内科学の展望 (第2回)

血液疾患を中心として

座長 徳島大学教授 三好 和夫

(3) 血清蛋白異常症—免疫グロブリン異常症を中心に—

自治医科大学臨床病理学教室

河合 忠

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1974 —HEMATOLOGY—

Chairman: Kazuo MIYOSHI, M.D.

Professor of Tokushima University

(3) IMMUNOGLOBULIN ABNORMALITIES

Tadashi KAWAI, M.D.

Department of Clinical Pathology, Jichi Medical School, Tochigi, Japan

はじめに

血漿蛋白は、様々な生物学的機能をもつた多数の成分の集りであつて、現在までに確認されているものだけでも80種類以上に及ぶ。これらの病的変動については、分析方法の進歩によつて急速にその知見が増加している。とくに免疫グロブリンについての進歩は著しいものがある。

血漿蛋白の変動する病態は多種多様であつて、血漿蛋白異常症 (plasma protein abnormalities) と呼び、その病的変化が患者の疾患の本態または主要所見である場合を血漿蛋白病(plasma protein disease)と総称している。主な血漿蛋白病は表1に示すような各群に分けられる¹⁾²⁾。

血漿蛋白異常症の診断の進め方

血漿蛋白異常症の場合も、他の疾患と同じように、まず問診、診察から始まる。このような臨床的観察によつて、ある疾患または疾患群が疑われたならば、次に診断を確認するために、いろいろな臨床検査が行なわれる。この場合、患者の身体的ならびに経済的負担を最少限にし、簡単・迅速・微量の条件をできるだけ満たし、しかも測定

誤差の少ないものを選び、図1のような順序で診断を進める¹⁾²⁾。

血漿蛋白のうちでも、ごく微量しか含まれず、しかも生物学的活性をもっている成分については、通常それぞれに特有な活性を利用した方法が行なわれる。たとえば、内分泌学的、凝血学的、酵素学的、あるいは血清学的な方法などがそうである。フィブリノゲンについては、その著しい減少により出血傾向が現われるため、生化学的定量を行なう前にまず凝血学的検査によつてふるい分けられることが多かつた。しかし、近年ではフィブリノゲンの増加およびフィブリン分解産物(FDP)の増加が臨床的に注目されており、生化学的ならびに血清学的検査法も広く用いられるようになつている。

血清総蛋白濃度の測定がまず行なわれるが、明らかな増減を示す頻度は余り高くはなく、一般総合病院では患者全体のほぼ20%前後に過ぎない。すなわち、低蛋白血症は約14%、高蛋白血症は約7%に認められる。したがつて、血清総蛋白濃度測定そのものは診断学的に差程重要ではないが、

表1. 血漿蛋白病の種類 (河合による, 1969)

1. 栄養不足型血漿蛋白異常
 - a. 蛋白摂取不足
 - b. 腸吸収不良症候群
2. 蛋白漏出型血漿蛋白異常
 - a. 選択性蛋白漏出型
ネフローゼ症候群
 - b. 非選択性蛋白漏出型
蛋白漏出性胃腸症
滲出性皮膚疾患
失血およびリンパ漏
3. 肝障害型血漿蛋白異常
4. 急性相反応型血漿蛋白異常
 - a. 急性炎症型
 - b. 慢性炎症型
5. γ 分画広域増加型血漿蛋白異常
(多クローン性高免疫グロブリン血症)
 - a. 肝疾患
 - b. 遷延感作病・アジュバント病・サルコイドーシス, など
 - c. 悪性腫瘍
 - d. 自己免疫病・結合織病
 - e. 本態性高免疫グロブリン血症
6. M-蛋白血症 (単クローン性免疫グロブリン異常症)
 - a. 多発性骨髄腫
 - b. 原発性マクログロブリン血症
 - c. 本態性 M-蛋白血症
 - d. その他
7. 異常血漿蛋白血症
 - a. 異常フィブリノゲン
 - b. 異常アルブミン
 - c. α -胎児蛋白, など
8. 蛋白欠乏症
 - a. 免疫不全症——免疫グロブリン欠乏症
 - b. リボ蛋白欠乏症
 - c. フィブリノゲン欠乏症
 - d. 無アルブミン血症
 - e. その他の血清蛋白成分の欠乏症
9. 高リボ蛋白血症
10. 妊娠および胎児期の血漿蛋白変化

