陸上自衛隊 A 駐屯地における血清補体価の調査報告

田 中 博 幸^{*1}, 山 上 和 夫^{*2}, 本 莊 哲^{*3}, 梅 田 孝^{*4},
若 林 和 夫^{*5}, 尾 田 高 志^{*6}, 吉 澤 信 行^{*1}

^{*1}防衛医科大学校公衆衛生学, ^{*2}防衛医科大学校寄生虫学,

^{*3}栃木県立がんセンター研究所疫学研究室,

^{*4}弘前大学医学部衛生学, ^{*5}岐阜大学医療技術短期大学,

^{*6}自衛隊熊本病院内科

Complement Activity among Individuals at a Ground Self-Defense Force Base

Hiroyuki TANAKA^{*1}, Kazuo YAMAKAMI^{*2}, Satoshi HONJO^{*3}, Takashi UMEDA^{*4},
Kazuo WAKABAYASHI^{*5}, Takashi ODA^{*6} and Nobuyuki YOSHIZAWA^{*1}

^{*1}Departments of Public Health, National Defense Medical College, Tokorozawa

^{*2}Department of Parasitology and Immunology,

^{*3}Epidemiology Unit, Tochigi Cancer Center Research Institute, Utsunomiya

^{*4}Department of Hygiene, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki

^{*5}Department Community Health Nursing, School of Medicine, Gifu

^{*6}Department of Internal Medicine, Kumamoto Hospital, Self-Defense Force

Abstract Objective: This study aims to examine the distribution of hemolytic complement activity, the prevalence of hypocomplementemia and the disorders causing hypocomplementemia among individuals taking part in a mass screening program.

Methods: The subjects consisted of 1340 male Japanese participating in a mass screening program at a Ground Self-Defense Force base in Asaka. We measured the hemolytic complement activity (CH50) after overnight fasting. The CH50 levels for hypercomplementemia and hypocomplementemia were defined as those outside the range of mean $\pm$ 2SD, respectively. We next measured the concentration of complement components: Clq, C4, B, C3, C5, C9, and C1-inhibitor for men with hypocomplementemia. Rheumatoid factor, ANA, HBsAg, HbsAb, and HCVAb were also measured.

Results: The mean $\pm$ SD of age was 43.7 $\pm$ 5.7. The CH50 levels ranged from 7.2 to 66.4 U/ml (mean $\pm$ SD=37.1 $\pm$ 4.0 U/ml). Twenty-one and 37 men were classified as having hypocomplementemia (CH50<29.1 U/ml) and hypercomplementemia (CH50>45.1 U/ml), respectively. The age of the individuals with hypocomplementemia was 43.9 $\pm$ 5.6 (Mean $\pm$ SD) years. Three men with C9 deficiencies, 2 men with C5 deficiencies and 7 men with cold activation were identified among the 21 hypocomplementemic men. Three hepatitis C and 2 hepatitis B patients were also found among the 21 hypocomplementemic men. Other disorders found among the hypocomplementemic men were 3 glomerulonephritides and 1 possible SLE.

Conclusion: We examined the distribution of CH50 levels in 1340 adult male Japanese. We identified 21 men with hypocomplementemia, and also found 5 cases of complement component deficiencies among 21 hypocomplementemic men. In addition the measurement of the complement activity may have also helped detect the presence of hepatitis, hypocomplementemic glomerulonephritis and collagen disease at an early stage.

Key words: mass screening examination (集団検診), hemolytic complement activity (血清補体価), hypocomplementemia (低補体血症), complement component deficiency (補体成分欠損症)

補体は、ヒトの免疫すなわち生体防御機構において最

も基本的で重要な役割を果たす物質のひとつである。1800年代後半に、新鮮血清中に殺菌性の有る物質として発見され、その後の研究で生体内の殺菌防御作用の役割を果たしていることが認められたという歴史的背景がある¹⁾。当初、C1 から C4, C2, C3, C5~C9 の順序で9つの成分が活性化される経路のみと考えられてきたが、C1

受付 2001 年 5 月 15 日, 受理 2001 年 8 月 6 日

Reprint requests to: Nobuyuki YOSHIZAWA

Department of Public Health, National Defense Medical College,

Namiki 3-2, Tokorozawa, Saitama, 359-8513, Japan

TEL: +81(42)995-1575 FAX: +81(42)996-5196

Fig. 1 Complement survey in a mass screening program at a Ground Self-Defense Force base in Asaka.

