

胃癌, 十二指腸の Reactive Lymphoid Hyperplasia を 伴った IgA 欠損症の 1 例

* 広島大学医学部第2外科

** 広島大学医学部第1病理

*** 広島大学医学部第2内科

中川 研一* 西亀 正之* 藤井 俊宏*
黒田 義則* 奥道 恒夫* 江崎 治夫*
井藤 久雄** 高石 雅敏*** 山木戸道郎***

A CASE OF SELECTIVE IgA DEFICIENCY ASSOCIATED WITH GASTRIC CANCER AND REACTIVE LYMPHOID HYPERPLASIA OF THE DUODENUM

Kenichi NAKAGAWA*, Masayuki NISHIKI*, Toshihiro FUJII*, Yoshinori KURODA*,
Tsuneo OKUMICHI*, Haruo EZAKI*, Hisao ITOH**,
Masatshi TAKAISHI*** and Michio YAMAKIDO***

*2nd Department of Surgery, **1st Department of Pathology, ***2nd Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Hiroshima University

索引用語: IgA 欠損症, 胃癌, 反応性リンパ組織増生 (Reactive Lymphoid Hyperplasia)

はじめに

IgA 単独欠損症は, 近年免疫学的検査の普及により報告例が増加してきている. しかし本邦での厚生省特定疾患「免疫不全症候群」調査研究班¹⁾の報告では, 40症例を数えるにすぎず, また発生頻度は本邦においては2,000~3,000²⁾に1例で, 欧米の500~1,000人³⁾に1例に比較し少ない. これら IgA 単独欠損症は主に気道, 消化管における感染症を契機として小児科領域で発見されることが多い. しかし成人においては自己免疫疾患, 悪性疾患などを合併し発見されることがある. これら成人の IgA 単独欠損症は先天性のものや, 特発性のものが含まれ, 両者の鑑別は困難なことがしばしばある. われわれは今回胃癌の診断で手術を施行した患者に dysagammaglobulinemia (IgA 単独欠損症) と十二指腸に reactive lymphoid hyperplasia の合併した症例を経験したので報告する.

症例: 56歳, 男性, 公務員

家族歴: 長男が易発熱性体質である以外, 特に異常なし.

既往歴: 23歳でマラリア, 55歳で糖尿病.

現病歴: 疲労時に発熱をきたすことがあった. 昭和54年9月, 胃集検で胃の異常陰影を指摘され, 当科に入院した.

入院時所見: 栄養状態は良好. 体温36.7°C, 脈拍70/min, 血圧130/90mmHg. 理学的所見で, 胸部および腹部に異常を認めなかった.

一般検査所見: 蛋白分画でアルブミン69.6%, α_1 -グロブリン3.7%, α_2 -グロブリン10.4%, β -グロブリン9.5%, γ -グロブリン6.8%とアルブミンが高く, α_1 -グロブリンおよび γ -グロブリンは低下, CEA は3.3ng/dl と軽度上昇, 糖負荷試験では中等度の糖尿病型を示していた(表1).

胃腸透視所見: 胃体部大弯側を中心に, 陰影欠損を認めた(写真1).

上記所見より Borrmann II型の胃癌の診断で10月9日手術を行った.

手術所見: 腹水は無く, 胃以外の他臓器に異常所見を認めず. 腫瘍は術前胃X線所見と同じく, 胃体部大弯側

表1 Laboratory Findings Before Operation

Peripheral Blood		Serum		α-Fet. Prot.	
Hb	14.9 (g/dl)	Na	141 mEq/L	C.E.A.	3.3mg/dl
RBC	483 (×10 ⁴)	K	3.8 mEq/L	Cooms T.	(-)
Ht	42.7 (%)	Cl	102 mEq/L	HBs Ab.	negative
Plat	19.3 (×10 ⁴)	Ca	4.5 mEq/L	IgG	366mg/dl
WBC	5800 (/mm ³)	Sugar	113 mg/dl	IgA	0mg/dl
Eosino	2	Liver F.T.		IgM	46mg/dl
Baso	0	TTT	1 U	O-G.T.T.	
Stab	13	ZTT	2 U	fast	113mg/dl
Seg	46	T. Bil.	0.5mg/dl	30'	157mg/dl
Lymph	30	GOT	17 U/L	60'	202mg/dl
Mono	9	GPT	20 U/L	120'	142mg/dl
Coagulation Test		LDH	244 U/L	Blood Type	O
Bleed T.	2'00"	Ch. Est.	4730 U/L	Rh	(+)
Proth. T.	10,7"	Al. Phos.	99 U/L	Renal F. T.	
(control 10,7")		LAP	36 U/L	S-Creatinine	1.4mg/dl
PTT	58,2"	γ-GTP	35 U/L	S-Urea N.	15 mg/dl
Urine		Total Prot.	6.0g/dl	P.S.P. Test	
Protein	trace	Alb.	69.6 %	15'	45 %
Sugar	(-)	α-Globulin	3.7 %	30'	20 %
Urobilinogen	N(+)	α-Globulin	10.4 %	60'	15 %
Sediment	N.P.	β-Globulin	9.5 %	120'	10 %
Stool		γ-Globulin	6.8 %		
Occult Bl.	(-)	A/G	2.16		
Para. E.	(-)				

