

ループス腎炎31例の臨床病理学的研究

古川 猛¹⁾ 小口 寿夫¹⁾ 小野 正孝¹⁾
佐藤 清隆¹⁾ 寺島 益雄¹⁾ 洞 和彦¹⁾
古田 精市¹⁾ 相沢 孝夫²⁾ 重松 秀一³⁾

1) 信州大学医学部第2内科学教室

2) 慈泉会相沢病院内科

3) 信州大学医学部第1病理学教室

A Clinicopathological Study of 31 Cases with Lupus Nephritis

Takeshi FURUKAWA¹⁾, Hisao OGUCHI¹⁾, Masataka ONO¹⁾,
Kiyotaka SATOU¹⁾, Masuo TERASHIMA¹⁾, Kazuhiko HORA¹⁾,
Seiichi FURUTA¹⁾, Takao AIZAWA²⁾ and
Hidekazu SHIGEMATSU³⁾

1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Internal Medicine, Jisenkai Aizawa Hospital*

3) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*

A clinicopathological study was conducted on 31 cases with systemic lupus erythematosus (SLE) who had undergone renal biopsy. According to modified WHO morphologic classification, the renal glomerular lesions of the patients were as follows: normal glomeruli (Class I) 3 cases, pure mesangial alterations (Class II) 11 cases, focal segmental glomerulonephritis (Class III) 6 cases, diffuse glomerulonephritis (Class IV) 6 cases, diffuse membranous glomerulonephritis (Class V) 6 cases, advanced sclerosing glomerulonephritis (Class VI) 0 cases. Of 24 cases observed by electron microscopy, microtubular structures were found in all cases, but fingerprint pattern in dense deposits was seen in only one. Seven cases with no urine abnormality at initial renal biopsy had Class I to III findings in the kidney. Nine cases with proteinuria greater than 3.5g/day had hematuria, and Class IV findings were present in 5. Excellent correlations were observed between active renal lesions and clinical aspects such as proteinuria greater than 3.5g/day, hematuria, raised serum creatinine value, depressed serum levels of CH50 and C3 and high anti-DNA antibody level. At the present stage of follow-up, 7 of 31 cases have developed renal insufficiency (serum creatinine ≥ 1.2 mg/dl), or undergone permanent hemodialysis, or died. They had proteinuria greater than 3.5g/day and hematuria, low serum values of CH50 and C3 and also positive anti-DNA antibody. *Shinshu Med. J.*, 33: 539-548, 1985

(Received for publication August 14, 1985)

Key words: SLE, renal biopsy, microtubular structures, fingerprint pattern
SLE, 腎生検, microtubular structures, fingerprint pattern

I はじめに

全身性エリテマトーデス（以下 SLE）は、高率にループス腎炎をともしない、その腎障害は SLE の予後に影響を与える点で重要である。ループス腎炎に対する治療法は、ステロイドホルモンと免疫抑制剤の単独または併用投与を主体に行われているものの、ループス腎炎の進行・再燃を防ぐことは必ずしも容易ではない。

今回われわれは当科で腎生検を施行しえた SLE 31 例について臨床像と腎生検組織像の関連性、ならびに治療による病像への影響につき検討したので報告する。

II 対象および方法

対象は、昭和44年より昭和58年までに信州大学第2内科ならびに関連病院にて腎生検を施行した528例のうち、1982年に改訂されたアメリカリウマチ協会の SLE 診断基準4項目以上を満足する31例である。臨床的には、腎生検施行時の1日尿蛋白量（Kingsbury-Clark法）、血尿（/HPF）、血清 BUN 値（ジアセチル法）、血清 creatinine 値（Jaffe法）、CH50、C3(TIA法）、抗 DNA 抗体（RIA, HA法）の各項目について、生検前のステロイドホルモン使用の有無との関連ならびに腎の組織所見との関連の面より検討をおこなった。

経皮的または開放性腎生検により得た腎組織片を光顕ならびに電顕の検索用にそれぞれ分割した。光顕用切片を採取後直ちに10%ホルモン液中にて固定後パラフィン包埋し、hematoxylin and eosin (HE) 染色、periodic acid-Schiff (PAS) 染色、periodic acid-methenamine silver (PAM) 染色、Mallory-Azan 染色を施し鏡検した。電顕用には約 1mm² の組織小片をグルタルアルデヒドおよびオスミウム酸による二重固定後脱水、エポン812に包埋し、LKB 超ミクロームを用いて超薄切片を作製、酢酸ウランとクエン酸の重染色を行って、透過型電子顕微鏡（日立HS-8、HS-9）で観察した。組織所見は、表2のごとく、WHO の形態学的分類（Modified）¹⁾ に準じて Class I-VI に分類し、また Class III-V は活動性病変の有無で a+, a- と分けた。