成分に 3 種類 (Clq, Clr, CIs) あること, D 因子, B 因子, P 因子を経て C3 が活性化され C9 に至る新しい経路があること, またこのような補体成分以外にインヒビターを含め多くの因子が関与していることなどがわかってきた。この新経路が発見されたことで, C1 から始まる経路を古典経路 (classical pathway), D 因子から始まるものを第 2 経路 (alternative pathway) と呼び分けるようになった。補体経路全体の活性を見る方法として Mayer らによって確立されたのが CH50 測定法である²⁾。臨床においては, まず血清補体 (CH50) を測って補体経路全体の活性を調べ, 異常がある場合さらに詳しく成分などを測定することが多い^{3,4)}。

低補体をきたす疾患は, 全身性エリテマトーデス (SLE), 糸球体腎炎 (急性糸球体腎炎, ループス腎炎膜性増殖性糸球体腎炎) 慢性肝疾患・肝硬変, 遺伝性血管神経性浮腫, 先天性補体欠損症など多岐にわたる。また高補体を呈しやすい疾患としては, 悪性腫瘍, 糖尿病, 慢性関節リウマチ, 一部の感染症等がある。

一方, 集団における補体に関する研究は少ない。集団検診の検査項目としては, 現在 Fig. 1 に示した様な項目が一般に測定されている。本研究ではこれらの検査項目に CH50 の検査を 1 つ加えて陸上自衛隊 A 駐屯地における補体価の測定を試み, 集団における血清補体価の分布, 低補体の頻度とその背景にある疾患や病態などを検討した。

方 法

(1) 対象

対象は, 陸上自衛隊朝霞駐屯地における成人病検診受検者 1398 人のうち, 女子 58 人を除外した男子受検者 1340 人である。

(2) 血清補体価測定

検診では, 通常行われてきた血液生化学検査, 試験紙による尿定性検査, 心電図, 胸部 X 線, 胃透視検査に加え, 面接による現病歴, 既往歴などの問診と CH50 の測定を行った (Fig. 1)。CH50 の測定要領は以下の通りである。1) 肘静脈から真空採血管にて全血を 7 ml 採取する。2) cold activation を避けるため, ただちに 37°C の恒温槽に入れ 30 分間静置する。3) 3000 rpm, 15 分間遠心し, 血清を分離する。4) 得られた血清をただちに -80°C に凍結し, 保存する。5) 37°C にて融解し, CH50 を Mayer 法²⁾ にて測定する。

(3) 低補体者に対する検討

CH50 の値を集計し, 平均 -2SD 未満を低補体として以下のような 2 次測定を行った。まず, 保存血清から, 補体成分の Clq, C4, B, C3, C5, C9 と制御因子の C1 インヒビター活性 (C1 INH) を測定した。なお, Clq, B, C5, C9 はネフェロメトリー法, C4, C3 はラテックス凝集法, C1 INH は発色性合成基質法によりそれぞれ測定した。次に低補体性疾患の鑑別のため同じく保存血清からリウマチ因子 (RA), 抗核抗体 (ANA), HBs 抗原, HBs 抗体, HCV 抗体を測定した。cold activation に関しては上記の血清補体価測定の項の (2) - (5) で, 37°C で融解した直後の血清の CH50 を測定しているが, その血清を 120

