原 著

SLE 患者にみられた抗 IgA 抗体の血清学的検討

吉 岡 尚 文 高 橋 建 吉

秋田大学医学部法医学教室

能 登 谷 武 真 木 正 博

秋田大学医学部付属病院輸血部

宮 形 滋 原 田 忠 土 田 正義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

(昭和59年10月27日受付)

SEROLOGICAL OBSERVATIONS OF ANTI IgA ANTIBODIES FOUND IN A PATIENT WITH SLE

Naofumi Yoshioka and Kenkichi Takahashi

Department of Forensic Medicine, Akita University School of Medicine

Takeshi Notoya and Masahiro Maki

Blood Transfusion Service Akita University Hospital

Shigeru Miyagata, Tadashi Harada and Masayoshi Tsuchida

Department of Urology, Akita University School of Medicine

(Director: Prof. Kenkichi Takahashi, M.D.)

Serum IgA deficiency with anti IgA antibodies at the high titer was found in a patient with renal failure due to SLE. Before detection of anti IgA antibodies, she had experienced severe anaphylactoid reactions at the start of the plasma exchange therapy. Afterwards anti IgA antibodies were found by double diffusion in agarose gel and in the IgG fraction of the patient serum, and were directed against only IgA1 subclass. IgA2 was detected by double diffusion method with commercial anti IgA2 antisera. The patient was lacking in IgA, but had secretory component in her saliva.

The patient is now well controlled by hemodialysis three times a week for renal failure and by transfusion of washed red blood cells without leukocytes for anemia. Accordingly, in case of a patient who has little amount of serum IgA requires blood or blood products, anti IgA antibodies should be investigated carefully before administration to avoid anti IgA mediated transfusion reactions.

はじめに

IgA 欠損症の日本人での頻度は欧米に比較して低く、報告者により差はあるが、大約1,200人から20,000人に1人とされている^{1)~3)}。IgA 欠損や低IgA を来す成因として一次性の遺伝・染色体異常と二次性の薬剤、ウイルス感染、リンパ系悪性腫瘍、自己免疫性疾患、結合織病などに関連してみられるものがある^{4)~6)}。また、IgA 欠損症ではしばしば抗 IgA 抗体を保有していることがあり³⁾⁴⁾⁷⁾、輸血や免疫グロブリン製剤投与時に重篤なアナフィラキシー様ショックの原因とな

る⁸⁾⁹⁾。抗 IgA 抗体の検出は、IgA 型骨髓腫患者血清等から分離精製した IgA で羊赤血球や人O型赤血球をコーティングし、これと被検血清との凝集反応によっている³⁾¹⁰⁾。

今回、SLE による腎不全で血液透析をうけている患者血清中の抗 IgA 抗体を沈降反応によって確認、同定した例について、その経緯、臨床経過、抗体の性状、唾液での検査成績を報告する。

症例：33歳女性、職業・美容師、既往歴、家族歴等に特記事項はない。現病歴：25歳の春に顔面と下肢に浮腫が出現し、次第に増強してきたため、

某市の病院を訪れたところ、ネフローゼ症候群の疑いがあり、入院加療の必要があるといわれた。郷里での加療を希望し、秋田県内の某病院に入院。その時の腎生検による病理診断は増殖性糸球体腎炎であった。入院後の経過は思わしくなく、低蛋白血症は軽快せず、BUN やクレアチニンの上昇傾向がみられたため、約半年後、大学病院内科に転院。引き続き加療を受けるが症状や検査値の改善が認められないため、血液透析の適応として泌尿器科へ転科し血液透析を開始。57年1月までの検査で、血清補体価やC₃およびC₄量の著明な低下、抗核抗体、抗DNA抗体の陽性、LE細胞陽性などの成績よりSLEと診断され、腎不全はSLEによるものと判断された。患者は入退院をくり返しながら、現在(昭和59年10月)は週3回の外来透析を継続中である。

検査成績

A. 患者血清中の抗IgA抗体の同定

抗IgA抗体は昭和58年9月、別の目的で行っていた検査がきっかけとなり偶然に発見された。即ち、頻回輸血患者あるいは長期輸血患者の血清と赤血球中無色素蛋白との二元免疫拡散法を行っていたところ、抗原の無色素蛋白とは反応せず前後の孔に入れた他の患者血清と明瞭な沈降線を形成する検体が有り、再検査によっても同様の成績で