有意差検定は Fisher 直接算定法を用いた。

III 結 果

A 生検時臨床像

31症例の臨床像は表1のごとくで、男3名、女28名、

生検時年齢15-52歳（平均29歳）、平均観察期間4.8年であった。尿所見は、異常所見のない群8例、蛋白尿単独群10例、血尿+蛋白尿群13例であり、血尿のみの例はみられなかった。蛋白尿は、1日尿蛋白量で分けると、0.2-0.5g 2例、0.5-3.5g 12例、3.5g≤9例で、それぞれの群の血尿合併例は1例、3例、9例であった。血清クレアチニン 1.2mg/dl 以上の腎機能低下例は6例であった。CH50 については26例が検査されており、12単位以下の高度低下が6例、12-20単位の中高度低下が8例、20-30単位の軽度低下が8例、正常が4例で、そのうちステロイド使用例では中高度低下4例、軽度低下が5例、正常1例であった。血清C3値が検査されていた20例では、13例が低値を示しており、そのうち4例はステロイド治療をうけている例であった。抗 DNA 抗体は16例が陽性で、そのうちステロイド治療例は4例であった。

B 病理組織像

腎の組織所見は、表2のごとく、Class I 3例（9.7%）、Class II 11例（35.5%）、Class III 5例（16.1%）、Class IV 6例（19.4%）、Class V 6例（19.4%）、Class VI 0例（0.0%）であった。Class III-V のうち活動性病変を有するものは、それぞれ Class III 4例（80%）、Class IV 6例（100%）、Class V 3例（50%）であった。電顕的に観察しえた24例については、electron dense deposits の占拠部位、内皮細胞内の microtubular structure と dense deposits 内の fingerprint pattern の有無を観察した。Electron dense deposits の沈着部位は、組織病変が強くなるにつれ多彩になっており（表3）、また内皮細胞内 microtubular structures（図1）は全例に認められた。dense deposits 中の fingerprint pattern（図2）が認められたのは1例であった。

C 生検時臨床像と腎生検組織像

生検時の臨床像と腎生検組織像を対比して検討した成績を表4、5、6に示した。尿に異常所見のみられない8例中、1例のみが Class I で、他の7例には Class II-III の糸球体病変が認められた。蛋白尿単独群は Class II が4例と多く、Class I 1例、Class III 2例、Class IV 1例、Class V 2例であった。血尿+蛋白尿群は、Class I、II 各1例、Class III の5例中2例、Class IV の6例中5例、Class V の6例中4例であり、組織病変の強いものに認められた。

また尿蛋白 0.2-0.5g/day の2例は Class I で、0.5-3.5g/day の12例は Class II、III、V に多くおの

表1 腎生検時臨床像と検査成績

症例 No.	性	年齢 歳	蛋白尿 g/day	血尿 /HPF	BUN mg/dl	Cr mg/dl	CH50	C3 mg/dl	anti-DNA U/ml(RIA)	Steroid 使用
1	F	17	—	—	9.8	1.0	28.4	ND	—	+
2	F	18	—	—	13.0	ND	ND	ND	ND	+
3	F	18	—	—	8.0	0.7	12↓	89	44.0	—
4	F	25	—	—	15.0	1.0	17.2	ND	150↑	+
5	F	27	—	—	10.0	0.5	17.4	44	150↑	—
6	F	26	—	—	10.0	0.6	30.8	68	80.0	—
7	F	21	—	—	14.0	0.8	12↓	25	150↑	—
8	F	35	—	—	8.7	0.7	12↓	21	150↑	—
9	F	27	0.3	—	9.0	0.8	28.3	68	—	+
10	F	45	0.2	12-16	20.0	0.8	27.0	82	—	+
11	F	33	1.1	—	8.0	0.5	23.8	71	—	—
12	M	30	0.8	—	9.0	0.9	15.5	88	80×*	—
13	F	19	2.8	—	8.0	0.6	28.1	ND	—	—
14	F	41	0.5	—	20.0	1.3	28.5	ND	320×*	—
15	F	19	0.5	—	16.0	0.7	39.2	88	—	+
16	F	24	1.3	7-8	13.0	0.9	12↓	51	89.0	+
17	M	31	1.1	10-15	20.0	1.0	36.2	108	—	—
18	F	35	2.0	6-8	12.5	0.7	29.5	53	27.0	+
19	F	15	1.5	—	13.7	0.8	50.0	69	80×*	—
20	F	36	0.7	—	9.0	0.9	12.2	49	—	—
21	F	32	0.8	—	17.0	ND	17.5	ND	ND	+
22	F	28	0.7	—	16.0	0.7	22.5	50	—	+
23	F	44	3.9	5-10	21.0	0.8	ND	127	—	—
24	M	32	6.9	多数	19.0	1.1	12↓	35	120.0	—
25	F	38	4.0	10-15	31.0	1.8	13.1	ND	80×*	+
26	F	16	3.5	20-25	28.0	1.4	14.1	ND	ND	+
27	F	30	5.6	10-15	10.9	0.9	14.2	ND	10.5	—
28	F	41	15.0	15-25	39.0	1.9	12↓	37	51.0	—
29	F	15	4.0	9-10	10.0	1.0	ND	ND	ND	—
30	F	52	4.4	多数	71.0	2.5	ND	ND	ND	—
31	F	27	7.0	多数	51.0	4.8	ND	66	80×*	—