Table 1 Measurement of CH50 in 1340 men

Total	1340(male)
Age	25~59 43.7±5.7 (Mean±SD)
CH50	37.1±4.0 U/ml (Mean±SD)
CH50 with hypocomplementemia	CH50<29.1 (Mean -2SD) n=21 (1.6%) Age 35~51 43.9±5.6 (Mean±SD) CH50 24.6±6.3 (Mean±SD)
CH50 with hypercomplementemia	CH50>45.1 (Mean +2SD) n=37 (2.8%) Age 34~59 45.1±6.0 (Mean±SD) CH50 47.9±3.6 (Mean±SD)
CH50 with normocomplementemia	29.1≤CH50≤45.1 (Mean±2SD) n=1282 (95.6%) Age 25~59 43.6±5.7 (Mean±SD) CH50 37.0±3.1 (Mean±SD)

Fig. 2 Distribution of CH50 in 1340 men.

時間冷蔵庫に放置し、再度測定した CH50 の値が前値の 10%以上低下したものを cold activation 陽性とした。最後にこれらの結果と検診での問診、血液生化学検査、尿検査等の結果を併せて、低補体者の背景にある疾患、病態を検討した。

結 果

(1) CH50 の測定結果 (Table 1, Fig. 2)

対象者 1340 人の年齢は 25 ~ 59 歳, 43.7 ± 5.7 歳 (Mean $\pm$ SD) で, CH50 は 37.1 ± 4.0 U/ml (Mean $\pm$ SD) であった。Mean-2SD=29.1 U/ml 未満とした低補体者は 21 人, 1.6%で, 低補体者の年齢は 43.9 ± 6.1 歳 (Mean $\pm$ SD) であった。また Mean+2SD=45.1 U/ml より大とした高補体者は 37 人, 2.8%で, 年齢は 45.1 ± 6.0 歳 (Mean $\pm$ SD) であった。正補体者は CH50 が 29.1~45.1 U/ml で 1282 人, 95.6%, 年齢は 43.6 ± 5.7 歳であった。

(2) 低補体者の補体系因子 (Table 2, 3)

低補体者の補体成分の低下は, C3PA 低下が 1 人, C1 INH 低下 13 人, Clq 低下 3 人, C4 低下 1 人, C3 低下 6 人, C5 低下 4 人, C9 低下が 7 人であった。さらに補体成分欠損として C5 欠損が 2 人, C9 欠損が 3 人発見され cold activation (CA) が 7 人に認められた。これは Table 2 で示した如く, 120 時間後の CH50 が採血直後の CH50 と比べて 10%以上低下したものを CA と見做したものである。また, 測定した補体成分が全て正常のものが 2 人存在した。

(3) 低補体者の背景疾患・検査異常 (Table 2, 4)

低補体者のうち C 型肝炎と診断された者が 3 人 (症例 2, 19, 21) 認められた。このうち既に C 型肝炎の診断がついていた者が 2 人, 新たに判明した者が 1 人であった。この新規の C 型肝炎の者 (症例 19) は, AST が 68 IU/

l, ALT が 99 IU/l と異常値を示していた。また, HBs 抗原陽性者が 1 人 (症例 8), HBs 抗体・HBe 抗体陽性者が 1 人 (症例 14) 発見されたが, 調査したところ, この 2 人はすでに B 型肝炎と診断され通院中であることが分かった。尿検査異常は, 尿タンパク (+) が 1 人 (症例 20), 尿潜血 (3+) が 1 人 (症例 4), 尿潜血 (+) が 1 人 (症例 19, C 型肝炎との重複) であったが, いずれも血液尿素窒素, クレアチニンは正常でその他の所見もないため, C 型肝炎の者を除く 2 人は低補体性糸球体腎炎 (hypocomplementemic glomerulo nephritis) として経過観察となった。症例 12 は低補体に加えて, 軽度ながら抗核抗体と抗 DNA 抗体が陽性で SLE が疑われた。正補体者における尿異常は 1282 人中 48 人で低補体者と差がなかった。又, 正補体者における HCV 抗体, HBs 抗原に関しては予算の関係で全員には施行していないが, 115 人の胃カメラ施行者にこれらの検査を施行した。その結果, HCV 抗体陽性者, HBs 抗原陽性者はいずれも 3 人ずつであり, 低補体者におけるこれらの頻度に比べると有意に少なかった (χ^2 検定で $P < 0.01$)。

