特 集

ループス腎炎における抗 native DNA**抗体の
免疫グロブリンクラスと補体結合性についてImmunoglobulin Classes and Complement Fixation
of Anti native DNA in Lupus Nephritis

橋 本 博 史* 歌 川 祐 二* 山 形 寿太郎*

HIROSHI HASHIMOTO, M.D. YUJI UTAGAWA, M.D. JUTARO YAMAGATA, M.D.

岡 田 孝 男* 塩 川 優 一*

TAKAO OKADA, M.D. & YUICHI SHIOKAWA, M.D.

全身性エリテマトーデス(SLE)における腎病変の発症機序にDNA system, 特にnative DNA: anti native DNA 抗体の免疫複合体の関与が強く示唆されている。また, 血清中では抗 native DNA抗体(抗nDNA)価高値と血清低補体価の存在がループス腎炎の臨床的活動性とよく相関し, 組織学的には, 糸球体内皮細胞下のIgGや補体の沈着が糸球体病変の活動性を反映するとされている¹⁾。しかしながら, 血中抗nDNAの免疫グロブリンクラスや補体結合性がループス腎炎の組織学的病変といかなる関係にあるかを検討した報告は少ない。

今回, 著者らは, 腎生検を施行したSLE症例を用いて, 血中抗nDNAの免疫グロブリンクラスと補体結合性を検索し, 腎の組織学的所見との関連性について検討したので報告する。

方 法

1. 症例

ARAの診断基準²⁾を満足し, 腎生検施行したSLE 21例を検討の対象とした。症例はすべてステロイド治療されている。免疫血清学的検索のため

の血液採取は, すべて腎生検施行の2日間以内におこなった。

2. 血中抗nDNAの免疫グロブリンクラスと補体結合性の検索

Crithidia luciliaeのkinetoplastを基質としてAardenら³⁾の方法に準じ, 蛍光抗体間接法および補体結合法を用いて検索した。Crithidia luciliaeは, Dr. G.D. Johnson (Canadian Red Cross Memorial Hospital England) より供与された。

蛍光標識抗人IgG, IgA, IgM, β_2 C家兔血清はHyland社のものを使用した。患者血清は10倍稀釈液を試料とし, 補体結合法では非働化血清を用いた。

3. 抗nDNA抗体価, 抗核抗体, 抗extractable nuclear antigen (ENA)抗体, C₃, C₄, CH 50の測定。

抗nDNA抗体価はmillipore filter radioimmunoassayによる% binding activityにより, 抗核抗体はラット肝細胞を基質とする蛍光抗体間接法により, 抗ENA抗体はタンニン酸処理赤血球凝集反応により測定した。C₃, C₄はimmuno-diffusionにより, CH50は50%溶血法により測定した。

4. 腎生検による組織学的検索

光顕所見は, HE, PAS, PAM, Azan染色をおこない観察した。糸球体数はすべての標本に6個以上含まれた。組織学的病変を, 活動性病変,

* 順天堂大学医学部内科学教室(膠原病)
Dept. of Internal Medicine, Div. of
Rheumatology Juntendo University,
School of Medicine

** 第218回順天堂医学会学術集会(Sept., 17, 1981)
(Sept., 19, 1981 受付)

		Active							
Indices	Cases	0	1	2	3	4	5	6	7
		6	4	4	2	1	3	1	0
GBM Thickening	0	6	3	1	1	0	0	1	0
	1	5	1	2	0	1	0	1	0
	2	10	2	1	3	1	1	1	0

		Active							
Indices	Cases	0	1	2	3	4	5	6	7
		6	4	4	2	1	3	1	0
Sclerosing	0	11	6	4	1	0	0	0	0
	1	5	0	0	3	2	0	0	0
	2	5	0	0	0	0	1	3	1

		Sclerosing		
Indices	Cases	0	1	2
		6	4	1
GBM Thickening	0	6	4	1
	1	5	3	1
	2	10	4	3

表1 Relationship of Indices among Active Lesions, Thickening of Glomerular Basement Membrane (GBM) and Sclerosing

