臨床 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

九州大学医学部第一内科

工藤 二郎 自見庄三郎 大久保英雄 柳瀬 敏幸

新日鉄八幡製鉄病院

迫 良治

A CASE OF IgA DEFICIENCY WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Jiro KUDO, MD, Shozaburo JIMI, MD, Hideo OKUBO, MD and Toshiyuki YANASE, MD

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

Yoshiharu SAKO, MD

Shin Nittetsu Yahata Hospital

概要 症例はIgA欠損症にSLEを発症したもので、SLE発症から9年間の長期にわたり、臨床経過を観察したものである。IgA欠損症に関しては、*in vitro*の実験系においてリンパ球の免疫グロブリン産生能を測定し、本症例にみられるIgA欠損は抑制性T細胞の機能亢進によるものであると推定した。症例は29才の女性。20才の時、長時間日光に被曝した後、発熱、関節痛が生じ、検査所見ではRA(+)、血沈亢進がみとめられたが、同時にIgA欠損も証明された。慢性関節リウマチの診断の下にステロイドの小量投与療法が行なわれたが、ステロイドの減量に伴って、発熱、発疹、髄膜炎様の症状が出現した。これらの多彩な症状はステロイドの増量によつて消失した。その後9年間、年1回の検査を行なつて観察をつづけたが、RA(+), IgA欠損以外に異常を認めず、臨床的にも全く無症状に経過した。29才の夏、日光に被曝後、急性増悪を来して再入院した。再入院時にはANF陽性、LE細胞の出現からSLEと診断され、9年前の初回入院時の多彩な臨床症状も、SLEによるものであつたと推定された。寛解期にあつた時にリンパ球のIgA産生能を*in vitro*の系で測定したが、IgA産生障害が証明され、しかも患者のT細胞は正常人のB細胞のIgA産生を抑制するとの成績が得られた。この抑制T細胞の機能亢進はSLE発症の前から存在していたものと推定される。

緒 言

原発性免疫不全症の中でもIgA単独欠損症は最も頻度が多く、Thieffryら¹⁾によつてtelangiectasiaと本症の合併が初めて記載されて以来、各種の疾患と本症の合併が注目されている。中でも興味深いのは本症に高頻度で自己免疫疾患が合併することである。しかし、その原因についてはまだ明らかではない。著者らはIgA単独欠損症にsystemic

lupus erythematosus (SLE) が発症した症例を長期間観察し、また*in vitro*の反応系におけるIgA産生の状態を分析したので報告する。

症 例

患者： 知○洋○, 29才, 保母。

主訴： 発熱, 発疹。

既往歴： 近親婚はなく、家族に免疫不全症を疑わせる者もない。

現病歴： 昭和44年8月、登山後に四肢の関節痛とレイノー症状が出現した。10月の検査では血

〔昭和55年7月21日受稿〕

Fig 1. Clinical course of the patient with IgA deficiency at initial onset of SLE.

沈正常, RA (-), CRP (-) であったが, その後も自覚症がつづきRA (+) となつたので, 慢性関節リウマチと診断され, 45年2月からステロイド製剤の小量投与療法が開始された(図1). 3月に発熱, 麻疹様の皮疹, 顎下リンパ節腫脹などの症状が出現したが, これらは薬物によるものと推定され, ステロイド製剤が増量された. その結果, 上記症状は一時消失したが, ステロイドの減量と共に再出現した. 3月の終わりからは頭痛を訴え, 4月初めの眼底検査で乳頭の境界不鮮明, 静脈怒張など乳頭炎の所見が発見され, また髄液圧400mmH₂O圧, タンパク114mg/dl, 糖48mg/dl, Cl 387mg/dl, トリプトファン反応(++) , 細胞数150/3などの髄液所見から結核性髄膜炎が疑われ, 抗結核薬が投与された. その後これらの症状は次第に消失し, 検査成績も正常化した. しかし同年12月から何ら誘因なく再び高熱, リンパ節腫脹, 筋肉痛, 筋力低下などの症状が出現したため, 再度ス

テロイド製剤を投与され症状は軽快したが, 診断確定のため昭和46年2月当科に入院した(初回入院).