考 察

集団での補体価測定の報告は少ない。検索しえた文献⁵⁻⁸⁾ (Table 5) では, 低補体者の頻度は 0.4%⁶⁾ から 4.1%⁵⁾ であり, 自験 (1.6%) もこの範囲にあった。しかし, これら 4 つの報告にはいずれも対象の年齢と詳しい性別の記載がなく, また対象が献血者⁷⁾ から病院の検査検体⁸⁾ まで, 被験者の健康状態にも差があると思われる。我々の研究は 30 代から 50 代の日本人男性の補体価をある程度反映していると考えられる。Mayer 法による CH50 測定は, その正常下限値を 30 U/ml 前後としている施設が多く^{1,3)}, 今回我々が用いた 29.1 U/ml の値ともほぼ一致する。高補体に関してはその解釈が難しく, 今回

Table 2 Details of 21 men with hypocomplementemia

Age	CH50 (<29.1 U/ml) (0) (24 hrs)	Cold activation (%)	C3PA (18.9-38.3 mg/dl)	C1 INH (80±25%)	Clq (8.8-15.3 mg/dl)	C4 (15-44 mg/dl)	C3 (60-116 mg/dl)	C5 (8.0-15.0 mg/dl)	C9 (2.7-7.3 mg/dl)	Others	Disease state
1 46	14.2→14.0	1.4	22.1	52	9.7	23	64	9.6	0.5以下		C9 deficiency
2 46	26.8→8.0	70.2	26.1	25以下	7.6	40	91	10.7	3.6	HCV (+)	CA Hepatitis C
3 46	28.2→34.4	—	27.6	99	13.6	36	84	12.3	4.4		
4 38	28.6→30.0	—	24.7	58	10.6	26	71	10.0	4.3	UB (3+)	Hypocomplementemic glomerulonephritis
5 35	27.7→30.1	—	25.8	100	13.7	26	65	9.2	4.2		
6 35	28.6→32.5	—	30.2	25以下	12.1	28	68	10.2	4.5		
7 39	27.9→32.6	—	48.5	46	11.0	53	106	11.6	2.9		
8 51	13.7→12.2	11.0	23.0	107	12.0	25	81	10.5	0.5以下	HBsAg (+) RA (+)	C9 deficiency, CA Hepatitis B
9 49	29.0→29.3	—	10.0	25以下	2.0以下	22	55	2.0以下	0.5以下		C5 deficiency
10 50	28.2→28.3	—	27.4	138	12.6	28	59	11.4	5.0		
11 43	27.8→20.4	26.6	19.4	25以下	11.2	12	53	7.7	2.5		CA
12 37	28.0→27.7	1.1	27.8	80	7.6	21	50	10.3	5.5	ANA 160× ADNA 10IU	SLE suspect
13 49	28.1→26.7	5.0	31.3	52	12.4	29	53	8.0	3.3		
14 50	27.6→9.1	67.0	31.1	28	13.4	47	99	9.8	4.4	HBsAb (+) HBeAb (+)	CA, Hepatitis B
15 50	28.0→26.5	5.4	22.3	107	12.4	21	44	7.9	4.0		
16 42	28.2→28.1	0.4	24.1	118	13.1	21	88	10.8	1.9		
17 40	25.0→18.9	24.4	29.3	107	13.8	31	79	9.0	3.7		CA
18 48	21.1→14.7	30.3	39.4	25以下	15.9	55	107	2.0以下	0.5以下		C5 deficiency, CA
19 39	26.9→31.2	—	23.4	64	10.4	26	72	8.8	4.1	HCV (+) UB (+) RA (+)	Hepatitis C Hypocomplementemic glomerulonephritis
20 38	15.4→13.5	12.3	33.9	53	14.4	30	83	10.8	0.5以下	UP (+)	C9 deficiency, CA Hypocomplementemic glomerulonephritis
21 50	7.2→9.0	—	35.3	56	13.8	27	96	9.6	2.7	HCV (+)	Hepatitis C

