Systemic lupus erythematosus を併発した
IgA クラス特異的 B cell, suppressor T cell
機能異常による IgA 欠損症

井 上 孝 利・活 田 融・工 藤 二 郎
鉢 嶺 一 男・草 場 公 宏・柴 田 勝 紀・大久保 英雄

**Abnormalities of IgA specific B cell and suppressor
T cell functions in a patient with selective IgA
deficiency and systemic lupus erythematosus.**

Takatoshi Inoue, Tohru Ikuta, Jiro Kudo,
Kazuo Hachimine, Tomohiro Kusaba,
Katsunori Shibata and Hideo Okubo

*The First Department of Medicine
Faculty of Medicine Kyushu University
Fukuoka 812 Japan*

【Summary】

Selective IgA deficiency can be detected about 0.006% of the population of blood donors in Japan. The deficiency can often be associated with autoimmune disorders. We have examined in vitro immunoglobulin synthesis in a SLE patient with IgA deficiency.

The patient, a female aged 31, had high fever and polyarthralgia at the age of 20-year-old and since then she has been taking medicine at intervals. During this period, she has been suffered from tonsillitis, appendicitis, otitis media and pneumonia. The patient was hospitalized under the diagnosis of SLE. The quantitative immunoglobulin levels were IgG 2190, IgA 0, IgM 269 (mg/dl). Peripheral lymphocyte counts were normal and T:B ratio was 65:35. Immunofluorescent examination revealed that Ig bearing cells were present in normal number on peripheral blood smear.

Immunoglobulin biosynthesis in the patient's peripheral blood lymphocytes was measured in vitro. As a consequence, IgG and IgM were synthesized at a normal level, but IgA at an extremely low rate. Co-culture of T cells from normal and B cells from the patient resulted in reduced synthesis of IgA, and moreover combination of the patient T cells and

normal B cells also resulted in reduced synthesis of IgA. However co-culture of X-ray irradiated T cells from the patient and B cells from normal resulted in sufficient production of IgA. Thus, pathogenesis of IgA deficiency in the patient was demonstrated to be due to B cell insufficiency and hyperfunction of suppressor T cells.

Key words : IgA deficiency, SLE, B cell, suppressor T cell

【概 要】

症例は 31 歳女性, 10 年前の 20 歳時から関節痛, 発熱などの症状が出現し RA と診断され今日まで断続的な治療を受けている。この間, 扁桃炎, 虫垂炎, 中耳炎, 肺炎に罹患するなど易感染性がみられ, 扁桃摘出, 虫垂切除などの外科処置も受けている。SLE の診断の下に当科に入院, IgA 欠損と肺炎, 脳膿瘍の合併が明らかにされた。SLE は steroid, 肺炎と脳膿瘍は抗生剤投与によっていずれも順調な経過をとった。患者リンパ球の免疫グロブリン産生能を, *in vitro* の系で分析した成績から, 本症の IgA 欠損は IgA に特異的な B 細胞の機能欠損と, 抑制性 T 細胞の機能亢進によることが明らかにされた。IgA は SLE の症状に関係なく全経過を通じてほとんど 0 であり, また寛解期に分析した *in vitro* のリンパ球機能でも, B 細胞の機能欠損と, 抑制性 T 細胞の機能亢進が証明された。したがって, IgA 欠損に SLE が合併したと推定される。

I. 緒 言

原発性免疫不全症の中でも IgA 単独欠損症は出現頻度が高く, かつ高頻度に自己免疫疾患を合併するので, その発生病態に関して免疫学的な関心がもたれている¹⁾。著者らは先に SLE に IgA 欠損が合併した例のリンパ球機能を測定し, IgA 特異的な抑制性 T 細胞の機能亢進を証明した²⁾。本症例は易感染性の病歴を有し, IgA 欠損に SLE を合併した例で, IgA 欠損の病態は B 細胞の機能不全と抑制性 T 細胞の機能亢進によるものであった。

