

溶連菌感染糸球体腎炎とHLA B12

堺 薫, 伊藤未志, 大場正巳, 青海 仁, 佐藤敬以子

新潟大学 医学部 小児科学教室

1. 序 言

腎疾患が免疫病である限り, 免疫応答遺伝子 (Ir-gene) によって影響を受けていることは想像に難くない。同一集団でA群溶連菌の流行があっても, 感染発症する人とならない人があり, また腎炎を起す人と起さない人があるように, 病像修飾に遺伝的背景があることは古くから知られていたことである。

本調査研究では糸球体腎炎を免疫遺伝学的面からその発生機序, 進行性要因に遺伝的要因が関与していることをHLA typingを中心に検討した。

2. 対象・方法

1) 溶連菌感染後発症急性糸球体腎炎 (PSAGN) 例についてHLA (human leukocyte antigen) A, B locus を主に検討した。対照は健常人422例のHLA phenotype出現頻度をもってした。typingはTerasakiらのmicrodrop-let lymphocyte cytotoxicity testに従って行い, 抗血清は望星社製42種, Hoechst社製37種で, A locus 8種, B locus 13種のtypingを行った。HLA抗原は1980年WHO命名法に従った。DR locusは9種について, 1部の症例に実施した。

PSAGNは昭和51年から昭和60年迄の10年間に経験した80例で, 発症時A群溶連菌を検出し得た場合, あるいはASO>250 Todd単位, ASK>1280倍, 血清補体の1過性低値の何れか1つを有した急性腎炎例を呼び出して検査した。

2) 学校集団検尿で発見された慢性腎炎120例のHLA typingを, さらにその中の膜性増殖

性腎炎 (MPGN) 16例の家系よりHLA haplotypeを検討, またその10例にDR抗原のtypingを行った。

3) 腎炎惹起物質として溶連菌成分をLange, Treser, 吉沢らの方法に従い, 菌体成分を抽出純化したpreabsorbing antigen (PA-Ag) — endostreptosin — と exoenzym (市販 streptolysin : 栄研) を用い, HLA抗原B12を保有する腎炎例と非保有腎炎例のリンパ球に対する免疫応答性の強さを検討した。PA-Agは50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, streptolysin (SLO) は10倍稀釈をそれぞれ0.1mlずつ培養系に添加, 7日間培養, Thymidin uptakeをd.m.p.で計算, stimulation index (SI) を算出, 検討した。

3. 成 績

1) PSAGNにおけるHLA typing

PSAGNのHLA A, B locusのphenotype頻度を正常人422例と比較した。

A locusでは有意の差を示した抗原は見出せなかった。B locusではB12抗原が有意の高頻度で認められた ($\chi^2=12.9$, $P=0.00059$, corrected $P=0.012$)。 (表1)

次に経過が遷延する傾向があるPSAGNの遺伝的特徴を検索した。

一般に小児のPSAGNは5~7才に最も発症頻度が高いが, 経過は良好で6カ月以内に治癒するものが多く, 低年齢児ほど治癒傾向が早い。10才以上になると遷延する傾向がある。ここでは年齢を問わず, 経過が1年以上遷延した49例と1年以内に治癒した30例についてHLA typingを行った。 (表2)

	poststreptococcal GN		control	
	N=80	p.f.(%)	N=22	p.f.(%)
A 1	1	1.3	5	1.2
A 2	30	37.5	202	47.9
A 3	1	1.3	6	1.4
A 9	48	60.0	257	60.9
A 10	12	15.0	95	22.5
A 11	12	15.0	55	13.0
A 28	0	0.0	1	0.2
Au 31	1	1.3	24	5.7
B 5	27	33.8	149	35.3
B 7	9	11.3	45	10.7
B 8	0	0.0	2	0.5
B 12	25	31.3	62	14.7
B 13	0	0.0	11	2.6
B 15	11	13.8	88	20.9
B 16	9	11.3	47	11.0
B 17	1	1.3	2	0.5
Bw 21	0	0.0	1	0.2
B 27	0	0.0	3	0.7
B 35	18	22.5	59	14.4
B 40	26	32.5	80	19.0
Bw 54	10	12.5	19	4.5

