

原発性糸球体疾患とHLA

小林 豊、藤井一史、比企能之、陳 香美、柏木 登*

北里大学医学部内科、移植免疫*

はじめに

この十数年の間に、人の糸球体を場としたさまざまな炎症性病変が光顕、電顕、蛍光抗体法の解析の進歩により、いくつかの特徴ある病理形態像として構築されてきた。そして、それらは臨床像の理解とあいまって各々特徴ある糸球体疾患像を確立してきた。しかも、長年の実験腎炎の発生機序に対する理解も手伝って、これらの人の糸球体疾患の成り立ちに何らかの免疫学的機序が関与していることが確認されてきた。

一方、一人の患者が一つの糸球体疾患に罹患した場合、急性糸球体腎炎のような一過性の場合を除き生涯その疾患が持続し、他の糸球体疾患が途中から合併してくることは極めて稀れである。従って、一つの糸球体疾患で一個体に発生する要因は何らかの抗原も含めた外的因子の関与もさることながら、宿主側の内的因子、すなわち疾患感受性因子が大きく係っていると考えられる。

近年、免疫学的機序により発生する疾患が組織適合性抗原と関連していることが数多く報告され、それぞれの疾患の感受性因子が組織適合性抗原、とりわけ免疫応答遺伝子と密接に連鎖していることが示唆されてきた。

われわれはこれまで、形態像および臨床像の面からそれぞれの糸球体疾患の病態像を明らかにするとともに、その免疫遺伝学的背景を明らかにする目的で HLA system を検討してきた。今回は4つの疾患について検討した結果を報告する。

対象と方法

1972年から1985年までの14年間に腎生検で確認し得た原発性糸球体疾患は928例で、各疾患の内訳は表1に示した。HLA の検索は発生頻度の高い IgA 腎症103例、膜性腎症50例、リポイドネフローゼ40例、巣状糸球体硬化症11例について行った。

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。なお、IgA 腎症については DQ 抗原は検索しなかった。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 DQw 1、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 χ^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%以下を有意とした。

結 果

IgA 腎症：HLA-A 抗原についてはいずれも対照群と差異を示さなかった。B 抗原はこれまで IgA 腎症と関連して報告されてきた Bw 35 が対照群14.1%に対して25.2%を示したが有意差はなかった。DR 抗原では DR 4 が対照群41.4%に対し66.3%、 $PC < 0.04$ 、 $RR = 2.79$ と有意差を示した(表2)。また IgA 腎症80例の

Table 1

Primary Glomerulonephropathies (1972. 4~1985. 12)		
	total case	HD case
Acute glomerulonephritis	53(5.7%)	0
Rapidly progressive GN	4(0.4%)	2(50%)
Lipoid nephrosis	74(8.0%)	0
Focal glomerulosclerosis	26(2.8%)	7(27%)
Membranous nephropathy	100(10.7%)	2(2%)
Membranoproliferative GN	20(2.1%)	0
IgA nephropathy	426(46.0%)	25(5.8%)
Non-IgA nephropathy	225(24.2%)	6(2.7%)
	928	44(4.7%)

うち、生検後3年以上 Ccr 90ml/min 以上を維持している安定群21例と Ccr 70ml/min 以下の進行群25例を比較すると Bw 35は差異を示さなかったが、DR 4では前者が90.5%、後者が36.0%、 $PC < 0.005$ と有意に安定群が高値を示した(表2)。つぎに、Bw 35と DR 4を保持している症例数についてみると IgA 腎症80例では25%、対照群7.1% $P < 0.001$ と有意差を示した。さらに、安定群が47.6%に対し進行群は1例も認められなかった(表3)。

Table 2

HLA Antigens and IgA Nephropathy

Antigens	Phenotype	Frequency(%)	Pcorr.	RR
	Patient (N=80)	Control (N=844)		
Bw35	25.2	14.1	0.2	2.06
DR4	66.3	41.4	0.04	2.79
	Stable Group(N=21)	Progressive Group(N=25)		
Bw35	40.0	11.5	0.6	5.11
DR4	90.5	36.0	0.005	16.89

膜性腎症：HLA-A、B抗原では対照群との間に全く差異を示さなかった。DR抗原では、DR 2が対照群36.0%に対し80.0%、 $PC < 7 \times 10^{-8}$ 、 $RR = 7.1$ と明らかに高値を示し

Table 3

Combination of HLA-Bw35 and DR4 in IgA Nephropathy

Patient (N=80)	Stable Group (N=21)		Progressive Group (N=25)	
	Control (N=884)			
Bw35 & DR4				
Phenotype	25.0-a-7.1		47.6-b-0	
Frequency(%)				

a:p<0.001, RR=4.34; b:p=0.00009

た。MT抗原ではMT 1(DQw 1に相当)が対照群49.5%に対し96%、 $PC < 2 \times 10^{-7}$ 、 $RR 25.4$ と高値を示した。MT 3(DRw 53に相当)とMT 4(DQw 3に相当)は低値であった(表4)。なお、ネフローゼ症候群と非ネフローゼ症候群、腎機能安定群と低下群、ステロイド反応群と非反応群、および組織学的重症度でHLA各抗原を検討したがDR 2、MT 1とも差異を示さなかった。

