

透析アミロイドーシスとHLA

吉矢邦彦*1 宮本 孝*2 福西孝信*3 井上聖士*4 大前博志*5 坂井瑠実*6
申 曾洙*7 宮崎哲夫*8 永井博之*9 彦坂幸治*10 金津和郎*11 後藤武男*12

はじめに

透析アミロイドーシスは長期の透析患者の重大な合併症である。Gejyoら¹⁾により透析アミロイドーシスのアミロイドの前駆蛋白は β_2 ミクログロブリンであることが同定された。しかし血中の β_2 ミクログロブリン値が高い症例が透析アミロイドーシスを合併しやすいわけではなく、透析アミロイドーシスの発症機序は不明な点を残している。その発症機序に関与する因子として、AGE (advanced glycation end products) の修飾²⁾、グリコサミノグリカンなどのプロテオグリカンの代謝異常、アポリポプロテイン E³⁾ の関与などが推定されている。またサイトカイン⁴⁾、マクロファージ⁵⁾などの免疫学的な機序の関与も考えられている。

個体の免疫応答性は主要組織適合抗原 (HLA: human leukocyte antigen) を規定している遺伝子群により支配されている。そこで透析アミロイドーシスへの免疫学的な機序の関与を検討する目的で、透析歴10年以上の長期透析患者のHLA抗原の出現頻度を比較検討したので報告する。

1 対象および方法

対象は兵庫県透析医会の透析歴10年以上の患者を対象とした多施設共同のアンケート調査で、HLA抗原の分析の可能であった透析患者126例である。男性62例、女性64例であり、平均年齢(以下数値は平均±標準偏差をしめす)は56.6±

7.5歳(31.8~85.4歳)、平均透析歴は、16.6±3.9年(10.0~25.4年)であった。

全症例126例中、臨床的に透析アミロイドーシスと診断された症例(アミロイド陽性群)は66例であり、男性は27例、女性は39例であった。透析アミロイドーシスの診断は原則的に下條らの診断基準⁶⁾に準じたが、多施設共同でのアンケート調査のため主治医の判断によるところが大きい。アミロイド陽性群66例中50例が手根管症候群の手術歴があった。アミロイド陽性群の平均年齢は、57.4±7.4歳、平均透析歴は18.1±3.7年であった。

一方、臨床的にアミロイド陰性と診断された症例(アミロイド陰性群)は60例であり、男性は35例、女性は25例であった。アミロイド陰性群の平均年齢は、55.6±7.5歳、平均透析歴は、15.1±3.3年であった。

アミロイド陽性群とアミロイド陰性群に年齢、透析歴に関して有意差は認めなかった。コントロールは、HLA抗原の分析ができていない同じ地域における健常人916例とした⁷⁾。

方法は、末梢血よりリンパ球を分離し、HLA抗原を調査した⁷⁾。調査したHLA抗原は、class I抗原としてHLA-A抗原、B抗原、C抗原を、class II抗原としてHLA-DR抗原、DQ抗原をstandard microcytotoxicity法により実施した。また一部の症例ではリンパ球より取り出したgenomic DNAのHLA-DRB1抗原、DRB3抗原、DQA1抗原、DQB1抗原をPCR-SSOP法により

*1 原泌尿器科病院腎内科 *2 宮本クリニック *3 県立西宮病院腎臓移植センター *4 住吉川病院内科 *5 原泌尿器科病院泌尿器科 *6 坂井瑠実クリニック *7 元町HDクリニック *8 六甲アイランド病院 *9 尼崎永仁会病院内科 *10 彦坂病院泌尿器科 *11 県立尼崎病院内科 *12 高砂市民病院内科

DNA タイピングを実施した⁷⁾。

統計学的分析は、まずアミロイド陽性群とアミロイド陰性群と正常群の3群間で分割表にて各HLA抗原の出現頻度に偏りがあるかどうかを検定した。方法は、多群間での解析のため χ^2 適合度検定 (goodness test of fit for chi-square) を用いた。その結果、3群間の統計学的な偏りが有意である場合は、各出現抗原について通常の χ^2 独立性の検定 (chi-square test for independence) を用いて検定した。 χ^2 独立性の検定にて計算できるRR (relative risk) は、有意差がある場合の相対的な危険度

の倍数を指ししめす。統計学的な解析は、Stat View J-4.02 software を使用した⁸⁾。両側p値が0.05以下を有意とした。

2 結果

アミロイド陽性群とアミロイド陰性群における各HLA抗原の出現頻度はclass I抗原に関しては表1、class II抗原に関しては表2のごとくであった。

アミロイド陽性群とアミロイド陰性群と正常群の3群間に統計学的に偏りが有意であるのは、HLA-A抗原 ($p < 0.01$) とHLA-DR抗原 ($p < 0.05$)

