IgA単独欠損症の21才男性例

京都大学医学部第一内科 加納 正◇

姫路市西村内科 西村隆夫

国立姫路病院外科 徳永行彦

概要 全身性エリテマトーデス (SLE), 甲状腺癌の合併をみたIgA単独欠損症 (IgA欠損症) の21才男性例の報告である。症例. 16才SLE(紅斑, 発熱, 関節痛, LE細胞陽性, 各種自己抗体陽性, ループス腎炎), 21才甲状腺癌とIgA欠損症の診断を受けた。易感染傾向を認めない。本例ではいくつかのまれな病態の併存がみられた。すなわち, 若年男性のSLEと甲状腺癌 (T₁ N₁ M₀) に加えてIgA欠損症の重複である。これらの合併は偶然とみるより相互に因果関係があるとみるのが自然である。免疫不全症・悪性腫瘍・自己免疫疾患の3病態を有機的一体のものとして把握し, その背景に免疫異常を考える立場から考察した。

〔日内会誌 76:533~536, 1987〕

IgA単独欠損症 (IgA欠損症) は, IgA系機能の脱落に伴って多彩な疾患を随伴する特異な症候群である¹⁾²⁾。本症の随伴疾患のなかでは, とくに感染症, 胃腸疾患とならんでアレルギー・自己免疫疾患, 悪性腫瘍が注目される^{1)~4)}。最近経験した21才男性例では全身性エリテマトーデス (SLE) と甲状腺癌を合併していた。本例では年齢・性の面からみても興味もたれるが, 一個体に系統的免疫異常症として一括される免疫不全症・悪性腫瘍・自己免疫疾患の3病態⁵⁾⁶⁾の併存がみられた点が注目される。本例の病像の検討を通じて, 免疫異常症の概念とその意義について考察したい。

症 例

患者: 1964年生, 男性, 会社員。

主訴: IgA欠損の精査。

家族歴: 父 (57才, 脳血栓症 生存), 母 (52才), 兄 (34才), 姉 (25才) といずれも健在。家系内に悪性腫瘍, 自己免疫疾患, 易感染性, 精神

病, 癲癇など認めない。

既往歴: 麻疹の既往なし。ツ反応陽転 (小学生), アレルギー反応 (-), 易感染性 (-)。

現病歴: 1980年夏海水浴のあと高熱と顔面紅斑を来し某大学病院に入院した。ほかに脱毛, 多発性関節炎を認めるとともに, 抗核抗体 (speckled), 補体値低下, ループス腎炎の所見などよりSLEと診断された。1981年2月退院後もステロイド薬 (STH) の継続投与で経過観察された。紅斑 (顔面, 上肢) 以外の症状は消退した。1984年11月紅斑に対して血漿交換療法を受けたが効果がなかった。1985年1月本人は気付いていなかったが, 甲状腺腫大 (とくに右甲状腺は弾性硬で, 皮膚ならびに深部組織と癒着) を認めたので精査したところ甲状腺癌が疑われたので, 同年6月甲状腺部分的摘出術と両側局所リンパ節郭清術を受けた (乳頭状腺癌とリンパ節転移)。さらに検査によりIgA欠損症が偶然発見された。

〔昭和61年1月30日受稿〕

A case of 21-year-old man with selective IgA deficiency, complicated with systemic lupus erythematosus and papillary adenocarcinoma of thyroid gland

Tadashi KANO, The First Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto

Takao NISHIMURA, Nishimura Clinic, Himeji, Hyogo

Yukihiko TOKUNAGA, Department of Surgery, National Himeji Hospital, Himeji, Hyogo

図1. 血清および唾液中のIgA欠損の証明. 患者血清(1)では正常血清(2)に認められるIgAが欠損し, 患者唾液(5)では正常母乳(4)に認められる分泌型IgAが欠損している. 遊離S成分(矢印)は(5)においても, (4)や別のIgA欠損症例の母乳(3)と同様に証明される. 対照として精製分泌型IgA(6)を用いた. なお, (1), (5)ともに抗原孔近くでそれぞれ隣りの沈降線のbendingがみられるので, IgAは完全欠損ではない. 中央の孔(星印)にはヒト分泌型IgAに対する抗体(L鎖により吸収)が入っている.

現症: 両側頬部, 両側上肢・手背などにやや隆起した落屑を伴う紅斑が認められるほか, 特記すべき所見はない.

主要検査成績(1985年9月): 血清中IgAと唾液中分泌型IgAの欠損(図1), リンパ球PHA反応性の減弱, B細胞数減少, ツ反応(±)などの免疫不全症を示す成績に加えて, 括弧内に正常値を示すとCH50 (30.0~40.0U/ml), C3 (59~120 mg/dl), C4 (12~39mg/dl)であるから補体値は減少し, 抗核抗体も陽性であり, 自己免疫反応が確認された. 残存する甲状腺により, 甲状腺機能はほぼ正常に維持されている. その他の検査には特別の異常を認めていない(表1).

