□ 症 例 報 告

ラテックス法による ASO 検査で非特異活性を示した IgM- λ 型M蛋白血症

花 井 幸 恵・高 橋 徹
齊 藤 定 三・川 人 由美子・千 賀 孝 治
近 藤 文 衛・磯 辺 正 道*・今 井 浩 三**

Jpn. J. Clin. Immun., 22 (5) : 331~335, 1999.

**IgM- λ type monoclonal gammopathy of undetermined
significance showing non-specific Anti-Streptolysin O activity
by a latex immunoaggregation method**

Yukie Hanai, Tohru Takahashi,
Teizo Saito, Yumiko Kawahito, Kohji Senga,
Fumie Kondo, Masamichi Isobe* and Kohzoh Imai**

The Division of Internal Medicine and

**the division of laboratory analysis, Mikasa City Hospital, Mikasa*

***First department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine*

【Summary】

We report a case of IgM- λ type monoclonal gammopathy of undetermined significance showing non-specific anti-streptolysin O activity of extremely high level. An 83-year-old man developed high grade fever, cough and sputum. He was admitted to our hospital under a diagnosis of acute pneumonia by chest X-ray. He showed anti-streptolysin O (ASO) activity in extremely high level measured by a latex immunoaggregation method (LA-method). Although antibiotics cured the acute pneumonia, the ASO activity had remained in high level. Serum protein electrophoresis disclosed existence of M-protein and the M-protein was found to be IgM, λ class by immunoelectrophoresis. The ASO activity measured by the LA method was ascribed to the M-protein because the level of M-component shown by the electrophoresis was decreased by absorption of the serum with streptolysin O-coated latex beads that were used in the LA-method. However, ASO activity measured by Rantzs-Randall method was in normal level. The ASO activity measured by the LA-method was absorbed with bovine serum albumin coated latex beads without streptolysin O.

Therefore, it was concluded that the M-protein was not reacted with streptolysin O itself but was reacted with bovine serum albumin coated latex beads. The ASO activity of extremely high level in our case was non-specific reaction caused by the M-protein.

Key words : Monoconal gammopathy of undetermined significance,
Anti-Streptolysin O

【概 要】

ASO 活性が非特異的に異常高値を示した IgM, λ 型の MGUS の一例を報告する。症例は 83 歳男性。高熱、咳嗽、喀痰が出現、胸部 X 線検査にて急性肺炎と診断され入院となった。ラテックス免疫凝集法 (LA 法) で ASO 活性の異常高値を認めた。抗生物質の投与により肺炎は治癒したが、ASO 活性の高値は持続した。血清蛋白電気泳動で M 蛋白が認められ、免疫電気泳動で M 蛋白は IgM- λ 型と判明した。血清蛋白電気泳動で認められる M-component は、患者血清を LA 法に用いたストレプトリジン O を吸着したラテックスビーズによって吸収すると減少したため、M 蛋白が LA 法による ASO 活性高値の原因と考えられた。しかしながら、Rantzs-Randall 法では ASO 活性は正常値であった。LA 法による ASO 活性は、ストレプトリジン O を吸着せず牛血清アルブミンのみを吸着したラテックスビーズによって吸収された。したがって、M 蛋白はストレプトリジン O そのものと反応したのではなく、牛血清アルブミンを吸着したラテックスビーズと反応したと考えられた。本症例の ASO 活性異常高値は M 蛋白による非特異的反応であると考えられた。

I. はじめに

M 蛋白は、多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症、悪性リンパ腫などの免疫グロブリン産生細胞の単クローン性腫瘍性増殖疾患の際に認められる¹⁾。また M 蛋白の存在以外に病的所見を認めない場合には monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) と呼ばれる²⁾。通常これらの M 蛋白は、特定の抗体活性を有さない場合が多い。しかしながら、まれに anti-streptolysin O (ASO) 活性、リウマチ因子活性、HBs-抗原に対する活性、および抗リポ蛋白活性など、特定の抗体活性を示す例があり報告されている³⁻⁶⁾。

今回、我々は免疫凝集法による ASO 活性が、非特異性に異常高値を示した IgM 型の M 蛋白を有する MGUS の症例を経験し、若干の検討を加えたので、報告する。

