

## 腎 自 己 抗 体 に 関 す る 研 究

## 第 1 編

## 腎自己抗体の臨床的意義について

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 小坂淳夫教授)

森 谷 有 為

〔昭和 37 年 3 月 20 日受稿〕

## I. 緒 言

びまん性糸球体腎炎 (以下腎炎と略す) が溶連菌感染にもとづくアレルギー反応により発症するということは、現在では多くの学者により支持されているが、なおその本態については種々異論があり未だ明確な結論には達していない。古くは B. Schick (1907)<sup>1)</sup> が潜伏期間の存在からアレルギー説を述べて以来、C. E. Kellet<sup>2)3)</sup> (1936), H. Horster 及び M. E. Loris<sup>4)</sup> (1936) 等は腎炎患者の血清中補体価低下から生体内での抗原抗体反応を推察した。1933年に所謂 Nephrotoxin による馬杉腎炎<sup>5)6)</sup>の成功によりアレルギー説はさらに強固なものとなり、これが今日でも根本概念になつて来ているようである。一方 F. F. Schwentkel 及び F. C. Comptoir<sup>7)</sup> (1939) 等が腎の emulsion 及び溶連菌毒素を使用して腎組織に対する補体結合性抗体を証明し、腎炎発症に対して所謂自己アレルギーなる概念を導入しその意義づけを行つて以来 P. A. Caverti<sup>8)9)</sup> (1945) 及び E. Frick<sup>10)</sup> (1950) 等も腎 emulsion に adjuvant を使用し腎に対する抗体を証明して自己アレルギーを強調している。近年に至り種々の血清学的方法により人の腎組織に反応する所謂腎自己抗体が証明され、P. A. Caverti<sup>8)9)</sup> (1955) 及び K. Lange<sup>1)12)</sup> (1949) 等は自己アレルギーが腎炎の原因であるといい、又一方 K. O. Volraender<sup>13)14)</sup> (1952, 1955) 及び E. F. Pfeiffer<sup>15)</sup> (1953) 等は腎自己抗体産生は二次的なものだろうが、腎炎の予後についてかなりの意義を有することを強調している。

著者は腎炎における腎自己抗体の臨床的意義を検討するために、腎炎を主とした諸種疾患例について末梢血中の腎自己抗体を測定し、該抗体の消長と諸種臨床検査所見、臨床経過、及び血清補体価等との相関について考察し、同時に該抗体の尿中移行の有

無について検索を加え、腎自己抗体の自己アレルギーへの関与についても 2, 3 の検討を行い、興味ある所見をえた。

## II. 実験方法及び実験材料

腎自己抗体価測定は米国防軍軍医学校法<sup>16)</sup> による補体結合反応を用い、抗原の調製には死後変化の強くない剖検例よりえた人の腎を用い、腎皮質のみを細切して一昼夜低温にて生理的食塩水に浸し可及的に脱血したものを Homogenizer で乳剤とし、滅菌ガーゼで濾過真空凍結乾燥して保存し、測定の都度 10% emulsion として使用した。

人肝抗原の調製は教室和泉<sup>17)</sup>の方法に準じた。血清補体価の測定は米国防軍軍医学校法<sup>16)</sup>によつた。

被験血清は岡山大学第一内科に入院した腎炎を中心とした腎疾患及び他疾患患者について型の如く処理してえた。

被験患者の疾患名及び患者数は次の通りである。

腎炎	急性腎炎	31例
	慢性腎炎	35例
	その他腎疾患	26例
	扁桃腺炎	11例
	本態性高血圧症	80例
	肝疾患	104例
	その他各種疾患	105例
	健康者	15例
	総計	315例

血清及び尿の蛋白分劃の測定には小林電気泳動装置を用い、小林の方法<sup>18)</sup>に準じて行つた。

尿蛋白の分劃測定には尿を24時間冷温にて透析除塩したのち真空凍結乾燥を行い、生理的食塩水を加えほぼ血清蛋白濃度と等しくなるように稀釈したものについて腎自己抗体測定と同時に行つた。

血清総蛋白量の測定には硫酸銅法及び microkje-

hldahl 法を用いた。

III. 実験成績

1. 諸種疾患と腎自己抗体

腎疾患では Table 1 に示す如く92例中51.1%に陽性率をみているが、とくに腎炎においてその陽性率は高く、急性腎炎では48.4%、慢性腎炎では最も高く80.0%の陽性率をみている。その抗体価は2倍ないし64倍程度で、一般に慢性腎炎に高い抗体価を示している。

第一編

Table 1 Existence of autokidney antibody in sera of Patients of renal diseases

	Cases Tested	Positive	
		Cases	%
Acute Nephritis	31	15	48.4
Chronic Nephritis	35	28	80.0
Uremia	4	0	0
Nephrosis	5	1	20.0
Renal Tuberculosis	4	1	25.0
Renal Tumor	5	1	20.0
Renal Calculus	5	0	0
Pregnancy Kidney	3	1	33.3
<b>Total</b>	<b>92</b>	<b>47</b>	<b>51.1</b>

Titer					
1:0	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32
16	4	8	3		
7	7	9	7	3	2
4					
4		1			
3	1				
4	1				
5					
2	1				

ネフローゼ5例については1例に該抗体を証明しえたと過ぎない。

又腎炎末期の尿毒症では全く該抗体を証明しえなかつた。

腎疾患以外諸の疾患については Table 2 のように315例中19.1%の陽性率をみている。前腎炎状態と考えられる扁桃腺炎では急性例16.6%慢性例20.0%と陽性率はさ程高くない。高血圧症では蛋白尿を有し腎障害合併症例では20.8%と比較的高い陽性率を示すが、一般にその陽性率は高くないのに比し、

肝疾患、特に慢性肝炎及び肝硬変症においてはそれぞれ28.3%、59.0%と陽性率の高い点は注目される。

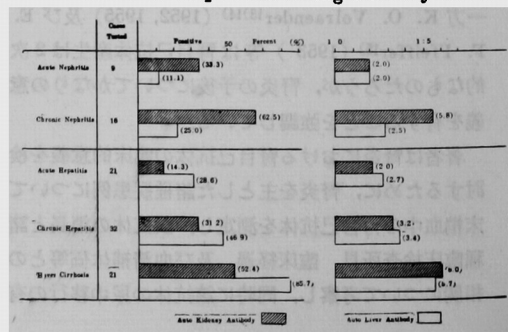
次に肝及び腎両抗原を用いて、腎炎、肝炎及び肝硬変症について交叉反応を行なうと Fig 3 の如く

