

腎自己抗体に関する研究

第 2 編

腎自己又は同種抗体に関する実験的研究

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. 結 言

びまん性糸球体腎炎 (以下腎炎と略す) の発生機序については種々論ぜられて来ているが, その本能については未だ十分明確にされたとはいえない現状である. 近年 F. F. Schwentkel, F. C. Comploier¹⁾らにより自己 allergy の概念が導入されて以来, 腎炎も自己 allergy の観点から臨床的並びに実験的に検討されて来ている.

著者は第 1 編において, 腎炎患者についてその血清中に補体結合反応により腎自己抗体を証明し, 且つ又, その抗体の消長が腎炎の臨床経過をよく反映することを観察し, 腎自己抗体の立場から腎炎の発生材序並びに経過について検討を加え報告したが, 本編では実験的に家兎に腎炎を惹起させて抗腎抗体の消長を中心に第 1 編と同様に臨床所見並びに臨床経過, 血清補体価及び病理組織学的所見と比較検討し, 抗腎抗体が腎炎発生並びにその結果に及ぼす意義について明かにしようと試みた. なお, 同時に抗腎抗体の尿中移行の有無についても第 1 編同様に検討を加えた.

II. 実験方法及び実験材料

実験的腎炎の作成については数多くの方法が報告されているが, 著者は Nephrotoxin による馬杉腎炎²⁾³⁾⁴⁾並びに adjuvant を用いる同種免疫⁵⁾⁶⁾による腎炎と 2 つの方法によつた.

1. 実験動物

実験動物には体重 2 kg 前後の健康な雄性家兎を使用した.

2. 家兎腎 emulsion の調製

家兎を型のように頸動脈より放血致死後, 腎動脈より直接に注射器により滅菌生理的食塩水を十分に注入し, 完全に脱血した後, 腎被膜を剝離し, 腎皮

質のみを細截し, Homogeneizer で乳剤にしてから滅菌ガーゼで濾過して, 10% にマーズニンを加え, 20% emulsion として氷室に保存した. 又一部は凍結乾燥を行い ample に封入し保存した.

反応抗原としては用に臨み生理的食塩水で 5% に稀釈し使用した.

3. 抗家兎腎家鴨血清 (Nephrotoxin) の調製

20% 家兎腎 emulsion 5~6 cc 宛毎週 3 回, 総計 20 回家鴨腹腔内に注射し, 家鴨翼静脈より採血した家鴨血清について, 5% 家兎腎を抗原として沈降反応を行い, 該抗体価が 64 倍に上昇を認めたので, 頸動脈より型の如く全採血し, 血清を遠心分離後, 56°C, 30 分間非動化し, 10% にマーズニンを加えて氷室に保存した.

4. Adjuvant 加腎 emulsion の調製

20% 家兎腎 emulsion に Freund の Adjuvant²²⁾ (結核菌は H 37 RV を用いた) を下記のような割合を加えたものを抗原とした.

20% 家兎腎 emulsion	3 容
滅菌脱水 Lanolin	1 容
加熱結核死菌加流動 Paraffin	1 容
	(10mg/cc)

5. 馬杉腎炎の作成

実験動物を次の 3 群に分けた.

- Nephrotoxin 5cc 1 回家兎耳静脈内注射
- Nephrotoxin 5cc 2 回家兎耳静脈内注射
- 健常家鴨血清 5cc 1 回並びに 2 回家兎耳静脈内注射

6. 同種感作による腎炎の作成

上述の Adjuvant 加 20% 家兎腎 emulsion を抗原として, 3cc 宛 5 日間の間隔をおき 3 回にわたり家兎大腿部筋肉内注射 (H₁・H₂・H₃・H₄) 群と Adjuvant のみ 3cc 宛同様に 3 回注射 (K₃・K₄) の 2 群に分

けた。血清並びに尿中腎自己抗体価の測定は、5% 家兎腎 emulsion を抗原とし、米軍医学学校法による補体結合反応を用い、血清補体価の測定も第1編同様米軍医学学校法に準じて行つた。

各種臨床検査は、尿検査（尿量・尿蛋白定性・定量及び尿沈渣等）血清残余窒素・血清総蛋白量・血

清及び尿蛋白分画等について第1編に準じて行つた。腎の病理組織学的検査は Hematoxylin-Eosin 染色及び PAS 染色を行い検討した。

III. 実験成績

実験1. 馬杉腎炎惹起例

Table 1 M₁ (Rabbit ♂ 2.0 kg) Injected once with *Nephrotoxin (5ml)

		Before ↓	After the Nephrotoxin Injection													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	30Days		
Antibody	Serum	1:0	0	0	0	0	0	1:2	1:4	1:2	1:4	1:4	1:8	1:4		
Titer	Urine							0			1:2			1:4		
Complement Titer (ml)		0.08	0.06	0.08		0.10		0.16	0.20	0.16	0.20	0.10	0.08	0.12		
Urine	Quantity (ml)	170	150	170	150	180	200	160	170	140	170	150	180	210	170	
	Albuminuria (Sulf.) (Esbach‰)	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++		++	+	+	
	Sediment Red cell	-	-	-	-	-	-	-	+	++	+	+	+		+	
	Cylinder	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+		+	
N·P·N (mg. dl)		30.80						36.5			52.0		48.5	45.3		
Serum protein (gr·dl)		6.6						6.4			6.2		6.4			
Serum Protein Fraction	A1 (%)	58.2						570(650)			503(483)		555(483)			
	α	9.3						1(2(113)			121(137)		80(193)			
	G1 β	14.7						148(142)			133(186)		140(174)			
	μ	17.8						170 (95)			223(194)		235(175)			
	A/G	1.39						133(186)			101(092)		123(082)			

