

選択的 IgM 欠損症の 1 症例

高の原中央病院内科

米田 諭, 鶴 蘭 卓 也, 山 根 佳 子
中 谷 敏 也, 岩 澤 秀, 西 村 公 男

奈良県立医科大学第三内科学教室

吉 川 正 英, 小 嶋 秀 之, 福 井 博

A CASE OF SELECTIVE IMMUNOGLOBULIN M DEFICIENCY

SATOSHI YONEDA, TAKUYA TSURUZONO, YOSHIKO YAMANE
TOSHIYA NAKATANI, SHU IWASAWA and KIMIO NISHIMURA

Department of Internal Medicine, Takanojima General Hospital

MASAHIDE YOSHIKAWA, HIDEYUKI KOJIMA and HIROSHI FUKUI

Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received June 13, 1997

Abstract: We report a case of selective IgM deficiency not associated with malignancies or autoimmune disorders. A 26-yr-old male was admitted because of acute bronchopneumonia. Cefmetazole was effective for the disease. He, however, seemed to have an impaired immunity against infections. Six and 3 months before this admission, he had been hospitalized with acute pleuritis. In addition, he had more histories of recurrent infections; 3 hospitalizations for pneumonia at 16, 20 and 21 years of age, twice for pyelonephritis at 17 and 27 years of age and once for acute sinusitis at 8 years of age. Laboratory findings revealed a very low level of serum IgM, 10 mg/dl, while serum IgG and IgA were within normal limits, 805 mg/dl and 239 mg/dl, respectively. Interestingly serum IgD was elevated as high as 102 mg/dl. On microfluorometric analysis of peripheral blood lymphocytes (PBLs), the number of B lymphocytes bearing pan-B markers such as CD 19, CD 20 and CD 21 was decreased, while that of CD 4⁺ or CD 8⁺ T cells and the CD 4/CD 8 ratio was normal. As for the number of B lymphocytes bearing surface immunoglobulin (sIg), the number of sIgM⁺ B lymphocytes was decreased. Responses of PBLs to both phytohemagglutinin and concanavalin A were normal, but those to pokeweed mitogen and staphylococcus aureus Cowan strain I seemed to be suppressed. In the present report, we also discuss the cases of primary selective IgM deficiency documented in the literature.

Index Terms

IgM deficiency, primary immunodeficiency

はじめに

原発性免疫不全症候群の中で, common variable immunodeficiency や選択的 IgA 欠損症の報告例は比較的多いに対し, 選択的 IgM 欠損症の報告例はきわめて少ない. 今回, 我々は, 繰り返す感染症を契機に発見された選択的 IgM 欠損症の 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者: 26 歳(1969 年生) 男性

主訴: 発熱 咳嗽

既往歴: 8 歳時に副鼻腔炎, 16, 20, 21 歳時には急性肺炎, また 17, 25 歳時に急性腎盂炎に罹患するなど頻回の感染症歴を有し, その都度抗生剤投与にて軽快している. 家族歴: 3 人兄弟の長男. 両親, 第 2 人は健康で特記すべきことなし.

現病歴: 1995 年 1 月および 4 月に発熱, 左側胸痛, 左胸水を認め, 胸膜炎の診断で入院となり, 抗生剤の投与で軽快している. 同年 7 月 26 日より, 発熱, 咳嗽, 喀痰を認め, 市販感冒薬を内服して症状は一時改善した. しかし, 7 月 28 日より再び 39°C の発熱が出現. 胸部 X 線撮

影を行ったところ, 右中肺野に浸潤影を認め, 気管支肺炎の診断にて入院となる.

入院時現症: 身長 172 cm, 体重 72 kg. 体温 38.1°C. 脈拍 96 回/分, 整. 呼吸数 17 回/分. 血圧 130/70 mmHg. 貧血, 黄疸は認めず. 心音は純. 右中肺野に湿性音を聴取する. 腹部は平坦・軟. 肝, 脾, 腎は触知せず. 表在リンパ節も触知せず. 下腿浮腫なし. 神経学的に異常なし.

