

# 成人型 common variable immunodeficiency (CVID) の 1 例

岩波 さおり<sup>1)</sup> 大久保 喜雄<sup>1)</sup> 和田 茂比古<sup>1)</sup>

草間 昌三<sup>1)</sup> 柳沢 光彦<sup>2)</sup>

1) 信州大学医学部第 1 内科学教室

2) 信州大学医学部小児科学教室

## A Case of Adult Common Variable Immunodeficiency

Saori IWANAMI<sup>1)</sup>, Yoshio OKUBO<sup>1)</sup>, Shigehiko WADA<sup>1)</sup>,

Shozo KUSAMA<sup>1)</sup> and Mitsuhiko YANAGISAWA<sup>2)</sup>

1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*

A case of common variable immunodeficiency is reported. A 21-year-old female was referred to Shinshu University Hospital because of recurrent upper respiratory infection. Laboratory studies revealed a low serum level of immunoglobulins (IgG 0 mg/dl, IgA 0 mg/dl, IgM 2 mg/dl, IgD 0 mg/dl, IgE 10 IU/ml) and leukocytosis.

The proportions of T cells and T cell subsets were within the normal range. However, the proportion of surface immunoglobulin positive cells in peripheral blood was much smaller than in healthy controls.

Pokeweed mitogen-induced immunoglobulin synthesis was examined and indicated impaired B cell function and increased suppressor T cell activity. *Shinshu Med. J.*, 35: 232-236, 1987

(Received for publication July 15, 1986)

---

**Key words**: common variable immunodeficiency (CVID), cellular immunity  
細胞性免疫

---

## I 緒 言

免疫不全とは生体の感染防御にみられる炎症反応、および免疫反応に関係ある諸因子の異常、または欠損による病的状態をさすが、その中で血清中の immunoglobulin (Ig) 濃度が極度に低下し、肺炎、副鼻腔炎、中耳炎などの呼吸器系感染をくり返す原因不明の疾患が common variable immunodeficiency (CVID) である。1985年まで日本では103例、そのうち16歳以上の成人発症例は20例の報告がある<sup>1)</sup>。その成人発症例の病態を解析する目的で各種リンパ球に対する

モノクローナル抗体によるリンパ球表面抗原と Pokeweed mitogen (PWM) 存在下に患者および健常者 T細胞、B細胞の組合せによる Ig の産生につき検討した結果、B細胞機能不全と suppressor T 細胞機能亢進が推定された。

## II 症 例

患者: 21歳, 女性。

主訴: hypogammaglobulinemia の精査

既往歴: 15歳頃より上気道炎を反復。

家族歴: 母にアレルギー性鼻炎, 二卵性双生児の姉

CVID の 1 例

Table 1 Laboratory findings on admission (I)

Hematological examination		T. Bil.	0.4mg/dl
Hb	11.9g/dl	LDH	142mIU
RBC	$517 \times 10^4/\text{mm}^3$	GPT	12KU
WBC	$11,000/\text{mm}^3$	GOT	14KU
St.	5.5%	Al-P	78mIU
Seg.	68.5	$\gamma$ -GTP	12mU/ml
Eosino.	1.0	ChE	1.094PH
Lympho.	24.0	CK	14mIU
Mono.	1.0	T. Chol.	180mg/dl
Platelet	$23.3 \times 10^4/\text{mm}^3$	TG	80mg/dl
Fibrinogen	213mg/dl	ZTT	0.1U
FDP	$8 < \mu\text{g}/\text{dl}$	TTT	0.2U
ESR	3mm/1hr	Myelogram	
	8mm/2hr	Cell count	$15.4 \times 10^4/\text{mm}^3$
Serum electrolyte		G/E	2.21
Na	141mEq/l	Proerythroblast	2.0%
K	3.9	Macro. baso.	4.6
Cl	110	poly.	12.0
Ca	4.3	orth.	12.4
P	3.9mg/dl	Myeloblast	4.2
Fe	$86 \mu\text{g}/\text{dl}$	Promyelo.	5.2
Serum protein		Myelo.	8.8
TP	4.9g/dl	Metamyelo.	6.4
Alb	89.79%	Band	15.2
$\alpha_1$ -gl.	3.59	Seg.	15.0
$\alpha_2$ -gl.	11.58	Baso.	4.6
$\beta$ -gl.	12.76	Eosino.	1.4
$\gamma$ -gl.	2.27	Mono.	7.6
Biochemical examination		Lympho.	4.8
BUN	13mg/dl	Plasma cell	0.02
U. A.	4.2mg/dl	Reticulum cell	0
Creatinine	0.6mg/dl	Megakariocyte	$112.5/\text{mm}^3$