II. 症 例

患 者: 徳〇み〇よ, 31 歳, 主婦

主 訴: 顔面の蝶形紅斑, 咽頭痛, 咳嗽, 喀痰

既往歴: 20 歳リウマチ熱, 22 歳扁桃摘出, 虫垂切除, 28 歳中耳炎

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 20 歳の時, 何ら誘因なく膝, 肘関節痛と発熱をきたし, 某国立病院でリウマチ熱と診断された。26 歳の時, 体重減少, 関節痛(膝, 肘関節)とともにレイノー現象が出現したが, 国立病院で治療され軽快した。S. 53 年(29 歳)に結婚, 妊娠 2 ヶ月で自然流産した。S. 54, 12 月(30 歳)関節痛, レイノー現象, ついで S. 55, 1 月に発熱, 顔面の蝶形紅斑, 咳嗽, 喀痰が出現し, 胸部 X 線で異常陰影を認め肺炎の診断の下に治療を受け

た。7 月には, 脱毛が著明になり, 発熱, 咳嗽, 喀痰とともに, 右半身のしびれ, 運動障害が生じ 8 月 11 日, 当科入院となった。

入院時現症: 体格細長型, 脈拍, 108/分, 期外収縮あり, 睑結膜貧血様, 球結膜黄疸なし。頭髮の脱毛, 顔面紅斑を認める。全身のリンパ節腫脹なし。心音, IIp 亢進, 2L に最強点を有する収縮期雑音(Lev 2°/6°), 呼吸音, 全肺野に乾性ラ音聴取, 腹部は平坦, 柔, 肝脾腎いずれも触知せず, 四肢近位筋の脱力萎縮著明, 腱反射, 知覚とも異常なし。

入院時検査成績(表 1): 尿所見は蛋白(+)の他は異常なし。末梢血液像では軽度の汎血球減少症を認め, 白血球分類では核左方移動がみられた。血液生化学では, GOT, LDH, が異常値を示した。γ-グロブリンは 30% と高ガンマグロブリン血症がみられ ZTT も異常高値であったが, Ig の class 別定量では IgG 2190, IgM 269, IgA 0 (mg/dl) であり, IgA 欠損が発見された。この IgA 欠損はその後の経過を追った定量でもつねに認められた。血沈, 121/129, 好中球の核左方移動, CRP (3+)などの成績から SLE 以外に炎症性病変の存在が示唆されたが, SLE の病態を反映して補体は CH 50 16, C3/C4 31/19 といずれも低値であり, RA (+), LE-T (3+), ANF (+)と自己抗体も陽性であった。

本症例は ARA の診断基準に基き SLE と診断され, したがって SLE に選択的 IgA 欠損症を伴った症例と考

表 1

Laboratory findings		M.Tokushige	
1) Urinalysis		4) Blood Chemistry	
Protein (- K)		T.P. 7.5 g/dl	Alb 49.5%
Sugar (-)			α_1 5.5
Urobili. (-)			α_2 7.7
Sediment RBC 0-1 HPF			β 6.7
WBC 0-1/HPF			γ 30.0
2) ESR 121/129 mm		T.Bili. 0.5 mg/dl (direct 0.2)	
3) CBC		Chol 120 mg/dl	
RBC 313×10^4 mm ³		GOT 91 u	
Hb 8.1 g/dl		GPT 20 u	
HT 29 %		LDH 380 u	
WBC2,500 St 12%		Al-P 138 u	
Seg 78		ZTT 26.1 u	
Ly 7		TTT 6.7 u	
E 0		CPK 16 mu/ml	
Mo 2		BUN 11.0 mg/dl	
B 0		Cr 0.6 mg/dl	
Platelet 7.0×10^4 /mm ³		U.A. 6.5 mg/dl	
5) Serology, Immunology		Na 141 mEq/l	
CRP (3+)		K 3.2 mEq/l	
RA (+)		Cl 109 mEq/l	
BFP (+)		Fe 65 μ g/dl	
ANF (3+)		Amylase 75 u	
LE-T (3+)		6) LDH isozyme LDH1 28.3%	
Coombs (-)		LDH2 38.3	
Anti-IgA Ab (-)		LDH3 23.2	
IgG 2,190 mg/ml		LDH4 6.2	
IgM 269 mg/dl		LDH5 3.8	
IgA 0 mg/dl		Al-P isozyme Bile (+)	
T/B= 65/35 (control 66/34)		Liver (2+)	
T3 0.8 ng/ml		Bone (-)	
T4 7.2 μ g/dl		Placenta (-)	
TSH 8.1 μ U/ml		Intestine (-)	
		7) HLA	
		HLA-A. A 11, A 26.	
		HLA-B. Bw 35, Bw 60.	
		HLA-C. Cw 3.	

