

本邦人における IgA 単独欠損症の頻度 (第1報)

加 納 正
内 野 治 人
(京都大学医学部第一内科)

I. は じ め に

IgA 単独欠損症 (Selective IgA deficiency, IgA 単欠症) は原発性免疫不全症のなかで最も頻度の高いものである¹⁾。本症は各種疾患を随伴するが、健常人とみられるものにも認められる¹⁾。したがって本症は随伴疾患の発生病理の解明に重要な手掛りを与えるのみならず、腸管、気道などの分泌系免疫組織の選択的脱落を伴うので、局所免疫の諸問題を検討するに当たって必須の研究対象でもある。このような特徴をもつ結果として、本症は非溶血性、非感染性の輸血反応、とくに抗 IgA 抗体による重篤な反応 (anaphylactic reaction)^{2)~5)} をきたすことがある。抗 IgA 抗体陽性の IgA 単欠症例に輸血を行う場合、かかる輸血反応を避けるためには IgA 欠損血液の輸血が必要である。

著者らは、早くから本邦人の IgA 単欠症の頻度の分析結果について学会発表⁶⁾⁷⁾ してきた。本症の登録制度の確立のために、最近までの追跡結果も考慮に入れながら、病院患者と供血者について、本邦人の IgA 単欠症の頻度と欧米白人のそれぞれの場合を比較検討し、さらに本症における輸血との関連で、抗 IgA 抗体に関して論ずることにしたい。

II. 対 象 と 方 法

対象は (1) 1968~1970年、京大病院およびその関連病院より集めた4歳以上の18,200例の血清、(2) 1975年滋賀県赤十字血液センターを訪れた22,522例の血清である。まず Ouchterlony 法で IgA の有無を検し、著減ないし欠損例については抗体寒天平板法により IgG, IgA, IgM, IgD を測定した。この方法で IgA の測定可能の下限は0.1 mg/dlで、これ以下のものを 0 mg/dl と表現した。IgG, IgM に減少なく、IgA 5 mg/dl 以下の例を IgA 単欠症とした。なお、IgE の測定は radioimmunoassay 法による。なお、発見した IgA 単欠症7例のうち4例は2~10年以上追跡し、IgA 欠損が持続していることを確認した。使用した抗血清は、抗 IgE 以外はすべて家兎にて作製した自家製のものである。

抗 IgA 抗体の測定は、単離した IgA 骨髄腫蛋白5種を CrCl₃ 法⁸⁾ によりO型 RhD (+) 赤血球に結合せしめ、受身血球凝集反応によった。4種以上で陽性 (4倍以上) のものを class-specific とし、3種以下のものを limited-specific とした。この検索で見出した IgA 単欠症6例と健常人 (研究者、病院従業員) 50例の血清について測定した。

本邦人の病院患者，供血者それぞれの場合の IgA 単欠症の頻度と欧米白人のそれを， χ^2 検定により推計学的比較を行った。

Ⅲ. 成 績

(1) 本邦人における IgA 単欠症の頻度 (表 1) : 病院患者 18,200 例中 6 例 (0.03%) で，1 : 3,000 の割合でみられた。随伴疾患として癲癇 (2 例)，自己免疫疾患 (2 例)，肝硬変症 (1 例) が注目され，多くは易感染性を示した。この 6 例中 3 例は，IgA 欠損確認後 2~10 年間追跡し，IgA 単欠症が一過性のものではないことを確めた。ここで 4 歳以上を対象としたのは IgA 産生系の発達遅延 (slow starter) を除外するためである。なお，症例 3，4 は経過中に IgA 単欠症が発現したことを確認し得た，獲得型 IgA 単欠症例である⁹⁾。一方，供血者 22,522 例中僅かに 1 例 (0.004%) で予想に反して非常に稀であった。この例は生来健康で無症状に経過している。2 年，6 年後の再検でも IgA 単欠症は持続している (図 1)。

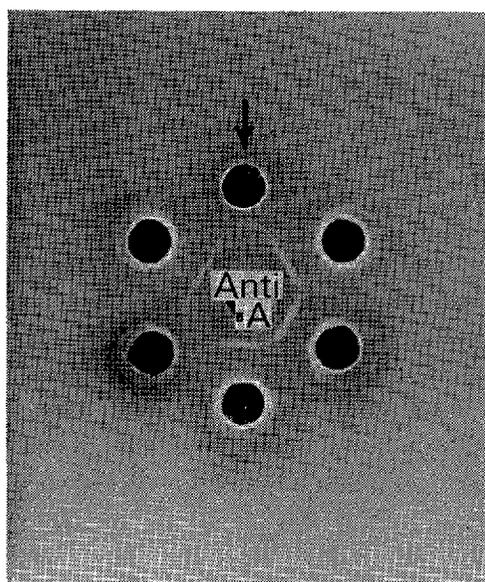


図 1 Ouchterlony analysis showing the lack of IgA in the serum of blood donor M.S. (arrow). The center well contains rabbit antiserum to human IgA.