病理組織像: 結節性病変を認めた右甲状腺下極と, 左甲状腺上極の摘出ならびに両側局所リンパ節の郭清が行なわれた. 右甲状腺の結節は乳頭状腺癌の組織像を呈し, リンパ節の一部に転移を認めた(図2). 左甲状腺には癌性変化を認めなかった. TNM分類ではT₁N₁M₀と分類された⁷⁾.

経過: 甲状腺癌の術後, mitomycin C, PSK

表1. 主要検査成績(1985年9月)

Urinalysis	n.p.	CH50 U/ml	20.3
Hb g/dl	14.2	C3 mg/dl	52
WBC $\times 10^3/\text{mm}^3$	6.7	C4 mg/dl	26
Plts $\times 10^4/\text{mm}^3$	18.6	ANA	x80(speckled)
T.P. g/dl	6.4	Anti-DNA	(-)
γ -glob. g/dl	0.91	ENA antibodies	(-)
IgG mg/dl	1056	T cells %	78
IgA mg/dl	< 1	B cells %	3
IgM mg/dl	60	PPD mm	5 x 6
SiGa	trace	PHA cpm (37700-62400)*	27780
S-component	(+)	TSH $\mu\text{U}/\text{ml}$ (< 8)*	4.7
BUN mg/dl	10	T3 % (25-35)*	37.3
Creatinine mg/dl	0.7	T4-RIA (4.5-13.0)	4.5
UA mg/dl	8.7		
T. Cholest. mg/dl	199		

(*) = normal values

図2. 甲状腺乳頭状腺癌の組織像. 矢印は石灰化球状体(psammoma)を示す(HE染色, $\times 160$).

の投与が行なわれた. SLEは少量のSTH(プレドニソロン15mg/日相当量)の投与で経過良好である. 放射線照射, 甲状腺ホルモンの投与は受けていない.

考 案

本例のIgA欠損症の成因として, その証明される前に投与されていたSTH(約5年)と抗腫瘍剤(2ヵ月)が一応問題となるであろう. しかし, STHが常に投与されるSLEにおいてIgA欠損症がみられることは日常的ではないし, この点で抗腫瘍薬についても同様である. 現在, 抗癲癇薬, 金剤, ペニシラミンでIgA欠損症を惹起しうることが知られているが, STH, 抗腫瘍薬についての報告はない. したがって, STH, 抗腫瘍薬がその成因の一端となりうるとしても主因ではないであろう. 今日迄の臨床観察から明らかにされている知見, つまり自己免疫疾患(SLE), 腫瘍(甲状腺

癌)との関連性のなかで、本例の免疫不全症(IgA欠損症)を促えたい。

さて、本例ではいくつかのまれな病態の重複が観察された。すなわち若年男性の甲状腺癌とSLEに加えてIgA欠損症を認めたことである。伊藤によると⁷⁾、甲状腺の乳頭状腺癌の男女比は1:7.2で、男性の好発年齢は30才台、さらにTNM分類でのT₁(一葉に一結節)N₁(同側局所リンパ節転移)M₀(遠隔転移なし)型はきわめてまれとされる。甲状腺癌とIgA欠損症の合併も知られていない¹⁾³⁾⁴⁾⁸⁾。一方、著者の一人(TK)によるとIgA欠損症59例中自己免疫疾患と随伴したもの19例(32.2%)で、うちSLEは4例であるが¹⁾²⁾、いずれも女性であった。深瀬らによるSLEの全国疫学調査⁹⁾によると、男女比は1:10.9であり男性SLEはまれである。以上のような本例にみたまれな病態の重複は単なる偶然の合併と考えるより、相互の因果関係を認める立場がより自然であろう。今日までの臨床観察をもとにして、この複雑な関係を考察し、本例のもつ意義を考えてみたい。

免疫不全症、悪性腫瘍、自己免疫疾患の3病態は免疫組織の系統的異常を背景にもち、これらは免疫異常症として一括し有機的一体のものとして把握されるべきであるという著者らの主張をここでも確認したい⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾。本例は具体的にこの関係を示している。免疫不全症では自己免疫疾患の発生が高率である。原発性免疫不全症の約14%に自己免疫疾患の合併がみられ¹²⁾、腎移植例(免疫抑制剤使用)にリウマチ因子が高率に陽性である¹³⁾。IgA欠損症でもSLEはじめ各種自己免疫疾患を合併し、各種自己抗体もしばしば陽性である¹⁾²⁾¹⁴⁾。逆に、SLE、慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患例のIgA欠損症の合併率は、本邦人供血者のIgA欠損症の頻度の約100倍である¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。IgA欠損症と自己免疫疾患(現象)の関係は、(1)分泌型IgA、IgA-dimer欠損による抗原の過剰吸収と処理能の低下、(2)分泌型IgA欠損によるウイルス、細菌感染による自己抗原の修飾、禁止クローンの発生、サプレッサーT細胞の異常、(3)抗IgA抗体、IgA特異的ヘルパーT細胞に対する自己抗体の出現、