n, N: number p.f.: phenotype frequency

* $\chi^2=12.9$, R.R.=2.64, $P=0.00059$, corrected $P=0.012$

溶連菌感染後糸球体腎炎のうち、尿所見が一年以内に正常化した例と正常化しなかった例のHLA抗原の出現頻度

	cured within 12m.		not cured within 12m.		control	
	N=49	p.f.(%)	N=30	p.f.(%)	N=22	p.f.(%)
A 1	1	2.0	0	0.0	5	1.2
A 2	21	42.9	9	30.0	202	47.9
A 3	1	2.0	0	0.0	6	1.4
A 9	31	63.2	16	53.3	257	60.9
A 10	7	14.3	5	16.7	95	22.5
A 11	6	12.2	6	20.0	55	13.0
B 5	20	40.8	7	23.3	149	35.3
B 7	5	10.2	4	13.3	45	10.7
B 8	0	0.0	0	0.0	2	0.5
B 12	12	24.5	15	50.0	62	14.7
B 13	0	0.0	0	0.0	11	2.6
B 15	6	12.2	5	16.7	88	20.9
B 16	5	10.2	4	13.3	47	11.0
B 17	1	2.0	0	0.0	2	0.5
B 35	14	28.6	3	10.0	59	14.4
B 40	18	36.7	8	26.7	80	19.0
Bw 54	4	8.2	5	16.7	19	4.5

n, N: number p.f.: phenotype frequency

---* $\chi^2=24.7$, R.R.=5.81, $P=0.00002$, corrected $P=0.0004$

A locus には有意差を認めなかったが、B locus では B 12 抗原に明らかに有意差を認めた ($\chi^2=24.7$, $P=0.00002$, C.P.=0.0004)。

このことはHLA B 12保有者が腎炎になると経過が遷延する傾向があり、さらに病像が進展することを考えさせる。また溶連菌成分が抗原として作用する腎炎とそうでない腎炎との病型成立、進展への足懸りとして今後の検討に供し得る成績でもある。

2) 学校検査で発見された慢性腎炎とHLA

B 12

慢性腎炎 120 例の血尿、蛋白尿の強さとHLA A-B12保有の相関を検討した。血尿が鏡検で常時、毎視野20コ以上の群($n=58$)と20コ以下の群($n=62$)に分け、比較すると(表3)、A locus では両群とも有意差なく、B locus で B 12抗原が血尿の強い群に多く、対照群に比し著しい有意差を認めた ($\chi^2=30.93$, $P=4.75 \times 10^{-7}$, C.P.= 9.5×10^{-6})。血尿の少ない群は対照群と差は認められなかった。

蛋白尿の強度とHLA抗原表現型頻度

HLA antigens	Haematuria > 20/HPF in Chance H.S.P.		Control	
	Proteinuria (+) n=27	(-) n=31	n=422	p.f.(%)
A 1	0	0.0	0	0.0
A 2	10	32.0	14	45.2
A 3	0	0.0	0	0.0
A 9	16	59.3	18	58.1
A 10	5	16.5	7	22.6
A 11	3	11.1	4	12.9
Au 19	6	22.2	6	19.4
A 28	0	0.0	0	0.0
B 5	6	22.2	11	35.5
B 7	3	11.1	2	6.5
B 8	0	0.0	1	3.2
B 12	14	51.9	12	38.7
B 13	0	0.0	0	0.0
B 15	5	18.5	4	12.9
Bw 16	3	11.1	2	6.5
B 17	0	0.0	0	0.0
Bw 21	0	0.0	0	0.0
B 27	0	0.0	0	0.0
Bw 35	5	18.5	5	16.1
B 40	7	25.9	9	29.0
Bw 54+(Bw55+Bw56)	5	18.5	6	19.4

* $\chi^2=22.35$, R.R.=6.25, $P=1.6 \times 10^{-5}$, C.P.= 3.2×10^{-4}
 ** $\chi^2=12.19$, R.R.=3.67, $P=1.6 \times 10^{-3}$, C.P.= 3.2×10^{-2}

またB-40抗原が両群(慢性腎炎)とも対照群に比し高い出現傾向がみられた。B 40 抗原は1984年の国際ワークショップでBw60,61の部分抗原に分けられているが、これらは後述MPGNでA 9, A 10とのhaplotypeとして比較的多く出現しており、またBw54+(Bw55+Bw56), すなわち以前Bw22とされた抗原もまた多く出現する傾向があり、これも同様に慢性腎炎で多く見られる抗原である。

次にこれら血尿の強い群($n=58$)をさらに蛋白尿を100mg/dl以上常時認める群(persistent proteinuria, $n=27$)と軽い蛋白尿群($n=31$)