写真1 術前胃透視

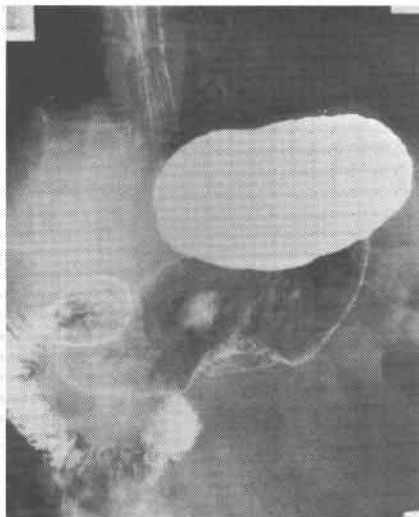
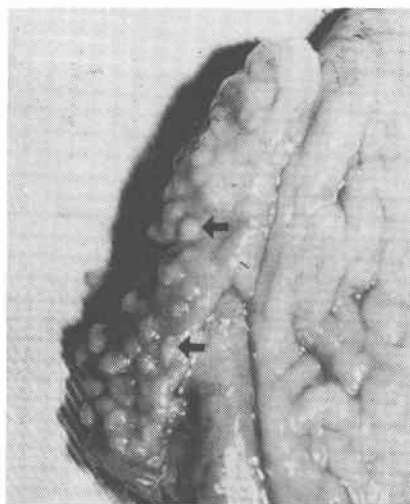


写真2 切除胃十二指腸断端の隆起性病変部：
←印部

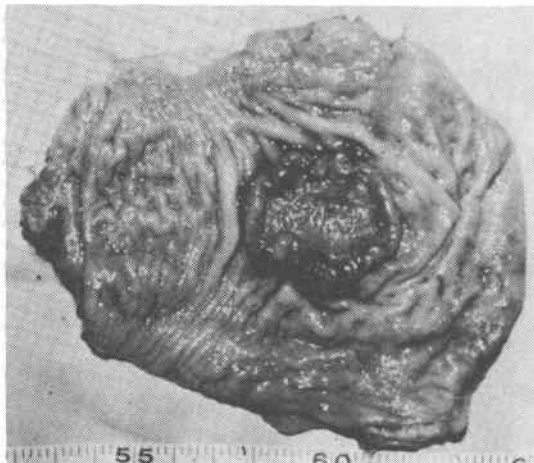


にあり、径約4cm (P₆S₂H₀N₁)で、Billroth I法で胃切除術を行うこととした。十二指腸を幽門輪より1cm 肝門側で切離した。十二指腸断端の粘膜に粟粒大の隆起性病変を無数に認めたため(写真2 矢印部)、内部を検索したところ可視範囲は全て同様の所見であった。上記所

見から予定術式を変更し、Billroth II法で胃空腸吻合を行った。胃空腸吻合部の空腸には隆起性病変は認めなかった。

摘出標本：写真3 (小弯側切開)のごとく胃体部の大弯側に潰瘍を有する4×3.5cm 大の Borrmann II型の腫

写真3 切除胃



場で，十二指腸には2mm大の白色隆起性病変が認められる。胃腫瘍部の組織像は，分化型腺癌であった（写真4 (a)）。十二指腸の隆起性病変は，粘膜固有層内に胚中心の出現を伴うリンパ濾胞の増生が認められ reactive lymphoid hyperplasia (RLH と以下略) の像を示している（写真4 (b)）。

