疫学調査における RA 因子検出試験と HLA 抗原分析

鹿児島大学整形外科

岸 本 浩・酒 匂 崇
吉 国 長 利・中 村 宏 志
田 中 信 次・吉 留 鶴 久
山 口 正 男

HLA Antigens and Rheumatoid Factors on Epidemiology in Kagoshima

by

Hiroshi Kishimoto, Takashi Sakou, Nagatoshi Yoshikuni,
Hiroshi Nakamura, Shinji Tanaka, Turuhisha Yoshidome
and Mashao Yamaguchi

Department of Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

Serum rheumatoid factors were measured by routine methods in 2,095 serum samples. In all subjects, 4.7% and 4.2% were positive by RAHA test and RA test respectively. The percent positivity tended to increase with age by RA test, but not significant difference was noted by RAHA test. HLA antigens were determined in 15 healthy individuals, who were positive in rheumatoid factors. HLA-B51 antigen prevalence was increased in healthy seropositive individuals compared with control, but Bw52, Cw7 and DR2 antigens were decreased in them. On the other hand, the prevalence of HLA-DR4 and DRw53 antigens were higher in healthy seropositive individuals. But the prevalence was not statistically significant.

はじめに

慢性関節リウマチ（以下 RA）の疫学調査は数多く報告されているが、健康人でかつリウマトイド因子（以下 RA 因子）陽性者の HLA 抗原分析の報告は少ない。ある地域で健康 RA 因子陽性者を抽出し HLA 抗原分析を行い、RA 因子との関連を検索した。

1) RA 因子の検索

対象および方法

鹿児島県大隅地区の大根占町、根占町の住民 2095 人（男性 695 人、女性 1400 人）を対象とした。年齢は 40-93 歳、平均 60.4 歳であった。RA テストはミズホ社の RA テストキットを用い、明らかな凝集塊も認められるものを陽性とし、RAHA テストは、フジレビ社の RAHA テストキットを使用し、40 倍以上を陽性とした。

結 果

RAHA テストおよび RA テストの陽性率は男性 3.7%, 3.7%, 女性 5.1%, 4.5% で、全体では 4.7%, 4.2% であった。両テストとも女性に陽性率が高い傾向にあった。年齢別の RA 因子陽性率は RA テストでは 50 代以上で加齢に伴い上昇したが、RAHA テストでは年齢依存性は認められなかった（図 1）。

2) HLA 抗原の分析

対 象

調査地域の住民 2095 人の内 RA 因子陽性者は 119 人存在した。その内訳は、RAHA テストのみ陽性の者 30 人、RA テストのみ陽性の者 21 人、両テストとも陽性の者 68 人であった。RAHA テストのみ陽性であった群より 8 人、両テストとも陽性であった群より 7 人を選出し、直接検診を行い、健康人で RA 因子が

図1 年齢別の RA 因子陽性率

図2 RAHA テスト抗体価と HLA-DR 抗原陽性率

陽性であることを確認後、HLA 抗原分析の対象とした。

方 法

HLA ハプロタイプピングは第 9 回国際 HLA ワークショップにて標準化された抗血清を用い、Terasaki 法に準じて行った。当大学ウイルス学教室の鹿児島県正常人コントロール群を対照とし、相対危険度を求め、 χ^2 検定、Yates 補正法にて有意差検定を行った。

結 果

HLA-B51 抗原は、健康 RA 因子陽性者群で 40.0%、

対照群で 11.0%と健康 RA 因子陽性者群の頻度が高かった ($p < 0.003$)。HLA-Bw52, Cw 7, DR 2 は各々、6.7%, 6.7%, 20.0%と対照群の 30.0%, 26.0%, 45.0%に比べ有意に低かった ($p < 0.02$, $p < 0.04$, $p < 0.03$)。その他の HLA 抗原の陽性率は対照群に比べ有意差は認めなかった (表 1)。

HLA-DR 抗原で検討すると、HLA-DRw53抗原の陽性率は抗体価の上昇に伴い上昇しており、HLA-DR 4, DR 2 抗原の陽性率は抗体価 320 倍の 1 人を除けば抗体価の上昇に伴いその陽性率は上昇していた (図 2)。

RA テストと HLA-DR 抗原について検討してみると、対象者 15 人中 RA テスト陽性者は 7 人、うち RA テスト (+) 者 5 人、RA テスト (++) 者 2 人であった。RA テスト (+) 者 5 人中、HLA-DR 4, DR 2, DRw53が陽性であったものは、各々 2 人 (40%), 1 人 (20%), 5 人 (100%) 存在し、RA テスト (++) 者 2 人では、各々 2 人 (100%), 1 人 (50%), 2 人 (100%) であった。RA テストの陽性度に伴い、HLA-DR 抗原の陽性率は上昇する傾向にあった。また、RA テスト陰性者および疑陽性者は 8 人存在し、これらのうち、HLA-DR 4, DR 2, DRw53の陽性者は、各々 5 人 (62.5%), 1 人 (12.5%), 5 人 (62.5%) 存在した。一方、RA テスト陽性者 7 人のうち、HLA-DR 4, DR 2, DRw53の陽性者は、各々 4 人 (59.1%), 2 人 (28.5%), 7 人 (100%) であった。DRw53は RA 陽性者群で高い傾向にあったが、DR 4, DR 2 は陽性群、陰性群間の出現率に差はなかった。

