

●症 例

気管支喘息を合併した高 IgM 症候群の 1 例

張 仁美 清水 崇 小泉 健 木村 夕香
手塚 貴文 伊藤 和彦 塚田 弘樹

要旨：高 IgM 症候群は、血清中の IgM が高値または正常値を示す一方で IgG や IgA は低下し易感染状態となる原発性免疫不全症であり、遺伝子異常によって起こる比較的まれな疾患である。我々は、幼少時より細菌感染症を繰り返す 29 歳女性の高 IgM 症候群の 1 例を経験した。血液検査で IgG が 640 mg/dl (正常値：825～1,852 mg/dl)、IgA 47 mg/dl (正常値：91～385 mg/dl)、IgM 420 mg/dl (正常値：11～185 mg/dl) であり、かつ血液中の B 細胞数が正常であったことから、高 IgM 症候群と診断した。また患者は 15 歳時に気管支喘息と診断され、以後喘息発作を繰り返していた。高 IgM 症候群について、および低 IgA 血症と気管支喘息との関連について文献的考察を加え報告する。

キーワード：高 IgM 症候群, 原発性免疫不全症候群, 気管支喘息, IgA, 気管支拡張症

Hyper-IgM syndrome, Primary immunodeficiency, Bronchial asthma, IgA, Bronchiectasis

緒 言

高 IgM 症候群は、免疫グロブリン遺伝子のクラススイッチの異常によって B 細胞の IgG, IgA 産生能が低下し免疫不全をきたす原発性の疾患である。免疫グロブリンの IgM から IgG, IgA へのクラススイッチが障害され、血液中の免疫グロブリンが低値となり易感染状態となる。今回我々は、気管支喘息を合併した高 IgM 症候群を経験した。高 IgM 症候群について、また低 IgA 血症と気管支喘息との関連について文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：29 歳，女性。

主訴：発熱，呼吸困難。

既往歴：2 歳，免疫グロブリン製剤投与時にアナフィラキシーショック。21 歳，妊娠時に抗リン脂質抗体陽性を指摘された。アレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎の既往なし。鼻茸を指摘されたことなし。

家族歴：両親，兄弟に免疫不全なし。長女が幼少時に原発性免疫不全症候群と診断されている。家族内に気管

支喘息なし。

喫煙歴：なし。

動物飼育歴：なし。

職歴：主婦。

現病歴：1 歳時に肺炎，敗血症に罹患し，2 歳時に原発性免疫不全症候群と診断された。また幼少児から中耳炎，副鼻腔炎，扁桃腺炎に繰り返し罹患し，小学生のころに慢性副鼻腔炎と診断された。15 歳時より気管支喘息発作が出現するようになり，テオフィリン (theophylline) 製剤の定期内服が開始された。19 歳時より吸入ステロイド，ロイコトリエン受容体拮抗薬も併用していたが年に数回は発作が起こり，その都度β2 刺激薬の吸入，ステロイドの点滴もしくは内服で改善していた。22 歳時に転居のため新潟市民病院を紹介受診，その後も小児期同様に感染症に罹患しやすく年に 5 回程度は急性気管支炎や急性肺炎と診断され加療を受けている。23 歳時の胸部 CT で気管支拡張像が認められ，また持続的な上気道，下気道感染も認められたことから副鼻腔気管支症候群と診断され，マクロライド少量持続投与が開始された。最終的な使用薬剤は，ブデソニド/ホルモテロール (budesonide/formoterol) 吸入薬 [シムビコート® (Symbicort®)] 8 吸入，プラナルカスト (pranlukast) 450 mg，テオフィリン 300 mg，クラリスロマイシン (clarithromycin) 100 mg とステップ 4 の治療であり，発作は月に数回であったことから重症持続型の気管支喘息であった。今回，入院の 6 日前より発熱，膿性痰が出現し 2 日前から呼吸困難も出現。胸部 X 線写真で左肺に浸潤影

連絡先：清水 崇

〒950-1197 新潟市中央区撞木 463-7

新潟市民病院呼吸器内科

(E-mail: m94a058e2006@yahoo.co.jp)