一旦異常値を示した患者では病態の推移を知る上に大きな意義がある。

血清蛋白分画のスクリーニング法としてもつとも広く使われているのは、セルロースアセテート膜電気泳動法である。この方法によれば、一度の検査で血清蛋白はアルブミン分画(Alb), α_1 分画, α_2 分画, β 分画, γ 分画の五つに分けられる。これらの分画像から比較的特徴のある変化を組み合わせると、表2のような代表的な病態像を見分けることができ、患者の病態を把握する上にきわめて有用である⁸⁾。しかし、各分画がただ一つの血清蛋白成分からなっているわけではない。とくに

図1. 血漿蛋白異常症の診断の進め方 (河合による, 1969)

表2. セルロースアセテート電気泳動法による血清蛋白分画像の分類 (河合による, 1969)

- I. 蛋白不足型 (低蛋白血症型)
 - I-1. 栄養不足型
 - I-2. 非選択性蛋白漏出型
- II. ネフローゼ型 (選択性蛋白漏出型)
- III. 汎発性急性肝障害型 (急性肝炎型)
- IV. 肝硬変型
- V. 急性炎症・ストレス型 (γ 分画増加を伴わない急性相反応型)
- VI. 慢性炎症型 (γ 分画増加を伴った急性相反応型)
- VII. γ 分画広域増加型 (多クローン性免疫グロブリン異常症)
- VIII. M-蛋白血症型 (単クローン性免疫グロブリン異常症)
- IX. α_2 (または β) 分画増加型 (高リボ蛋白血症)
- X. 妊娠型
- XI. 蛋白欠乏症
 - XI-1. アルブミン分画欠乏型 (無アルブミン血症)
 - XI-2. α_1 分画欠乏型 (α_1 抗トリプシン欠乏症)
 - XI-3. β 分画欠乏型 (無トランスフェリン血症)
 - XI-4. γ 分画欠乏型 (IgG 欠乏症)

α_1 , α_2 , β 分画などは多数の成分の集団である。近年、免疫電気泳動法⁴⁾、免疫化学的定量法（一元免疫拡散法⁵⁾、定量的免疫電気泳動法⁶⁾⁷⁾など）の応用により、個々の成分を定量し、より詳しい病態の解析が可能となつている。また、比濁法を応用した自動分析法⁸⁾も導入され、多数の血清蛋白成分を同時に、しかも迅速に測定することもできる。

免疫グロブリン異常症

免疫グロブリン (Ig) は、少なくとも五つのクラスが確認されており、IgG, IgA, IgM, IgD, IgEと命名されている。それぞれのクラスはさらにlight chainの抗原性の違いによつて、 κ 鎖をもつ分子をK型、 λ 鎖をもつ分子をL型と区別している。また、heavy chainの一部の抗原性の違いからサブクラス (subclass) に分けられ、IgGについてはIgG1, IgG2, IgG3, IgG4の少なくとも四つ、IgA, IgMについては少なくとも二つが知られている。Igが他の血清蛋白と異なるもつとも大きな特性として、抗体活性をもつこと、不均一性（多クローン性）を示すことがあげられる。すなわち、電気泳動的に幅広い領域に分布し、それぞれのクラスがidiotypic specificityの異なる分子の集団である。

免疫グロブリン異常は、他の血清蛋白成分と同様に、量的に減少する場合、増加する場合とに分けることができる。しかし、前述のようにIgの特性の一つとして多クローン性を示すため、増加する場合はさらに単一クローン性増加 (monoclonal increase) と多クローン性増加 (polyclonal increase)に分けられる。さらに、正常には認められない異常なIg、たとえばcryoglobulin, pyroglobulinの出現する場合もまれに認められる。これらの変化のうち、Ig欠乏症、cryoglobulinemia, 高IgE血症については後述することとし、ここで多クローン性増加と単一クローン性増加について簡単にふれて置こう。