表1 アミロイド陽性群 (陽性群) とアミロイド陰性群 (陰性群) における HLA class I 抗原の出現頻度

HLA	陽性群 N	陰性群 N	HLA	陽性群 N	陰性群 N	HLA	陽性群 N	陰性群 N
A1	1	0	B7	4	6	DR1	2	5
2	30	25	13	0	3	2	1	2
3	0	2	27	2	2	3	1	0
11	5	1	35	11	6	4.1	33*	20
11.1	8	11	44	8	6	4.2	7	11
11.2	0	1	46	8	2	7	1	1
24	38	30	48	4	3	8	1	0
26.1	1	7	51	11	13	8.1	13	2*
26.3	6	3	52	5	10	8.2	4	5
26.4	7	1	54	11	13	9	20	20
31	15	13	55	0	1	11	0	2
32	8	7	55.1	6	7	12	7	9
68	1	0	56	2	1	13	6	7
2601	1	0	58	0	1	14	7	5
10SA	1	0	59	7	2	15	13	17
—	15	14	60	11	6	16	1	0
			61	14	15	41	0	1
			62	9	11	1403	4	2
C1	28	25	67	2	0	HR5	2	1
4	7	4	70	3	1	—	9	10
6	0	1	3901	4	2			
7	14	9	75v	2	2			
8	6	9	—	8	7			
9	15	11						
10	15	16						
—	47	45	DQ1	1	2			
			2	1	1			
			3	28	26			
			4	34	23			
			5	9	9			
			6	29	22			
			7	12	13			
			—	18	24			

* $p < 0.05$

表2 アミロイド陽性群（陽性群）とアミロイド陰性群（陰性群）における HLA class II 抗原の出現頻度

HLA	陽性群 N	陰性群 N	HLA	陽性群 N	陰性群 N	HLA	陽性群 N	陰性群 N
DRB1101	2	5	DRB3101	8	7	DQB12	0	1
401	4	0	202	9	6	301	14	10
403	5	6	301	7	6	302	11	7
404	1	0	—	54	55	303	18	14
405	26	19				401	26	13
406	2	4				402	2	0
407	1	1	DQA1101	2	3	501	2	4
410	2	1	102	14	5	502	5	1
701	1	1	103	15	8	503	1	3
802	4	5	104	7	4	601	16	8
803	15	2	201	0	1	602	8	2
901	19	19	301	9	5	604	5	4
1101	0	2	302	42	23	5031	2	0
1201	6	7	401	1	2	NT	1	0
1202	0	3	501	3	5	—	5	7
1302	5	7	503	6	3			
1401	3	3	601	2	2			
1403	4	2	—	15	13			
1405	5	2						
1406	2	1						
1501	10	5						
1502	3	12						
1602	1	0						
—	5	7						

であった。他の HLA—B 抗原, HLA—C 抗原, HLA—DQ 抗原, HLA—DRB1 抗原, HLA—DRB3 抗原, HLA—DQA1 抗原, HLA—DQB1 抗原は 3 群間において有意差を認めなかった。

群間に有意差を認めた HLA 抗原に関して、各 HLA 抗原の出現頻度を χ^2 独立性の検定にて比較した。HLA—A の各抗原はすべて有意差は認められなかった。一方、HLA—DR 抗原は、DR4.1 が $p=0.018$, $RR=1.6$ にて有意にアミロイド陽性例が正常コントロールに比べ出現頻度が高い結果となった。すなわち、アミロイド陽性例は正常コントロールに比べ DR4.1 を有意に多く持っており、正常より 1.6 倍透析アミロイドーシスになりやすいといえる。また、DR8.1 は $p=0.031$ にて有意にアミロイド陰性例は正常コントロールに比べ出現頻度が低い結果となった。すなわち DR8.1 を保持することは、透析アミロイドーシスの進展を妨げる要因かもしれ

ない。他の HLA—DR 抗原に関しては有意差は認めなかった。

3 考 察

透析アミロイドーシスは長期の透析患者の合併症であり、骨や関節の病変が患者の QOL を著しく低下させる。透析アミロイドーシスの発症機序は不明であるが、サイトカイン⁴⁾やマクロファージ⁵⁾などの免疫学的な機序の関与が考えられている。