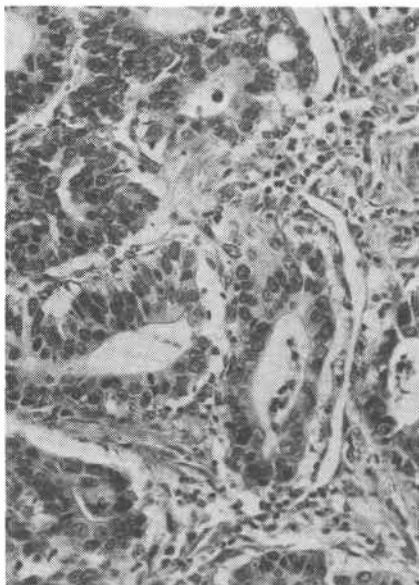
術後経過は良好で，術後4日目より経口食を開始，6日目より抗生剤の投与を中止した。しかし抗生剤中止と

共に38°C~39°Cの発熱をきたし，白血球数も最高25,600/mm³と増加した。尿路系，呼吸器系，消化器系の感染を思わせる所見は無く，術前の免疫グロブリン測定の結果より，IgA欠損による感染症と考えた。免疫グロブリン2.5gを3日間抗生剤と併用投与し，術後19日目より平熱に復帰，術後35日目に軽快退院した（図1）。

免疫学的検査：術前の免疫拡散法（SRID: Single radical immunodiffusion）による免疫グロブリンの測定ではIgG 366mg/dl, IgA 0mg/dl, IgM 46mg/dlとIgAの欠損とIgG, IgMの著明な低下が認められた。しかし，術後のグロブリン投与後の測定でもIgAは依然として欠損しているが，IgG, IgMは正常下限近くまで増加した。術後2カ月後の血清，唾液中のIgAの検査では，血清のIgA 1.5mg/dl, 唾液中のIgAは20.6μg/dlと正常の1/100以下の濃度に低下していた。リンパ球の絶対数は1,740/mm³と正常に存在し，T, B cell分類も正常であった。末梢血におけるIg bearing B cellは，IgG bearing B cell 1%, IgM bearing B cell 0.5%と非常に少なく，IgA bearing B cellは見出しえなかった。PPD反応は2×3mmと陰性，IgA抗体はPHA法では認められなかった（表2）。