1. 多クローン性高 γ グロブリン血症

多クローン性高 γ グロブリン血症 (polyclonal

表3. 多クローン性高 γ グロブリン血症自験例の疾患別頻度

γ 分画 (g/dl)	2.0～2.5未満	2.5～3.0未満	3.0以上	合 計
肝疾患	103	47	40	190例 (51%)
膠原病	30	15	12	57例 (15%)
感染症	20	8	7	35例 (9%)
悪性腫瘍	12	3	6	21例 (6%)
その他	36	11	21	68例 (18%)
計	201例 (54%)	84例 (23%)	86例 (23%)	371例 (100%)

(γ 分画濃度2g/dl以上の症例について分類した。)

hypergammaglobulinemia) は電気泳動分画で幅広い増加として観察され、 γ 分画広域増加型分画像 (broad hypergammaglobulinemic pattern) を示す。多くの場合、IgGの増加に加えてIgA, IgMの増加も認められる。現在のところ、IgG, IgA, IgMのmajor classのIgについて、ある特定の疾患に特有な増加のパターンをつかむことはできない⁹⁾¹⁰⁾。ただし、高IgE血症についてはIgG, IgA, IgMなどとは別に考えるべきであるし(後述)、またIgMについては新生児期に明らかな増加があれば、子宮内感染の既往を疑わせる所見である。

われわれは、血清蛋白分析の依頼のあつた検体から γ 分画濃度が2 g/dl以上の明らかな増加を示した371例について検索し、以下の如き成績をえた。すなわち、表3に示すごとく、いずれの群においても肝疾患がもつとも高頻度に認められ約50%を占め、次いで膠原病約15%、感染症約10%、引続いて悪性腫瘍が約6%の割合であつた。感染症では肺感染症がもつとも多く、とくに一定の傾向は認められなかつた。各種疾患と多クローン性高 γ グロブリン血症の関連については文献⁹⁾に詳述した。

2. M-蛋白血症

単一クローン性Igは別名病的Ig (pathological Ig), M-成分, M-蛋白, などとも呼ばれている。これらのIgが血中に出現する病態を総称してmonoclonal gammopathy¹¹⁾, M-蛋白血症¹²⁾などと呼ん

表4. M-蛋白の種類

A. Heavy chain と Light chain の両方からなる M-蛋白

1. IgG 型
2. IgA 型
3. IgM 型
4. IgD 型
5. 7S IgM 型
6. IgE 型
7. Half-molecule IgG 型^{*1}

B. Heavy chain と Light chain のどちらか一方のみからなる M-蛋白

1. γ 型^{*2}
2. α 型
3. μ 型
4. Bence Jones 型 (Bence Jones protein)^{*3}

^{*1} γ 鎖 1 個と L 鎖 1 個からなる。^{*2} γ , α , μ 型ともに H 鎖フラグメントである。^{*3} L 鎖の monomer または polymer である。

表5. M-蛋白血症自験例の疾患別頻度

A. 悪性性 M-蛋白血症 (Primary-malignant)	75 例 (30%)
1. 多発性骨髄腫	65 例
2. 単発性骨髄腫	4 例
3. 原発性マクログロブリン血症	6 例
4. H 鎖病	0
B. 本態性 M-蛋白血症 (Essential)	177 例 (70%)
1. 第 I 群 (Secondary-malignant) 14 例 (6%)	
a. ホジキン病	4 例
b. リンパ肉腫	1 例
c. 細網肉腫	3 例
d. 慢性リンパ性白血病	3 例
e. 再生不良性貧血	1 例
f. 骨髄線維症	1 例
g. 免疫不全症	1 例
2. 第 II 群 (Secondary-benign) 108 例 (43%)	
a. 悪性腫瘍	35 例
b. 慢性感染症	28 例
c. 自己免疫病	14 例
d. 肝疾患	24 例
e. その他	7 例
3. 第 III 群 (Primary-benign) 55 例 (22%)	
a. 心血管系疾患	27 例
b. 糖尿病	8 例
c. 胃潰瘍・胃炎	7 例
d. その他	13 例

でいる。M-蛋白というのは、abnormally homogeneous populations of immunoglobulin molecules と表現され¹²⁾、次の二つの特徴を有する。すなわち、(1) 電気泳動像で幅狭い蛋白帯を形成し、(2) 免疫学的に単一の種類の light chain および

heavy chains から成っている。したがって、K 型か L 型どちらか一方の分子からなり、しかも単一のサブクラスに属し、さらに詳しく検査すると idiotypic specificity を有するわけである。

