

# 成人発症リポイドネフローゼと膜性腎症の HLA-DR, DQ 上の特性

小児慢性腎疾患の予防・管理に関する研究

小児腎疾患の遺伝に関する研究

小林 豊、藤井一史、黒川 昭、上山三代子、比企能之、柏木 登\*

臨床的、組織学的に対照的な二つの原発性糸球体疾患、リポイドネフローゼと膜性腎症について免疫遺伝学的背景においても相異があるかどうかを明らかにするために HLA system を検討した。その結果、前者が DRw8 と DQw3、後者が DR2 と DQw1 に強く相関し、HLA 上も対照性を示すことが明らかにされた。このことはそれぞれの疾患感受性因子がそれぞれ異なった免疫応答ないし抑制遺伝子と連鎖している可能性を示唆しているものと考えられた。

リポイドネフローゼ、膜性腎症、HLA-DR、DQ

はじめに

糸球体を場として一次性に惹起される炎症性疾患、すなわち、原発性糸球体腎炎は原因は勿論のこと、その発症機序や進展機序も未だ不明のままである。しかしながら、長年の実験腎炎の理解を背景として、この20年間に臨床的側面から多くの積み重ねが行われた結果、形態像は勿論のこと、臨床像の理解も進み、異なった疾患概念を構成するいくつかの糸球体疾患が存在することが明らかにされてきた。

この異なった糸球体疾患は形態像や臨床像の特性のみならず、疾患が発生する個体の側面にも免疫遺伝学的に何んらかの特性が存在する可能性が示唆されてきた(1~4)。すなわち、それぞれ異なった糸球体疾患が成り立つためには外的な環境因子とともに内的な免疫応答に関与する遺伝学的因子が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

これまで、いくつかの成人発症の糸球体疾患について HLA-system を検討してきたが、今回はその中で、臨床病態として対照的な二つの疾患、すなわち、リポイドネフローゼと膜性腎症について、免疫遺伝学的にも対照的な背景を有するかどうかを明らかにするため

に HLA-system の検討を行った。

対象と方法

昭和47年4月より62年12月までに当内科にて腎生検で確定診断したリポイドネフローゼ89例と特発性膜性腎症124例のうち、15才以上で発生した成人発症例から58例と68例をそれぞれ無作意に選択し、今回の検討の対象とした。

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を用いた。対照群は、HLA-A、B、DR については第8回国際組織適合会議における national control を用い、DRw52、DRw53、および DQw1、DQw3 は北里大学移植免疫室の control を用いた。

統計学的解析は Yates 補正による  $X^2$  検定および Fisher 直接確率計算法で行った。有意検定は抗原数で補正した corrected P value (pc) を用い、pc が5%以下を有意差と規定した。

北里大学内科、同移植免疫\*

Kobayashi Y, Fujii K, Kurokawa A, Kamiyama M, Hiki Y, Kashiwagi N.

Dept of Medicine and Transplantation Immunity, Kitasato University.

表 1

### Clinical Characteristics of Lipoid Nephrosis and Membranous Nephropathy

	LN	MN
Case	58	68
Age (years)	30 ± 14	43 ± 10
(range)	(15-66)	(15-70)
Sex (M/F)	29/29	29/39
Follow-up (years)	7.8 ± 6.2	6.1 ± 4.2
Clinical onset (cases)		
acute	57 (98%)	0
chronic	1 (2%)	68 (100%)
Nephrotic syndrome (cases)	58 (100%)	48 (71%)
Initial response to steroids (cases)		
complete remission within 1 month	50 (86%)	0
no or mild proteinuria within 1 year	58 (100%)	28/48 (58%)
Final outcome (cases)		
complete remission	58 (100%)	32 (47%)
mild proteinuria	0	19 (28%)
moderate proteinuria	0	11 (16%)
nephrotic syndrome	0	6 (9%)
hemodialysis	0	0

### 結果

今回検討した対象例の臨床所見を表 1 に示した。発症時の平均年齢はリポイドネフローゼ30才、膜性腎症43才、男女比は前者が29/29、後者が29/39、発症様式は前者が1例を除いて全例が急性発症であるのに対し、後者は全例慢性発症であった。リポイドネフローゼは全例がネフローゼ症候群を呈したが、膜性腎症は48例71%がネフローゼ症候群を呈した。ステロイド療法に対する初期反応は前者が86%に対し、後者は1例もなく、治療後1年目で蛋白尿が1.0g/日以下に減少した症例は前者が100%に対し、後者はネフローゼ症候群48例中28例58%であった。6~7年後の最終経過観察時点でリポイドネフローゼは全例完全寛解しているのに対し、膜性腎症は47%が完全寛解、28%が1.0g/日以下の蛋白尿で