C3PA: C3 proactivator (B), C1INH: C1 inhibitor activity, UB: urine occult blood, UP: urine protein, RA: rheumatoid factor, ANA: anti-nuclear antibody, ADNA: anti-DNA antibody, CA: cold activation, normal range of ADNA is <6.0 U/ml by RIA.

Table 3 Complement factors affecting the hypocomplementemia

C5	deficiency	2
C9	deficiency	3
Cold	activation	9*

*This abnormality is superimposed with some of the other complement abnormalities, hepatitis B/C or hypocomplementemic nephritis.

の検診においては精査は行っていない。

血清の CH50 が低値を示した場合、1) 膠原病や糸球体腎炎などでみられる補体経路の活性化による成分の消費、2) 肝疾患などによる補体成分の産生の低下、3) 先天的な補体成分欠損、4) cold activation と呼ばれる in-vitro での補体活性化反応等が原因として考えられている。膠原病の中で、その診断や治療の評価において補体が最も有用なのは SLE である⁹⁾。通常 SLE では、補体経路の活性化に伴い補体成分が消費され、CH50 の低下を示す。今回の低補体者の中にも 1 例 (Table 2 の症例 12)、抗核抗体 160 倍、抗 DNA 抗体 (RIA 法) が 10 IU で SLE の疑いが持たれる患者が発見された。低補体をきたす糸球体腎炎 (低補体性糸球体腎炎) としては急性糸球体腎炎、ループス腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) 等があり、特に MPGN は予後が不良である^{4,10)}。今回、尿に異常のみられた 3 人はまだ腎生検を施行していないが、検診で低補体を示し、かつ急性糸球体腎炎やループス腎炎は臨床検査所見から考え難いので、MPGN である可能性が高く、今後注意深い観察が必要と思われる。MPGN の早期発見のために検尿に併せて補体検査を行うことの意義を唱える報告もある¹¹⁾。肝疾患でみられる低補体は産生低下と後に述べる cold activation によることが多い。補体成分の多くは肝細胞で産生されるため、肝細胞の障害の程度により産生低下による低補体がみられる⁴⁾。一般の集団検診では肝炎ウイルスマーカーが検査項目に入っていないため、AST、ALT などが正常である inactive なウイルス性肝炎は見逃され易い。今回低補体で 5 例の肝炎が発見されたが、その詳細な低補体の機序は別として、CH50 の測定が肝炎の発見にも有用であることが示唆された。

補体成分の欠損症では C9 が圧倒的に多いとされる⁴⁾。集団における C9 欠損症の割合に関して、Fukumori ら⁷⁾ は献血者を対象にした研究で 1000 人当たり 0.95 人、Hayama ら⁸⁾ は病院からの検査検体からの測定で同じく 0.86 人と報告しており、これらと比較すると自験の 1000 人当たり 2.24 人は多かった。C9 に限らず一般に補体成分欠損症は、SLE や血管炎、糸球体腎炎などの免疫複合体疾患との関連性の他、髄膜炎菌や淋菌などナイセリア属への易感染性が指摘されている¹²⁻¹⁴⁾。また日本人は欧米人に比べ髄膜炎菌感染症患者に占める補体成分欠損者の割合が大きく、50% に及ぶとする報告もあり¹³⁾、健康管理上貴重な情報と考えられる。ナイセリア感染者にお

Table 4 Possible disorders affecting hypocomplementemia

Hepatitis C	3
Hepatitis B	2
Hypocomplementemic glomerulonephritis	3*
SLE suspect	1

*This disorder is superimposed with hepatitis C or C9 deficiency with cold activation.

