

IgA 腎症患者における家族性 IgA 産生亢進について

堺 秀人

東海大学内科七

IgA 腎症は本邦の慢性糸球体腎炎中最多頻度 (30-40%) を占め、腎不全に到る比率も最近の推計では 10-20% となっているため、腎不全患者の内 IgA 腎症が占めている絶対数はかなりのものに上っていることが推定されている。しかし現時点では本症の成因は不明であり、治療法は対症的なものに留まっている。本症に対する特異的な治療法を開発するためには先ず本症の成因を解明する必要がある、本研究はこの見地から IgA 腎症の成因に関する検討を行ったものである。

【目的】 IgA 腎症には著しい地域差が認められることは良く知られている。すなわち日本・シンガポール・オーストラリアなどのアジア・太平洋地域とフランス・イタリー・スペインなどの南ヨーロッパ地域とは本症の発生頻度が高いが、イギリス・ドイツ・スウェーデンなどの北ヨーロッパ地域とアメリカ合衆国・カナダなどの北米地域および南米とアフリカでも本症の発生は比較的稀である。このような地域差が遺伝因子によるものかそれとも環境因子によるものかは現時点では明らかでないが、最近各国への移民における本症の発現状況が漸次判明しつつあり、それらの観察の結果から本症の高頻度発生の原因が遺伝因子によるという可能性が高まっている。本研究は遺伝因子の中で具体的にどのような異常が生じているかを明らかにするために、本症患者のみならずその家族にも IgA の産生亢進が認められるか否かを検討して、本症に免疫遺伝学的な素因が存在する可能性を探究することを目的とした。

【対象ならびに方法】 当教室において腎生検によって診断した IgA 腎症患者 18 例とその家族 62 名を対象とし、健常成人 15 名を対照とした。なお測定実施の都合上患者 8 名とその家族 26 名、および患者 10 名とその家族 36 名とをそれぞれ一つのグループとして測定を行った。

測定項目は血清 IgA 濃度、血中 IgA-bearing lymphocytes および in vitro でのリンパ球からの IgA 産生能であった。血清 IgA 濃度は免疫拡散法、血中 IgA-bearing lymphocytes は膜免疫蛍光法、in vitro での IgA 産生能は mitogen 無添加の条件で 7 日間培養した上清中の免疫グロブリンを蛍光免疫定量法を用いて測定した。

【成績】

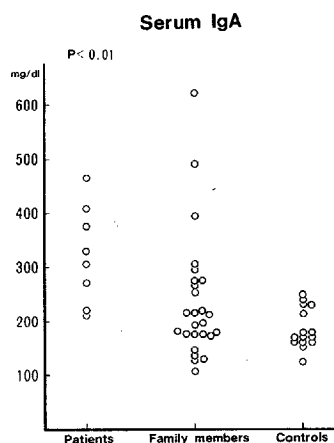


図 1；患者、家族および健常成人における血清 IgA 濃度

血清 IgA 濃度は図 1 に示すごとく患者の過半数が正常値の上限を越えていたが、家族においても約半数が正常値上限以上の値を示し、血清 IgA が家族内でも増加していると思われる。

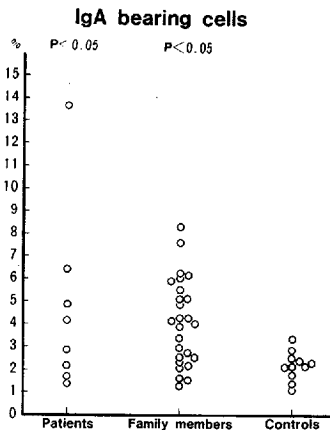


図 2：患者、
家族および
健常成人にお
ける末梢血中
IgA-bearing
lymphocytes

IgA-bearing lymphocytes も患者と家族の双方で約半数が正常値の上限を越え、血中の IgA 産生性の B リンパ球も家族性に増加していることが示唆された。

IgA腎症患者とその家族における血中IgA-bearingリンパ球数(%)
および血清IgA濃度 (mg/dl)

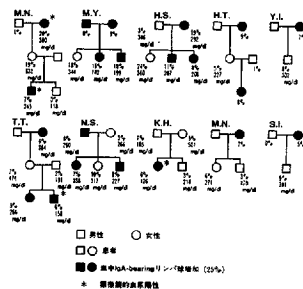


図 3：家系図

図 3 に示すごとく、患者の家系の中にはそれぞれ血清 IgA あるいは血中 IgA-bearing cell の増加を示すものが認められ、さらにその中の何人かは今回の検査時に顕微鏡的血尿も呈していた。特に 3 代に渡って調査し得た 2 家系ではこのような IgA の in vivo での産生亢進を裏付ける所見が各世代に認められ、いわゆる垂直型の分布が観察された。ただし顕微鏡的血尿陽性の家族についての腎生検検査は倫理的理由により行われていない。