M-蛋白には現在まで 11 種類のものが確認されており、表 4 に示す通りである。また、M-蛋白血症を伴う疾患の頻度は表 5 に示す通りである¹³⁾。検査方法の進歩によつて M-蛋白血症の頻度は著しく増加したが、そのうち約 30% の症例が骨髄腫や原発性マクログロブリン血症であつて、大部分の症例は他に基礎疾患があるか、あるいは健康者である。M-蛋白血症にかんする詳細は文献¹⁾、2), 13) に報告した。

免疫グロブリン欠乏症

免疫グロブリン欠乏症は、臨床的に免疫不全症候群の一部として観察される。免疫不全 (immunodeficiency) というのは、生体の免疫機構が低下または欠損する状態を総称し、臨床的に反復する感染罹患傾向を特徴としている。免疫機構は体液性と細胞性に二大別され、Ig 欠乏症は主として体液性免疫不全症 (または B-cell deficiency) に伴つて認められる。原発性免疫不全症の多くは先天性であるが、時に成人に散発的に認められることがある。その場合の Ig の変化は、量的変動と質的変動に分けて考えるのが便利であつて、次に述べる通りである。

1. 血清免疫グロブリンの量的変動

血清免疫グロブリン濃度は、それぞれのクラスによつて年令別変動がきわめて大きいので、異常低値と判定するには年令を十分考慮する必要がある。

無ガンマグロブリン血症 (agammaglobulinemia): IgG, IgA, IgM の三つの major class の Ig がすべて著減または欠損する状態を呼び、セルロースアセテート電気泳動像で γ グロブリン分画が欠如し、免疫電気泳動像で Ig の沈降線が認められない。免疫化学的に定量すると痕跡程度は認められることが多く、とくに IgG の場合には 100~200 mg/dl 以下の少量を検出する症例がほとんどであ

表6. 異ガンマグロブリン血症の種類と自験例

Janewayらの分類	Hobbsの分類	IgG	IgA	IgM	頻度*
Type II	Type I	N	↓	↓	8
Type I	Type II	↓	↓	↑, N	2
	Type III	↓	N	N	3
Type III	Type IV	N	↓	N	16
	Type V	N	N	↓	11
	Type VI	N	N	N	5
	Type VII	↓	↑	↓	1

* 感染罹患傾向のある小児患者について定量化した成績

る。このような病態を示す疾患としては、小児伴性無ガンマグロブリン血症 (infantile X-linked agammaglobulinemia), 重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency), 成人にみられる後天性無ガンマグロブリン血症がある。

低ガンマグロブリン血症(hypogammaglobulinemia): IgG, IgA, IgMがともに減少する状態を呼び、電気泳動像でγグロブリン分画の低下がみられる。このような病態を伴う疾患としては、乳児一過性低ガンマグロブリン血症 (transient hypogammaglobulinemia of infancy), 続発性低ガンマグロブリン血症 (たとえばネフローゼなど) がある。

異ガンマグロブリン血症 (dysgammaglobulinemia): IgG, IgA, IgMの三つのmajor classのIgのうち一つまたは二つのクラスが減少または欠損する状態を総称し、表6に示すような種類がある。しかし、そのうちもつともしばしば遭遇し、よく検索されているのはIgA単独欠損症である^{11,16)}。また、IgEはIgG, IgA, IgMとは別個の態度を示すらしく、後述する。

IgA単独欠損症 (isolated IgA deficiency) は、約 2,000～3,000人に1人の割合で認められ¹⁴⁾, ataxia telangiectasia, 上気道感染症, など様々な疾患に合併してくるが、まれに健康人にも認められている¹⁵⁾。ataxia telangiectasiaは先天性免疫不全症の一つで、小脳性運動失調、結膜などの毛細血管拡張症を有し、患者の約70%はIgA欠損、約80%はIgE欠損を伴う¹⁷⁾。

2. 血清免疫グロブリンの質的変動

正常血清中に含まれる免疫グロブリン分子は、L鎖である。κ鎖とλ鎖を有するものの比率、すなわちK/L比がほぼ一定している。また、サブクラスの含まれる割合もほぼ一定している。ところが、乳児期および原発性免疫不全症患者ではそれらの比率が著しく異常を示し、単に各クラスのIgが量的に低下するのみならず、質的にも変動が認められている¹⁹⁾。

