選択的 IgA 単独欠損症と全身性 エリテマトーデスが合併した 1 例

石 山 泰二郎・阿 部 総太郎・堀 江 誠 一
菅 谷 直 樹・若 林 芳 久・廣 瀬 俊 一

Jpn. J. Clin. Immun., 9 (3): 224~229, 1986.

Selective IgA deficiency in a case of systemic lupus erythematosus

Taijiro Ishiyama, Sotaro Abe, Seiichi Horie, Naoki Sugaya,
Yoshihisa Wakabayashi and Shunichi Hirose

Department of Internal Medicine, Juntendo University, Tokyo

【Summary】

A 41-year-old female with high grade fever and polyarthralgia was diagnosed as SLE from polyarthralgia, leukopenia, LE cell and high titer anti-nuclear antibody. The serum IgA level was as long as 9 mg/dl and unchanged by the treatment with prednisolone, while the serum IgG and IgM were increased and responded to the treatment.

The percentage of E rosette-forming lymphocytes in the peripheral blood was 79% and the percentage of surface-IgA bearing cells in non E rosette-forming cells was 20%.

When PWM-induced IgA synthesis by lymphocytes from normal control and the patient were measured, the level of IgA was about a quarter of normal synthesis. Co-culture of T cells from normal control and B cells from the patient resulted in reduced synthesis of IgA. Co-culture of the patient T cells and normal B cells also resulted in reduced synthesis of IgA. Thus the pathogenesis of IgA deficiency in the patients may be due to both B cells and T cells dysfunction.

Key words: SLE,
IgA,
T cell and B cell

【概 要】

41歳の女性が高熱と多関節痛を主訴に来院した。多関節痛、白血球減少、LE細胞、抗核抗体高値よりSLEと診断した。患者IgAは、9 mg/dlでありプレドニンによる治療にても不変であった。一方患者IgG・IgMは増加していて治療に反応して低下した。

患者末梢血リンパ球のうち E ロゼット形成細胞は、79% であった。また、E ロゼット非形成細胞のうち IgA 保有細胞は、20% 存在していた。

正常人と患者末梢血リンパ球を PWM を使用して、IgA 産生能を測定したところ、患者では、正常人 IgA 産生の約 1/4 であった。正常人 T 細胞と患者 B 細胞の混合培養でも、IgA 産生は低かった。また、患者 T 細胞と正常人 B 細胞の混合培養にても、IgA 産生は低かった。

以上より、患者における IgA 欠損は、B 細胞および T 細胞によるものと思われる。

I. 緒 言

選択的 IgA 単独欠損症とは、血清 IgA 以外のグロブリンに欠損がなく、IgA の選択的欠損状態を意味する¹⁾。選択的 IgA 単独欠損症は、原発性免疫不全症のなかでもっとも多くみられ、上気道感染・消化器異常・自己免疫疾患など、いろいろな随伴疾患が認められているが¹⁾、なかでも興味深いのは全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus 以下 SLE) が高頻度に合併することである^{2,3)}。しかし、その原因についてはいまだ明らかでない。

今回われわれは、選択的 IgA 単独欠損症に SLE が合併した 1 症例を経験し、*in vitro* 反応系における IgA 産生能を検討したので症例の呈示とともにその結果について報告する。

II. 症 例

患 者：41 歳，女性，主婦

主 訴：全身倦怠感，高熱，多関節痛

家族歴：特記すべき事項は認めない。

既往歴：易感染性の既往は認めない。

現病歴：生来健康であったが、1982 年 12 月全身倦怠感を訴えるようになり、1983 年 2 月初旬より多関節痛

(頸椎・両肩・腰椎・両膝) が出現した。某病院に入院し、SLE と診断されステロイドの服用をすすめられたが、拒否し自分で漢方薬を服用し症状は軽快した。同年 12 月、再び多関節痛・リンパ節腫脹が出現し、某病院に入院し、再び SLE の診断のもとに prednisolone 30 mg より投与されたが、経過中に抗生物質抵抗性の 38~39°C の発熱が出現するようになったため当院に転院となった。

入院時身体所見：身長 151.4 cm，体重 40 kg。栄養良好。顔色不良。血圧 86/52 mmHg，脈拍 104/分・整。体温 37.4°C。眼瞼結膜に貧血を認めるが、眼球血膜に黄染は認めない。自発痛のある 5×10 mm 大の柔らかい頸部リンパ節腫脹を 2 個認めた。胸部理学的所見に異常はなく、腹部理学的所見でも肝・脾は触知しなかった。神経学的所見に、異常は認めなかった。

