



小児期IgA腎症における末梢血単核球免疫グロブリン 産生能に関する臨床免疫学的研究

飯島, 一誠

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1988-06-30

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0772

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000772>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	飯島一誠 (兵庫県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博い第603号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与の日付	昭和63年6月30日
学位論文題目	小児期 IgA 腎症における末梢血単核球免疫グロブリン産生能 に関する臨床免疫学的研究

審査委員	主査 教授 松尾 保
	教授 本間 守男 教授 藤田 拓男

論文内容の要旨

緒言

IgA 腎症は、1969年、Berger により “Nephropathy with IgA, IgG deposits” として報告され、蛍光抗体法で糸球体メサンギウムから時に係蹄壁にかけて IgA 優位な顆粒状沈着を特徴とし、同時にしばしば IgG, IgM ないし C₃ を伴う腎疾患である。

IgA 腎症では、高 IgA 血症、IgA bearing リンパ球の増加、in vitro IgA 産生能の亢進、IgA 特異的サプレッサー T 細胞の機能低下、IgA 特異的ヘルパー T 細胞の増加ないしは機能亢進、IgA 特異的 B 細胞の機能亢進、血中 IgA 免疫複合体の検出など IgA 免疫系の異常が報告されている。しかし、これらの IgA 免疫系の異常が IgA 腎症の発症及び進展に関与しているか否かは未だ明らかではない。

一方、小児期 IgA 腎症では、約 3 分の 1 の症例で尿所見が正常化し臨床的に寛解状態となり、残り 3 分の 2 の症例に尿異常が持続する事が知られている。

そこで、IgA 免疫系の異常が IgA 腎症の活動性と関連があるのか否かを明らかにする目的で、小児期 IgA 腎症の臨床経過と末梢血単核球の免疫グロブリン産生能との関係を検討した。

研究対象・方法

〈対 象〉

発症時に持続性蛋白尿を呈し、IgA 腎症と診断され、その後の検査時に、フェニトイン、ステロイド及び免疫抑制剤などを服用せずに 1 ヶ月以上経過しており、腎機能正常で高血圧もなく、明

らかな上気道感染及び肉眼的血尿を認めない小児57名を対象とした。

この57名を検査時の尿所見より以下の3群に分類した。

第1群：蛋白尿±顕微鏡的血尿を呈していたもの (n=27)

第2群：蛋白尿は消失したが顕微鏡的血尿のみ呈していたもの (n=9)

第3群：尿所見が正常化していたもの (n=9)

なお、健康小児22名を対照とした。

〈方 法〉

1) 末梢血単核球 (PBMC) の培養

Lymphoprep によりヘパリン加静脈血から分離したPBMCを生理食塩水で4回洗浄した後、10%の仔牛胎児血清、2mM L-グルタミン、100単位/mlのペニシリン及び100 μ g/mlのストレプトマイシンを加えたRPMI1640に 1×10^6 個/mlとなるように再浮遊させた。この浮遊液を丸底 microculture plate に0.2ml/well ずつ分注、一部の well には終濃度1:100となるように Pokeweed Mitogen (PWM) を加え、37°C、5%CO₂の条件下で7日間培養した後、遠心分離にて上清を採取し-80°Cで凍結保存した。

2) 培養上清免疫グロブリン濃度の測定

培養上清免疫グロブリン濃度はELISA 法にて測定した。すなわち、平底 microtiter plate をヤギ抗ヒト IgA, IgG 及び IgM で coating し、PBS-Tween にて3回洗浄した後、1%BSA-PBS-Tween を満たし蛋白の非特異的な吸着を防止した。次に被験上清を入れ室温にて一晩反応させた後 PBS-Tween にて3回洗浄し、ペルオキシダーゼ標識ヤギ F (ab')₂ 抗ヒト IgA, IgG 及び IgM を満たし室温にて2時間反応させた。このプレートを再び PBS-Tween にて3回洗浄した後、発色試薬を満たし20分間反応させ、4 N-塩酸にて反応を停止させ492nm での吸光度を測定した。なお、各プレートごとに標準曲線を描き、それをもとに各被験上清の IgA, IgG 及び IgM 濃度を決定した。

結 果

1) 非刺激免疫グロブリン産生能

第1群の非刺激 IgA 産生能は、対照に比し有意に高値であった ($P < 0.05$)。しかし第2群、第3群の非刺激 IgA 産生能は、対照との間に差を認めなかった。非刺激 IgG 産生能及び IgM 産生能に関しても、各群間に差を認めなかった。

2) PWM刺激免疫グロブリン産生能

第1群の PWM 刺激 IgA 産生能は対照に比し有意に高値であり ($P < 0.005$)、第2群及び第3群に比しても有意に高値であった ($P < 0.05$)。又、第1群の PWM刺激 IgG 産生能は対照に比し有意に高値であり ($P < 0.01$)、第2群に比しても有意に高値であった ($P < 0.05$)。一方、第2群、第3群の PWM刺激 IgA 産生能及び IgG 産生能は、対照との間に差を認めなかった。PWM刺激 IgM 産生能に関しては各群間に差を認めなかった。