入院時検査所見: 末梢血では白血球数 16500/ μ l(好中球 82%)と増加し, CRP 値及び血清蛋白 α 2-グロブリン分画も, それぞれ 20.1 mg/dl, 14.7% と上昇を認め, 急性炎症所見を呈していた. (Table 1)尿蛋白は陽性で, 総コレステロール値 86 mg/dl と低値を示したが, 腎機能・肝機能検査所見に異常は認めなかった. リウマチ因子, 抗核抗体は陰性であった. 血清免疫グロブリン値では, IgG が 805 mg/dl, IgA が 289 mg/dl とそれぞれ正常値を示したのに対し, IgM は 10 mg/dl と極めて低値を示した.

末梢血リンパ球のフローサイトメトリー解析(Table 2)では, CD 4 陽性, CD 8 陽性リンパ球数及びその比はいずれも正常で, T 細胞系の異常は指摘できなかったが, CD 19, CD 20, CD 21 などのいわゆる PanB 細胞の marker 陽性細胞数の著しい減少を認めた. いずれの免疫グロブリンクラス及び μ , λ の軽鎖を表出する B 細胞も存在したが, IgM 表出 B 細胞数は幾分少ない傾向にあった.

次に末梢血リンパ球の mitogen に対する幼若化反応

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		GOP	14	IU/L
sugar	(-)	GPT	22	IU/L
protein	(+)	CHE	420	IU/L
urobilinogen	(±)	ALP	145	IU/L
occult blood	(-)	LDH	208	IU/L
		γ GTP	11	IU/L
Peripheral blood		CPK	17	IU/L
RBC	485 $\times 10^4$ / μ l	T. Chol	86	mg/dl
Hb	14.2 g/dl	BUN	20	mg/dl
Hct	43.2 %	Cr	0.9	mg/dl
WBC	16500 / μ l	BS	98	mg/dl
baso	0 %	Na	142	mEq/L
eosino	2 %	K	4.2	mEq/L
neutro	82 %	Cl	105	mEq/L
lympho	9 %	Serological test		
mono	7 %	CRP	20.1	mg/dl
Plt	32.7 $\times 10^4$ / μ l	ASO	$\times 40$	
BSR	1h 25 mm	ANA	(-)	
Blood chemistry		RA	(-)	
T. P	6.4 g/d	CH50	38	mg/dl
Alb	55.2 %	HBsAg	(-)	
α_1 -gl	5.7 %	HCV-III	(-)	
α_2 -gl	14.7 %	TPHA	(-)	
β -gl	13.6 %	IgG	805	mg/dl
γ -gl	10.8 %	IgA	289	mg/dl
T. Bil	0.4 mg/dl	IgM	10	mg/dl
ZTT	2.2 U			

Table 2. Flow microfluorometry analysis of peripheral blood lymphocytes

CD3	88.2 (56.8-89.0%)	Sm-IgG	3 (1-3 %)
CD4	36.8 (30.5-53.7%)	Sm-IgA	1 (1-3 %)
CD8	32.8 (17.4-43.0%)	Sm-IgM	2 (3-12%)
CD4/CD8	1.1 (0.5- 2.3)	Sm-IgD	3 (1-10%)
CD19	0.3 (5.4-21.4%)	Sm- μ	3 (3-8 %)
CD20	1.4 (4.1-22.1%)	Sm- λ	1 (1-5 %)
CD21	0.2 (0.6-12.2%)		

Table 3. Lymphocyte proliferation induced by mitogens

Phytohemagglutinin	30302 (26000-53000) *
Concanavalin A	25602 (20000-48000) *
Staphylococcus aureus Cowan I	13434
Pokeweed mitogen	12845
Non-stimulated	343

* Values represent response of peripheral blood lymphocytes from healthy subjects.