あった。試みにこの検体を中心孔に、周囲の孔に健康人血清を入れ、計30例の健康人血清との反応を二元免疫拡散法によって検したところ、全例に対し沈降線が形成され、かつ互いに融合がみられた。次いで行った健康人血清を抗原、この患者血清を抗体とする免疫電気泳動法により、 β 位から γ 位に亘る広範な幅のある1本の沈降線が出現し、この沈降線の性状からIgAに関連したものであろうと推察された(図1)。

引き続き、健康人血清を抗原とし、市販2社(ヘキスト社製およびハイランド社製)の抗IgA α 鎖特異抗血清を用い、患者血清と共に二元免疫拡散法で検査すると、患者血清および市販抗血清と健康人血清との間には各1本の沈降線が出現し、互いに明らかな融合が観察された(図2 a)。従って、患者血清中の抗体はIgAに対するものであると同定された。

B. 患者の抗IgA抗体の性状

患者の保有する抗IgA抗体がIgAサブクラスのIgA₁またはIgA₂に対するものか、あるいはその両者に対するものかを検するため、市販(ノルディック社製)の抗IgA₁血清および抗IgA₂血清を用い二元免疫拡散法を行った(図2 b)。患者血清と抗IgA₁血清との間には沈降線はみられず、健康人血清は抗IgA₁血清と患者血清に対して沈降

図1 免疫電気泳動法による患者血清と健康人および患者血清と抗IgA血清との反応

線を作り、互いに融合していた。抗 IgA₂血清に対しては、患者血清および健康人血清とも淡い沈降線を形成し、互いに融合しており、かつ、患者血清と健康人血清との間に出現した沈降線とは明らかに異質のものであった。従って、患者血清は IgA₁成分を欠き、IgA₂成分は存在するものであり、患者の保有する抗体は抗 IgA₁であると考えられた。

このようにして確認された抗 IgA₁抗体が患者のどの免疫グロブリンクラスに属するかを患者血清中の IgG と IgM を各別に吸着したのちゲル内

沈降反応により検した。即ち、市販の抗ヒト IgG 血清と抗ヒト IgM 血清（ヘキスト社製）を CNBr 活性化セファローズ4B に各々結合させ、このセファローズをフィルター付注射筒にとり、これに患者血清を適当量加えて血清中の IgG あるいは IgM を吸着。次いで、軽度の陽圧濾過によって得られた濾液を濃縮し、二元免疫拡散法により健康人血清との反応を観察した。その結果、抗ヒト IgM アドソorbentで吸着後の患者血清は健康人血清との間に依然沈降線がみられたが、抗ヒト IgG アドソorbentで吸着後のものとは沈降線の形成は認められなかった。従って、患者の抗 IgA₁ 抗体は IgG 性のものと判断された。

抗体価の測定を一元免疫拡散法による Becker 法¹¹⁾で行ったところ、抗体価 T=400 μ g/ml と測定され、この値は市販抗 IgA 血清のラベルに記載してある力価の約1/2から1/3であった。

C. 患者血清の経時的 IgA 量（表1）

患者血清の IgA 濃度は表1に示した如く、56年

図2 a 市販2社の抗 IgA 血清および患者血清と健康人血清との反応

表1 患者血清中の免疫グロブリン量

	IgA	IgG	IgM
S.56.8.22	17	2,356	69
S.56.12.10	6	2,745	125
S.57.3.12	0	1,002	104
S.58.10.14	0	1,650	100
S.59.1.9	0	1,820	136

図2 b 抗 IgA サブクラス血清と患者血清および健康人血清との反応

3a

3b

図3 抗分泌性 IgA 血清と患者唾液および健康人唾液、血清との反応 (a) 並びに抗分泌性成分血清と患者および健康人唾液との反応 (b)

度の2回の検査では17mg/dl および6mg/dl と極めて低値ながらいくらか存在する。しかし、57年以後の検査では0であった。特に抗 IgA 抗体の確認された以降の58年10月と59年1月の検査には低濃度用の抗血清寒天板（ヘキスト社製 LC パルチゲン IgA）を使用したが生降輪は全く形成されなかった。