K/L比の低下: 正常成人血清のK/L比は欧米人では1.5～2.1であるが、わが国ではκ鎖が相対的に少なく1.1～1.6程度である¹⁸⁾。新生児期では成人とほぼ同じであるが、1才前後の乳児ではK/L比が1.0程度になり、以後漸次上昇し、思春期までには成人値に達する。

原発性低ガンマグロブリン血症では、K/L比の逆転または低下がみられ、そのもつとも著明な場合としてkappa-chain deficiencyを伴う免疫不全症が報告されている²⁰⁾。

IgG沈降線のoligoclonicity: IgGは免疫電気泳動像で直線的な沈降線を形成し、γ領域からα₂領域にまで幅広く分布している。ところが、続発性低ガンマグロブリン血症では正常とほぼ同じ広がりをもつものに対して、原発性低ガンマグロブリン血症では比較的狭い領域に沈降線が認められる²¹⁾。このことは原発性症例ではIgGを産生しているクローンの広がり少ないことを意味している。

IgG subclass imbalance: IgGはH鎖の抗原性の違いからさらに四つのsubclassに分けられており、正常人ではIgG1 66%, IgG2 23%, IgG3 7%, IgG4 4%の割合で含まれる。しかし乳幼児ではその比率が異なり、易動度の比較的遅いIgG1, IgG3が多く、IgG2, IgG4の合成能の発達は遅れている。

原発性ガンマグロブリン欠乏症では、上記のIgG subclassesの比率が異常を示すことが少ない。たとえば、Yountら²²⁾の報告によれば、原発性低ガンマグロブリン血症の約22%にsubclass imbalanceがみられ、IgG3の高値を示す場合が

多いという。また、*ataxia telangiectasia*症例についても同様の傾向がみられている²⁸⁾。

M-蛋白血症の合併： M-蛋白は単一のクローンによつて産生されると考えられており、M-蛋白の出現はIg産生母地のクローン分布の異常に基づいている。免疫不全症にはしばしばM-蛋白血症を合併する症例がみられ、現在までM-蛋白血症を合併した原発性免疫不全症は13例に及んでいる。すなわち、*Wiskott-Aldrich*症候群が4例、重症複合免疫不全症が6例、その他の症例が3例である²⁴⁾。とくに小児期にみられるM-蛋白血症は大部分が免疫不全状態に合併して認められる。たとえば、*Danon*ら²⁵⁾の報告によれば、小児期にみられた18例のM-蛋白血症のうち13例が免疫不全と合併しており、その中には2例の重症複合免疫不全症、2例の*Wiskott-Aldrich*症候群、1例の原発性低ガンマグロブリン血症を含むという。われわれはIgA 2-K型、IgG 1-K型およびIgM型M-成分のみを含む7カ月、女兒の重症複合免疫不全症を経験している²⁶⁾。この症例における変化は、K/L比の変化、*oligoclonicity*、IgG subclass imbalanceなどの極限状態と考えられ、ある特定のクローンのみが活動しているのであろう。しかも、本症例ではgenetic markerとしてのGm因子の欠損が証明され、原発性免疫不全症の発生機序を考える上で重要な意味をもっている。