血尿の強さとHLA表現型頻度

HLA antigens	Chance hematuria & proteinuria				Controls	
	Hematuria <20 n=62		>20/ H.P.F. n=58		n=422	
	n.	p.f.(%)	n.	p.f.(%)	n.	p.f.
A 1	0	0.0	0	0.0	5	1.2
A 2	31	50.0	24	41.4	202	47.9
A 3	2	3.2	0	0.0	6	1.4
A 9	38	61.3	34	58.6	257	60.9
A 10	11	17.7	12	20.7	95	22.5
A 11	10	16.1	7	12.1	55	13.0
Aw19	13	21.0	12	20.7	82	19.4
A 28	0	0.0	0	0.0	1	0.2
B 5	24	38.7	17	29.3	149	35.3
B 7	5	8.1	5	8.6	45	10.7
B 8	0	0.0	1	1.7	2	0.5
B 12	* 10	16.1	**26	44.8	62	14.7
B 13	1	1.6	0	0.0	11	2.6
B 15	13	21.0	9	15.5	88	20.9
Bw16	7	11.3	5	8.6	47	11.1
B 17	0	0.0	0	0.0	2	0.5
Bw21	0	0.0	0	0.0	1	0.2
B 27	0	0.0	0	0.0	3	0.7
Bw35	11	17.7	10	17.2	59	14.4
B 40	20	32.3	16	27.5	80	19.0
Bw54(+55,56)	14.5		11	19.0	38	9.0

* $\chi^2 = 0.09$

** $\chi^2 = 30.93$, R.R. = 4.72, P = 4.75 $\times 10^{-7}$, C.P.=9.5 $\times 10^{-6}$

に分け、それぞれのHLA phenotype 出現頻度を比較すると、HLA B 12 抗原が両群とも対照群に比し有意の増加がみられ、特に蛋白尿の強い群で強い相関が認められた ($\chi^2=22.35$, $P=1.6\times 10^{-5}$, C.P.=3.2 $\times 10^{-4}$)。

Bw54+ (Bw55+Bw56), すなわち Bw22 抗原も多い出現傾向があった。(表 4)

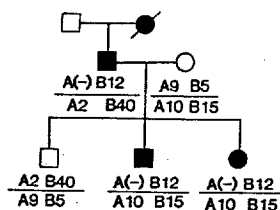
3) 家族性血尿(腎炎)のHLA抗原の調査

学校検尿で同胞に血尿(慢性腎炎)が認められた家系、および家族調査で腎炎の多発している家系についてHLA typingを行い、haplotype と腎炎発症の関係をみた。

今回調査したのは9家系である。

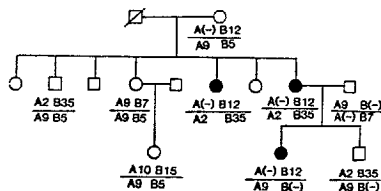
症例 1. 学校検尿で同胞も血尿を指摘されており、何れも中等度以上の持続性血尿例である。

父が慢性腎炎で治療中で、また父方の祖母が腎不全で死亡している。(図 1)



HLA typingは、同胞ともHLA identicalでA(-)B 12のhaplotypeを保有し、腎炎の父も同じhaplotypeを保有していた。同胞の1人はA(-)B 12を有せず、血尿なく健康である。父方の祖父のHLAの検索が望まれるが、多分A(-)B 12は祖母から遺伝されたものと推定される。さらにこの家系は溶連菌感染による発症、病像進行があるのではないかと推測され、溶連菌成分による免疫応答の検索が必要である。

症例 2. 学校検尿で発見された慢性腎炎女児。HLA A(-)B12の保有者である。弟は同型のhaplotypeを保有しておらず、また尿異常は現在の所ない。(図 2)

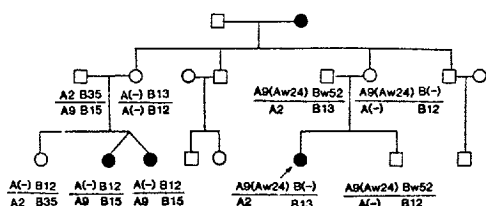


母に恒久性血尿があり、HLA A(-)B12を保有していた。母のA 2 B 35 haplotype は母の同胞にもあり、また患児の弟にもあるが、血尿は母とHLA identicalの伯母に認める以外尿異常は認められていないことから血尿はA(-)B 12のhaplotypeにshiftしているものと考えられた。A(-)B12は母方の祖母にもあるが、腎炎はなく、A(-)B12を保有しても必ずしも腎炎が発症するとは限らず、環境因子によるものか、あるいは他のHLA locus (D, DR, DQ, DP etc)の検索が必要である。