Table 2 Auto-kidney antibody in various diseases

	Cases Tested	Positive		
		Cases	%	
Acute Tonsillitis	6	1	16.6	
Chronic Tonsillitis	5	1	20.0	
Essential Hypertension	80	10	12.5	
Albuminuria (+)	23	5	20.8	
" (-)	57	5	8.7	
Hepatic Diseases	Acute Hepatitis	27	5	18.6
	Chronic "	39	11	28.3
	Cirrhosis	22	13	59.0
	Posthepatic Disorders	8	1	12.5
	Cancer	6	1	16.6
	Distoma	2	0	0
Castro-enteropathy	35	2	5.7	
Cholecystodathy	18	2	11.1	
Diabetes mellitus	9	2	22.2	
Pulmonary Tuberculosis	15	1	6.6	
Heart Diseases	4	0	0	
Nervous System Diseases	7	1	14.3	
Collagene Disease	6	4	66.6	
Others	11	1	9.1	
<b>Total</b>	<b>300</b>	<b>56</b>	<b>18.3</b>	
Healthy	15	0	0	

Table 3 Autokidney antibody and autoliver antibody(cross reaction)

Means of complement fixing antibody titers



肝及び腎各々の抗原に対し比較的特異性が認められる結果がえられた。

その他の疾患では膠原病（エリテマトーデス 3 例，リウマチ熱 1 例）に 66.6% と高い陽性率が認められた。

又健康者 15 例については全く該抗体を証明し得なかつた。

更に上述の著者の成績と比較のために諸家の腎炎における腎自己抗体陽性率をみると Table 4<sup>19)</sup> に示す様な成績がえられている。

## 2. 腎炎における腎自己抗体について

### 1) 腎自己抗体の出現病日

急性腎炎及び慢性腎炎について病日別出現状況及

Table 4 Auto-kidney antibody

Name Disease	Hoff	Sarris	Lange	Pfeiffer	Vorlander
Acute Nephritis	20% (20)	100% (12)	58% (12)	72% (11)	0% (4)
Chronic Nephritis	75% (44)	92% (27)	100% (11)	83% (23)	100% (12)
Essential Hypertension		22% (27)		53% (17)	0% (5)
Malignant Nephrosclerosis		42% (24)		75% (16)	
Control cases	5% (52)	20% (45)	18% (63)	38% (50)	
(Total cases)	(116)	(135)	(86)	(117)	(21)

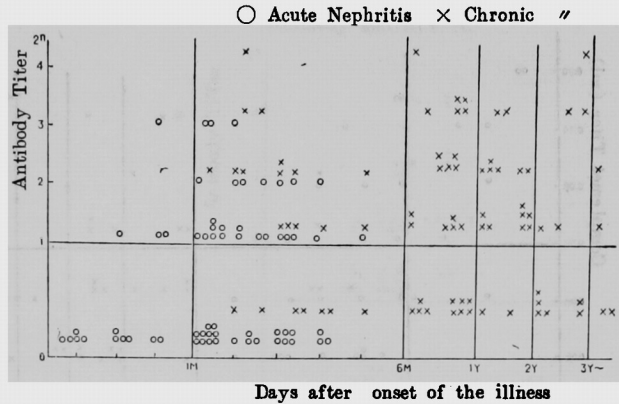
( ) .....Case

び該抗体価の消長の観察を Fig. 1 及び Fig. 2 に示した。即ち，急性腎炎初期，とくに第 1～2 病週では全く抗体出現がみられず，わずかに第 16 病日に 2 倍陽性に認めた 1 例，第 22 病日に 8 倍及び 2 倍の 2 例と合計 3 例を算えるに過ぎない。1 カ月頃より急激にその陽性率は上昇し，2 カ月目を Peak として減少傾向を示す。慢性腎炎では 2 カ月，6 カ月～1 年と 2 つの小さな Peak を示しており，腎炎慢性期における症状の多様性を示している。

### 2) 腎自己抗体と血清補体価

腎自己抗体価及び血清補体価の両者を

Fig. 1. Existence of autokidney antibody in nephritis



測定してその因果関係について観察すると Fig. 3 及び Fig. 4 の如くである。補体価の正常値は健康人 20 人の平均では 0.02～0.06 cc であつた。

先ず補体価と病日の関係では，急性期，とくに第 1 病月以内では殆んど全例にかなり高度の補体価の低下が認められ，第 1～2 病月で正常値に復する症例が多い。これに反し慢性腎炎では急性期ほどの著明な補体価の低下は認められないが，他疾患に比しやや低下を示す症例が多い，とくに尿毒症期では補体価は 3 例共著明な低下を示した。

次に腎自己抗体と補体価の相関についてみると，急性腎炎初期及び慢性腎炎末期の例外を除くと両者の間には比較的相関関係が認められる。

### 3) 腎自己抗体と諸種臨床検査成績

該抗体価測定と極めて近い時期に実施した諸種検査成績と腎自己抗体の相関性について観察すると Fig. 5, Fig. 6, Fig. 7, Fig. 8 及び Fig. 9 に示す如くである。

Fig. 2. Mean of complement fixing antikidney antibody titers in nephritis (mean Titer)