入院時検査所見 (表 1)：白血球数 1,700/mm³・ヘモグロビン濃度 9.1 g/dl と白血球減少と正色素性正球形貧血を認めた。血沈は、1 時間値 72 mm と亢進を示した。尿所見には異常を認めなかった。血液生化学所見で、GOT 219 IU/l・LDH 762 IU/l と上昇、 γ -globulin 30.9% と高値、LE テスト・LE 細胞陽性、抗核抗体・抗 DNA 抗体高値、血清補体価低下、梅毒反応の偽陽性、直接 Coombs テスト陽性、IgG 3,000 mg/dl，IgM 234 mg/dl

図 1 血清蛋白電気泳動

表 1 Laboratory findings

Hematological findings		Feces		Serological examination	
Hb	9.1g/dl	Occult blood	(-)	CRP	1 +
RBC	$311 \times 10^4/\text{mm}^3$	Parasites	(-)	CH ₅₀	23.3
Ht	27.7%	Biochemical examination		C ₃	35mg/dl
WBC	$1,700/\text{mm}^3$			C ₄	10mg/dl
Myelo	0.5%	GOT	219IU/l	STS	(+)
Meta	0.5%	GPT	83IU/l	TPHA	(-)
Band	28%	Al-P	20.5K-AU	HBsAg	(-)
Seg	57%	LDH	762mg/dl	Coombs D	(+)
Eosino	0%	T-Bil.	0.4mg/dl	I	(-)
Baso	0%	D-Bil.	0.2U	RAHA	40×以下
Mono	1%	TTT	23.2U	RA test	(-)
Lymph	13%	ZTT	31.6mg/dl	LE test	(-)
Plat	$10 \times 10^4/\text{mm}^3$	BUN	16mg/dl	LE cell	(+)
Ret	11‰	Creatinine	0.4g/dl	抗核抗体	640×
ESR	72mm/hr	haptoglobin	25mg/dl	抗DNA抗体	97U/ml
Coagulation test		T-P	6.8%	n-RNP抗体	(-)
		Alb	53.8%	Sm抗体	(-)
Bl.T	5.0min	α_1	3.1%	C _{1q}	3.6μg/ml
PTT	40.4(35.2)min	α_2	6.1%	抗ミトコンドリア抗体	(-)
PT	10.4(10.8)min	β	6.1%	抗平滑筋抗体	(-)
TT	100%	γ	30.9%	抗血小板抗体	(-)
Urinalysis		IgG	3,000mg/dl	Tcell	79%
		IgA	9mg/dl	Tcell	7%
		IgM	234mg/dl	ツ反応	0×0mm

	1984					1985
	8月	9月	10月	11月	12月	1月
Medication		80mg/day prednisolone	60mg	40mg	35mg	30mg
ESR (mm/hr)	72	70	73	40	11	8
WBC (/mm ³)	1,700	1,400	2,500	3,700	5,600	7,600
Hb (g/dl)	9.1	8.7	8.8	11.5	13.1	12.1
Plat ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	10.0	3.9	20.6	24.6	21.1	22.2
抗核抗体	640x	640x	640x		320x	
抗DNA抗体(U/ml)	97	84	48		30	
CH ₅₀	23.3	20以下	334	26.0	30.6	26.4
C ₃ (mg/dl)	35	48	55		60	
C ₄ (mg/dl)	10	14	18		19	
IgG (mg/dl)	3,000		1,964	1,810	1,460	
IgA (mg/dl)	9		9	11	8	
IgM (mg/dl)	234		187	203	131	

図 2 臨床経過

と上昇を示していたが、IgA は 9 mg/dl と著明な低値を示していた。唾液腺分泌液の検索は、施行できなかった。また血清蛋白電気泳動においても、図 1 のごとく患者

(Pt) では対照 (N) で認められる IgA 沈降線はまったく認められなかった。

上記より ① 関節炎、② 白血球減少、③ LE 細胞陽性、

図 3 IgA 保有細胞

図 4 抗 IgA 抗体と 20% AB 血清による沈降線

抗 DNA 抗体異常高値、梅毒反応の偽陽性、④ 抗核抗体異常高値より 1982 年の ARA の診断基準⁴⁾ 4 項目を満たし、かつ IgA が Ammann¹⁾ の 5 mg/dl 以下でなく 9 mg/dl であったが、IgG、IgM 正常より選択的 IgA 単独欠損症と SLE が合併した 1 例と診断した。

