

ループス腎炎の免疫学的研究

第 I 編

DNA 抗体の補体結合性を中心に

岡山大学医学部第3内科 (主任: 大藤 真教授)

垂 水 禧 直

(昭和55年5月13日受稿)

Key words: ループス腎炎, CF-n-DNA 抗体,
immune complex, CF-ANF, ACA

緒 言

ループス腎炎は immune complex によって惹起され, その immune complex の主体は native (n-) DNA-n-DNA 抗体 complex であるとする説が一般的である^{1,2)}. しかしながら n-DNA 抗体価が, 必ずしもループス腎炎の活動性と相関しない場合があることもまた事実であり, また未治療時を含む全経過中一度も n-DNA 抗体価の上昇を示さないループス腎炎患者も存在する³⁾. さらに全身性エリテマトーデス (SLE) 以外の疾患でも DNA 抗体の検出が報告されている⁴⁻⁶⁾. そこで筆者は, n-DNA 抗体の補体結合性 (CF) に注目し, DNAspot 法にて CF-n-DNA 抗体を測定し, 各種免疫血清所見, 免疫組織所見及び腎炎の活動性との相関について検討した.

対 象

岡山大学第3内科にて治療をおこなった SLE 患者93例 (男7例, 女86例) で, すべて, アメリカリウマチ協会の SLE 診断予備基準⁷⁾14項目中4項目以上を満たしている.

方 法

1) CF-n-DNA 抗体

Friou⁸⁾ の原法を参考に DNAspot 法で行なった (図1). 抗原は, 仔牛胸腺 DNA (Worthington 社) を蒸留水に 90 7/ml の割合で溶解して用

図1 抗 n-DNA 抗体の補体結合テスト (n-DNA・spot)

1. 0.5% gelatin を slideglass 上に塗布
↓ (風 乾)
2. 10 %ホルマリンにて固定 (20分)
↓ (風 乾)
3. 90 7/ml の n-DNA を滴下
↓ (風 乾)
4. 95%冷エタノールにて固定 (15分)
↓ (風 乾)
↓ (洗 滌)
5. 患者非動化血清滴下
↓ (37°C, 30分 incubation)
↓ (洗 滌)
6. 新鮮血清滴下
↓ (37°C, 30分 incubation)
↓ (洗 滌)
7. 抗人 C3-FITC 滴下
↓ (室温, 30分 incubation)
↓ (洗 滌)
8. 包埋後鏡検

いた. スライドグラス上に塗布したゼラチンをホルマリンにて固定後, この n-DNA 抗原を滴下し冷エタノールで固定した. この上に非動化患者血清を滴下し 37°C 30分 incubation し更に新鮮血清を加えて 37°C 30分 incubation した. この上に蛍光色素を標識した抗人 C₃ を滴下して室温 30分 incubation し, 洗滌包埋後鏡検した. 判定は必ず抗核抗体陰性の血清を対照にとり, こ

れと比較して行なった。

2) CF-n-DNA immune complex の検出

活動性の腎症状を呈しかつ、n-DNA 抗体価の上昇と低補体価を示す16血清について Harbeckら⁹⁾の方法に準じて血清を DNase で処理し、未処理血清と CF-n-DNA spot の titer を比較した。

3) n-DNA 抗体価

H³-Actinomycin-D を n-DNA に標識し、50% 硫酸法にて測定、抗体価を % binding で表わした。正常人血清は10%以下であった^{10,11)}。

4) 血清補体価

Mayer の原法¹²⁾を用いた。正常値は34.3±4.3であった¹³⁾。

5) 抗補体活性 (ACA)

56°C 30分非動化血清とモルモット補体一定量を4°C 20時間感作し、補体消費率を%で表わした¹³⁾。

6) クリオグロブリン (Cg)

37°C に加温した注射器で採血した静脈血10ml を、37°C で24時間静置して凝固させた後、血清を分離し、更にこの血清を4°C で48時間静置して生じた寒冷沈降物を4°C pH7.0の0.01M phosphate buffered saline (PBS) で8回洗滌後、原血清量のPBSを加えて37°C 2時間放置して溶解、更に不溶性物質を遠沈除去して得た¹⁴⁾。またその構成成分の検出は micro-Ouchterlony 法¹⁵⁾を用いた。

7) 腎組織

上記1)~6)に用いた血清の採血日の前後各2週間以内に腎生検を施行したものを対象と限定し84検体を得た。腎生検は主としてシルバーマン針による経皮的針生検を行ない、生検腎組織は凍結固定後、蛍光抗体直接法 (FAT) で染色した。使用抗血清は、抗ヒト IgG、C₃ 蛍光色素標識カト血清を用いた。抗ヒト IgG は自家製で、IgG の FC 部分を精製し、家兎に免疫、得られた抗血清に川村ら¹⁶⁾の方法に準じて蛍光色素を標識した。抗 C₃ 標識抗血清は Hyland 社製のものを使用した。両抗血清は、いずれも免疫二重拡散法、免疫電気泳動法にて特異性を検討し、使用した。

