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（2）病因論的立場よりみたループス腎炎の治療

筑波大学臨床医学系内科

成田 光陽 小山 哲夫

SYMPOSIUM ON RENAL INVOLVEMENT IN SYSTEMIC DISEASES

III. LUPUS ERYTHEMATOSUS. (2) PATHOGENESIS AND TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS

Mitsuharu NARITA, MD and Akio KOYAMA, MD.

Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine, The University of Tsukuba

はじめに

一般にループス腎炎の発症機構にはimmune complexを中心とする免疫異常が考慮されているが、その組織障害には腎内血液凝固異常も関与しているものと考えられる。今回我々はループス腎炎の病因に関し、1) ループス腎炎とimmune complexの関係、2) ループス腎炎と血液凝固線溶系の関与、の2点について検討を加え、さらにこれら病因論的立場よりループス腎炎の治療について若干の知見を得たので述べる。

I. 病因論的検討

糸球体腎炎の発生に関しては抗原、抗体複合体すなわちimmune complexの糸球体への沈着が腎炎発症の最初のステップになると考えられる。従ってこのimmune complexの組織結合性の差が病変の進展や病型に大きな役割をはたしているものと思われる。この免疫複合体の組織結合性が抗原、抗体、および複合体の組成によつて、どのように影響されるかをみるため、まず実験的方法を用いこの問題を検討した。

1) 実験的passive serum sickness nephritis

実験方法はハプテン2, 4 dinitrophenyl (DNP) 基に対するウサギの抗体を特異的に作製、その抗体を親和性 (affinity) の差によつて分画、さま

ざまな親和性をもつ抗体と、抗原として異なつた結合価をもつハプテンDNP-BSAとからなる、可溶性抗原抗体複合体を試験管内で作製、これをマウスに投与することにより、immune complexの腎糸球体での組織結合性を検索した。

実験に使用した免疫複合体の組成は表1の如くである。この試験管内で作製したimmune complexを蔗糖勾配超遠心分離法により分析してみると、高親和性抗体ではcomplexの大きさは低親和性のものに比し大きいことが認められる。又表1の如く低親和性、低結合価抗原で抗原過剰領域ではimmune complexは高親和性のものに比し大き

表1. 免疫複合体の組成

抗原	抗原抗体比	抗体親和性 結合定数K _{0.5} , mol/L	免疫複合体
DNP ₂₅ BSA	4:1	4.2×10^{-7}	高親和性
DNP ₂₅ BSA	4:1	3.3×10^{-8}	中等度親和性
DNP ₂₅ BSA	4:1	1.0×10^{-8}	低親和性
DNP ₂₅ BSA	2:1	5.0×10^{-8}	多価抗原10倍過剰
DNP ₇ BSA	2:1		低結合抗原10倍過剰
DNP ₇ BSA	8:1		低結合価抗原40倍過剰

○ 多価抗原 ○ 低結合価抗原 ≡ 高親和性抗体 ≡ 中等度親和性 ≡ 低親和性

図 1. 免疫複合体の糸球体内局在

いことが示されている。

図 1 は実験結果をまとめたものである。高親和性抗体を用いた immune complex はメサンギウムに、中等度親和性抗体では糸球体係蹄末梢並びにメサンギウムに沈着、低親和性抗体では沈着は殆ど認められないか、わずかに係蹄末梢に認められるのみである。一方抗原の結合価による相違としては多価抗原では糸球体メサンギウムに、低結合価では糸球体係蹄末梢並びにメサンギウムに沈着を認め、低結合価、抗原過剰領域では係蹄に殆ど沈着を認めない。これらの点は抗体、抗原の性状の差が immune complex の糸球体内沈着様式を決定する一つの因子であることを示している。