検査し得た両親および同胞計5名の IgA 量は全例が正常範囲内にあり、IgG, IgM 量も正常値であった。

D. 患者唾液の検査

患者唾液を5,000回転30分遠心後、その上清につき、同様処理した健康人唾液を対照とし二元免疫拡散法により、市販の抗 IgA (α 鎖) 血清（ヘキスト社製）、抗分泌型 IgA 血清（抗 S-IgA 血清、ノルディック社製）および抗分泌性成分血清（抗 SC 血清、ヘキスト社製）との反応を検した。図にはないが、抗 IgA 血清と患者唾液とは沈降線は形成されず、健康人の唾液とは1本の沈降線を形成した。抗 S-IgA 血清とは（図3 a）患者および健康人唾液とも各1本の沈降線を形成し、健康人の沈降線には厚みがあり、対照の健康人血清の沈降線と融合がみられた。患者唾液の沈降線はやや淡く、健康人唾液の沈降線の抗原孔側部分と融合がみられ（図3 a 矢印）たが、健康人血清の沈降線との融合は認められなかった。抗 SC 血清との反

図4 抗分泌性成分血清と反応する患者唾液の検討

応では（図3 b）、患者および健康人唾液とも各1本の明瞭な沈降線を形成し、それぞれ互いに融合していた。そこで、抗 S-IgA 血清と患者唾液との沈降線の性状を検するため、抗 S-IgA 血清と抗 SC 血清を用い、図4の如く患者唾液と健康人の唾液と血清を配置して二元免疫拡散法を行った。患者唾液と抗 S-IgA および抗 SC 血清との沈降線は融合し、かつ健康人唾液と抗 SC 血清との沈降線とも融合がみられた。しかし、この条件では抗 S-IgA 血清と健康人唾液や健康人血清との沈降線とは融合はみられなかった。一方、サブクラスの抗血清を用いた成績では、抗 IgA₁ 血清とは健康人唾液は明瞭な沈降線を形成したが、患者唾液との反応は認められず、抗 IgA₂ 血清とは両者とも沈降線は形成されなかった。以上の唾液の検査成績から、患者の唾液中には IgA は存在せず、抗 S-

IgA 血清との反応は唾液中の分泌性成分によるものであり、患者の唾液には分泌性成分のみが存在するものと言える。

E. 輸血歴 (図5)

輸血は貧血に対し透析施行と併用して行われている。初回の輸血は昭和52年3月、全血3単位で、この年にはその他に計4単位の洗浄赤血球が輸血されている。53年は輸血を受けておらず、54年10

月に洗浄赤血球4単位の輸血と、血液透析のための外シャント造設術後に抗生物質との併用で静注用免疫グロブリン (ベノグロブリン計5g) の投与を受けている。55年は洗浄赤血球6単位、56年8月には肺炎を併発し、約10日間に亘り静注用免疫グロブリン (ベノグロブリン15g, ペニロン47.5g) の投与を受け、更に、同じ時期に貧血改善の目的で新鮮血3単位、濃厚赤血球2単位の輸血をうけ

52年	3月	保存血3単位	57年	1月	洗浄赤血球4単位
	6月	洗浄赤血球3単位			“血しょう交換”
54年	7月	洗浄赤血球2単位	2月	洗浄赤血球2単位	
	10月	洗浄赤血球2単位	3月	洗浄赤血球1単位	
		免疫グロブリン製剤 (計5g)	4月	洗浄赤血球2単位	
55年	1月	洗浄赤血球4単位	7月	洗浄赤血球2単位	
	5月	洗浄赤血球2単位	11月	新鮮血2単位	
56年	8月	新鮮血3単位	58年	1月	洗浄赤血球2単位
		濃厚赤血球2単位	5月	洗浄赤血球2単位	
		免疫グロブリン製剤 (計62.5g)	8月	洗浄赤血球2単位	
	10月	洗浄赤血球6単位	9月	洗浄赤血球3単位	
	12月	洗浄赤血球2単位	12月	白血球除去3回洗浄赤血球2単位	

