

# 小児および成人発症膜性増殖性糸球体腎炎のHLAによる検討

小林 豊、藤井一史、黒川 昭、上山三代子、比企能之、陳香美、飯高喜久雄\*、  
河西紀昭\*、酒井 糾\*、柏木 登\*\*  
北里大学内科、小児科\*、移植免疫\*\*

## はじめに

近年、人の糸球体を場としたさまざまな炎症性病変が免疫組織学的手法や超微細形態学的解析の積み重ねを待って、一定の動的病理形態像の中で理解されるようになった一方で、この十年間は糸球体疾患の克明な臨床的諸相の積み重ねを行うのに極めて重要な時間であった。人の糸球体疾患におけるこの一つの進展は、それ以前の十数年におよぶ実験的糸球体腎炎のさまざまな解説に依る所が大で、しかも、その発症、進展に免疫学的機序が大きく介在していることを浮び上がらせ、人の糸球体腎炎の理解に寄与した。

現在、糸球体を場とした原発性の炎症性病変は原発性糸球体疾患としていくつかの疾患概念を構築しつつ、その姿、形を明らかにしつつある。所謂、非IgA腎症のように未だ不明な集合部分もあるが、膜性腎症、IgA腎症、巣状糸球体硬化症はそれまでのリポイドネフローゼとともにようやくその独立性を確保しつつある。これらの各疾患は基本的には臨床像と組織像の特徴性をもって成り立ってきているが、同時に、その疾患の成立に係わる免疫遺伝学的背景についても検討が進み、その疾患の独立性に大きく寄与しつつある現状である。

これまで、われわれはIgA腎症(1)、膜性腎症(2)、リポイドネフローゼ(3)について、そのHLA systemを検討し、それぞれ異なった免疫遺伝学的背景が存在する可能性を指摘してきた。そこで、今回は一つの疾患概念として独立しつつある膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)

について、小児から成人におよぶHLA systemを検討し、その免疫遺伝学的背景について考察を行った。

## 対象と方法

昭和47年以来15年間に北里大学内科で腎生検にて診断し得たMPGNは24例で、同小児科では50例であった。そのうちのMPGN type1に属する症例の中から無作為に36例を選び今回の検討の対象とした。MPGNの診断は臨床的に持続性の低補体血症を呈する慢性に経過する腎炎で、蛍光抗体法上C3が優位にfringe patternないしgranular patternを呈し、しかも、増殖性糸球体腎炎の像を光顕上呈する疾患とした(4)。電顕的にはtype2MPGNの所見を呈していないことを確認した。なお、臨床所見ないし血清学的にSLEなどの所謂続発性膜性増殖性糸球体腎炎は除外した。

HLAタイピングはTerasakiらの方法に準じてmicrolymphocyte toxicity testを用いて行った。HLA-A抗原は16種類、B抗原は30種類、DR抗原は11種類、DQ抗原は2種類それぞれ検索した。抗血清はTerasaki研究所および北里大学移植免疫室で作製したものを用いた。対照群はHLA-A, B, DR. 抗原は第8回国際組織適合会議のnational controlを用い、DRw 52, 53およびDQw1, 3は北里大学移植免疫室のcontrolを用いた。

統計的解析はYates補正による $\chi^2$ 検定およびFisherテストで行った。抗原数で補正したcorrected P (PC)を用い、PCが5%以下を有意差とした。

## 結果

今回検討した36例の臨床所見を表1に示した。発症時の平均年齢は19才で5才から57才までであった。発症様式は急性発症が28%、

表1 Clinical Features of MPGN

	total	adults	children
Case	36	20	16
Age at onset (years)	19±12	26±12	10±2
(range)	(5-57)	(15-57)	(5-13)
Sex (M/F) (cases)	20/6	11/9	9/7
Mode of onset (cases)			
acute	10(28)	4(20)	6(37)
insidious	26(72)	16(80)	10(63)
Nephrotic syndrome (cases)	14(39)	8(40)	6(37)
Renal dysfunction (cases)	6(17)	5(25)	1(6)
(Ccr<80ml/min)			
Hypertension (cases)	6(17)	3(15)	3(19)
Hypocomplementemia (cases)			
C3 alone	17(47)	12(60)	6(37)
C3 and C4	18(50)	8(40)	9(57)
C4 alone	1(3)	0	1(6)
Atypical MPGN (case)	3(9)	2(10)	1(6)