2) ループス腎炎における immune complex

SLE 患者血清中には種々の細胞抗原 に対する

抗体が発見されている。そこで、さきの実験的事実もふまえ、SLE 患者において native DNA に対する抗体の avidity すなわち結合活性を測定、これとループス腎炎における組織所見、糸球体内沈着物の局在との関係を検索、ループス腎炎における immune complex の役割を検討した。方法はループス腎炎 9 例、尿所見を伴わない SLE 4 例を対象とし、抗原としては仔牛胸腺 DNA を用い、抗体量の測定には Minden, Far の方法を用いた。図 2 は抗 native DNA 抗体と組織学的所見を検討したものである。DNA 抗体量と組織学的活動性との間には特に関連はみあたらないが、抗 native DNA 抗体の結合活性 (avidity) との間には、結合活性の比較的高い群で腎の組織学的所見は活動性を示すものが認められた。また電顕の検索では結合活性の比較的高い群では糸球体基底膜内皮下並びにメサンギウムに、結合活性の低い群では上皮下に沈着物を認めた。以上の点はループス腎炎においても native DNA、抗 native DNA system をループス腎炎の発症の主な機序と考えた場合、抗体の内因的性状である親和性が immune complex の形成に重大な影響を与え、腎炎の組織学的活動性ならびに腎炎惹起性に重要な役割をはたしているものと考えられる。

3) ループス腎炎と血液、凝固線溶系

図 2

糸球体腎炎の発生が大部分免疫学的機序の関与によるものとしても、その組織障害には凝固線溶系の関与が濃厚に示唆される。今回は尿中FDP, 尿中plasmin排泄動態を検索, この問題を検討した。尿中FDPはmicrotiter plateを用い, solid state competitive radio-immunoassay法によつた。尿中whole plasmin, plasmin activityの測定にはplasminに親和性のあるlysine-sepharoseに ^{125}I labelled casein-sepharoseを加えたradiocaseinolytic assay法によつた。図3はネフローゼ症候群各型, ループス腎炎活動型, 非活動型, 急速進行性腎炎における尿中FDP, 尿中whole plasmin, plasmin activityを示したものである。尿中FDP高値のものは膜性腎症, 巣状糸球体硬化症, ループス腎炎活動型, 急速進行性腎炎の一部に認められ, 尿中whole

plasminは巣状糸球体硬化症, ループス腎炎活動型, 急速進行性腎炎の一部にみられる。尿中plasmin activityはループス腎炎活動型, 急速進行性腎炎の一部に認められ, 両者で類似の病態をとつた。尿中FDP, 尿中whole plasmin両者の相互関係をループス腎炎の活動型, 非活動型でみると, 両者共に高値をとるものは活動型に多く, 両者共低値を示すものは非活動型に多く認められた。これらFDP, plasmin両者の排泄高値を示すものは腎疾患他病型では急速進行性腎炎, 膜性増殖性腎炎, 腎不全の一部等に認められ, いずれも腎内血液凝固亢進が考慮されている疾患であるが, ループス腎炎活動型もまた, この範ちゅうに入るものと考えられる。

II. ループス腎炎の治療

現在ループス腎炎の治療については第一義的にステロイド療法, 特に原発性腎疾患に比し, ステロイド大量が予後をよくするとされている。次いで難治性のものについては免疫抑制療法が加えられており, この二つが主たるものと考えられる。これらの治療経過をさきに述べた病因論的立場より検討した。

C_{1q} binding testにより血中immune complexを測定してみると, ループス腎炎と腎症のないものとの間には大きな差はみられない。さらに2例のpulse療法, 2例のステロイド大量投与を行なつた症例ではimmune complexはいずれも減少傾向を示し, pulse療法後の1例では結合活性は測定不能となつた。一般に治療前後の組織学的変化をみると, pulse療法前の腎生検ではmasson-trichrome染色で赤染するdepositを係蹄内皮下, メサンギウムに認め, またいずれの糸球体にも管内細胞増殖がみられ, diffuse proliferative glomerulonephritisの像を示したものが, pulse療法後の腎生検では, fuchsinで赤染するdepositは著明に減少, そのため係蹄血管腔はよく開き, また係蹄壁の肥厚が目立つようになつた症例がみられた。これらの点は血中におけるimmune complexの減少をうらづけることと思われる。