なお，病院患者，症例 1，4，5 および供血者例では家族調査し，IgA 欠損を検索したが，いずれも家族発生例はなかった。

(2) 欧米白人の場合^{12)~16)}との推計学的比較 (表 2) : 病院患者の場合も，供血者ないし健康人の場合も，本邦人の IgA 単欠症の頻度に比較して，白人の頻度は明らかに高い。 χ^2 検定によると病院患者の場合は， $p < 0.001$ で高度に有意差を認める。供血者，健康者の場合 Sweden¹⁴⁾，U.S.A.¹⁶⁾ からの成績と比較すると，やはり有意に少ない ($p < 0.001$)。しかもこの

表1 Results of various investigations on 6 hospital patients and one blood donor with selective IgA deficiency.

	Infection	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgM mg/dl	IgD mg/dl	IgE ng/ml	Anti-IgA (+)** in 4%	Blood Transfusion	Follow-up Period (yrs)
Normal subjects		1278 ± 198 ⁽¹⁰⁾	204 ± 52 ⁽¹⁰⁾	127 ± 42 ⁽¹⁰⁾	3 ⁽¹¹⁾	300 ⁽¹¹⁾			
Hospital patients									
1. C.K.* 21 F Cirrhosis	+	2620(3250)	0 (0)	206 (320)	<0.2	350	+	-	10
2. K.O. 15M Postencephalitic epilepsy	+	1176	5	160	-	...
3. K.O. 21F SLE, Thyroiditis	+	1660	5	102	5	59	+	+	...
4. G.O.* 58M Vasculitis, Asthma	+	843(720)	0 (0)	42 (52)	2	175	-	-	2
5. K.N.* 19F Idiopathic epilepsy	+	986(1065)	0 (0)	84 (108)	2	52	+	+	2
6. M.S. 6F Head trauma	-	920	0	164	3	66	-	+	...
Blood donors									
1. M.S.* 23M Healthy	-	1020(1160)	0.2 (0)	178 (186)	3	...	-	-	6

* It was verified again 2 years or more after the initial study that these cases had selective IgA deficiency.

The numbers in the parenthesis indicate the immunoglobulin levels measured 2 years or more after the initial study.

** (+) indicates positive anti-IgA antibodies of limited specificity. See text.

表2 Summary of some surveys of selective IgA deficiency in hospital patients and healthy subjects.

	No.	Materials	Age(yrs)	No. IgA-def.	Incidence	Criteria	Statistical	Significance
Hospital patients								
Present study	18,200	hospital pts.	≥ 4	6	1 : 3,000	≤ 5 mg/dl		p < 0.001
Hobbs ⁽²⁾	11,000	hospital pts.	2-51	19	1 : 600	< 5 mg/dl		p < 0.001
Hayashi et al. ⁽¹³⁾	9,000	hospital pts.		28	1 : 300	< 1 mg/dl		
Healthy subjects								
Present study	22,522	blood donors	16-60	1	1 : 22,500	≤ 5 mg/dl		p < 0.001
Bachmann ⁽¹⁴⁾	6,995	district survey	≥ 25	10	1 : 700	< 0.2% of normal		p < 0.01
Frommel et al. ⁽¹⁵⁾	15,200	blood donors	20-60	7	1 : 2,200	< 5 mg/dl		p < 0.001
Vyas et al. ⁽¹⁶⁾	73,569	blood donors	adult	83	1 : 890	< 50 γ/dl		p < 0.001
				113	1 : 650	< 10 mg/dl		p < 0.001

場合 IgA 欠損の判定基準を IgA 値のより低い値に設けているので、さらに高度の有意差のあることは明白である。同じ判定基準を設けた、France からの報告¹⁵⁾との比較でも有意に少ない ($p < 0.01$)。これらの報告にみる限り、白人間にもかなり IgA 単欠症の頻度に差がみられる。