Table 2 Laboratory findings on admission (II)

Serological test		Anti Mitochondria Ab.	(-)
ASLO	(-)	Anti RNP Ab.	(-)
CRP	(1+)	Anti Sm Ab.	(-)
RA	(-)	Paul-Bunnell	<7
ASK	<80	Toxoplasma	<80
RAHA	<40	Mycoplasma	<40
Wa-R. Slide	(-)	Measles (CF)	<4
TPHA	(-)	Cytomegalo (CF)	<4
Cold hemaggl.	<4	HBs Ag.	(-)
Direct Coombs	(-)	HBs Ab.	(-)
LE test	(-)	Complement	
Thyroid test	(-)	CH50	43.6U/ml
Microsome test	(-)	C3	119mg/dl
Anti DNA Ab.	(-)	C4	13.3mg/dl
Anti Smooth Muscle	(-)	Adenosine deaminase activity (ADA)	13U

に気管支喘息。

現病歴：15歳頃より上気道炎による発熱をくり返すようになった。18歳時発熱で某院受診，胸部X線写真により肺炎と診断され，抗生剤の投与により症状は軽快した。20歳時再び肺炎に罹患。この時始めて hypogammaglobulinemia を指摘され，精査目的で当科に入院した。なお，この時喀痰の一般細菌検査で *Branhamella catarrhalis* が同定された。

入院時現症：身長 146cm，体重 48kg，体温 37.2°C 脈拍 96回/分，整。血圧 86/40 mmHg 黄疸，貧血なし，扁桃腺軽度肥大，表在リンパ節は触知せず。胸部では，心音清，打聴診にて特に異常を認めない。腹部は平坦，肝脾を触知せず，下腿に浮腫はなく，神経学的にも特に異常はなかった。

入院時検査成績：末梢血は Table 1 に示すごとく白血球数  $11,000/\text{mm}^3$  と高値，その分画では桿状球 5.5%，分球 68.5%，リンパ球 24.0% であった。血清化学は，total protein 4.9g/dl であり，gammaglobulin は 0.11g/dl と低下していた。骨髓像は細胞数は正常であるが，G/E 比は低下し，形質細胞の減少を認めた。血清学的検査では Table 2 に示すごとく CRP(+) 以外は異常を認めず，血清補体価および  $C_3$ ， $C_1$  は正常であった。胸部X線写真では特に異常を認めなかった。免疫学的検査としてのリンパ球の表面抗原の解析は各種モノクローナル抗体を用いて検索した。その結果は Table 3 に示したが，Leu 1 (Pan T) 70.0%，Leu, 2a (suppressor/cytotoxicity : S/C) 43.3%，Leu 3a (helper/inducer : H/I) 21.1%，Leu 3a/Leu 2a 0.48；OKT 3 (Pan T) 80.2%，OKT 8 (S/C) 33.1%，OKT 4 (H/I) 33.9%，OKT 4/OKT 8 0.69 であり，OKT 4/OKT 8 値が低下していた。一方 B 細胞系の検討では，surface Ig 陽性細胞は 9.5% とやや低値を示し，その subset も低値を示した。一方 natural killer (NK) 細胞の割合はコントロールに比較して有意な差はなく，NK activity も正常であった。Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (A-DCC) 活性は 33% とやや低値を示した。ある種の免疫不全症で低値を示すといわれている adenosine deaminase 活性は 13U と正常であった。PPD，PHA，candida による皮内反応はいずれも認められたが，ツ反は疑陽性であった。Tリンパ球の機能は Table 4 に示したが，種々の mitogen または antigen による Tリンパ球の芽球化反応は正常であったが PPD による Tリンパ球の増殖反応はやや低値を示し，このこと

