# リウマチ性疾患とHLA

## —特に小児のリウマチ(JRA)について—

三井　弘

①

# リウマチ性疾患とＨＬＡ

## －特に小児のリウマチ（ＪＲＡ）について－

指導教官　　柴田　洋一　教授

氏　　名　　三井　弘

［目的及び研究の背景］

1973年の強直性脊椎炎（AS）におけるHLA-B27 についてのBrewerton とSchlosstein の報告は世界的に多くの人々を驚かせた(5,31)。この発見以来、HLA と疾患について世界中で実に多くの研究が行われるようになってきた。最近ではほとんどの自己免疫疾患はこのHLA と何らかの関係を持っていることが証明され、これらの難病の発病のメカニズムの解明にこの研究が決め手となると考えられている。私も、1973年の最初の報告を受け、すぐに我が国において強直性脊椎炎の患者27名についてHLA の検討を行った(33)。この当時のHLA の抗原はまだ現在と比べると少数のものしか発見されていなかったが、この当時のA27 型（現在の B27型）はこれらの患者の中で66.7%に認められた。この頻度は欧米の90%～95%と比べるとかなり低いものであったが、それでも統計学的に非常に高い相関関係を示した。この日本と欧米との B27型の頻度の差は、一つには正常人の B27型の頻度の差にもよっているが(19)、他に考えられる原因としては免疫学的な検査の精度にも関係していたのかもしれない。ちなみに現在は我が国の強直性脊椎炎のHLA-B27 の頻度は約80～85%である（17）。

さて、このように1973年の最初の報告以来、まず強直性脊椎炎についてHLA の研究を行っていた。しかし、この研究の過程において小児の患者、すなわち若年性強直性脊椎炎（JAS)のHLA を調べるうちに、同時に小児のリウマチ（若年性関節リウマチ. Juvenile Rheumatoid Arthritis JRA.）が、このJAS と非常に臨床症状が似ていることが分かり(15,18)、この病気についても研究を行う必要を感じた。この当時、このJRA においてもHLA-B27 が高頻度（約40%）に認められるとの報告が欧米において行われた（29）。

しかし、JRA とASは明らかに異なる疾患であるので、日本人では果たしてどうかと考え、1975年から我が国のJRA 患者についてHLA を調べた(16)。この当時の患者の数は27名であったが、その中で B27型を持つものは一名も認めなかった。ASの B27型の頻度はこの当時（1977年）は74%と1974年と比べると高くなっている（15,16)。この結果について、どうして日本人のJRA の患者で欧米のような B27型が認められなかったことについて考えてみた。後述するようにJRA は臨床的に３つの病型に分けられるが（28）、この中のPauciarticular 型は小児のAS(Juvenile AS) と臨床症状が似ているため、これが欧米でのJRA の症例に含まれていた可能性が強いと考えた（15,16)。しかしながら、その後の多くの研究によりJRA においての B27型の頻度は高くないということが分かってきた（7)。私の結果とよく合致し、私の考えが正しいということが証明されたといえよう。

一方、この頃（1977年）になり慢性関節リウマチ（RA）においてHLA-Dw4 が高い頻度に認められるとの報告が行われるようになってきた(13,37）。そして、このHLA-Dw4 は血清学的にHLA-DR4 としてより明確なものとなってきた。1981年に我々のグループも日本のRAにおいてこの検討を行った（11,20)。この結果を示すとRA患者88人でHLA-DR4 が70.5%に認められた（P<0.001)。特に男性患者においては80.6%に認められた（P<0.0005）。

RAにおけるHLA の研究はこの後に加速度的に進み、特にDRについて細かい分析が行われ、現在はDNA のレベルまでその研究は至っている(6,25,26,27)。しかし、これらの研究のほとんどは成人のRAについて行われていて、若年性関節リウマチ（JRA)については比較的その研究の報告は少ない。

私は、初期より小児のリウマチ性疾患に特に興味を持っていたので今回我が国のJRA の

多くの患者においてHLA について最新の技術を使い、文献学的検討まで含めこの研究を行った。この論文の目的はまずJRA の３つの臨床のタイプとHLA がどのように関係しているかを検討し、この病型の違いとそれぞれの型による発病のメカニズムを考えるということである。そして、その他、同時に成人のRAやASを代表とする seronegative spondylarthropathy (SPA) との関連をも考察することを目的としている。

［症例と方法］

対象

今回症例として選んだのは日本人若年性関節リウマチ(JRA) の66名である。対象となる患者はすべてAmerican College of RheumatologyのJRA の診断基準を十分に満足するものに限定した(4) 。これらの66名の患者の施設の内訳は表１に示すように東京都内の多くの施設にまたがっている。大別すると、半数はJRA 専門の小児科医、残りの半数はリウマチ専門医により長期間経過を観察し診断を確定できているものである。それら患者の臨床データを表２に示す。これらの患者はその発症時の臨床症状により３つの型に分類した(28)。この分類によると66名の内訳は全身型(Systemic onset, S型) 16名、少関節型 (Pauciarticular, PA型) 15名、多関節型 (Polyarticular, PO型) 35名であった (表３) 。この頻度は一般的なJRA の３つのタイプの頻度と比べるとPA型がやや少なくPO型がその分だけ少し多いという内容である(28)。発症年齢をみてみると、３つの型で S型→PA型→PO型と年齢が高くなっていて、すべての患者の平均年齢は、 9.2歳であった。男女の性別をみてみると、全体的に男：女＝１：５であった。 S型、PA型ではやや男性が多く、反対にPO型では女性の方がやや多くなる傾向があったが、成書と比較しても有意の差とはいえなかった

（表４）(28)。リウマチ因子や抗核抗体についても調べてみたが、より顕著に差がみられたのは、リウマチ因子であった。 S型では明らかなRF＋の患者の頻度の減少がみられた。PA型やPO型でもそれぞれ減少、増加の傾向がみられた。抗核抗体については、全症例に検査が施行できなかったが、はっきりした傾向はないようであった。

JRA と HLAの関連を調べるときに、この他に重要な臨床の要因としては発症時年齢がある。これについて４歳で区切って調べる人が多いが、今回の症例では８歳で区切って分けてみた（表５）。この年齢で症例の数がほぼ２分された。これらの JRA患者66名においてサブタイプまで含めた HLAの検索を行った。対照として日本人正常人 150名の HLAについても同様に調べた。またこれらの結果を比較するためRAについて我が国や欧米での HLAの結果を参考とし、この JRAのものと比較検討した。（表７，８）

HLAタイピング

血清学的な HLAのタイピングは、P.テラサキによって確立された微量化測定法(LCT法，micro lymphocyte cytotoxitity test）と呼ばれる方法（36）によって行った（図１）。まずこの LCT法の原理について図 1-1で示す。これは調べようとするリンパ球に既知の抗HLA 抗体を反応させ、その反応の結果を細胞の生死で判断する方法である。死んだ細胞では細胞膜がこわされるため、色素が細胞内に入り込むため、その色の変化を顕微鏡にてみるわけである。さて実際の細かい手順について図 1-2で示しているが、まず採血した静脈血（ACD:Acid Citrate Dextrose 液またはCPD:Citrate Phosphate Dextrose液中にて）を遠心し赤血球を取り除き、このバフィーコートをフィコール液に重層し再び遠心し中間層にあるリンパ球と血小板を取り出す。これを生食にてまた遠心しリンパ球を洗浄する。こ

の段階でもまだ血小板が残っているため、これを除くためにトロンビンにて血小板を凝集させ、遠心にてリンパ球を分離する。このリンパ球の数を 2000 ～3000個／μlになるように調整し、図 1-1で示した LCT法を行う。この実際の手順は図 1-3で示すが、これにはテラサキトレイという特殊なトレイを用いる。図 1-3で示す反応のための小さなウェル（穴）は1つのトレイに72個つくられていて、1人の HLAを決めるために、1回で多数の HLAの抗体と反応させる事ができるようになっている。最近になり、これらの操作をより能率よく行うため、ビーズ法（図2）が開発されこれにより実際の HLAの判定が行われる事が多くなってきている(21.22)。この方法のポイントはリンパ球純度を良くし、確実にとるためである。原理としてはモノクローナル抗体を用いたビーズにて表面にT、B細胞に反応をおこさせ、それを磁石にて集める。これにより、リンパ球のT、Bの各細胞を純粋に集める事ができる。その後は図1と同じ手順で行い、 HLAの型を判定する。

今回のJRA 66名の HLAタイピングも上に述べた方法で行ったが、それに使用した抗血清はすべて、日赤血液センターにて抗体を同定しえたものを使用した（表6）。これらの抗血清はすべて日赤血液センターにて、献血者および妊婦から得られた血清を、約 500程度のパネルセルを使用し、抗体を同定し保存しているものである。

**HLAの DNAタイピング**

HLA抗原のクラスⅠ、クラスⅡについてさらに詳しくそのサブタイプを知るために、最近 DNAタイピングが行われるようになってきている（1.2.3.14.26)。まずこの方法の原理であるが、PCR-SSCP法（ polymerase chain reaction - single strand conformation polymorphism )と呼ばれる方法で、これは一本鎖の DNAの高次構造はその塩基配列に依存

