シンポジウム 主要組織適合抗原系 (HLA) と疾病

追加発言 高安動脈炎と HLA

東京医科歯科大学医学部第三内科

沼野 藤夫

SYMPOSIUM ON MAJOR HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS (HLA) AND DISEASES SUPPLEMENTARY: GENETIC FACTOR IN TAKAYASU DISEASE

Fujio NUMANO, MD

The Third Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University,
School of Medicine

高安動脈炎は“脈なし”という特異な臨床症状と、アジア地域の若年女子に多発するという疫学面からの特徴で広く世界に知られている。しかしながら、高安教授の最初の報告以来すでに70年を経ているにも拘わらず、その成因は未だ十分に解明されておらず、わが国では難病の一つに数え上げられている。われわれは現在150名以上の高安病患者につき観察、治療を続けているが、この内に母娘2例、兄妹、姉弟、姉妹の5組の家族内発症例がある。この内の姉妹例は1卵性双生児であり、1972年妹が最初受診、その時すでに典型的な“脈なし”の症状を呈していた (Circulation 58: 173, 1978)。その際、付き添いで来ていた姉をチェックしたが、何ら異常を認めなかつた。1973年姉が頸部痛を主訴として来院、血管撮影を含む諸種検査の末高安病の発症を確認した。兄1人、姉2人をもつ5人きょうだいであるが、両親および他のきょうだいには何の異常も認められなかつた。両親はいとこ同志の近親婚であり、もう1例の母娘例も両親がいとこ結婚をしている。これらの事実は我々をして高安病発症の背景に遺伝要因が関与している可能性を考えさせた。そこで近年疾患感受性因子との相関が注目されているHLA抗

原を高安病患者について追究した。すなわち高安病患者65名につきHLAのAおよびB locusの15抗原につき検索を行ない、健康日本人128名のHLA抗原と比較検討してみたのである。その結果、高安病患者群ではA-10抗原を有するもの23名 (35.4%) B-5抗原を有するもの41名 (63.1%) で健康日本人の出現頻度 (11.7%, 32.0%) に比し有意に高い出現頻度を示していることが確認された (χ^2 : 15.3 $P < 10^{-4}$, 17.0 $P < 10^{-4}$) (日内会誌63: 258, 1978)。すなわち本症発症にHLAと関連する遺伝要因が関与している可能性を想定させたわけである。そこで、この仮説をさらに確認すべく、B-5抗原が最近の研究でBw 51および52のsublocusに分類しうることからB-5 antigenにつき、さらにD locusについてHLA抗原との相関をもう一度検討してみた。

対象および方法

75名の高安病患者につき、Bw 51, Bw 52, DHO, DYT, Dw 2, およびDw 3の各抗体の出現頻度を検索し、健康日本人128名の結果と比較検討を加えた。測定方法はTerasaki & McClelland (1964) のlymphocyte microcytotoxicity methodで行ない、合計60種類の抗体を使用した。

結 果

高安病患者では33名(44%)にBw 52抗原, 30名(40%)にDHO抗原の存在が確かめられたが, これは健康日本人の出現頻度12.5%, 21.0%に比し有意に高い値を示した($\chi^2: 25.6$ cP $<3 \times 10^{-4}$, 10.4 cP <0.04). 一方これに対してBw 51抗原は高安病群12.0%で健康人19.5%の間に差がなく, DYT, Dw 2もおおの 10.3%, 8.6%で健康対象群の出現頻度 14.6%, 7.6%との間に差は認められなかつた. Dw 3は健康対象群では1例も認められなかつたのに対し, 高安病患者群では3例にこの抗原の存在が確かめられた. さらに高安病患者75名の内Bw 52抗体を保持しているものは33名であつたが, 内homozygoteは6名に認められた. すなわちBw 52の出現頻度Gf Bw 52は0.252であり, これから期待されるhomozygoteの値は4.8人となる. すなわち期待値と実測値の間には有意の差が認められなかつた. さらにBw 52とDHO抗原との相関度を検討してみると, Bw 52(+)の高安病患者33名, 健康日本人29名につきそれぞれDHO抗原陽性例をチェックしてみると, DHO(+)は高安病25名(76%), 健康日本人群20名(70%)であり, 高安病患者と健康人との間にはDHO(+)に関し有意の差は認められなかつた. またBw 52

(-)の高安病患者42名, 健康日本人152名の検討についても同様で, DHO(+)はそれぞれ5名(12%), 12名(8%), DHO(-)は37名と140名で, 両群の間にDHO(+)についての有意差は認められていない. 一方, これに対し, DHO抗原陽性の高安病患者30名, 健康日本人32名につきBw 52抗原陽性, 陰性で分類してみると, Bw 52(+)の高安病患者25名(83%), 健康日本人20名(63%), Bw 52(-)の高安病患者5名, 健康人12名となり, 高安病患者群と健康日本人群の間にはBw 52(+)に関し有意の差を認める結果を得た(RR 3.00, $\chi^2: 4.34$ P <0.05). さらにDHO(-)の群でもBw 52(+)は高安病患者8名(18%), 健康日本人9名(6%), Bw 52(-)は同様37名, 140名で両群の間にBw 52(+)に関し, 高安病患者に有意に高い出現頻度を確かめた(RR 3.36, $\chi^2: 4.57$ P <0.04).

考察および結論

以上の結果から高安病の発症進展に関し遺伝要因の関与が想定される. 本要因はBw 52およびDHOと有意の相関を有するが, DHOよりBw 52抗原と強い連鎖不均衡を示し, かつ優性遺伝をすることが示唆された.