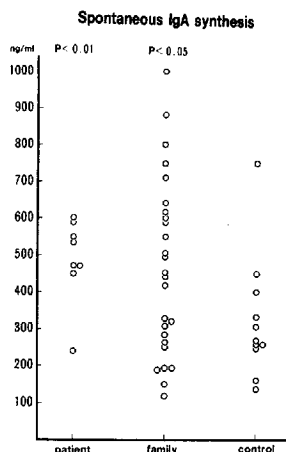


図 4：患者、
家族および
健常成人にお
ける in vitro
での IgA 産生
能

in vitro での IgA 産生能も図 4 に示すごとく、患者とその家族で亢進が認められた。対照の健常成人の中でも 1 名が同様の所見を呈したが、その理由は不明である。

【考案】 IgA 腎症は本邦の慢性糸球体腎炎中最も高頻度に出現し、腎不全に至る症例も少なくないところからその成因の解明とそれに基づく治療法の開発が望まれている。現時点では本症の成因は全く不明であるが、出現頻度に高度の地域差が認められるところからその成因に遺伝性の因子が関与している可能性が考えられていることは既に述べたとおりである。本研究の目的は本症に家族性の IgA 産生亢進が認められるか否かを検討することであつたが、この点に関しては今回の成績によってほぼ明らかにされたものと考えられる。すなわち患者とその家族の双方に、血清 IgA 濃度や血中 IgA-bearing cells のような in vivo の因子とリンパ球培養上清中の IgA 産生量のような in vitro の因子の両方について有意な増加が観察され、これらの点から本症に家族性の IgA 産生亢進が存在することはほぼ確実であると思われた。

血清 IgA 濃度については従来から IgA 腎症患者ではその過半数に異常高値が認められることが知られていたが、家族の中のかかりの人数に同様の所見が認められることは今回初めて明らかになった。このような観察が従来行われなかった理由は、一般に患者の家族の協力を多人数に渡って得ることが困難であるためと思われる。血清 IgA は健康人でも上気道その他粘膜部位に感染を生じた時に一過性に上昇することは良く知られているが、今回の観察期間中にその様な感染を生じた例はなかったところから、本症の家族における血清 IgA の高値はかなり持続性があるものと推定された。ただし患者あるいは家族の血清 IgA 濃度の値と患者の臨床所見との間には特定の関係は見出されていない。

血中 IgA-bearing lymphocytes については従来から本症患者で増加しているという報告とそれを否定する報告とがなされてきたが、近年は増加傾向にあるという報告の数が多く、一部では患者の臨床経過と併行するという報告もなされている。今回の観察では患者の臨床経過との有意の関連は認められなかったが、これは今回の症例では観察期間中に格別な臨床症状上の変化を来さなかったこともその一因と思われる。血中 IgA-bearing lymphocytes の増加が体内のどの部位に由来するかは現在未だ明らかでないが、この点について興味深い観察がある。

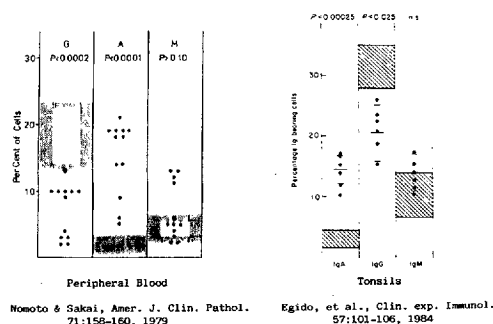


図5：IgA 腎症患者における末梢血と扁桃腺中の IgA-bearing lymphocytes 増加に関する日本とスペイン両国からの報告

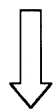
図5に示すごとく IgA 腎症患者の末梢血中で IgA-bearing lymphocytes が増加していることは我々が1979年に報告したが、1984年に至ってスペインから患者の扁桃腺中に同様の細胞が増加していることが報告された。両報告は年次も場所も全く異なっているが、IgA, IgG および IgM-bearing lymphocytes についてそれぞれの増減のパターンが酷似しており、このことから末梢血中のこの種の細胞の増加は扁桃腺を含む上気道に由来する可能性が高いことが示唆された。従来から IgA 腎症は上気道感染時に憎悪傾向を示すことが知られており、本症の成因と上気道感染の間になんらかの関連があることは想定されてきた。また一般に血中の IgA-bearing lymphocytes は腸管に抗原刺激が加わると腸管壁のリンパ組織から血中に放出され、扁桃腺を含む上気道のリンパ組織へ遊走することは知られていた。この遊走経路が逆向きにも成立するか否かについては現時点では確証は得られていないが、その様な逆向きの経路の存在する可能性は極めて高く、図5の観察によって血中のこの種の細胞増加は上気道における抗原刺激に由来する可能性が示唆された。