えられた。しかし SLE では活動期においても一般に CRPは(++)以上となり難く、また多核球の核左方移動もみられたので、急性炎症性疾患の合併があると考えて検索した。その結果、胸部X線上肺炎の所見がみられ、また左半身の神経症状の原因を明らかにするために頭部 CTをとった結果、左頭頂葉の脳膿瘍と診断された。

臨床経過 (図1)

SLE の治療は predonine 40 mg から開始し漸減した

ところ、顔面紅斑、関節痛などの自覚症の消失とともに血沈の改善、汎血球減少の正常化、補体活性上昇など、自・他覚的な所見の改善とともに検査成績も改善し順調な経過を示した。肺炎と脳膿瘍に対しては CEZ 6 g をはじめ各種の抗生剤を使用し、解熱と CRP 陰性化など炎症像の改善とともに、頭部 CT 上の膿瘍も漸次縮小傾向を示した。治療開始後 8 ヶ月で predonine 10 mg 投与の時点で退院し再来治療とした。なお血中 IgA 濃

図 1 Clinical course

図 2-a IgG

度は病状に関係なく全経過を通じて 0 であった。

末梢血リンパ球の Ig 産生能: IgA 欠損の病態を明らかにする目的で, 患者末梢リンパ球の Ig 産生能を *in vitro* の系で測定した。患者および健康者の末梢血をヘパリン加採血し, Ficoll-Conray による比重遠心法でリンパ球を分離し, 次に neuraminidase 処理ヒツジ赤血

球とのロゼット形成法によって T 細胞と B 細胞 (non-T 細胞) を分離した。Ig 生合成は患者および健康者の T 細胞および B 細胞を組み合わせた反応系で調べた。RPMI 1640 培地に, PWM を添加し, 細胞濃度 $5 \times 10^5/\text{ml}$ で, 37°C , 95% O_2 -5% CO_2 の条件下で 1 週間培養し, その上清中の IgG, A, M を solid phase (サンドイッチ法) で radioimmunoassay した。図 2-a, b に示すように患者 B 細胞 (B_F) と健康者 T 細胞 (T_N) の組み合わせでは十分量の IgG, IgM が産生されるが, 図 2-c に示すごとく IgA の産生はほぼ 0 であり, IgA 特異的 B 細胞に障害があることが判明した。また健康者 B 細胞 (B_N) と患者 T 細胞 (T_F) を組み合わせた反応系では, IgG, IgM の産生は, 正常対照と差がないが IgA 産生は著明に抑制された。しかし X 線 (2,000 rad) を照射した患者 T 細胞を用いると, IgA の生合成は正常対照と等しくなる。すなわち患者 T 細胞の suppressor 機能が亢進していることが知れた。なお患者血清を正常リンパ球に加えても Ig 産生の抑制はみられなかった。これらの成績から, 本症例の IgA 欠損の病態は IgA 生合成 B 細胞系の障害と, IgA 特異的な抑制性 T 細胞の機能亢進によるものであると推定された。

III. 考 案

本症例は IgA 単独欠損症に SLE が発症しさらに肺炎

図 2-b IgM

図 2-c IgA

図 2 PWM induced Ig synthesis by lymphocytes from normal control and patient.