初回入院時所見(表1): 全身の骨格筋に著明な把握痛と, 上下肢の近位筋に脱力と軽度の萎縮が認められ, 握力は右10kg, 左9kgであった. その他理学的に異常な所見は認められなかった. 検査所見では軽度の貧血がみられたが骨髓所見はほぼ正常であった. その他, RA (+), ANF50倍, GOT軽度上昇などの異常がみられた. 血清CPK, 血清ならびに尿中クレアチン, クレアチニンは正常で, 筋組織の障害を示唆する成績はなかった.

筋電図では右第1指背側骨間筋, 前脛骨筋, ヒラメ筋でmyogenic patternの傾向を示したが, 筋生検による組織所見では間質の小血管周囲に軽度の円形細胞浸潤がみられたのみで, 筋線維の変性萎縮は認められなかった. しかし, 単位面積当りの神経線維数は減少, 髄鞘は崩壊するなど, 組織

表 1. Laboratory findings (1).

ESR	6/36	Immunoglobulins	
CBC		IgG	1550 mg/dl
RBC	368x10 ⁴	IgA	10 mg/dl
Ht	39 %	IgM	82 mg/dl
Hb	13.0 g/dl	Blood chemistry	
Th	9.4x10 ⁴	TP	7.0 g/dl
WBC	4200	Alb	57.3 %
Meta	1	α1	4.7 %
St	9	α2	7.1 %
Seg	49	β	7.1 %
E	3	γ	23.8 %
Mo	1	BUN	14.3 mg/ml
B	1	UA	7.0 mg/dl
Ly	42	T-Cho	153 mg/dl
Urinalysis		Icterus I.	4
Prot	+	Na	145 mEq/L
Sugar	-	K	4.2 mEq/L
Urobil	N	Cl	106 mEq/L
Sediment	n.p.	GOT	64 U
Blood immunology		GPT	34 U
CRP	-	LDH	340 U
RA	+	Al-P	6.6 KA U
BFP	-	ZTT	14.0 U
LE-T	+	TTT	4.8 U
ANF	+	CPK	5.7 I.U
LE cell	-	Karyotype	46 XX
C'3	115 mg/dl		

表 2. Laboratory findings (2).

ESR	99/124	CH 50	8
CBC		C3	35 mg/dl
RBC	335x10 ⁴	C4	5 mg/dl
Ht	28 %	Immunoglobulins	
Hb	8.6 g/dl	IgG	3940 mg/dl
Th	8x10 ⁴	IgA	17 mg/dl
WBC	2300	IgM	233 mg/dl
St	16 %	Blood chemistry	
Seg	34 %	TP	8.7 g/dl
E	0 %	Alb	40 %
Mo	8 %	α1	4.5 %
Ly	42 %	α2	9.7 %
Urinalysis		β	4.8 %
Prot	3+	γ	40.7 %
Sugar	-	BUN	11 mg/dl
Urobil	N	UA	7.0 mg/dl
Sediment		T-cho	130 mg/dl
RBC	5-6 /LPF	T-bil	0.4 mg/dl
WBC	1-2 /LPF	Na	138 mEq/L
Granular cast	+	K	6.7 mEq/L
Blood immunology		Cl	105 mEq/L
CRP	+	GOT	44 U
RA	-	GPT	16 U
BFP	+	LDH	347 U
Microsome-T	<10	Al-P	51 U
Thyroid-T	<10	γ-GTP	9 U
LE-T	2+	ZTT	24.3 U
ANF	3+	TTT	8.6 U
LE cell	+	CPK	33 I.U
Anti-DNA antibody	160 U	ICG	20.5 %
Anti-ENA antibody		Serum iron	15 μg/dl
Anti-RNP 128000		TIBC	189 μg/dl
Anti-Sm	1000		