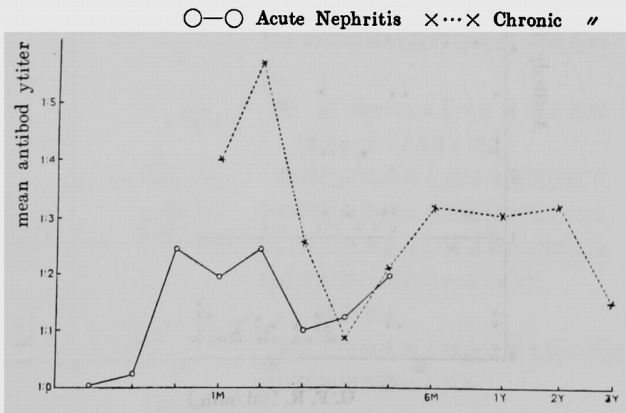


Fig. 3 Complement titer in nephritis

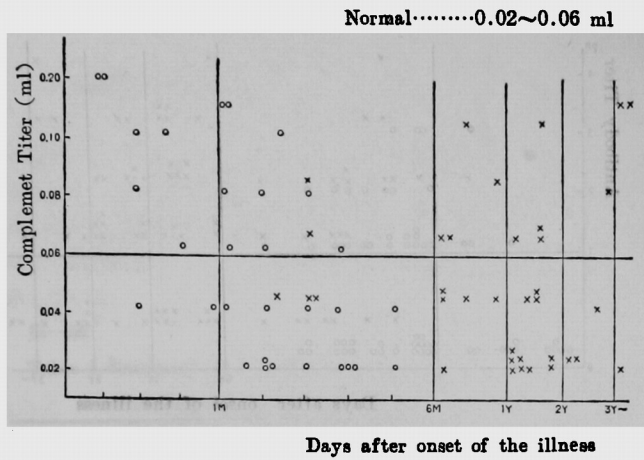


Fig. 4. Autokidney antibody and complement titer

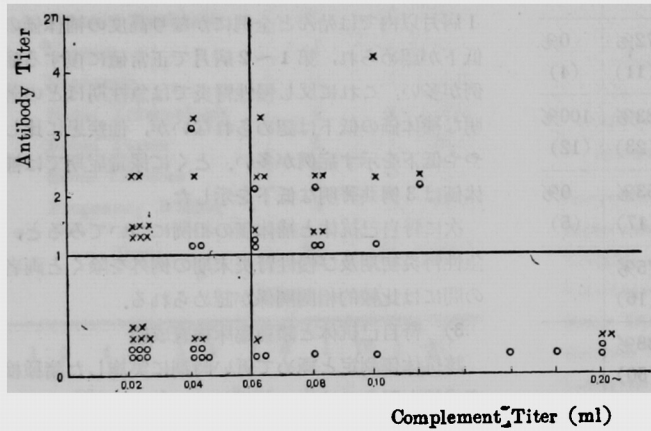


Fig. 6. a) Correlation between Auto-kidney Antibody and G. F. R.

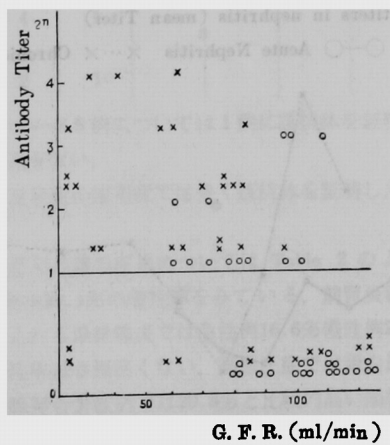
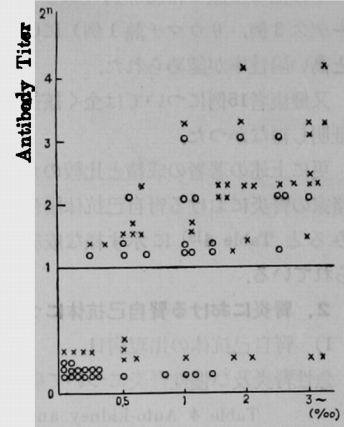
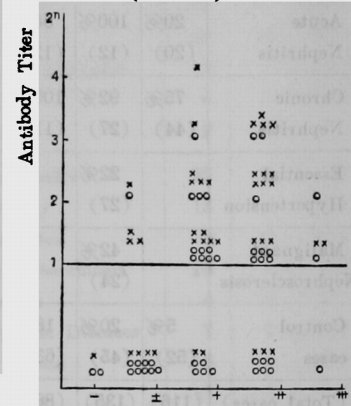


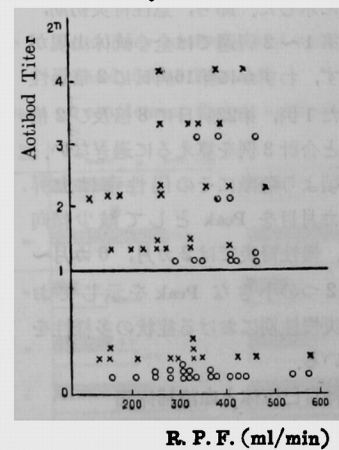
Fig. 5. a) Correlation between Auto-kidney Antibody and Urinary protein



b) Correlation between Auto-kidney Antibody and Urinary Sediment (Red cell)



b) Correlation between Auto-kidney Antibody and R. P. F.



c) Correlation between Auto-kidney Antibody and F. F.

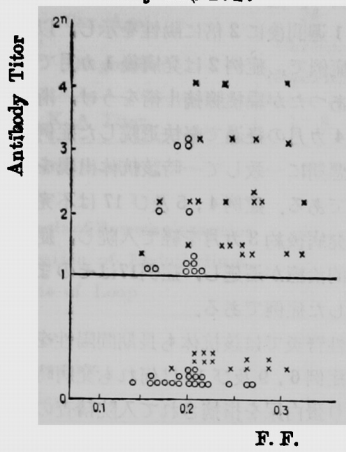


Fig. 8. Correlation between Auto-kidney Antibody and Blood Pressure maximum Pressure

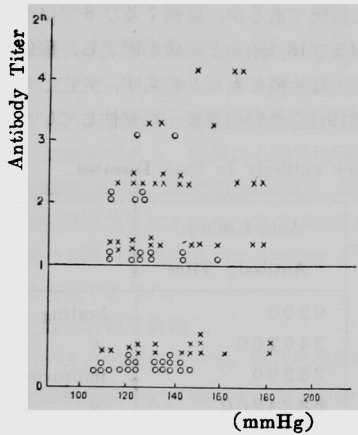
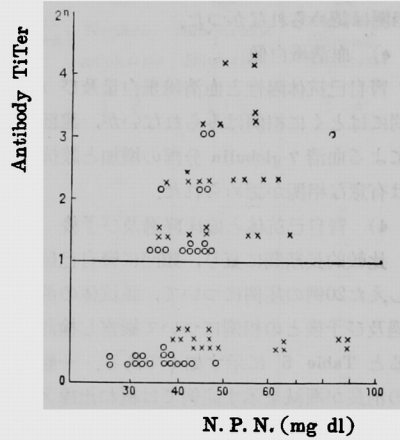


Fig. 7. Correlation between Auto-kidney Antibody and N. P. N.