している事を利用するものである。すなわち電気泳動の移動度がその塩基配列に応じて変化するため、泳動を比較する事によりタイピングができるわけである（1)。この方法を用い、HLA クラスⅠ、クラスⅡについて、今回の研究に重要と考えられた抗原についてサブタイプを決定した。

**統計処理**

Yate´s correction を加えた、$\chi^2$ 検定により統計学的検討を行った。

［結果］

日本人 JRA66名について HLAタイピングを行ったが、主な結果をまとめると以下のようになる。

**HLAクラスⅠ抗原の結果**

JRA全症例でみてみると A33と B44の抗原が１例もみられなかった（P<0.01）。また、B46も 3.2%と低かった（P<0.1)。頻度が高くなっていると考えられたものは B59と B39の２つの抗原であった(B59:P<0.01,B39:P<0.1)（表７）。この他の抗原については、統計学的に有意のものはなかった。欧米で報告（24,32)されているようなA2抗原については全体の患者としてみた場合、特別な傾向はなかった。これらの結果を JRAの onsetの臨床タイプでみてみると、B39 がPA型で有意に高いという結果が得られた(P<0.01)（表８）。後述の考察でふれるが、HLA-B39 は B27、B38 と近い関係にあることを考え、PA型での B39の頻度に B38、 B27の頻度を合わせてみてみると、実に 46.7 %であった(P<0.001)。臨床タイプの他に発症年齢の差によって HLAを検討したが、 B39の頻度が同様に高く（８歳以下の発症の JRAで21%に B39が認められた…P<0.05) この他の抗原については、はっき

りした傾向や差はないと考えられた。しかしこの発症年齢に関係したものとして、患者の所属する施設を小児科の病院、成人の病院の２つに分けて HLA の頻度を比べてみた（表９）。それぞれの病院の患者の発症時平均年齢は小児病院が約８歳、成人の病院が12歳であった。クラスⅠ抗原については B39が小児の病院で有意に高い頻度(20.0 %,P<0.05)を同様に示した。これは小児の病院では発症年齢が低いためで、８歳以下の発症の B39の頻度とほぼ一致した。この他のクラスⅠ抗原では、B59 が成人の病院の群で有意に高くみられたが、これは後述するようにクラスⅡ抗原のDR４と関連していると考えられた。

A2については小児の病院でやや高い傾向がみられ、一方、成人の病院では反対に低い傾向がみられたが、統計学的な差とはいえなかった。

HLAクラスⅡ抗原の結果

HLA-DRについては、 JRA全体でみると、DR4 が高く DR8が低い傾向がみられた（表 7-2）が、統計学的有意の差は示さなかった。DR13については JRAの１例(1.6%) にしか認められなかった(P<0.05)。この結果についてはどのように解釈すべきか難しい。

JRA の臨床タイプに分けて検討すると、表10のように DR4がPO型で高い頻度の約63%にみられた(P<0.05)。これは成人のRAの DR4の頻度（約71%）（11）に近い数字であった。他の２つの臨床タイプではPA型で DR4は約40%、S 型で50%にみられた。PA型においては DR4 の頻度は増加しておらず、むしろやや低い結果であった。 DR8については３つの臨床タイプでの差はみられたが（表11）、統計学的にはぎりぎりで、５%以下の危険率での有意にならなかった。しかし、PA型での DR8の頻度の増加、PO型での減少はかなりはっきりした傾向といえた。この両臨床タイプで比較し、統計処理すると、両タイプでの DR8の頻

度の差は有意の差といえた(P<0.05)。クラスⅠと同様にこれらの２つの抗原の頻度を発症年齢で比べてみた（表12）。DR4 については９歳以上の発症群でやや増加の傾向がみられたが、 DR8については逆に年齢の高い群ではかなり低い頻度となっていた。この DR8を発症年齢の差により相互に比較してみると、両群の頻度に統計学的差があった(P<0.05)。

これらのDR4 と 8の抗原頻度を病院別にみてみると、もっとはっきりした傾向が出た（表９）。DR4 の頻度は小児の病院では対照より少し低い頻度となり逆に成人の病院では成人のRAに近い数字となっていた。このDR4 の結果は発症年齢別にみた結果と大体一致していた。DR8 については、成人の病院で31名のJRA で２名（6.5 %）にしかなく、小児の病院での35名中13名（37.1%）に比べると非常に低い数字であった（P<0.05）。このDR8の成人の病院での低い頻度は、発症年齢でみられた結果よりも、はるかに顕著な差となっているが、この点について考察で検討した。

DNAタイピングによるサブタイプ

クラスⅠ抗原のB39 のサブタイプについては、11名すべての血清において検討を行った（表13）。ほとんどのサブタイプは、 B* 3901であり、２症例が B* 3902であった。対照として、日本人強直性脊椎炎（AS）49名で比較した(30)。これらのAS患者の中から HLA-B 27型をもたずに、B39 をもつ２名でそのサブタイプを調べた。 B* 3901が１例、残りの１例は B* 3902であった。JRA 、ASのどちらにおいても他のサブタイプ（ B* 3903、 B* 3904）はみられなかった。

クラスⅡのDR4 については、そのサブタイプは DR4.1のほとんど(96.9%) がDRB1* 0405であり、欧米で多くみられるDRB1* 0401は１例にみられたにすぎなかった（表14）。

DR4.2については、このタイプそのものの頻度が低いので少数でのサブタイプの結果となっているが、3例中、DRB1* 0403が2例、DRB1* 0406が1例であった。結論的にいうと今回のJRA のDR4 抗原のサブタイプは、ほとんどが多くのアジア諸国の報告に一致していて、DRB1* 0405であった（34）。DR8 については表15に示すように、 S型ではDR8.2 が増加している傾向(P<0.1) があり、一方、PA型ではDR8.1 が増加していた。このDR8.1 のサブタイプはすべて、DRB1* 0803で、DR8.2 はすべてDRB1* 0802であった。次にこのクラスⅡのDR8.1 についてクラスⅠとのハプロタイプを調べてみたが、その結果は表16に示す。一般に多くの日本人にみられるB46-DRB1* 0803はJRA では1例も認められなかった(P<0.1) 。一方、B39-DRB1* 0803はJRA 患者で6%にみられ、高い傾向を示した(P<0.1) 。この結果にHLA-B27 とB38 を考慮すると、B39-DRB1* 0803はB27-DRB1* 0803、B38-DRB1* 0803を含めると、実にJRA 66名中6名(9.1%)がこのハプロタイプをもっていた。なお、このサブタイプの対照としては、 100名の日赤血液センターの職員の御協力により、コントロールのデータを得た。

［考察］

JRA 66名でHLA の検索を行ったが、これらの多くの結果より、いくつかの興味あるものが示された。主なものについて考察を加えた。まずHLA-B39 がJRA 全体で高い頻度にみられ、その中でも特に発症年齢の若い患者（小児の病院まで含めた）にその傾向がみられた。しかしPA型 JRAの発症年齢はむしろ平均9.3 歳とやや高いので、発症年齢だけでは説明ができない。発症年齢だけ考えると S型がもっとも若いし、発症年齢の高いPO型でもB39 がやや高いという結果が得られているので、JRA としてみた場合、全体的にB39 が多く認め

られると考えて良いだろう。この中で、特にPA型で33.3%の高い頻度(P<0.01)にみられた事は、この抗原がJRA 、特にその中でもPA型と深い関係を持つことを示唆している。この理由を考えるには、この抗原、B39 について考える必要があろう。

HLAB39はかつてはHLA-Bw16とされていた。現在はこのBw16は B38とB39 とに分かれているが、この両者は多くの共通点を持つ抗原である。さてこのBw16は昔から seronegative spondylarthropathy (SPA) と関係していることが報告されている (9)。一方 JRAの中でも、pauciarticular onset (PA型) のものは、臨床的に多くの点でSPA と類似していることが報告されている (28) 。もっと詳しくこれらのHLA との関連の報告について述べる。アメリカの白人のAS患者 ( AS は代表的 SPAの１つである) で、普通は白人のAS患者ではHLA-B27 の頻度は95%位であるが (5.31) 、非常にまれなB27 抗原を有しない患者でB27のかわりにBw16(B38,B39) が高い頻度にみられた。一方、アメリカの黒人では同じ疾患でB27 抗原を有しないものに、Bw16の代わりにB7が高い頻度にみられた (8)。最近、我々も、日本人のAS患者で、B27 を持たないグループの中で高率(37.5%) にB39 抗原を認めている。また小林らは、日本人のreactive arthritisの患者にHLA-B39 を同様に高い頻度 (44%) に認めてこれを報告している (10) 。このreactive arthritisもASを代表とする、SPA の１つであるが、このような多くの事実から、SPA において HLA-B39はHLA-B27 と同じような役割をもっていることを示しているのではないかと考えられる。またSPA の１つであるpsoriatic arthritis (乾癬性関節炎) でもHLA-B39 の高い頻度がイタリアで報告されている (38) 。しかしJRA とHLA-B39 との関連の報告は非常に少なく、英国での報告のみのようである (29) 。この報告では、やはりJRA の発症年齢の若いPA型の患者でHLA-B39 が