( ) : per cent

健診などで発見され慢性の経過を呈したものが72%であった。経過中ネフローゼ症候群を呈した症例は39%、また、Ccrで80ml/min以下に腎機能が低下した進行例は17%であった。透析例はなかった。高血圧例は17%で、低補体血症のうち、C3のみの低下例が47%、C3とC4の低下例が50%、C4のみの低下例が1例であった。組織学的に focal proliferative glomerulonephritis の像を示した症例が3例であった。

発症年齢を15才で区切り、成人発症と小児発症の二群に分けて比較した結果も示したが、発症様式、ネフローゼ症候群では差異がないが、腎機能低下例は成人発症例に25%と多かった。低補体血症ではC3のみの低下例が成人発症例に多く、C3とC4の低下例は小児発症例に多かった。

表2にHLA-A locusの主なヘノタイプの頻度を示した。対照群と比べ、36例全体でも、

成人発症、小児発症でも有意差は認めなかった。表3にB locusの結果を示したが、いずれも対照群との間に有意差は見られなかった。DRおよびDQ locusについては表4に示したが、36例全体でみる限りDR、DQ locusとも対照群と差異は認めなかった。しかし、成人発

表2 Phenotype Frequencies of HLA A locus in MPGN

A locus	total (N=36) %	adults (N=20) %	children (N=16) %	control (N=884) %
A 2	50.0	40.0	62.5	43.2
A 3	5.5	10.0	0	1.1
A 11	19.4	25.0	12.5	17.2
Aw24	50.0	40.0	62.5	58.5
A 26	27.7	25.0	31.2	18.7
Aw31	16.6	15.0	18.8	15.3
Aw33	16.6	20.0	12.5	13.1

表3 Phenotype Frequencies of HLA B locus in MPGN

B locus	total (N=36) %	adults (N=20) %	children (N=16) %	control (N=884) %
B 7	4.7	10.0	6.2	11.4
B 13	2.8	0	6.2	4.0
B 27	2.8	0	6.2	0.8
Bw35	5.5	5.0	6.2	14.1
Bw39	13.9	15.0	12.5	5.7
Bw44	16.6	25.0	6.2	12.5
Bw48	8.3	5.0	12.5	4.6
Bw51	16.6	15.0	18.7	15.9
Bw52	25.0	35.0	12.5	20.5
Bw54	13.9	15.0	12.5	14.1
Bw55	8.3	10.0	12.5	5.8
Bw56	5.5	10.0	6.2	2.2
Bw59	5.5	5.0	6.2	4.2
Bw60	11.1	0	25.0	12.7
Bw61	19.4	20.0	18.7	16.8
Bw62	22.2	30.0	12.5	16.7

症20例での検討は、有意差は認めないもののDR2の頻度が高い傾向を示し、DQw1が90%と対照群49.5%に比し有意に高値を示した

表4  
Phenotype Frequencies of HLA  
DR and DQ loci in MPGN.