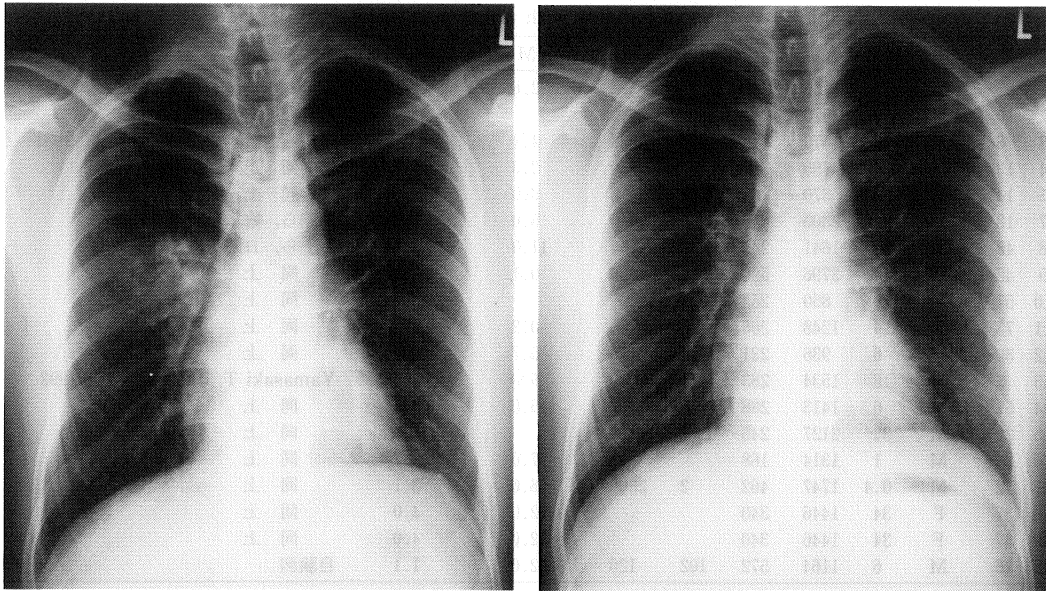


Fig. 1. Chest radiographs obtained on admission (left) and on the 7th hospital day (right).

Table 4. Serum immunoglobulin values

		1990.4.4	1990.11.8	1993.5.21	1995.7.28
IgG	680-1620 mg/dl	730	790	840	805
IgA	84-438 mg/dl	454	469	457	289
IgM	57-288 mg/dl	17	15	19	10
IgD	<9 mg/dl		88		102
IgE	<250 IU/ml		120		
CH50	30-50 U/ml	45			38

(Table 3)では、主にT cell-mitogenと考えられる phytohemagglutinin(PHA)及び Concanavalin A(Con A)に対しては十分な反応が認められた。一方, pokeweed mitogen(PWM)や主に B cell-mitogenである Staphylococcus aureus Cowan 1 (SAC)に対する反応はほぼ同程度で、PHA、Con A 刺激時ほどの幼若化反応は認められなかった。

入院後経過：入院後セフメタゾールナトリウム(CMZ) 4 g/day を投与したところ、右中肺野を中心とする気管支肺炎像(Fig. 1左)は、発熱、咳嗽の消失と共にすみやかに改善し、白血球数の正常化、CRPの陰性化をみた。入院第7日目には胸部レントゲン上異常陰影も消失した(Fig.1右)。反復する感染症の既往を有することから免疫不全の存在が疑われ、今回の入院時に、血清IgM値がきわめて低値であったため、過去の入院時記録の検索および保存血清の再検査をおこなったところ、1990年より血清IgM値は選択的に低値であることが判明し(Table 4)選択的IgM欠損症と診断した。

考 察

選択的IgM欠損症の診断基準については、血清IgM値が20 mg/dl以下とするもの、同年齢の平均値の-2SD以下とするもの、正常値の10%以下とするものなど種々のものがあり一定していないのが現状である¹⁻³⁾。しかし、本例においては、血清IgM値は5~20 mg/dlときわめて低値を呈してしており、いずれの診断基準にも合致し、また他のクラスの免疫グロブリン値に減少はみられないことから選択的IgM欠損症と診断することに問題はないと思われる。反復感染症が選択的IgM欠損症の発見の契機となることが最も多いが、無症状で偶然発見されることもある。その発生頻度は、common variable immunodeficiencyや選択的IgA欠損症に比べてきわめて少なく、community health studyの0.03%と考えられている³⁻⁷⁾。加えて、これまでの報告例の多くはSLEや橋本病などの自己免疫性疾患、リンパ腫などの悪性疾患、クローン病などの基礎疾患を有しており⁶⁻⁸⁾、本例の