(4)腸内細菌のエンドトキシンに対する免疫トレランスの破綻などが考えられる¹⁾。免疫不全症と悪性腫瘍の合併も有意とみて注目される。原発性免疫不全症¹⁷⁾、高令者、腎移植例¹⁸⁾に悪性腫瘍の発生率が高い。IgA欠損症に合併した悪性腫瘍の内訳は、胃癌、大腸癌、直腸癌、肝癌、肺癌、乳癌、腎癌、子宮癌、卵巣癌(+腔癌)、皮膚癌、悪性リンパ腫、 α 鎖病、悪性胸腺腫、多血症、神経系腫瘍などで、とくに分泌型IgAの産生組織(分泌系組織)からの発癌が目立つ⁸⁾。甲状腺癌とIgA欠損症の合併は本例が最初のものであろう。甲状腺癌と免疫不全症との関係では、20才以下での胸腺へのX線照射は甲状腺癌(とくに乳頭状腺癌)の発生を高めるといふ。その場合の一つの説明として免疫不全を考える立場がある¹⁹⁾。さらに自己免疫疾患と悪性腫瘍の密接な関係も指摘できる⁵⁾¹¹⁾。免疫トレランスの破綻や免疫不全を示す自己免疫疾患では悪性腫瘍をきたし易い。この過程には抗原、ウイルス感染、宿主の免疫能、治療内容などが関連してくる。単一の原因が宿主の免疫反応の差により、ある人には自己免疫疾患を、ある人には悪性腫瘍を来すことはありうることである。また腫瘍患者に自己免疫反応がみられることも知られている⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾。以上免疫不全症、悪性腫瘍、自己免疫疾患の3病態の関連性の背景に免疫系を制御する遺伝因子の異常が考慮されなければならない。

人の疾患には動物実験におけるごとく繰返しがない。個々の症例の臨床観察からしか得られない情報がきわめて大切であることを銘記したい。

結 語

全身性エリテマトーデス、甲状腺癌を合併したIgA単独欠損症の21才男性例について報告した。免疫不全症、悪性腫瘍、自己免疫疾患の3病態が免疫組織の系統的異常を背景にもつ免疫異常症として一括し、有機的一体のものとして把握する立場から本例を考察した。

文 献

- 1) 加納 正: IgA単独欠損症。岩波講座免疫科学第9巻, 山村雄一, 他編。初版, 岩波書店, 東京, 1984, p35.

- 2) 加納 正：免疫不全症候群，血液学，日比野 進監修，初版，丸善，東京，1985，p1376.
- 3) 早川 浩：原発性免疫不全症候群，日本臨床(1983年春季増刊号，本邦臨床統計集) 41：1219, 1983.
- 4) Luzi G, et al: A national registry for primary immunodeficiency syndromes in Italy: A report for the period 1972-1982. In "Primary Immunodeficiency Diseases" edited by Wedgwood RJ, et al, Alan R Liss, Inc, New York, 1983, p161.
- 5) 加納 正：免疫不全と自己免疫，臨床家のための免疫学，矢田純一 編，改訂版，中外医学社，東京，1982，p231.
- 6) 加納 正，他：免疫不全症と自己免疫・アレルギー，日臨誌 8：260, 1985.
- 7) 伊藤国彦，三村 孝：甲状腺癌，日本臨床(1983年春季増刊号，本邦臨床統計集) 41：1273, 1983.
- 8) 加納 正，他：IgA単独欠損症—原発性—，臨床免疫 14：23, 1982.
- 9) 深瀬政市，桜美武彦：SLE，日本臨床(1983年春季増刊号，本邦臨床統計集) 41：1159, 1983.
- 10) 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—，河合 忠，大国真彦 編，中外医学社，東京，1971，p267.
- 11) 加納 正：免疫不全症，自己免疫疾患と悪性腫瘍の合併，日本臨床(1984年春季増刊，臨床免疫handbook) 42：869, 1984.
- 12) 早川 浩：原発性免疫不全症候群と悪性腫瘍，膠原病・自己免疫疾患，新小児医学大系第19巻B，小林 登，他編，中山書店，東京，1981，p112.
- 13) Milgrom F: Allotransplantation and autoimmunity. Transplantation Proc 12: 557, 1980.
- 14) Funakoshi N, et al: Autoantibodies, including antibasement membrane antibody, in patients with selective IgA deficiency. Tohoku J Exp Med 145: 49, 1985.
- 15) 加納 正，内野治人：本邦人におけるIgA単独欠損症の頻度—京滋地区病院患者ならびに供血者を対象として—，日血会誌 45：929, 1982.
- 16) Kanoh T, et al: Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: Frequency and statistical analysis. Vox Sang 50: 81, 1986.
- 17) Spector BD, et al: Genetically determined immunodeficiency diseases (GDID) and malignancy: Report from the immunodeficiency-cancer-registry. Clin Immunol Immunopathol 11: 12, 1978.
- 18) Penn I: Tumor incidence in human allograft recipients. Transplantation Proc 11: 1047, 1979.
- 19) Duffy BJ Jr and Fitzgerald PJ: Cancer in the thyroid in children: A report of twenty-eight cases. J Clin Endocrinol Metab 10: 1296, 1950.