

小児腎疾患の進行に関する免疫学的研究

清水 凡生 ※和合 正邦 ※矢野美津子

多くの腎疾患の発症、進行に免疫学的機序が関与すると考えられているが、未だ十分明らかではない。特に、進行に関しては不明な点が多い。そこで、小児ネフローゼ症候群とIgA腎症の、進行例と非進行例について、各種免疫機能の比較を行なった。ネフローゼ症候群では、B細胞の機能不全を有する例が、IgA腎症では、抑制性T細胞の機能不全を有する例が、進行傾向を示すものが多いことを示唆させる成績を得た。

ネフローゼ症候群、IgA腎症、免疫機能

研究方法

ネフローゼ症候群患児について、頻回再発例と非頻回再発例とを比較した。いずれも寛解期のものであるが、頻回再発例では少量のステロイド剤を服用中のものも含まれている。IgA腎症患児では、重度の血尿と蛋白尿を呈し、血清化学的検査で、低蛋白血症などネフローゼ症候群様の状態を示す例と、軽度の血尿のみを示すか、既往にIgA腎症があるが現在尿所見が消失している例とを比較した。

免疫機能としては、末梢血リンパ球の各種 mitogen に対する subset 別反応、および、免疫グロブリンの産生能、産生抑制能を測定した。また、IL2 産生能についても検討した。

末梢血から分離した単核球を PHA、PWM、ConA とともに培養し、6日目に回収した。この細胞浮遊液に、OKT4、OKT8、OKB7を添加し、更に、家兎補体を加え、この処理によって死亡した細胞を Ethidium bromide で染色した。この蛍光光度を顕微分光光度計で測定し、mitogen 添加培養細胞の示す値を無添加培養細胞のもので除して、それ

ぞれの subset の反応指数 (R.I.) とした。

分離単核球を、PWM または PWM および ConA とともに7日間培養し、その培養上清中の免疫グロブリンを、医学生物学研究所製の EIA テストによって測定した。PWM 添加培養細胞の値を無添加培養細胞の値で除して産生指数 (P.I.) とし、PWM および ConA とともに培養した値を PWM のみで培養したもので除して産生抑制指数 (S.I.) とした。

IL2 は、ConA 刺激による産生を、Genzyme 社製の Intertest-2 を用いて測定し、刺激細胞による産生量を非刺激細胞のもので除して、産生指数として示した。

結果

ネフローゼ症候群では、頻回再発例に、PHA に対する反応で B7細胞が低値を示し、PWM に対しても、B7細胞の反応が低い。ConA 添加培養では、B7細胞の反応抑制が見られないものが多い。(図 1, 2, 3)

IgA腎症については、PHA、PWM に対する反応は 2群間に差がみられないが、両群ともに反応が低

広島大学幼児保健学教室 ※広島共立病院小児科

い。ConA添加培養においてはネフローゼ様状態群で、B7細胞の反応抑制が見られない。(図4)免疫グロブリン産生能、産生抑制能に関しては、IgG、IgMで、両群に差を認めないが、IgAの産生抑制が、ネフローゼ様状態群で著しく低下している。(図5、6、7)

IL2産生には、両群間に差が認められなかった。

考 察

我々が用いている subset 別機能測定法は、リンパ球の全 population を mitogen とともに培養した後、subset 別に増殖率を測定する訳であるが、培養時には細胞間相互作用が働いているであろうから、測定結果は全培養系における反応の結果を個々の subset について観察していることになる。従って、生体内において、種々の刺激に反応して作動する細胞間相互作用の結果に近い状態を示していると考えられる。

PHA に対する反応は、主として T 細胞であると考えられているが、我々の方法で検討すると、B 細胞の増殖率が著しく高い。T 細胞の助成を受けた結果であろうが、反応の総和が示された場合には、B 細胞の反応低下が結果に大きく反映されることになる。