高頻度に認められたとの報告している。これは今回の著者の研究の結果と一致するものである。まとめると、SPA では、HLA-B27 をはじめその他にHLA のクラスⅠ抗原としてBw16 (B38,B39) 、B7の各抗原がこれらのSPA 何らかの深い関連をもっている事がわかる。先に述べたように、JRA のPA型のものにB39 が非常に多くみられたが、これはこの疾患が臨床的のみならず、HLA からみてもSPA に類似していて、その仲間と考えて良い事を示しているといえよう。すなわち、JRA のPA型のものは、その発病のメカニズムがSPA と同一かあるいは類似のものである可能性が強いと推論された。これをさらに深く追求するために、HLA-B39 とB27 、B7について、詳しい分析検討を行った（表17）。この表はHLA のクラスⅠ抗原のいわゆるB pocketのアミノ酸の配置を示したものであるが、これでみるとB39 、B27 の２つを比較してみると45の位置と67の位置に共通のアミノ酸を有している。一方日本人のJRA やASではほとんどみられないHLA-B7も同様にB27 やB39 と共通のアミノ酸配列を示している。すなわち今回JRA で高い頻度を示したHLA-B39 で多くみられたサブタイプ(81.8%) である B* 3901とHLA-B27 は45番目と67番のアミノ酸を共通に持つ事がわかる。一方、残りのB39 のサブタイプである B* 3902(18.2%) は67番のアミノ酸をCysteineの変わりにSerineをもつが、この２つのアミノ酸は共通のside chainをもつ。そして最近の研究によると、 B* 3901と B* 3902は、B27 のサブタイプである B* 2705とP2において共通のイオン結合性を示す事がわかっている（35）。以上の多くの事柄により、HLA-B39 が、JRA の特にPA onsetのものにおいて、SPA のASでのB27 と同じ役割を果たしている事が推論された。

次に今回の結果で注目されたクラスⅠ抗原であるHLA-B59 について検討する。

これは66名のJRA で15.2%(P<0.01)と高い頻度にみられたが、特にPO型で20.0%(P<0.01)と高い数字を示している（表 8-1）。これは成人の病院においても同じような数字を示している（表9）ので、発症年齢も含めたonset の臨床タイプによっていると考えられた。このB59 をさらに詳しく分析するために、クラスⅡとの関連を調べてみたが（表18）、これによると、90%がB59-DR4.1 のハプロタイプであった。これは後述するようにクラスⅡのDR4 との関連による影響が強いと考えられたが、この事についてはDR4 の部分で検討する。他のクラスⅠ抗原でA33 、B44 、B46 が今回の検査で非常に低い頻度にみられたが、この意味については不明であった。特にB46 は、日本人ではDR8 とハプロタイプをもつ事が多いので、JRA でも高い頻度に出る事が予想されたが、表16に示すように、このハプロタイプはJRA では1例も認められなかった。逆に先に述べたHLA-B39 とDR8 （正確にはDR 8.1 …サブタイプでいうとすべてDRB1* 0803であった）とのハプロタイプが高率にみられた。興味深い事にB39 と類似の化学的特性をもつB27 、B38 もまったく同じ傾向を示した。B39 はB27 、B38 まで含めるとDR8.1 と実に10%にハプロタイプを持っていた。まとめると、日本人のJRA でのHLA-B39 はB38 、B27 と共にDR8.1 とのハプロタイプを高い頻度に示し、逆にB59 はDR4.1 と高い頻度にハプロタイプを持つ事がわかった。このDRの8.1 については共同研究者である沼賀らが、日本人のAS患者の虹彩炎をもつ群で非常に高い頻度でB27-DR8.1 のハプロタイプを認めている(23)。今回のJRA の調査（表2-1,2）においては残念ながら虹彩炎についての正確な検査が施行できなかったので、虹彩炎との関連については述べられない。しかし虹彩炎をもつASは、臨床的に若年発症でしかも関節症状をもつものが多く、臨床的にもJRA とよく似ている事(12,15) を考えるとJRA とSPA の関連を

この面でも強く示唆しているといえよう。

さて次にクラスⅡ抗原について検討してみる。DR4、特にその中でDR4.1 がPO型で上昇していたが、先に述べたようにクラスⅠのB59 との関連が強くみられた。このPO型は臨床的にも成人のRAとよく似ていて、成人のRAにそのまま移行する事も多いとされている（28）ので、DR4 の高頻度の説明も成人のRAと同様の考え方でされると考えられる。興味深い事は他のonset のタイプである、PA型ではこのDR4 はまったく上昇していなかったが、S型ではやや上昇している傾向も少しありそうであった。しかし、これを病院別に成人の病院（成人の患者）、小児の病院（小児の患者）で比べてみると、成人の病院でのDR4(DR4.1)の数字はPO型の数字とほぼ同じであるが、小児の病院での頻度がむしろ低くなっている（表９）。一方これと対照的にDR8 をみてみると、臨床タイプでみるとDR4 と逆の結果となっている（表15）。これを病院別にみるとさらにはっきりした傾向がみられる（表９）。さらに、DR4 について発症年齢だけを考えるとその頻度の差は余りない（表12）が、現在の患者の分布でみると、小児の患者においてはDR4 はむしろ正常より低い傾向を示している。逆に成人の患者群では成人のRAにほぼ近い頻度になっている。一方DR8 はこれとまったく反対の結果を表し、特に成人の患者群でのその非常に低い頻度は注目に値する。

DR4,DR8以外のB39,B59,A2については、B39 で JRA全体でやや高い頻度にみられ、特にPA発症のもので非常に高い頻度にみられたが、これはこのPA型 JRAが他の２つのタイプと異なった発症あるいは疾患単位である事をうかがわせた。B59 はDR4 と関係して成人の患者で高い頻度を示し、反対にA2は小児の疾患ではやや高い傾向を示し、成人の患者では低い傾向を示した。これらの事から以下の推論が考えられた。それはDR4 ( 特にDR4.1)をもつ

JRA は成人のRAに移行してゆく可能性が高く、反対にDR8(特にDR8.1)は、JRA が成人のRAへ移行してゆく事を阻止しているか、他のSPA に移行させてゆかせている可能性があるという事であり、A2もDR8 と同様にJRA の成人のRAへの移行に阻止的に働いているだろう。B59 はDR4 と同様、逆に成人のRAへの進行を促進している可能性があるという考え方が成り立つと思われた。最後に、B39 については成人へのRAへ阻止的に働いているよりはむしろ、これがB27 と同じようにJRA のあるグループのもの（PA型）の発症に深くかかわっているのではないかと考えられた。

JRAはRAの若年発症のものである事は確かだが、これにはRAと同じ病因の疾患だけが含まれているとは考えにくい。その中でもPA onsetのものはRAよりもSPA の疾患により近いものではないかと考えられた。

［まとめ］

JRAと HLAの関連について、日本人66名において調べたが、その内容をまとめると以下のごとくとなる。

① HLAのクラスⅠ抗原の結果から、 JRAのPA型のもので、HLA-B39 が高い頻度に認められた。この事はこのタイプの JRAがその発症メカニズムにおいて、いわゆる Seronegative spondylarthropathy(SPA) により近い事を示唆していると考えられた。

② HLAのクラスⅡ抗原の DR4は、PO型の JRAや、成人のRAへ移行したグループで高い頻度にみられた。一方、 DR8はこれとまったく逆の結果であった。この事により、 DR4と DR8が JRAでお互いに、逆の働きをしていて、前者は成人のRAへの進展に促進的で、後者は反対に、抑制的に働いていると考えられた。

③ DNAタイピングによる HLA-B39、DR4 、DR8 の各サブタイプについては、病気との直接の関連よりも、むしろ民族的な差を反映しているのみと考えられた。