ける補体成分欠損者の割合に関する報告は散見されるが、補体成分欠損者からナイセリア感染の発生の研究に関しては検索の範囲では見つからなかった。

保存血清から追加測定した補体成分が全て正常であった者が 2 人あった (症例 3, 5)。その原因としては、測定していない補体成分の低下・欠損、補体産生の低下が考えられる。今回は、第 2 経路の D と P、後期反応の C6, C7, C8 を測定しておらず、理論的にはこれらのいずれかの成分の低下または欠損もこの 2 人の低補体の原因となりうる。しかし、今回測定した補体主要成分全てが正常で、上記未測定成分のみが低下することは考えにくく、また、先天性の C6, C7, C8 欠損はきわめてまれである^{4,12)}。この 2 人の CH50 は夫々 28.2 と 27.7 U で、数字的には 29.1 U 未満なので低補体に属するが、C3 タンパクは夫々 84 と 65 mg/dl、24 時間後の CH50 は夫々 34.4 と 30.1 U と正常範囲に入っているため、実質的には CH50 の測定誤差の範囲か、個人的には正常であるのかも知れない。

cold activation は採血後の血液あるいは血清が低温 (4-21°C) に曝露された際に生じる in-vitro での古典経路を介した補体活性化現象で、血漿の CH50 は正常でも血清の CH50 レベルは低下する。肝疾患、とくに C 型肝炎と関連が深く、血清中の cryoglobulin が活性化の原因の 1 つであると考えられている。今回の 21 人の低補体者の中には cold activation が 10% 以上低下した者は 7 例、20% 以上低下した者が 5 例存在した (Table 2)。しかし、C 型肝炎を伴った者は症例 2 の 1 例のみであった。この事実は肝炎その他の疾患のない“健康者”でも cold activation がかなり高率に生ずる可能性があり、とくに集団検診など多数の検体を取り扱う場合には、血清処理に充分留意する必要がある。C1 inactivator (C1 INH) は分子量 10 kD の補体系の制御物質で、C1r および C1s とそれぞれ 1:1 の分子複合体をつくり、C1r, C1s のプロテアーゼ活性を不活化する。今回の低補体の検討では Table 2 に示した如く 13 例においてその活性が低下しており、そのうち 5 例は C1 INH が単独に低下して低補体に関与していると考えられる。この結果も先述した cold activation の結果と同様、予想外に多数の異常者が存在しており以外な調査結果であった。

ま と め

今回我々は 25-59 歳、1340 人 (男子) の集団におけ

Table 5 Report of a complement study in a mass, screening program

Reference		Subjects (gender)	Number of subjects	Number of hypocomplementemia	Incidence (%)
Torisu et al. ⁵⁾	1966	healthy adults (men and women)	641	26	4.06
Arata. ⁶⁾	1969	group examination (men and women)	6,708	28	0.42
Fukumori et al. ⁷⁾	1989	healthy blood donors (men and women)	145,680	825	0.57
Hayama et al. ⁸⁾	1989	sera for CH50 assay to SRL from hospitals throughout Japan (men and women)	92,686	1,650	1.78
Present study	2001	members of the Ground Self-Defence Force (men)	1,340	21	1.57

る血清補体価 (CH50), 低補体者の補体成分・背景疾患を検討した。その結果,

(1) 1340 人の CH50 の分布は 37.1 ± 4.0 U/ml (Mean $\pm$ SD) であった。

(2) 低補体者 (CH50 < 29.1) は 21 人 (1.6%), 高補体者 (CH50 > 45.1) は 37 人 (2.8%), 正補体者 (29.1 < CH50 < 45.1) は 1282 人 (95.6%) であった。

(3) 低補体者の補体異常として C5 欠損 2 人, C9 欠損 3 人, cold activation が 7 人認められた。また, C1 INH 活性が 5 人において単独に低下していた。