図3. 腎疾患各型における尿中FDP, プラスミン排泄量

図 4. 症例 32才 女性 SLE

図 4 は治療経過中増悪を来した症例であるが、当初多彩な臨床症状で発病、1年後の腎生検では membranous type のループス腎炎の像を示した。この際の抗DNA抗体の結合活性は2.1%と非常に低く、さらに2年後の腎生検でも同様の組織所見を示し、結合活性も5.1%と低値を続けた。発症後5年、尿蛋白排泄量急増し、腎機能も低下、この時点での結合活性は23%と上昇、その腎生検では60%の糸球体に半月体を伴う active lupus nephritis の像を示した。以上の事実はループス腎炎の治療に際しては抗原ないし immune complex の量的、質的検索が、治療、予後の判定の重要な指針となることを示している。

さきに述べた如く、ループス腎炎では腎内凝固亢進が示唆されるが、これに対し抗凝固療法の適応が考慮される。

図 5 は抗凝固療法が有効であつたループス腎炎、原発性糸球体腎炎 6 例の heparin, warfarin 投与後のクレアチニン、クリアランスの増加を heparin, warfarin 投与前の値に対する投与後の値の%として増加率で経過をみたものである。heparin 投与後クレアチニン、クリアランスは 4 例において増加傾向を示すが、warfarin 投与後はこの増加傾向はいつそう著明となり 2~4 倍程度迄増加、heparin にて増加を示さなかつた例でも可成りの増加を示すことが認められる。一部症例では抗凝固療法中止後、腎機能の低下傾向を示した。

図 5. Heparin, warfarin 投与後のクレアチニン・クリアランスの増加率

表 2. 有効例、無効例における腎病態、投与方法の対比

	有効例 (6 例)	無効例 (8 例)
1. 病 型	ループス腎炎 3 例 慢性腎炎 1 急速進行性腎炎 1 妊娠中毒後遺症 1	慢性腎炎 3 例 急速進行性腎炎 2 慢性硬化性腎炎 2 ループス腎炎 1
2. 組織学的所見	活動性ループス腎炎 3 増殖性糸球体腎炎 1 妊娠中毒後遺症 1	管外性糸球体腎炎 (80%以上半月体形成) 2 慢性硬化性糸球体腎炎 2 慢性硬化性糸球体腎炎 1 増殖性糸球体腎炎 1 活動性ループス腎炎 1
3. 治療開始時期	4 か月以内 5 4 か月以上 1	4 か月以内 1 4 か月以上 4 不 明 3
4. 投 与 期 間		
Heparin	15 日以内 0 16~30 日 4 31 日以上 2	15 日以内 3 16~30 日 2 31 日以上 2
Warfarin	5.9 か月以内 0 6 か月以上 6	5.9 か月以内 2 6 か月以上 2

表 2 はループス腎炎 4 例を含む 14 例の腎疾患患者に、抗凝固療法を施行した際の成績をまとめたものである。有効例は 6 例 (43%) みられ、うち半数がループス腎炎であり、ループス腎炎 4 例中 3 例に腎機能の改善を示した。これらはいずれも発症ないし腎機能悪化後、比較的早期に抗凝固療法を開始したものであり、heparin 投与後 warfarin を 6 カ月以上にわたり、長期に継続投与した症例にみられた。

以上の点はループス腎炎の腎障害、腎機能低下に対し、比較的早期の抗凝固療法の併用は腎障害の改善、腎機能の保持に有用な治療法と考えられ、ループス腎炎は抗凝固療法適応疾患の一つとなりうると考えたい。

III. ま と め

1) 実験的に抗体親和性の高低により免疫複合体の沈着パターンが異なる。

2) 抗DNA抗体の結合活性とループス腎炎の病型との間には密接な関係が認められる。

3) ループス腎炎の経過では抗DNA抗体の結合活性の上昇と共に腎病変の悪化が認められ、治療

に伴い結合活性の低下するものも認められる。

4) ループス腎炎の活動期には腎内凝固亢進が示唆される。

5) ループス腎炎では抗凝固療法の併用は腎機能の保持、改善に有用であり、抗凝固療法適応疾患の一つと考えられる。