シンポジウム 全身性疾患に伴う腎障害

III. エリテマトーデス (1) ループス腎炎の免疫病理学的研究

岡山大学医学部第三内科

倉田 典之 大藤 真

SYMPOSIUM ON RENAL INVOLVEMENT IN SYSTEMIC DISEASES

III. LUPUS ERYTHEMATOSUS. (1) IMMUNOPATHOLOGICAL STUDY ON LUPUS NEPHRITIS.

Noriyuki KURATA, MD and Tadashi ORUJI, MD

The Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School, Okayama

緒 言

ループス腎炎はimmune complex型腎炎のヒトにおける代表的モデルと考えられており、病因論的にはdouble stranded (ds)-DNA immune complex説¹⁾²⁾、C型ウイルス抗原immune complex説³⁾とが報告されている。一方、本症の組織像、臨床像が極めて多様性に富むことも、広く知られた事実である。

今回、筆者らは全身性エリテマトーデス(SLE)腎の免疫病理学的所見と血中免疫異常を比較し、ループス腎炎の免疫病理の実態を述べ、同時に病因論について臨床的立場から検討した。

対象と方法

当科のSLE 141例より得た219検体の腎組織を対象とし、全例蛍光抗体法で糸球体を観察した。SLEの診断はARAの予備診断基準に従った。63例では、ほぼ未治療時に腎生検をおこない、68例では、2度以上の反復生検をおこなった。

蛍光抗体法に使用した抗血清は、FITC標識抗ヒトIgG、IgM、IgA、IgE、C_{1q}、C₄、C₃、fibrinogenなどである。

組織分類はBaldwin⁴⁾ら(1977)の分類基準に従った。

ds-DNA抗体の検出は、³H actinomycin D-DNA

を抗原として、50%硫酸法で測定し、抗体価を% bindingで表現した⁵⁾。

生食可溶性抗原のうち、acidic nucleoprotein (Sm) 抗原、ribonucleoprotein (RNP) 抗原に対応する抗体の同定には、既報のごとく⁶⁾、高感度な免疫電気泳法を用い、抗体価の測定は、受身血球凝集反応で行なった。抗原としては、家兔胸腺アセトン粉末(ペルフリーズ社製)を磷酸緩衝液で抽出したものを使用した。

血清補体値は、50%溶血法で溶血活性を測定した。

7例の剖検腎について、Kofflerら(1967)の方法⁷⁾に従っておこない、抗核抗体の誘出を試みた。

結 果

1. SLE腎の蛍光分類とその頻度

SLE腎の免疫病理所見は多彩であるが、免疫グロブリンと補体の顆粒状沈着物(immune deposit)の有無と局在により、既報⁷⁾のごとく5型に分類した。

簡単に記すと、① Linear pattern (Lin-p); 糸球体基底膜(GBM)に沿うIgGの沈着が線状にみられるがimmune depositは認められない。② Mesangial pattern (Mes-p); immune depositが

表1. 蛍光分類と組織分類, 腎症状との関連

蛍光分類	組織分類	蛋白質尿	腎機能障害
Linear pattern	Normal 又は Mes L.N.	(-)	(-)
Mesangial pattern	Mes. L.N. 又は F.P.L.N.	(-) 又は 一過性蛋白尿	(-)
Membranous pattern	M.L.N.	(+) 持続性蛋白尿	(-) 又は (+)
Granular pattern	D.P.L.N. 又は F.P.L.N.	(+) 持続性蛋白尿	(-) 又は (+)
Lumpy pattern	(M.P.G.N.型) も含む	(+) 持続性蛋白尿	(+)

mesangiumに局限している。③ Membranous pattern (Mem-p); GBMの特上皮側に配列する immune depositがみられる。④ Granular pattern (Gran-p); GBM内皮側, mesangium, 一部GBM上皮側に immune depositが認められる。⑤ Lumpy pattern (Lum-p); 多量の immune depositがGBM内皮側, mesangiumに認められ, 係蹄腔は著明に狭小化, または閉塞状態を示す。

141例の初回生検腎を上記5型に分類した結果, 各群の頻度は下記のごとくであった。すなわち, Lin-pは25例 (18%), Mes-pは26例 (18%), Mem-pは15例 (11%), Gran-pは57例 (40%), Lum-pは18例 (13%) であった。

2. 蛍光分類と組織分類, 腎症状の関連

蛍光分類, 組織分類, 腎症状の関連を簡単に示すと表1のごとくである。Lin-p, Mes-pの2群は, 光顕レベルでは正常又はmesangial lupus nephritis (Mes LN) と診断された。臨床的腎症状は, Mes-p群で一過性の尿所見異常を示すものが多いが, 腎機能は正常であった。

GBMにimmune deposit陽性のMem-p, Gran-p, Lum-pの3群では, 持続性蛋白尿がみられた。Mem-pで腎機能障害の認められるものは, 腎症発現後, 長期間経過したものが大半であった。Gran-p, Lum-pの2群は, 組織分類ではdiffuse proliferative lupus nephritis (DPLN) が大半を占めた。membrano proliferative glomerulonephritis (MPGN) 型は, この2群にみられた。Gran-pの