考 察

疫学調査における RA 因子の陽性率は 3-7%といわれ、その陽性率も男女間に有意差がないとの報告が多い¹⁾。今回の結果でも RAHA テストで 4.7%, RA テストで 4.2%と従来の報告と同程度であった。また、一般的に RA 因子の出現率には年齢依存性があるといわれているが¹⁾、今回の調査では RA テストでは年齢依存性が認められたが、RAHA テストでは認められなかった。それらの相違は単にヒト γ -グロブリン IgG を利用した RA テストと、加熱変性ウサギ IgG を利用した RAHA テストの IgM-RA 因子検出上の違いによるものかは今後検討を要する。次に RA 患者においては、人種、民族に関係なく、HLA-DR 4 抗原が高頻度に出現し、また、RA 因子陽性群や抗体価の高い群で DR 4 の出現率が高いとの報告が多い²⁾。さらに

表1 HLA フェノタイプの分布

HLA 抗原	健康 RA 因子陽性者 (N=15)		対 照 (N=100)		X ²	相 対 危険率	P-VALUE
	N	%	N	%			
A 2	3	20.0	39	39.0	2.93	0.43	0.08
A 11	1	6.7	21	21.0	2.78	0.38	0.09
A 24	8	53.3	67	67.0	1.07	0.56	0.30
A 26	5	33.3	26	26.0	0.36	1.47	0.55
A 31	4	26.7	14	14.0	0.77	2.33	0.37
A w33	1	6.7	14	14.0	1.43	0.62	0.23
B 7	2	13.3	11	11.0	0.02	1.44	0.86
B 35	1	6.7	12	12.0	1.09	0.73	0.29
B 44	1	6.7	15	15.0	1.61	0.57	0.20
B w48	1	6.7	3	3.0	0.00	2.88	0.97
B 51	6	40.0	11	11.0	8.70	5.32	0.003
B w52	1	6.7	30	30.0	4.88	0.24	0.02
B w54	4	26.7	23	23.0	2.01	1.29	0.98
B w55	2	13.3	6	6.0	0.24	2.69	0.61
B w59	1	6.7	10	10.0	0.77	0.89	0.37
B w60	2	13.3	11	11.0	0.03	1.44	0.86
B w61	4	26.7	19	19.0	0.12	1.63	0.72
B w62	3	20.0	18	18.0	0.03	1.24	0.86
C w 1	7	46.7	39	39.0	0.32	1.37	0.57
C w 3	6	40.0	62	62.0	2.61	0.42	0.10
C w 4	1	6.7	2	2.0	0.03	4.07	0.85
C w 7	1	6.7	26	26.0	3.89	0.29	0.04
D R 1	2	13.3	11	11.0	0.03	1.44	0.86
D R 2	3	20.0	45	45.0	4.46	0.34	0.03
D R 4	9	60.0	44	44.0	1.34	1.86	0.24
D R 5	2	13.3	8	8.0	0.04	2.01	0.84
D R w8	3	20.0	19	19.0	0.07	1.17	0.79
D R 9	5	33.3	18	18.0	2.53	2.61	0.11

対 照：鹿児島県正常コントロール

RA 患者においては DR 4 は RA の増強因子，DR 2 は RA の防御因子といわれている³⁾。一方，笹月⁴⁾は，日本人では RA 患者は DR 4 より DRw53 との相関が強いと報告している。今回，健康 RA 因子陽性者群で HLA-DR 4，DR 2，DRw53 を検討してみたが，RA 患者でもないにもかかわらず，HLA-DR 抗原の出現率は RA 患者の出現率と同程度であり，RA の防御因子といわれている DR 2 の出現率はむしろ対照群より有意に低下していた。これらのことにより，HLA-DR 4，DR 2，DRw53 抗原は RA 因子の出現にも強くか

かわっていることが推察された。

ま と め

1. 鹿児島県大隅地区の住民 2095 人における RAHA テスト，RA テストの陽性率は，各々 4.7%，4.2% であった。

2. RA テストの陽性率は加齢に伴い上昇したが，RAHA テストでは年齢依存性は認めなかった。

3. 健康 RA 因子陽性者 15 人の HLA-B51 の陽性率は対照群に比べ有意に高く，Bw52，Cw 7，DR 2

は有意に低かった。

4. 健康 RA 因子陽性者の HLA-DR 4, DRw53 の出現率は, RAHA テストの抗体価の高いもの, RA テストの陽性度の高いもので高かった。

参 考 文 献

- 1) 七川歆次ほか：リウマトイド因子試験の疫学的研究. リウマチ, 8 : 339-348, 1968.
- 2) Walton, K., et al. : Clinical features, autoantibodies and HLADRantigens in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 12 : 223-226, 1985.
- 3) 渡部一郎ほか：慢性関節リウマチの HLA-DR 抗原の検討—DR 4, DR 2, DRw 9 との関係について—. リウマチ, 29 : 39-44, 1989.
- 4) 笹月健彦：慢性関節リウマチの遺伝, リウマチ, 25 : 409-413, 1985.

質 問 国立福岡中央病院 近藤 正一

- ①肝機能障害のある人では RA 因子が陽性に出ることがありますが, これらの人はチェックされましたか?
- ②対象集団の Seronegative RA について調査されましたか?

回 答 鹿児島大学 岸本 浩

- ①肝機能生涯のあったものは 10 人存在し, これらの人は HLA 抗原分析の対象からは除外した. 採血血清により GOT, GPT は同時にチェックした.
- ②今回は Seronegative RA については調査していません.