

家族性低C3血症の補体および臨床的検討

小児腎疾患の進行阻止に関する研究 進行阻止に関する免疫・遺伝・病態生化学的研究

香坂隆夫, 池谷 健

補体が腎炎発症に及ぼす影響を明らかにするため、家族性低C3血症の8例について、その家族調査と臨床所見の検討を行った。遺伝形式は全て母→子に伝わっており、母親は1例を除き全例で腎機能は正常であった。患児はMPGNタイプI様の病理所見のあるもの3例であった。

C3, 補体, MPGN, 遺伝, 低補体性糸球体腎炎

はじめに
腎炎、とくに膜性増殖性腎炎(MPGN)と補体との関連は、MPGNの一部が、低補体性糸球体腎炎として発表されたことからわかるように、密接な関係にある。一方、classical pathway C1、C2、C4の欠損症の多くは血管炎の所見を呈し、そのウイルス中和反応、補体除去作用の欠損が、これらの疾病の発症に関与している可能性、またC2やC4が組織適合抗原の一部として認められ、class III抗原として遺伝子上の免疫応答因子との関連から易発症性を生ずる可能性という二つの点から注目を集めている。C3は、これらの反応より活性化を受けるとともに、alternative pathwayからの関与も受け、補体可溶化反応、赤血球膜のCR1、CR2、CR3レセプターを介しての免疫複合除去反応に関与することより、同様に免疫複合体病との関連が考えられる。しかし、C3完全欠損症や、調節因子であるHやIによる低値例においては、C3の有するオプソニン効果、走化性因などの欠損による影響が強く認められ、化膿性疾患の合併例が強く認められる。一方、C3NeFなどの存在によるC3低値例においては、リポジストロフィー症におけるMPGN合併症例に認められるように、MPGNとの密接な関連が認められる。我々は、このように補体と腎炎の発症機序を知る上で、興味深いと考えられる低C3血症の家系8家系を見いだしたので、その補体学的特徴と、腎生検の結果について検討したので報告する。

【対象および方法】
対象は、当院1982年より1987年までに当科外来にて見いだされた、家族性低C3血症の8家系であり、2年以上の補体の低値と、C3の低値を持続した患児とその家系を対象とした。腎生検は一家系を除き、発症患児において施行し、病

国立小児病院 腎消化器科
Takao Kohsaka, Takeshi Ikegaya
National Children's Hospital

理学的診断の確定したものである。病理学的診断は、電顕、蛍光抗体法（C3、C4、Fib、IgG、IgA、IgM）光顕によって行った。

補体学的検索は、C3、C4、B因子、C5、C9については比濁法により、C3d、C4dの測定は、2方向ロケットによって定量した。補体価は溶血力価により測定し、C3、C4については、それぞれC24血球とC4欠損モット血清を用いて測定を行った。C3NeFの検出は、羊血球溶血法より、またC3のbreakdownの生じやすさの検討は、C3 intact抗体を用いて、その減少度をB因子Mg⁺⁺添加により検討した。

【結果】

1. 低C3血症8家系の臨床像と補体価

表1に示した通り、発症時年齢は様々であり、3～15歳であるが、大部分は検尿による微少血尿で見いだされている。CrClでは、70ml/min以下のものは3例存在するが、いずれも40ml/min以上であり、腎機能障害は軽度である。

補体学的検討では、C3は全例60mg/dl以下と正常範囲（60～120mg/dl）、C4低下例は第1例が3.3mg/dlであり、異常低値を示しており、かつICもClq法で20μg/mlと、高値を示していたが、20mg/dl以下のものは例見られたのみである。C5、Bについても、特に低値例は認められない。C3のallotypeは全例S型であり、F、FS型は存在せず、1例にお

