選択的 IgM 欠損症 10 例における細胞レベルの病態解析

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*

Jpn. J. Clin. Immun., 11(3) : 236~243, 1988.

Functional and phenotypical analysis of the lymphocytes in 10 patients with selective IgM deficiency

Takatoshi Inoue, Hiromi Ishibashi, Jiro Kudo
Masafumi Shirahama, Yoshiyuki Niho and Hideo Okubo*

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

**Kitakyushu Municipal Hospital*

[Summary]

Ten patients with selective IgM deficiency (SIgMD) were studied for cell surface immunoglobulin, immunophenotype of T lymphocytes and immunoglobulin synthesis *in vitro* by peripheral blood lymphocytes. Serum IgM levels were less than 25 mg/dl, while IgA, IgG, and IgD were within normal levels. Ten patients had respiratory or urinary tract infections, three were diagnosed as having systemic lupus erythematosus (SLE) and one as rheumatoid arthritis (RA). Surface immunoglobulins were almost within normal range except two cases who had very low surface immunoglobulins. However, normal values were detected after 7 days of culture in the presence of normal T lymphocytes with Pokeweed mitogen. E roset counts were normal in all patients. As for immunophenotype of T lymphocytes, OKT 4/OKT 8 ratios were low in all the cases. Analysis of lymphocyte function for immunoglobulin synthesis *in vitro*, using a co-culture of counterpart T and B cells from healthy individuals and patients with SIgMD, revealed the excessive function of IgM specific suppressor T lymphocytes. These results suggest that the increased function of IgM specific suppressor T cells was responsible for the IgM deficiency in all ten cases.

Key words : selective IgM deficiency,
suppressor T cell,
systemic lupus erythematosus,
monoclonal antibody,
immunoglobulin synthesis *in vitro*

【概 要】

10 例の選択的 IgM 欠損症について、リンパ球表面の免疫グロブリン、E ロゼット形成細胞数、モノクローナル抗体による表面マーカーの検索と合わせて、*in vitro* における免疫グロブリン産生能を検索した。血清 IgM 濃度は全例 25 mg/dl 以下であり、他の免疫グロブリン濃度は正常範囲であった。基礎疾患としては、これらの患者は呼吸器または尿路感染症を発症しており、3 例に全身性エリテマトーデス (SLE)、1 例に慢性関節リウマチ (RA) がみられた。リンパ球表面免疫グロブリンのうち、IgA, IgD, IgG, IgM は 2 例を除いて正常範囲にあり、この 2 例はすべてのリンパ球表面免疫グロブリンが減少していた。E ロゼット形成率はすべて正常であった。モノクローナル抗体による表面マーカーの検索では、OKT 4 が 2 例に低く、OKT 8 が 3 例に高く、全体として OKT 4/OKT 8 比が低値であった。*in vitro* での免疫グロブリン合成は、全例 IgA, IgG 産生は正常で IgM 産生のみ著明に低下していた。患者と健常者の T, B 細胞を組み合わせ免疫グロブリン産生を検討した成績では、患者の B 細胞および helper T 細胞異常はなく、IgM 特異的 suppressor T 細胞の活性上昇が証明された。これら 10 例の IgM 欠損は、IgM 特異的 suppressor T 細胞の機能亢進によることが示唆される。

I. 緒 言

免疫不全症の中で比較的頻度が高い選択的 IgA 欠損症 (selective IgA deficiency, 以下 IgA 欠損症と略す) は、しばしば上気道感染や消化管感染を繰り返す、自己免疫疾患や悪性腫瘍を合併しやすいことが報告されている¹⁾。われわれは、IgA 欠損症のリンパ球を培養し、*in vitro* の系における免疫グロブリンの生合成を測定することによって、IgA 欠損症の病態が、① B 細胞の内的欠損 (intrinsic defect)、② IgA 特異的 helper T 細胞の活性低下、③ IgA 特異的 suppressor T 細胞の活性上昇、④ B 細胞異常と suppressor T 細胞活性上昇の合併の 4 種類に分類されることを明らかにした²⁾。