minimum Pressure

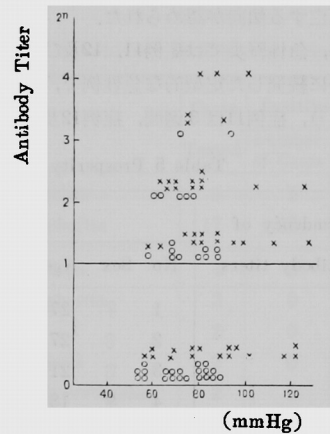
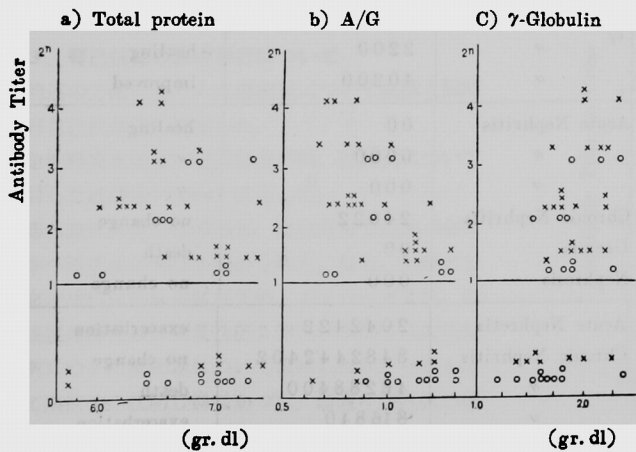


Fig. 9. Correlation between Anti-kidney Antibody and Serum protein



a) 尿所見

腎自己抗体出現と尿蛋白量との間には高度に、尿沈渣の赤血球及び円柱所見との間には比較的な相関が見られた。

b) 腎 clearance 【パラアミノ馬尿酸ソーダ (PAH) 法】

腎自己抗体陽性と糸球体濾過値低下の間には高度の相関関係が見られるが、腎血漿流量及び濾過率の間には有意な相関は認められなかつた。

c) 残余窒素

腎自己抗体出現と残余窒素上昇の間には比較相関が認められた。

## d) 血圧

最高及び最低血圧共にとくに該抗体出現との間に相関は認められなかつた。

## e) 血清蛋白像

腎自己抗体陽性と血清総蛋白量及び A/G 比との間にはとくに相関はみられないが、濾紙電気泳動法による血清  $\gamma$ -globulin 分画の増加と該抗体価の間には有意な相関が認められた。

## 4) 腎自己抗体と臨床経過及び予後

比較的長期間に亘り、頻回に腎自己抗体価を測定しえた20例の症例について、該抗体の消長と臨床経過及び予後との相関について観察し検討を加えてみると Table 5 に示す如くである。一般に該抗体価の消長が漸減を示す症例では概ね治癒又は軽快に向い、該抗体が固定して出現する症例では、その症例は不変又は増悪に向うものが多く、該抗体が長期間証明され、しかも抗体価の動揺する症例では増悪ないし死亡する傾向が認められた。

即ち、急性腎炎では症例11, 12及び13は何れも扁桃腺炎に続発した定型的な急性例で、早期の入院治療により、症例11は3週間、症例12及び13は約1カ

月で完全に治癒したものである。症例1は発病後1カ月目に入院し、入院時該抗体を証明しえなかつたが、1週間後に2倍に陽性を示し、以後陰性に経過した症例で、症例2は発病後1カ月で入院し経過良好であつたが扁桃腺摘出術をうけ、術後一時やや増悪し4カ月の経過で軽快退院した症例で、術後臨床的増悪期に一致して一時該抗体出現をみた興味ある症例である。症例4, 5及び17は不完全治療を行ない、発病後約3カ月を経て入院し、症例4及び5は比較的治癒が遷延し、症例17はそのまま慢性腎炎に移行した症例である。

慢性腎炎では該抗体も長期間陽性を示す症例が多いが症例6, 9及び10は何れも発病時期が不明で医師より蛋白尿を指摘されて入院精査の結果慢性腎炎と診断されたもので2ないし3カ月間の治療で殆んど臨床的治癒と認められた症例であつた。症例7, 8, 14, 18, 19及び20は何れも既往に急性腎炎を罹患した症例であるが、症例7及び8ではやや軽快、症例14及び18は殆んど病状が固定し、症例19および20は強力な治療にもかかわらず、死亡した症例である。症例19は急性腎炎患後一時軽快していたが約2年後

Table 5 Prosperity and decay of auto-kidney antibody in liver Diseases

Tendency of antibody titers	Case			Auto-Kidney Antibody Titer	Result	
	No	Sex	Age			Diagnosis
Decreasing	1	♀	27	Acute Nephritis	0200	healing
	2	♂	27	"	240200	"
	3	♂	21	"	28200	improved
	4	♀	18	"	8824200	"
	5	♂	38	"	40420	"
	6	♂	30	Chronic Nephritis	200	healing
	7	♂	34	"	48042	slightly improved
	8	♂	23	"	16844022	"
	9	♀	15	"	2200	healing
	10	♂	21	"	40200	improved
Fixed	11	♀	11	Acute Nephritis	00	healing
	12	♂	30	"	0000	"
	13	♀	27	"	000	"
	14	♂	21	Chronic Nephritis	24022	no change
	15	♂	20	Uremia	00	death
	16	♂	55	Nephrosis	000	no change
Shaking	17	♀	21	Acute Nephritis	2042422	exacerbation
	18	♀	21	Chronic Nephritis	8482442402	no change
	19	♀	23	"	48288400	death
	20	♂	27	"	816840	exacerbation

Table 6 Correlation between auto-kidney antibody and kidney biopsy findings

Case	Sex. Age Diagnosis	24 Chronic Nephritis	30 Subchronic Nephritis	25 Secondajy contracted kidney	29 Nephro- nephritis	27 Subchronic Nephritis	25 Progressive Chronic Nephritis
A. K. A Titer		1 : 8	1 : 2	1 : 0	1 : 2	1 : 0	1 : 4
Glomerulus	Different in size	+	+	##	+	+	+
	Anemia	+	+	+	+	+	+
	Hyperplasia of Bowman's capsles	+	+	+	+	+	+
	Proliferation of Endothelium	+	+	+	+	±	+
	Fibrosis of Loop	±	+	##	±	-	+
Tubulus	Atrophy	##	+	+	+	-	+
	Degeneration	+	+	+	+	±	+
	Cylinder	±	±	+	+	-	+
Interstitium	Fibrosis	##	+	+	+	-	+
	Cell Infiltration	+	+	+	+	±	/
	Hyalinosis	+	±	+	+	-	+