考 察

IgA 腎症では、種々の IgA 免疫系の異常が報告されているが、IgA 免疫系の異常と IgA 腎症の病因、進展の機序との因果関係は依然として明らかではない。

近年、IgA 腎症の活動性と IgA 免疫系の関係についての報告を散見するが、そのいずれもが、いわゆる臨床的増悪期すなわち上気道感染に伴う肉眼的血尿を呈している時にのみ IgA 免疫系の異常を認め、肉眼的血尿のない時期には IgA 免疫系は対照との間に差を認めないとしている。

しかし、最近、我々が自験例を検討したところ、小児 IgA 腎症では、経過中に一度でも肉眼的血尿を認めた症例は、肉眼的血尿を認めなかった症例に比してむしろ予後良好であり、肉眼的血尿発作を繰り返す事で IgA 腎症が進行、増悪していくとは考え難い。

さらに我々は、小児期 IgA 腎症の進行、増悪に関与する最も重要な臨床所見は蛋白尿の持続であり、蛋白尿の持続する症例では、徐々にメザンギウム基質が不可逆性に増加し、硬化糸球体も増加していく事を確認している。そこで、今回、蛋白尿の持続性と PBMC の免疫グロブリン産生能の関係について検討した。

対象とした57名は全例、発症時には持続性の蛋白尿を有していた。うち27名はその後の検査時にも蛋白尿が持続しており、臨床的には Active stage にあるものと考えられた (第1群)。又、21名は尿所見は正常化しており、Remission stage にあるものと考えられた (第3群)。残りの9名は顕微鏡的血尿を呈していたが、蛋白尿は消失しており、Active stage から Remission stage への移行期にあるものと考えられた (第2群)。

これら3群及び対照の PBMC 免疫グロブリン産生能を比較すると、第1群の IgA 産生能は対照及び他群に比し有意に高値を示したのに対し、第2群及び第3群の免疫グロブリン産生能に関しては対照との間に差を認めなかった。すなわち、小児期 IgA 腎症の活動性は、PBMC の IgA 産生能と相関していると考えられた。

我々は、再生検し得た小児期 IgA 腎症患者61名を臨床病理学的に検討したが、再生検時、尿所見が正常化していた群では、蛍光抗体法での IgA 沈着及び電顕での electron-dense-deposits の沈着がともに減少又は消失していた。一方、再生検時も尿異常が持続していた群では初回生検と同様、高度の IgA 及び electron-dense-deposits の沈着が認められ、小児期 IgA 腎症の発症、進展機序に、PBMC の IgA 産生亢進と、それに伴う糸球体への IgA ないしは IgA immune complex の沈着が関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

IgA 腎症は Berger らにより初めて報告され、高 IgA 血症、IgA bearing リンパ球の増加、IgA 産生能の亢進、血中 IgA 免疫複合体の検出など IgA 免疫系の異常が数多く報告されているが、IgA 免疫系の異常が果して IgA 腎症の発症、進展に関与しているのか否かは未だ明らかで

ない。

一方、小児期 IgA 腎症の大半は慢性の経過をとり、一部は腎不全に進行することが知られている。

そこで、申請者は IgA 免疫系の異常が IgA 腎症の活動性の関連があるか、また、小児期 IgA 腎症の臨床経過と末梢血単核球の免疫グロブリン産生能との関係について検討考察を試みた。

研究方法としては IgA 腎症と診断され、少くとも 1 ヶ月以上経過し、腎機能は正常に保たれ、ステロイド剤などの免疫抑制剤を服用していない 57 例を対象とした。なお、尿所見により 1 群：蛋白尿の存在する例、2 群：蛋白尿は消失し、顕微鏡的血尿のみ存在する症例、3 群：尿所見の正常化した症例の 3 群に分けた。対照群として健康小児 22 例を対象とした。

ヘパリン加静脈血より分離した末梢血単核球の浮遊液を丸底 micro culture plate に分注し、1 部は pokeweed mitogen (PWM) を加え、37°C、5 %CO₂ の条件下で 7 日間培養後、遠心分離にて上清を採取し、培養上清免疫グロブリン濃度は ELISA 法により測定した。

結 果

- 1) IgA 腎症の臨床経過として肉眼的血尿を反覆する症例はむしろ予後良好例が多く、蛋白尿持続例はメサンジウム基質が徐々に増加し、硬化糸球体も増加する傾向が認められた。
- 2) 末梢血単核球免疫グロブリン産生能の面から検討すると 1 群蛋白尿持続例ではコントロール群及び他の 2 群に比し産生能は有意に亢進しており、2 群、3 群即ち蛋白尿の消失している例ではコントロール群との間に差はみられなかった。
- 3) 再生検を行った IgA 腎症 61 例についてみると、尿所見が正常化した例では IgA の沈着、electron dense deposits (EDD) は減少または消失しているが、蛋白尿持続例では初回生検時と同様 IgA の沈着、EDD が認められた。

以上の結果により小児期 IgA 腎症の発症、進展機序には末梢単核球の IgA 産生能が関与しており、IgA 免疫系の異常が関与している可能性が示唆された。

以上の如く、本研究は IgA 腎症の病態を免疫学的な観点より極めて価値ある知見を集積したものであり、よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認めた。