表１　　ＪＲＡ患者の病院の内訳

| |
|---|
| 杏林大学小児科、順天堂大学小児科、都立府中病院リウマチ科、松多医院<br>昭和大学整形外科、東京大学整形外科、三井記念病院 |

表に示す最初の２つの病院は、小児科であとのすべての病院は成人の病院である。この２つで発症年齢の明かな差があるが前者では平均約８歳、後者は約12歳である。

表　2-1　　ＪＲＡ患者の臨床データ

| 患者イニシャル | 年令 | 性 | 発症年令 | 病型 | 虹彩炎 | ＲＦ | ＡＮＡ | 家族歴その他 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ＵＩ | 7 | M | 2 | S | − | − | − | − |
| ＴＥ | 11 | F | 1 | S | − | − | − | − |
| ＮＹ | 11 | F | 8.5 | ＰＡ | − | − | − | − |
| ＦＳ | 8 | F | 7.7 | ＰＡ | − | − | − | − |
| ＳＳ | 13 | F | 13.8 | ＰＡ | − | − | − | − |
| ＯＨ | 15 | M | 1.4 | S | ＋ | − | − | − |
| ＴＭ | 13 | F | 3 | S | − | − | − | − |
| ＳＫ | 14 | F | 14.4 | S | − | − | − | − |
| ＴＫ | 18 | F | 15.2 | S | − | − | − | − |
| ＫＡ | 14 | F | 3.1 | S | − | − | − | − |
| ＩＴ | 8 | M | 5.7 | ＰＡ | − | − | − | − |
| ＮＴ | 21 | F | 11 | ＰＯ | − | 2＋ | 未検 | − |
| ＴＫ | 26 | F | 11 | ＰＯ | − | 2＋ | 未検 | 母ＲＡ |
| ＯＴ | 28 | M | 9 | ＰＯ | − | − | 未検 | − |
| ＡＳ | 70 | F | 15 | ＰＯ | − | 2＋ | 未検 | − |
| ＣＭ | 19 | F | 13 | ＰＡ | − | − | 未検 | − |
| ＩＫ | 42 | F | 5 | ＰＯ | − | ＋ | ＋ | 母のいとこ ＲＡ |
| ＳＣ | 32 | F | 15 | ＰＯ | − | 2＋ | ＋ | SS-A＋、MRA |
| ＨＴ | 38 | F | 14 | ＰＯ | − | 2＋ | 未検 | 妹ＲＡ |
| ＡＴ | 76 | F | 15 | ＰＯ | − | − | ＋ | − |
| ＳＭ | 17 | F | 14 | ＰＯ | − | ＋ | − | − |
| ＴＮ | 18 | F | 9 | ＰＡ | − | − | − | − |
| ＴＭ | 23 | M | 14 | ＰＯ | − | ＋ | − | − |
| ＮＭ | 33 | F | 8 | ＰＯ | − | − | − | IgGRF0.2(−) |
| ＴＭ | 64 | F | 15 | ＰＯ | − | 2＋ | ＋ | IgGRF1.3(−) |
| ＳＮ | 20 | F | 8 | S | − | − | 未検 | − |
| ＳＹ | 39 | F | 16 | ＰＯ | − | ＋ | ＋ | IgGRF1.7(−) |
| ＭＣ | 22 | F | 10 | ＰＡ | − | − | ＋ | IgGRF0.6(−) |
| ＹＫ | 24 | F | 8 | ＰＯ | − | 2＋ | ＋ | IgGRF0.6(−) |
| ＮＭ | 47 | F | 16 | ＰＯ | − | 2＋ | ± | IgGRF1.6(−) |
| ＨＭ | 41 | F | 16 | ＰＯ | − | 2＋ | − | IgGRF0.7(−) |
| ＹＵ | 38 | F | 14 | ＰＯ | − | 2＋ | ＋ | IgGRF5.0(+) |
| ＴＭ | 25 | F | 8 | ＰＯ | − | − | ＋ | − |
| ＦＳ | 6 | M | 6.1 | ＰＯ | − | − | − | − |
| ＩＹ | 14 | F | 4.7 | S | − | − | − | −，心外膜炎 |

表　2-2　　ＪＲＡ患者の臨床データ

| 患者イニシャル | 年令 | 性 | 発症年令 | 病型 | 虹彩炎 | ＲＦ | ＡＮＡ | 家族歴その他 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ＩＴ | 16 | M | 10.1 | ＰＯ | － | － | ＋ | －，斑状強皮症 |
| ＡＨ | 6 | F | 2.9 | S | ＋ | － | － | － |
| ＩＳ | 10 | F | 4.3 | ＰＯ | － | － | － | － |
| ＫＭ | 12 | F | 6.7 | S | － | － | － | 父方祖父RA，父RA |
| ＷＥ | 15 | F | 12.1 | ＰＯ | － | ＋ | － | － |
| ＳＹ | 10 | F | 7.4 | ＰＡ | － | ＋ | ＋ | － |
| ＨＲ | 10 | F | 10.0 | ＰＯ | － | ＋ | ＋ | － |
| ＴＫ | 16 | F | 13.1 | ＰＡ | － | ＋ | － | 母の祖母ＲＡ |
| ＩＮ | 14 | M | 13.6 | ＰＡ | － | － | － | － |
| ＯＳ | 11 | F | 8.6 | ＰＯ | － | － | ＋ | － |
| ＹＡ | 19 | F | 3.4 | ＰＯ | － | ＋ | － | － |
| ＵＳ | 7 | F | 3.3 | S | － | － | ＋ | － |
| ＹＹ | 12 | M | 10.4 | ＰＡ | － | － | － | － |
| ＩＡ | 6 | F | 4.8 | ＰＡ | － | － | － | － |
| ＹＥ | 12 | M | 8.0 | S | － | － | － | － |
| ＨＭ | 25 | F | 8.7 | ＰＯ | － | ＋ | － | － |
| ＭＥ | 14 | F | 4.7 | ＰＯ | － | ＋ | － | 父方母の姉　ＲＡ |
| ＴＫ | 7 | F | 7 | S | － | － | ＋ | － |
| ＳＹ | 12 | F | 4 | S | － | － | ＋ | － |
| ＫＭ | 8 | F | 6 | S | － | － | － | － |
| ＴＭ | 3 | F | 1 | ＰＡ | － | － | － | － |
| ＫＡ | 13 | M | 2 | ＰＯ | － | － | － | － |
| ＯＨ | 28 | F | 12 | ＰＡ | － | ＋ | － | － |
| ＷＫ | 35 | F | 16 | ＰＯ | － | ＋ | － | － |
| ＡＹ | 38 | F | 14 | ＰＯ | － | ＋ | － | － |
| ＭＹ | 28 | F | 14 | ＰＯ | － | － | － | － |
| ＭＨ | 30 | F | 12 | ＰＡ | － | － | － | － |
| ＹＲ | 24 | F | 6 | ＰＯ | － | ＋ | － | － |
| ＩＲ | 38 | F | 14 | ＰＯ | － | ＋ | － | － |
| ＭＳ | 45 | F | 14 | ＰＯ | － | ＋ | － | － |
| ＮＫ | 50 | F | 12 | ＰＯ | － | ＋ | ＋ | － |

表３　日本人ＪＲＡ（66名）の内訳

ＪＲＡ患者の臨床タイプ　(Onset typeによる分類)

| 臨床タイプ | 患者数 | 頻度（%） | 発症年齢(Yrs) |
|---|---|---|---|
| Systemic（Ｓ型） | 16名 | 24.3 | 5.2 |
| Pauciarticular（PA型） | 15 | 22.7 | 9.3 |
| Polyarticular　(PO型) | 35 | 53.0 | 11.0 |
| Total | 66 | 100.0 | 9.2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 患者66名の性別 | 男性 | 11名 | 16.7 % |
| | 女性 | 55 | 83.3 |

表４　性別、リウマチ因子の有無

ＲＦ：リウマチ因子
ＡＮＡ：抗核抗体

| ＪＲＡタイプ | Ｍ | Ｆ | ＲＦ＋ | ＡＮＡ＋ |
|---|---|---|---|---|
| Ｓ（16名） | 3(19%) | 13(71%) | 1(6%) | 3(19%) |
| PA（15名） | 3(20%) | 12(80%) | 3(20%) | 2(13%) |
| PO（35名） | 5(14%) | 30(86%) | 23(66%) | 11(31%) |
| 合計（66名） | 11(17%) | 55(83%) | 27(41%) | 16(24%)* |

*PO型４症例にＡＮＡの検索を行えず、従ってこの%は少し高くなる可能性を残している。

表5　発症年齢によるＪＲＡの臨床タイプ

| 臨床タイプ | 8歳以下 | 9歳以上 |
|---|---|---|
| S型（16） | 14(88%)* | 2(13%)* |
| PA型（15） | 5(33%) | 10(67%) |
| PO型（35） | 9(26%) | 26(74%) |
| 合計（66） | 28(42%) | 38(58%) |

(*P<0.01)