DR or DQ loci	total (N=36) %	adults (N=20) %	children (N=16) %	control (N=884) %
DR 1	8.3	10.0	6.2	12.2
DR 2	36.1	55.0	12.5	36.0
DR 4	52.7	45.0	62.5	41.4
DR 5	16.6	10.0	25.0	4.3
DRw6	27.8	30.0	25.0	32.9
DRw8	11.1	5.0	18.7	12.6
DRw9	25.0	25.0	25.0	23.0
				(N=103)
DRw52	47.2	40.0	56.2	39.8
DRw53	63.9	65.0	62.5	66.0
				(N=103)
DQw1	61.1	90.0*	31.2	49.5
DQw3	55.5	55.0	62.5	63.1

\* $\chi^2=9.56$ ,  $PC<0.03$ ,  $RR=9.17$

( $PC < 0.03$ )。一方、小児発症例ではDR4が62.5%と対照群41.4%に比し高い頻度を示したが有意差には至らず、DQw3もDQw1に比べ高値を示し、成人発症例と異なった結果を示した。

### 考察

MPGN type 1の36例についてHLA systemを検討した結果、HLA-A, B, DR, DQ領域とも対照群との間に有意差を示す抗原は確認されなかった。ところが、発症時の年齢で二群に分けて、15才以上の成人発症例20例で検討した結果、DQw1が20例中18例90%と対照群49.5%に比し明らかに高値を示した。また、有意差は認められなかったがDR2が高値を示した。一方、小児発症例ではDR4が高値を示し、DQw3がDQw1に比し優位であったが、いずれも対照群と有意差を示すには至ら

なかった。

これまで、MPGNについてはHLA systemを検討した報告は少なく、堺ら(5)とWelchら(6)の二つの報告のみである。表5に示したように堺らはBw51, 54の頻度が高く、同じくA9-Bw51, A9-Bw54のhaplotypeの高値を指摘した。今回のわれわれの検討ではいずれも対照群と差異はなく、今後症例数が増えた時点での結果が明らかになるものと思われる。Welchらは患者ならびに家族のHLA systemをclass I, II抗原およびclass III抗原とglyoxalate (GLO)も含めて検討し、extended haplotypeとしてのD8・DR3・SC01・GLO2がMPGN患児に高頻度に認められたと報告した。疾患感受性ないし免疫応答におけるclass III抗原ないしGLOの意義は未だ不明の点があるが糸球体腎炎との関連では新しい試みと思われる。

今回の検討では成人発症例にDQw1が高頻度で確認され、小児発症例では傾向としてDQw3が優位を占めており、発症年齢によりDQ領域に差が認められた。発症年齢の違い

表5  
HLA Phenotype  
and Haplotype in MPGN

Authors	Phenotype	Frequencies - % -
Sakai K (1986)	Bw 51	43.8 <sup>a</sup> (16.6)
	Bw 54	37.5 <sup>b</sup> (13.9)
	Haplotype	
	A9-Bw51	6/16 (2/36)
	A9-Bw54	6/16 (1/36)
Welch TR (1986)	Haplotype	
	B8-DR3-SC01-GLO2	13.2 <sup>c</sup>
This study	Phenotype DQw 1	90.0 <sup>d</sup>

a:p<0.01, b:p<0.005, c:p<0.001, d:pc<0.03  
( ): data in this study.

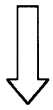
により HLA 上の差異が指摘された報告は、これまで、Laurent ら(7)のリポイドネフローゼがある。MPGN においてもリポイドネフローゼにおいても好発年齢が小児期であり、成人ではその発症頻度が低くなる疾患である。MPGN に対する疾患感受性遺伝子に対して、小児期と成人期では別々の因子が附加されるか、あるいは除外されるかして、年齢による発症頻度の差異が生ずるのかも知れない。最近、笹月ら(8)は HLA-DQ 領域が免疫応答を抑制する Is 遺伝子と密接な関係にあることを見い出しており、今後、糸球体腎炎と HLA system を検討してゆく上で大きな示唆を与えるものと思われる。

### 結論

MPGN 36例について HLA system を検討し、36例全体では HLA-A, B, DR, RQ 各抗原とも対照群と差異を示さなかった。しかし、成人発症20例では DQw1 が90%と対照群49.5%に対し有意差を示した。(PC < 0.03, RR=9.17)。また、有意差には至らなかったが、成人発症例で DR2-DQw1、小児発症例で DR4-DQw3 の haplotype が高値を示し、小児期か成人期かによって MPGN 発症に異なった免疫遺伝学的背景が存在する可能性を示唆した。