HLA は、臓器移植での拒絶反応に対してその組織適合性が予後を決定する点から研究が進んだ。この主要組織適合抗原の主たるものが HLA であり、ヒトでは第 6 染色体の短腕に遺伝子座があり、A, B, C, D, DR の連鎖した locus から構成されている。HLA は、免疫応答の基本的な役割を担っているため、免疫学的な機序を介して発症あるいは進展する疾患に関係すると考えられている。ある種の疾

患ではその疾患感受性と HLA の間に強い相関が報告されている⁹⁾。

そこで透析アミロイドーシスへの免疫学的な機序の関与を検討する目的で、長期透析患者の HLA 抗原の出現頻度を比較検討した。

結果は、アミロイド陽性群とアミロイド陰性群と正常群の 3 群間に統計学的に偏りが有意に認められたのは、HLA-A 抗原と HLA-DR 抗原であった。他の HLA 抗原は 3 群間において有意差を認めなかった。

群間に有意差を認めた HLA-A 抗原と HLA-D R 抗原において、HLA 抗原の出現頻度を比較すると、各 HLA-A 抗原はすべて有意差は認めなかった。一方、HLA-DR 抗原では、DR4.1 がアミロイド陽性例は正常コントロールに比べ出現頻度が高い結果となった。すなわち、アミロイド陽性例は、正常コントロールに比べ DR4.1 を有意に多く保持しており、正常より 1.6 倍透析アミロイドーシスに疾患感受性があるといえる。またアミロイド陰性例では DR8.1 が正常コントロールに比べ出現頻度が低い結果となった。すなわち、DR8.1 を保持することは、透析アミロイドーシスの進展を妨げる要因かもしれない。他の HLA-DR 抗原に関しては有意差は認めなかった。

HLA-DR4 に関しては、IgA 腎症との関連が報告されている⁹⁾。リウマチによる二次性のアミロイドーシスと HLA の報告はあるが¹⁰⁾、われわれが探し得た範囲で透析アミロイドーシスと HLA に関する詳細な報告はない。今回のわれわれの結果では、透析アミロイドーシスの進展機序に DR4.1 が関与している可能性があり、その関与は遺伝的に規定された免疫機序を介していると考えられた。詳細は不明であるが、透析アミロイドーシスの発症進展機序を考える上で、大きな示唆を与えてくれると思われる。

結 語

透析歴 10 年以上の患者 126 例について HLA の解析を施行した。アミロイドーシス症例は、HLA-DR 抗原において DR 4.1 が正常コントロールに比べ有意に出現頻度が高かった。したがって透析アミロイドーシスの進展に、HLA-DR 4.1 が免疫的機序を介して関与している可能性が示唆された。

なお、本研究は日本透析医学会学術研究費を基にして施行したことを付記し、関係各位に深謝します。また本研究の要旨は、第 43 回日本透析医学会学術集会（1998 年、横浜）にて報告した。

文 献

- 1) Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al: A new form of amyloid protein with hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. *Biochem. Biophys. Res Commun*, 129; 701, 1985.
- 2) Miyata T, Inagi R, Iida Y, et al: Involvement of β_2 -microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest*, 93; 521, 1994.
- 3) 下条文武: 透析アミロイドーシス—原因と対策. *日医雑誌*, 115; 1869, 1996.
- 4) Takayama F, Miyazaki T, Aoyama I, et al: Involvement of interleukin-8 in dialysis-related arthritis. *Kidney Int*, 53; 1007, 1998.
- 5) 原 満, 河合竜子, 大橋健一: 透析アミロイドーシスの成因, 病理学的特徴. 透析アミロイドーシス; 斎藤 明, 鈴木正司編, 日本メディカルセンター, 東京 p.50, 1995.
- 6) 下条文武: 診断アミロイド骨・関節症, 診断と治療社, 東京, p.33, 1998.
- 7) Hashimoto M, Kinoshita T, Yamasaki M, et al: Gene frequencies and haplotypic associations within the HLA region in 916 unrelated Japanese individuals. *Tissue Antigens*, 44; 166, 1994.
- 8) StatView J-4.02 User manual. Abacus

concepts, Inc. Berkeley, 1994.

- 9) Kashiwabara H, Shishido H, Tomura S, et al :
Strong association between IgA nephro-pathy
and HLA-DR4 antigen. *Kidney Int*, 22; 377,
1982.
- 10) 中井秀紀, 尾崎承一, 狩野庄吾, 他 : 多施設研
究による本邦の慢性関節リウマチに合併する続発
性アミロイドーシスの臨床的特徴と遺伝的背景.
リウマチ, 36; 25, 1996.