基底膜肥厚, 硬化性病変に区分し, scoring system により組織学的半定量分析をおこなった. すなわち, 活動性病変は, 糸球体細胞増生, フィブリノイド変性, ワイアループ像, ヘマトキシリン体, 核崩壊, 硝子様血栓, 間質細胞浸潤などを指標とし, 各病変が糸球体数の20%以上に認められた場合に1のindexを与え半定量した. 基底膜肥厚と硬化性病変については, 糸球体の数の20%以下に同等の病変が認められるものを0とし, 20~50%に認められるものを1, 50%以上に認められるものを2のindexを設定した. 硬化性病変は scar と線維性癒着を指標とした. それらの病変のindexの関係を表1に示した. これらのindexをもとに各病変をA, B, Cの3群に区分し比較検討した. 活動性病変は, A群のindex 0~1, B群2~3, C群4~7である. また, 基底膜肥厚と硬化性病変は, 0のindexをA群, 1をB群, 2をC群とした. この組織学的半定量分析と, これまで著者ら⁴⁾が報告してきたループス腎炎の組織学的病型との関係を検討すると表2のごとくである. 活動性のindexの平均は membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), diffuse proliferative glomerulonephritis (DPGN) で高く, minimal change (MC) で少ない. 基底膜肥

Classification		MC	FGN	DPGN	MGN	MPGN
Cases		6	2	5	3	5
Active (0-7)	Index					
	Range	0-1	1-2	1-5	0-3	2-6
GBM Thickening (0-2)	Index					
	Range	0-2	1-2	1-2	2	1-2
Sclerosis (0-2)	Index					
	Range	0	0	0-2	0-2	1-2
		Mean	0.33	1.5	2.6	1.0
		Mean	0.33	1.5	2.6	1.0
		Mean	0	0	1.0	1.0
		Mean	0	0	1.0	1.6

GBM: Glomerular Basement Membrane, MC: Minimal Change, FGN: Focal Proliferative Glomerulonephritis, DPGN: Diffuse Proliferative Glomerulonephritis, MGN: Membranous Glomerulonephritis, MPGN: Membranoproliferative Glomerulonephritis

表2 Semiquantitative Analysis and Classification of Histological Lesions in SLE

厚は membranous glomerulonephritis (MGN) と MPGN で index が高く, MC, DPGN で少ない. 硬化性病変の index は, MC と focal proliferative glomerulonephritis (FGN) で0を示したが, MPGN では1.6であった.

糸球体における免疫グロブリンと補体の沈着は, 蛍光抗体直接法により観察した. 蛍光標識抗人 IgG, IgA, IgM, C₃, フィブリノーゲン家兔血清は Hyland 社のものを40倍稀釈して用いた. 蛍光抗体染色像は, 免疫グロブリンや補体が mesangium に局限している場合を mesangial pattern とし, mesangium より糸球体基底膜にそって顆粒状に沈着する場合を granular pattern, ほぼ糸球体全野にわたり多量の沈着を認める場合を lumpy pattern とした.

5. 有意差の検定

有意差検定はX² test を用いた. Sensitivity と specificity の有意差の検定には, McNeil⁵⁾ らの方法を用いた. 即ち, true-positive ratio を sensitivity とし, true-negative ratio を specificity とした. Sensitivity と specificity が共に有意に相関していることの判定は, true-positive ratio と false-positive ratio (=1-true-negative ratio) がX²検定により, 有意に逆相関しているかどうかと, receiver operating characteristic curve (ROC curve) の cut off point に近似しているかどうかによって定めた.

Classification	MC	FGN	DPGN	MGN	MPGN	Significant Differences
Cases	6	2	4	3	5	
IgG	2	1	4	3	4	MC:DPGN $p < 0.05$
IgA	2	0	1	0	1	
IgM	3	1	2	2	4	
CF	0	1	4	3	4	MC:DPGN $p < 0.005$ MC:MGN $p < 0.05$ MC:MPGN $p < 0.01$

Ig:Immunoglobulin, MC:Minimal Change, FGN:Focal Proliferative Glomerulonephritis, DPGN:Diffuse Proliferative Glomerulonephritis, MGN:Membranous Glomerulonephritis, MPGN:Membranous Glomerulonephritis, CF:Complement Fixation Antibodies

表3 Histological Classification of Lupus Nephritis and Ig Classes/CF of Anti-nDNA in SLE