* Nephrotoxin: Anti-Rabbit-kidney Duck antibody ()Urine Protein

Table 2 M₂ (Rabbit ♂ 1.8kg) Injected once with *Nephrotoxin(5ml)

		Before ↓	After the Nephrotoxin Injection													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	30Days		
Antibody	Serum	1:0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1:2	1:2	1:2		
Titer	Urine										8		1:2			
Complement Titer(ml)		0.04	0.06	0.04		0.08		0.10	0.12	0.10	0.14	0.06	0.10	0.04		
Urine	Quantity(ml)															
	Albuminuria (Sulf.) (Esbach‰)	-	-	-	-	-	-	-	±	++	++	++	+	+		
	Sediment Red cell	-	-	-	-	-	-	±	+	++	+	+	+	+		
	Cylinder	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	+	+	+		
N·P·N. (mg. dl)		27.8						33.8			39.0		42.0	42.5		
Serum Protein (gr·dl)		6.6						6.2			6.2		6.4			
Serum Protein Fraction	A1 (%)	61.3						575(70.3)			577 (625)		523(685)			
	α	9.2						100(13.0)			9.5(117)		125 (80)			
	G1 β	12.9						142 (6.5)			12.3(103)		152(100)			
	γ	16.6						183 (102)			205 (155)		200(135)			
	A/G	1.58						1.35(238)			136(167)		109(226)			

実験成績は Table 1~9 に示すように Nephrotoxin 5cc 1回注射群 (M₁・M₂・M₃) 2回注射群 (M₄・M₅・M₆) 及び健常鴨血清 5cc 1回並びに 2回注射した対照群 (K₁・K₂) の 3群に分けて観察した。

先ず尿変化についてみると、M₁~M₆ 全例共に Nephrotoxin 注射後 7日目より蛋白尿がみられた。

M₂ 例を除きかなり大量の蛋白尿 (M₁ 例では 2.2%・M₄ 及び M₆ 例では 3%) で始まり、以後 1カ月間の経過観察中持続した。尿沈渣所見では、蛋白尿発現と同時に或いは 1日早く赤血球をみ、M₄ 例では 8日目に、M₅ 例では 7日目より 3日間肉眼的血尿を認めた。円柱尿も大体 Nephrotoxin 注射後 7日目

Table 3 M3 (Rabbit ♂ 2.1kg) Injected once with *Nephrotoxin(5ml)

		Before ↓	After the Nephrotoxin Injection												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	30Days ⁸	
Antibody Titer	Serum	1:0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Urine										0	1:2	1:2	1:2	
Complement Titer(ml)		0.04	0.03	0.04	0.08	0.10	0.10	0.08	0.08	0.08	0.12	0.06	0.08		
Urine	Quantity(ml)	180	200	180	260	200	220	160	190	160	150	180	120	190	170
	Albuminuria(Sulf.) (Esbach %)	-		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	Sediment Red Cell Cylinder	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	±	+	±	±
N·P·N (mg dl)		31.5.1						38.5			37.0 36.5		35.3		
Serum protein (gr·dl)		6.6						6.6			6.4		6.6		
Serum Protein Fraction (Urine Protein Fraction)	Al (%)	56.6						55.0			525 (686)		54.3		
	α	10.1						12.3			89(12.4)		8.8		
	G1 β	11.2						12.9			15.1(80)		13.6		
	γ	22.1						19.8			235(11.0)		22.3		
	A/G	1.31						1.22			1.11(2.18)		1.19		

Table 4 M4 (Rabbit ♂ 2.0kg) Injected twice with *Nephrotoxin(5ml)

		Before ↓	After the Nephrotoxin Injection												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	30Days	
Antibody Titer	Serum	1:0	0	0	0	0	0	1:2	1:2	1:2	0	1:4	1:8	1:8	
	Urine							1:2				1:4		1:4	
Complement Titer(ml)		0.06	0.04	0.04	0.06	0.12	0.12	0.20	0.12	0.20	0.10	0.08			
Urine	Quantity (ml)	210	230	200	180	180	220	200	180	220	200	160	180	200	160
	Albtminuria (Sulf.) (Esbach%)	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	Sediment Red Cell Cylinder	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
N·P·N (mg dl)		26.5						6.6			61.5 42.0		48.5		
Serum Protein (gr·dl)		6.8						6.6			6.0		6.4		
Serum Protein Fraction (Urine Protein Fraction)	Al %	580						50.2(43.5)			47.5(56.0)		52.5 (604)		
	α	10.6						10.5(15.3)			13.8(12.9)		11.8(12.8)		
	β	15.3						14.8(16.0)			17.2 (123)		12.7(10.3)		
	γ	16.1						24.5(20.2)			21.5(18.8)		23.0(16.5)		
	A/G	1.38						1.09 (094)			0.91(12.7)		1.10(15.1)		