(Received 14 Mar 2012/Accepted 7 Sep 2012)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	14,700/ μ l	TP	6.7 g/dl	CRP	3.31 mg/dl
Neu	88.8%	Alb	64.0%	IgG	640 mg/dl (825-1,852)
Lym	6.6%	γ	13.5%	IgA	47 mg/dl (91-385)
Mon	2.8%	AST	10 IU/L	IgM	420 mg/dl (11-185)
Eos	1.4%	ALT	5 IU/L	IgE	66 IU/ml (0-173)
Bas	0.4%	LDH	129 IU/L	C3	82 mg/dl (77-146)
RBC	479×10^4 / μ l	ALP	182 IU/L	C4	14 mg/dl (13-34)
Hb	13.1 g/dl	BUN	9.7 mg/dl	ANA	$\times 40$
Ht	40.5%	Cr	0.5 mg/dl	β -D-Glucan	<1.2 pg/ml
Plt	10.0×10^4 / μ l	Na	136 mEq/L	Sputum culture	
Lymphocyte population		K	4 mEq/L	<i>S. pneumoniae</i>	3+
T cell	76.3% (66-89)	Cl	101 mEq/L	Urinary antigen	
B cell	15.9% (4-13)	CK	6 mg/dl	<i>S. pneumoniae</i>	+
CD4/8	0.48 (0.40-2.30)				



Fig. 1 Chest X-ray on admission showed consolidation in the left lower lung field.



Fig. 2 Computed tomography on admission showed bronchiectasis predominantly in the right upper lobe, consolidation in the left upper lobe, and lobar atelectasis of the left lower lobe.

を認め、肺炎の加療目的に入院した。

身体所見：身長 156 cm，体重 69 kg，血圧 134/72 mmHg，呼吸数 32 回/min，脈拍 120 回/min・整，体温 38.2°C，SpO₂ 97%（室内気），心雑音なし，両側全肺野に wheeze 聴取，腹部平坦・軟，肝・脾触知しない，下腿浮腫なし，リンパ節腫脹なし，ばち指なし。

検査所見（Table 1）：入院時の血液検査では好中球数の増加が認められ，CRP も上昇していた。血液中リンパ球数は正常であり，T 細胞，B 細胞数もほぼ正常であった。血清蛋白の γ グロブリン分画は正常範囲内であったが，IgG，IgA 値は低下し，IgM 値は上昇していた。喀痰培養では肺炎球菌が検出され，尿中肺炎球菌抗原も陽性であった。

画像所見：入院時の胸部 X 線写真（Fig. 1）では，左下肺野に浸潤影を認めた。入院時の胸部 CT（Fig. 2）では右上葉優位に気管支拡張像を認め，左下葉は無気肺

となっていた。また左上葉に浸潤影を認めた。

経過：検査，画像所見より肺炎球菌による急性肺炎と診断，A-DROP は 0 であったが呼吸がかなり促迫していたことから入院加療とし，メロペネム（meropenem）の点滴静注を開始した。また両側全肺野に wheeze を聴取したことから気管支喘息発作を併発していると考え， β 2 刺激薬の吸入を開始した。これらの治療により発熱や痰などの自覚症状や炎症所見は速やかに改善，その後も wheeze はしばらく聴取されたが数日後には改善し，

第 6 病日に退院した。過去の検査結果を振り返ると、当院受診時からの 7 年間で血清中の IgG が 430~640 mg/dl, IgA が 43~63 mg/dl と常に低値であった。一方で IgM は 280~420 mg/dl と比較的高値であり、幼少時より感染症を繰り返していること、および血液中の B 細胞数が正常であることから、本症を高 IgM 症候群と診断した。肺炎球菌ワクチンの接種を行い、現在外来に定期通院中である。