輸血時に
ソルコーテフ
100mg 併用

図5 輸血歴

図6 患者血清の補体系の変化並びに抗核抗体、抗DNA抗体の力価およびLE細胞

ている。その他この年には10月と12月に洗浄赤血球計8単位が輸血されており、この頃の輸血時から患者自身、輸血をするとなんとなく気分が悪くなると訴えている。しかし、透析によっても気分不快感、脱力感、血圧低下などの症状がみられることが何回もあったため、特に輸血に際しては、通常の不規則抗体スクリーニングと交差試験以外の検査は行われなかった。57年1月には、SLEの診断がつき、血漿交換が試みられたが、交換用の血漿が患者体内に入ったと同時に、胸内苦悶、血圧の急激な低下、チアノーゼ、呼吸困難等の典型的なアナフィラキシー様ショック症状を呈したため、血漿交換は直ちに中止され、ショックに対する治療が施され、事なきをえた。ショックの原因について種々検討がなされたが、この時点では抗IgA抗体の関連性は考えられていなかった。赤血球数が200万/mm³以下となっていたため、血漿交換の3日後、洗浄赤血球2単位がソルコーテフ100mgを併用し、患者の状態を十分に観察しながら輸血されたが、特に輸血によると考えられる自他覚的な副作用の発現はなかった。その後も貧血改善の目的で洗浄赤血球や新鮮血がソルコーテフの併用で輸血されているが副作用はみられなかった。58年9月末、前述した経緯による抗IgA抗体の確認後は、輸血用製剤を白血球除去3回洗浄赤血球とし、ソルコーテフの併用なしで、輸血によると考えられる副作用の発現や患者自身の訴えもみられていない。

F. その他の検査成績

図6に補体系および抗核抗体、抗DNA抗体等の推移を示した。補体系の検査では、血清補体価および補体第3、第4成分とも低下しているが、58年末にはこれらは下限値ながらろうじて正常域にある。抗核抗体や抗DNA抗体の力価は、高力価と低力価をくり返しなが経過し、58年末には両者共正常範囲となっている。LE細胞は58年度になってからは一度も陽性を呈していない。図にはないが、59年7月までのこれらの検査成績は何れも58年末の成績と殆ど差はみられていない。

考案およびまとめ

以上述べた検査成績により、本患者の血清では、

IgA サブクラスのIgA₂はわずかに存在するがIgA₁は完全に欠損し、かつIgA₁に対する抗体を保有している。また、唾液中には分泌性成分は存在するがIgA₂分子は欠損しているものといえる。IgA₂は本来保有すべき健康人唾液でも二元免疫拡散法では検出し得なかったことから、本例の唾液中のIgA₂の存否は定かではない。

このようなIgAの欠損を来す原因として、SLEとの関連性を示唆している報告⁴⁾¹³⁾がある。本例の場合も昭和57年SLEと診断されていることからこの疾患との関連性は強いものと考えられる。また、IgA欠損者では輸血の既往とは関係なく抗IgA抗体を保有する場合があります。輸血や免疫グロブリン製剤の投与時に重篤な副作用を惹き起すことがあるとされている³⁾⁴⁾。本例にも抗IgA抗体が存在し、この抗体がいつ頃から出現していたのかは不明であるが、昭和55年頃までの輸血によっては特に自他覚的な輸血副作用はなく、56年後半の輸血時から時々患者自身の訴えが有ることなどを考えると、56年末頃にはすでに抗IgA抗体は保有していたものと考えられる。かつ、抗体は従来の報告にある様に自然に出現したと考えるよりは、むしろそれまでの何回かの輸血が抗体産生に重要な役割りを果たしたものと考えられる。従って、57年1月の血漿交換時のアナフィラキシー様ショックは患者の抗体と交換用血漿中のIgAとの反応に起因したものといえる。本例は56年度に2回行っているIgAの定量ですでにその量は極めて少なかったことから、抗IgA抗体の存在を疑ってこの時期に抗体の検索を行っておれば、血漿交換は敢て実施されなかったものと考えられる。また、血漿交換時のショックの原因についてもIgAの関与した反応を疑った検査を行う必要があったものと考えられ、これらが行われておれば、輸血には全血や単なる洗浄赤血球ではなく、現在この患者に使用している白血球除去3回洗浄赤血球がもっと早く選択されたであろう。このようなことから本症例に関しては反省させられるべき点が少なからずある。例えばIgA低濃度の背景を充分に考えること、輸血副作用の原因には本例の様な血漿成分とそれに対する抗体との反応があること