一方、選択的 IgM 欠損症 (selective IgM deficiency, 以下 IgM 欠損症と略す) は、community health study で 0.03% 以下と頻度が低く³⁾、その病態として helper T 細胞の活性低下³⁾や、suppressor T 細胞活性の増加などの症例報告⁴⁻⁷⁾があるが、従来まとまった数の報告がないため詳細は明らかでない。本研究においては、感染症を契機として診断された 10 例の IgM 欠損症について、その病態を明らかにすることを目的とし、リンパ球表面免疫グロブリン、E ロゼット形成能、モノクローナル抗体による表面マーカーと合わせて、*in vitro* における免疫グロブリン産生能を調べた。

II. 方 法

対象患者は 10 例、年齢は 29 歳から 73 歳まで、平均 49 歳、男女比は 1 対 1 で、すべて尿路感染、髄膜炎、肺炎などを発症した入院患者であった (表 1)。全症例を 2 年以上にわたり追跡し、その血清 IgM 濃度が常に 25 mg/dl

未満 (正常値 80~300 mg/dl) で IgA, IgG 濃度は正常範囲にあることが証明されている。全身性エリテマトーデス (SLE) 3 例、慢性関節リウマチ (RA) 1 例、胃の平滑筋肉腫 1 例、尿路感染 5 例を合併していた。

1. リンパ球の分離、培養

リンパ球はヘパリン加末梢血から、Ficoll-Conray による比重遠沈法⁸⁾により分離した。マクロファージ除去は、このリンパ球分画をプラスチック製培養試験管に 30 分培養して、接着細胞を除く方法で行った。T 細胞は neuraminidase 処理ヒツジ赤血球を用いた E ロゼット法⁹⁾により分離した。また、リンパ球から T 細胞を除いた分画を B 細胞として用いた。患者および健常者の T 細胞、B 細胞をおのおの終濃度 $5 \times 10^5/\text{ml}$ (T:B 比=1:1) で組み合わせ、7 日間、37°C、5%CO₂ 下で triplicate にて培養した。

培地は、10% ウシ胎児血清 (FCS)、streptomycin (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を含んだ RPMI 1640 を用い、Pokeweed mitogen (PWM, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、2-mercaptoethanol (5×10^{-5} M) を添加した。また、T 細胞の一部は 2,000 rad の X 線照射を行い、suppressor T 細胞の活性を消失させて用いた。

2. リンパ球表面の免疫グロブリン

蛍光抗体直接法を用いた。すなわち、FITC を結合した家兎の抗ヒト IgA, IgD, IgG, IgM 抗体 0.01 ml を gelatin-Veronal buffer (GVB) 下で $1 \times 10^5/\text{ml}$ のリンパ球に加え、30 分インキュベートし、GVB で洗浄後、Zeiss 蛍光顕微鏡にて 500 個以上の細胞を検索した。

表 1 Serum immunoglobulin level and complications

Patient	Age	Sex	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgD (mg/dl)	IgE (IU/ml)	Complications ^a	
								underlying disease	accompanying infection
1. Y. I.	29	F	1,597	25	203	3	840	SLE	RTI, UTI
2. K. S.	30	M	936	6	221	4	175	SLE	UTI
3. U. I.	39	F	947	6	176	5	303	SLE	Meningitis
4. C. Y.	42	M	3,798	10	590	ND	1,300		UTI
5. K. K.	48	M	1,641	10	243	2	154		Pneumonia
6. M. S.	51	M	850	8	253	ND	ND	Leiomyosarcoma (stomach)	
7. A. H.	53	F	2,159	17	612	2	30	RA	UTI
8. M. F.	58	M	972	20	93	5	208		UTI, Tbc (lung)
9. S. M.	71	F	1,726	11	412	2	130		UTI, Pneumonia
10. T. N.	73	F	1,248	14	206	0	30		UTI, RTI
Control			1,594 ± 314	175 ± 65	265 ± 92	2.65 ± 2.09	143.6 ± 92.0		
(mean±SD)									

a : UTI ; urinary tract infections-cystitis, pyelonephritis, RTI ; respiratory tract infections-pharyngitis, bronchitis, Tbc ; tuberculosis, SLE ; systemic lupus erythematosus, RA ; rheumatoid arthritis, ND ; not done.