Histopathological Findings		In Classes of Anti nDNA			
		IgG	IgA	IgM	CF
		14 Cases	4 Cases	12 Cases	12 Cases
Karyorrhexis	Sensitivity	6/7	1/7	5/7	6/7
	Specificity	5/13	11/13	6/13	7/13
Fibrinoid Degeneration	Sensitivity	4/5	1/5	3/5	4/5
	Specificity	5/15	12/15	6/15	7/15
Hypercellularity	Sensitivity	9/13	3/13	8/13	9/13
	Specificity	1/5	4/5	1/5	3/5
Adhesion	Sensitivity	8/10	2/10	8/10	8/10
	Specificity	3/9	7/9	3/9	5/9
GBM Thickening	Sensitivity	9/10	3/10	9/10	8/10
	Specificity	2/6	5/6	4/6	4/6
Sclerosing	Sensitivity	6/7	1/7	4/7	6/7
	Specificity	5/13	10/13	5/13	7/13*
Tubular Degeneration	Sensitivity	9/14	4/14	8/14	8/14
	Specificity	3/8	8/8	4/8	4/8

* $p < 0.05$, ** $p < 0.025$, Ig:Immunoglobulin, CF:Complement Fixation Antibodies, GBM:Glomerular Basement Membrane

表4 Histopathological Findings in Glomeruli and Ig Classes of Anti nDNA in Sera from SLE Patients

結 果

1. 組織学的病型と抗nDNAの免疫グロブリンクラスおよび補体結合性。(表3)

DPGNを示す症例はMCの症例に比べ有意に抗nDNAのIgG抗体とCFを多く認め、また、MGNとMPGNを認める症例においても、MCに比べ抗nDNAのCFを有意に多く認めた。

2. 病理組織学的所見と抗nDNAの免疫グロブリンクラスおよび補体結合性。(表4)

基底膜肥厚を認める症例は、感受性、特異性共にIgM抗nDNAと相関し、硬化性病変を認める症例は、抗nDNAのCFと相関したが、他の病理組織学的所見では、感受性、特異性共に相関する抗nDNAの免疫グロブリンクラスないしCFは認められなかった。

Histological Lesions	Groups	Cases	Anti nDNA			
			IgG	IgA	IgM	CF
Active	A	9	4	2	5	2
	B	6	6	1	4	6
	C	5	4	2	3	4
S.D.			A:B $p < 0.05$			A:B $p < 0.005$ A:C $p < 0.05$
GBM Thickening	A	6	4	1	2	2
	B	4	1	0	2	2
	C	10	9	4	8	8
S.D.						
Sclerosis	A	10	5	2	6	3
	B	5	5	1	3	5
	C	5	4	2	3	4
S.D.						

Ig:Immunoglobulin, CF:Complement Fixing Antibodies, GBM:Glomerular Basement Membrane, S.D.:Significant Differences

表5 Semiquantitative Analysis of Histological Lesions, and Ig Classes and CF of Serum Anti nDNA in SLE Patients

3. 組織学的半定量分析と臨床所見および免疫血清学的所見

組織学的半定量分析による症例数は、活動性病変では、A群10例、B群6例、C群5例で、基底膜肥厚では、A群6例、B群5例、C群10例で、硬化性病変では、A群11例、B群5例、C群5例である。

高血圧や血清クレアチニン値の増加を認める症例は、活動性病変と硬化性病変においてA群にくらべB、C群に有意に多い結果をえた。1日3.5g以上の多量蛋白尿を認める症例は、活動性病変と硬化性病変のC群で、A群にくらべ有意に多く、蛋白尿を認めない症例は、A群にくらべC群で有意に少ない。尿円柱においても同様の結果がえられたが、各視野5~10より20~25までの赤血球尿は、活動性病変においてのみ、A群にくらべC群で有意に多い結果をえた。

組織学的半定量分析と、LE細胞、抗核抗体、抗nDNA抗体価、C₃、C₄、CH50の免疫血清学的所見との間では、各病変のA、B、C群間で有意の相関は見出せなかった。しかし、RNase sensitive ENA抗体を認める症例は、各病変のA、B群に多く認められる傾向にあり、抗nDNA抗体価高値と血清低補体価を示す症例は、各病変のB、C群に多く認められる傾向にあった。