ネフローゼ症候群におけるリンパ球機能については、近年多数の研究報告がみられるが、従来の報告では、ネフローゼ症候

図 1 RESPONSE TO PHA IN DIFFERENT SUBSET IN NEPHROTIC SYNDROME

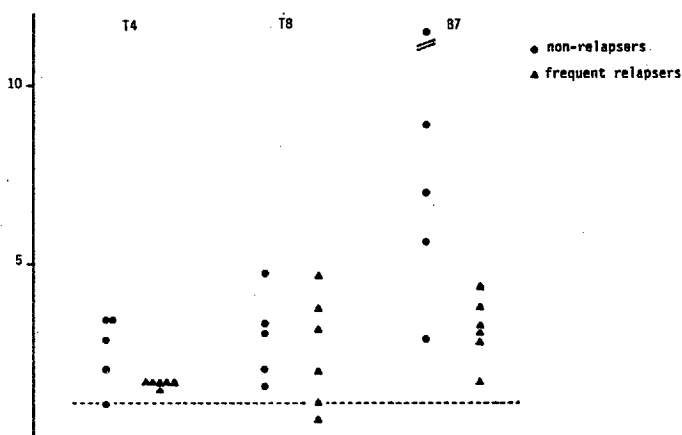


図 2 RESPONSE TO PWM IN DIFFERENT SUBSET IN NEPHROTIC SYNDROME

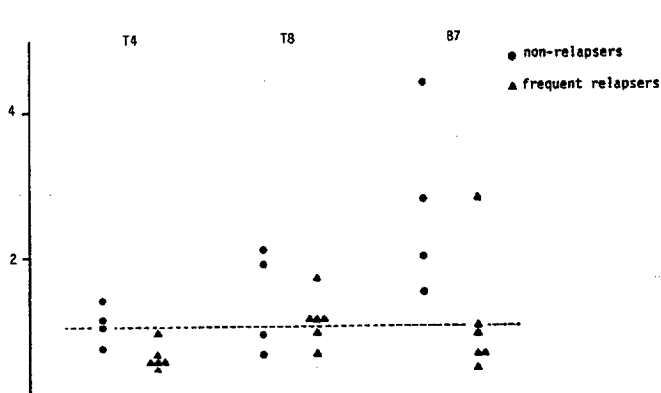
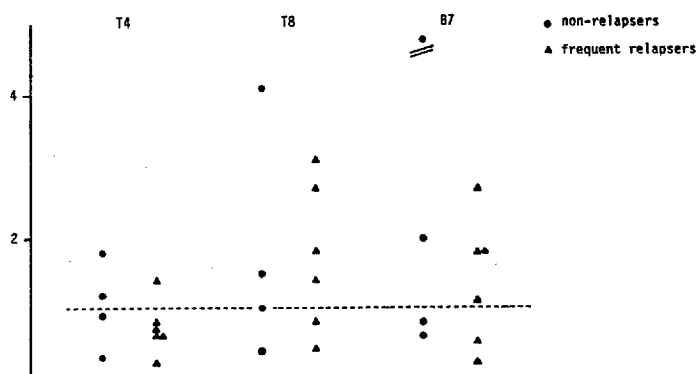


図 3 RESPONSE TO ConA IN DIFFERENT SUBSET IN NEPHROTIC SYNDROME



群の活動期にT細胞機能に低下がみられるとするものが多い。これらはPHAに対する反応の低値を指標としており、B細胞の機能不全でも同様の結果が示されることになる。

我々の成績では、頻回再発例では、T細胞の反応は低下しておらず、B細胞の反応のみが低値を示していることから、Lymphokine に対するB細胞の感受性が低下していることが示唆される。これは、ネフローゼ症候群の活動期における結果と一致する。

PWM は、B細胞の mitogenとされているが、これもT細胞の関与なしには反応しないことが知られている。我々の方法でも、T細胞の反応もみられるが、B細胞の反応ははるかに著しい。