Equal numbers of T-enriched cells were co-cultured with B-enriched cells. Equal numbers of unseparated cells from a normal individual were co-cultured with unseparated cells from the patient with IgA deficiency.

Final cell concentration was adjusted to $5 \times 10^5/\text{ml}$ in each culture.

U : unseparated, T : T-enriched cells, B : B-enriched cells, N : normal control, P : patient.

□ normal ▨ patient ▤ mixed

と脳腫瘍を合併したものであった。また、IgA 欠損の病態はB細胞系の障害と抑制性T細胞の機能亢進によるものであった。IgA 単独欠損症 (IgAD) は原発性免疫不全症に分類されており³⁾、IgAD と診断するには、1) IgA 濃度が 5 mg/dl 以下、2) その他の Ig の欠損がないこと、3) 体液性免疫能正常、4) 細胞性免疫能正常などの諸条件を満足することが要求される⁴⁾。本症例の血中 IgA 濃度は 0、IgG、IgM とともに正常値、ツ反、DNCB など遅延型皮内反応は陽性であった。IgA には血清型と分泌型 (SIgA) の 2 型があり、後者は J 鎖で結合した IgA dimer に S 成分 (SC) 分子が結合したものである。したがって IgA 欠損症は血清 IgA、分泌型 IgA、S 成分のおおの欠損の組み合わせにより 4 型⁴⁾ または 5 型に分類されるが、本症例は SIgA も検出されず、Ⅲ型と診断された。

IgAD の頻度は 1 万人以上を対象とした成績では、入院患者で 0.22% (Hobbs⁶⁾)、random population survey で 0.03% (加納⁷⁾)、献血者で 0.05% (Fromel⁸⁾) などが報告されているが、265,000 人の献血者を対象とした福岡県赤十字血液センターの調査結果では 0.006% であり、加納らが報告しているごとく欧米に比べ本邦における IgAD の頻度は低い。

IgAD が臨床的或は免疫学的な見地から注目されるのは、患者やその家系に自己免疫疾患、とくに SLE や RA が高頻度に発症する点である。IgAD に発症した自己免疫疾患 80 例中 RA 26 例、SLE 10 例との報告⁹⁾、SLE 52 例中 3 例に IgA 低値がみられたとの報告などがある^{9,10)}。当科においても SLE 266 例中本例を含めて 2 例に IgAD が発見されている。IgAD と SLE の合併例においては、病態解明の上からいずれが先行したのが問題となる。SLE の経過中に IgAD が出現したとの報告例もあるが¹¹⁾、本症例では易感染性の病歴があることや、IgAD は SLE の症状によって影響されず、SLE が寛解期に入った後も依然として IgAD の状態にあり、またリンパ球機能の異常が証明されたことから、IgAD に SLE が発症したと考えられる。IgAD に SLE が高頻度に発症することの説明としては、IgAD による生体防御機能低下あるいは免疫系不全のために SLE が誘発されと考えられる¹²⁾。Cunningham-Randles ら¹³⁾は、IgAD の 60% 以上に血中 circulating immune complex (CIC) や bovine milk protein に対する抗体が存在することを指摘したが、これは腸管の透過性亢進のため、食物中の蛋白が過剰に吸収され、これに対する抗体が産生される

ためと考えられる。また、IgAD においては IgM クラスの特異抗体の産生が不良であり¹⁴⁾、好中球の chemotaxis が障害されているなど¹⁵⁾、広い意味での生体防御機構の障害も存在すると推定される。

in vitro において PWM 刺激下で末梢血リンパ球の Ig 生合成を指標として B 細胞、T 細胞それぞれの機能を測定する方法が確立されてから、IgAD の病態が解明され、B 細胞の分化障害が証明されているが、その原因として抑制性 T 細胞の機能亢進や B 細胞自身の障害などが報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。われわれは SLE に IgAD が合併した症例で抑制性 T 細胞の機能亢進を証明したが²⁾、本症例の病態は IgA 特異的 B 細胞の機能低下と suppressor T 細胞の機能亢進によるものであった。IgAD に