4. 組織学的半定量分析と抗nDNAの免疫グロブ

Histological Lesions	Groups	Cases	Immunofluorescent Patterns			Immunofluorescent Deposits				
			Mesangial	Granular	Lumpy	IgG	IgA	IgM	C3	Fibrinogen
Active	A	10	8	1	0	9	2	7	4	1
	B	6	1	4	1	6	2	4	6	2
	C	5	0	5	0	4	2	5	3	2
S.D.			A:B, C $p < 0.005$	A:B $p < 0.025$ A:C $p < 0.005$					A:B $p < 0.025$	
GBM Thickening	A	6	3	2	0	5	1	5	3	1
	B	5	3	2	0	5	2	2	3	2
	C	10	3	6	1	9	3	9	7	2
S.D.									B:C $p < 0.05$	
Sclerosis	A	11	9	1	0	10	2	3	5	1
	B	5	0	4	1	5	2	3	5	2
	C	5	0	5	0	4	2	5	3	2
S.D.			A:B, C $p < 0.005$	A:B, C $p < 0.005$					A:B $p < 0.05$	

GBM: Glomerular Basement Membrane, S.D.: Significant Differences

表6 Semiquantitative Analysis of Histological Lesions, and Immunofluorescent Patterns and Deposits in Glomeruli in SLE Patients

リンクラスおよび補体結合性

結果は表5に示した。活動性病変では、IgG 抗nDNA と補体結合性抗体 (CF) はA群にくらべBないしC群で有意に多く、硬化性病変においてもCF はA群にくらべB群が有意に多いことを認めた。基底膜肥厚では有意差は認められなかったが、IgG と IgM 抗nDNA と CF は、AないしB群にくらべC群で多い傾向にあった。IgM 抗nDNA は組織学的病変の程度により有意に多く認められる群はみられなかった。

5. 組織学的半定量分析と腎系球体の蛍光抗体染色所見

結果は表6のごとくである。21例中、蛍光染色されなかったものが1例あり、mesangial pattern は9例、granular pattern は10例、lumpy pattern は1例に認められた。また、IgG の沈着は2例を除く19例に認められ、IgM の沈着は16例に、C₃ 13例、IgA 6例、フィブリノーゲンの沈着は5例に認められた。

活動性病変のA群は、C群にくらべmesangial pattern が有意に多く、granular pattern が有意に少ないことを認め、C₃ の沈着はA群にくらべB群で有意に多いことを認めた。基底膜の肥厚では、特に有意の pattern は群間でみられなかったが、IgM の沈着はB群にくらべC群で有意に多いことを認めた。硬化性病変では活動性病変とほぼ同様の傾向が認められた。

Ig Classes of Anti nDNA	Immunofluorescent Patterns		
	Mesangial 8 Cases	Granular 10 Cases	Lumpy 1 Cases
IgG	Sensitivity 3/8 0.38	9/10 0.90	1/1 1.00
	Specificity 1/12 0.08	6/10 0.60	6/19 0.32
IgA	Sensitivity 2/8 0.25	3/10 0.30	0/1 0
	Specificity 9/12 0.75	8/10 0.80	13/19 0.68
IgM	Sensitivity 5/8 0.63	6/10 0.60	1/1 1.00
	Specificity 5/12 0.42	4/10 0.40	8/19 0.42
CF	Sensitivity 2/8 *** 0.25	9/10 *** 0.90	1/1 1.00
	Specificity 2/12 0.17	7/10 0.70	8/19 0.42

** $p < 0.025$, *** $p < 0.01$, Ig: Immunoglobulin, CF: Complement Fixing Antibodies

表7 Ig Classes/CF of Anti-nDNA in Sera and Immunofluorescent Staining Patterns in Glomeruli of SLE Patients

Ig Classes of Anti nDNA	Immunofluorescent Deposits			
	IgG 18 Cases	IgA 6 Cases	IgM 16 Cases	C3 13 Cases
IgG	Sensitivity 12/18 0.67	5/6 0.69	11/16 0.69	9/13 0.69
	Specificity 0/2 0	5/14 0.36	1/4 0.25	2/7 0.29
IgA	Sensitivity 5/18 0.28	0/6 0	5/16 0.31	3/13 0.23
	Specificity 2/2 1.00	9/14 0.64	4/4 1.00	5/7 0.71
IgM	Sensitivity 12/18 0.67	2/6 0.33	10/16 0.63	8/13 0.62
	Specificity 2/2 1.00	4/14 0.29	2/4 0.50	3/7 0.43
CF	Sensitivity 12/18 0.67	5/6 0.83	10/16 0.63	10/13 0.77
	Specificity 2/2 1.00	7/14 0.50	2/4 0.50	5/7 *** 0.71