3. IgA, IgG, IgM の測定

ラジオイムノアッセイ, 固相法¹⁰⁾により行った。すなわち, ポリスチレンチューブに抗ヒト Ig (抗 Fcα, γ, μ) 抗体をコーティングし, これにサンプルと標準液を加え, 傾斜したラックで一晩回転させた。ついで, 0.5% ウシ血清アルブミンを含む borate-buffered saline (BSA-saline) で 3 回洗浄後, クロラミン T 法で ¹²⁵I をラベルした抗ヒト Fab 抗体を加えた。一晩 (約 8 時間) 回転しながら抗原-抗体反応を完了させた後, BSA-saline で 5 回洗浄し, ポリスチレンチューブの放射活性を γ-カウンターで測定した。

4. IgA, IgG, IgM, 抗 Fab, 抗 Fcα, γ, μ 抗体の精製

IgA は 1 例の IgA 骨髄腫¹¹⁾, IgG はプールしたヒト血清¹²⁾, IgM は 1 例のマクログロブリン血症の血清¹³⁾から精製した。抗 Fab 抗体の分離¹⁴⁾は, IgG をペプシン処理 (酵素 : 基質は重量比で 1 : 50) 後, Sephadex G-150 (0.02 M Tris buffer-0.3 M NaCl, pH 8.0) にてゲルクロマトグラフィーによった。Fcγ 抗体は, IgG-conjugated Sepharose 4B gel column を通し, さらに F(ab')₂-conjugated Sepharose 4B gel column を通過した分画より得た。抗 Fcα 抗体, 抗 Fcμ 抗体は, おおの抗 Fab 抗体を除いた後, IgA, IgM-conjugated Sepharose 4B gel column を用いて得た。

5. モノクローナル抗体を用いたリンパ球表面マーカーの検索

T 細胞表面マーカーに対するモノクローナル抗体 OKT 4, OKT 8, の検索は, Ortho. Spectrum III を用いて行った。

III. 結 果

1. 血清免疫グロブリンおよび合併症 (表 1)

血清 IgM は 10 例全例, 観察期間 2 年以上にわたり 25 mg/dl 未満であった。3 例に IgA, IgE レベルが高値であったが, 他の 7 例では IgA, IgD, IgE, IgG いずれもすべて正常範囲であった。基礎疾患として 3 例 (症例 1, 2, 3) が SLE, 1 例 (症例 7) が RA, 1 例 (症例 6) が胃の平滑筋肉腫をもち, 8 例が尿路感染, 5 例が気道感染, 1 例 (症例 3) が髄膜炎を合併していた。

2. リンパ球表面マーカー (表 2)

表面免疫グロブリンは 8 例において正常パターンであった。2 例は, すべての表面免疫グロブリンが低値であった。E ロゼット形成率は, 全例正常であった。T 細胞に対するモノクローナル抗体を用いたリンパ球表面マーカーの検索では, OKT 4 が 2 例で低く, OKT 8 は全体的に高く, とくに 3 例で高かった。したがって, OKT 4/OKT 8 比は全例で低値であった。

表 2 Surface markers on peripheral blood lymphocytes

Case	Age	SmIg on PBL (%)				SmIg on stimulated PBL (%)				T cell markers (%)			
		IgG	IgM	IgA	IgD	IgG	IgM	IgA	IgD	E-RFC	OKT4	OKT8	OKT4/OKT8
1. Y. I.	29	8.6	2.1	5.1	4.3	17.2	14.8	9.6	8.5	74	21.9	53.1	0.4
2. K. S.	30	6.4	5.7	4.2	3.9	11.2	9.4	6.8	5.2	75	19.8	47.4	0.4
3. U. I.	39	6.2	2.1	4.8	3.6	11.3	10.8	10.6	7.9	77	21.8	44.9	0.5
4. C. Y.	42	13.4	0.1	8.5	6.9	16.4	12.7	10.5	7.3	63	12.8	30.9	0.4
5. K. K.	48	6.6	11.0	6.6	2.4	13.4	22.7	11.2	10.1	56	8.0	33.7	0.2
6. M. S.	51	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
7. A. H.	53	1.0	1.0	0.0	2.0	23.1	24.6	10.1	9.1	88	36.1	44.4	0.8
8. M. F.	58	5.1	9.4	4.9	3.7	13.9	24.6	10.1	9.3	72	35.2	27.5	1.3
9. S. M.	71	11.1	14.7	7.6	6.6	11.7	34.7	7.6	4.6	74	22.1	57.5	0.4
10. T. N.	73	4.9	0.2	1.2	0.0	30.1	8.8	10.7	3.6	84	29.4	55.3	0.5
Control		8.3	6.5	3.8	4.0	16.5	16.5	6.5	5.5	67.3	38.3	29.2	1.5
(mean±SD)		±1.4	±1.0	±1.0	±0.9	±5.8	±4.8	±2.3	±2.8	±4.0	±7.9	±9.0	±0.7

Surface Ig on PBL were expressed as a percentage of the total cells. PBL from the patients with SiGMD were cultured in RPMI 1640 with PWM for 7 days and surface Ig on the cells was determined. PBL ; peripheral blood lymphocytes, E-RFC ; E-rosette forming cells, ND ; not done, SD ; standard deviation, SiGMD ; selective IgM deficiency.