損傷後の修復像の所見がみられた。腎生検は光顕的にはほぼ正常であつたが、電顕で細管状封入体が認められた。

γ-グロブリン分画は高値を示す傾向にあつたが、IgAは常時10mg/dl以下であつた。

当科入院後は自覚症状として軽いレーノー症状と起床時の肩、四肢のこわばりがあり、検査成績ではANF (+), RA (+) が持続するのみであつたので、入院後3カ月で退院した。

退院後自覚症状はなく正常の生活を送っていたが、検査の結果、依然としてANF (+), RA (+), IgA 0—10mg/dlは持続していた。昭和54年7月に測定した唾液中のsIgAは49μg/mlと正常値であつた。

昭和54年9月、長時間日光に曝された後に咽頭痛、悪寒をともなつて発熱、第2回目の入院の運びとなつた。

2回目入院時現症：脈拍66、整、血圧130/70 mmHg眼結膜は軽度貧血性であつた。心音、呼吸音共に正常。肝を1横指径触知。脾触知せず。神経学的に異常はない。躯幹の広い範囲にわたつて

粟粒大の発疹を認め、眼瞼に発赤をきたした。顔面紅斑はないが、指先に軽度の皮膚硬化所見をみとめた。

検査所査(表2)：血沈は高度に促進。尿ではタンパク陽性、沈渣に顆粒円柱を認め、末梢血では貧血、白血球減少がみられた。血液生化学ではγ-グロブリン高値、GOT軽度上昇、LDH上昇、血清鉄、TIBCともに低下。LE-T (++)、ANF (++)、LE細胞 (++)、血清補体価低下、抗RNP抗体、抗Sm抗体の高値などの異常所見がみられた。これらの病像よりSLEの急性増悪と診断され、ステロイドの大量療法が開始され、現在なお治療中である。

患者の末梢リンパ球のIg産生状態をin vitroの系で分析した成績を図2に示す。IgG、IgMの産生は正常対照と同値を示したが、IgA産生は正常対照に比べると著明に低下していた。次にT細胞

Fig 2. PWM induced IgA synthesis by lymphocytes from normal control and patient with IgA deficiency.

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

とB細胞を分離してそれぞれの機能を調べた。患者のB細胞と健康人のT細胞の反応系では産生は正常化した。患者のT細胞と健康人のB細胞を反応させるとIgA産生の抑制がみられた。また、健康人と患者のリンパ球を混合培養した場合もIgA産生の低下がみられた。

考 案

本症例は当初レーノー症状、関節痛、血沈促進、RA (+)、ANF (-) などからRAと診断され、ステロイド製剤の少量投与治療が開始された。ステロイド薬離脱開始の3週間後から突然高熱、リンパ節腫脹、発疹などが出現し、またその後乳頭炎、髄膜炎症状が出現し、前者は薬物アレルギー、後者は結核性と診断された。しかし、これら2回のエピソードはいずれもステロイド製剤

離脱後に出現していること、ステロイド製剤投与再開によつて劇的に軽快していることから、SLEの急性増悪であつたと推定される。

髄膜炎症状が消退する過程で四肢の脱力が出現し、筋の生検組織像で円形細胞の浸潤がみられ、神経組織の生検所見が炎症の修復像であつたことから、この四肢の脱力もSLEによる神経炎であつたと考えたいが、向神経性virus感染、使用したINHによる神経炎も否定されない。

本症例はANFの抗体価が低いこと、補体価が正常であること、組織的に腎障害がほとんどないことから、初めSLEよりむしろRAと診断されたが、関節の変形、腫脹、拘縮等はなく、経過中に光線過敏症、貧血、白血球減少が出現し、LE細胞が証明されたことなどから、SLEであると考えられる。