Table 3 Phenotype of Lymphocytes

T cells		B cells subset	
Leu-1	70.0%	Ig G	0%
Leu-2a	43.3	Ig A	1
Leu-3a	21.1	Ig M	7
Leu-3a/Leu-2a	0.48	Ig D	7
		K-type	5
		L-type	3
OKT 3	80.2	OKIa	26.5
OKT 8	38.1	OKMI	18.6
OKT 4	33.9		
OKT 4/OKT 8	0.69		
OKT 10	34.2	NK cells	
B cells		Leu-7	20.5%
HLA-DR	14.3	Leu-11b	10.3
S-Ig	9.5		

Table 4 Proliferative responses of T cells

	cpm ± SD	Δcpm
Medium	554 ± 65	
PHA-P	93,341 ± 7,777	92,287
Con-A	47,445 ± 3,935	46,891
Medium	460 ± 113	
PPD	4,740 ± 904	4,280

Δcpm : Antigen or mitogen induced proliferative responses-Medium alone responses

Table 5 Allo-mixed lymphocyte culture

	Stimulator	Responder	cpm	Δcpm
Exp. 1.	P	P	1,120	
	N	P	10,170	9,050
Exp. 2.	N	N	2,840	
	P	N	11,060	8,220

P : Patient N : Normal control  
Δcpm : allo-mixed lymphocyte responses - auto-mixed lymphocyte responses

Table 6 Immunoglobulins

Ig G	0mg/dl
Ig A	0mg/dl
Ig M	2mg/dl
Ig D	0mg/dl
Ig E	10IU/ml
Salivary Ig A	<0.5mg/dl

Table 7 Production of immunoglobulins

Experimental source	IgG (ng/ml)	IgA (ng/ml)	IgM (ng/ml)
Tn+Bn	311	231	319
Tn+Bp	<15	<10	<20
Tp+Bn	48	16	30
Tp+BP	<14	<10	<20

Tn : Normal T cells  
 Tp : Patient's T cells  
 Bu : Normal B cells  
 Bp : Patient's B cells

はツ反の疑陽性と関係があると思われた。さらに allo 抗原に対するリンパ球増殖反応である allogenic mixed lymphocyte culture は Table 5 に示したごとくコントロールと同様な良好な反応が認められた。血清 Ig は Table 6 に示したが、IgG 0, IgA 0, IgM, 2, IgD 0, (mg/dl), IgE10IU/ml できわめて低値を示した。そこでこの Ig 低下の細胞レベルでの解析のため、患者 (HLA : A2, BW39. BW48, C(-), DR4,) T細胞, B細胞と正常人 (HLA : A24, BW52. BW44, C(-), DR2. DR5 DRw52, DQw1. DQw3,) T細胞, B細胞の組合せを作り、PWM 存在下の Ig 産生能を検討した。その方法は Ficoll-Conray により分離した単核球を neuraminidase 処理した羊赤血球と 37°C 15分間 5% CO<sub>2</sub> 存在下で反応後、100G で 5分間遠心し、さらに 4°C 60分間反応させた。その後注意深く mixing をした後再び Ficoll-Conray に重層し、400G で 30分間遠心し、ロゼット形成細胞と非形成細胞に分け、羊赤血球はトリス塩化アンモニア液で溶解しそれぞれの細胞群を T細胞 (5×10<sup>5</sup>), B細胞 (2.5×10<sup>5</sup>) として PWM 20μl/ml (最終濃度) 存在下で全量を 1ml として 7日間培養後その血清を採取し、Ig 産生量を enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) で測定した<sup>2)</sup>。その結果を Table 7 に示したが、健常者 T細胞と患者 B細胞の組合せでは Ig 産生は低値でありこのことは B細胞機能不全を示唆し、さらに患者 T細胞と健常者 B細胞の組合せでも Ig 産生は低値を示すことより suppressor T細胞の機能亢進も存在することが推測された。