表6-1　ＨＬＡタイピングに用いた抗血清（クラスⅠ）

クラスⅠタイピング抗血清分注表

| No | 位置 | 血清名 | 特異性 |
|---|---|---|---|
| 1 | 1A | NHS | N.C |
| 2 | 1B | 182654 | A1　A36 |
| 3 | 1C | 014569 | A2 |
| 4 | 1D | 014490 | A2　A68 A69 |
| 5 | 1E | 700311 | A3 |
| 6 | 1F | 014368 | A3 |
| 7 | 2F | 444357 | A24　A23　A1　A36 |
| 8 | 2E | 170415 | A24　A2403 |
| 9 | 2D | 1951388 | A24　A23　A2403 |
| 10 | 2C | 014526 | A26　A34 |
| 11 | 2B | 012613 | A26　A25 |
| 12 | 2A | 010185 | A26　A25　A34 |
| 13 | 3A | 012608 | A11.1 A11.2 |
| 14 | 3B | 013583 | A11.1 A11.2 |
| 15 | 3C | 014544 | A11.2 |
| 16 | 3D | 201600 | A31 A30 |
| 17 | 3E | 530329 | A31 A33 |
| 18 | 3F | 641428 | A33 A68 |
| 19 | 4F | 18K921 | B58 B57 |
| 20 | 4E | B11373 | B37 |
| 21 | 4D | 202203 | B35 B53 B5102 |
| 22 | 4C | 014367 | B35 B51 B53 B5102 |
| 23 | 4B | 183953 | B35 B53 B5102 B51 |
| 24 | 4A | 014560 | B51 |
| 25 | 5A | 014606 | B51 B5102 |
| 26 | 5B | 014482 | B51 B52 B59 B5102 B5103 |
| 27 | 5C | 014452 | B51 B52 B35 B5102 B53 B18 B21 |
| 28 | 5D | 212560 | B52 |
| 29 | 5E | 18K899 | B75 |
| 30 | 5F | 160022 | B62 |
| 31 | 6F | 641187 | B62 B75 B57 B63 B76 B77 |
| 32 | 6E | 600549 | B62 B70 B75 B57 B63 B35 B53 B5102 B46 |
| 33 | 6D | 450492 | B62 B35 B70 B75 B50 B7801 B63 |
| 34 | 6C | 206985 | B70 |
| 35 | 6B | 020180 | B46 |
| 36 | 6A | 640529 | B46 |
| 37 | 7A | 014454 | B44 |
| 38 | 7B | 013414 | B44 B45 |
| 39 | 7C | 110329 | B7 |
| 40 | 7D | 014381 | B7 B27 |
| 41 | 7E | 207110 | B59 |
| 42 | 7F | 014526 | B54 |
| 43 | 8F | 18K800 | B54 |
| 44 | 8E | 011843 | B54 B55.1 |
| 45 | 8D | 014502 | B54 B55.1 B55.2 B42 |
| 46 | 8C | 014540 | B54 B55.1 B56 |
| 47 | 8B | 20P1058 | B55.1 B55.2 B42 |
| 48 | 8A | 204612 | B56 B22N |
| 49 | 9A | 1950122 | B39 |
| 50 | 9B | 194318 | B39 B38 |
| 51 | 9C | 700056 | B67 |
| 52 | 9D | 18F1001 | B48 |
| 53 | 9E | 180806 | B60 |
| 54 | 9F | 014420 | B60 B48 B7 |
| 55 | 10F | 014446 | B60 B61 B48 B7 |
| 56 | 10E | 014478 | B60 B61 B48 B7 B41 B42 B4005 |
| 57 | 10D | 010175 | B60 B61 B13 |
| 58 | 10C | AY0494 | B13 |
| 59 | 10B | 011587 | Bw4 |
| 60 | 10A | 37NOS1 | Bw4 A24 A23 A32 A2403 |
| 61 | 11A | 014399 | Bw6 |
| 62 | 11B | 450173 | Bw6 |
| 63 | 11C | 014387 | Cw1 |
| 64 | 11D | 1950759 | Cw1 |
| 65 | 11E | 240687 | Cw9 Cw10 B46 |
| 66 | 11F | 1924419 | Cw9 Cw10 |
| 67 | 12F | 011688 | Cw9 |
| 68 | 12E | 161289 | Cw9 |
| 69 | 12D | 120863 | Cw4 |
| 70 | 12C | B10993 | Cw4 Cw6 |
| 71 | 12B | 014673 | Cw7 |
| 72 | 12A | 18K860 | Cw7 |

表6-2　ＨＬＡタイピングに用いた抗血清（クラスII）

クラスIIタイピング抗血清分注表

| No | 位置 | 血清名 | 特異性 |
|---|---|---|---|
| 1 | 1A | NHS | N.C |
| 2 | 1B | ABS | B.C |
| 3 | 1C | ALS | P.C |
| 4 | 1D | 014471 | DR1 |
| 5 | 1E | 203085 | DR1 |
| 6 | 1F | 206357 | DR1 |
| 7 | 2F | 014468 | DR1　DR4.1　DR9　DR10 DRHR5 |
| 8 | 2E | 014469 | DR15 |
| 9 | 2D | 230536 | DR15 |
| 10 | 2C | 183332 | DR15　DR16 |
| 11 | 2B | 013559 | DR15　DR16 |
| 12 | 2A | 600827 | DR15　DR16 |
| 13 | 3A | Bi1392 | DR3 |
| 14 | 3B | 011102 | DR4.1 |
| 15 | 3C | 192284 3 | DR4.1 |
| 16 | 3D | 011525 | DR4.1 DR4.2 |
| 17 | 3E | 120718 | DR4.1 DR4.2 |
| 18 | 3F | 600730 | DR4.1 DR4.2 |
| 19 | 4F | 203162 | DR4.2 |
| 20 | 4E | 012353 | DR11 |
| 21 | 4D | 02SOX14 | DR11 |
| 22 | 4C | 02SOX14 | DR11 |
| 23 | 4B | 013746 | DR12 |
| 24 | 4A | HU39 | DR12 DR8.1　DR8.2 |
| 25 | 5A | 204709 | DR13 |
| 26 | 5B | 205179 | DR13 |
| 27 | 5C | 205258 | DR14 |
| 28 | 5D | 181937 | DI403 |
| 29 | 5E | 014525 | DR7 |
| 30 | 5F | 205717 | DR7 |
| 31 | 6F | 204661 | DR8.1 |
| 32 | 6E | 18K961 | DR8.1 DR8.2 |
| 33 | 6D | 1922333 | DR8.1 DR8.2 |
| 34 | 6C | GA0606 | DR8.1 DR8.2　DR11 |
| 35 | 6B | 230799 | DR8.2 DR1403 |
| 36 | 6A | 014521 | DR8.2 |
| 37 | 7A | 204558 | DR9 |
| 38 | 7B | 206355 | DR9 |
| 39 | 7C | 600585 | DR9　DR7 |
| 40 | 7D | 013760 | DR10 |
| 41 | 7E | 312711 | DR10 |
| 42 | 7F | TH08616 | DR11 DR12 DR13 DR8.1 DR8.2　DR1403 |
| 43 | 8F | 214373 | DR11 DR12 DR13 DR8.1 DR8.2　DR1403 |
| 44 | 8E | 20P827 | DR11 DR12 DR13 DR8.1 DR8.2　DR1403 DR3 |
| 45 | 8D | 014473 | DR11 DR13 DR14 DR8.1 DR8.2　DRHR5 DR3 |
| 46 | 8C | 014475 | DR3　DR11 DR13 DR14　DRHR5　DI403 |
| 47 | 8B | 013483 | DR52 |
| 48 | 8A | 182128 | DR52 DR8 |
| 49 | 9A | 1921484 | DR52 DR8 |
| 50 | 9B | 18K793 | DR53 |
| 51 | 9C | 202997 | DR53 |
| 52 | 9D | 181919 | DR4.1 DR4.2 DR7　DR9　DR10 |
| 53 | 9E | 202026 | DR4.1 DR4.2 DR7　DR9　DR10 |
| 54 | 9F | 20P622 | DR4.1 DR4.2 DR7　DR9　DR10　DR14 DR1403 |
| 55 | 10F | 014572 | DQ1 |
| 56 | 10E | 205473 | DQ1 |
| 57 | 10D | 206028 | DQ1 |
| 58 | 10C | 206698 | DQ1 |
| 59 | 10B | 02SOX5 | DQ1　DQ4 |
| 60 | 10A | 02SOX10 | DQ2 |
| 61 | 11A | 600592 | DQ2 |
| 62 | 11B | 1924432 | DQ3　DR3 |
| 63 | 11C | 205540 | DQ3　DQ7 |
| 64 | 11D | 18K779 | DQ3　DQ7 |
| 65 | 11E | OOT1 | DQ3　DQ7 |
| 66 | 11F | 181820 | DQ7 |
| 67 | 12F | HU23 | DQ7 |
| 68 | 12E | OOT3 | DQ7 |
| 69 | 12D | TA10 | DQ7 |
| 70 | 12C | 207059 | DQ4 |
| 71 | 12B | HU46 | DQ4 |
| 72 | 12A | TK2 | DQ4 |

表 7-1　ＪＲＡ患者（66名）のＨＬＡ Class Ⅰの抗原頻度

| 抗原 | | 抗原数 | 抗原頻度 | 対照頻度(N=150) |
|---|---|---|---|---|
| A2 | | 33 | 50.0 (%) | 48.0 (%) |
| A9 | A24 | 47 | 71.2 | 76.0 |
| A10 | A26 | 17 | 25.8 | 24.0 |
| A11 | A11.1 | 12 | 18.2 | 20.0 |
| A19 | A31 | 10 | 15.2 | 14.0 |
| | A33 | 0 | 0.0** | 14.0 |
| B5 | B51 | 9 | 13.6 | 14.0 |
| | B5102 | 1 | 1.6 | 0.0 |
| | B52 | 18 | 27.2 | 22.0 |
| B7 | | 9 | 13.6 | 14.0 |
| B12 | B44 | 0 | 0.0** | 14.0 |
| B13 | | 1 | 1.6 | 4.0 |
| B15 | B62 | 12 | 18.2 | 16.0 |
| | B75 | 2 | 3.2 | 2.0 |
| B16 | B38 | 1 | 1.6 | 0.0 |
| | B39 | 11 | 16.6* | 8.0 |
| B22 | B54 | 9 | 13.6 | 14.0 |
| | B55.1 | 2 | 3.2 | 6.0 |
| | B56 | 2 | 3.2 | 2.0 |
| | B22N | 1 | 1.6 | 0.0 |
| B27 | | 1 | 1.6 | 0.0 |
| B35 | | 7 | 10.6 | 14.0 |
| B40 | B60 | 3 | 4.6 | 10.0 |
| | B61 | 18 | 27.2 | 24.0 |
| B46 | | 2 | 3.2* | 10.0 |
| B48 | | 3 | 4.6 | 6.0 |
| B59 | | 10 | 15.2** | 4.0 |
| B67 | | 2 | 3.2 | 4.0 |
| B70 | | 4 | 6.0 | 2.0 |