に再発といわれ入院し約10カ月間治療し病状が軽快せず固定したままで一旦退院し、4カ月後続発性萎縮腎の状態です再入院したが、その後は該抗体は陰性のまま死亡した症例である。症例15も続発性萎縮腎の症例で入院時意識不明、1週間後に死亡した症例であるが、該抗体は陰性であつた。症例16は蛋白尿全身浮腫高度のかなり重症のネフローゼであるが、該抗体は常に陰性であつた。

5) 腎自己抗体と腎生検像

腎生検を行へた症例について、腎自己抗体陽性と腎組織像との相関について検討すると Table 6 に示す如くである。続発性腎萎縮症25才女子の重症例を除けば、腎組織障害程度（糸球体炎、尿管管変性等）と腎自己抗体産生との間にはかなり密接な相関がうかがわれる。

3. 腎自己抗体の尿中移行について

前述の方法によりえた濃縮尿について血清と同時に腎自己抗体価を測定した。

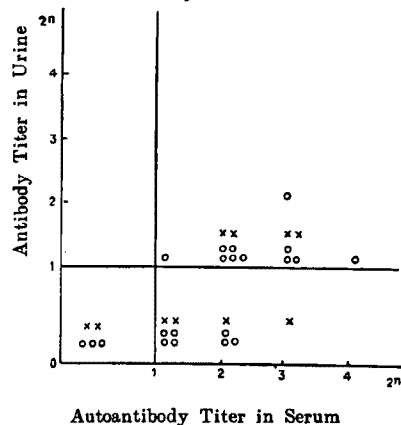
急性腎炎9例及び慢性腎炎17例、計26例について検討した成績を Table 7 に示した。

即ち急性腎炎では55.5%、慢性腎炎では58.5%に尿中へ該抗体の移行が認められた。なお、対照として血中該抗体陰性の腎炎7例、ネフローゼ2例、血中該抗体陽性の肝硬変性症2例及び本態性高血圧症2例について濃縮尿について検討したが、何れも尿中に該抗体を証明し得なかつた。血清中該抗体の尿中移行状態について観察すると、Fig. 10 に示すよ

Table 7 Auto-kidney antibody in urine

	Cases Tested	Positive Cases	
		number of Cases	%
Acute Nephritis	9	5	55.5
Chronic Nephritis	17	10	48.8
Acute Nephritis	4	0	0.
Chronic Nephritis	3	0	0.
Nephrosis	2	0	0.
Liver Cirrhosis	2	0	0.
Essential Hypertension	2	0	0.

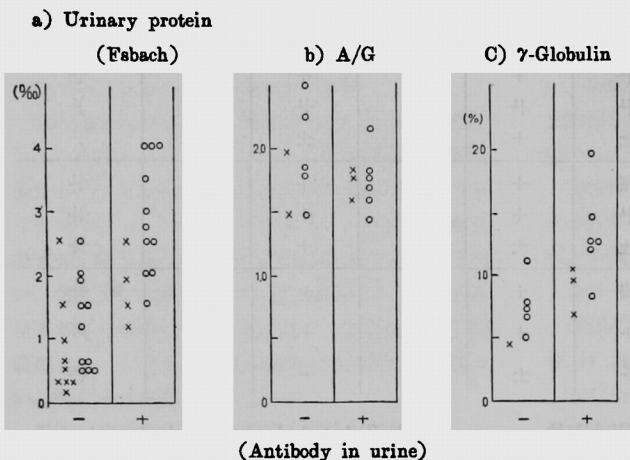
Fig. 10. Correlation between Auto-kindney Antibody in Serum Auto-kidney Antibody in Urine



うに血清中腎自己抗体価の高い症例では高率に尿中への該抗体の移行を証明する傾向が認められる。又尿蛋白像との相関についてみると、Fig. 11 に示すように、尿中腎自己抗体陽性例は尿総蛋白量の多い症例に陽性率が高く、尿蛋白 A/G 比とはとくに有

意な相関は認められないが、尿中  $\gamma$ -globulin 分画の増多との間には比較的相関関係が認められる。血清及び尿中腎自己抗体出現と血清及び尿蛋白像との相関について各症例についてみると Table 8 に示す如くである。次に急性腎炎及び慢性腎炎の各 1 例について血清及び尿中腎自己抗体価と蛋白泳動像の pattern との関係を Fig. 12 に示す。

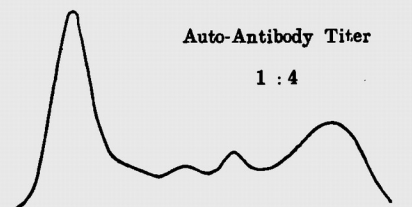
Fig. 11. Auto-kidney Antibody in Urine and Urinary protein



急性腎炎の 1 例は Table 5 の症例 2 に示したもので、発病後約 2 カ月目で血清中には 4 倍に腎自己抗体を証明したが尿中移行を認めなかつた症例である。

慢性腎炎の 1 例は Table 5 の症例 20 であるが、発病後約 2 年半を経過し、血清中に 8 倍に腎自己抗体を証明し尿中移行を認めた症例である。以上の如く尿蛋白中  $\gamma$ -globulin 分画の比較的増多を示す症例では尿中に該抗体移行を証明する例が多い。

Fig. 12. Case 1. ♂ 27ys Acute Nephritis



Serum

T · P 7.6gr. dl A/G 1.06

Al 51.5%  $\beta$  9.5%

Gl 48.5%  $\gamma$  30.3%

$\alpha$  8.7%

Auto-Antibody Titer



Urine

T · P 3.5gr. dl A/G 1.44 (0.7%<sub>0</sub>1 : 50

Al 59.1% in conc.)