### III 考 案

免疫不全症候群は原発性免疫不全症候群、続発性免

疫不全症候群に分類され、前者はさらに、I型からVI型に分類されている。I型：細胞免疫不全症、II型：抗体免疫不全症、III型：細胞・抗体複合免疫不全症、IV型：分類不能型免疫不全症、V型：特殊型免疫不全症、VI型：その他の6分類である。本症例は15歳頃より上気道感染をくり返し、血清 Ig が極度に低下していた。しかし続発性免疫不全症候群の原因として考えられる、悪性腫瘍、血液疾患、膠原病等は考えられず、さらに遺伝歴もなく末梢血に正常範囲の T細胞, B細胞が認められることより CVID と診断した<sup>1)3)</sup>。Ig 産生においては、抗原刺激を受けた B細胞は T細胞の影響のもとに抗体産生細胞へと増殖分化する。この B細胞の増殖分化には T細胞からの種々の可溶性因子が重要な役割を果たしていることが、明らかにされている。すなわち B細胞の活性化と活性化する因子としての B cell stimulator factor BSF-1<sup>4)</sup> さらに B細胞の増殖を促進する因子としての B cell growth factor (BCGF)<sup>5)</sup>, Interleukin-2 (IL-2)<sup>6)</sup>, Interleukin-1<sup>7)</sup> さらには B細胞分化と分化を促進する因子として B cell differential factor (BCDF)<sup>8)</sup>, IL-1, IL-2, r-IFN<sup>9)</sup> 等、種々のリンホカインが B細胞の抗体産生細胞への分化に関与していることが知られてきている。今回はこれら可溶性因子の検討は行っていないが、CVID 例においても B細胞の抗体産生細胞への分化障害<sup>10)</sup>, suppressor T細胞, および helper T細胞の関与と種々の報告例が多い<sup>11)-15)</sup>。一般に免疫反応においては細胞相互間には遺伝的拘束性が存在することが知られているが、PWM による Ig 産生系においては、T-B細胞協同機構は HLA barrier を越えて働くことが報告されており<sup>16)</sup>、本症例においては、患者リンパ球は *in vitro* においても PWM 刺激による Ig 産生が著明に低下している。本症例における Ig 産生を検討した結果、B細胞機能不全に加え、suppressor T細胞機能亢進が示唆された。ところで本症例の喀痰中より同定された *Branhamella catarrhalis* は従来 *Neisseria* に位置づけられ、上気道の normal flora として扱われていたが、病原性が注目され、独立した属として記載されるようになった。Mc Neely<sup>17)</sup> の肺炎例の報告以来免疫不全に合併する急性呼吸器感染症の起炎菌として注目されている<sup>18)-20)</sup>。