F: female, M: male, ND: not done

*は受身赤血球凝集反応 (HA) での結果

表2 腎組織光顕像の組織分類

Classification	Cases
I Normal glomeruli	3
II Pure mesangial alterations	11
III Focal segmental GN	5 (a+:4, a-:1)
IV Diffuse GN	6 (a+:6, a-:0)
V Diffuse membranous GN	6 (a+:3, a-:3)
VI Advanced sclerosing GN	0
Total	31 (a+:13, a-:4)

a+: active lesion(+) a-: active lesion(-)

Active lesions: Disruption of capillary walls, polymorphs and karyorrhexis, hematoxyphil bodies, cellular or fibrocellular crescents, "wire-loops", hyaline thrombi, fibrin thrombi, segmental fibrin deposition

表3 腎糸球体電顕所見

Electron dense deposit							
Class	Case No.	SEN	MES	SEP	INT	MS	FP
I	1	—	+	—	—	+	—
	9	—	—	—	—	+	—
	10	—	—	—	—	+	—
II	2	—	—	—	—	+	—
	3	—	+	—	—	+	—
	4	++	++	—	—	+	—
	5	++	++	—	—	+	—
	6	—	—	—	—	+	—
	11	+	—	+	—	+	—
	12	—	—	+	+	+	—
	13	—	—	+	—	+	—
	23	—	—	+	—	+	—
	19	—	++	+	—	+	—
III a	7	++	+	—	—	+	—
	16	+	+	+	—	+	—
	21	—	+	+	+	+	—
	24	—	—	+	+	+	—
b	14	—	—	+	+	+	—
IV a	25	—	+	+	+	+	+
	28	++	++	+	+	+	—
V a	18	—	—	++	+	+	—
b	15	—	—	++	+	+	—
	17	+	+	++	+	+	—
	22	+	+	++	+	+	—

SEN: subendothelium MES: mesangium SEP: subepithelium INT: Intramembrane
MS: microtubular structures FP: fingerprint pattern

Electron dense deposits は量の多寡を(—)~(++)の半定量法により表現した。

おの4例, 3例, 4例で, Class IV は1例のみであった。3.5g/day 以上のネフローゼ症候群(以下ネ症)を呈するものはすべて血尿を伴っており, Class II, III に各1例みられたが, 組織障害の強い Class IV では6例中5例, Class V 6例中2例にそれぞれネ症を認めた。

Class V はすべて0.5g/day 以上の蛋白尿を呈していた。生検時既に腎機能低下していた6例は Class IV に4例と多く, Class III, V は1例ずつであった。免疫血清学的に, Class I およびVではCH50は軽度低下~正常で, ステロイド使用例が多く, 抗DNA抗体

も正常値の例が多かった。Class III, IV はCH50の高度~中等度低下が多く, C3低値が全例で, 抗DNA抗体陽性例が多かった。Class II は, Class I, V と Class III, IV の中間に位置していた。

活動性病変と臨床像とを対比すると(図3), 1日3.5g以上の蛋白尿, 血尿は活動性病変を呈する症例に著しく有意に多かった。また腎機能低下, CH50が25単位以下, C3低値, 抗DNA抗体陽性も活動性病変を有する症例に有意に高率に認められた。