3. *In vitro* での免疫グロブリン生成

① 健常者の免疫グロブリン合成量は、リンパ球 5×10^5 個を 7 日間培養した培地 1 ml あたりの濃度でみると IgA $1,763 \pm 278$ ng, IgG $2,598 \pm 296$ ng, IgM $2,349 \pm 276$ ng であった (表 3)。

② IgM 欠損患者では IgA と IgG の産生は健常者と同等であったが、IgM の産生は全例においてほとんどみられなかった (表 3)。

③ 健常者 B 細胞と患者 T 細胞を組み合わせた場合 (表 4, および図 1, NB+PT) の免疫グロブリン産生をみると、IgM 産生は著明に低下していたが、IgA, IgG 産生は正常であった。患者 T 細胞を X 線照射後、健常者 B 細胞と組み合わせると、正常量の IgM 産生がみられ (NB+PT*), また患者 B 細胞と健常者 T 細胞の組み合わせ (PB+NT) でも正常量の IgM が産生された (表 4, 図 1)。

B 細胞の免疫グロブリン産生に及ぼす T 細胞機能の量依存性をみる目的で、一定数の健常者 B 細胞 (5×10^5 /ml) に各種濃度の X 線照射した患者 T 細胞を加えると、IgA, IgG, IgM は T 細胞濃度が 15×10^5 /ml までは量依存性に産生の増加がみられた (図 2)。しかし、X 線照射しない患者 T 細胞を加えた場合には T 細胞の量依存性に IgA, IgG の産生増加がみられたが、IgM 産生は T 細胞濃度に関係なく著明に低下していた。

表 3 Amount of immunoglobulin synthesis *in vitro*

Patient	IgG (ng/ml)	IgM (ng/ml)	IgA (ng/ml)
1. Y. I.	$2,788 \pm 124$	638 ± 88	$1,863 \pm 159$
2. K. S.	$2,513 \pm 88$	113 ± 53	$2,000 \pm 141$
3. U. I.	$2,388 \pm 316$	95 ± 48	$1,683 \pm 268$
4. C. Y.	$2,550 \pm 278$	259 ± 88	$1,758 \pm 226$
5. K. K.	$2,458 \pm 202$	292 ± 38	$1,808 \pm 88$
6. M. S.	$2,600 \pm 313$	350 ± 88	$1,933 \pm 213$
7. A. H.	$2,575 \pm 125$	167 ± 76	$1,808 \pm 163$
8. M. F.	$2,500 \pm 205$	450 ± 205	$1,925 \pm 115$
9. S. M.	$2,758 \pm 201$	200 ± 87	$1,750 \pm 189$
10. T. N.	$2,500 \pm 132$	342 ± 113	$1,583 \pm 138$
Control	$2,598 \pm 296$	$2,349 \pm 276$	$1,763 \pm 278$

B and T cells from patients with SiGMD were co-cultured in RPMI 1640 with PWM for 7 days and Ig secreted in the culture media were measured in triplicates by solid phase radio-immunoassay.

IV. 考 案

感染症を契機として入院した患者と膠原病患者の中から免疫グロブリンのスクリーニングによって 10 例の IgM 欠損症を発見した。IgM 欠損症の合併感染症は尿路、気道の感染症が多かったが、本症に細菌、ウイルスの感染が高頻度にもみられたことは従来の報告^{5,15-17)} であり、IgM が IgG, IgA とともに感染防御に大き