3. 血清IgEの変動

IgEはレアギン活性を有し、他のIgとは異なつ

た産生調節をうけていると考えられる。現に多田ら²⁷⁾は、IgE産生が正常においてT細胞の抑制をうけていることを実験的に証明している。

血清IgEの増加は、表7に列記するような疾患で認められている。この中でもつとも興味深いことは、免疫不全症のある症例で著明な高IgE血症

表8. クリオグロブリン血症を伴う疾患群

I. primary or idiopathic	
II. secondary to or associated with	
A. hemopoietic disorders	multiple myeloma
Waldenström's macroglobulinemia
lymphatic leukemia, lymphosarcoma
polycythemia vera
sickle cell anemia
B. connective tissue disorders	systemic lupus erythematosus
syndrome of arthralgia, purpura, nephritis, and weakness
rheumatoid arthritis
ankylosing spondylitis
polyarteritis nodosa
Sjögren's syndrome
thyroiditis
lymphoepithelial tumors of parotid gland
acute post-streptococcal glomerulonephritis
C. chronic infections	subacute bacterial endocarditis
visceral leishmaniasis (kala-azar)
syphilis
toxoplasmosis
leprosy
D. others	chronic liver disease (cirrhosis, cholecystitis, chronic hepatitis, gallbladder neoplasm)
skin disorders (porphyria cutanea tarda, pemphigus, erythrodermia, plane xanthomatosis)
acute myocardial infarction
infectious mononucleosis
ulcerative colitis
celiac disease
sarcoidosis
cytomegalovirus infection

表7. 高IgE血症を伴う代表的疾患

A. 単一クローン性高IgE血症
1. 多発性骨髄腫
B. 多クローン性高IgE血症
1. アトピー性疾患
鼻アレルギー、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、など。
2. 寄生虫疾患
3. <i>Wiskott-Aldrich</i> 症候群
4. 重症細胞性免疫不全症
胸腺低形成 (<i>Di George</i> 症候群)
重症複合免疫不全症の一部

を認めることである。すなわち、Wiskott-Aldrich症候群、胸腺低形成および重症複合免疫不全症である。われわれはWiskott-Aldrich症候群の1例、重症複合免疫不全症の2例で著明なIgEの増加を経験している²⁴⁾²⁸⁾。いずれの症例も細胞性免疫不全を伴っており、高度の湿疹を主訴している点、胸腺とIgE抗体（レアギン）の産生との関係について示唆するところが多い。また、原発性無ガンマグロブリン血症および低ガンマグロブリン血症では、他のIgクラスと同じようにIgEも欠如または減少しており、続発性低ガンマグロブリン血症ではほぼ正常のIgEレベルを認めている²⁹⁾³⁰⁾。

クリオグロブリン血症

正常の血清は62°C以下で加温しても、また低温に保存しても著しい肉眼的変化はみられない。ところが、クリオグロブリン血症の血清は37°C以下の低温で可逆的に白濁沈殿またはゲル化する³¹⁾。

クリオグロブリン血症は、表8に示すような疾患に合併してみられる。多発性骨髄腫やマクログロブリン血症に合併するものが多いが、しかし骨髄腫でクリオグロブリン血症を伴う頻度は差程多いものではなく、われわれの経験した65例の多発性骨髄腫のうち3例であつた。他の症例としては膠原病、自己免疫疾患に伴う場合が多い。

クリオグロブリン血症に伴う症状は、主として

寒冷に関係ある血流障害によるもので、四肢のチアノーゼ、疼痛、知覚鈍麻、レイノー現象、網状皮斑、寒冷じんま疹、紫斑、出血斑などである。慢性に経過している症例では、色素沈着、潰瘍、壊疽を伴うことがある。もちろんまったく臨床症状を伴わない場合もある。

クリオグロブリンを免疫学的に分類すると、単一成分からなるものと、二つ以上の成分からなる混合型に大別することができる(表9)。単一成分型は骨髄腫、マクログロブリン血症など免疫グロブリンを産生する腫瘍性疾患に合併することが多く、混合型はそれ以外の疾患に認められることが多い。現在まで、われわれは12例のクリオグロブリン血症を経験している(表10)。すなわち、単一成分型4例(骨髄腫2例、マクログロブリン血症2例)および混合型8例である。混合型ではIgG・IgM型が5例、IgG・IgA型2例、IgG・IgM・IgA型1例である。これらのうち原発性2例、進行性全身性硬化症3例、その他の膠原病3例である。

単一成分型ではM-蛋白の分子構造によつて寒冷沈殿性を示すと考えられる。しかし、混合型については、同時に補体活性の低下を伴い、リウマチ様因子、抗核抗体、cytomegalovirus抗体、寒冷凝集素、抗補体作用などの抗体活性が証明されることなどから、抗原抗体結合物と考える研究者も

表9. クリオグロブリンの種類

- A. 単一成分型クリオグロブリン
1. IgG型*
 2. IgA型
 3. IgM型*
 4. Cryo-Bence Jones 蛋白
- B. 混合型クリオグロブリン
1. IgG・IgM型*
 2. IgG・IgA型
 3. IgG・IgG型
 4. IgG・IgM・IgA型
 5. IgG・IgM・補体型
 6. IgG・IgM・ α_2M 型
 7. IgM・ β_{LP} 型
 8. その他