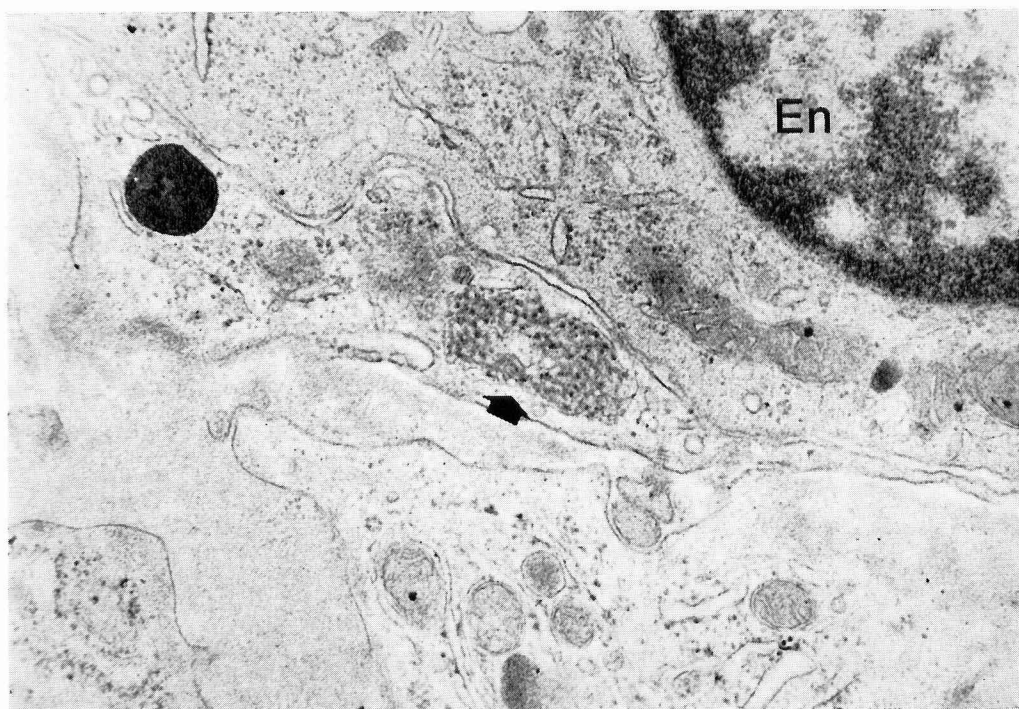


図1 症例19の内皮細胞内の microtubular structure (arrow), En : endothelium ($\times 30,000$)

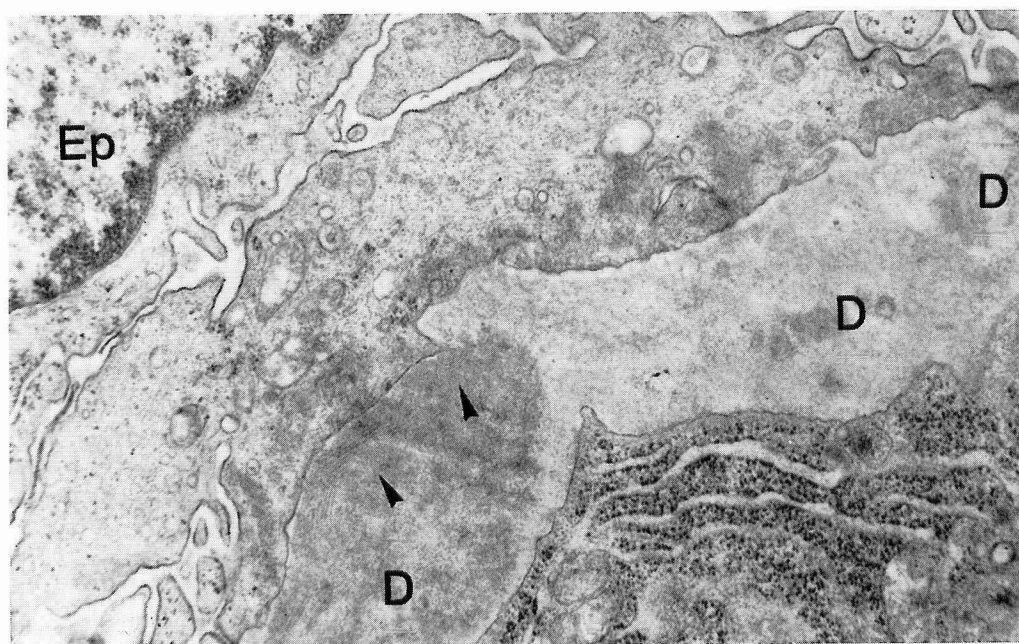


図2 症例25の上皮下沈着物中の parallel microfilament より構成される fingerprint pattern (arrow heads), Ep : epithelium, D : deposit ($\times 25,000$)

表4 尿所見と組織像

	尿異常(一)	血尿単独	蛋白尿単独	血尿+蛋白尿
I	1	0	1	1
II	6	0	4	1
III	1	0	2	2
IV	0	0	1	5
V	0	0	2	4
Total	8	0	10	13

表5 蛋白尿, 腎機能と組織像

	蛋白尿			腎機能	
	0.2—0.5g/d	0.5—3.5g/d	3.5g/d<	正常	低下
I	2(1)	0	0	3	0
II	0	4	1(1)	11	0
III	0	3(1)	1(1)	4	1
IV	0	1	5(5)	2	4
V	0	4(2)	2(2)	5	1
Total	2(1)	12(3)	9(9)	25	6

() 内は血尿合併例数

表6 CH50, C3, 抗 DNA 抗体と組織像

	CH50				C3		anti-DNA	
	<12	12—20	20—30	30≤	低下	正常	陰性	陽性
I	0	0	3(3)	0	1(1)	1(1)	3(3)	0
II	2	3(1)	2	2	4	4	3	7(1)
III	3	1(1)	1	0	3(1)	0	0	4(1)
IV	1	4(2)	0	0	3	0	1	4(1)
V	0	0	2(2)	2(1)	2(2)	2(1)	3(2)	1(1)
Total	6	8(4)	8(5)	4(1)	13(4)	7(2)	10(5)	16(4)