リポイドネフローゼと巣状糸球体硬化症：リポイドネフローゼおよびFGSはHLA-A、B抗原では対照群と差異を示さなかった。リポイドネフローゼではDRw 8が対照群12.6%に対し35.0%、 $PC < 0.02$ 、 $RR = 11.11$ と有意に高値であった。一方、FGSではDR、DQ抗原とも対照群との間に差異を示さなかったが、DQw 3がリポイドネフローゼ95.0%に対し54.5%、 $P < 0.005$ と有意差を示した。なお、リポイドネフローゼでは再発の有無、ステロイド依存性の有無、アレルギー体質の有無について各抗原を比較したが全く差異がなかった。

考 案

IgA腎症とHLAとの関連についてはフランスのNoëlら(1)がHLA-Bw 35との関連を報告したが、その後、英国、ハンガリー、米国、

Table 4

HLA Antigens and Membranous Nephropathy in the Japanese Population

Antigen	Phenotype Frequency(%)		pc	RR
	Patients	Control		
Bw52	6.0	20.5	ns	—
DR 2 ↑	80.0	36.0	7×10^{-8}	7.1
DR 4	18.0	41.4	ns	—
DRw8	18.0	12.6	ns	—
DRw9	2.0	23.0	ns	—
MT 1 ↑	96.0	49.5	2×10^{-7}	25.4
MT 3 ↓	22.0	66.0	5×10^{-5}	0.2
MT 4 ↓	24.0	63.1	8×10^{-4}	0.2

ns : not significant
pc : corrected p
PR : relative risk

Statistical Analyses
: chi-square
with Yates' corr.

Table 5

Comparison of HLA-DR and DQ Specificities between Lipoid Nephrosis and FGS

	LN (N=40)	FGS (N=11)	Control (N=884)
	(phenotype frequencies, %)		
DR 1	5.0	27.2	12.2
DR 2	30.0	54.5	36.0
DR 4	65.0	54.5	41.4
DR 6	7.5	27.2	32.9
DRw8	35.0 ^a	27.2	12.6
DRw9	20.0	18.2	23.0
			(N=103)
DRw52	52.5	36.3	39.8
DRw53	75.0	45.4	66.0
			(N=103)
DQw1	47.5	63.6	49.5
DQw3	95.0 ^b	54.5 ^c	63.1

a : P< 0.01 (vs control), b : P< 0.02 (vs control)
c : P< 0.005 (vs LN)

わが国でも明らかな有意差を見い出せなかった。一方、DR 4 についてはフランスの Fauchet ら(2)が報告して以来 Kashiwabara ら

(3)も有意差を示し今回のわれわれの結果も同様であった。しかし、Kashiwabara らが DR 4 が進行性の IgA 腎症と関連を示したと報告したのに対し、われわれの結果は DR 4 が安定群と強い関連を示した。しかも、Bw 35 と、DR 4 を保持した症例は進行群には 1 例もなかったのに対し、安定群では高い頻度を示した(4)。以上の異った結果は人種差、地域差、症例選択の偏位などに由来するものと思われるが今後広い範囲での検討が必要である。

膜性腎症についてはこれまで欧米では、B 8、B18との関連の他、近年 DR 3 との関連が報告されてきた(5)。一方、わが国では Tomura ら(6)が DR 2 と MT 1 との関連を報告しわれわれの結果も同様であった(7)。DR 2 抗原については Sasazuki ら(8)が破傷風トキソイドに対して低免疫反応群に強い関連が認められたと報告し、何らかの免疫抑制遺伝子と連鎖している可能性を提起した。この事実は BSA 血清病腎炎での膜性腎症の発生が低免疫反応群に多いこと、人の膜性腎症で mitogen 刺激に対して低免疫反応を示すことなど一致し、DR 2 抗原が低免疫反応と関連があるものと考えられる。MT 1 (DQw 1) は DR 2 と associate しているが DR 2 と同様の免疫応答性と関連があるかどうか明らかではない。

リポイドネフローゼについてはこれまで欧米で小児発症例について検討されてきており、HLA-B12、B 8、B18の関連性が指摘された。1980年オーストラリアの Alfiler ら(9)が初めて DRw 7 との関連を報告して以来フランス、スペインから DR 7 との関連が報告された。