血清 IgA 濃度と血中 IgA-bearing lymphocytes の家族内の増加を家系図にしてみると、本症患者のすべての家系内にその様な因子が増加している者が存在し、しかも3世代に渡る観察ではこの様な者がいわゆる垂直型に出現していた。現時点では3世代に渡る観察の例が少なく、また仮に垂直型であってもそれが直ちに常染色体優性遺伝を意味するものではないが、このような家系内の分布が認められたことは本症が家族的に IgA の産生亢進傾向を有することを示すものと考えられる。家族内の免疫学的な異常の存在がそれだけで免疫遺伝学的な異常を示すものではなく、例えばなんらかの病原体が家族内で感染を起こしているような可能性も否定は出来ない。しかし IgA の in vivo での産生亢進とその家族内発生が認められることは、この様な異常が遺伝因子によって規定されている可能性が

かなり高いことを示唆するものと思われる。現時点ではヒトのlgA産生能を規定する遺伝子は同定されておらず、従つてその遺伝形式も全く不明であるが、近い将来このような免疫遺伝子が同定されれば本症の免疫遺伝学的背景も一層明らかにされることが期待される。

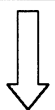
in vivoにおけるlgAの増加に加えて、in vitroでのlgAの産生亢進も家族性に存在することが今回観察された。このような産生亢進をもたらす因子は多種多様であることが推定され、今回の観察でも対照例からも1例その様なケースが認められている。しかしlgA腎症患者とその家族ではこのような異常が今回示されたように高率に出現しており、患者とその家族の血中Bリンパ球におけるlgA産生亢進の存在が示された。健常人では末梢血リンパ球をmitogenが存在しない条件下で培養しても、培養上清中にはlgAの有意な増加は認められないことは良く知られている。しかし本症患者およびその家族ではその様な条件下でもlgA産生亢進が認められることは、これらの人々の血中でBリンパ球特にlgA産生性のBリンパ球が活性化していることを示している。一般に血清lgA濃度と血中lgA-bearing lymphocytesの間には有意の相関関係は認められず、例えば選択的lgA欠損症の患者では血清lgAが低値にも拘らず血中lgA-bearing lymphocytesの数は正常であることが知られている。しかし一方では腸管その他の粘膜に抗原刺激が行われた時に血清lgAと血中lgA-bearing lymphocytesの両方が増加することも知られており、このことから本症患者とその家族においてはなんらかの抗原刺激が粘膜のリンパ組織を刺激している可能性も考えられる。現時点では患者の腎糸球体に沈着しているlgAと、患者や家族の血清中で増加しているlgAあるいは血中lgA-bearing lymphocytesが産生しているlgAとが同一のものであるか否かは不明であるが、今後そのような点に関する解明が行われれば、本症の成因に関する免疫学的異常が一層明らかにされるものと思われる。

【結論】lgA腎症において家族性にlgAの産生亢進が認められ、本症の成因として免疫遺伝学的因子が存在する可能性が示唆された。今後更に多数の施設において同様な所見が観察されるか否かについて検討し、本症における家族性免疫異常の存在を確認すると共に、既知の免疫遺伝子の分布状態との比較検討を行うことが本症の成因を明らかにし、ひいては本症に対する特異的な予防あるいは治療法を開発することに役立つものと思われる。



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



【目的】IgA 腎症には著しい地域差が認められることは良く知られている。すなわち日本・シンガポール・オーストラリアなどのアジア・太平洋地域とフランス・イタリア・スペインなどの南ヨーロッパ地域とでは本症の発生頻度が高いが、イギリス・ドイツ・スウェーデンなどの北ヨーロッパ地域とアメリカ合衆国・カナダなどの北米地域および南米とアフリカでも本症の発生は比較的稀である。このような地域差が遺伝因子によるものかそれとも環境因子によるものかは現時点では明らかでないが、最近各国への移民における本症の発現状況が漸次判明しつつあり、それらの観察の結果から本症の高頻度発生の原因が遺伝因子によるという可能性が高まっている。本研究は遺伝因子の中で具体的にどのような異常が生じているかを明らかにするために、本症患者のみならずその家族にも IgA の産生亢進が認められるか否かを検討して、本症に免疫遺伝学的な素因が存在する可能性を探究することを目的とした。