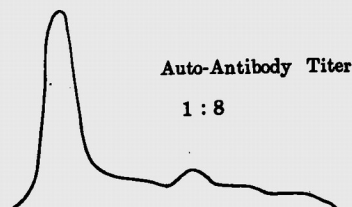
Gl 40.9%

$\alpha$  15.4%

$\beta$  17.0%

$\gamma$  8.5%

Fig. 12. Case 2. ♂ 27ys Chronic Nephritis



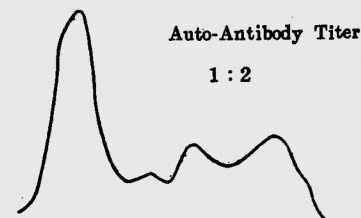
Serum

T · P 6.6 gr. dl

Al 51.3%  $\beta$  15.9%

Gl 48.7%  $\gamma$  26.0%

$\alpha$  6.8%



Urine

T · P 5.0gr. dl A/G 1.58 (2.5%<sub>0</sub>1 : 20

Al 61.2% in conc.)

Gl 38.8%  $\alpha$  12.5%

$\beta$  13.7%  $\gamma$  12.6%



Table 8 Auto-Kidney Antibody Titer and protein Fraction in Serum and in Urine

No	Sex	Age	Diagnosis	Serum							Urine								
				Anti-body Titer	T. P gr. dl	a/G	Al %	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	Anti-body Titer	Es-bach	T. P gr. dl	A/G	Al %	$\alpha$	$\beta$	$\mu$	
1	♂	16	Acute Nephritis	1:8	6.8	0.92	47.1	12.5	9.4	31.0	1:2	2.5	7.5	1.61	61.5	12.7	15.3	105.	
2	♂	15		1:4	6.6	0.94	47.6	13.1	11.8	28.5	1:2	1.2	6.0	1.76	63.5	15.9	13.8	6.8	
3	♂	30		1:4	6.7	1.07	51.6	11.0	14.2	23.2	0	2.5	7.5	1.94	66.0	18.0	12.0	4.5	
4	♂	27	Chronic Nephritis	1:4	7.6	1.06	51.5	8.7	9.5	30.3	0	0.7	3.5	1.44	59.1	15.4	17.0	8.5	
5	♀	18		1:8	7.0	0.91	47.7	14.4	10.7	27.2	1:2	1.8	5.4	1.84	64.8	12.5	13.2	9.5	
6	♀	21		1:8	6.4	0.87	46.6	5.3	19.9	28.2	1:4	4.0	8.0	1.69	62.9	7.4	10.6	19.1	
7	♀	25		1:64	4.0	0.40	28.5	22.2	18.4	30.9	1:8	9.5	9.5	1.01	50.3	8.3	9.0	32.4	
8	♀	23		1:4	6.8	1.26	55.8	12.8	10.4	22.0	1:2	1.6	4.8	1.45	59.3	10.4	18.2	12.1	
9	♂	27		1:8	6.6	1.05	51.3	6.8	15.9	26.0	1:2	2.5	7.5	1.58	61.2	12.5	13.7	12.6	
9'	"	"		1:0	5.0	0.76	43.0	15.5	13.9	27.6	0	2.8	5.6	1.92	65.7	11.0	8.3	14.9	
10	♂	34		1:8	6.3	0.57	63.6	17.8	14.9	30.9	1:2	2.0	5.0	2.11	68.8	9.0	14.2	8.0	
11	♂	21		1:4	5.8	0.85	46.5	11.5	12.0	30.0	0	2.5	7.5	2.44	10.9	7.7	13.2	8.2	
12	♂	22		1:2	7.2	1.12	52.8	10.7	11.0	25.5	0	1.8	5.4	1.67	62.5	14.0	18.0	5.5	
13	♀	31		1:4	6.9	0.96	48.9	11.5	14.8	24.8	0	1.5	6.0	1.45	59.3	10.4	19.5	10.8	
14	♀	54		Nephrosis	1:4	5.7	0.65	39.3	14.1	19.6	27.0	0	4.5	4.5	2.56	71.9	15.3	8.5	4.3
15	♂	27		1:0	6.1	0.41	29.0	24.4	14.5	32.1	0	6.5	6.5	2.64	72.3	10.5	10.7	6.5	

## IV. 総括並び考按

腎炎の発生機序の解明には多くの実験的並びに臨床的研究がなされて来ているが、未だ一定の見解に到達していない。著者は人の腎皮質 emulsion を抗原とした補体結合反応により腎自己抗体を測定し、該抗体の持つ臨床的意義について検討した。近年に亘り E. F. Pfeiffer & M. E. Bruch<sup>15)</sup>, F. Hoff, & H. Wenderger<sup>20)</sup> 等は collodion 凝集反応で腎自己抗体を証明しており、又 K. O. Vorlaender<sup>13)</sup><sup>14)</sup> も補体結合反応で該抗体を証明している。しかしながら一般に症例も少なく、詳細な臨床的観察が必ずしも十分でなく、著者は特にこの点にも注目して種々検討した。

前述の著者の成績から明かなように、腎自己抗体は他疾患に比し、腎炎に特異的に高率に証明され、この点は臨床的に腎炎と類似した病状を呈するところの高血圧症及びネフローゼ等の他疾患との鑑別にも補助的な役割を果しうるものと考えられる。しかも更に興味あることは、前腎炎状態と考えられる扁桃腺炎では16.2~20.0%に該抗体が証明され、本態性高血圧症にあつても12.5%とそれぞれ腎炎以外の諸疾患の平均陽性率18.3%よりやや低い陽性率を示すが、蛋白尿を伴う高血圧症では蛋白尿陰性群と比較して20.8% (陰性群8.7%) と高率に腎自己抗

体をもとめている点は興味深い。更に肝疾患、とくに慢性肝炎及び肝硬変症にそれぞれ28.3%, 59.0% と高率に腎自己抗体を証明しているが、肝及び腎抗原による交叉反応を実施した結果は、該抗原に比較的明瞭な特異性が認められ、抗原間の共通因子による影響のみとは考えられない。ところが一方肝と腎には共通抗原を有することが三田<sup>21)</sup> らにより明かにされているので、肝疾患にみられる腎自己抗体が腎に作用して腎障害を惹起することも想像に難くない。