考 察

高 IgM 症候群は、血清中の IgG, IgA, IgE が低下する一方で IgM は高値または正常値を示す原発性免疫不全症候群であり、免疫グロブリン遺伝子のクラススイッチの異常によって B 細胞の IgG, IgA, IgE 産生能が低下する、比較的にまれな疾患である¹⁾。必ずしも「高 IgM 血症ではないことから「クラススイッチ異常症」という診断名に変更しようとする動きもある。高 IgM 症候群の基本病態は抗体産生不全による易感染性である。これは、親和性が高く中和抗体やオプソニン抗体の多くが属する IgG や、局所免疫に重要な IgA が十分に産生されないと、IgM が正常ないし高値であっても生体の感染防御がうまく機能できないためと考えられている²⁾。そのため化膿菌感染の重症化がみられ、上気道、下気道感染、中耳炎、化膿性リンパ節炎、敗血症などに反復罹患する³⁾。本症例でも幼少時より中耳炎や副鼻腔炎を繰り返し、慢性的な下気道感染症から気管支拡張もきたしており、免疫不全によるものと考えられた。

高 IgM 症候群はその多くに遺伝子異常が見つかっており、原因遺伝子により 1~5 型に分類されている。最初に発見された 1 型 (hyper-IgM syndrome type 1 : HIGM1) は、活性化 T 細胞上に発現する CD40 リガンド異常症である。そのほか同定された原因遺伝子には、HIGM2 の AID (activation induced cytidine deaminase) 遺伝子や、HIGM3 の CD40 遺伝子、HIGM5 の UNG (uracil-DNA glycosylase) 遺伝子などがある⁴⁾。HIGM1 および HIGM3 は CD40 リガンドおよび CD40 遺伝子の異常であるため、B 細胞のみならず T 細胞の機能不全も伴い、真菌、サイトメガロウイルス、結核などの感染もみられる⁵⁾⁶⁾。そのため 25 歳での生存率は約 20%⁷⁾と予後不良の疾患群であり造血幹細胞移植の対象となるが、HIGM2, HIGM4, HIGM5 では比較的予後は良好である。遺伝形式については、HIGM1 は伴性劣性遺伝であり⁸⁾⁹⁾、患者はほとんどが男性である。HIGM2~5 については通常は常染色体劣性遺伝であるが、AID 遺伝子変異をもつ HIGM2 の一部にその dominant negative 効果により常染色体優性遺伝形式をとるものがあることが金子と近藤¹⁰⁾によって報告された。本症例では同意が得られず遺伝子的な検査は

行っていないが、女性であること、患者の長女も原発性免疫不全症候群と診断されていることから、常染色体優性遺伝形式をとる何らかの遺伝子異常が疾患に関与していることが示唆され、金子と近藤の報告する HIGM2 である可能性もある。

また本症例は、以前より気管支喘息としての加療も受けていた。感染改善後に外来で行った呼吸機能検査では明らかな閉塞性障害を認めず、気管支拡張薬での可逆性も認められなかった。しかしながら以前からの診療経過で、明らかに気道感染と関連のない喘鳴発作も繰り返し出現しており、 β_2 刺激薬吸入のみで一時的な改善が常に得られていることから、臨床的に本症例には気管支喘息の合併があると考えられた。今回のような発作の直接的な誘因は気道感染とも推察されるが、気管支喘息の発症については血清中の IgA 値が低いことが関連している可能性がある。Pasquier ら¹¹⁾は血清中 IgA の生理的な役割としての抗炎症作用について述べている。マクロファージや樹状細胞、Kupffer 細胞といった骨髄球系の細胞表面には IgA の Fc 部位と結合する受容体 (Fc α RI) が発現しているが、彼らによれば Fc α RI は免疫受容体チロシン活性化モチーフ (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) を有しており、受容体からの刺激により抑制性の蛋白である Src 相同 2 (SH2) ドメイン含有ホスファターゼ (SH2 domain-containing phosphatase : SHP-1) が動員される。つまり血中において単量体の IgA が Fc α RI に結合することにより、SHP-1 を介した抑制性のシグナル伝達が起こるとしており、IgA による受容体刺激が自己免疫性疾患などの炎症性疾患に抑制的に働く可能性について述べている¹²⁾。Jacob ら¹³⁾の報告によれば、IgA 単独欠損症の患者群ではアトピー性皮膚炎や気管支喘息といったアレルギー疾患の合併率が 48%、慢性甲状腺炎や SLE などの自己免疫性疾患が 19% と高く、本症例でも上記のような機序により難治性の気管支喘息の病態がもたらされている可能性も考えられる。健常者群に比べ、気管支喘息患者群において血清中の IgA 値が有意に低かったとする報告もあり¹⁴⁾、IgA 低値が喘息の悪化因子になっていることも示唆された。また本症例では IgG や IgA は低値であったが、IgE は 66 IU/ml と正常範囲内であった。ハウスダスト、ダニ、カンジダ、アスペルギルスなどの IgE (RAST) は class 0 ではあったが、総 IgE が低値とならなかったのは本症例が IgE を産生するような何らかのアトピー素因を有しているためである可能性があり、気管支喘息がアトピー型である可能性も考えられた。