なお、本邦人の病院患者と供血者間の比較では、前者が後者に対してかなり有意に高い ($p < 0.05$)。本邦人の IgA 単欠症では、何らかの疾病をもって医療を受けているものが多いと推定される。

(3) IgA 単欠症例の抗 IgA 抗体：健常人では 50 例中 2 例 (4%) に陽性であったのに対して、IgA 単欠症では 6 例 (1 例は未検) 中 3 例 (50%) に陽性であった。しかも、前者は limited-specific、後者は class-specific であった。病院患者の抗 IgA 抗体陽性 3 例のうち 2 例は、顆粒球減少症 (症例 3) と薬剤起因性再性不良性貧血 (症例 5) のため輸血を受けているのに対して、残り 1 例 (症例 1) には輸血歴はない。なお輸血を受けていても抗 IgA 抗体陰性例 (症例 6) もある。症例 3 では輸血時に IgA 欠損はなく、症例 5 では輸血時に IgA 欠損がすでに存在していたか否か不明である。

IV. 考 案

本邦人において、IgA 単欠症の頻度は病院患者においても供血者においても欧米白人と比較して明らかに低いことが確認された。これには 2 つの面から考察されるべきであろう。第 1 は遺伝的要因、人種差である。本症には家族発症例があり¹⁷⁾¹⁸⁾、常染色体劣性¹⁸⁾あるいは優性¹⁸⁾の遺伝形式をとる家系の報告があること、特定の HLA haplotype (とくに B₈) と IgA 単欠症に関連があること¹⁹⁾²⁰⁾から、本症の一部が遺伝的背景をもっていることは否めない。動物でも同じく、ニワトリの肥満系 (obese strain) では自己免疫性甲状腺炎と IgA 単欠症が多発する²¹⁾。しかし今回見出した 7 例中 4 例で家族調査をしたが、他に本症をもつものは見当らなかった。本邦では明確な家族発症例は知られていない。一卵性双生児では、両方に発症する場合²²⁾と片方のみに発症する場合²³⁾とがある。この場合、遺伝的要因に加えて、環境的要因の関与が考慮される。一般に免疫グロブリン値の人種差が指摘されているが²⁴⁾²⁵⁾、実際には人種分布と環境は密接に関係しているので、人種差といっても環境的要因が加味される筈である²⁴⁾。

第 2 は環境的要因である。IgA 単欠症の成因として、ウイルス感染 (EB ウイルス、肝炎ウイルス)²⁶⁾、薬剤 (抗癲癇剤、penicillamine、金製剤)²⁷⁾自己免疫機序 (抗 α 、抗 μ)²⁸⁾、脾摘 (一過性 IgA 欠損) が問題となる。著者ははじめに正常値を示した血清 IgA が経過中に選択的に消失する場合のあることを報告しているが⁹⁾、これらは自己免疫疾患と癲癇例 (抗癲癇剤服用)、抗 IgA 抗体陽性例が多いことをすでに指摘した⁹⁾。ほかにも多数の未知の因子が本症の発症に関与しているであろう。とくに血清 IgA は腸管・気道における IgA 産生細胞の態度が大きく影響するから、食餌内容、腸管・気道の感染、その他の抗原刺激が問題になると思われる。

IgA 単欠症の発症には遺伝的ならびに環境的要因の複雑な関与があるとみなければならぬ。本邦人において IgA 単欠症が低頻度であることに対して、いずれの因子がより関与するかについては、日系米人はじめ、もっと多数の人種についての検討が必要であろう。生活環境が原始的あるいは自然であるほど局所免疫が働き、血清 IgA を維持できる状態におかれるのに対して、自然な生活環境から遠ざかるほど IgA 系の必要性が少なくなると考えられる。わが国では生活環境が急激に変化しつつある。10年後、20年後における本邦人の IgA 単欠症の頻度を再検討することは、環境的要因の関与を知る上で、有力な手掛りを与えることになる。そのような将来の研究を期待したい。