* 頻度の多いもの

表10. クリオグロブリン血症の日本板橋病院における自験例

	症例	病名	年齢	性別	M-蛋白	沈殿開始温度	cryocrit値	沈殿物のIg組成	RA試験	血清 $\beta_{1c/A}$
単一成分型	O. M.	MM	52	男	BJ-K	4~10°C		BJ-K	(-)	正常
	H. M.	MM	55	男	IgG-L	15°C	12%	IgG-L	(-)	正常
	Y. G.	WM	59	男	IgM-K	14°C	74%	IgM-K	(-)	正常
	I. I.	WM	67	男	IgM-L	22°C	8%	IgM-L	(-)	正常
混合型	K. M.	IC	46	女	IgM-K	26°C	7%	IgM・IgG・IgA	(+)	正常
	I. H.	糖尿病	59	男		4~10°C	少量	IgG・IgM	(+)	減少
	T. Y.	肝硬変	51	男		4~10°C	少量	IgG・IgM	(+)	減少
	I. M.	VP	45	男		15°C	少量	IgG・IgA	(-)	減少
	N. S.	PSS	41	男		4~10°C	少量	IgG・IgM	(+)	減少
	I. K.	PSS	49	女		4~10°C	少量	IgG・IgA	(-)	減少
	A. Y.	PSS	12	女		4~10°C	少量	IgG・IgM	(+)	減少
	M. C.	膠原病	30	女		4~10°C	少量	IgG・IgM	(+)	減少

MM: 多発性骨髄腫, WM: 原発性マクログロブリン血症, IC: 特発性クリオグロブリン血症
VP: 血管性紫斑病, PSS: 進行性全身性硬化症。

少なくない⁸²⁾⁸⁸⁾。これらの事実は、混合型クリオグロブリンがいわゆるimmune complex disease, 自己免疫疾患の成因や結果に密接な関連性を有することを示唆するもので、きわめて興味深い。

まとめ

血清蛋白異常症の診断の進め方についてまとめた。とくに近年進歩の著しい免疫グロブリン異常症について免疫グロブリン欠乏症, クリオグロブリン血症を中心に述べた。

文 献

- 1) 河合 忠: 血漿蛋白, その基礎と臨床, 医学書院, 東京, 1969. —2) Kawai, T.: Clinical aspects of the plasma proteins. Igaku-shoin, Ltd., Lippincott Co., Springer-Verlag, 1973. —3) 河合忠, 青木紀生: セルロースアセテート電気泳動法による血清蛋白分画, 宇宙堂八木書店, 東京, 1972. —4) 大谷英樹, 河合 忠: 免疫電気泳動法, 医学書院, 東京, 1973. —5) 寺野由剛ら: 臨床化学, 2: 28, 1973. —6) 広橋 憲ら: 臨床化学, 2: 16, 1973. —7) Axelsen, N.H., Krøll, J. and Weeke, B.: Quantitative immunoelectrophoresis. Universitetsforlaget, Oslo, 1973. —8) Technicon Instruments Corporation: Automated immuno precipitation reactions, New Methods, Techniques and Evaluations, 1972. —9) 河合 忠: 臨床免疫, 6: 789, 1974. —10) 富永喜久男: 総合臨床, 22: 1596, 1973. —11) Waldenström, J.G.: Monoclonal and polyclonal hypergammaglobulinemia. Cambridge Univ. Press, 1968. —12) Seligman, M. and Basch, A.: XII Cong. Internat. Soc. Hemat. New York, 1968. —13) 河合 忠, 山田秀雄: 総合臨床, 22: 1629, 1973. —14) 加納 正: 臨床免疫, 4: 149, 1972. —15) Rockey, J.H. et al.: J. Lab. clin. Med., 63: 205, 1964. —16) Hobbs, J.R.: The Lancet, i: 110, 1968. —17) Polmar, S.H. et al.: J. clin. Invest., 51: 326, 1972. —18) 沼田幸子, ほか: 総合臨床, 22: 1589, 1973. —19) Kawai, T. and Kawano, K.: Acta pathol. jap., 23: 887, 1973. —20) Bernier, G.M. et al.: Blood, 40: 795, 1972. —21) Hong, R. and Good, R.A.: Science, 156: 1102, 1967. —22) Yunt, W.J. et al.: J. clin. Invest., 49: 1957, 1970. —23) Rivat, L. et al.: Vox Sang., 17: 5, 1969. —24) 河合 忠: 第1回日本臨床免疫学会総会特別講演. —25) Danon, F. and Seligmann, M.: Arch. Dis. Child., 48: 207, 1973. —26) 吉川弓夫, ほか: 臨床免疫, 5: 769, 1973. —27) 多田富雄: 感染・炎症・免疫, 1: 25, 1971. —28) Kikkawa, Y. et al.: Pediatrics, 51: 690, 1973. —29) Waldmann, T.A. et al.: J. Immunol., 109: 304, 1972. —30) 吉川弓夫: 臨床科学, 9: 1432, 1973. —31) 河合 忠, 桑島 実: 内科, 31: 1160, 1973. —32) Barmett, E.V. et al.: Ann. intern. Med., 73: 95, 1970. —33) 石田 豊: アレルギー, 23: 666, 1974.