次に腎炎における腎自己抗体の消長をみると、急性腎炎の陽性率(48.4%)が慢性腎炎のそれ(80.0%)より低く、急性初期には該抗体の陽性率は更に少く、慢性期になるに従い高率となるが、尿毒症例のような重症例ではかえって該抗体の消失をみる。又補体価の低下は急性腎炎初期に著しく、しかも腎炎の経過に従い腎自己抗体価の高いもの程補体価の低下がみられる。K. O. Vorlaender<sup>14)</sup> 及びH. Hoff<sup>20)</sup> 等も亜急性ないし慢性腎炎で腎自己抗体をよく証明しており、これらの点は著者の成績と一致している。

ところで P. A. Cavelti<sup>19)</sup> 及び K. Lange<sup>11)</sup><sup>12)</sup> 等は collodion 凝集反応により腎自己抗体を証明し、これが腎炎の原因であろうという考え方をのべている。又前述の著者の成績で腎炎急性初期に補体価の低下をみることは C. E. Kellet<sup>22)</sup> K. Lange<sup>23)</sup>,

内田<sup>24)</sup>及び三村<sup>25)</sup>等の報告と一致している。

ところが K. Lange は急性腎炎初期には腎自己抗体と腎組織の間に盛んに抗原抗体反応が行なわれて該抗体の消費が著しいためにその陽性率が低く又補体価低下も起るとしている。

著者の成績では腎炎初期の腎自己抗体陽性率は低く、しかもその時期の補体価の低下の比較的著しいことから、該抗原、抗体反応の惹起に基づく該抗体の減少、補体価の低下も推定されるが、なお補体価低下の要因には補体産生障害、血清中の抗補体作用物質の存在等<sup>26)</sup>も考えられねばならずこれのみにて腎炎の発症を腎自己抗体による自己アレルギーと断ずるには今一つ確証が困難と思われる。

しかしながら腎炎発病1カ月目頃より該抗体の陽性率は高くなり、慢性腎炎で80.0%と最も高い陽性率を示すことから、明かに該抗体産生は腎障害に基づく二次的な結果ではないかということが考えられる。更に、該抗体の推移を臨床経過と対比して個々の症例について検討すると、尿蛋白量や尿沈渣所見、糸球体濾過値の低下、窒素血症並びに低蛋白血症及び $\gamma$ -globulin 分画増多等の血清蛋白の変動等の臨床検査所見と密接な関連性を有し、且つ該抗体の消長が極めて腎炎の臨床経過並びに予後を反映するという事実からすれば、該抗体産生を単なる二次的消極的な結果とのみ断定するのは早計であろうと思われる。即ち該抗体が漸減、消失する症例では軽快治癒に向い、該抗体が長期間流血中に証明されて動揺を示す症例では病状は固定ないし増悪する傾向が強くなり、又血清補体価の低下もほぼ該抗体価と平行して消長を示す点からも、腎自己抗体が腎障害の進展に極めて密接な関連性をもっていることが示唆され、臨床的に腎自己抗体の証明は腎炎病巣の活動性の有無を判定する有力な指標となりえよう。更に腎生検像と腎自己抗体との相関も例数は少ないがこの点を裏付ける所見といえる。

慢性腎炎末期の病状が極めて重篤な症例では、かえって該抗体の消失をみ同時に補体価も著しく低下することは生体の反応力低下に基づく抗体産生障害によるものと考えるのが妥当であろう。

次に蛋白尿の成因について、最近では糸球体濾過膜の透過性の異常亢進及び細尿管における蛋白再吸収の障害の2つの因子によると考えられて来ているが、なお不明の点も多い。しかしながら T. Wieland<sup>27)</sup>が濾紙電気泳動法を報告して以来、ネフローゼのみならず、比較的尿蛋白量の少い腎炎

及び高血圧症等においても、M. Machaaboef<sup>28)</sup>、遠藤<sup>29)</sup>及び吉浦<sup>30)</sup>らにより同法による尿蛋白分画に関しての報告がみられるようになった。著者は腎炎患者の蛋白尿中に流血中の腎自己抗体が移行するか否か、又蛋白尿と腎自己抗体との関連性についても検討した。上述の如く急性腎炎では55.5%、慢性腎炎では58.8%と何れもほぼ半数例に該抗体の尿中への移行をみとめた。次に腎炎患者の尿蛋白分画については尿の濃縮過程もそれぞれ異なるが大体において現在までの報告では血清蛋白像に近いとされているようである。尿蛋白の A/G 比について前田<sup>31)</sup>は 0.46~2.7、吉浦<sup>30)</sup>は 0.56~2.64 の間であると報告し、何れも尿蛋白の A/G 比低下及び $\gamma$ -globulin 分画の比較的増多は重症例に多いと述べている。著者の成績では尿蛋白の A/G 比は 1.01~2.44 を示し、尿中腎自己抗体の移行を証明する症例では $\gamma$ -globulin 分画の比較的増多がみとめられ、該抗体陰性例に比較して程度に差はあるが、比較的重症例といえる結果がえられた。

以上の成績から腎自己抗体が腎より尿中へ排泄される過程において、抗体活性を失なわぬ型で尿中に排泄されることは明かで、しかも $\gamma$ -globulin として尿中へ移行することを明かにした。

## V. 結 論

びまん性糸球体腎炎を中心とした腎疾患92例、各種疾患305例における腎自己抗体を補体結合反応により測定し、その臨床的意義を検討し、次の結果がえられた。

1) びまん性糸球体腎炎における腎自己抗体陽性率は急性期48.4%、慢性期80.0%で、その他の腎疾患の陽性率は、ネフローゼ20%、腎結核症25%、腎腫瘍20%及び妊娠腎33.3%であった。

2) 腎疾患以外の各種疾患では腎自己抗体陽性率は18.3%で、扁桃腺炎では急性16.6%、慢性20.0%、本態性高血圧症では蛋白尿陽性例20.8%、蛋白尿陰性例8.7%を示し、肝疾患では急性肝炎18.6%、慢性肝炎28.3%及び肝硬変症59.0%とやや高率を示すが、肝及び腎抗原による交叉反応からは、それぞれ該抗原に比較的特異性が強くみとめられた。