(* $P<0.1$ , ** $P<0.01$ )

表 7-2　ＪＲＡ患者（66名）のＨＬＡ ClassⅡの抗原頻度

| 抗原 | | 抗原数 | 抗原頻度 | 対照頻度(N=150) |
|---|---|---|---|---|
| DR1 | | 9 | 13.6 (%) | 12.0 (%) |
| DR2 | DR15 | 26 | 39.4 | 34.0 |
| | DR16 | 1 | 1.6 | 0.0 |
| DR3 | | 0 | 0.0 | 0.0 |
| R4 | DR4.1 | 32 | 48.4 | 32.0 |
| | DR4.2 | 3 | 4.6 | 14.0 |
| DR5 | DR11 | 4 | 6.0 | 4.0 |
| | DR12 | 5 | 7.6 | 12.0 |
| DR6 | DR13 | 1 | 1.6* | 12.0 |
| | DR14 | 9 | 13.6 | 10.0 |
| | DR1403 | 1 | 1.6 | 0.0 |
| | DR6 | 1 | 1.6 | 0.0 |
| DR7 | | 0 | 0.0 | 0.0 |
| DR8 | DR8.1 | 9 | 13.6 | 16.0 |
| | DR8.2 | 6 | 9.0 | 6.0 |
| DR9 | | 15 | 22.8 | 30.0 |
| DR10 | | 0 | 0.0 | 0.0 |

(* $P<0.05$)

表 8-1　ＪＲＡ患者の臨床タイプ別の抗原頻度（%）　クラスⅠ

| 抗原 | | | ＪＲＡ患者（66名） | | | 対照頻度 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | S（16名） | PA（15名） | PO（35名） | (N=150) |
| HLA-A | A2 | | 43.8 | 53.3 | 51.4 | 48.0 |
| | A9 | A24 | 68.8 | 53.3 | 80.0 | 76.0 |
| | A10 | A26 | 12.5 | 40.0 | 25.7 | 24.0 |
| | A11 | A11.1 | 12.5 | 26.7 | 17.1 | 20.0 |
| | | A31 | 37.5 | 13.3 | 5.7 | 14.0 |
| | | A33 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 14.0 |
| HLA-B | B5 | B51 | 18.8 | 6.7 | 14.3 | 14.0 |
| | | B5102 | 6.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | B52 | 18.8 | 26.7 | 31.4 | 22.0 |
| | B7 | | 12.5 | 0.0 | 20.0 | 14.0 |
| | B12 | B44 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 14.0 |
| | B13 | | 0.0 | 6.7 | 0.0 | 4.0 |
| | B15 | B62 | 25.0 | 20.0 | 14.3 | 16.0 |
| | | B75 | 12.5 | 0.0 | 0.0 | 2.0 |
| | B16 | B38 | 0.0 | 6.7 | 0.0 | 0.0 |
| | | B39 | 12.5 | 33.3* | 11.4 | 8.0 |
| | B22 | B54 | 18.8 | 20.0 | 8.6 | 14.0 |
| | | B55.1 | 12.5 | 0.0 | 0.0 | 6.0 |
| | | B56 | 0.0 | 6.7 | 2.9 | 2.0 |
| | | B22N | 6.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | B27 | | 0.0 | 6.7 | 0.0 | 0.0 |
| | B35 | | 12.5 | 0.0 | 14.3 | 14.0 |
| | B40 | B60 | 0.0 | 6.7 | 5.7 | 10.0 |
| | | B61 | 12.5 | 33.3 | 31.4 | 24.0 |
| | B46 | | 6.3 | 0.0 | 2.9 | 10.0 |
| | B48 | | 6.3 | 0.0 | 5.7 | 6.0 |
| | B59 | | 6.3 | 13.3 | 20.0 | 4.0 |
| | B67 | | 12.5 | 0.0 | 0.0 | 4.0 |
| | B70 | | 0.0 | 0.0 | 11.4 | 2.0 |

(* $P < 0.01$)

表 8-2　ＪＲＡ患者の臨床タイプ別の抗原頻度（%）　クラスII

| 抗原 | | | ＪＲＡ患者（66名） | | | 対照頻度 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | S（16名） | PA（15名） | PO（35名） | (N=150) |
| HLA-DR | DR1 | | 12.5 | 6.7 | 17.1 | 12.0 |
| | DR2 | DR15 | 50.0 | 33.3 | 34.3 | 34.0 |
| | | DR16 | 6.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | DR3 | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | DR4 | DR4.1 | 43.8 | 33.3 | 57.1 | 32.0 |
| | | DR4.2 | 6.3 | 6.7 | 2.9 | 14.0 |
| | DR5 | DR11 | 6.3 | 6.7 | 2.9 | 4.0 |
| | | DR12 | 6.3 | 13.3 | 5.7 | 12.0 |
| | DR6 | DR13 | 6.3 | 0.0 | 2.9 | 12.0 |
| | | DR14 | 18.8 | 13.3 | 11.4 | 10.0 |
| | | DR1403 | 0.0 | 6.7 | 0.0 | 0.0 |
| | | DR6 | 0.0 | 0.0 | 2.9 | 0.0 |
| | DR7 | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | DR8 | DR8.1 | 12.5 | 26.7 | 8.6 | 16.0 |
| | | DR8.2 | 18.8 | 13.3 | 2.9 | 6.0 |
| | DR9 | | 6.3 | 26.7 | 28.6 | 30.0 |
| | DR10 | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

表9　　ＪＲＡ患者（66名）の病院別のＨＬＡ結果

| 項目 | | | 総数(患者数%) | 小児の病院(患者数%) | 成人の病院(患者数%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 患者総数 | | | 66 (100) | 35(53.0) | 31(47.0) |
| HLA 抗原 | A2 | | 33(50.0) | 21(60.0) | 12(38.8) |
| | A9 | A24 | 47(71.2) | 23(65.8) | 24(77.4) |
| | A10 | A26 | 17(25.8) | 7(20.0) | 10(32.2) |
| | A11 | A11.1 | 12(18.2) | 5(14.2) | 7(22.6) |
| | | A31 | 10(15.2) | 8(22.8) | 2( 6.4) |
| | | A33 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| | B5 | B51 | 9(13.6) | 7(20.0) | 2( 6.4) |
| | | B5102 | 1( 1.6) | 1( 2.8) | 0( 0.0) |
| | | B52 | 18(27.2) | 9(25.8) | 9(29.0) |
| | B7 | | 9(13.6) | 3( 8.6) | 6(19.4) |
| | B12 | B44 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| | B13 | | 1( 1.6) | 1( 2.8) | 0( 0.0) |
| | B15 | B62 | 12(18.2) | 7(20.0) | 5(16.2) |
| | | B75 | 2( 3.2) | 2( 5.8) | 0( 0.0) |
| | B16 | B38 | 1( 1.6) | 1( 2.8) | 0( 0.0) |
| | | B39 | 11(16.6) | 7(20.0)‡ | 4(13.0) |
| | B22 | B54 | 9(13.6) | 7(20.0) | 2( 6.4) |
| | | B55.1 | 2( 3.2) | 2( 5.8) | 0( 0.0) |
| | | B56 | 2( 3.2) | 0( 0.0) | 2( 6.4) |
| | B27 | | 1( 1.6) | 1( 2.8) | 0( 0.0) |
| | B35 | | 7(10.6) | 2( 5.8) | 5(16.2) |
| | B40 | B60 | 3( 4.6) | 1( 2.8) | 2( 6.4) |
| | | B61 | 18(27.2) | 8(22.8) | 10(32.2) |
| | B46 | | 2( 3.2) | 1( 2.8) | 1( 3.2) |
| | B48 | | 3( 4.6) | 2( 5.8) | 1( 3.2) |
| | B59 | | 10(15.2) | 3( 8.6) | 7(22.6)‡‡ |
| | B67 | | 2( 3.2) | 3( 8.6) | 0( 0.0) |
| | B70 | | 4( 6.0) | 1( 2.8) | 3( 9.6) |
| | DR1 | | 9(13.6) | 4(11.4) | 5(16.2) |
| | DR2 | DR15 | 26(39.4) | 14(40.0) | 12(38.8) |
| | | DR16 | 1( 1.6) | 1( 2.8) | 0( 0.0) |
| | DR3 | | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| | DR4 | DR4.1 | 32(48.4) | 13(37.2) | 19(61.2)‡ |
| | | DR4.2 | 3( 4.6) | 2( 5.8) | 1( 3.2) |
| | DR5 | DR11 | 4( 6.0) | 3( 8.6) | 1( 3.2) |
| | | DR12 | 5( 7.6) | 4(11.4) | 1( 3.2) |
| | DR6 | DR13 | 1( 1.6) | 1( 2.8) | 0( 0.0) |
| | | DR14 | 9(13.6) | 5(14.2) | 4(13.0) |
| | | DR1403 | 1( 1.6) | 1( 2.8) | 0( 0.0) |
| | | DR6 | 1( 1.6) | 0( 0.0) | 1( 3.2) |
| | DR7 | | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |
| | DR8 | DR8.1 | 9(13.6) | 8(22.8) | 1( 3.2)‡ |
| | | DR8.2 | 6( 9.0) | 5(14.2) | 1( 3.2) |
| | DR9 | | 15(22.8) | 6(17.2) | 9(29.0) |
| | DR10 | | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) |