免疫電気泳動法では，抗IgGとの反応はほぼ正常に近い沈降線がみられたが，抗IgMは正常に比しわずか

写真4



(a) 胃腫瘍部の組織像



(b) 十二指腸側隆起性病変部組織像

图1 Post Operative Course

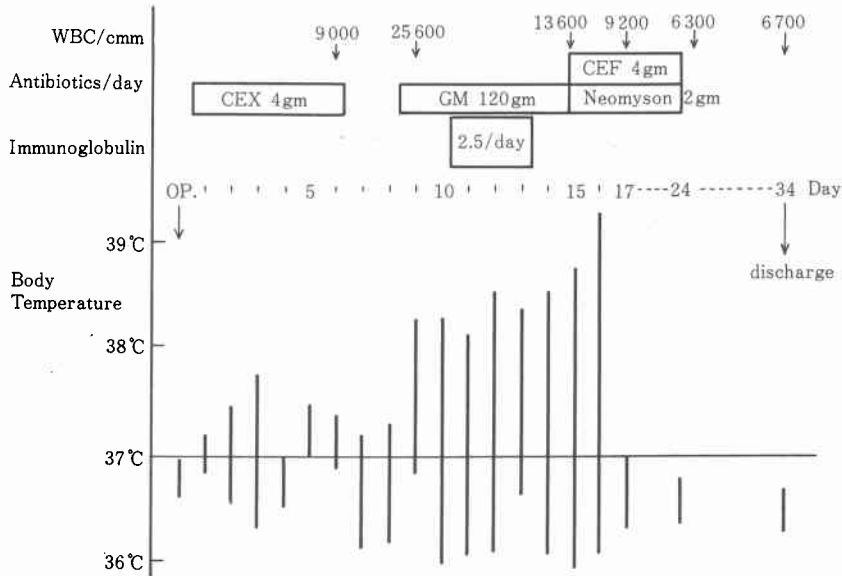


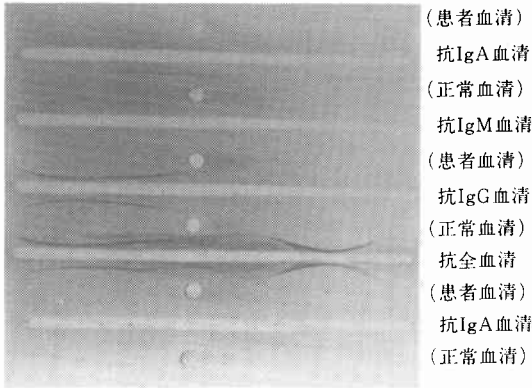
表2 Immunological Examination

1) Serum Immunoglobulin		
a) SRID (mg / dl)	Oct. 1	Nov. 8
IgG	366	840
IgA	0	0
IgM	46	168
b) RIA (mg / dl)		
IgA		1.5
2) IgA in salivary secretion		
20.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$	(normal 2116 $\mu\text{g}/\text{dl}$)	
3) Lymphocyte Subpopulation		
Lymphocyte counts		1740 / mm^3
E-RFC		67 %
CEA-RFC		16 %
Ig bearing B-cell		
IgG		1 %
IgM		0.5 %
IgA		0 %
4) Anti-IgA antibody in serum :		negative
5) Tuberculin Test :	2x3 mm	negative

表3 Level of IgA in the supernatant of cultured lymphocytes stimulated by PWM. (ng/ml, mean \pm S.D)

Donor of T-cell	Age of donor	Donor of non T-cell		
		H.E.	K.I.	T.K.
H.E. (normal)	56 y.	706 \pm 165	655 \pm 102	207 \pm 33
K.I. (normal)	26 y.	350 \pm 61	391 \pm 76	78 \pm 10
T.K. (IgA-defic.)	56 y.	557 \pm 7	562 \pm 167	36 \pm 14

写真5 各種抗血清と反応させた正常者および患者血清の免疫電気泳動像



な沈降線が認められるにすぎず, 抗 IgA は全く認められなかった(写真5).

FITC 標識抗ヒト IgA 血清を用いた蛍光抗体法による摘出胃粘膜における IgA 産生細胞検査では, 粘膜固有層内に IgA 産生形質細胞が数個認められるにすぎなかった(写真6(a)). 抗ヒト IgM 血清では, IgM 陽性細胞は多数認められる(写真6(b)).

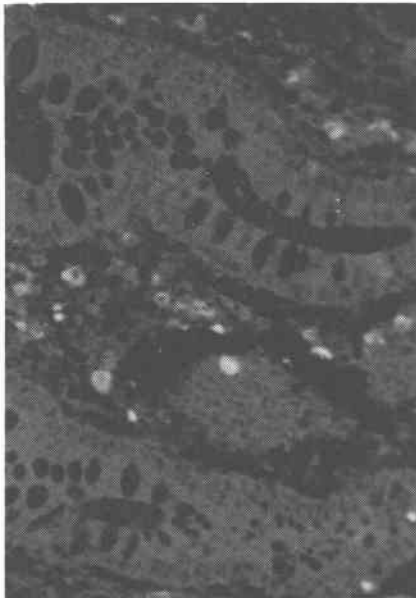
T, B リンパ球の分化, 成熟による IgA 産生能を検

索する目的で患者のリンパ球, 同年齢(H.E.)および26歳健康者(K.I.)を対照とし, T cell および non T cell に分け, PWM (GIBCO 社製)を加え, マイクロプレート II (Falcon 社製)を用い7日間培養し, その上澄中の IgA を RIA 法にて測定した(表3). 患者 T cell を正常者 non T cell に添加した培養では, それぞれ 557 ± 7 , 562 ± 167 ng/ml とよく反応しており, helper function もよく, suppressor function の亢進もないと考えられる. 一方患者 non T cell に対し, 患者自身および正常者 T cell を添加したものでは, H.E. の T cell に対しては 207 ± 33 ng/ml とわずかな反応があるが, K.I. の T cell 添加では 78 ± 10 ng/ml, 患者の T cell 添加では 36 ± 14 ng/ml と非常に低い. すなわちBリンパ球の成熟分化の障害が考えられる.