表 2

### Phenotype Frequencies of HLA-A Locus

Antigens	LN (N=58) %	MN (N=68) %	Control (N=949) %
A 2	41.3	50.0	43.2
A 11	22.4	16.2	17.2
Aw 24	56.9	54.4	58.5
Aw 26	24.1	29.4	18.7
Aw 31	12.1	10.3	15.3
Aw 33	12.1	8.8	13.1

表 3

### Phenotype Frequencies of HLA-B Locus

Antigens	LN (N=58) %	MN (N=68) %	Control (N=950) %
B 7	8.6	10.3	11.4
B 13	6.9	2.9	4.0
Bw 35	5.2	13.2	14.1
Bw 39	10.3	16.2	5.7
Bw 44	8.6	10.3	12.5
Bw 48	3.4	2.9	4.6
Bw 51	12.1	22.0	15.9
Bw 52	25.8	8.8	20.5
Bw 54	17.2	5.9	14.1
Bw 55	6.9	5.9	5.8
Bw 60	17.2	22.0	12.7
Bw 61	31.0	14.7	16.8
Bw 62	17.2	25.0	16.7

計75%が安定した経過をたどったが残りの25%は蛋白尿が多いままであった。

HLA タイピングによる検討では表 2、3 にそれぞれ、HLA-A、B locus の主な抗原を示したが、リポイドネフローゼ、膜性腎症ともいずれも対照群と phenotype frequency (PF) に差異はみられなかった。表 4 に HLA-DR、DQ locus の検討結果を示した。リポイドネフローゼは DRw8 が27.6%と対照群12.6%に比して有意に高値を示し (pc<

表 4

### Phenotype Frequencies of HLA-DR and DQ Loci

Antigens	LN (N=58) %	MN (N=68) %	Control (N=884) %
DR 1	5.1	16.2	12.2
DR 2	36.2	73.5 <sup>c</sup>	36.0
DR 3	1.7	0	3.2
DR 4	58.6	16.2 <sup>f</sup>	41.4
DR 5	15.5	8.8	4.3
DRw6	8.6 <sup>e</sup>	17.6	32.9
DR 7	1.7	2.9	1.0
DRw8	27.6 <sup>a</sup>	13.2	12.6
DRw9	20.7	11.7	23.0
			(N=103)
DRw52	50.0	50.0	39.8
DRw53	65.5	27.9	66.0
			(N=103)
DQw1	50.0	91.2 <sup>d</sup>	49.5
DQw3	91.4 <sup>b</sup>	27.9	63.1

a :  $\chi^2=10.71$ ,  $p<0.0010$ ,  $pc<0.02$ ,  $RR=2.22$   
 b :  $\chi^2=13.75$ ,  $p<0.0002$ ,  $pc<0.005$ ,  $RR=6.19$   
 c :  $\chi^2=37.51$ ,  $p<9.1\times 10^{-10}$ ,  $pc<1.2\times 10^{-8}$ ,  $RR=4.94$   
 d :  $\chi^2=29.72$ ,  $p<4.7\times 10^{-5}$ ,  $pc<6.2\times 10^{-7}$ ,  $RR=10.5$   
 e :  $\chi^2=13.63$ ,  $p<0.0002$ ,  $pc<0.005$ ,  $RR=0.19$   
 f :  $\chi^2=16.84$ ,  $p<0.00004$ ,  $pc<0.001$ ,  $RR=0.27$

0.02,  $RR=2.22$ )、同時に DQw3 が対照群 63.1% に対し 91.4% と高値を示した ( $pc<0.005$ ,  $RR=6.19$ )。一方、膜性腎症では DR2 が 73.5% と対照群 36.0% に対し有意に高く ( $pc<1.2\times 10^{-8}$ ,  $RR=4.94$ )、また、DQw1 も 91.2% と対照群 49.5% に対し有意に高値を示した ( $pc<6.2\times 10^{-7}$ ,  $RR=10.5$ )。なお、リポイドネフローゼでは DRw6 が 8.6%、膜性腎症では DR4 が 16.2% とそれぞれ対照群に比し有意に低値を示した。