慢性気道感染症はしばしば遭遇する疾患だが、難治性のものや若年時より気管支拡張をきたす症例の場合、免疫不全症候群が基礎疾患として存在する可能性を念頭に

置く必要がある。また本症例では免疫不全症と気管支喘息とが合併していたが、それらはいずれも免疫異常症としてとらえることもでき、両者の関連性についての考察は今後の研究、治療の一助となると思われ報告した。

引用文献

- 1) 今井耕輔. 高IgM症候群とゲノム. *ゲノム医* 2003; 3: 299-304.
- 2) 浅島信子, 藤本 学, 神人正寿, 他. 特異な皮膚症状にて発見された高IgM症候群女児の1例. *Jpn J Clin Immunol* 2004; 27: 350-5.
- 3) 野々山恵章. 高IgM症候群. *Jpn J Clin Immunol* 2002; 25: 123-5.
- 4) 今井耕輔, 黒崎知博, 野々山恵章. B細胞の終末分化とその障害による原発性免疫不全症. *実験医* 2006; 24 (10): 1515-24.
- 5) 野々山恵章. 高IgM症候群 (CD40L). *医のあゆみ* 1997; 182: 713-6.
- 6) Aruffo A, Farrington M, Hollenbaugh D, et al. The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *Cell* 1993; 72: 291-300.
- 7) Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 47-54.
- 8) Allen RC, Armitage RJ, Conley ME, et al. CD40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. *Science* 1993; 259: 990-3.
- 9) DiSanto JP, Bonnefoy JY, Gauchat JF, et al. CD40 ligand mutations in X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 1993; 361: 541-3.
- 10) 金子英雄, 近藤直実. Dominant negative AID 遺伝子変異により常染色体優性遺伝形式をとる高IgM症候群. *臨免疫* 2004; 42: 30-5.
- 11) Pasquier B, Launay P, Kanamaru Y, et al. Identification of Fc α RI as an inhibitory receptor that controls inflammation: dual role of FcR γ ITAM. *Immunity* 2005; 22: 31-42.
- 12) Monteiro RC. The role of IgA and IgA Fc receptors as anti-inflammatory agents. *J Clin Immunol* 2010; 30: 61-4.
- 13) Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, et al. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol* 2008; 28: 56-61.
- 14) Balzar S, Strand M, Nakano T, et al. Subtle immunodeficiency in severe asthma: IgA and IgG2 correlate with lung function and symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 140: 96-102.

Abstract

A case of hyper-IgM syndrome associated with bronchial asthma

Hiromi Cho, Takashi Shimizu, Takeshi Koizumi, Yuka Kimura,
Takafumi Tetsuka, Kazuhiko Ito and Hiroki Tsukada

Department of Respiratory Medicine, Niigata City General Hospital

The hyper-IgM syndrome is a rare primary immunodeficiency disorder caused by genetic mutations. It is characterized by recurrent infections with decreased IgG and IgA levels, but normal or elevated IgM levels in the serum. We describe the case of a 29-year-old female with a history of recurrent bacterial infections since childhood. Laboratory findings showed abnormal serum immunoglobulins, IgG 640 mg/dl (reference range: 825-1,852 mg/dl); IgA 47 mg/dl (reference range: 91-385 mg/dl); and IgM 420 mg/dl (reference range: 11-185 mg/dl). But blood B-cell count was normal. These findings were compatible with the diagnosis of hyper-IgM syndrome. Additionally, bronchial asthma was diagnosed at the age of 15 year; thereafter asthmatic attacks occurred frequently. We describe the characterization of hyper-IgM syndrome and the association between low levels of serum IgA and bronchial asthma.