() : steroid 使用例

表7 予後不良の7例

Case No.	性	MP	H	BUN mg/dl	Cr mg/dl	CH50	C3 mg/dl	anti-DNA	LM Class	予後
1	♀	+	+	10.9	0.9	14.2	ND	+	IVa	透析
2	♀	+	+	10.0	1.0	ND	ND	ND	Va	透析→死
3	♀	+	+	28.0	1.4	14.1	ND	ND	IVa	RPGN 死
4	♀	+	+	31.0	1.8	13.1	ND	+	IVa	透析
5	♀	+	+	39.0	1.9	12↓	37	+	IVa	腎機能↓
6	♀	+	+	71.0	2.5	ND	ND	ND	Va	腎機能↓→死
7	♀	+	+	51.0	4.8	ND	66	+	IVa	透析

MP : 蛋白尿>3.5g/d H : 血尿 LM : 光顕像 ND : not done

α^+	蛋白尿 $> 3.5g/day$	$P = 0.00118$
α^-	蛋白尿 $\leq 3.5g/day$	
α^+	血尿 (+)	$P = 0.00025$
α^-	血尿 (-)	
α^+	肾功能低下	$P = 0.02207$
α^-	肾功能正常	
α^+	CH50 ≤ 25	$P = 0.02304$
α^-	CH50 > 25	
α^+	C3 低值	$P = 0.02434$
α^-	C3 正常值	
α^+	抗DNA (+)	$P = 0.04485$
α^-	抗DNA (-)	

Fisher exact test

a+active lesion(+), a- active lesion(-)

図3 活動性病変と臨床検査成績

D 予 後

腎生検時点に比べて昭和60年5月の観察時に血清クレアチニン値が2mg/dl以上の増加を示した腎機能低下例、透析治療に進展した例、または死亡した症例は7例である(表7)。全例女性で3.5g/day以上の蛋白尿と血尿を呈していた。生検時既に腎機能低下していた症例が5例あった。7例中、CH50、C3、抗DNA抗体が検索されていた例ではすべて低値または陽性であった。組織像ではClass IV 5例、Class V 2例で全例活動性病変を有していた。

IV 考 案

今回著者らが腎生検を施行した SLE の31例中、尿異常を呈さない症例が8例含まれている。これは本疾患では尿に異常所見がなくても腎病変が高率に存在することが知られており、また臨床像の面では SLE の確定診断がつけられないような例においても、腎の組織所見が診断上有用となることがあるなどのために、著者らは SLE ないしはその疑いのある症例を腎生検の適応としているからである。尿所見については、尿蛋白 3.5g/day 以上のネフローゼ症候群を呈するものは自験例の35%であり、Dujovne ら²⁾ とほぼ同様であった。また血尿は尿蛋白陰性例ではなく、3.5g/day 以上の蛋白尿例に伴うことが多かった。腎機能低下例が Dujovne ら²⁾ の報告では29%であるのに対し、著者らの例で6例(19%)と少ないのは、尿異常所見のない症例が多く含まれているためと思われる。補体の低下をみとめたのは CH50 による判定では26例中22例、C3 による場合には20例中16例で、Wallace ら³⁾ の24例中7例、24例中9例に比べ高率であった。抗

DNA 抗体陽性頻度は26例中16例で、富永と富井⁴⁾の95.9%より少なかった。

Microtubular structures は1969年に Gyorkey ら⁵⁾により SLE の腎糸球体内皮細胞内に初めて発見され、高率に出現するためループ腎炎との関連性が論じられた。その後、microtubular structures の報告があいつぎ、SLE での頻度は97~100%と高率である⁶⁾⁻⁸⁾。自験例でも31例全例に認めた。しかしこの所見はSLE以外の疾患にも観察され⁹⁾⁻¹¹⁾、SLEに特異的な所見とは言えない。しかし、SLEにきわめて高頻度に出現し、microtubular structuresの認められたprobable SLEが後にdefinite SLEに進展したという事実⁷⁾と、自験例でも観察されたように臨床上新腎障害がないと思われるSLEでもmicrotubular structuresが存在することより、SLE診断上の意義は高いものと思われる。

Dense deposits 中の fingerprint pattern は 1967 年 Grishman ら¹²⁾ により SLE 41 例中 3 例に最初に発見されてより、頻度は少ないが SLE に特異的な構造と考えられている。しかし、腎糸球体の deposits と cryoprecipitates との両方に fingerprint pattern をみとめた SLE の 1 例の報告¹³⁾ や、原発性 MGN の 1 例に fingerprint pattern を認めたという報告¹⁴⁾ もあり、必ずしも SLE に特異的ではないかもしれない。