文 献

- 1) 小林 登：免疫不全（免疫不全症候群）の分類。日本臨床，42（臨床免疫ハンドブック）：592-599，1984
- 2) 柳沢光彦，宮川幸昭，小宮山淳，赤羽太郎：急性白血病患者の寛解維持療法中ならびに治療中止後における末梢血リンパ球の *in vitro* 免疫グロブリン産生能-ELISA 法とパソコンを用いた自動解析定量による検討。日臨免誌，7：18-27，1984
- 3) 早川 浩：原発性免疫不全症候群。日本臨床，42（臨床免疫ハンドブック）：600-608，1984
- 4) Howard, M., Farrar, J., Hilfiken, M., Johnson, B., Takatsu, K., Hamaoka, T. and Paul, W.E. : Identification of a T cell derived B cell growth factor distinct from interleukin 2. J Exp Med, 155 : 914-923, 1982
- 5) Yoshizaki, K., Nagasawa, T., Fukunaga, K., Kaieda, K., Maruyama, T., Kishimoto, S., Yamamura, Y. and Kishimoto, T. : Characterization of human B cell growth factor (BCGF) from cloned T cells or mitogen-stimulated T cells. J Immunol, 130 : 1241-1246, 1983
- 6) Kishi, H., Inui, S., Muraguchi, A., Hirano, T., Yamamura, Y. and Kishimoto, T. : Induction of IgG secretion in a human B cell clone with recombinant IL 2. J Immunol, 134 : 3104-3107, 1985
- 7) Howard, M., Mizel, S.B., Lachman, L., Ansel, T., Johnson, B. and Paul, W.E. : Role of interleukin anti-immunoglobulin induced B cell proliferation. J Exp Med, 157 : 1529-1543, 1983
- 8) Hirano, T., Taga, T., Nakano, N., Yasukawa, K., Kashiwamura, S., Shimizu, K., Nakajima, K., Pyun, K.H. and Kishimoto, T. : Proliferation to homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2). Proc Natl Acad Sci USA, 82 : 5490-5494, 1985
- 9) Nakagawa, T., Nakagawa, N., Yoshizaki, K. and Kishimoto, T. : Effect of recombinant IL 2 and r-IFN on proliferation and differentiation of human B cells. J Immunol, 134 : 959-966, 1985
- 10) Siegal, F.P., Siegal, M. and Good, R.A. : Role of helper, suppressor and B-cell defects in pathogenesis of the hypogammaglobulinemias. N Engl J Med, 299 : 172-178, 1978
- 11) Waldmann, T.A., Durm., Broder, S., Blackman, M., Blease, R.M. and Trober, W. : Role of suppressor T cell in pathogenesis of common variable hypogammaglobulinemia. Lancet, 1 : 609-613, 1973
- 12) Siegal, F.P., Siegal, M. and Good, R.A. : Suppression of B-cell differentiation by leukocytes from hypogammaglobulinemic patients. J Clin Invest, 58 : 109-122, 1979
- 13) 神山 健，宣保行雄，赤羽賢浩，清沢研道，長田教天，吉田精一，川合 博：Late onset hypog-globulinemia の1例。リンパ球の機能についての検討を中心に。日内会誌，71：1294-1300，1982
- 14) 大原紀彦，大久保英雄，井上孝利，工藤二郎，高田 昇，井上省二：Suppressor T cell の機能亢進による common variable immunodeficiency の1例。日内会誌，73：671-675，1984
- 15) 波田野誠，西谷皓次，篠原佳年，山村昌弘，天野哲基，鈴木信也，太田善介：Helper-T細胞機能低下を示した Common Variable Immunodeficiency の1例。日臨免誌，8：161-167，1985
- 16) Hirano, T., Kuritani, T., Kishimoto, T. and Yamamura, Y. : *In vitro* immune response of human peripheral lymphocytes. I. The mechanism(s) involved in T cell helper functions in the Pokeweed mitogen induced differentiation and proliferation of B cells. J Immunol, 119 : 1235-1241, 1977
- 17) Mc Neely, D. J., Kitchens, C. S. and Kluge, R. M. : Fetal Neisseria (Branhamella) catarrhalis pneumonia in immunodeficient host. Am Rev Respir Dis, 114 : 399-402, 1976
- 18) 松本慶蔵，永武 毅，宇塚良夫，力富直人，野口行雄：Branhamella catarrhalis 性呼吸器感染症。日内会誌，71：1696-1702，1982
- 19) 早瀬 満，大谷信夫：ブランハメラ。化学療法の領域，1：988-993，1985
- 20) 永武 毅，力富直人，Mbaki Nsiala，渡辺貴和雄，松本慶蔵：ブランハメラ・カタラーリス呼吸器感染症における症例の急増を中心に。化学療法の領域，2：243-249，1986 (61. 7. 15 受稿)