表 4 IgM synthesis *in vitro*

Case	NB+NT	NB+NT*	NB+PT	NB+PT*	PB+PT	PB+PT*	PB+NT	PB+NT*
1. Y. I.	2,625±212	2,638±124	563± 53	2,588± 88	638± 88	2,600±141	2,563±159	2,600±177
2. K. S.	2,263± 88	2,238±159	163± 53	2,150±106	113± 53	2,238±124	2,125±106	2,125±150
3. U. I.	2,133±243	2,250±284	113± 88	2,175±229	95± 48	2,325±267	2,175±260	2,300±225
4. C. Y.	2,450±278	2,525±265	334± 52	2,377±319	259± 88	2,404±256	2,488±319	2,550±336
5. K. K.	2,333± 72	2,333±247	475±198	2,150±214	292± 38	2,308±227	2,333±227	2,325±254
6. M. S.	1,958±226	2,083±288	358±113	2,050±325	350± 88	2,067±288	2,058±204	2,075±232
7. A. H.	2,008± 38	2,125±229	308±138	1,950±214	167± 76	1,783±252	1,992±138	2,017±142
8. M. F.	2,250±115	2,250±238	458±113	2,050±175	450±205	2,233±184	2,233±202	2,225±254
9. S. M.	2,508±201	2,500±278	417±101	2,458±250	200± 87	1,908±580	2,325±270	2,342±300
10. T. N.	1,875±189	1,858±126	433±166	1,800±139	342±113	1,850±115	1,742±118	1,758±128

PWM induced IgM synthesis by lymphocytes from normal donor and patients with SIgMD. B or T cells were co-cultured with counterpart lymphocytes for 7 days and IgM secreted in the culture media were measured by solid phase radioimmunoassay. All data are expressed in terms of IgM ng/ml/ 5×10^5 cells (mean±S.D.).

N ; normal donor, P ; patient with SIgMD, B ; B cells, T ; T cells, T* ; irradiated T cells.

図 1 PWM stimulated Ig production by co-culture of B cells (5×10^5 /ml) from normal donor (NB, NT) and patient M.F. (PB, PT)

な役割を果たしていることが推定される。基礎疾患として、SLE 3例と RA 1例、計 4 例の膠原病がみられた。IgM をスクリーニングしたと同一の SLE グループ 267 例中 IgA 欠損は 2 例であること、265,000 人の健常者のスクリーニングで IgA 欠損症が 16 例発見されたことから考えると膠原病患者に IgA 欠損あるいは IgM 欠損が合併する頻度はきわめて高いことが判明した。一方、健常者のスクリーニングでは IgM 欠損は 0.03% と報告

されている³⁾。

IgM 欠損症のこれら 10 例において、血清 IgM が低いにもかかわらずリンパ球表面 IgM がほとんど正常であったことは従来の報告¹⁵⁻¹⁸⁾と一致した。2 例 (AH, TN) は、すべてのリンパ球表面免疫グロブリンが低値であったが、患者 B 細胞と健常者 T 細胞を組み合わせた培養 7 日目には、リンパ球表面に IgM, IgA, IgD, IgG が証明できた。このことは、正常 T 細胞の存在下では患者

B細胞は分化可能であることを示しているものと考えられる。Eロゼット形成率はすべての症例で正常であり、T細胞の絶対数の増加はないことが判明したが、これは従来の報告¹⁵⁻¹⁸⁾と一致するものである。

モノクローナル抗体によるリンパ球表面マーカーの検索では、OKT 8 陽性細胞の比率が全例で高く、とくに3例 (Y.I., S.M., T.N.) は著明に増加していた。一方、OKT 4 陽性細胞の比率は2例 (K.K., C.Y.) を除き正常であり、したがって OKT 4/OKT 8 比は全例低値を示した。この成績は、*in vitro* における suppressor T 細胞活性化増加を支持するものであろう。

In vitro における免疫グロブリン産生状態を検討すると、全症例とも IgA, IgG は健常者と同程度に生合成され、IgM のみ低下していた。IgM に関しては患者 B 細胞と健常者 T 細胞を組み合わせた反応系では十分量の IgM を産生することから、患者 B リンパ球の内的欠損はないと推定された。また、健常者 B 細胞と患者 T 細胞を組み合わせると、IgM 産生が著明に低下したことと、予め X線照射し suppressor 機能を除いた患者 T 細胞を患者 B 細胞あるいは正常 B 細胞と組み合わせると、正常量の IgM が産生されることから、IgM 特異的 suppressor T 細胞活性の増強が推定された。したがって、正常 T 細胞の存在下では患者 B リンパ球は IgM 分泌細胞へ分化する能力を有すると考えられる。一定数の健常者 B 細胞に各種濃度の X線照射患者 T 細胞を添加すると、T 細胞の濃度に比例して IgA, IgG, IgM の産生が増加した。一方、X線照射をしない患者 T 細胞を加えると濃度に関係なく IgM 産生はみられなかった。これらの成績から、IgM 欠損の病態は IgM 特異的 suppressor T 細胞の機能異常によるものと考えられた。