最後に、本症ではとくに class-specific の抗 IgA 抗体陽性の場合、IgA を含む正常血液あるいは、その製剤を輸血されたとき、輸血反応をきたすことが知られている^{2)~5)}。これを予防するためには輸血に先立って IgA 欠損の有無と、抗 IgA 抗体を検討することが必要である。輸血反応の危険が予想されれば、型適合の IgA 欠損血液を用いなければならない。今回の研究でも明らかのように、本邦人、とくに供血者では本症の頻度が非常に低く、多数の例を見出すことが困難なため、IgA 欠損血液を十分量確保することは容易ではない。自己血液の保存、高度洗滌血球の使用なども一応考慮されるが、自己保存血液は量的に限られているし、また洗滌血球の場合 100%安全であるという保証のないのは明らかである。これらの方法はそれぞれに欠点があり、最もすぐれた方法としては、やはり IgA 欠損血液を用いることであるのは論ずるまでもない。心臓手術などのように、どうしても新鮮全血輸血を必要とする場合もある。これほどまで抗 IgA 抗体による輸血ショックの事実が判明した現在、仮りにその機会は少くとも、そのための対策を怠ることは許されない。IgA 欠損供血者の登録制度を確立すべき時期にきていることを強調したい。

V. 結 語

本邦人では IgA 単独欠損症の頻度が欧米白人のそれに比して有意に低い。抗 IgA 抗体陽性の本症は IgA を含む正常血液の輸血や血液製剤の投与により重篤な輸血後反応をきたすので、その予防には IgA 欠損の供血者の登録制が必要であることを指摘した。

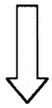
謝辞：供血者の血清をご提供いただいた滋賀県赤十字血液センター峠岡健司氏（現京都第一赤十字病院中検）に深謝いたします。

文 献

- 1) 加納 正：成人期にみられる原発性免疫不全症候群。新小児医学大系第 19 卷 B 小児感染症免疫学 II。小林 登ら編。中山書店、東京都。pp. 354~383, 1981.
- 2) Vyas, G.N., Perkins, H.A. and Fudenberg, H.H.: Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. *Lancet*, **II**: 312~315, 1968.
- 3) Pineda, A.A. and Taswell, H.F.: Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: Report of four cases and review of the literature. *Transfusion*, **15**: 10~15, 1975.

- 4) Barton, J.C. : Nonhemolytic, noninfectious transfusion reactions. *Sem. Hematol.*, **18** : 95~121, 1981.
- 5) 加納 正, 水本 孝, 内野治人, 菱谷好高, 藤井 浩, 大久保康人, 吉村敬次 : IgA 単独欠損症における輸血. *Immunohematology*, **3** : 印刷中, 1981.
- 6) 加納 正, 高月 清, 脇坂行一 : 低免疫グロブリン血症の臨床的意義—とくに IgA, IgM 単独欠損症の検索 (会). *日血会誌*, **31** : 481~482, 1968.
- 7) 加納 正 : 本邦人における IgA 単独欠損症—頻度・感染症・抗 IgA 抗体—(会). *アレルギー*, **25** : 241~242, 1976.
- 8) Gold, E.R. and Fudenberg, H.H. : Chromic chloride. : a coupling reagent for passive hemagglutination reactions. *J. Immunol.*, **99** : 859~866, 1967.
- 9) 加納 正, 丹羽鞆負, 山口 希 : IgA 単独欠損症の成因にかんする—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) 脇坂行一, 加納 正 : 免疫グロブリン—抗体欠乏症・リンパ系腫瘍・自己免疫疾患の三位一体論的考察—. *総合臨床*, **17** : 2198~2224, 1968.
- 11) Hood, L.E., Weissman, I.L. and Wood, W.B. : *Immunology*. p. 40, Benjamin/Cummings Pub. Co., Menlo. Park. California, 1978.
- 12) Hobbs, J.R. Immune imbalance in dysgammaglobulinaemia type IV. *Lancet*, **I** : 110~114, 1968.
- 13) Hayashi, H., LoGrippo, G.A., Perry, M. and Mueller, J. : Precipitable hetero-antibodies in man to animal serum proteins. Relation to immunoglobulin status. *Henry. Ford. Hosp. Med. J.*, **19** : 241~250, 1971.
- 14) Bachmann, R. : Studies on the serum γ A-globulin level. III. The frequency of A- γ A-globulinemia. *Scand J. Clin. Lab. Invest.*, **17** : 316~320, 1965.
- 15) Frommel, D., Moullec, J., Lambin, P. and Fine, J.M. : Selective serum IgA deficiency. Frequency among 15,200 French blood donors. *Vox. Sang.*, **25** : 513~518, 1973.
- 16) Vyas, G.N., Perkins H.A., Yang, Y.M. and Basantani G.K. : Healthy blood donors with selective absence of immunoglobulin A : prevention of anaphylactic transfusion reactions caused by antibodies to IgA. *J. Lab. Clin. Med.*, **85** : 838~842, 1975.
- 17) Hilman, B.C., Mandel, I.D., Martinez-Tello, F.J. and Lieber, E. : Familial hypogammaglobulinemia-A. *Ann. Allergy*, **27** : 393~402, 1969.
- 18) Nell, P.A., Ammann A.J., Hong, R. and Stiehm, E.R. : Familial selective IgA deficiency. *Pediatrics*, **49** : 71~79, 1972.
- 19) Van Thiel, D.H., Smith, W.I.Jr., Rabin, B.S., Fisher, S.E. and Lester, R. : A syndrome of immunoglobulin A deficiency, diabetes mellitus, malabsorption, and a common H.L.A. haplotype. *Ann. Intern. Med.*, **86** : 10~19, 1977.
- 20) Perez-Jimenez, F., Lopez, P.B., Tallo, E.P., Guzman, J.R., Molina, J.S. and Jimenez Pereperez, J.A. : Selective IgA deficiency and the HLA-B8 antigen. *Arch. Intern. Med.*, **141** : 509~510, 1981.
- 21) Luster, M.I., Leslie, G.A. and Cole, R.K. : Selective IgA deficiency in chickens with spontaneous autoimmune thyroiditis. *Nature*, **263** : 331, 1976.
- 22) Bjernulf, A., Johansson, S.G.O. and Parrow, A. : Immunoglobulin studies in gastro-