Table 5. Profiles of patients with primary selective IgM deficiency

	Age	Sex	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE	SmIgM(%)	CD4/CD8	
1	85	M	17	1165	289			2.6		Endo M ら, Tokai Exp Clin Med 1981
2	10	M	9	920	281					飯倉ら, 臨床免疫, 1974
3	6	M	16	1670	116	25	333	4.1		平尾ら, 日本小児科学会雑誌, 1981
4	13弟	M	6	790	200	63	550	2.3		同上
5	14兄	M	6	370	192	42	6	3.0		同上
7	13	M	21	2300	618			5.0	1.2	三浦ら, 臨床小児科学, 1986
8	48	M	10	1641	243	2	154	11.0	0.24	井上ら, 日臨免疫会誌, 1988
9	42	M	10	3796	590	10	1300	0.1	0.41	同上
10	51	M	8	850	253					同上
11	73	F	14	1248	206	0	30	0.2	0.53	同上
12	30	M	6	936	221	4	175	5.7	0.42	同上
13	5	M	18	1534	283	1	2000	6.0	2.3	Yamasaki T, Internal Med., 1992
14	57	M	6	1413	288	0	59	15.0	3.5	同上
15	22	M	32	2127	245	2	394		4.0	同上
16	34	M	1	1314	168			7.0	2.2	同上
17	52	M	0.4	1747	462	2	2000	6.0	3.1	同上
18	37	F	34	1446	340			12.0	4.0	同上
19	37	F	34	1446	340			12.0	4.0	同上
19	26	M	6	1164	572	102	120	2.0	1.1	自験例

ごとく他に明らかな併存疾患の見当たらないいわゆる原発性選択的 IgM 欠損症の報告は、われわれの検索した範囲内では自験例も含め 19 例にすぎず、きわめて稀といえる。

Table 5 に、その 19 例の概要を示す^{1,2,7,9,10}。発見時の年齢は 6 歳から 85 歳と幅広く分布し、性別では男性：女性性は 17：2 と男性の頻度が高く、兄弟例の報告もあった。当然ながら、血清 IgM 値は低値を示し、多くは 20 mg/dl 以下であった。血清 IgG, IgA 値は正常値を示す症例がほとんどであった。興味深いことに、血清 IgD 値が 20 mg/dl 以上の高値を示す症例が 4 例あり、とりわけ本例は 102 mg/dl と著しく高かった。この高 IgD 血症は、IgM 抗体産生不全の代償と考えられている²。ところで、細胞表面に IgM を表出している B 細胞の比率及び CD 4/CD 8 比率には一定の傾向を認めなかった。

選択的 IgM 欠損症の病因に関しては、大別して B 細胞自体の分化成熟障害説と T 細胞機能不全説の 2 つがある。前者は、pre-B 細胞から immature-B 細胞、あるいは immature-B 細胞から mature-B 細胞への分化成熟過程の何処かに障害があるとする説で^{1,3,6,8,10}、後者は、IgM 分泌に関与する T 細胞機能、すなわち、helper T 細胞の機能障害、あるいは suppressor T 細胞の機能亢進など T 細胞に異常があるとする説である^{4,7,11}。ちなみに選択的 IgA 欠損症でも、その病因として B 細胞の内的異常、IgA 特異的 helper T 細胞機能低下、IgA 特異的 suppressor T 細胞の機能亢進などが推定されており、選択的 IgM 欠損症についても同様の機序が考えられる。B

細胞異常あるいは T 細胞機能異常のいずれが主病因であるのか推定するには、患者末梢血中の B 細胞または T 細胞と健常人の T 細胞または B 細胞との混合培養上清中の免疫グロブリン値を測定する functional assay が有用な手段であり、実際、本法により病因推定のなされている報告症例もある^{12,13}。しかし、詳細な病因確定には至ることは困難である。

最近、選択的 IgM 欠損症を合併することの多い小児疾患である Bloom 症候群においては、分泌型 μ -C コード領域に変異異常がなく、膜型 μ RNA transcript も十分観察できるにもかかわらず、分泌型 μ RNA transcript はほとんど観察されないことが報告されている¹⁴⁻¹⁶。本症候群における IgM 欠損の成因としては、RNA processing の異常あるいは、分泌型 μ C-terminal の 5' 端上流の DNA 損傷の修復異常が考えられ興味深い。