SLE では、一般的に OKT 8 陽性細胞の減少が報告されているが²¹⁾、本研究の3例では増加しており、通常の SLE と対照的であった。SLE においては B 細胞の機能過剰状態がみられ、原因として suppressor T 細胞の機能欠陥が指摘されている。これにも B 細胞異常に依存した suppressor T 細胞異常、T 細胞固有の異常、および OKT 4 陽性細胞の IL 2 (interleukin 2) 産生不能がある。IgM 欠損症合併 SLE では B 細胞機能異常や OKT 4 陽性細胞の異常は *in vitro* でも認められず、T 細胞固有の異常が考えられ、IgM 欠損をきたした suppressor T 細胞異常のために、B 細胞機能が抑制され、この結果として感染症を併発したものと考えられる。また、SLE では自己リンパ球混合培養反応 (autologous mixed lymphocyte reaction: AMLR) の低下がみられ、これも T 細胞の正常の分化の中断を示すもので、免疫系の恒常性

図2 Ig synthesis *in vitro*

Synthesis of IgA, IgG and IgM as a function of T cell concentration. A fixed number of B cells ($5 \times 10^5/\text{ml}$) was co-cultured with varied numbers of T cells. Values are means of three determinations.

が障害されていることを示している。こうした背景をもつ SLE に、さらに suppressor T 細胞活性を高める因子が作用して IgM 欠損をきたしたと推定される。

原発性免疫不全症の中で頻度が高い IgA 欠損症の病態については、多様性がみられていることはすでに報告してきた²⁾。すなわち、① B 細胞の内的欠損、② IgA 特異的 helper T 細胞の機能低下、③ IgA 特異的 suppressor T 細胞の活性増加、および、④ B 細胞異常と suppressor T 細胞の活性増加を合併している4つの型である。しかし、今回検討した10例の IgM 欠損症では B 細胞の異常はみられなかった。この原因を考えると、

B細胞の分化過程においてみられる heavy chain のクラススイッチは μ , γ , ϵ , α の順に起こることが知られているが、この過程でB細胞の内的欠損として μ 鎖の合成が障害されると、それにつづく μ 鎖以外への免疫グロブリン合成も阻害され、液性免疫不全状態が生じ、幼児期に淘汰された可能性もある。しかし最近、Ohno ら²³⁾ は4例の IgM 欠損症を分析し、2例の末梢血でT cell のサプレッサー活性亢進と IgM 特異的 B cell の反応性の低下を報告しており、興味をもたれる。

また、染色体異常をもつ症例も報告されているため^{24,25)}、全症例の染色体を調べたがいずれも異常を認め

なかった。

V. 結 語

10例の IgM 欠損症を報告した。10例中3例が SLE, 1例が RA を基礎疾患としており、全例ともに感染症が重症化しやすい傾向を示した。また、*in vitro* における免疫グロブリン産生能を細胞レベルで解析し、全症例に IgM 特異的 suppressor T 細胞活性の増強が証明された。モノクローナル抗体による表面マーカーの検索では、全症例に OKT 4/OKT 8 比の低下を認め、*in vitro* の結果を支持する成績が得られた。