尚、SLE 腎の蛍光所見は、IgG の染色態度から lumpy, granular, mesangial, linear の4型

に分類した¹⁷⁾。

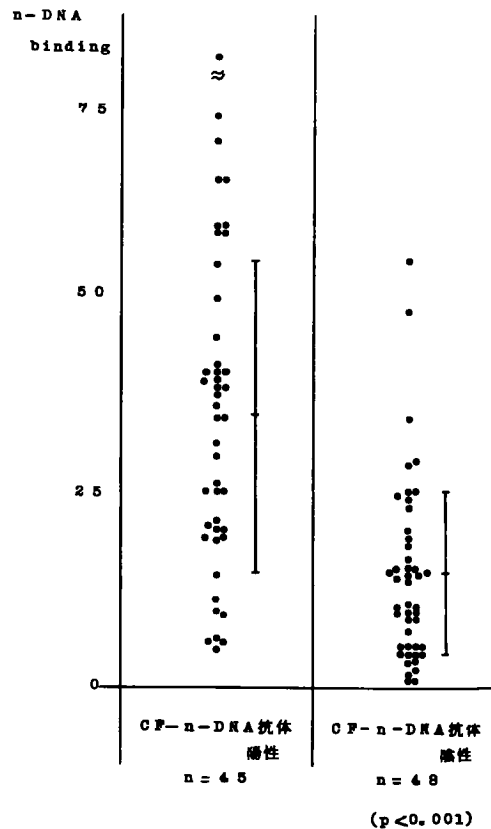
成 績

A) CF-n-DNA 抗体と免疫血清所見

93例において血清 n-DNA 抗体の CF を検索し、同時に n-DNA 抗体価、血清補体価を測定、その相関を検討した。また、内40例においては、ACA を、37例においては Cg を測定し、n-DNA 抗体の CF の有無と比較検討を加えた。

DNAspot 法による CF-n-DNA 抗体は、93例中45例 (48.5%) で陽性で、48例で陰性であった。CF-n-DNA 抗体の陽性、陰性の2群について n-DNA binding を比較すると図2のごとくな

図2 CF-n-DNA 抗体と n-DNA binding



った。すなわち CF-n-DNA 抗体陽性血清の n-DNA binding の平均値は35.8±20.7%であり、陰性血清のそれは14.9±11.0%となり、両者の差は有意であった。(P<0.001)。特に n-DNA binding が50%以上の著明な高値をとるものは、

図3 CF-n-DNA 抗体の titer と n-DNA binding

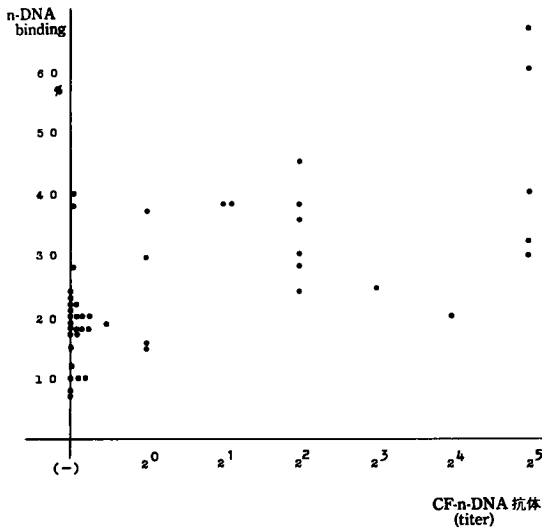
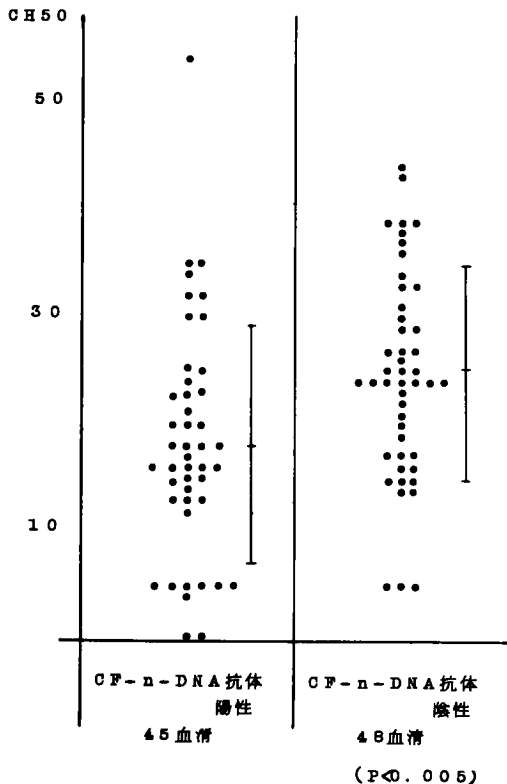


図4 CF-n-DNA 抗体と血清補体価(CH50)