### 文献

1. Hiki Y., Kobayashi Y., Tateno S., Sada M., Kashiwagi N.: Strong association of HLA-DR4 with benign IgA nephropathy. *Nephron* 32; 222-226, 1982.
2. Hiki Y., Kobayashi Y., Itoh I., Kashiwagi N.: Strong association of HLA-DR2 and MT1 with idiopathic membranous nephropathy in Japan. *Kidney Int.* 25;953-967, 1984.
3. Kobayashi Y., Chen X-M., Hiki Y., Fujii K., Kashiwagi N.: Association of HLA-DRw8 and DQw3 with minimal change nephrotic syndrome in Japanese adults. *Kidney Int.* 28; 193-197, 1985.
4. 小林豊、陳香美、藤井一史、比企能之：膜性増殖性糸球体腎炎の臨床病理像と免疫学的検討。厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班。昭和59年度研究業績集 P. 347-355.
5. 堺薫、伊藤末志、大場正巳、青海仁、佐藤敬以子：溶連菌感染糸球体腎炎と HLA B12。厚生省心身障害研究「小児慢性腎疾患の予防・管理・治療に関する研究」昭和60年度研究業績報告書、P 241-244.
6. Welch T.R., Beische L., Balakrishnan K., Quinlan M., West C.D.: Major-histocompatibility-complex extended haplotypes in membranoproliferative glomerulonephritis. *New Engl. J. Med.*, 314; 1476-1481, 1986.
7. Laurent J., Ansquer J.C., DeMouzon-Cambon A., Bracq C., Lagrue G.: Adult onset lipid nephrosis is not DR7 associated. *Tissue Antigens* 22; 229-230, 1983.
8. Sasazuki T., Nishimura Y., Kikuchi I., Hirayama K., Tsukamoto K., Yasunami M., Matsushita S., Muto M., Sone T., Hirose T.: Is-gene in HLA-DQ subregion: HLA-linked immune suppression gene maps within HLA-DQ subregion. in *Regulation of immune gene expression*. ed. by Feldmann M. and McMichael A. Human Press Inc. 1986, pp 197-206.



## 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

近年、人の糸球体を場としたさまざまな炎症性病変が免疫組織学的手法や超微細形態学的解析の積み重ねを待って、一定の動的病理形態像の中で理解されるようになった一方で、この十年間は糸球体疾患の克明な臨床的諸相の積み重ねを行うのに極めて重要な時間であった。人の糸球体疾患におけるこの一つの進展は、それ以前の十数年におよぶ実験的糸球体腎炎のさまざまな解読に依る所が大で、しかも、その発症、進展に免疫学的機序が大きく介在していることを浮び上げさせ、人の糸球体腎炎の理解に寄与した。

現在、糸球体を場とした原発性の炎症性病変は原発性糸球体疾患としていくつかの疾患概念を構築しつつ、その姿、形を明らかにしつつある。所謂、非IgA腎症のように未だ不明な集合部分もあるが、膜性腎症、IgA腎症、巣状糸球体硬化症はそれまでのリポイドネフローゼとともにようやくその独立性を確保しつつある。これらの各疾患は基本的には臨床像と組織像の特徴性をもって成り立ってきているが、同時に、その疾患の成立に係わる免疫遺伝学的背景についても検討が進み、その疾患の独立性に大きく寄与しつつある現状である。

これまで、われわれはIgA腎症(1)、膜性腎症(2)、リポイドネフローゼ(3)について、そのHLA systemを検討し、それぞれ異った免疫遺伝学的背景が存在する可能性を指摘してきた。そこで、今回は一つの疾患概念として独立しつつある膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)について、小児から成人におよぶHLA systemを検討し、その免疫遺伝学的背景について考察を行った。