祖父は腎以外の疾患で死亡しているが、HLAはA 2 B 35/A 9 B 7と推測される。

症例 3. pedigreeはA 9 (Aw 24) B(-)/A 2 B 13の女児であるが、母方の従兄弟の双生児が同様学校検尿で有所見であった。この双生児はA(-)B 12/A 9 B 15のHLA identicalである。pedigreeの弟はA(-)B12保有にも拘らず現在血尿はない。この血尿の遺伝形質は母系由来

る可能性があり、腎炎発症のみならず病像進行が影響され易い素因を有するものと解された。



病例4 以下省略。

4) HLA B12 保有腎炎例の腎炎惹起抗原に対する免疫応答性

H L A B 12 抗原保有腎炎 8 例のリンパ球の溶連菌成分に対する免疫応答を H L A B 12 抗原を保有しない腎炎 3 例、および対照例として同様 B 12 抗原を有しない 17 例のリンパ球の反応を比較検討した。また被検者の一般的 T-cell 機能をみるため Con-A を mi to gen として実験系列に加えた。(図 4)

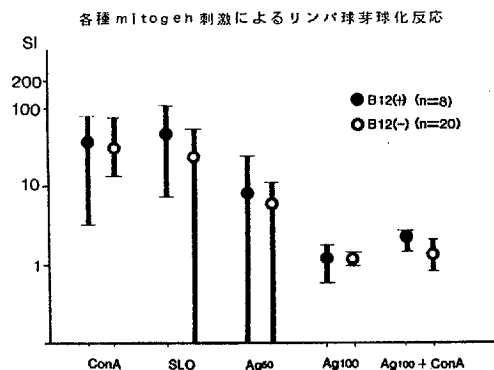


図4ではB12非保有腎炎3例のd.m.pは健康人のd.m.p.とほとんど差がないので一括した。図は片対数グラフを以て表示してある。B12保有腎炎群では2種の溶連菌抗原に対し、すべて免疫応答が高い傾向がみられた。puromycin添加実験系では反応は低く、B12保有群特有の所見はみられなかった。

以上の成績はB12抗原保有PSAGN例は溶連菌に免疫応答性が高く、単純優性遺伝してい

5) 膜性増殖性腎炎(MPGN)のHLA A, B locusの特異的所見

MPGN 16例のHLA phenotype 頻度を対照群と比較し、Bw51, Bw54 抗原が有意の高頻度で出現するのを認めた。B12は有意性はなかった。またA9 Bw54 haplotype が16例中6例に、A9 (A11) Bw51が6例に、A9 (A11) Bw52が3例に認められ、本病型の発症、進行は溶連菌とは関係が薄く、他の抗原との免疫応答性を検索する必要がある、さらにclass II 抗原についても充分分析すべきであると思われる。(表5)

膜性増殖性糸球体腎炎とHLAの関係

		MPGN		Control	
		n=16		n=422	
		n	p.f.(%)	n	p.f.(%)
A	2	2	12.5	202	47.9
A	3	1	6.3	6	1.4
A	9	14	87.5	257	60.9
A	10	3	18.8	95	22.5
A	11	5	31.3	55	13.0
Aw	19	3	18.8	82	19.4
B	7	1	6.3	45	10.7
B	12	3	18.8	62	14.7
B	13	1	6.3	11	2.6
B	15	1	6.3	88	20.9
B	16	1	6.3	47	11.1
Bw	35	0	0	59	14.4
Bw	48	1	6.3	56	13.3
Bw	51	*7	43.8	34	8.1
Bw	52	3	18.8	115	27.3
Bw	54	**6	37.5	19	4.5
Bw	60	0	0	16	3.8
Bw	61	3	18.8	64	15.2

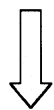
p.f. : phenotype frequency

* $\chi^2=23.15, P=0.00045, c.P.=0.00900$

★★ $\chi^2=31.19, P=0.00023, c.P.=0.00450$

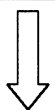
4. 結 語

慢性腎炎に免疫遺伝学的背景があり，病型特異性を推察し得た。更に詳細な研究を要する。



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



4. 結語

慢性腎炎に免疫遺伝学的背景があり,病型特異性を推察し得た。更に詳細な研究を要する。