CF 陽性群では、45例中11例 (24.4%) も存在したが、陰性群では48例中1例しか存在しなかった。

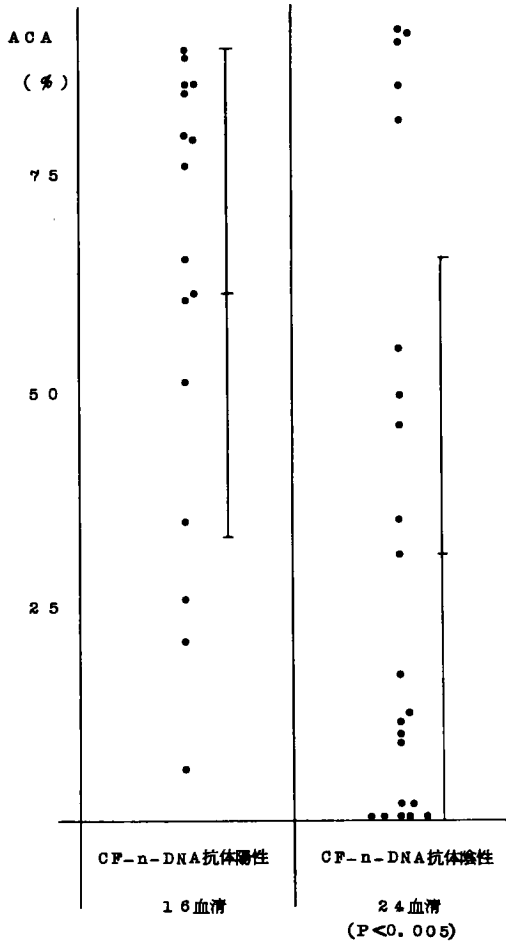
そこでCF-n-DNA 抗体の titer と n-DNA 抗体価の関係を検討した (図3)。CF 陽性例は全例 n-DNA binding が10%以上を示しており、2倍以上の陽性例では、全例が20%をこえ、32倍以上の titer を示す5例はすべて、30%以上の n-DNA binding を示した。一方 CF 陰性群にも、40%を最高に、有意高値の n-DNA binding を示すものはあったが、このような症例は、臨床的には腎症の乏しい例が多かった。

次に CF-n-DNA 抗体陽性、陰性2群につき CH_{50} との関係を検討した (図4)。CF 陽性群の CH_{50} の平均は 18.1 ± 10.7 であり、45例中9例では、10以下の著明低値を示した。一方 CF 陰性群では、 CH_{50} の平均は、 24.9 ± 9.7 で、10以下の著明低下例は48例中3例にすぎず、むしろ、30以上の正常値を示すものが14例存在した。又CF陽性、陰性の2群間の CH_{50} の平均値には、推計学的に有意差がみわれた。($P < 0.005$)

SLE 患者の一部では、その血清中に強い ACA が存在することが知られている¹³⁾が、その原因の一つに血清中の補体結合性を有する immune complex が考えられている¹⁸⁾。そこで、40例の SLE において同一血清で ACA を測定し、n-DNA 抗体の CF と ACA との関連について検討を加えた (図5)。CF 陽性16例では、ACA は最低7%、最高90%でその平均は63.3%であった。一方CF陰性24例では、ACA 50%以上が6例存在したが、平均は31.8%であり、両者間には有意差が認められた ($P < 0.005$)。

次に強い ACA を示した17血清を対象として、CF-n-DNA 抗体を含む immune complex の存在について検討した。即ち、この17血清を DNase で処理し処理前後の CF-n-DNA 抗体の titer の変動をみた (図6)。図に示す如く、血清の DNase 処理により、CF-n-DNA 抗体の titer の上昇は2例においてみられたが、その差は1管のみであった。4例の血清では、1管の抗体価の低下がみられ他の11例では不変であった。

図5 CF-n-DNA 抗体と抗補体活性 (ACA)



次に急性期 SLE 血清において高頻度に出現する Cg との関係を検討した (図 7)。Cg の陽性頻度は、CF 陽性群で 95%、CF 陰性群で 82% であった。Cg の組成別に検討すると、IgG 型 Cg は、CF 陽性群の 30% に、又 CF 陰性群の 47% に検出された。2 群間で明白な差の認められたのは、混合型 Cg の頻度であり、CF 陽性群では 65%、陰性群で 35% であった。この 2 群間には有意差が認められた (P < 0.01)。ここで述べた混合型 Cg とは、IgG・IgM 型、IgG・C1q 型、IgG・IgM・C1q 型を示すものである。

以上を小括すると、CF-n-DNA 抗体を有する SLE 患者血清は、CF 陰性のそれに比し、n-DNA binding が高く、CH₅₀ が低く、ACA が高く混合型 Cg の出現率が高いことが示された。