その他腎自己抗体陽性率の比較的高い疾患は糖尿病22.2%、膠原病66.6%であった。

3) びまん性糸球体腎炎では急性初期には腎自己抗体陽性率は低く、1カ月前後より漸次その陽性率は上昇し、2カ月目を peak として減少傾向を示し、

更に慢性期には一般に該抗体の陽性率は高い。

4) 血清補体価はびまん性糸球体腎炎急性期に比較的高度の減少がみられ、慢性期でもやや低下を示す例が多く、腎自己抗体と補体価の間には相関がみとめられる。

5) 腎自己抗体と諸種臨床検査所見(尿所見、糸球体濾過値、残余窒素、血清  $\gamma$ -globulin 分画の増多)とは比較的相関がみられた。

6) 腎自己抗体の消長はびまん性糸球体腎炎の臨床経過及び予後の指標となり、且つ又腎組織像の変

化ともよく一致する。

7) 腎自己抗体は活性を失なわぬ型で尿中に移行し、該抗体は尿蛋白  $\gamma$ -globulin 中に含まれる。

稿を終えるに当たり終始御懇切な御指導と御校閲の労を賜わつた小坂教授並びに長島助教授に深甚なる謝意を捧げます。

(本論文の要旨は、第20回血液学会総会及び第489回岡山医学会例会において発表した)。

## 文

- 1) Schick, B.: Jahrb. f. Kinderh. 65, 133, 1907.
- 2) Keilett, C. E.: Lancet. 231, 1262, 1936.
- 3) Kellett, C. E.: & Thomson, J. G.: J. Path. Bact. 48, 519, 1936.
- 4) Horster, H. u Loris, M. E.: Munch. med. Wschr. 83, 472, 1936.
- 5) 馬杉復三: Beitr. Path. Anat. 91, 82, 1933.
- 6) 馬杉復三: 腎炎その他の研究, 寧楽書房, 昭32.
- 7) Schwentker, F. F. & Compoier, F. C. J. Exper. Med. 70, 223, 1939.
- 8) Cavelti, P. A. & Cavelti, E. S.: Arch. Path, 39, 148, 1945.
- 9) Cavelti, P. A. & Cavelti, E. S.: Arch. Path, 40, 158, 1945.
- 10) Frich, E.: Ztschr. Immunitätsforsch, u. Exper. Therap. 107, 411, 1950.
- 11) Lange, K., Gold, M. M. A., Weiner, D. & simen, V.: J. Clin. Invest., 28, 50, 1949.
- 12) Lange, K. et al.: Bull. N. Y. Acad. 25, 447, 1949.
- 13) Vorlaender, K. O.: Ztschr. Ges. Exper. Med. 118, 352, 1952.
- 14) Vorlaender, K. O.: Dtsch. Arch. Klin. Med. 202, 253, 1955.
- 15) Pfeiffer. E. F. & Bruch, M. E.: Erged. &

## 献

- Inn. Med. u. kinderh., 4, 670, 1953.
- 16) 細菌学実習要, 伝染病研究所学会編, 丸善, 昭30.
- 17) 和泉正昭: 岡山医会誌, 71, 6415, 昭34.
- 18) 小林茂三郎: 濾紙電気泳動法の実際, 南江堂, 昭30.
- 19) 畔柳武雄: 臨床アレルギー. 255, 1956.
- 20) Hoff. F. u. Wendlberger. H. Med. Klin., Ein Fortbildungs Kurs. fur Arzte, Thieme-Verlag., 1948.
- 21) 三田定則, 血清学領域における新知見, 克誠堂, 東京, 昭11.
- 22) Kellett C. E.: Lancet, 263, 911, 1953.
- 23) Lange, K. et al.: Arch. Int. Med., 88, 433, 1951. et al.: Arch. Int. Med.,
- 24) 内田朝衛: 日本内科学会誌, 45(6), 80, 1956.
- 25) 三村信英: 日臨, 15(9), 1618, 昭32.
- 26) 亀山一郎: 岡山医会誌, 71, 10の2, 777, 昭30.
- 27) Wieland, T.: Naturwiss. 35, 29, 1948.
- 28) Machaebœuf, M. et al.: Bull. Soc. Chem. Biol., 33, 1543, 1951.
- 29) 遠藤延喜: 医学研究, 25, 581, 1955.
- 30) 吉浦嘉照: 医学研究, 26, 3, 713, 1956.
- 31) 前田利明: 日病理会誌, 48, 2, 446, 昭34.

## Studies on the Kidney Auto-Antibody

### Part 1 Clinical Significance of Auto-Kidney Antibody

By

Yui. MORITANI.

The First Department of Internal Medicine

(Director: Prof. Kiyowo Kosaka)

Okayama University School

The Kidney auto-antibody was measured by the complement fixation test on the 92 cases in kidney diseases, mainly diffuse glomerulonephritis and 305 cases in other various diseases and the clinical significance was studied, And the following results were obtained.

1. The positive rate of the kidney auto-antibody in diffuse glomerulonephritis was 48.4% at the acute stage and 80.0% at the chronic stage, but it was 20.0% in nephrosis, 25.0% in kidney tuberculosis, 20.0% in kidney tumor and 33.3% of the kidney in pregnancy.

2. It was 18.5% in various diseases other than kidney diseases, and 16.6% in acute tonsillitis, 20.0% in chronic tonsillitis, 20.8% in essential hypertension with albuminuria, 8.7% in that without albuminuria, and it was shown a little high rate in liver diseases, such as 18.6% in acute hepatitis, 28.3% in chronic hepatitis and 59.0% in livercirrhosis, but the peculiarity to the each antigen was relatively strong by the crossing test with the liver and kidney antigen.

The diseases, other than the above diseases, showing the rather high positive rate of kidney auto-antibody were 22.2% in diabetes mellitus and 66.6% in collagen disease.

3. In diffuse glomerulonephritis, it was low at the acute early stage and it gradually elevated since about one month later and it showed the tendency of decrease since two month later at which time it was the highest, but it was generally high at the chronic stage.

4. The serum complement titer showed relatively high decrease at the acute stage of diffuse glomerulonephritis and it showed a little decrease in most of the chronic cases, and the correlation between the kidney auto-antibody and the complement titer was observed.

5. The correlation between the kidney auto-antibody and the findings of various clinical tests, for example urinary change, glomerular filtrating value, nonprotein nitrogen and the increase of serum  $\gamma$ -globulin fraction was observed.

6. The vicissitude of the kidney auto-antibody became the characteristic of the clinical cause and prognosis in diffuse glomerulonephritis, and it also agreed with the histological change of kidney.

7. The kidney auto-antibody moved into urine in the form not losing the activity and its antibody contained in the  $\gamma$ -globulin of urinary albumin.

---