II. 症 例

症 例：83 歳、男性、元炭鉱夫。

主 訴：高熱、咳嗽、喀痰。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：以前、陳旧性肺結核を指摘。

現病歴：平成 10 年 10 月末頃より 38°C 台の発熱、

咳嗽、喀痰が出現。当院内科外来を受診し、胸部 X 線検査にて急性肺炎と診断され入院した。

入院時現症：眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸はなかった。咽頭は軽度発赤、扁桃の腫脹は認めなかった。両下肺野に湿性ラ音を聴診した。肝脾、表在リンパ節は触知しなかった。皮疹は認めなかった。

入院時検査所見 (表 1)：軽度の白血球増多 ($9,100/\mu l$)、CRP の上昇、TTT の増加 (10.2 M-U) を認める以外に、ラテックス免疫凝集法 (LA 法) による ASO 活性が測定感度を越える異常高値を示した。

経 過：ASO 活性が異常高値であることより、連鎖球菌感染による急性肺炎が疑われたが、喀痰培養、血液培養では起病菌は検出されなかった。ペニシリン系抗生剤 (PIPC) の投与により、臨床症状の改善を認め、入院第 25 病日には白血球数、炎症反応は完全に正常化した。しかしながら、依然として患者の ASO 活性は異常高値を持続したため、血液培養、喀痰培養を繰り返したが、いずれも陰性であった。

血清蛋白電気泳動を施行したところ、M 蛋白が認められた。各種免疫グロブリンに対する特異抗血清を用い、患者血清を 2 ME 処理でモノマー化して免疫電気泳動を施行したところ、M 蛋白は IgM- λ 型であることが判明した (図 1)。血清 IgM は $1,733 \text{ mg/dl}$ と高

表 1 入院時検査所見

Peripheral blood		Biochemistry		Urinalysis	
WBC	9,100/ μ l $\uparrow$	TP	5.8 g/dl $\downarrow$	protein	(-)
band	0.0 %	Alb	3.2 g/dl	sugar	(-)
seg	76.0 % $\uparrow$	TTT	10.2 M-U $\uparrow$	blood	(-)
stab	1.0 %	ZTT	7.9 K-U		
lym	15.0 %	T-Bil	1.0 mg/dl	Serology	
mon	7.0 %	AST	22 IU/l	CRP	18.5 mg/dl $\uparrow$
eos	1.0 %	ALT	17 IU/l	RF	(-)
RBC	404 $\times 10^4$ / μ l	LDH	354 IU/l	ANF	(-)
Hb	13.4 g/dl	ALP	244 IU/l	ASO	>10,067 IU/ml $\uparrow\uparrow$ (受身凝集法; 正常値 <210) 40 U (Rantz-Randall 法; 正常値 <320)
Ht	39.0 %	CHE	0.56 Δ pH	ASK	80 $\times$ (正常値 <1280 $\times$)
Plt	112,000/ μ l	γ -GTP	22 IU/l	IgG	1,158 mg/dl
		CK	119 IU/l	IgA	173 mg/dl
		TC	113 mg/dl	IgM	1,733 mg/dl $\uparrow$
		TG	47 mg/dl		
		BUN	20 mg/dl		
		UA	4.0 mg/dl		
		Cr	0.64 mg/dl

N : Normal serum PS : Patient's sample
2-ME : 2-メルカプトエタノール処理したPS

図 1 患者血清の免疫電気泳動。HWS は抗ヒト全血清を示す。

値を示した。血清 IgG, IgA は正常範囲内であった。骨髓穿刺では、形質細胞は 1% 以下であり、異常細胞の増殖は認めなかった。全身骨 X 線検査を施行したが、溶骨性病変や病的骨折は認めなかった。尿中ベンスジョーンズ蛋白は陰性であった。以上の所見より、本患者は IgM 型の MGUS と診断された。本症例の肺炎の起因菌は溶連菌ではなく、M 蛋白が ASO 活性