*** $p < 0.01$, Ig: Immunoglobulin, CF: Complement Fixing Antibodies

表8 Ig Classes of Anti nDNA in Sera and Immunofluorescent Deposits in Glomeruli of SLE Patients

6. 血中抗nDNAの免疫グロブリンクラスおよびCFと腎系球体の蛍光抗体染色像

これらの関係を McNeil らの⁵⁾ 方法を用いて, sensitivity と specificity について検討すると, 表7, 8のごとくである. CF を有する抗 nDNA と mesangial pattern との相関性は, sensitivity, specificity とともに有意に低く, きわめて少ないと考えられた. 他方, IgG 抗 nDNA および CF 抗 nDNA と granular pattern は sensitivity, specificity とともに有意に高く, よく相関することが示唆された.

また, 糸球体に沈着する免疫グロブリンおよび補体との関係を見ると(表8), IgG 抗 nDNA と IgG 沈着は有意の相関はえられなかったが, CF 抗 nDNA と C₃の沈着は, sensitivity, specificity とともに有意の相関が認められた.

考 察

血中抗 nDNA 抗体価と血清低補体価は, ループス腎炎の臨床的活動性とよく相関することが知られている. そして, ループス腎炎における糸球体病変は実験的血清病に類似し, 腎糸球体における免疫グロブリンや補体の沈着は免疫複合体病の可能性を示唆している. また, 血清中の DNA : 抗 DNA 免疫複合体の存在⁶⁾や腎の elution study の結果から, 免疫複合体として DNA : 抗 DNA 免疫複合体の関与が最も強く示唆されている⁷⁾.

反面, 抗 nDNA 抗体価と血清低補体価は, 必ずしも臨床的活動性ループス腎炎を反映しえず, 免疫学的指標として限界のあることも指摘されている^{8)~10)}. むしろ, 抗 nDNA 抗体価よりも抗 nDNA の免疫グロブリンクラスや補体結合性がループス腎炎の活動性と相関するとする報告もみられる^{11)~13)}. しかしながら, ループス腎炎の腎組織学的病変と抗 nDNA の免疫グロブリンクラス, 補体結合性との関連性について詳細に検討した報告は少ない.

今回, 著者らは, 組織学的病型分類のみならず scoring system についても検討したが, その理由は, Decker ら¹⁴⁾ も指摘しているごとく, 組織学的病型では, 組織の活動性と硬化性病変, 慢性炎症の程度が不明であり, 病型が移行するという問

題のほかに組織病変の時間的因子が加味されないこと, 尿管や間質性病変, 血管病変が反映されないこと, ループス腎炎は多様性に富み, 一つの病型にあてはめるのが困難である場合があること, などがあげられる. これらは, 治療に対する効果や予後を予測する上で重要視されるだけでなく, 病変にかかわる血清因子を検討する場合にも, 単に組織学的病型で検討するよりも, より理にかなった手段と考えられる. これまで報告された scoring system¹⁴⁾¹⁵⁾ は活動性病変と硬化性病変ないし慢性化についてのものが多いが, 著者らは, これらに基底膜肥厚を加え検討した. これらの病変の scoring system による半定量分析と組織学的病型の比較検討結果から, 各病型の特徴が反映されていると考えられ, その妥当性が示唆された.

活動性病変を反映する個々の組織学的所見とは, 感受性, 特異性共に有意に相関する抗 nDNA の免疫グロブリンクラスないし CF は認められなかったが, 活動性病変の半定量分析では, 重篤な症例は IgG 抗 nDNA と CF を有し, 軽微な症例は IgG 抗 nDNA や CF を有するものが有意に少ない結果をえた. 実験動物モデルでは, 抗 nDNA の IgM から IgG 抗体への切りかえがループス腎炎の発症に重要視されているが^{16)~18)}, 著者らの検討では, 軽微な症例が有意に IgM 抗 nDNA が多い結果はえられなかった. 最近, Clough ら¹⁹⁾は未治療 SLE で, FGN と DPGN の症例に solid phase radioimmunoassay による抗 nDNA の免疫グロブリンクラスを検索し, 重篤な腎症を示す症例は IgM から IgG 抗体への切りかえる機序が障害されている可能性を報告した. 今回, 治療による影響や抗体価の定量は検討できなかったが, 組織学的に活動性病変の重篤な症例と軽微な症例との間に, IgG 抗 nDNA と CF の存在は逆相関にあり, CF の存在が活動性病変と密接に関係していると考えられた.