(‡ $P<0.05$, ‡‡ $P<0.001$)

この表で目につくことは成人の病院におけるＤＲ８の頻度の低さであろう。成人の病院での31名のＪＲＡ患者で、２名にしかＤＲ８を認めないことより、統計学的に有意に低いといえる（$P<0.05$）。この意味については本文中でふれたが、１つには発症年齢の差による要素が強い。小児の病院と成人の病院での発症年齢はそれぞれ平均約８歳と12歳であった。

表10　　ＤＲ４の臨床タイプ別の頻度

| 臨床タイプ(JRA66名) | ＤＲ４の抗原頻度 | 対照頻度（Ｎ＝ 150） |
|---|---|---|
| Ｓ型　(16名) | 8 (50%) | 46% |
| PA型　(15名) | 6 (40%) | |
| PO型　(35名) | 22 (63%) * | |

(* P＜0.05)

PO型でのDR4 の高い頻度は成人のRAに近い数字である。

1981年の著者らによる日本人のRA患者でのDR4 の頻度は約71%であったのでそれに近い数字といえる。

これをみるとJRA のPO型は成人のRAにきわめて近いものといえよう。

表11　ＤＲ８の臨床タイプ別の頻度

| 臨床タイプ(JRA66名) | ＤＲ８の抗原頻度 | 対照頻度（Ｎ＝ 150） |
|---|---|---|
| Ｓ型　(16名) | 5 (31%) | 22% |
| PA型　(15名) | 6 (40%) | |
| PO型　(35名) | 4 (11%) | |

DR8はJRA のＳ型、PA型で高い頻度にみられ、PO型では逆に低い頻度になっている。対照の頻度とそれぞれを比較し、統計処理するとぎりぎりで５%の危険率を越えるので有意の差とはいえない。しかし、このPA型とPO型の両タイプを２者で比較し、統計処理すると、両者の頻度の差は有意の差となる($P<0.05$)。

表12　　発症年齢とＤＲ４・ＤＲ８の頻度

| 発症年齢<br>抗原 | ８歳以下<br>（28名） | ９歳以上<br>（38名） | 対　照<br>(N=150) |
|---|---|---|---|
| ＤＲ４ | 15(53.6%) | 25(65.8%) | 46.0% |
| ＤＲ８ | 10(35.7%) ‡ | 5(13.2%) ‡ | 22.0% |

(‡ P<0.05)

ＤＲ８の頻度を両群でみると有意の差であった。

表 13　HLA-B39 subtype of patients with AS or JRA

| | AS | JRA | | |
|---|---|---|---|---|
| | | systemic | pauci- | poly- |
| B* 3901 | 1 | 2 | 4 | 3 |
| B* 3902 | 1 | 0 | 1 | 1 |

表14　ＤＲ４のサブタイプ

| サブタイプ | DR 4.1 | DR 4.2 |
|---|---|---|
| DRB1* 0401 | 1 | 0 |
| DRB1* 0403 | 0 | 2 |
| DRB1* 0405 | 31 | 0 |
| DRB1* 0406 | 0 | 1 |
| 合　計 | 32 | 3 |

表15　ＤＲ８について

| 臨床タイプ（JRA66 名） | DR8.1 | DR8.2 |
|---|---|---|
| Ｓ型（16名） | 13% | 19% |
| PA型（15名） | 27% | 13% |
| PO型（35名） | 9% | 3% |
| 対照（N= 150） | 16% | 6% |

DR8.1のサブタイプはすべてDRB1* 0803であり、
DR8.2のサブタイプはすべてDRB1* 0802であった。

表16　DR8.1 とクラスⅠのハプロタイプ

| | JRA 患者 (N=66) | 対照 (N= 100) |
|---|---|---|
| B46-DRB1* 0803 | 0 %‡ | 7 % |
| B39-DRB1* 0803 | 6 %‡ | 1 % |
| B27-DRB1* 0803 | 2 % | 0 % |
| B38-DRB1* 0803 | 2 % | |

‡ $P < 0.1$

表 17　Structure of Pocket B

| | Pocket B Position | | | | | anchor residue at P2 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 9 | 24 | 45 | 67 | 99 | |
| A2 | F | A | M | V | Y | L |
| B27 | H | T | E | C | Y | R |
| B7 | Y | S | E | Y | Y | P |
| B* 3901 | Y | S | E | C | Y | ? |
| B* 3902 | Y | S | E | S | Y | ? |
| B* 3903 | Y | S | E | C | Y | ? |

引用文献


- Khan, MA., Kushner, WE.
  A subgroup of ankylosing spondylitis associated with HLA-B7 in American blacks: Arthritis Rheum., 21; 528-530, 1978.
- Falk, K., Rötzschke, O., Takiguchi, M., Gnau, V., Stevanovic, S. and Jung, G.
  Rammensee H-G Peptide motifs of HLA-B38 and B39 molecules: Immunogenetics, 41; 162-164, 1995.
- Falk, K., Rötzschke, O., Stevanovic, S., and Jung, G.
  Rammensee H-G Allelespecific motifs revealed by sequencing of self-peptides eluted from MHC molecules: Nature, 351; 290-296, 1991.

表18　　HLA-B59 抗原について

| ハプロタイプ | 小児の病院（3名） | 成人の病院（7名） |
|---|---|---|
| B59 抗原頻度 | 3 (8.6%) | 7 (22.6%)* |
| B59-DR4.1 | 3 (100%) | 6 (85.7%) |
| B59-DR8.2 | 0 (0.0%) | 1 (14.3%) |

( *P<0.001)

## 図1　　ＬＣＴ法

図 1-1　ＬＣＴ法の原理

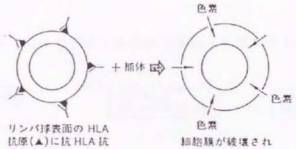



図 1-2　フィコール液を用いたリンパ球の分離

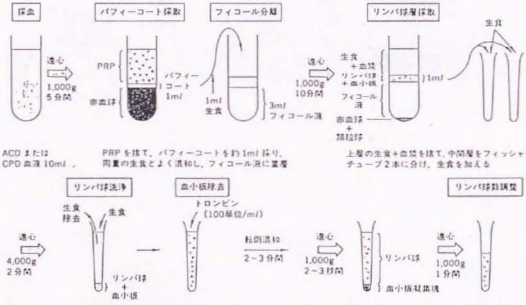


図1　　ＬＣＴ法

図 1-3　ＬＣＴによる抗ＨＬＡ抗体の検出　テラサキトレイの断面図を示す

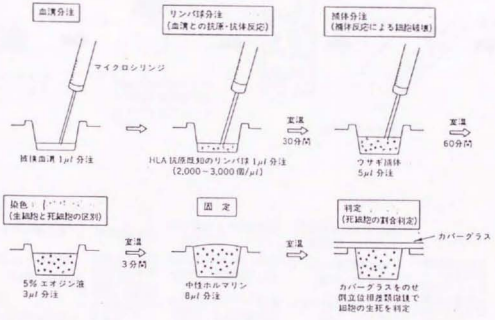
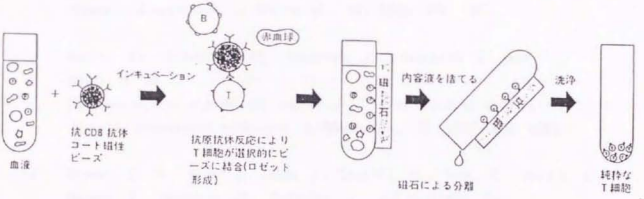


図2　免疫磁性ビーズによる、
T細胞の分離とLCTによるHLAタイピングの手順




| HLAタイピング手順 | (1) リンパ球分離 | (2) 蛍光染色 | (3) 抗血清との抗原抗体反応 | (4) 補体反応による細胞破壊 | (5) 判定 | 操作時間 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| クラスIタイピング | T細胞 or リンパ球 3,000 cells/μl | 分離した細胞にCFDAを取り込ませる，37℃，5分間インキュベーション | 1μl cells→クラスI血清 室温，30分間反応 | クラスI用補体5μl→室温，60分間反応 | 蛍光顕微鏡または自動判定装置により死細胞の比率を読み取りH.A抗原を決定 | 約2.5時間 |
| クラスIIタイピング | B細胞 2,000〜3,000 cells/μl | | 1μl cells→クラスII血清 37℃，60分間反応 | クラスII用補体5μl→室温，60分間反応 | | 約3時間 |

## 引用文献


1. Bannai, M., Tokunaga, K., Lin, L., Kuwata, S., Mazda, T., Amaki, I., Fujisawa, K., and Juji, T.
Discrimination of Human HLA-DRB1 Alleles by PCR-SSCP Method: European J. of Immunogenetics, 21; 1-9, 1994.

2. Barron, KS., Joseph, AK., Macleod, M., Gonzales, JC., Owerbach, D., and Reveille, JD.
DNA analysis of HLA-DR, DQ and DP genes in pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis: J. Rheumatol., 18; 1723-1729, 1991.

3. Barron, KS., Silverman, ED., Gonzales, JC., Owerbach, D., and Reveille, JD.
DNA analysis of HLA-DR, DQ, and DP alleles in children with polyarticular Juvenile rheumatoid arthritis: J. Rheumatol., 19; 1611-1616, 1992.