ループス腎炎では、腎機能、尿検査などの臨床上の異常と腎組織障害ならびにその予後との間の関連性は認められるものの、時に食い違いが存在する症例もある。自験例でも尿異常所見がなく、腎機能も正常な SLE において、SLE による腎組織障害が確認されたが、Mahajan ら¹⁵⁾ は同様な症例 27 例中の 12 例に diffuse lupus glomerulonephritis の所見を認めた成績を報告している。

蛋白量と WHO の分類に従った腎組織所見とを対比した成績では、尿蛋白量が多いほど組織病変も高度であった。三條¹⁶⁾ は SLE 症例について尿蛋白量と Baldwin による腎組織分類とを比較した結果、尿蛋白 0-0.5g/day は11例で minimal change と focal proliferative lupus nephritis (以下 FPLN) が多く、0.6-3.4g/day は13例で FPLN と diffuse proliferative lupus nephritis (以下 DPLN) が多く、3.5g/day 以上は17例で DPLN と membranous lupus nephritis (以下 MLN) が多かったと報告している。また蛋白尿と血尿については、Appel ら¹⁷⁾ の

報告した症例では、1974年の WHO 分類¹⁸⁾ Class III, IV, V に多くみとめられ、われわれと同じ結果を示しているが、尿蛋白 3.5g/day 以上での血尿合併は16例中10例でわれわれの9例全例とは違っていた。これは Appel らの症例の中に血尿を合併しにくい膜性腎炎型の組織型、すなわち Class V が8例含まれていたためであり、うち4例が血尿陰性であった。他の2例は minimal change の1例と FPLN の1例であった。初回生検時に腎機能低下していた症例の組織型に関しては、Appel ら¹⁷⁾の報告では組織型間でとくに差がなかったとしている。この点自験例では、Class III, IV, V, とくにIVに多く、腎組織障害度と腎機能障害度とが一致していた。

血清学的には、Hill ら¹⁹⁾の蛍光抗体法所見を基にした組織分類と Baldwin ら²⁰⁾の分類との2つの方法での検討では、膜性腎炎様の組織変化を除くと腎糸球体病変の強さと抗 DNA 抗体価の高さや C3 の低値の程度は良く相関し、特に Baldwin らの分類での minimal と、focal および diffuse とを抗 DNA 抗体価と C3 値で区別できたと述べている。Appel ら¹⁷⁾の症例でも CH50 の低下は1974年の WHO の分類¹⁸⁾、Class III, IV, Vで、抗 DNA 抗体陽性は Class III, IV で多い傾向にあった。自験例でも、血清中の CH50 が正常もしくは軽度低下と、C3, 抗 DNA 抗体が正常は組織障害の弱い Class I, または Class V に見られ、CH50 の中等度から高度低下、C3 低下と抗 DNA 抗体陽性を示すのは Class III, IV の強い組織障害を示す症例に見られ、これらの血清学的因子と1982年の WHO の分類は良く相関した。しかし、Hill ら¹⁹⁾と同様に Class IIIとIVとは差が認められなかった。

著者らが SLE 症例の臨床検査成績と腎生検時の活動性病変の有無について比較検討したところ 3.5g/day 以上の蛋白尿、血尿、クレアチニン値の高値、CH50 が25以下、C3 低値、抗 DNA 抗体陽性などの所見は腎組織の活動性を推測するうえで有用であることを示す成績をえた。Hill ら¹⁹⁾も腎糸球体の necrosis と crescent の有無で臨床データを比較し、腎組織所見の活動性病変を有する方が抗 DNA 抗体がより高値、C3, クレアチニン・クリアランスがより低値で、血尿の程度が強いことを示し、血清クレアチニンでは有意差がなかったことを報告している。

1960年代のデータではループス腎炎の5年生存率が DPLN25%, FPLN 65%, MLN 85%と初回生検像と

予後との間に良い相関がみられ、DPLN で著しく予後の悪いことが知られている²¹⁾が、ステロイドの大量投与（パルス療法）・免疫抑制剤併用・プラスマフェレーシスにより改善され、DPLN でも5年生存率は70%台となってきている¹⁷⁾²²⁾。また初回生検像と腎死または死亡率との間に有意差はなくなってきている。ところで自験例をふりかえてみると、腎機能低下・透析・死亡した7例は、生検時に全例ネフローゼ状態で血尿を伴い、検索された CH50, C3, 抗 DNA 抗体は異常値で活動性を示し、腎機能低下も5例に認められた。組織学的にも全例活動性病変を伴い、うち5例は強い組織障害を呈する Class IV であった。Wallace ら²³⁾はネ症で発症した症例ではそうでない症例に比べて生存率が短縮することを示し、Kimberly ら²⁴⁾は初回生検時に血清 クレアチニン 1.2mg/dl 以上はそれ以下に比べ、より急速に腎不全になると報告しているが、われわれの結果と同じ意味を持つものと考えられる。すなわち Class IV, V で活動性病変を伴う症例は予後が非常に悪いという結論になり、すなわち DPLN の5年生存率が25%という1960年代の成績にはほぼ一致する。これはパルス療法やプラスマフェレーシスといった治療法が確立する以前の症例が多く含まれていることと、患者自身が治療を拒否または放棄した例も含まれていることが原因と思われた。自験例での治療法と患者教育に問題があり、今後さらに検討する予定である。