結 語

今回、われわれは、繰り返す感染症を契機に発見された選択的 IgM 欠損症の 1 例を経験したので報告した。

なお、本例は第 151 回日本内科学会近畿地方会(1996 年 12 月、京都)にて発表した。

文 献

- 1) 三浦純一, 安保 亘, 木村健修, 藤林伸助, 土山 晃, 十川英明, 大柳和彦: 選択的 IgM 欠損症の 1 例とその免疫学的解析. 臨床小児医学. 34: 299-304,

- 1986.
- 2) 平尾敬男, 瀬戸嗣郎, 中野 裕, 寺村文男: 選択的IgM欠損症の3例. 日児誌. 85: 17-22, 1981.
 - 3) 田中敬雄, 笠原正登, 宮脇尚志, 八幡兼成, 橋本英隆, 菅原 照, 上田 恵, 松尾孝彦, 桑原 隆: 日腎会誌. 38: 185-190, 1986.
 - 4) Matsusita, S., Inoue, T. and Okubo, H.: A case of selective IgM deficiency: Isotype-specific suppressor T lymphocyte. Jpn. Med. 23: 149-151, 1984.
 - 5) Endo, M., Kaneshige, H., Tomino, Y., Nomoto, Y., Sakai, H. and Arimori, S.: Selective IgM deficiency: A case study. Tokai Exp. Clin. Med. 6: 327-331, 1981.
 - 6) Kimura, S., Tanigawa, M., Nakahashi, Y., Inoue, M., Yamamura, Y., Kato, H., Sugino, S. and Kondo, M.: Selective IgM deficiency in a patient with Hashimoto's Disease. Internal Medicine 32: 302-307, 1993.
 - 7) 井上孝利, 石橋大海, 工藤二郎, 白浜正文, 仁保喜之, 大久保英雄: 選択的IgM欠損症10例における細胞レベルの病態解析. 日本臨床免疫学会誌 11: 236-243, 1988.
 - 8) 森田雅範, 西原利治, 中沢慶彦, 宮尾昌宏, 岡崎和一, 大西三郎, 山本泰朗, 山本泰猛, 伊藤憲一: 選択的IgM欠損を伴ったCrohn病の1症例. 日消誌. 81: 1070-1075, 1984.
 - 9) 飯倉洋治, 堀 誠: Selective IgM Deficiency. 臨床免疫. 6: 539-547, 1974.
 - 10) Yamasaki, T.: Selective IgM deficiency: Functional assessment of peripheral blood lymphocyte in vitro. Internal Medicine 31: 866-870, 1992.
 - 11) Inoue, T., Okumura, Y., Shirahama, M., Ishibashi, H., Kashiwagi, S. and Okubo, H.: Selective partial IgM deficiency: Functional assessment of T and B lymphocytes in vitro. J. Clin. Immunol. 16: 130-135, 1986.
 - 12) Ohno, T., Inaba, M., Kuribayashi, K., Masuda, K., Kanou, T. and Uchino, H.: Selective IgM deficiency in adults: phenotypically and functionally altered peripheral blood lymphocytes. Clin. Exp. Immunol. 68: 630-637, 1987.
 - 13) Mayumi, M., Yamaoka, K., Tsutsui, T., Mizue, H., Doi, A., Matsuyama, M., Ito, S., Siomiya, K. and Mikawa, H.: Selective immunoglobulin M deficiency associated with disseminated molluscum contagiosum. Eur. J. Pediatr. 145: 99-103, 1986.
 - 14) Kondo, N., Motoyoshi, F., Mori, S., Kuwabara, N., Orii, T. and German, J.: Long-term study of the immunodeficiency of Bloom's syndrome. Acta. Paediatr. 81: 86-90, 1992.
 - 15) Kondo, N., Ozawa, T., Katoh, Y., Motoyoshi, F., Kasahara, K., Kameyama, T. and Orii, T.: Reduced secreted μ mRNA synthesis in selective IgM deficiency of Bloom's syndrome. Clin. Exp. Immunol. 88: 35-40, 1992.
 - 16) Ozawa, T., Kondo, N., Motoyoshi, F., Kato, Y. and Orii, T.: Preferential damage to IgM production by ultraviolet B in the cells of patients with Bloom's syndrome. Scand. J. Immunol. 38: 225-232, 1993.