頻回再発例に、B細胞の反応の低い傾向がみられる。

ConA添加培養では、抑制性T細胞が誘導されるといわれるが、我々の方法では、培養系のなかで、B細胞の反応が抑制されていることが明らかに示されている。

頻回再発例には反応抑制のみられないものが多い。

これらの成績を総合すると、ネフローゼ症候群の頻回再発例には、長期にわたるB細胞機能不全のあることが示唆される。

IgA腎症においては、従来から、T細胞機能不全、T8 subset の減少、IgA specific suppressor T-cell 機能の低

図4 RESPONSE TO ConA IN DIFFERENT SUBSET IN IgA NEPHROPATHY

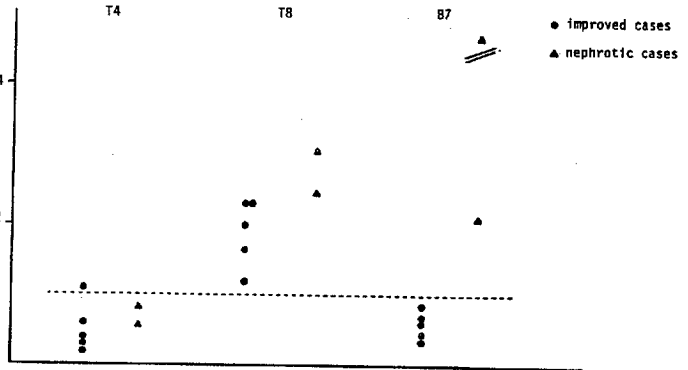


図5 PRODUCTION INDEX & SUPPRESSION INDEX OF IgG IN IgA NEPHROPATHY

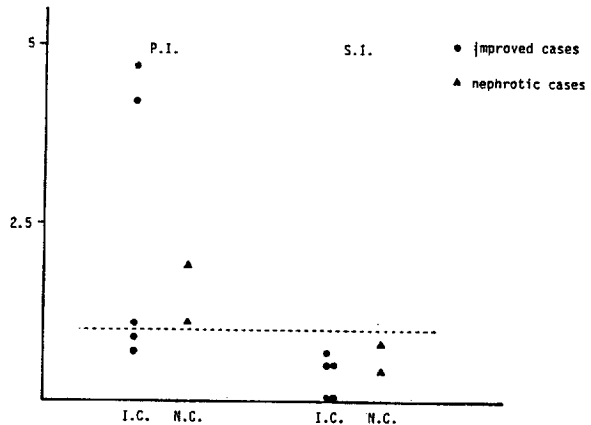
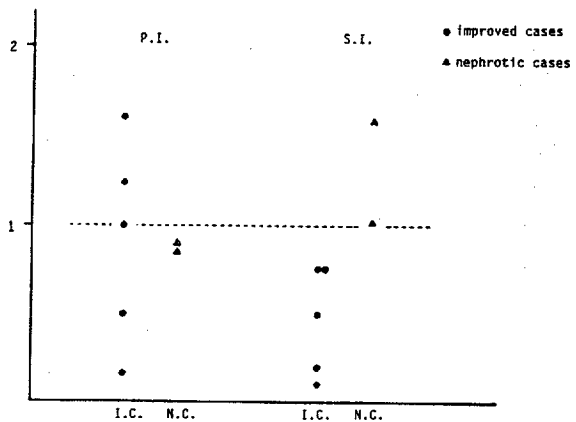


図6 PRODUCTION INDEX AND SUPPRESSION INDEX OF IgA IN IgA NEPHROPATHY



下、非特異的IgA産生の増加などがいわれているが、いずれの報告に対しても、それを否定する結果が示されている。最近、上気道炎罹患時の肉眼的血尿がみられる際に、上記のような免疫学的特徴がみられ、血尿の小康時には正常な機能を示すという報告がある。

我々の成績では、PHA に対する反応は、T、B両細胞ともに低く、また、ネフローゼ様状態にあるものも、微少血尿のみの群も同様である。ただ、例数は少ないが、T4の反応が低いにもかかわらず、B7細胞の反応が著しく高い例をネフローゼ様状態にあるもののなかに認める。B細胞に異常な機能亢進があるのかもしれない。

PWM 添加時の反応はいずれも低いが、ネフローゼ様状態の群にB7細胞の反応の著明に高い例がある。

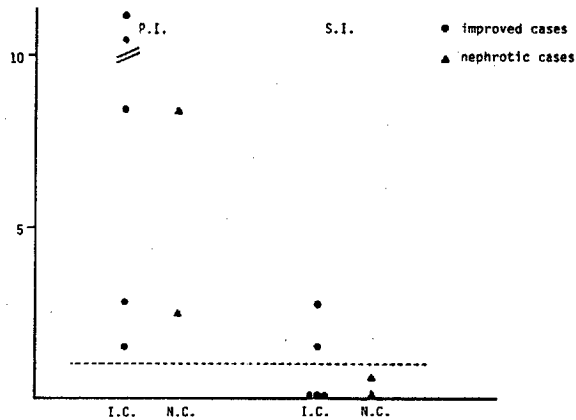
ConAに対しては、T4、T8の反応に差を認めないが、この培養系において特徴的にみられるB7細胞の反応抑制が、ネフローゼ様状態にあるものにはみられない。

免疫グロブリン産生、産生抑制については、IgG、IgMにおいて両群間に差がみられないが、IgAについて、ネフローゼ様状態にあるものに抑制能が著しく低い。

T細胞機能の指標の一つとされるIL2産生には、両群間に差がみられない。

これらを総合すると、IgA腎症の進行例には、抑制性T細胞機能の低下が著しいことが示唆される。

図7 PRODUCTION INDEX & SUPPRESSION INDEX OF IgM IN IgA NEPHROPATHY.



文 献

- 1) Herrod, H.G. et al Evaluation of T lymphocyte subpopulations in children with nephrotic syndrome, *Clin. Exp. Immunol.* 52: 581, 1983
- 2) Feehally, J. et al T lymphocyte subpopulations and lymphocyte function in minimal change nephropathy during long term remission, *Europ. J. Pediatr.* 140:158, 1983
- 3) Egado, J. et al T-cell dysfunction in IgA nephropathy: Specific abnormalities in the regulation of IgA synthesis, *Clin. Immunol. Immunopathol.* 26:201, 1983
- 4) Casanueva, B. et al Immunoglobulin-producing cells in IgA nephropathy, *Nephron* 43:33, 1986
- 5) Lai, K.N. et al Studies of lymphocyte subpopulations and immunoglobulin production in IgA nephropathy, *Clin. Nephrol.* 28:281, 1987



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



多くの腎疾患の発症、進行に免疫学的機序が関与すると考えられているが、未だ十分明らかではない。特に、進行に関しては不明な点が多い。そこで、小児ネフローゼ症候群とIgA腎症の、進行例と非進行例について、各種免疫機能の比較を行なった。ネフローゼ症候群では、B細胞の機能不全を有する例が、IgA腎症では、抑制性T細胞の機能不全を有する例が、進行傾向を示すものの多いことを示唆させる成績を得た。