）の組み合わせ（Tp+Bn）では IgG, A, M, いずれの産生も正常であつたが、患者 B 細胞（Bp）と正常 T 細胞（Tn）の組み合わせ（Tn+Bp）の場合、IgM 産生のみ正常であり、IgG, A の産生はほとんどみられなかった。さらに患者 T 細胞（Tp）に 2000rad の X 線を照射して Bn 或は Bp とそれぞれ組み合わせても IgG, A の産生増加はみられなかった。これらの成績から本症例の IgG, A 濃度の低下は、IgG, A を産生する B 細胞の機能低下によることが証明された。

考 案

血清 IgM が著増し、IgA, G が低下する症例は immunodeficiency with hyper-IgM（ID-IgM）又は hyper-IgM immunodeficiency と呼ばれる。本症は 1961 年 Rosen¹⁾らによつて初めて報告された原発性免疫異常症であり、その発生頻度は低いが、溶血性貧血や再生不良性貧血の合併が報告されている²⁾³⁾。

本症では細胞性免疫に異常はないと報告されているごとく⁴⁾、本症例も遅延型皮内反応は陽性であり、PHA や Con A などの mitogen 刺激リンパ球芽球化反応も正常であつた。しかし、mitogen 刺激リンパ球芽球化反応が正常で、遅延型皮内反応が陰性の ID-IgM 症例も報告されている⁵⁾。

本症例の IgG, A 欠損の病態をリンパ球の Ig 産生の面から検討した成績は、患者 B 細胞と T 細胞（Bp+Tp）、および患者 B 細胞と正常者 T 細胞（Bp+Tn）の組み合わせで IgG, A の産生は低下したが、IgM 産生は正常であつた。また、正常者 B 細胞と患者 T 細胞の組み合わせ（Bn+Tp）では IgG, A, M すべての生合成は正常であつた。これらの成績から、IgG, A 欠損は患者 B 細胞の障害に起因することが判明し、IgG, A 産生 B 細胞の分化・成熟障害が推定された。B 細胞系の分化は、pre B cell が細胞内に μ を保持する細胞（cIgM）から、膜表面に μ 、次いで μ, δ （sm-IgM, sm-IgD）、さらに μ, δ, α （又は γ ）を保持する細胞に分化し、この細胞が抗原の刺激を受けて、それぞれ IgA, G 分泌細胞になると想定されている。本症例では末梢血リンパ球の中の sm-Ig 保有細胞の比率は IgG, A,

図 2-c. PWM induced IgM synthesis by lymphocytes from normal control and patient.

Equal numbers of T cells (5×10^5 /ml) were co-cultured with equal numbers of B cells (5×10^5 /ml).

Final cell concentration was adjusted to 5×10^5 /ml in each culture.

T: T-enriched cells, B: B-enriched cells, n: normal control, p: patient.

□ co-culture with non-irradiated T cells

▨ co-culture with irradiated T cells

Mともに正常対照と同じ値であつた。従つて、B細胞の障害部位をその分化の段階から推定すると、sm-Ig保有細胞からIg分泌細胞に至る段階の障害と考えられる。ID-IgMについてはRosenらは10症例を検討し、sm-IgG、A保有細胞の減少例を報告している⁶⁾ので、B細胞分化障害もいろいろの段階があると推定される。原発性免疫不全症に属するcommon variable immunodeficiency (CVID)、およびIgA単独欠損症(IgAD)においても、sm-Ig保有細胞が正常に存在する例、sm-Igリンパ球が欠損している例が報告されている⁷⁻⁹⁾。

血清補体価の低下に関しては、C3, 4, 5すべて低下し、従つてCH₅₀も低値を示した。補体価低下の病態には、1) 補体系の活性化による消費の亢進と、2) 肝における産生低下の二つが考えられるが、本症例は補体系の消費をきたす様な病変はなく、かつアルコールによる肝障害として、一時は腹水が生じる程度のかかなり高度の肝障害があるので、本症例の補体価の低下は産生低下によるものと考えられる。

DPHの長期投与によつてIgA欠損症、SLE様症状の出現¹⁰⁾、抗核抗体陽性化¹¹⁾など免疫反応の異常が報告されている。DPH長期投与にIgADやSLE症状が発現する機序は明らかでないが、抗てんかん薬として使用されるDPHの細胞レベルでの薬理作用は、一般にactive K⁺, Na⁺-transportを刺激するとされている。active K⁺ influxを増加させることによつて、髄液中のK⁺を減少させることも証明されているが、その他、Na⁺の透過性、Ca²⁺の透過性に影響を及ぼす作用もあり、これらの作用が長期持続する際に細胞内の代謝に異常を惹起すると推定される。