図6 DNase 処理による CF-n-DNA 抗体価の変動

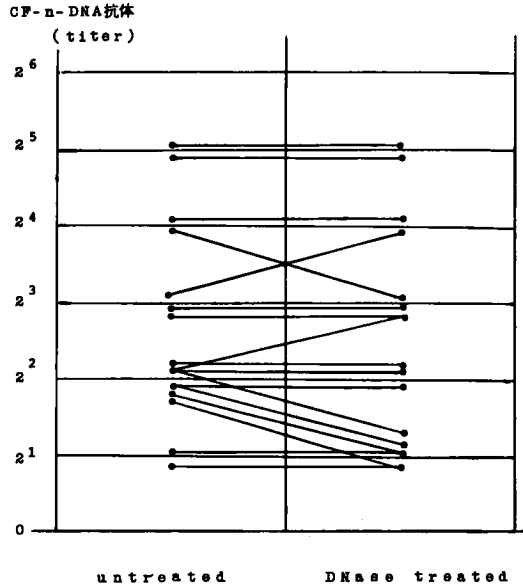


図7 CF-n-DNA 抗体とクリオグロブリン (Cg)

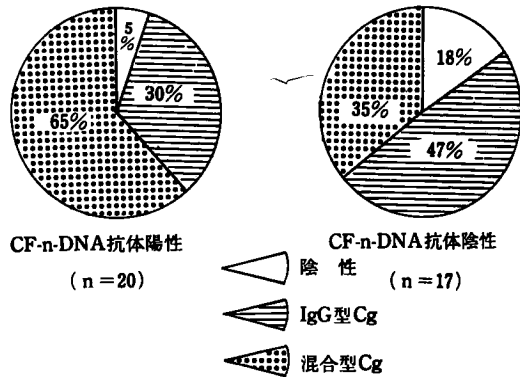
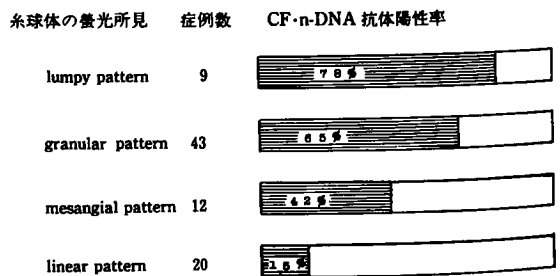


図8 CF-n-DNA 抗体と腎糸球体の螢光所見



B) CF-n-DNA 抗体と腎組織所見

84例において腎生検を施行し、この生検腎の蛍光所見とn-DNA抗体のCFとの関係を検討した。蛍光分類は既報のごとくおこなった¹⁷⁾。即ち、linear patternは顆粒状のIgG型immune complex陰性のもので、mesangial patternは、immune complexがmesangiumに局限するもの、granular, lumpy patternの2群はimmune complexがmesangium、腎糸球体基底膜(GBM)両者に証明されるものである。このような蛍光分類別にCF-n-DNA抗体の陽性率をみると、lumpy patternでは9例中7例(78%)、granular patternでは43例中28例(65%)、mesangial patternで12例中5例(42%)さらにlinear patternで20例中3例(15%)で陽性であった。即ち、糸球体上のimmune depositの多い患者ほどその血中CF-n-DNA抗体の陽性率が高い傾向が認められた(図8)。

Schur¹⁹⁾らの基準を参考にし、ループス腎炎の臨床的活動性を決定する基準を作成した(図9)。この基準に従って、腎症状を活動性、非活動性、腎症無の3群に分け、CF-n-DNA抗体との関連を検討した(図10)。CF-n-DNA抗体陽性者45例中34例(76%)が活動性の腎症状を示し、他の24%は非活動性、または腎症無であった。他方CF-n-DNA抗体陰性者48例では、その42%(20例)が活動性腎症状を呈し、33%(16例)が非活動性で、25%(12例)では、腎症を認めなかった。

図9 ループス腎炎の活動性分類

1. 持続し増強する蛋白尿 (1日1g以上)
 2. 持続し増強する顕微鏡的血尿 (5ヶ/HPF以上)
 3. 増強する円柱尿
 4. 増強するBUN又はS-Cr
- a) 活動性：上記のうち1項目以上を認めた場合
 b) 非活動性：上記の1項目も認めないが、何か腎障害を示す所見を認める場合
 c) 腎症なし：いかなる腎障害所見も認めない場合