を知識として一般臨床医も知っておくことなどが反省させられた。

IgA 欠損に対するスクリーニングは国内でもいくつかの機関で行われ、多数検体の検査法についての報告¹⁴⁾や抗 IgA 抗体のラジオイムノアッセイによる検出法の報告¹⁵⁾もあり、今回のような例が極めて稀ながら存在することから、IgA 欠損と抗 IgA 抗体の検査がいかに重要であるかを改めて認識させられるものである。また、これに関連して、IgA 量が極めて少い例で輸血を必要とする患者に対しては必ず抗 IgA 抗体の有無を確認した上で輸血を行う必要があるものと、本例の経験から強く感じられた。

患者は現在（昭和59年10月）週3回の外来透析と数カ月に1回の輸血で、腎不全と貧血に対する管理は比較的良好にしている。輸血用血液の選択は、原疾患の SLE の性格上抗体を作り易いのではないかと考え、現在赤血球や白血球系に対する抗体は認められないが、今後も長期に亘って輸血が必要なことを考慮し、可能な限り赤血球の型を合わせ（O, Fy (a+b-), P₁ (+) は必ず、その他は患者の型が、CcDEe, MN, Le (a+b-) なので特に考慮していない）、前述した様な白血球除去3回洗浄赤血球としている。また、輸血のみならず感染症などに併用する免疫グロブリン製剤の投与が必要となった時には、IgA の含まないものを用いる必要がある。

稿を終るにあたり、貴重な御助言、御指導を頂いた岩手医科大学臨床検査学講座教授、伊藤忠一先生に深謝致します。

文 献

- 1) 小林容子, 他: 献血者における IbA 欠損について. 第29回日本輸血学会抄録集, 1981.
- 2) 持田和代, 他: 献血者における IgA 欠損について. 各種欠損の頻度および家系調査. 第30回日本

輸血学会抄録集, 1982.

- 3) 深田謙二, 他: 献血者中に見い出された抗 IgA 抗体 2 例について. 日本輸血学会雑誌, 29(2): 216—218, 1983.
- 4) Ashroson, G.L. and Webster, A.D.D.: Diagnosis and treatment of immunodeficiencies diasese. Chapter 6, Selective IgA deficiency. Black-well Scientific Publication, oxford, london, 1980, 99—128.
- 5) 山口 希, 他: IgA 単独欠損症における抗 IgA 抗体の意義. 臨床免疫, 10(9): 933—937, 1978.
- 6) 小崎 武, 他: 抗産れん剤服用患児に認められた Dysgammaglobulinemia. 小児科臨床, 28(7): 1007—1011, 1975.
- 7) Laschinger, C., et al.: Anti-IgA-Mediated transfusion reactions in canada. Can. med. Assoc. J., 130: 141—144, 1984.
- 8) Vyas, G.N., et al.: Anaphyactoid transfusion reactions associated with anti IgA. lancet, 2: 312—315, 1968.
- 9) Invernizzi, F., et al.: Anti-IgA antibodies in two brothers with selective serum IgA deficiency. Acta Haemt., 54: 312—320, 1975.
- 10) Fundeberg, H.H. and Koistinen, J.: Manual of clinical immunology. Chapter 103, human allotype detection by PHA with special reference to IgA allotype. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1980, 767—774.
- 11) Becker, W.: Determination of antisera titres using single redial immunodiffusion method. Immunochem., 6: 539—546, 1969.
- 12) 谷内 昭: 新免疫学叢書. 5. 免疫の生化学. 医学書院, 東京, 1980.
- 13) Cassidy, J.T., et al.: Selective IgA deficiency in connective tissue diseases. new Engl. J. Med., 280: 275—281, 1969.
- 14) Ropas, C., et al.: large scale detectio of IgA deficient blood donors. J. Immunol. Methods, 54: 183—189, 1982.
- 15) Homburger, H.A., et al.: Measurement of anti-IgA antibodies by a two site immunoradiometric assay. Transfusion, 21: 38—44, 1981.