考 察

IgA は液性免疫反応系における役割を有しているが, 消化器, 呼吸器など, 外界に接する粘膜の局所免疫反応を演じている. IgA の単独欠損症は本邦においては, 欧米の1/2~1/4と低い発生頻度であり, 1977年10月までに57例の報告を見るにすぎず, その内成人症例は20例にすぎない. IgA 単独欠損症は Ammann ら⁴⁾によれば, 1) 血清 IgA 5mg/dl 以下, 2) 他の免疫グロブリンに欠損

写真6



(a) 胃粘膜における FITC 標識抗ヒト IgA 血清を用いた IgA 産生形質細胞の蛍光染色.



(b) 胃粘膜における FITC 標識抗ヒト IgM 血清を用いた IgM 産生形質細胞の蛍光染色.

のないこと, 3) 細胞性免疫は正常であること, 4) 液性抗体産生は正常であるもので, T cell 系の障害を伴う Ataxia-teleangiectasis や hypoplastic Thymus などを除いたものと定義している. しかし加納ら⁵⁾によると IgA 単独欠損症は他の免疫異常を合併することが多く, 上記1), 2)を満足すれば良いとしている.

当症例では, 血清 IgA は 1.5mg/dl (RIA) であるが IgG, IgM は欠損を認めなかった. PPD による細胞免疫能は陰性であったが, PPD 反応は年齢, 結核感染, 悪性腫瘍の有無などの因子に影響されやすく, PPD のみで細胞性免疫異常とは判定しがたく, 現在まで健康に生活していることなどを考慮すれば, 1)~3)の条件を満たし, 加納らの判定基準にあてはまる.

IgA 欠損症のリンパ球数, IgA 産生細胞数は, Delespesse ら⁶⁾はリンパ球数はほぼ正常で IgA 産生細胞は減少しているものが多いとしている. 一方 Lawton ら⁷⁾は, リンパ球数, IgA 産生細胞数共に正常としている. また Gajl-Peczalska ら⁸⁾はリンパ球数, IgA 産生細胞数ともに正常または増加していると報告している. われわれの症例では, リンパ球数および T, B cell subpopulation は正常であったが, 末梢血中の Ig 産生 B cell は 1.5%ときわめて少なく, とくに IgA 産生細胞は全く認められなかった. これらの所見は Delespesse の所見と類似していた.

Waldmann ら⁹⁾によると IgA deficiency の原因の1つは, T cell の suppressive effect であると述べ, また B cell 自体の maturation 不良によると Delespesse らは報告している. しかし Atwater ら¹⁰⁾は helper T cell の障害による IgA deficiency の可能性を示唆している. われわれは, 表3のごとく2人の健康成人と患者リンパ球を, T cell, non T cell に分離し, PWM 添加下に1週間培養した後の IgA 産生能を検討した. 正常人相互の混合培養は, 自己同志の混合培養とほとんど差は認められず, 患者 T cell と正常人 non T cell の混合培養では正常人 IgA 産生量と同量で, 患者 T cell の機能は正常であった. しかし患者 non T cell と正常人 T cell の混合では患者自身の混合培養に比較し低下しており, 患者 non T cell の機能障害を示唆する所見であった. これは, Waldmann, Delespesse らの B cell maturation 不良症例とした所見であった.

小腸 RLH や消化管悪性腫瘍と IgA deficiency との関連については, Hermans ら¹¹⁾は idiopathic の dysagammaglobulinemia の患者に小腸全体にわたる RLH の

合併を認め, これと関連し *Giardia lamblia* の感染を指摘している. またこれらの疾患には悪性疾患が合併しやすいことを報告している. Gryboski ら¹²⁾も selective IgA deficiency の13歳の患者に小腸 RLH を報告している. しかし本邦においては dysagammaglobulinemia と RLH の合併している症例の報告はなく, また悪性腫瘍の合併の報告も少ない⁵⁾. 本症例は IgA 単独欠損症, 胃癌・十二指腸 RLH を合併した症例で本邦では初症例と考えられる.

IgA 単独欠損症が primary か idiopathic なものであるか鑑別は困難であるが, Hermans らは *Giardia lamblia* との関連による idiopathic dysagammaglobulinemia を報告し, その症状の発見は20歳前後であったとしている. 当症例でも易発熱性は20歳過ぎて生じているが, 入院時の検査所見では寄生虫の存在を疑う所見はなく, 23歳でマラリアに感染しているのみであった. しかし, マラリアの感染による dysagammaglobulinemia の発生の報告はなく, idiopathic dysagammaglobulinemia とはいえず primary dysagammaglobulinemia (IgA 単独欠損症)と診断した.