図10 CF-n-DNA 抗体と腎症状

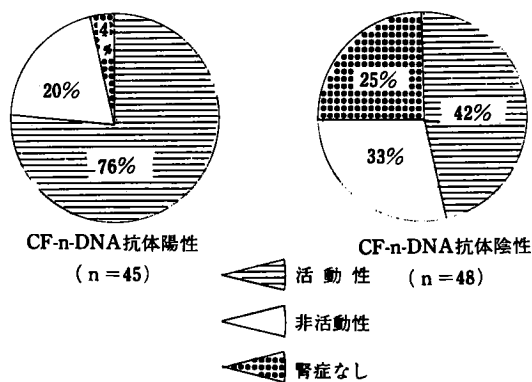


図11 T.O. 40y SLE

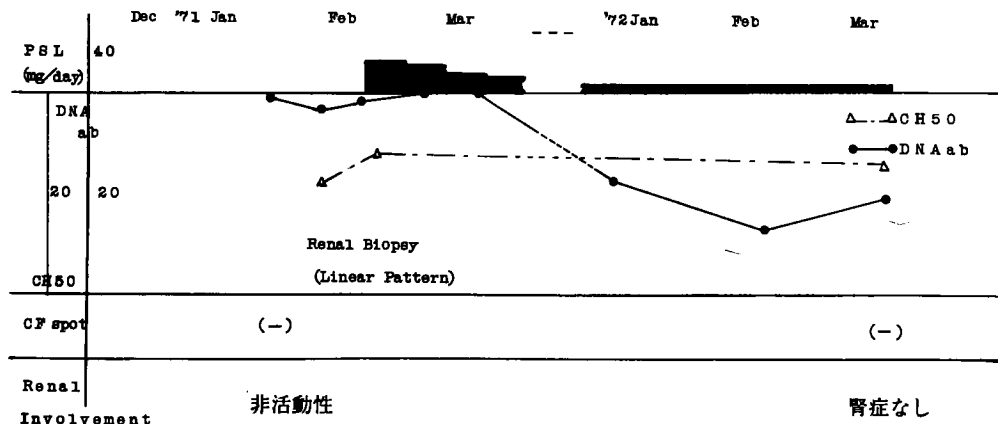


図12 M.K. 45y ♀ SLE

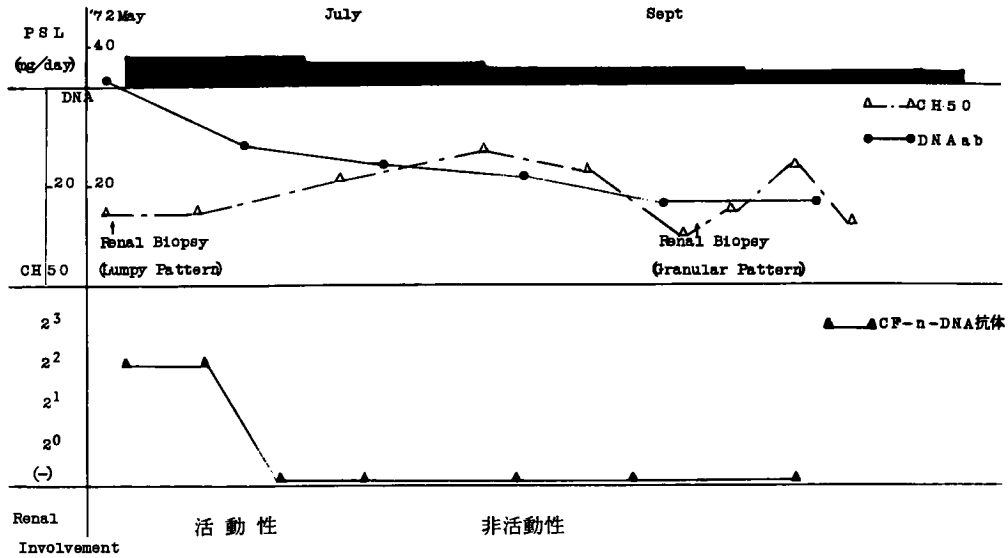
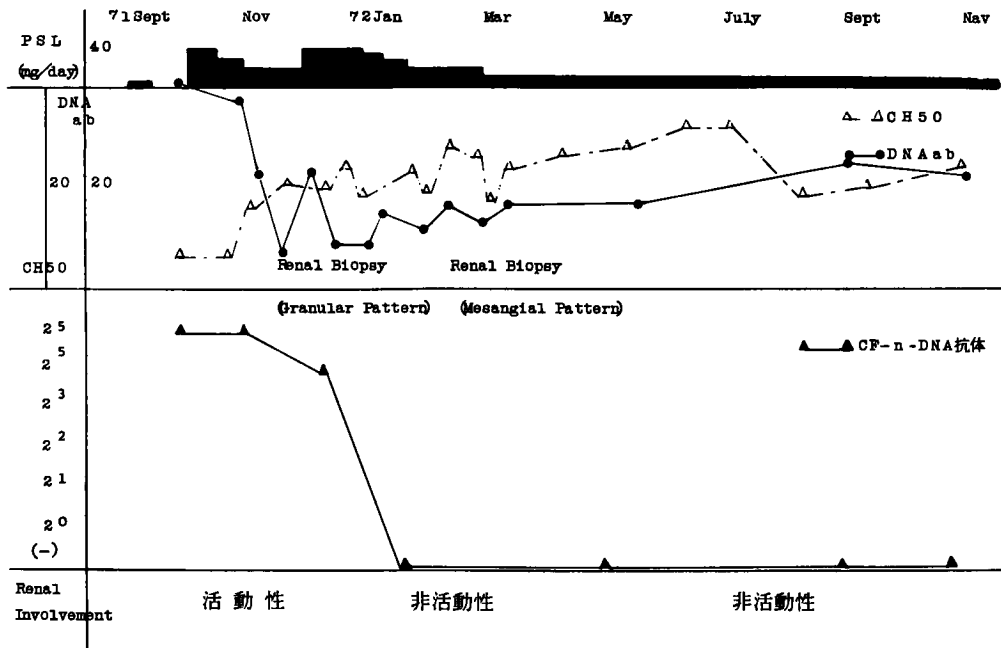