本症例で注目されるのは、血清IgAが常に著明に低下していたことである。IgA単独欠損症はWHO分類で原発性免疫不全症として取扱われているが²⁾、厳密にIgA欠損症と診断するには、1) IgA濃度が5 mg/dl以下、2) その他の免疫グロブリンの欠損がないこと、3) 体液性免疫能正常、4) 細胞性免疫能正常などの条件を満足すべきであるとされている³⁾。しかし、加納らは血中IgAが5 mg/dl以下であればIgA欠損症と呼ぶべきであることを提唱している⁴⁾。本症例のIgA濃度は疾患の経過でやや変動したが、常に10 mg/dl以下の値を示したので、IgA欠損症と考えて差しつかえないと思われる。

IgA系の欠損は、血清IgA、分泌型IgA(s-IgA)、S成分おのおのの欠損の組合せによつて4型または5型に分類される^{3) 5)}。この中で気道系の易感染性、virus疾患との関係、抗ミルク抗体の存在などが問題となるのは、局所免疫に主役を果たすs-IgAの欠損を伴うⅡ型である。本症例では気道感染その他の易感染性は認められず、s-IgAは49 μg/mlと正常範囲であつたので、Ⅱ型と診断した。両親、兄弟の免疫グロブリンの定量を行なつた結果、IgA、G、Mはすべて正常範囲の値を示した(図3)。本

Fig 3. Immunoglobulin levels in family members.

症例のIgA欠損が先天的なものか否かが問題となる。発病前の健康時におけるIgAの定量が行われていないので、はつきりしたことは言えないが、SLEの臨床症状が全くみられない9年間のあいだIgAは常に10mg/dl以下であつたことから、先天性IgA欠損症であると推定される。

IgA単独欠損症の頻度は一般健康人1万人以上を対象とした成績では、0.22% (Hoobbs)⁶⁾, 0.03% (加納)⁷⁾, 0.05% (Frommel)⁸⁾などが報告されている。

欠損症で注目されているのは、自己免疫疾患が高頻度に発症する点であり、その中でも、SLE或はRAの発症が多い。Amman & Hongによれば³⁾, IgA欠損症に発症した自己免疫疾患80例中RA 26, SLE10例である。

IgA欠損症にSLEが発症した報告例は多い^{9)~13)}。Bachmannの例では⁹⁾ IgA欠損に家族性はみられず、また、SLEの病状はIgA低値に影響を及ぼしていない。SLE52症例中3例にIgA低値が発見され、この3症例には7 SのIgMが証明されているが、その意義は明らかでない¹⁰⁾。中村らによると、IgA欠損症に自己免疫疾患が発症する率は26.3%と高率であり、中でもSLEが最も高く45.5%である¹¹⁾。SLEの経過中にIgA欠損が証明された例もある¹²⁾。抗癲癇薬が投与された例にIgA

欠損とSLE発症がみられた例は2例あり興味深い。なおその1例では染色体異常が証明されている¹³⁾。

IgA欠損症にRAが発症したとの報告も多い。Cassidyら¹⁴⁾によると、若年性のRA 100例中IgAの完全欠損5例、7~50mg/dlの低値を示したものの3例であり、完全欠損5例中2例は分泌型IgAも欠損していた。

IgA欠損症の成因に関しては、本症に免疫不全症を呈する諸疾患がしばしば随伴すること、家系内にも免疫異常症が多発することを考えると、背景に何らかの免疫異常状態が存在すると思われる。また自己免疫疾患の経過中にIgA欠損の出現した症例が報告されているので、自己免疫疾患の発病の基となる免疫系の異常がIgA欠損出現に先行する可能性もある¹²⁾。

また、IgAの欠損がautoreactive lymphoid cell cloneの増殖を容認することにより自己免疫疾患が発生するとの考えもある¹⁵⁾。IgA欠損症例において、18番染色体の部分欠損があるとの報告もあるが¹⁶⁾、本症の全てにこの構造異常が証明されているわけではない。なお本症例についても染色体分析を行なつたが、異常は認められなかつた。