- intestinal dysfunction with special reference to IgA deficiency. *Acta. Med. Scand.*, **190** : 71~77, 1971.
- 23) Huntley, C.C. and Stephenson, R.L. : IgA deficiency : family studies. *North Carolina Med. J.*, **29** : 325~331, 1968.
 - 24) Karayalcin, G., Rosner, F. and Sawitsky, A. : Quantitative serum immunoglobulins in healthy Negroes. *N.Y. State J. Med.*, **73** : 751~753, 1973.
 - 25) Yadav, M. and Shah, F.H. : Serum immunoglobulin A, G and M levels in blood donors of four racial groups in Malaysia. *Trop. Geogr. Med.*, **29** : 245~250, 1977.
 - 26) Purtilo, D.T., Paquin, L., DeFlorio, D., Virzi, F. and Sakhuja, R. : Immunnodiagnosis and immunopathogenesis of the X-linked recessive lymphoproliferative syndrome. *Sem. Hematol.*, **16** : 309~343, 1979.
 - 27) Kanoh, T. and Uchino, H. : Immunodeficiency and epilepsy. *Lancet*, **I** : 860~861, 1976.
 - 28) Murgita, R.A., Mattioli, C.A. and Tomasi, T.B.Jr. : Production of a runtting syndrome and selective γ A deficiency in mice by the administration of anti-heavy chain antisera. *J. Exp. Med.*, **138** : 228, 1973.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



.はじめに

IgA 単独欠損症(Selective IgA deficiency, IgA 単欠症)は原発性免疫不全症のなかで最も頻度の高いものである。本症は各種疾患を随伴するが、健常人とみられるものにも認められる。したがって本症は随伴疾患の発生病理の解明に重要な手掛りを与えるのみならず、腸管、気道などの分泌系免疫組織の選択的脱落を伴うので、局所免疫の諸問題を検討するに当って必須の研究対象でもある。このような特徴をもつ結果として、本症は非溶血性、非感染性の輸血反応、とくに抗 IgA 抗体による重篤な反応(anaphylactic reaction)をきたすことがある。抗 IgA 抗体陽性の IgA 単欠症例に輸血を行う場合、かかる輸血反応を避けるためには IgA 欠損血液の輸血が必要である。

著者らは、早くから本邦人の IgA 単欠症の頻度の分析結果について学会発表してきた。本症の登録制度の確立のために、最近までの追跡結果も考慮に入れながら、病院患者と供血者について、本邦人の IgA 単欠症の頻度と欧米白人のそれぞれの場合を比較検討し、さらに本症における輸血との関連で、抗 IgA 抗体に関して論ずることにしたい。