図13 Y.H. 26y SLE



D) 3症例におけるCF-n-DNA抗体のtiterの推移と臨床経過

イ) T.O.例は、未治療時n-DNA binding 55.5%と高値であったが、CH₅₀は24と軽度低下を示すのみであり、CF-n-DNA抗体は陰性で、腎症

状は臨床的にも非活動性で、腎組織の蛍光所見は、linear patternであった。Corticosteroid hormone (CS) 投与により、n-DNA bindingは低下、CH₅₀は速かに上昇、CF-n-DNA抗体も陰性のまま2年以上経過した。腎症は未治療時

に軽度の一過性蛋白尿がみせられたが、その後尿所見は正常であった(図11)。

ロ) M,K, 例。初診時 n-DNA binding 67%と著明高値で、しかも CF-n-DNA 抗体は4倍陽性で、CH₅₀ 16と、激しい免疫異常を呈し、臨床的にも活動性の腎症状を示し、腎組織の螢光所見は lumpy pattern であった。CS 治療により、CF-n-DNA 抗体は陰転し他の血清所見も除々に改善した。約3ヶ月後の腎の再生検では immune deposit は減少し granular pattern を示した。この時点の腎症状は非活動性であった(図12)。

ハ) Y,H, 例。激しい円柱尿を伴って発症した症例であるが、CH₅₀ 10以下で n-DNA binding は67%に達し、しかもその CF は32倍陽性であった。大量の CS 投与により、n-DNA binding は、速かに低下し、腎症状も非活動性となったが、CF-n-DNA 抗体はなお陽性で、低補体血症も持続したため、腎生検を行ったところ granular pattern であった。そこで再び CS を増量投与し、CF-n-DNA 抗体の陰性化及び、CH₅₀ の上昇を認め、腎の再生検を行ったところ、mesangial pattern となっていた(図13)。

考 按

抗体が補体結合性を有する場合、その immune complex はより強い pathogenesis を有することは、既に1959年 Ishizaka ら²⁰⁾により示されている。又核抗原とそれに対する抗体 (ANF) が形成する immune complex が補体を伴って、SLE 患者の腎を障害することは、1967年 Koffler ら¹⁾により示された。

1970年 Brunner ら²¹⁾は Felty 症候群を中心に検討を加え、SLE は ANF の補体結合性が他の connective tissue diseases と異なることを示した。更に1971年 Cossio ら²²⁾は36例の RA 患者(内15例は JRA)と16例の SLE 患者を対象に ANF の補体結合性を検索し RA で22%、SLE で93%の CF-ANF を認め、CF-ANF の存在が診断的価値を有すること及び、ANF の補体結合性は ANF の属する immunoglobulin class に無関係で、リウマチ因子の影響も受けないことを示した。又 Cossio らは RA と SLE における腎症合併の差を CF-ANF の出現頻度の差で説明しよ

うとしている。

抗核抗体 (ANF) の補体結合性とループス腎炎の関連については Tojo ら²³⁾の報告がある。彼等は16倍以上の ANF titer を有する80例の患者(活動性腎症状を呈した SLE 16例、腎症状のない SLE 26例、慢性関節リウマチ20例、慢性活動性肝炎7例、procainamide 誘発ループス症候群12例)において、CF-ANF の titer を螢光抗体法で測定し、活動性腎症状を有する SLE では ANF と CF-ANF の titer がほぼ等しいが、SLE 以外の疾患群では ANF titer に比し CF-ANF の titer が著明に低下することを認め、活動性ループス腎炎と CF-ANF との間に密接な関係があると報告した。

筆者は ANF のうち、今回 n-DNA 抗体に限定し、その補体結合性を中心に検討を加えた。即ち SLE 93血清において CF-n-DNA 抗体を検索し、同抗体陽性 SLE (45例)と陰性 SLE (48例)に関して血清免疫学的所見、腎の免疫病理所見、臨床的腎症状を対比した。その結果 CF-n-DNA 抗体陽性 SLE は、陰性例に比較して、n-DNA binding 高値 CH₅₀ 低値、ACA 高値、混合型 Cg の高頻度陽性の血清免疫学的特徴を示した。又腎の免疫病理所見からは、糸球体上の immune deposit の多い患者ほど CF-n-DNA 抗体陽性率が高い傾向を得た。更にループス腎炎の臨床的活動性と CF-n-DNA 抗体の陽性頻度は相関を示した。以上より、ループス腎炎の発症に CF-n-DNA 抗体が病的に關与している可能性が示された。

しかしながら DNase 処理による CF-n-DNA 抗体を含む immune complex に関する検討(図6)からは明らかに CF-n-DNA 抗体 immune complex の存在を支持する所見を得ることは出来なかった。また、CF-n-DNA 抗体陰性でも、48例中20例に臨床的に活動性のある腎症状を認めた。この点に関しては n-DNA 抗体の補体結合性のみでなく、親和性などの点も検討する余地が残っている²⁴⁾。更に、筆者らが既に報告した如く^{25,26)} SLE 患者剖検腎を DNase 及び強酸にて処理すると、n-DNA 抗体以外にも denatured (d-) DNA 抗体、Sm 抗体、RNP 抗体、Ribosom 抗体等、各種自己抗体が高頻度に誘出