4. Brewer, EJ Jr., Bass, J., Baum, J., Cassidy, JT., Fink, C., Jacobs, J., Hanson, V., Levinson, JE., Schaller, J., and Stillman, JS.
Current proposed revision of JRA criteria: Arthritis Rheum., 20; 1895-1199, 1977.

5. Brewerton, DA., Caffrey, M., Hart, FD.
Ankylosing Spondylitis and HLA-27: Lancet, 1; 904-907, 1973.

6. Cohen, N., Mickelson, E., Amar A., Battat, S., Hansen, JA., and Brautbar, C.
HLA-Dw clusters associated with DR4 in Israeli Jews and the definition of a new DR4 associated subtype Dw^SHA^:Hum. Immunol., 19; 179-188, 1987.

7. Fernandez-Vina, MA., Fink, CW., and Stastny, P.
HLA antigens in juvenile arthritis: Arthritis Rheum., 33; 1787-1794, 1990.

8. Khan, MA., Kushner, I., Brawn, WE.
A subgroup of ankylosing spondylitis associated with HLA-B7 in American blacks: Arthritis Rheum., 21; 528-530, 1978.

9. Khan, MA., Kushner, I., and Braun, WE.
B27-Negative HLA-BW16 Ankylosing Spondylitis: Lancet, 24; 1370-1371, 1978.

10. 小林茂人、田中光彦、海老塚岳彦、松本孝夫、山中健次郎、奚　剛、田嶋美智子、秋元智博、市川銀一郎、桜庭景植、橋本博史、廣瀬俊一
扁桃腺炎に伴う反応性関節炎の臨床的考察：臨床リウマチ，5；172-180，1994.

11. Maeda, H., Juji, T., Mitsui, H., Sonozaki, H., and Okitsu, K.
HLA-DR4 and rheumatoid arthritis in Japanese people: Annals of the Rheumatic Diseases, 40; 299-302, 1981.

12. Malagon, C., Van Kerckhove, C., Giannini EH., Taylor, J., Lovell, DJ., Levinson, JE., Passo, MH., Ginsberg, J., Burke, MJ., and Glass DN.
The iridocyclitis of early onset pauciarticular juvenile rheumatoid: J. Rheumatol., 19; 160-163, 1992.

13. McMichael, AJ., Sasazuki, T., McDevitt, HO., and Payne RO.
Increased frequency of HLA-Cw3 and HLA-Dw4 in rheumatoid arthritis: Arthritis Rheum., 20; 1037-1042, 1977.

14. Melin-Aldana, H., Giannini, EH., Taylor, J., Lovell, DJ., Levinson, JE., Passo, MH., Ginsberg, J., Burke, MJ., and Glass, DN.
Human leukocyte antigen-DRB1* 1104 in the chronic iridocyclitis of pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis: J. Pediatr, 121; 56-60, 1992.

15. Mitsui, H., Juji, T., and Sonozaki, H.
Juvenile Ankylosing Spondylitis, its Clinical Features and HLA-B27: Arch. Orthop. Unfall-Chir., 87; 31-37, 1977.

16. Mitsui, H., Juji, T., Sonozaki, H., Seki, H., and Watanabe, N.
Distribution of HLA-B27 in patients with juvenile rheumatoid arthritis: Annals of the Rheumatic Diseases, 36; 86-87, 1977.

17. Mitsui, H., Sonozaki, H.
Ankylosing Spondylitis in Japan: The RYUMACHI, 21(Suppl.); 45-49, 1981.

18. 三井　弘、園崎秀吉、十字猛夫、奥山マチ子
小児の強直性脊椎炎の診断におけるＨＬＡ型の意義：医学のあゆみ，
95；147-148，1975.

19. 三井　弘
整形外科疾患とＨＬＡ：整形外科，27；316-318，1976.

20. 三井　弘、加幡一彦、園崎秀吉、宮永　豊、興津勝彦
慢性関節リウマチとＨＬＡ：日整会誌，55；479-483，1981.

21. 宮本正樹、十字猛夫
ＨＬＡ検査（抗白血球抗体を含む）：検査と技術，22；335-339，1994.

22. 宮本正樹、赤座達也
抗白血球抗体の臨床的意義とその検索法：輸血血液製剤情報ガイド ；119-124，
1995.

23. Monowarul Islam, S.M., Numaga, J., Mitsui, H., and Maeda, H.
Immunology of AAU in AS patients: Immunology today, 15(12); 595, 1994.

24. Nepom, BS., Glass, DN.
Juvenile rheumatoid arthritis and HLA: J. Rheumatol. Suppl, 33; 70-74,
1992.

25. Ohta, N., Nishimura, YK., Tanimoto, K., Yoshihiko, H., Abe, C.,
Shiokawa, W., Abe, T., Katagiri, M., Yoshiki, T., and Sasazuki, T.
Association between HLA and Japanese patients with rheumatoid arthritis:
Hum. Immunol., 5; 123-132, 1982.

26. Okubo, H., Itou, K., Tanaka, S.,Watanabe, S., Kashiwagi, N., and Obata, F.
Analysis of the HLA-DR gene frequencies in Japanese cases of juveniles
rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis by oligonucleotide DNA
typing: Rheumatology Int., 13; 65-69, 1993.

27. Ollier W., Carthy, D., Cutbush, S., Okoye, R., Awad, J., Fielder, A., Silman, A., and Festenstein, H.
HLA-DR4 associated Dw types in rheumatoid arthritis: Tissue Antigens, 33; 30-37, 1988.

28. Pachman, LM., Poznanski, AK. 1993. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In Mccarty, DJ., Koopman, WJ., Arthritis and Allied Conditions, p.1021-1038. LEA & FEBIGER company. Philadelphia, London.

29. Rachelefsky, G., Terasaki, PI., Katz, R., and Stiehm, ER.
Increased prevalence of W27 in juvenile rheumatoid arthritis: New England Journal of Medicine, 290; 892-893, 1974.

30. Rigby, AS., Wood PHN.
Observations on diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: Clinical and Experimental Rheumatology, 11; 5-12, 1993.

31. Schlosstein, L., Terasaki, PI., Bluestone, R., and Person CM.
High association of an HLA antigen, W27, with ankylosing spondylitis: New Eng. J. Med., 288; 704-706, 1973.

32. Singh, G., Mehra, NK., Taneja, V., Malaviya AN., and Ghai, OP.
Histocompatibility antigens in systemic-onset Juvenile rheumatoid arthritis: Arthritis Rheum., 32; 1492-1493, 1989.

33. 園崎秀吉、関　寛之、三井　弘、奥山マチ子、十字猛夫
リウマチ性疾患とＨＬＡ型：臨床免疫, 6; 47-51, 1974.

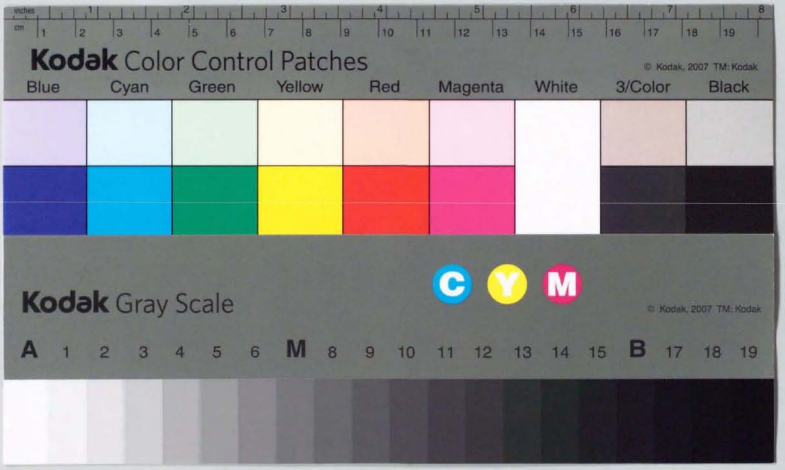
34. Stastny, P., Fernandez-Vina M., Cerna, M., Havelka, S., Ivaskova, E., and Vavrincova, P.
Sequences of HLA Alleles Associated with Arthritis in Adults and Children: J. of Rheumatology, 20(37); 5-8, 1993.

35. Takiguchi, M., Rammensee, HG.
personal communication.

36. Terasaki, PI., McCelland, JD.
Microdroplet assay of human serum cytotoxins: Nature, 204; 998-1000, 1964.

37. Thomsen, M., Morling, N., Snorrason, E., Svejgaard, A. and Sorensen, SF.
HLA-Dw4 and rheumatoid arthritis: Tissue Antigens, 13; 56-60, 1979.

38. Trabace, S., Cappellacci, S., Ciccarone, P., Liaskos, S., Polito, R., and Zorzin, L.
Psoriatic arthritis, a clinical, radiological and genetic study of 58 Italian patients: Acta Derm Venereol Suppl Stockh.,186; 69-70, 1994.


inches
cm
Kodak Color Control Patches
© Kodak, 2007 TM: Kodak
Blue
Cyan
Green
Yellow
Red
Magenta
White
3/Color
Black
Kodak Gray Scale
C
Y
M
© Kodak, 2007 TM: Kodak
A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19