の異常高値に関与していた可能性が示唆された。

M 蛋白の抗体活性の検討：本症例における IgM 型の M 蛋白が、ASO 活性を持つか否かを検討するため以下の実験を行った。対照としては、同様に IgM- λ 型の M 蛋白をもつ MGUS 症例の血清を用いた。

両者血清と、今回異常高値が記録された LA 法に用いるストレプトリジン O (SLO) を吸着したラテッ

図2 血清蛋白電気泳動。患者血清をASO活性測定に用いたラテックスで吸収すると、M-componentの著しい低下を認めた。

クスビーズ (エルピアエース ASO, ヤトロン, 東京) 10倍容量を混合後、室温で30分放置後遠沈し、その上清を用いて血清蛋白電気泳動を施行した。図2に示す通り、患者血清では吸収後にM-componentの著しい低下を認めたが、対照血清では低下は観察されなかった。したがって、患者血清のM蛋白自体がLA法により異常高値を示したASO活性に関与することが示唆された。

ASO活性が異常高値を示した理由についてはヤトロン社の製品が単に非特異的活性を示したにすぎない可能性もあり、また患者血清が真にSLOに対する抗体活性を有する可能性もあるため、製品販売元であるダイアヤトロン社に依頼し以下の検討を行った。まず今回ASO活性異常高値を示したLA法の他に、溶血阻止法であるRantz-Randall法(R-R法)による患者血清のASO活性を測定した。R-R法ではASO活性は40U(正常値<320U)と正常値を示した。(表1)。したがって、患者血清のM蛋白はSLOそのものに対する抗体活性を持たない可能性が示唆された。

そこで、牛血清アルブミン(BSA)を吸着させたラテックス浮遊液を吸収剤として用い、吸収試験を行った。すなわち、希釈検体(患者血清をリン酸緩衝食塩水で64倍に希釈)と吸収剤とを容量1:3および1:15の割合で混合後室温30分放置した後遠沈し、その上清を用いLA法によりASO活性を測定した。対照として吸収剤の代わりに同容量のリン酸緩衝食塩

表2 吸収剤による吸収試験

混合比*	吸収前値	吸収後値
1:3	>1000.0**	>1000.0
1:15	>1000.0	<2.0

*希釈血清:PBS(吸収前値), 希釈血清:吸収剤(吸収後値)

**IU/mL, 正常値<210

希釈した患者血清とPBSあるいは吸収剤とを混合後遠沈し、上清のASO値を測定した。

水(PBS)を混合したものを、吸収前の値とした。表2に示すごとく、混合比1:15で、ASO活性は明らかに吸収された。したがって、患者血清がLA法でASO活性が異常高値を示し、R-R法でASO活性が正常であったことの原因としては、患者血清がSLOそのものではなく、ラテックスあるいはBSAに対して抗体活性を持つかまたは、ラテックスとBSAの結合部位に対して抗体活性を持つためである可能性が示唆された。BSAを被覆しないラテックスでの吸収実験も施行するべきであったが、今回は検討できなかった。

III. 考 察

本邦ではこれまでに、十数例のASO活性をもつIgG型のM蛋白を有する多発性骨髄腫、MGUS症例の報告がなされている⁷⁻¹⁰⁾。また、稀ではあるがIgA型⁹⁾およびIgD型⁴⁾の報告もある。

本症例は肺炎で入院し、ASO活性の異常高値を示したため、当初重症の連鎖球菌感染症を疑ったが、肺炎治癒後も異常高値は持続したため病態の把握に苦慮した。精査した所、IgM-λ型のM蛋白が認められ、MGUSと診断した。慢性感染の結果ASO活性が高値を示しているのか、M蛋白が偶然にASO活性を示しているのかを知ることは臨床的に意義のあることと考え検討を進めた。

本症例ではM蛋白が受身凝集法であるLA法でのASO活性の異常高値に関与することが判明したが、溶血阻止法であるR-R法ではASO活性が正常値を示した。吸収剤を用いた吸収試験より、本症例のM蛋白はSLOそのものに対する抗体活性は持たず、ラテックスかBSA、あるいはラテックスとBSAの結合部位に対しての非特異的活性を持つ事が示唆された。