される。又、n-DNA binding が経過中上昇することなく、CH₅₀が著しく低下、腎の免疫病理所見からは多量の immune deposit の存在が確認される SLE の一群が明らかに存在した²⁷⁾。一方、ループス腎炎の組織学的所見は多彩であり²⁸⁾免疫病理学的所見にも多様性が認められる²⁹⁾。以上の事実を検討すると、ループス腎炎の発生因子も多様性を有することが推測される。CF-n-DNA 抗体は SLE において、高い特異性を示すこと、他の血清因子、腎症状との相関が認められることから、ループス腎炎発生に関して、少くとも主要因子の一つであると結論される。

DNAspot 法に関しては、従来、鋭敏性においては優れているが、かえって陽性の判定に主観的な面が、はいりやすいとの欠点が指摘されている。今回我々は複数の観察者が独自に判定し、一致したもののみを陽性と決定することによりこの問題点を克服出来たと考えている。また図 3 にみるごとく CF-n-DNA 抗体陽性血清は、すべて n-DNA binding の異常高値を示すことから方法論 (DNAspot 法) に由来する誤りはないと判断した。又、現段階では DNAspot 法以上に有用な CF-n-DNA 抗体測定法は存在しない。DNase 処理により、血中 immune complex の存在が確認されなかったが、これらの症例では、血中には n-DNA immune complex が存在せず病変局所で、抗原と反応している可能性も残されている^{30,31)}。

ループス腎炎の発症及び増悪の原因としては n-DNA・n-DNA 抗体 complex の他 d-DNA・d-DNA 抗体 complex³⁾ RNP・RNP 抗体 complex,

Sm・Sm 抗体 complex²⁵⁻²⁷⁾ 等の各種 immune complex の関与を示唆する報告がある。今回の成績は、n-DNA 抗体のうち、特に補体結合性を有するものが、病因的に重要な因子であることを示すものである。

結 論

- 1) SLE 患者93例において CF-n-DNA 抗体を測定、各種免疫異常との相関を検討し、陽性群は陰性群に比し、n-DNA binding は高く (P<0.001), CH₅₀は低く (P<0.005), ACA は高く (P<0.005) しかも混合型 Cg の出現頻度は高い傾向 (P<0.01) を得た。
- 2) ループス腎炎の臨床的活動性に関しては、CF-n-DNA 抗体陽性群の方が陰性群に比し活動性のある症例が多かった。
- 3) SLE 腎螢光所見では immune deposit が多い pattern を呈した症例ほど、その血中 CF-n-DNA 抗体の陽性率が高い傾向を得た。
- 4) 臨床経過と CF-n-DNA 抗体の titer は密接に関連した。
- 5) 血清の DNase 処理により、血中の CF-n-DNA 抗体 immune complex の検出を試みたが、陽性所見は得られなかった。

謝 辞

稿を終るに臨み、御指導ならびに御校閲を賜った大藤真教授に深謝致します。また御協力をいただいた教室員各位に感謝致します。

尚、本文の要旨は、第15回日本腎臓学会 (1972, 博多) にて報告した。

参 考 文 献

1. Koffler, D., Schur, P.H. and Kunkel, H.G.: Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.* **126**, 607—623, 1967.
2. 大藤 真: SLE における ANF の病因的意義, 日内会誌 **61**, 583—587, 1972.
3. Koffler, D., Agnello, V. and Kunkel, H.G.: Polynucleotide immune complexes in serum and glomeruli of patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Pathol.* **74**, 109—124, 1973.
4. Burns, R.M. and Rheins, M.S.: Hemagglutininations for DNA in tuberculosis and histoplasmosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **122**, 714—717, 1966.
5. Dubois, E.L.: Procainamide induction of a systemic lupus erythematosus-like syndrome. *Medicine* **48**, 217—228, 1969.