#### 考案

今回、臨床的に、また組織学的にある意味では対照的な二つの原発性糸球体疾患について、免疫遺伝学的背景にどのような相違がみられるかを明らかにする目的で HLA system を検討した。

臨床的にはリポイドネフローゼは小児期に

その多くが発症し、発症様式は殆んど全て急性発症する。高度の蛋白尿が急激に出現し、ステロイド療法に著効を示して全例完全寛解に入る。再発も多いが腎機能低下につながることはない。一方、膜性腎症は小児期に発症することは稀れで、成人それも 40 才代が発症のピークである。発症様式は全例緩慢で、軽度の蛋白尿の出現後徐々に増加してネフローゼ症候群を呈するまでに進行する場合と軽度の蛋白尿のまま経過する場合がある。ステロイド療法には 6 ヶ月ないし 1 年で反応することが多いが、ステロイド療法や他の薬剤に反応せず、難治性のまま末期腎不全に移行してゆく症例も少数みられる。

組織学的には両疾患とも細胞増生を伴わないが、リポイドネフローゼは免疫グロブリン、補体の局在がなく、所謂微小変化を呈するのに対して、膜性腎症は、IgG、C3 が糸球体基底膜の上皮側に diffuse、global に局在し、係蹄壁が様々の程度に肥厚する。

今回検討した HLA system では HLA-A、B locus 上両疾患とも対照群との間に差異はみられなかったが、DR locus でリポイドネフローゼが DRw8、膜性腎症が DR2 の phenotype frequency においてそれぞれ有意に高値を示した。また、DQ locus では前者が DQw3、後者が DQw1 と対照的にそれぞれ高値を呈した。欧米においてもリポイドネフローゼが小児発症での検討だが DRw7 が有意に高値を示しており(5)、一方、成人発症膜性腎症では DR3 と強く関連していると報告されている(6)。DQ locus の両疾患についての報告が欧米からは未だないため PQ locus 上の比較検討は不可能だが、DR locus 上のこのような差異は欧米においてもわれわれの今回の検討結果と同様に、両疾患が異なった DR 抗原と連鎖していることを示していると思われる。

リポイドネフローゼはその原因は未だ不明だが、広義の T リンパ球の障害とされてお

り T 細胞から放出される何んらかのリンホカインが糸球体基底膜の透過性を亢進させる可能性が示唆されている。このような T 細胞障害と、DRw8、DQw3 との関連は今の所不明である。

一方、膜性腎症では低免疫反応下で発症することが実験腎炎でも確認され、人の細胞性免疫反応も低下しているとの報告もみられている。さらに、笹月らの一連の検討では免疫抑制性遺伝子と DQw1 とが associate しているとの知見が積み重ねられてきており (7)、今回、膜性腎症と DQw1 との強い相関が認められたことは注目し値すると思われる。

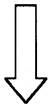
以上、臨床的、組織学的に極めて対照的な所見を呈する二つの原発性糸球体疾患が、HLA system 上も明らかに対照的であった。このことは異なった糸球体疾患の疾患感受性因子がそれぞれ異なった免疫応答遺伝子と連鎖している可能性を強く示唆したものと考えられる。

#### 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 MTI with idiopathic membranous nephropathy in Japan. *Kindney 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. 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.
6. Klouda P. T., Manos J., Acheson EJ., 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.
7. Sasazuki T., Nishimura Y., Kikuchi I., Hirayama K., Tsukamoto K., Yasunami M., Matsushita S., Muto M., Sone T., Hirose T.: Isgene 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.

#### Abstract

Two primary glomerulonephropathies, lipid nephrosis and membranous nephropathy, are quite different in clinical and histological features. HLA analysis in these two disease revealed the prominent difference in the association of the disease with HLA system. Lipoid nephrosis was associated with HLA-DRw8 and DQw3, and membranous nephropathy with HLA-DR2 and DQw1. These results suggest that some different immune responsive or suppressive genes may have a linkage disequilibrium to the different unknown susceptibility genes to these two diseases, respectively.



## 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



臨床的、組織学的に対照的な二つの原発性糸球体疾患、リポイドネフローゼと膜性腎症について免疫遺伝学的背景においても相異があるかどうかを明らかにするために HLA system を検討した。その結果、前者が DRw8 と DQw3、後者が DR2 と DQw1 に強く相関し、HLA 上も対照性を示すことが明らかにされた。このことはそれぞれの疾患感受性因子がそれぞれ異なった免疫応答ないし抑制遺伝子と連鎖している可能性を示唆しているものと考えられた。