表2. 蛍光分類と血中抗核抗体, 補体の関連

	顆粒状沈着物(-)		顆粒状沈着物(+)				全体 (141)
	Lin-P (25)	Mes-P (26)	Mem-P (15)	Gran-P (57)	Lum-P (18)		
DS-DNA binding (M ± S.D.)	20.52 ± 11.08	22.48 ± 10.30	16.38 ± 9.16	30.98 ± 20.40	40.32 ± 19.49		
	P < 0.05		P < 0.01				
Sm 抗体陽性率 (%)	8.0	42.0	42.9	35.1	38.9		33.3%
	P < 0.01						
RNP 抗体陽性率 (%)	40.0	73.0	64.3	52.1	55.6		55.3%
血清補体価 (正常35 ± 5)	27.45 ± 6.70	15.26 ± 10.34	23.82 ± 8.92	14.95 ± 9.62	9.94 ± 6.58		
	P < 0.01		P < 0.01				

一部の症例は, 組織学的にfocal proliferative lupus nephritis (FPLN) と診断された。

この2群では, 高頻度に尿所見異常がみられ, 腎機能障害はGran-pの一部と, Lum-pの全例に認められた。急速に腎機能の低下を示す例はこの2群でみられ, 光顕では半月形成を伴う強い増殖性病変が認められた。

3. 蛍光分類と血中抗核抗体, 補体の関連

蛍光分類とds-DNA抗体価 (% binding), Sm抗体, RNP抗体の陽性頻度, 血清補体価を各分類群別に比較し, 表2の結果を得た。

ds-DNA bindingについて各群別の平均値を比較すると, Gran-p, Lum-pの2群では, おおの30.98 ± 20.40%, 40.32 ± 19.49%と高値を示した。この2群の値は, Lin-pの平均値20.52 ± 11.08%に比較して有意に高値を示した。Mes-p, Mem-pの2群ではds-DNA bindingの上昇は軽度であり, Lin-pの平均値との間に有意差は得られなかった。

Sm抗体の陽性頻度は, Lin-pでは8%と低率であり, immune deposit陽性の他の4群では, 35.1 ~ 42.9%であった。Lin-pでの陽性率は, 全体141例の陽性率33.3%に比較し, 有意に低頻度であった。

RNP抗体の陽性率は, 全体で55.3%で, 各群別には40.0 ~ 73.0%であった。Mes-p, Mem-pでは, おおの73.0%, 64.3%と他群に比して高頻度の傾向がみられた。

表3. ループス腎炎の増悪と血中免疫異常(33例, 37回)

	血中免疫異常(増悪時)					
	DS-DNA binding 上昇		DS-DNA binding 不変		DS-DNA binding 不変	
	CH50	低下	CH50	低下	CH50	不変
増悪回数	15		20		2	
(%)	(40.5)		(54.1)		(5.4)	

血清補体価は、Mes-p, Gran-p, Lum-pの3群で著明低下がみられた。これら3群の平均値はLin-pの平均値 27.45 ± 6.70 に対して有意に低値であった。

4. ループス腎炎の増悪と血中免疫異常

経過観察中に腎症状の増悪を生じた症例につき、ds-DNA bindingと血清補体価を経時的に測定し得た例が33例あり、増悪回数は37回であった。腎症増悪時におけるds-DNA binding、血清補体価の変動は表3に示すごとくであった。

ds-DNA bindingの上昇と補体低下を同時に示したものが41%であった。他方、増悪時にds-DNA bindingは不変で、補体低下のみを示したものが54%、両者とも変動を示さないものが5%であった。すなわち、腎症増悪時に低補体を呈するものは約95%と高率であり、ds-DNA bindingの上昇は約41%にみられるにすぎなかった。

5. ds-DNA抗体陰性のループス腎炎

対象患者のうち、臨床的に明らかな腎症を示しながら、未治療時からの頻回検査にも拘らず、ds-DNA bindingが明らかな異常値を示さない例が15例存在した。

これら15例の抗核抗体の詳細を分析したところ、Sm抗体は4例、RNP抗体は5例、その他各種の抗核抗体が種々の頻度で検出された。15例中11例で20以下の著明低補体価がみられ、11例中5例の補体価は10以下であった。

15例の生検腎所見は、DPLN 8例、MLN 5

例、FPLN, Mes LNが各1例ずつであった。蛍光抗体法では、全例にimmune depositが認められた。

6. 剖検腎からの抗核抗体誘出

7例の剖検腎について、抗核抗体の誘出を試みた。病変腎からの配処理液中に、ds-DNA抗体が3例、Sm抗体が4例、RNP抗体が7例で検出された。

考 案

ループス腎炎の免疫病理像は多様性に富み、糸球体のimmune depositの局在のみを検討しても5型に分類された。さらに沈着免疫グロブリン、補体成分の種類、フィブリノーゲンの陰陽性、間質のimmune depositの有無などの要素を加味すれば、その病態は極めて複雑となる。