基底膜肥厚を認める症例は, IgM 抗 nDNA を感受性, 特異性共に有意に多く認めたが, 基底膜肥厚の程度とは相関しなかった. 他方, 腎糸球体

に沈着するIgMは、基底膜肥厚の程度と相関する傾向にあり、基底膜肥厚にはIgM抗nDNAのみならず、他の抗原抗体の関与も示唆された。

硬化性病変では、CF以外は抗nDNAの有意に多い免疫グロブリンは認められなかった。CFの存在は、必ずしも単一免疫グロブリンやそのsubclassにのみ規制されるものではなく、抗体のaffinityやspecificityの違いによっても影響を受け、また、抗体が抗原分子にcloss-linkするか、一つの抗原分子に二つの結合基をもつかによっても影響することが示唆されている¹³⁾。硬化性病変に加担する免疫グロブリンは多種と考えられ、硬化性病変は沈着する免疫複合体の量に相関する²⁰⁾と考えられる。

糸球体に沈着する免疫グロブリンと血清中抗nDNAの免疫グロブリンクラスとの検討では、IgGの沈着がIgG抗nDNAと有意の相関を示す結果はえられなかったが、C₃の沈着とCFが有意の相関を示した。このことは、流血中の抗nDNAの免疫グロブリンクラスが必ずしも糸球体に沈着する免疫グロブリンを反映するわけではないことを示している。

このdiscrepancyには、いくつかの要素が考えられる。一つは、ループス腎炎の糸球体病変に関与する免疫複合体にnDNA systemのみならず、denatured DNA (dDNA) system, ENA system, immunoglobulin systemなどの関与が考えられる²¹⁾。このことは、これまでのelution studyの結果⁷⁾からも示唆される。また、DNA systemではdDNA-抗nDNA免疫複合体の可能性もあり、これは抗体過剰においても可溶性免疫複合体を形成し、dDNAのCiq結合能はIgGの200倍ともされている²¹⁾。もう一つは、抗nDNAの多様性であり、多種免疫グロブリンクラスを有し、そのCFは、先にのべたごとく、単一免疫グロブリンクラスやsubclassによらないことが考えられる。もう一つは、免疫複合体の沈着様式の違いが考えられる。血清中の免疫複合体が糸球体に沈着するのか糸球体局所で免疫複合体が形成される²²⁾のか異論のあるところである。残る一つは、流血中の

抗体なり免疫複合体が糸球体病変にかかわりをもつまでの時間的因子が考えられる。

以上のようなdiscrepancyの要因が考えられる中で、糸球体におけるC₃の沈着が抗nDNAのCFと有意の相関を示したことは注目すべき点と考えられた。抗nDNAのCFの存在は、腎糸球体におけるC₃のgranular depositsの可能性を示唆し、CFとIgG抗nDNAの共存は、糸球体病変の活動性を示唆すると考えられる。

結 論

1. ループス腎炎の組織学的活動性病変は、IgG抗nDNAとCFに有意の相関を認めたが、活動性病変の軽微な症例は、必ずしもIgM抗nDNAが優位ではなかった。
2. 基底膜肥厚を認める症例は、有意にIgM抗nDNAが多いことを認めた。
3. 硬化性病変を認める症例は、抗nDNAのCFを有意に多く認めた。
4. 蛍光抗体による糸球体の染色像でgranular patternを認める症例は、IgG抗nDNAとCFを有意に多く認めた。
5. 腎糸球体におけるC₃の沈着は、血中抗nDNAのCFと有意に相関した。

本研究は、厚生省特定疾患「自己免疫調査研究班」の研究費を使用した。

文 献

- 1) Pollak VE, Pirani CL: Pathology of the kidney in systemic lupus erythematosus: Serial biopsies studies and the effects of therapy on kidney lesions. Lupus Erythematosus: 2nd Ed. (ed. Dubois EL), p72, University of Southern California Press, Los Angeles, 1974.
- 2) Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al: Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: Bull Rheum Dis 21, 643~648, 1971.
- 3) Aarden LA, de Groot ER, Feltkamp TEW: Immunology of DNA III. Crithidia luciliae, a