いて低産生を示すS型の存在を認めた。C3NeFは、羊血球溶血法では3例検出された。

2. C3の家族性の遺伝の形式
同胞は、7家系に認められたが、低C3血漿は4家系で一人ずつ存在していた。患児の父親については、1例についてのみ低値、母親については、全例において低値を示し、母方の祖母についても測定しえた2例においては、低値を示していた。これらのことより、母親から子供へ遺伝していく形式が示された。

3. 低C3血症の病理所見

腎生検を施行し、光顕、電顕、蛍光所見より、typicalなMPGNと診断しえた例は3例であり、これらの例では電顕上、mesangial interpositionが認められ、メサンギウムには膜様沈着物が存在しており、lamina densaから内皮細胞にかけてsubendothelial depositsが存在していた。他の4症例では、膜の厚さが不規則である点、mesangial noduleが認められる点などの変化は共通していたが、光顕的にはminimal changeであり、蛍光抗体におけるIgG、C3の沈着は、（+）～（±）程度であった。

4. 低C3血漿におけるC3の特異性

十分量のMg⁺⁺添加下において、B因子を加えると、投与量に比例してC3の活性化が生じ、その程度が正常のC3では85%以下にはならないのに比し、患児のC3においては、10%以下に低下する。

（図1、2参照）このことより、

患児の血清C3は、非常にこわれやすいか、あるいはC3NeF様のものの存在を示唆する。

次に、患児のC3と正常のC3を比較し、Hに対する作用を調べた。十分量のIの条件下でHを生理量の±程度で添加し、incubationしてやることによって、C3の活性化を生ずることが出来る。1時間後の活性化の状態を調べると、正常では12I5%に低下するのに対し、患児のC3は、88I23%にしか低下せず、Hの作用が受けにくい状態にあることが判明した。ただし、この条件下におけるC3の精製においては、少量のIgG混入の可能性が否定できず、患児のC3そのものか、あるいはmodifyされたC3によるものかは不明と言わざるをえず、今後さらに検討していきたいと考える。

【考察】

低C3血漿を呈した8家系における共通点は、①すべての例において、母親に低C3血漿が認められ、母親から子供に遺伝する形式をとっていた。②患児の低C3血漿の原因は、一部にC3dが認められ、またMg⁺⁺、B因子の添加によって容易にC3の分解を生じた。③すべての例において、血尿をともなっていたが、腎生検の結果MPGNと診断されたのは約半数であり、残りminimal changeはであった。④蛋白尿の増悪傾向を示すものはなく、腎不全に到った例は、症例の母親が妊娠中毒後に透析に到った例のみであった。

相違点としては、C3NeFの

存在が、約±にしか認められず、C3の産生の少ない遺伝子を有するst typeの家系は、1例のみであった。また病理所見も、典型的なMPGNの所見を示したものは±にしか認められていない。しかも、母親が低C3血漿を示しながら、ほぼ異常尿所見を消失していることを考え合わせると、おそらく予後良好と考えられる。低C3血漿の原因に関しては、産生の低下、C3自身の分解されやすさ、C3NeFはリンパ球の培養によってIgGやIgMのauto antibodyとして産生されることより、正常人もある程度産生する自然抗体である可能性が示されている。これらの抗体の産生にもかかわらず、C3のbreakdownが生じないのは、C3NeFに対するIdiotype抗体によって制限されており、C3NeFが検出されることは、これらの免疫制御機序の乱れを示すものといえる。したがって、これらの家族においては、母親がC3NeFを有しており、それが子供に伝わった際に免疫寛容が生じ、引続き生ずるIdiotype抗体の産生が弱く、二次的に産生低下、異化作用の亢進が生じている可能性が示唆される。