文 献

- Cunningham-Rundles, C., Pudifin, D.J., Armstrong, D. et al. : Selective IgA deficiency and neoplasia. *VOX Sang*, 38 : 61~67, 1980.
- Inoue, T., Okubo, H., Ikuta, T. et al. : Selective IgA deficiency-Analysis of Ig production *in vitro*. *J. Clin. Immunol.*, 4 : 235~241, 1984.
- Cassidy, J.T., Nordby, G.L. : Human serum immunoglobulin concentrations : Prevalence of immunoglobulin deficiencies. *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 55 : 35~48, 1975.
- Hobbs, J.R., Milner, R.D.G., Watt, P.J. : Gamma-M deficiency predisposing to meningococcal septicemia. *Br. Med. J.*, 4 : 583~586, 1967.
- Ross, I.N., Thompson, R.A. : Selective IgM deficiency. *J. Clin. Pathol.*, 29 : 773~777, 1976.
- Fauk, W.P., Kiyase, W.S., Cooper, M.D. et al. : Deficiency of IgM. *Pediatrics*, 47 : 399~404, 1971.
- Silver, H.K.B., Shuster, J., Gold, P. et al. : Leucoagglutinins and low IgM in a family with severe febrile illness. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1 : 220~229, 1973.
- Böyum, A. : Isolation of leukocyte from human blood. *Scand. J. Clin. Invest.*, 21 (Suppl. 97) : 9~89, 1968.
- Bentwich, S., Douglas, S.D., Siegal, F.P. et al. : Human lymphocyte-sheep erythrocyte rosette formation : Some characteristics of the interaction. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1 : 511~522, 1973.
- Kudo, J., Okubo, H., Ikuta, T. et al. : Immunoregulatory function of human acute phase reactive (APR) proteins. *Biomed. Res.*, 3 : 422~428, 1982.
- Moore, V., Putnam, F.W. : Disulfide peptides and glycopeptides of a human IgA myeloma globulin. *Biochemistry*, 12 : 2361~2370, 1973.
- Onoue, K., Yagi, Y., Pressman, D. : Multiplicity of antibody proteins in rabbit anti-p-azobenzenearsonate sera. *J. Immunol.*, 92 : 173~184, 1973.
- Putnam, F.W., Kozuru, M., Easley, C.W. : Structural studies of the immunoglobulins. IV. Heavy and light chains of the IgM pathological macroglobulins. *J. Biol. Chem.*, 242 : 2435~2446, 1967.
- Nisonoff, A., Wissler, F.C., Lipman, L.N. et al. : Separation of univalent fragments from the divalent rabbit antibody molecule by reduction of disulfide bonds. *Arch. Biochem. Biophys.*, 89 : 230~244, 1960.
- Endo, M., Kaneshige, H., Tomio, J. : Selective IgM deficiency. A case study. *Tokai Exp. Clin. Med.*, 6 : 327~331, 1981.
- Vogelzang, N.J., Corwin, H., Finlay, J.L. : Clear cell sarcoma and selective IgM deficiency. A case report. *Cancer*, 47 : 234~238, 1982.
- Matsushita, S., Inoue, T., Okubo, H. : A case of selective IgM deficiency : Isotype specific suppressor T lymphocytes. *Jap. J. Med.*, 23 : 149~151, 1984.
- Delaconcha, E.G., Garcia-Rodriguez, C.M.,

- Zabay, J.M. et al. : Functional assessment of T and B lymphocytes in patients with selective IgM deficiency. *Clin. Exp. Immunol.*, 49 : 670~676, 1982.
- 19) Gupta, S., Good, R.A. : Subpopulations of human T lymphocytes. V. T lymphocytes with receptors for immunoglobulin M or G in patients with primary immunodeficiency disorders. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 11 : 292~302, 1978.
- 20) Inoue, T., Ikuta, T., Kudo, J. et al. : Abnormalities of IgA specific B and suppressor T cell functions in a patient with selective IgA deficiency and systemic lupus erythematosus. *Jap. J. Clin. Immunol.*, 6 : 96~101, 1983.
- 21) Morimoto, C., Reinherz, E.L., Schlossman, S.F. et al. : Alterations in immunoregulatory T cell subsets in active systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 66 : 1171~1176, 1980.
- 22) Sakane, T., Steinberg, A.D., Green, I. : Failure of autologous mixed lymphocyte reactions between T and non-T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75 : 3464~3468, 1978.
- 23) Ohno, T., Inaba, M., Kuribayashi, K. et al. : Selective IgM deficiency in adults : phenotypically and functionally altered profiles of peripheral blood lymphocytes. *Clin. exp. Immunol.*, 68 : 630~637, 1987.
- 24) Haddad, Z.H., Allen, R.F., Towner, J.W. et al. : IgA, IgM, and partial deletion of chromosome 18. *Lancet*, 1 : 678, 1969.
- 25) Ostergaard, P.A. : A girl with recurrent infections, low IgM and an abnormal chromosome number 1. *Acta. Pediat. Scand.*, 62 : 211~215, 1973.
-