また、DPH投与による副作用として、insulin分泌障害によるhyperglycemia¹²⁾、光線過敏症、aplastic anemia, lymphadenopathy¹³⁾¹⁴⁾、免疫能低下¹⁵⁾、collagen代謝の異常¹⁶⁾などが知られているが、これらはそれぞれβ-細胞、各種血球、fibroblastなどの障害によるものであり、DPHの長期投与によつて各組織の細胞代謝に異常が生じ易くなることを示唆するものであろう。従つてリンパ

球系の代謝異常が生じれば免疫グロブリン産生機構にも異常が生じ、各種の免疫異常症、すなわちIgA欠損症、CVIDやID-IgMが出現すると考えられる。

なお本症例は53年から糖尿病と診断されているが、入院後糖は陰性であり、50g-GTTも60分後の血糖が227mg/dlと高値ではあるが、120分では143mg/dlと低下しており、血糖下降の遅延傾向はない。家族歴にも糖尿病がないことから考えて、アルコール肝障害による軽度の糖代謝異常か、或はDPHによる副作用である膵β-細胞機能障害によるものと考えられる。軽度の汎血球減少症もみられた。これはID-IgMに合併したものの考えもあるが、入院後アルコールを中止した後は、γ-GTP, GOT, GPTの低下と共に赤血球、白血球数が増加する傾向にあるので、アルコール肝障害が原因と考えられる。

本症例はDPHの外にかなり大量のアルコールを長期飲用しており、アルコール肝障害による種々の代謝障害が存在すると思われる。

結 語

頭部外傷後9年間にわたり、diphenylhydantoinを服用している49才男子に発症した、immunodeficiency with hyper-IgMの症例の、Ig合成をin vitroの系における細胞レベルで検討し、IgG、A低下はリンパ球のIg産生低下によるものであり、その機序はB細胞の障害によることを明らかにした。なおT細胞機能に異常はみられなかつた。

文 献

- 1) Rosen FS, et al: Recurrent bacterial infections and dysgammaglobulinemia; deficiency of 7S gammaglobulins in the presence of elevated 19S gammaglobulins; report of two cases. *Pediatrics* 28: 182, 1961.
- 2) Hinz CF Jr and Boyer JT: Dysgammaglobulinemia in the adult manifested as autoimmune hemolytic anemia. Serological, and immunological characterization of an antibody of unusual specificity. *New Engl J Med* 269: 1329, 1963.
- 3) Stiehm FR, et al: Clinical and immunologic features of dysgammaglobulinemia type I; report of a case diagnosed in first year of life.

- Amer J Med 40 : 805, 1966.
- 4) Amman AJ and Fudenberg HH: Immuno-deficiency disease. In Basic and Clinical Immunology. (3rd ed) p409, Lange Medical Publ. 1980.
 - 5) 岸本 進, 他: IgAクラス特異的ヘルパーT細胞活性欠損の証明されたimmunodeficiency with hyper-IgMの一症例. 代謝 17 : 175, 1980.
 - 6) Rosen FS, et al: The B cell defect in hyper IgM immunodeficiency (dysgammaglobulinemia). J Allerg Clin Immunol 61 : 140, 1978.
 - 7) Cooper MD, et al: Circulating B-cells in patients with immunodeficiency. Amer J Pathol 69 : 513, 1972.
 - 8) Lawton AR, et al: IgA determinants on B-lymphocytes in patients deficiency of circulating IgA. J Lab Clin Med 80 : 26, 1972.
 - 9) de la Concha, et al: Quantitative measurements of T- and B-cell function in "variable" primary hypogammaglobulinemia: evidence for a consistent B cell defect. Clin Exp Immunol 27 : 208, 1977.
 - 10) Jacob JC: Systemic lupus erythematosus in childhood. Pediatrics 32 : 257, 1963.
 - 11) Alarcon-Segovia D, et al: Anti-nuclear antibodies in patients on anticonvulsant therapy. Clin Exp Immunol 12 : 39, 1972.
 - 12) Levin SR, et al: Inhibition of insulin secretion by diphenylhydantoin in the isolated perfused pancreas. J Clin Endocr Metab 30 : 450, 1970.
 - 13) Reynolds EH: Diphenylhydantoin, haematologic aspects of toxicity. In Toxicity in antiepileptic drugs. (Woodbury DM, Penry JK and Schmidt RP, eds) p247, Raven Press, New York, 1972.
 - 14) Glaser GH: Diphenylhydantoin. In Toxicity in antiepileptic drugs. (Woodbury DM, Penry JK and Schmidt RP, eds) p219, Raven Press, New York, 1972.
 - 15) Sorrell TC, et al: Depression of immunological function in patients treated with phenytoin sodium (sodium diphenylhydantoin). Lancet 2 : 1233, 1971.
 - 16) Hoack JC, et al: Diphenylhydantoin; effects on connective tissue and wound repair. In Toxicity in antiepileptic drugs. (Woodbury DM, Penry JK and Schmidt RP, eds) p267, Raven Press, New York, 1972.
-