(3) 血清蛋白異常症 免疫グロブリン異常症を中心に 討論要旨

質問 国立岡山病院 瀬崎達雄

1) 血漿蛋白分画像の分類について, 癌白血血病においては γ globの増加ではなくてむしろ α_1 , α_2 glob分画における糖蛋白質の増加が共通してみられるが, これをacute phase response typeと呼ぶのは適当でないのではないか。

2) 血漿蛋白分層の測定法について, 現在一元免疫拡散法による定量が広く行なわれているが, 抗体活性, 又は生物学的活性を利用した方法の応用, 活用の具体的将来性について。

質問 京都府立医大第二内科 山野 弘

1) 最近, secondary benign monoclonal gammo-

pathyの発生の数カ月前からclonal distributionの乱れが著明にみられた症例を経験したが, この間5種Igの量的変動は認められなかった。これもIgG subclassの構成の変動と考えてよいか。

2) Secondary benign monoclonal gammopathyにおいても, residual cloneの抑制がみられると考えてもよいか。

質問 徳大第一内科 三好和夫

免疫グロブリン不全症候群の1例として, 限られた少数のクローンの免疫グロブリンだけがみられる貴重な症例を示したが, そこにみられる免疫グロブリンは完全な形のIg分子であつたか。ある

いは不完全な形，例えばIg fragmentの可能性はなかつたか。

質問 岡山大平木内科 木村郁郎

最近Hodgkin病の一部症例に血清IgEが高値を示す症例を経験したが，その機序としてT cellの障害以外に何か考慮される問題点があるか。

質問 岡山大第三内科 大藤 真

1) Cryoglobulinは膠原病のなかではSLEに圧倒的に多く，その大部分はG・M型で，C₁qも証明されるので，lupus腎炎のimmune complexに関係があるように示唆される。しかし，clear cutにその関係は中々証明されないが，何かその点にかんして意見をききたい。

答 自治医大臨床病理 河合 忠

（瀬崎先生に）急性相反応物質の増加，とくに悪性腫瘍の場合，その機序は不明である。抗体活性のスクリーニングとして，同種血球凝集素価，ASO価の測定，さらに特定の抗原に対する抗体産生を追究する。

（山野先生に）Clonal distributionの乱れというのはさまざまな可能性をもっていると考えてよいので，IgG subclassのimbalanceもその一つであると思う。

（三好先生に）分子サイズはほぼ正常だが，分子の一部欠損などの異常が生ずる可能性は十分ある。今後追究すべき点です。

（木村郁郎先生に）T-cell deficiencyの約20%の報告例で好酸球増多を伴っている。Hodgkin病と好酸球との関係とIgE増加とを検討してみてもどうか。

（大藤先生に）Immune complexが必ずしもcryo-precipitationを来すとは限らず，抗原過剰あるいは抗体過剰での沈殿性にはいろいろな条件が適合する必要があると思われる。したがって，cryoglobulinはimmune complexの一つの性質であるかもしれないが，両者が必ずしも相並行するとは限らないと考えられる。