6. Hanson, V., Drexler, E. and Kornreich, H.: DNA antibodies in childhood scleroderma. *Arthritis Rheum.* **13**, 798—801, 1970.
7. Cohen, A., Reynolds, W.E., Franklin, E.C., Kulka, J.P., Ropes, M.W., Shulman, L.E. and Wallace, S.L.: Preliminary criteria for classification of SLE. *Bull. Rheum. Dis.* **21**, 643—648, 1971.
8. Casals, S.P., Friou, G.J. and Myers, L.L.: Significance of antibody to DNA in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **7**, 379—389, 1964.
9. Harbreck, R.J., Bardana, E.J., Kohler, P.F. and Carr, R.I.: DNA anti DNA complexes; Their detection in systemic lupus erythematosus sera. *J. Clin. Invest.* **52**, 789—795, 1973.
10. 西村隆夫, 宮脇昌二, 倉田典之, 垂水禧直, 大藤 真: Actinomycin D-(³H)-DNA (AM-DNA) 法による DNA 抗体の検索, リウマチ, **11**, 328—335, 1971.
11. Carr, R.I., Koffler, D., Agnello, V. and Kunkel G.: Studies on DNA antibodies using DNA labelled with actinomycin-D(³H) or dimethyl(³H) sulphate. *Clin. Exp. Immunol.* **4**, 527—536, 1969.
12. Kabat, E.A. and Mayer, M.M.: *Experimental Immunochemistry* 2nd Thomas C.C. ed. Springfield, Illinois pp. 149—153. 1961.
13. 森田 実, 西下駿三, 天野哲基, 大藤 真: SLE の血清補体価に関する研究. アレルギー, **20**, 159—169, 1971.
14. 石田 豊: 全身性エリテマトーデスにおける血清クリオグロブリン II, アレルギー, **23**, 676—681, 1974.
15. Ouchterlony, O.: Antigen-antibody reaction in gels; IV types of reaction coordinated systems of diffusion. *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.* **32**, 231—240, 1953.
16. 川村明義: 蛍光抗体法. 免疫の生化学, 共立出版KK, 東京 pp. 215—228, 1969.
17. 倉田典之, 大藤 真: SLE 腎炎. 臨床免疫, **4**, 207—218, 1972.
18. 天野哲基, 西下駿三, 河野勝昭, 大藤 真: 内科疾患の補体. 臨床免疫, **5**, 827—838, 1973.
19. Schur, P.H. and Sandon, J.: Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. Med.* **298**, 533—538, 1968.
20. Ishizaka, K., Ishizaka, T. and Campbell, D.H.: Biological activity of soluble antigen-antibody complexes. *J. Exp. Med.* **109**, 127—143, 1959.
21. Brunner, C.M. and Davis, J.S.: Characteristics of antinuclear factors in Felty's syndrome. *Arthritis Rheum.* **13**, 33—37. 1970.
22. Cossio, P.M., Arana, R.M., Garciamorteo, O., Hübsher, O. and Roux, E.B.: Complement-fixing ability of antinuclear factors. *Ann. Rheum. Dis.* **30**, 640—644, 1975.
23. Tojo, T. and Friou, G.J.: Lupus nephritis, varying complement-fixing Properties of immunoglobulin G and antibodies to antigens of cell nuclei. *Science* **161**, 904—906, 1968.
24. Winfield, J.B., Faiferman, I. and Koffler, D.: Avidity of anti-DNA antibodies in serum and IgG glomerular eluates from patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* **59**, 90—96, 1977.
25. 垂水禧直, 原 郁夫, 更井哲夫, 村上幹郎, 西村隆夫, 倉田典之, 宮脇昌二, 大藤 真: 全身性エリテマトーデス (SLE) 剖検腎よりの各種自己抗体の溶出. アレルギー, **25**, 157—160, 1976.
26. Kurata, N., Hara, I., Kinashi, M., Akita, H. and Ofuji, T.: The correlation of antibodies to nuclear ribonucleoprotein (RNP) and nuclear acidic protein (Sm) with nephritis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Contrib. Nephrol.* **9**, 17—24. 1978.
27. 倉田典之, 原 郁夫: ループス腎炎の免疫病理学的研究. 日腎誌, **21**, 260—267, 1979.
28. Baldwin, D.S., Lowenstein, J., Rothfield, N.F., Gallo, G. and Maclusky, R.T.: The clinical course of the proliferative and membranous formes of lupus nephritis. *Ann. Intern. Med.* **73**, 929—942. 1970.
29. 大藤 真, 倉田典之: 膠原病腎炎と免疫病理学. 日本臨床, **35**, 2125—2133, 1977.

30. Izui, S., Lambert, P.H. and Miescher, P.A.: Failure to detect circulating DNA anti DNA complexes by four radioimmunological methods in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* **30**, 384—392, 1977.
31. Izui, S., Lambert, P.H. and Miescher, P.A.: Invitro demonstration of a particular affinity of glomerular basemant membrane and collagen for DNA. A possible basis for a local formation of DNA-anti-DNA complexes in systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.* **144**, 428—443, 1976.

Immunological studies on lupus nephritis

Part 1. Studies on complement fixing activity of antibody to native DNA

Yoshinao TARUMI

Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. T. Ofuji)

The complement fixing activity of antibody to native DNA (CF-n-DNA antibody) was determined in sera of 93 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) by complement fluorescent technique and the following results were obtained.

1. The sera of positive CF-n-DNA antibody had significantly higher n-DNA binding and anti complementary activity, lower complement level and mixed type cryoglobulines.
2. The clinical activity of lupus nephritis was correlated with the frequency of CF-n-DNA antibody. Serial studies of 3 patients with lupus nephritis showed a close correlation between the presence of CF-n-DNA antibody and activity of renal disease.
3. The CF-n-DNA antibody was frequently found in patients who had massive deposition of immune complex along the glomerular basement membrane.
4. Sixteen sera of positive CF-n-DNA antibody were treated by DNase. No significant change in the titer of the antibody was obtained before and after DNase treatment.

These data suggest that CF-n-DNA antibody was play an important role of pathogenesis in lupus nephritis.