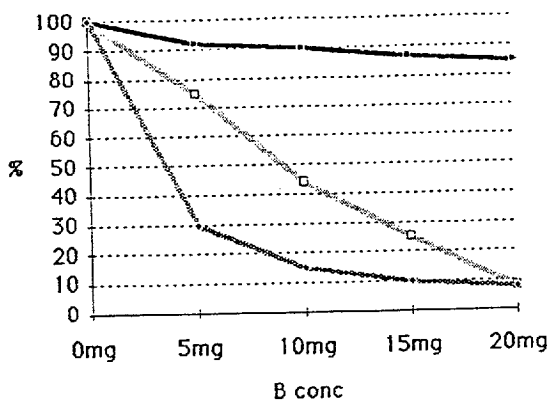
今後は、患児および母親の、こうしたC3およびその分解促進因子であるC3NeFの存在から、本症の低補体の原因を明らかにしていきたい。また、低C3血漿に伴って、多少なりとも腎臓にMPGN様の変化が認められたことは、C3の免疫複合体に対する作用などを考え合わせ、興味深い事実と

考えられた。

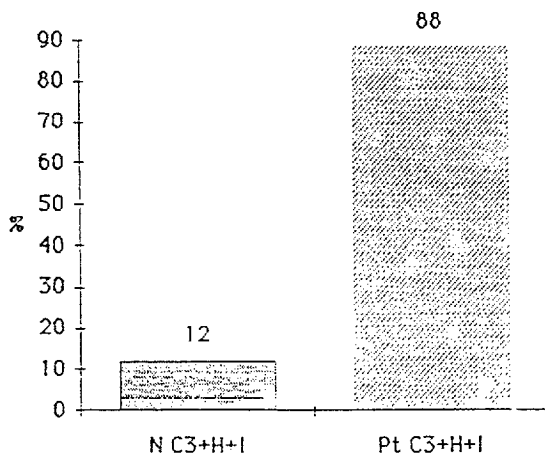
【参考文献】

- 1)Sissons J.G.P.,West R,J. et al."The complement abnormalities of hypodystrophy" New.Eng.J.Med.294:461-465, 1976.
- 2)Power D.A.,NG Y.C. et al. "Familial Incidence of C3 Nephritic Factor,Partial lipodystrophy and membranoproliferative glomerulonephritis" Quarterly Journal of Med.75(276):387-389,1990.
- 3)Spitzer R.E.,Stitzel A.E. et al."Production of IgG and IgM autoantibody to the alternative pathway convertase in normal individuals and patients with membranoproliferative glomerulonephritis" Clinic Immunol. Immunopath.57:10-8,1990.
- 4)Linshaw M.A.,Stapleton F.B. et al. "Hypocomplementemic glomerulonephritis in an infant and mother.Evidence for an abnormal form of C3" Am J.Nephrol.7:420-447,1987

Intact C3 antigen decrease by addition of B & or Mg



Intact C3 antigen decrease by addition of I & H on C3



Complement profile of Mother to Children hypo C3 nemia

				C3	C4	C5	B	C9	CH50 (30-50U/ml)	IC (CIq)	C3 allo- -type	C3NF
I	SE	F	8Y	32.2	3.3	9.6	18.0	4.0	19	20.0	Ss	+
II	HA	F	12Y	14.2	25.0	7.4	26.2	4.1	20	≥1.5	S	+
III	HU	F	14Y	43.0	44.1	8.2	25.5	3.8	20	≥1.5	S	-
IV	TH	M	16Y	58.8	33.2	7.8	20.5	4.1	28	≥1.5	S	-
V	HI	M	16Y	47.5	31.2	7.4	31.4	4.3	29	≥1.5	S	-
VI	NH	F	18Y	54	16	11.0	13.2	3.9	27	3.3	S	-
VII	KY	M	18Y	21	18.6	8.3	25.8	4.5	18	3.0	S	+

□ N C3+H+I

--- NHS
 □ PT B only
 *** PT Mg+ B



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



補体が腎炎発症に及ぼす影響を明らかにするため、家族性低 C3 血症の 8 例について、その家族調査と臨床所見の検討を行った。遺伝形式は全て母子に伝わっており、母親は 1 例を除き全例で腎機能は正常であった。患児は MPGN タイプ 様の病理所見のあるもの 3 例であった。