IgA 単独欠損症の感染治療としては, 抗生物質の投与と免疫グロブリン補充療法として, 静注用 γ -グロブリン製剤¹³⁾, plasma の投与¹⁴⁾が必要とされている. われわれの症例でも抗生物質投与とともに静注用 γ -グロブリンを投与し, 良好な結果を得た. しかし輸血や, プラズマの投与の既往を有する IgA 単独欠損症の患者の血中には抗 IgA 抗体の存在することがあり, このような患者が輸血を必要とする場合, 輸血前に抗 IgA 抗体を検査しなければならない. 本邦では, 抗 IgA 抗体によるショック症例の報告は皆無であるが, Pineda ら¹⁵⁾は数十 ml の輸血で死亡した症例を報告している. これら抗 IgA 抗体を有する患者に対しては, 洗浄赤血球の投与, 自家保存血輸血¹⁶⁾, IgA 単独欠損症患者の輸血¹⁷⁾などの報告があるが, 輸血を必要とする際は IgA 欠損症の血液を輸血するのが望ましい.

結 語

われわれは IgA 単独欠損症に胃癌, 十二指腸 RLH を合併した本邦初症例を経験したので, 免疫学的考察と患者管理につき考察を加え報告した.

この論文の要旨は第8回日本臨床免疫学会総会(於東京)において報告した.

文 献

- 1) 小林 登(班長): 厚生省特定疾患免疫不全症

- 候群調査研究班 総括研究報告書 (昭和 49—51 年), 1975—1977.
- 2) 遠山 博: 輸血学, 輸血の副作用. 合併症, 329—335, 中外医学社, 東京, 1978.
 - 3) Waldmann, T.A., et al.: Defect in IgA secretion and in IgA specific suppressor cells in patients with selective IgA deficiency. *Trans. Assoc. Amer. Physicians*, **89**: 215—224, 1976.
 - 4) Ammann, A.J., et al.: Selective deficiency of IgA: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine*, **50**: 223—236, 1971.
 - 5) 加納 正, 他: IgA 単独欠損症の成因にかんする考察, 獲得性 IgA 欠損症 3 例の証明. *日内会誌*, **64**: 1353—1360, 1975.
 - 6) Delespesse, G., et al.: Cellular aspects of selective IgA deficiency. *Clin. Exp. Immunol.*, **24**: 273—279, 1976.
 - 7) Lawton, A.R., et al.: A spectrum of B-cell differentiation defects. *Brith Defects: Original Article Series*, **XI(1)**: 28—32, 1975.
 - 8) Gajl-Peczalska, K., et al.: B lymphocytes in primary and secondary deficiencies of humoral immunity. *Birth Defects: Original Article Series*, **XI(1)**: 33—35, 1975.
 - 9) Waldmann, T.A., et al.: Role of suppressor T cells in pathogenesis of common variable hypogammaglobulinemia. *Lancet*, **14**: 609—613, 1974.
 - 10) Atwater, J.S., et al.: Suppressor cells and IgA deficiency. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **9**: 379—384, 1978.
 - 11) Hermans, P.E., et al.: Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine. *Am. J. Med.*, **40**: 78—89, 1966.
 - 12) Gryboski, J.D., et al.: Selective immunoglobulin A deficiency and intestinal nodular lymphoid hyperplasia: Correction of diarrhea with antibiotics and plasma. *Pediatrics*, **42**: 833—837, 1968.
 - 13) 小林 登: 免疫不全症候群. *内科*, **41**: 255—265, 1978.
 - 14) Ehtessabian, R., et al.: Common variable immunodeficiency with pernicious anemia, asthma, and reactions to gamma globulin; treatment with plasma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **58**: 337—350, 1976.
 - 15) Pineda, A.A., et al.: Transfusion reactions associated with anti-IgA antibody: Report of 4 cases and review of the literature. *Transfusion*, **15**: 10—15, 1975.
 - 16) Leikola, J., et al.: IgA-induced anaphylactic transfusion reactions—A report of 4 cases. *Blood*, **42**: 111—119, 1973.
 - 17) Bjerrum, O.J., et al.: Class-specific anti-IgA associated with severe anaphylactic transfusion reactions in a patient with pernicious anaemia. *Vox Sang*, **21**: 411—424, 1971.