入院後経過 (図 2)：入院後、微熱と精神不穏を強く訴え脳波検査で徐波出現、頭部 CT・髄液検査正常であったが、CNS ループスが強く疑われ昭和 58 年 8 月 29 日より prednisolone 80 mg/day より投与したところ、精神症状および臨床症状改善とともに図 2 のごとく、血沈の改善・白血球数上昇・抗核抗体と抗 DNA 抗体の低下、補体価の上昇を認めた。また IgG・IGM も SLE の寛解とともに低下したが IgA 値は不変であった。

末梢血中の IgA 保有細胞：末梢血リンパ球の sub-population は、T 細胞が 79%、B 細胞 7% であった。

また E ロゼット法で T 細胞を除去したのち non T 細胞を、FITC ラベル抗 IgA・F (ab')₂ fragment ヤギ血清 (DAKO) で塗沫標本にて染色すると図 3 のごとく表面 IgA 保有細胞を約 20% 認めた。

末梢血 B 細胞の *in vitro* における免疫グロブリン産生能の検索 (図 4)：患者末梢血単核球を E ロゼット法により、T 細胞と non T 細胞にわけてそれぞれを 5.0×10^5 /ml ずつとなるように PWM (Difco 社製 pokeweed mitogen) 30 μ g、20% AB 血清を含んだ pH 7.4 Eagle's minimum essential medium (MEM) 1.0 ml 中に浮遊させ、蛋白合成の指標として ¹⁴C-glycine (52 mCi/mmol, Amersham, England) を 2 μ Ci 添加し、37°C・5%炭酸ガス・湿度 100% からなる炭酸ガス培養器中で 7 日間静置培養を行った。培養後、培養上清を分離し Ouchterlony 法により抗 IgG・抗 IgA [DAKO] を用い

て、図4に認める沈降線を作った。沈降線は、あらかじめ20% AB血清を含んだpH 7.4 Eagle's MEMと抗IgG・抗IgAとによりもっとも濃厚な沈降線を認める割合において作成した。患者および正常対照の培養上清の沈降線は、産生された免疫グロブリン量が20% AB血清内の免疫グロブリン量に対し非常に微量のためまったく影響をうけなかった。沈降線を伴った軟寒天を、ときどき水で洗浄しながら3日間水中に浮かしたのち沈降線をきり取り、その放射性活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。その結果患者のIgG産生は正常対照と同値を示したが、IgA産生は、図5のごとくコントロール(NT)と比較するとやや産生を認めるものの正常対照と比較すると産生量は1/4と著しく低値を示した。そして正常T細胞と患者B細胞をともに培養しても、IgA産生の増加は認めなかった。また、患者T細胞と正常B細胞をともに培養すると明らかにIgA産生が抑制された。

上記より、当症例ではIgA保有細胞は存在するが、*in vitro*におけるIgA産生系においてはB細胞のみならずT細胞にも異常があることが推測された。

III. 考 案

1961年、Thieffryら⁵⁾により選択的IgA単独欠損症がataxia telangiectasiaの症例で、はじめて記載されて以来、上気道感染・消化器異常・自己免疫疾患¹⁾および無症状に経過している人においても報告されるようになった。

しかしながら、自己免疫疾患は選択的IgA単独欠損症のなかでとくに注目されている。Cassidyら²⁾は、選択的IgA単独欠損症を合併した各種疾患の統計報告をしているが、それによると全身性エリテマトーデス4.6%(87例中4例)、慢性関節リウマチ1.6%(61例中1例)、Still病3.4%(294例中10例)の割合であったと報告し、本邦では、草場ら³⁾が全身性エリテマトーデス患者313例中2例(0.64%)に合併すると報告した。その頻度は、本邦では欧米の成績に比して低いが、日本人の供血者における頻度(22,500例中1人の割合)⁶⁾の約100倍に達しその頻度は有意に高いと思われる。

選択的IgA単独欠損症に伴う自己免疫性疾患の発病、重症度については一般のそれと差がない⁷⁾とされているが、本邦の報告⁸⁻¹²⁾をみても特別な臨床症状の特徴はみうけられない。

本症例では、IgA保有細胞が認められたが*in vitro* IgA産生系において、IgA産生は、正常ヒトより明らかに低く、その原因がT細胞・B細胞の両者にあるという

図5 PWM induced IgA synthesis by lymphocyte from normal control and patient with IgA deficiency