SLE が発症する症例のリンパ球機能障害も単一の病態ではないことが明らかとなった。したがって、SLE の発症の誘因は、リンパ球機能の異常そのものより、血中あるいは体液中の IgA の欠損およびそれに伴う防御機能低下であり、その結果として SLE が発症すると考えたい。

IV. ま と め

SLE に IgA 欠損症が発見された 31 歳女性の症例を報告した。本症例は 20 歳頃から易感染性があり、かつ IgA 欠損は SLE の経過にまったく影響されないことから、IgA 欠損症に、SLE が併発したものと推定される。IgA 欠損の病態は IgA 産生系の B 細胞の不全と IgA 特異的な抑制性 T 細胞の機能亢進であることを証明した。

文 献

- 1) 小林 登・早川 浩・岩田 力・他 1 名：原発性免疫不全症候群の全国調査「免疫不全症候群」の成因，治療および予防に関する調査研究班，55 年度研究報告書：7-11，1981。
- 2) 工藤二郎・自見庄三郎・大久保英雄・他 2 名：IgA 単独欠損症に全身性エリテマトーデスが発症した 1 例。日内会誌，70：740-745，1981。
- 3) Fudenberg, H.H. : Primary immunodeficiencies. Bull. Wld. Hlth. Org., 45 : 125-142, 1971.
- 4) Amman, A.T. and Hong, R. : Selective IgA deficiency, presentation of 30 cases and review of the literature. Medicine, 50 : 223-236, 1971.
- 5) 加納 正：IgA 単独欠損症。臨床免疫，6：519-526，1974。
- 6) Hobbs, J.R. : Immune imbalance in dysgammaglobulinemia type IV. Lancet., 1 : 110-114, 1968.
- 7) 加納 正：IgA 欠損症について。日血会誌，34：338，1971。
- 8) Frommel, D. : Selective serum IgA deficiency, frequency among 15,200 French blood donors. Vox Sang., 25 : 513-518, 1973.
- 9) Stobo, J.D. and Tomasi, T.B. : A low molecular weight immunoglobulin antigenetically related to 19 S IgM. J. Clin. Invest., 46 : 1329-1337, 1967.
- 10) 中村泰彦：IgA 単独欠損症を伴った全身性エリテマトーデスの 1 例。日内会誌，60：1339-1344，1971。
- 11) 加納 正：IgA 単独欠損症の成因に関する考察，獲得性 IgA 単独欠損症 3 症例の証明。日内会誌，64：1354-1360，1975。
- 12) Fraser, K.J. : IgA immunoglobulins and autoimmunity. Lancet., II : 804-805, 1969.
- 13) Cunningham-Rundles, C., Brandeis, W.E., Pridgen, D.J. et al. : Autoimmunity in selective IgA deficiency : relationship to anti-bovine protein antibodies, circulating immunocomplexes and clinical disease. Clin. Exp. Immunol., 45 : 299-304, 1981.
- 14) Heddle, R.J., Kwitko, A.D. and Sheaman, D.J. C. : Specific IgM and IgG antibodies in IgA deficiency. Clin. Exp. Immunol., 41 : 453-458, 1980.
- 15) D Amelis, D. : Defective neutrophil chemotaxis in hypogammaglobulinemia and selective IgA deficiency. Clin. Immunol. and Immunopathol., 16 : 287-296, 1980.
- 16) Conley, M.E. and Cooper, M.D. : Immature IgA B cells in IgA deficient patients. N. Engl. J. Med., 305 : 495-497, 1981.
- 17) Atwater, J.S. and Tomasi, T.B. Jr. : Suppressor cells and IgA deficiency. Clin. Immunol. and Immunopathol., 9 : 379-384, 1978.
- 18) Cassidy, J.T., Oldham, G., Platts-Mills, T.A. E. : Fundamental assesment of a B cell defect in patients with selective IgA deficiency. Clin. Exp. Immunol., 35 : 296-305, 1979.