本症例のように、MMやMGUSの症例でASO等が活性高値を示す場合、そのM蛋白が真に抗体活性を

持つか否かの検討は意義のある事と考えられる。1972 年高月らを筆頭に、これまで ASO 活性高値を示す M 蛋白血症について、様々な報告がなされてきた。彼らは免疫化学的検討を行い、M 蛋白が真の ASO 活性を持つことを証明した。

彼らの症例では本症例とは逆に、受身凝集反応では ASO 活性が正常値であり、溶血阻止法では ASO 活性が異常高値を示した例が多い。受身凝集反応と溶血阻止法が解離する原因として、様々な解釈がなされている。河合らはこの解離の原因は、M 蛋白が SLO の抗原分子上にある担体結合部位に対する抗体活性を持つためであるとの仮説をたてている。SLO の抗原分子上にある担体結合部位は受身凝集法で用いられ、感作赤血球や感作ラテックス粒子上では担体レセプターと結合するため、露出していない可能性を考えている¹⁰⁾。

また、橋本らは溶血阻止法で用いられている SLO が還元型 SLO であり、受身凝集法で用いられている

SLO は酸化型 SLO であるとの仮説をたてている。酸化型 SLO と還元型 SLO との間に M 蛋白との結合性の相違があるためである可能性を考えている⁹⁾。

本症例では、これらの報告とは異なり、患者血清が受身凝集法である LA 法で ASO 活性が異常高値を示し、溶血阻止法である R-R 法で ASO 活性が正常であった。その原因としては、患者血清が SLO そのものではなく、ラテックスあるいは BSA に対して活性を持つかまたは、ラテックスと BSA の結合によって形成される抗原決定部位に対して活性を持つためである可能性が示唆された。

いずれにせよ、ASO など特定の活性高値を示す M 蛋白血症に遭遇した際、M 蛋白の抗体活性の検討は病態を考える上で意義のある事と思われる。特に本症例のように、感染症で入院した患者の場合は病態を把握する上で重要である。今回、我々は免疫凝集法による ASO 活性が、非特異的に高値を示した、IgM 型 MGUS の症例について検討を行い報告した。

文 献

- 1) 小阪昌明・滝下 誠：免疫グロブリン異常症へのアプローチ。日本内科学会雑誌，84：1061～1069，1995。
- 2) 中村 裕一・古沢新平：Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)。別冊日本臨床 領域別症候群，22：468～471，1998。
- 3) Wager, O., Rasanen, J.A., et al.: M-component with antibody activity. Anti-smooth muscle anti-thyroglobulin and anti-streptolysin O activity in 5 M component sera. *Ann. Clin. Res.*, 3 : 86～97, 1971.
- 4) Swierczynka, Z., Wozniczko-Orlowska, G., et al.: An IgD myeloma protein with antistreptolysin O activity. *Immunochemistry*, 13 : 379～382, 1976.
- 5) Michaelsen, T. E., Forre, O., Hoyby, A. Lea, T.: Streptolysin O neutralizing capacity and idiotypic properties of fragments, sub-units and reassociated H and L chains from three human IgG monoclonal proteins. *Mol. Immunol.*, 17 : 1143, 1980.
- 6) Riesen, W.F., Braun, D.G., Skvaril, F. and Mansa, B.: Idiotypic and structural analysis of monoclonal human immunoglobulins with anti-streptolysin O activity. *Int. Arch. Allergy appl. Immun.*, 67 : 86, 1980.
- 7) Sawada, S., Shida, M., et al.: Elicited antibody nature of human monoclonal protein with anti-streptolysin activity Analysis with monoclonal anti-idiotypic antibody. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 19 : 31～35, 1986.
- 8) 高月 清・羽白 清・他：単クローン免疫グロブリンの抗体(様)活性。臨床科学，8：407～420，1972。
- 9) 橋本正勝・河野均也・他 3 名：生物学的活性を示す M-蛋白の解析；1. 抗 SLO 活性を示す M-蛋白の研究。日本臨床免疫学会誌 4，98～105，1981。
- 10) 河合 忠・大谷英樹・河野均也：ASO 様をもった M-蛋白に関する研究。日本免疫学会総会記録，5：291～293，1975。