結果を得た。

選択的IgA単独欠損症におけるリンパ球レベルでの検索例をみると、本症例と同様に表面にIgAをもつB細胞の数は正常に存在するという報告は多い¹³⁾。しかしながら、IgA産生に関してはさまざまな結果になっている。いずれの報告も、PWMを刺激因子としてT細胞・B細胞の混合培養し、培養上清の免疫グロブリンを定量している。

まず第一にCassidyらは、選択的IgA単独欠損症において、患者のB細胞に健康人T細胞を組み合わせてもIgA産生をしないということより、B細胞自身に欠陥があるという報告¹⁴⁾、第二にWaldmannらは、選択的IgA単独欠損症の14例中3例に健康人B細胞のIgA産生のみを抑制するsuppressor T細胞が存在することを認めるという報告¹⁵⁾、第三にKingらは、患者および健康人のB細胞とT細胞の混合培養を施行した4例中2例に、患者B細胞および患者T細胞ともに異常を認めたという報告¹⁶⁾が認められる。また、IgA欠損症の家系における検討でも、その欠陥の存在部位は一定せず、同一症例でも経過につれて変化するといわれていて¹⁷⁾、一次的な欠陥がどこにあるか断定することはむずかしいようである。

IV. 結 語

41 歳, 女性で選択的 IgA 単独欠損症を随伴した全身性エリテマトーデスの 1 例を報告した。また本症例は,

IgA 保有細胞は存在するが, *in vitro* IgA 産生系において IgA 産生は低く, その原因は, B 細胞のみならず T 細胞にもあるという結果を得た。

文 献

- 1) Ammann, A.J., Hong, R. : Selective IgA deficiency : presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine*, 50 : 223~236, 1971.
- 2) Cassidy, J.T., et al. : Selective IgA deficiency in connective tissue diseases. *N. Engl. J. Med.*, 280 : 275, 1969.
- 3) 草場公宏・他 : 免疫系に関連した variant の検索。厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班。昭和 57 年度研究業績。厚生省, 東京, pp 31~33, 1982.
- 4) Tan, E.M., et al. : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum.*, 25 : 1271~1277, 1982.
- 5) Thieffry, S., et al. : L àtaxie telagiectasie (7 observations personnelles). *Rev. Neurol. (Par)* 105 : 390~405, 1961.
- 6) 加納 正・内野治人 : 本邦人における IgA 単独欠損症の頻度一京滋区病院患者および供血者を対象として一。日血会誌, 45 : 929~934, 1982.
- 7) Ammann, A.J. : Immunodeficiency disorders and autoimmunity. In *Autoimmunity : genetic, immunologic, virologic and clinical aspects*, ed. by Talal N (Academic Press, New York, 1977) Chap, 16, pp. 479~512.
- 8) 中村泰清・他 : IgA 単独欠損症 (dysgammaglobulinemia type 3) を伴った全身性エリテマトーデスの 1 症例。日内会誌, 60 : 1339~1344, 1971.
- 9) 加納 正・他 : 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 : 1353~1360, 1975.
- 10) Takigawa, M., et al. : IgA deficiency and systemic lupus erythematosus. *Arch. Dermatol.*, 112 : 845~849, 1976.
- 11) 工藤二郎・他 : 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 : 94~99, 1980.
- 12) 井上孝利・他 : systemic lupus erythematosus を併発した IgA クラス特異的 B cell, suppressor T cell 機構異常による IgA 欠損症。日臨免誌, 6 : 96~101, 1983.
- 13) Lawton, A.R., et al. : IgA determinants on B-lymphocytes in patients with deficiency of circulating IgA. *J. Lab. Clin. Med.*, 80 : 26~33, 1972.
- 14) Cassidy, J.T., et al. : Functional assessment of a B cell defect in patients with selective IgA deficiency. *Clin. Exp. Immunol.* 35 : 296~305, 1979.
- 15) Waldmann, T.A., et al. : Disorders of suppressor immunoregulatory cells in the pathogenesis of immunodeficiency and autoimmunity. *Ann. Int. Med.*, 88 : 226~238, 1978.
- 16) King, M.A., et al. : IgA synthesis by peripheral blood mononuclear cells from normal and selective IgA deficiency subjects. *Clin. Exp. Immunol.*, 38 : 306~315, 1979.
- 17) Levitt, D., Cooper, M.D. : Immunoregulatory defects in family with selective IgA deficiency. *J. Pediatr.*, 98 : 52~58, 1981.