- simple substrate for the determination of anti-ds DNA with the immunofluorescence technique: *Ann NY Acad Sci* **254**, 505~515, 1975.
- 4) 橋本博史: ループス腎炎の予後について: 日内会誌 **66**, 1229~1238, 1977.
- 5) McNeil BJ, Keller E, Adelstein SJ: Primer on certain elements of medical decision making: *N Engl J med*, **293**, 211~215, 1975.
- 6) Bardana EJ, Harbeck RJ, Hoffman AA, et al: The prognostic and therapeutic implications of DNA: anti-DNA immune complexes in systemic lupus erythematosus: *Am J Med* **59**, 512~522, 1975.
- 7) Koffler D, Agnello V, Kunkel HG: polynucleotide immune complexes in serum and glomeruli of patients with systemic lupus erythematosus: *Am J Pathol* **74**, 109~124, 1974.
- 8) Cameron JS, Lessof MH, Ogg CS et al: Disease activity in the nephritis of systemic lupus erythematosus in relation to serum complement concentrations: *Clin Exp Immunol* **25**, 418~427, 1976.
- 9) Lightfoot RW, Hughes GV: Significance of persisting serologic abnormalities in SLE: *Arthritis Rheum* **19**, 837~843, 1976.
- 10) Swaak AJG, Aarden LA, et al: Anti-ds DNA and complement profiles as prognostic guides in systemic lupus erythematosus: *Arthritis Rheum* **22**, 226~235, 1979.
- 11) Pennebaker J, Gilliam JN, Ziff M: Significance of anti nDNA classes in serum and skin in prognosis of SLE: *Arthritis Rheum* **19**, 815, 1976.
- 12) Beaulieu A, Quismorio FP, Friou GJ, et al: IgG antibodies to double-stranded DNA in systemic lupus erythematosus sera: *Arthritis Rheum* **22**, 565~570, 1979.
- 13) Minitier MF, Stollar BD, Agnello V: Reassessment of the clinical significance of native DNA antibodies in systemic lupus erythematosus: *Arthritis Rheum* **22**, 959~968, 1979.
- 14) Decker JL, Steinberg AD, Reinertsen JL, et al: Systemic lupus erythematosus: Evolving concepts. (NIH conference): *Ann Int Med* **91**, 587~604, 1979.
- 15) Morel-Maroger L, Mery J-PH, Droz D, et al: The course of lupus nephritis: Contribution of serial renal biopsies: *Advances in Nephrology* Vol. **6** (ed. Hamburger J, Crosnier J, Maxwell MH), p79, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1976.
- 16) Lambert PH, Dixon FS: Pathogenesis of the glomerulonephritis of NZB/W mice: *J Exp Med* **127**, 507~522, 1968.
- 17) Talal N, Pillarisetty R, Papoian R, et al: Experimental lupus: A disorder of immunologic regulation: *Advances in Nephrology*, Vol. **6** (ed. Hamburger J, Crosnier J, Maxwell MH), p37, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1976.
- 18) Fournie GJ, Izumi S, Lambert PH, et al: Genesis and pathogenicity of anti-DNA antibodies: *Advances in Nephrology*, Vol. **6** (ed. Hamburger J, Crosnier J, Maxwell MH), p47, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1976.
- 19) Clough JD, Valenzuela R: Relationship of renal histopathology in SLE nephritis to immunoglobulin class of anti-DNA: *Am J med* **68**, 80~85, 1980.
- 20) Hill GS, Hinglais N, Tron F, et al: Systemic lupus erythematosus. Morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy: *Am J Med* **64**, 61~79, 1978.
- 21) Agnello V: The immunopathogenesis of lupus nephritis: *Advances in Nephrology*, Vol. **6** (ed. Hamburger J, Crosnier J, Maxwell MH) p119, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1976.
- 22) Izui S, Lambert PH, Miescher PA: In vitro demonstration of a particular affinity of glomerular basement membrane and collagen for DNA: *J Exp Med* **144**, 428~443, 1976