この複雑な病態を単一の原因、たとえばds-DNA系immune complex、またはC型ウイルス抗原系immune complexのみで説明するのは困難であろうというのが、本研究開始時の仮説であった。

Gran-p, Lum-pの2群では、ds-DNA bindingは高値で、著明な低補体価を示すことから、ds-DNA系の関与が強く示唆された。すなわち、急性期を一断面的にみれば、臨床的腎症状と組織の免疫病理所見および血中ds-DNA binding、補体価の3者間に密接な関連が示された。

一方、経時的観察例において、腎症の増悪時に95%の高頻度に補体の低下がみられたにも拘らず、ds-DNA bindingの上昇は41%に認められたにすぎなかった。

さらに、今回対象とした141例中、初回生検時持続性蛋白尿陽性でありながらds-DNA抗体陰性と診断された症例が15例存在した。これらの症例では、未治療時からの頻回検査にもかかわらずds-DNA抗体は陰性であった。

15例中11例が20以下の低補体価を示し、このうち5例では10以下の著明な補体低値がみられた。これら患者血中には、Sm抗体、RNP抗体をはじめ、種々の抗核抗体が種々の頻度で検出された。

組織学的にはMLNが15例中5例、33%に認め

られ、141例全体でのMLNの頻度、11%に比較し高頻度であることが注目された。なお、15例全例で、糸球体にimmune depositが証明された。これらの成績を検討すれば、ds-DNA系以外の因子が、ループス腎炎の発症進展に関与する可能性が強く推測される。

Mes-pではds-DNA bindingは低値を示すにもかかわらず、高度の低補体値を示した。この群ではSm抗体、RNP抗体ともに他群より高い陽性頻度を呈した。

Mem-pでは、臨床的に腎症状を有するにもかかわらず、ds-DNA binding、血清補体価の異常は軽微であつた。この群においても、Sm抗体、RNP抗体の陽性頻度は全体のそれに比較し高率であつた。

ある病型のループス腎炎患者にある種の抗核抗体が存在することが、直ちに病因的意義には直結しない。その抗体がimmune complex形成因子となり得る可能性はあるにしても、その確証は得られていない。

そこで病変腎からの抗核抗体の誘出が注目される。今回対象とした7剖検腎の酸処理液中の抗核抗体を分析すると、ds-DNA抗体よりも高頻度にSm抗体、RNP抗体が検出された。病変糸球体におけるSm、RNP抗原の直接的な証明がなされていない現状では、上述知見から、これら両抗体系が病因的に関与していると断定はできない。しかし、病変腎からds-DNA抗体より高頻度にSm抗体、RNP抗体が誘出された事実は、両抗体がループス腎炎の病因に関与し得る可能性を示すものである。

ds-DNA抗体を含む複数の抗核抗体が、個々の系で異なる抗原抗体比のもとでimmune complexを形成し、これらの組合せが、多様性に富むループス腎炎の臨床像、組織像、免疫病理像の主因となるものと考えられた。

結 論

141例、219検体の腎組織を蛍光抗体法で検査し、血中免疫異常、腎症状と対比検討し、以下の結論を得た。

1) SLE腎の免疫病理像は多彩であるが、5型に分類可能であり、組織分類、腎症状との間に一定の関連が認められた。

2) 蛍光分類でGran-p, Lum-pを示す2群では、急性期の血清学的所見から、ds-DNA抗体系の関与が強く示唆された。他方、Mes-p, Mem-pの2群では、ds-DNA抗体系の関与は乏しく、Sm, RNP抗体が高頻度に検出された。

3) ds-DNA抗体陰性と診断されたループス腎炎患者が15例存在し、全例に糸球体でのimmune depositが証明された。これら15例では、Sm抗体、RNP抗体その他の抗核抗体が種々の頻度で検出された。

4) ds-DNA抗体のみでなく、Sm抗体、RNP抗体が、より高頻度に病変腎から誘出された。

5) SLE血中に検出される多彩な抗核抗体、すなわちds-DNA抗体、Sm抗体、RNP抗体等がimmune complex形成因子として考えられ、これらの組合せが多様性に富む組織像、免疫病理像の原因となる可能性が示された。

文 献

- 1) Tan EM, et al: Deoxyribonucleic acid (DNA) and antibody to DNA in the serum of patients with systemic lupus nephritis. *J Clin Invest* 45: 1732, 1966.
- 2) Koffler D, et al: Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 126: 607, 1967.
- 3) Yoshiki R, et al: The viral envelop glycoprotein of murine leukemia virus and pathogenesis of immune complex nephritis of New Zealand mice. *J Exp Med* 140: 1011, 1974.
- 4) Baldwin DS, et al: Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Amer J Med* 62: 12, 1977.
- 5) 西村隆夫、その他: Actinomycin D (^3H)-DNA (AM-DNA) 法による DNA 抗体の検索. *リウマチ* 11: 328, 1971.
- 6) Kurata N and Tan EM: Identification of antibodies to nuclear acidic antigens by counter immunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum* 19: 504, 1976.
- 7) 大藤 真, 倉田典之: 膠原病腎炎と免疫病理学. *日本臨床* 35: 2125, 1977.