抗体欠損症候群の発症には遺伝子型が関与し、IgA欠損症が家族性に発現した例も知られている⁹⁾。しかし本症例では両親、同胞の免疫グロブリンは正常で自己免疫疾患を推定させる症状はない。

IgA欠損症のリンパ球の機能を検討した報告によると、suppressor T cellの機能異常が関係しているとの成績¹⁷⁾やIgA産生系に特異的に働くsuppressor T cellの機能亢進を支持する報告がなされている¹⁸⁾。本症例もリンパ球の抗体産生をin vitroの系で調べた結果B cellの機能は正常であるが、suppressor T cellの機能亢進を示唆する成績が得られた。しかし、helper T cellおよびB cellの機能障害を示す2症例¹⁹⁾、B cellの機能障害が証明された報告²⁰⁾もあり、これらを総合するとIgA欠損症の病態は単一でなく、T cell, B cell

いずれの障害によるものであるかは、各症例によつて異なるものであらう。

結 語

IgA単独欠損症にSLEを発症した症例を長期にわたり追跡し、リンパ球の抗体産生状態をin vitroの系で分析した結果、本症例のIgA欠損はsuppressor T cellの機能亢進によるものと推定した。

文 献

- 1) Thieffry S, et al: L' ataxietelangiectasie (7 observations personnelles). Rev Neurol (Par) 105: 390, 1961.
- 2) Fudenberg HH, et al: Primary Immunodeficiencies. Bull Wld Hlth Org 45: 125, 1971.
- 3) Amman AJ and Hong R: Selective IgA deficiency, presentation of 30 cases and review of the literature. Medicine 50: 223, 1971.
- 4) 加納 正: IgA 単独欠損症. 臨床免疫 4: 149, 1972.
- 5) 加納 正, 他: IgA 単独欠損症. 臨床免疫 6: 519, 1974.
- 6) Hobbs JR: Immune imbalance in dysgammaglobulinemia type IV. Lancet I: 110, 1968.
- 7) 加納 正: IgA 欠損症について. 日血会誌 34: 338, 1971.
- 8) Frommel D, et al: Selective serum IgA deficiency, Frequency among 15,200 French blood donors. Vox Sang 25: 513, 1973.
- 9) Bachmann R, et al: Studies on the serum γ 1A-globulin level, II γ 1A deficiency in a case of systemic lupus erythematosus. Scandinav J Clin Lab Invest 17: 46, 1965.
- 10) Stobo JD and Tomasi TB: A low molecular weight immunoglobulin antigenically related to 19S IgM. J Clin Invest 46: 1329, 1967.
- 11) 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, 1971.
- 12) 加納 正, 他: IgA 単独欠損症の成因に関する一考察, 獲得性 IgA 単独欠損症 3 症例の証明. 日内会誌 64: 1354, 1975.
- 13) Takigawa M, et al: IgA deficiency and systemic lupus erythematosus. Arch Dermatol 112: 845, 1976.
- 14) Cassidy JT and Burt A: Isolated IgA deficiency in juvenile rheumatoid arthritis. Arthr and Rheum 10: 272, 1967.
- 15) Fraser KJ: IgA immunoglobulin and autoimmunity. Lancet II: 804, 1969.
- 16) Feingold M, et al: IgA deficiency associated with partial deletion of chromosome 18. Amer J Dis Child 117: 129, 1969.
- 17) Delespesse G et al: Cellular aspects of selective IgA deficiency. Clin Exp Immunol 24: 273, 1976.
- 18) Atwater JS and Tomasi TB Jr: Suppressor cells and IgA deficiency. Clinical Immunol and Immunopathol 9: 379, 1978.
- 19) 後東俊博, 他: 選択的 IgA 欠損症 2 症例. IgA 末梢リンパ球での産生異常. 日内会誌 67: 1568, 1978.
- 20) Cassidy JT, et al: Functional assessment of a B cell defect in patients with selective IgA deficiency. Clin Exp Immunol 35: 296, 1979.