今回、成人発症例のみで検討した結果 DRw8 が高値を示したが、同時に DR4、DR5 も有意差には至らなかったが高値を示し、DR4、DR5、DRw8 と associate している DQw3 が 95% と高値を示した。このことは日本における成人発症例では DQw3 が primary に associate し、DRw8 を始め DR4、DR5 は secon-

dary にassociate している可能性を示唆した(10)。一つの疾患の発症が必ずしも一つの疾患感受性因子に基づくとは限らないことを考えると今回の結果は十分に理解され得るものと思われる。

FGS と HLA との報告はこれまでまとまったものはなく、Tejani ら(11)が3家系8例の小児例で6例にDRw8が認められたと報告した。今回、われわれの検討では11例の成人発症例でDR およびDQ抗原とも明らかな高値を示すものはみられなかった。リポイドネフローゼとの基本的な疾患概念の相異を検討する上でも今後症例を増やして検討していく必要がある。

結 語

今回4つの原発性糸球体疾患についてHLA system を検討した結果、IgA 腎症ではDR4、膜性腎症ではDR2とDQw1、リポイドネフローゼではDRw8とDQw3が対照群に比し有意に高値を示した。以上の事実は異なった糸球体疾患が別々のDR抗原およびDQ抗原と関連していることを示し、疾患感受性因子がそれぞれ異なった免疫応答遺伝子と連鎖している可能性を示唆した。また、FGSは少数例であるがリポイドネフローゼとDRw3の頻度が明らかに相異を示し、臨床および組織所見上類似性をもつ二疾患であるが、免疫遺伝学的には相異している可能性が示唆された。

文 献

1. Noël L.H., Descamps B., Jungers P., Bach J.F., Busson M., Suet C., Hors J., Dausset J.: HLA antigen in three types of glomerulonephritis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 10; 19~23, 1978.
2. Fauchet R., LePogamp P., Genetet B., Chevet D., Gueguen M., Simon P., Ramee M.P., Cartier F.: HLA DR4 antigen and IgA nephropathy. *Tissue Antigens* 16; 405~410, 1980.
3. Kashiwabara H., Shishido H., Tomura S., Tuchida H., Miyajima T.: Strong association between IgA nephropathy and HLA-DR4 antigen. *Kidney Int.* 22; 377~382, 1982.
4. Hiki Y., Kobayashi Y., Tateno S., Sada M., Kashiwagi N.: Strong association of HLA-DR4 with benign IgA nephropathy. *Nephron* 32; 222~226, 1982.
5. Klouda P.T., Manos J., Acheson E.J., Dyer P.A., Goldby F.S., Harris R., Lawler W., Mallick N.P.: Strong association between idiopathic membranous nephropathy and HLA-DRw3. *Lancet* 13; 770~771, 1979.
6. Tomura S., Kashiwabara H., Shishido H., Tuchida H., Sakurai S., Miyajima T., Tsuji K., Takeuchi J.: Strong association of idiopathic membranous nephropathy with HLA-DR2 and MT1 in Japanese. *Nephron* 36; 242~245, 1984.
7. 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.
8. Sasazuki T., Kohno Y., Iwamoto I., Tanimura M.: Association between an HLA haplotype and low responsiveness to tetanus toxoid in man. *Nature* 272; 359~361, 1978.
9. Alfiler C.A., Roy L.P., Doran T., Sheldon A., Bashir H.: HLA-DRw7 and steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood. *Clin. Nephrol.* 14; 71~74, 1980.
10. 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.
11. Tejani A., Nicastri A., Phadke K., Sen D., Adamson O., Dunn I., Calderon P.: Familial focal segmental glomerulosclerosis. *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 4; 231~234, 1983.



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

この十数年の間に、人の糸球体を場としたさまざまな炎症性病変が光顕、電顕、蛍光抗体法の解折の進歩により、いくつかの特徴ある病理形態像として構築されてきた。そして、それらは臨床像の理解とあいまって各々特徴ある糸球体疾患像を確立してきた。しかも、長年の実験腎炎の発生機序に対する理解も手伝って、これらの人の糸球体疾患の成り立ちに何らかの免疫学的機序が関与していることが確認されてきた。

一方、一人の患者が一つの糸球体疾患に罹患した場合、急性糸球体腎炎のような一過性の場合を除き一生涯その疾患が持続し、他の糸球体疾患が途中から合併してくることは極めて稀れである。従って、一つの糸球体疾患で一個体に発生する要因は何らかの抗原も含めた外的因子の関与もさることながら、宿主側の内的因子、すなわち疾患感受性因子が大きく係っていると考えられる。

近年、免疫学的機序により発生する疾患が組織適合性抗原と関連していることが数多く報告され、それぞれの疾患の感受性因子が組織適合性抗原、とりわけ免疫応答遺伝子と密接に連鎖していることが示唆されてきた。

われわれはこれまで、形態像および臨床像の面からそれぞれの糸球体疾患の病態像を明らかにするとともに、その免疫遺伝学的背景を明らかにする目的で HLA system を検討してきた。今回は4つの疾患について検討した結果を報告する。