V ま と め

昭和44年から昭和58年までに当科ならびに関連病院にて腎生検を施行された SLE 31例を対象にして、腎生検時臨床像、腎糸球体組織像、両者の関連性について検討し、次の結果を得た。

1. 1982年の WHO 形態学的分類に従って分類すると、Class I は3例、Class IIは11例、Class III は5例、Class IV は6例、Class V は6例、Class VI は0例であった。

2. 腎糸球体内皮細胞内 microtubular structure は、観察された24例全例に存在した。Dense deposit 中の fingerprint pattern は1例のみにしか存在しなかった。

3. 尿異常所見のない SLE でも、8例中7例に Class II, III の糸球体病変を認めた。血尿単独群は存在しなかった。血尿+蛋白尿群は Class III～V に多く認めた。

4. 尿蛋白 3.5g/day を呈する症例は、全例血尿を伴い、Class IV が多かった。

5. 腎機能低下、CH50 低下、C3 低値、抗 DNA 抗体陽性は Class III, IV に多く認めた。

6. 活動性病変を有する症例は、統計学的に有意に、生検時に尿蛋白 3.5g/day 以上、血尿、腎機能低下、CH50 低下、C3 低値、抗 DNA 抗体陽性に認められた。

7. 腎機能低下・透析・死亡となった症例は 7 例で、全例 3.5g/day 以上の蛋白尿と血尿を呈し、5 例は生検時既に腎機能が低下していた。CH50・C3・抗 DNA 抗体は、検索された例では全例低下または陽性であった。組織像は Class IV 5 例、Class V 2 例で、全例活動性病変を有していた。

文 献

- 1) Churg, J. and Sobin, L. H. : Renal disease : Classification and atlas of glomerular disease, p. 127, Igaku-Shoin, Tokyo, 1982
- 2) Dujovne, I., Pollak, V.E., Pirani, C. L. and Dillard, M. G. : The distribution and character of glomerular deposits in systemic erythematosus. *Kidney Int*, 2 : 33-50, 1972
- 3) Wallace, D. J., Podell, T.E., Weiner, J.M., Cox, M.B., Klinenberg, J.R., Forouzesh, S. and Dubois, E.L. : Lupus nephritis : Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J Med*, 72 : 209-220, 1982
- 4) 富永教洋, 富井正邦 : 抗核抗体とループス腎炎. 循環器科, 12 : 39-47, 1982
- 5) Gyorkey, F., Min, K-W., Sinkovics, J.G. and Gyorkey, P. : Systemic lupus erythematosus and myxovirus. *N Engl J Med*, 280 : 333, 1969
- 6) Grausz, H., Early, L.E., Stephans, B.G., Lee, J.C. and Hopper, J. Jr. : Diagnostic import of virus-like particles in the glomerular endothelium of patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 283 : 506-511, 1970
- 7) Gyorkey, F., Sinkovics, J.G., Min, K.W. and Gyorkey, P. : A morphological study on the occurrence and distribution of structure resembling viral nucleocapsids in collagen diseases. *Am J Med*, 53 : 148-158, 1972
- 8) 鈴木 学 : 全身性エリテマトーデスの早期診断における microtubular structures の意義について. 日腎誌, 25 : 43-57, 1983
- 9) Tornroth, T. and Skrifvars, B. : Gold nephropathy prototype of membranous glomerulonephritis. *Am J Pathol*, 75 : 573-590, 1974
- 10) Shearn, M.A., Tu, W.H., Stephens, B.G. and Lee, J.C. : Virus-like structures in Sjögren's syndrome. *Lancet*, 14 : 568-569, 1970
- 11) Furukawa, T., Shigematsu, H., Aizawa, T., Oguchi, H. and Furuta, S. : Residual glomerular lesions in postpartal women with toxemia of pregnancy. *Acta Pathol Jpn*, 33 : 1159-1169, 1983
- 12) Grishman, E., Porush, J.C., Rosen, S.M. and Churg, J. : Lupus nephritis with organized deposits in the kidneys. *Lab Invest*, 16 : 717-725, 1967
- 13) Kim, Y.H., Choi, Y. J. and Reiner, L. : Ultra structural "fingerprint" in cryoprecipitate and glomerular deposits : A case report of systemic lupus erythematosus. *Human Pathol*, 12 : 86-89, 1981
- 14) Spargo, B.H., Seymour, A.E. and Ordonez, N. G. : Renal Biopsy Pathology with Diagnostic and Therapeutic Implications. p. 162, John Wiley and Sons, New York, 1979
- 15) Mahajan, S.K., Ordonez, N.G., Feitelson, P. J., Lim, V.S., Spargo, B.H. and Katz, A.I. : Lupus nephropathy without clinical renal involvement. *Medicine*, 56 : 493-501, 1977
- 16) 三條貞三 : ループス腎炎の臨床. 循環器科, 12 : 48-56, 1982
- 17) Appel, G.B., Silva, F.G., Pirani, C.L., Meltzer, J.I. and Estes, D. : Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) : A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine*, 57 : 371-410, 1978
- 18) McCluskey, R.T. : Lupus nephritis. In : Sommers, S.C. (ed.), *Kidney Pathology Decennial*, No. 6, 1985