(4) 低補体者の背景疾患として C 型肝炎 3 人, B 型肝炎 2 人, 低補体性糸球体腎炎 3 人, SLE の疑い 1 人が存在していた。

以上の事実は, 集団には今迄考えられていた以上に多くの補体異常, 補体欠損が認められ, 低補体者の背景には肝炎, 糸球体腎炎, 膠原病などの重要な疾患が存在することが示された。

謝 辞

稿を終えるに当たり, 本研究に多大な御助言と御協力をいただいた陸上自衛隊医官志和池成世先生, 同藤岡高弘先生に深謝致します。また検診実施に御協力下さった陸上自衛隊朝霞駐屯地医務室水本美文検査技師長, 松沢幸一氏, 荒井昌宏氏他同医務室職員の皆様, 防衛医科大学校公衆衛生学講座森杉真実技官, 同清野智子技官に心より御礼を申し上げます。

なお本研究の一部は, 第 57 回日本公衆衛生学会総会 (1998 年 10 月・岐阜市) にて発表した。また, 本研究は (財) 川野小児医学奨学財団の補助による。

文 献

1) 岩田 進. 血清補体価 (CH50) 測定法. 検査と技術 1998; 26: 741-746.
2) Mayer M. Complement and complement fixation. In: Kabat E, Mayer M, editors. Experimental Immunochemistry, 2nd

ed. Illinois: Charles C Thomas, 1961; 133-242.
3) 近藤元治. 補体. 臨床免疫 1986; 18: 616-622.
4) 近藤元治, 竹村周平. 補体とその臨床. 大阪: 永井書店, 1994.
5) Torisu M, Arata M, Majima H. Low reactivity of human complement in healthy adults. Japan J Exp Med 1966; 36: 251-253.
6) 荒田 孚. ヒト血清補体の研究第 2 報. 一農村地区における低補体価血清の疫学的調査. アレルギー 1969; 18: 245-250.
7) Fukumori Y, Yoshimura K, Ohnoki S, et al. A high incidence of C9 deficiency among healthy blood donors in Osaka, Japan. International Immunology 1989; 1: 85-89.
8) Hayama K, Sugai N, Tanaka S, et al. High incidence of C9 deficiency throughout Japan. Int Arc Allergy Appl Immunol 1989; 90: 400-404.
9) 粕川禮司, 東條 淳, 桑名俊光, 他. 免疫血清検査の臨床. 臨床病理 1996; 44: 1157-1163.
10) Mathieson P, Peters D. Deficiency and depletion of complement in the pathogenesis of nephritis and vasculitis. Kidney International 1993; 44, Suppl. 42: 13-18.
11) 飯高喜久雄. 膜性増殖性腎炎の早期発見・早期治療の意義. 腎と透析 1998; 45: 601-604.
12) Petersen B, Lee T, Snyderman R, et al. Neisseria meningitidis and Neisseria gonorrhoeae bacteremia associated with C6, C7, or C8 deficiency. Ann Int Med 1979; 90: 917-920.
13) Densen P. Complement deficiency and meningococcal disease. Clin Exp Immunol 1991; 86 Suppl. 1: 57-62.
14) Andreoni J, Kayhty H, Densen P, et al. Vaccination and the role of capsular polysaccharide antibody in prevention of recurrent meningococcal disease in late complement component-deficient individuals. J Infectious Disease 1993; 168: 227-213.
15) Kondo M, Hosokawa K, Masuda M. Cold activation of complement. J Immunol 1976; 117: 486-490.
16) Akahane Y, Miyazaki Y, Naitoh S, et al. Cold activation of complement for monitoring the response to infection in patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1996; 91: 319-327.
17) Itoh K, Tanaka H, Shiga J, et al. Hypocomplementemia associated with hepatitis C viremia in sera from voluntary blood

- donors. Am J Gastroenterol 1994; 89: 2019-2024.
- 18) Ueda K, Nakajima H, Nakagawa T, et al. The association between hepatitis C virus infection and in vitro activation of the

complement system. Ann Clin Biochem 1993; 30: 565-569.