- p. 435, Appleton-Century-Crofts, New York, 1975
- 19) Hill, G.S., Hinglais, N., Tron, F. and Bach, J.-F. : Systemic lupus erythematosus : Morphological correlations with immunological and clinical data at the time of biopsy. *Am J Med*, 64 : 61-79, 1978
 - 20) Baldwin, D.S., Gluck, M.C., Lownstein, J. and Gallo, G.R. : Lupus nephritis : Clinical course as related to morphologic forms and their transistinos. *Am J Med*, 62 : 12-30, 1977
 - 21) Hill, G.S. : Systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. In : Heptinstall, R.H.(ed.), *Pathology of the Kidney*, 3rd ed., p.888, Little, Brown and Company, Boston, Toronto, 1983
 - 22) Cameron, J.S., Turner, D.R., Ogg, C.S., Williams, D.G., Lessof, M.H., Chantler, C. and Leibowitz, S. : Systemic lupus with nephritis : A long-term study. *Q J Med*, 48 : 1-24, 1979
 - 23) Wallace, D.J., Podell, T., Weiner, J., Klinenberg, J.R., Forouzes, S. and Dubois, E.L. : Systemic lupus erythematosus-Survival patterns : Experience with 609 patients. *JAMA*, 245 : 934-938, 1981
 - 24) Kimberly, R.P., Lockshin, M.D., Sherman, R.L., Mauradian, J. and Saal, S. : Reversible "end-stage" lupus nephritis : Analysis of patients able to discontinue dialysis. *Am J Med*, 74 : 361-368, 1983

(60. 8. 14 受稿)

トピックス

トランスジェニックマウス

transgenic mouse

さまざまな抗原に対する免疫応答性が免疫応答遺伝子 (Ir 遺伝子) によって統御されていることがマウスやモルモットをはじめヒトでも明らかになっている。ところが、この Ir 遺伝子による免疫応答統御機構の実体は未だ完全には明らかになっていない。ヘルパー T 細胞をはじめ抗原特異的 T 細胞がマクロファージに代表される抗原提示細胞膜上クラス II 分子によって活性化されることから、主要組織適合抗原 (MHC) (たとえばクラス II 分子) が Ir 遺伝子産物として考えられている。クラス II 分子のアミノ酸配列および糖鎖結合部位などその化学構造は完全に解析され、コードする遺伝子もクローン化されている。MHC を膜上にもたない細胞 (たとえば L 細胞) に cDNA をトランスフェクトしてクラス II 分子を膜上発現すると T 細胞に対する抗原提示能がみられるようになる。しかしながら、単離・精製したクラス II 分子を抗原と共にリポソームに結合させても T 細胞を活性化することはできない。この様に現在までのところクラス II 分子が Ir 遺伝子産物であることを示す直接的証明はされていない。その 1 つの解析方法として登場したのがトランスジェニックマウスである。マウス受精卵にクラス II 分子の cDNA クローンを導入した後、foster マウスの子宮に移植することによってトランスジェニックマウスを作製する。現在、この系を用いて E α 遺伝子導入による I-E クラス II 分子発現トランスジェニックマウスの開発が進められている。I-E クラス II 分子欠如のためにある抗原 (たとえばチトクローム C 抗原など) に対して無応答性を示すマウスに、E α 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスが応答性になることが示されたのである。すなわち、この実験系で、少なくともクラス II 分子をコードする遺伝子が免疫応答性の決定に不可欠なことが直接的に証明されたといえる。しかしながら、T 細胞レパトリーの統御機構そのものが解明されたわけではなく、Ir 遺伝子による免疫応答統御機構そのものの解明には今後の研究の発展が期待される。またこの実験系は、さまざまな遺伝子病の治療法開発にも役立つかもしれない。

(信州大学医学部寄生虫学教室 矢野明彦)