Table 5 M5 (Rabbit ♂ 1.9kg) Injected twice with ※Nephrotoxin(5ml)

		Before ↓	After the Nephrotoxin Injection											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	30Days
Antibody	Serum	1:0	0	0	0	0	0	0	0	1:2	1:2	0		
Titer	Urine							0				0	17Days	Dead
Complement Titer(ml)		0.08	0.08	0.10	0.08	0.16	0.12	0.08	0.12	0.20				
Urine	Quantity													
	Albuminuria (Sulf.) (Esbach%)	-	-	-	-	-	-	+	++	++	++	++		
	Sediment Red Cell Cylinder	-	-	-	-	-	+	+++	+++	+++	++	+		
N·P·N· (mg dl)		25.8			36.5			43.2						
Serum Protein (gr·dl)		6.4			6.2			5.8						
Serum Protein Fraction	AI	℄	51.2			48.2(66.2)			47.5(51.5)					
		α	134			11.5 (9.8)			9.5(17.5)					
	GI	β	151			16.5 (9.2)			15.3(10.8)					
		γ	20.3			24.2(14.8)			27.7(20.2)					
		A/G	1.05			0.93(1.97)			0.91(1.06)					

Table 6 M6 (♂ 2.1kg) Injected twice with ※Nephrotoxin (5ml)

		Before ↓	After the Nephrotoxin Injection											
		1 ↓	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	30Days
Antibody	Serum	0	0	0	0	0	0	1:2	1:2	1:0	1:2	1:4	1:4	1:4
Titer	Urine	0.04						0				1:4	1:2	
Complement Titer(ml)		0.04	0.0	0.04	0.06	0.10	0.08	0.12	0.14	0.14	0.14	0.12	0.08	
Urine	Quantity													
	Aibuminurie (Sulf.) (Esbach%)	-	-	-	-	-	-	+	+++	++	++	+	+	+
	Sediment Red Cell Cylinder	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
N·P·N· (mg·dl)		20.2			37.8			51.9			35.2			
Serum protein (gr·dl)		6.8			6.6			6.0			35.2			
Serum Protein Fraction	AI	℄	64.4			52.5(62.0)			48.3(56.0)			50.5		
		α	9.5			13.8(12.3)			12.2(10.5)			14.0		
	GI	β	15.3			16.4(12.2)			15.0(17.0)			12.5		
		γ	10.8			17.8(13.5)			24.5(16.5)			23.0		
		A/G	1.80			11.1(1.63)			0.93(1.27)			1.02		

頃より出現し、以後時続出現した。尿量は M₁・M₃ 及び M₄ の 3 例について蓄尿し観察したが、かなり動揺して一定の傾向は認められなかつた。K₁ 及び K₂ の対照例では変化は全く認められなかつた。

血清残余窒素は M₁~M₆ 全例に蛋白尿出現時より増加がみられ、とくに M₄ 例えば、Nephrotoxin

注射後10日目に 61.5 mg/dl と高値を示した。

血清蛋白像も蛋白尿出現せる 7 日目頃より総蛋白量は減少傾向がみられ、A/G 比も低下し、γ-globulin 分画の比較的増多の傾向が認められた。

次に抗腎抗体についてみると、その消長は Fig 1 に示すように、Nephrotoxin 注射後 5 日間は全く該

Table 7 K1 (Rabbit ♂ 2.0kg) Injected once with Duck Serum(5ml)

		Befo ↓	After the Nephrotoxin Injeotion											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	30Days
Antibody Titer	Serum Urine	1:0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Complement Titer(ml)		0.04	0.06	0.06	0.04	0.06	0.06	0.04	0.06	0.04	0.06	0.04	0.06	0.06
Urine	Quantity(ml)													
	Albuminuria(Sulf.) (Esbach‰)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sediment Red cell Cylinder	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N·P·N	(mgdl)	26.5						29.5			25.8		30.0	
Serum protein (gr·dl)		6.6						6.4			6.6		6.8	
Serum Protein Fraction	A1	%	54.5					57.9			54.4		53.9	
		α	10.4					8.4			10.6		12.8	
	G1	β	19.5					20.6			13.3		14.6	
		γ	15.5					13.1			21.7		18.7	
		A/G	1.19					13.7			1.18		1.16	

Table 8 K2 (Rabbit ♂ 1.9kg) Injected twice with Duck Serum(5ml)

		Before ↓	After the Nephrotoxin Injection											
		1 ↓	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	30Cays
Antibody Titer	Serum Urine	1:0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Complement Titer(ml)		0.06	0.06	0.08	0.10	0	0.06	0.08	0.10	0.06	0.08	0.06	0.06	
Urine	Quantity													
	Albumiuria(Sulf.) (Esbach‰)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sediment Red Cell Cylinder	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
N·P·N	(mgdl)	13.5						29.5			33.6		35.6	
Serum Protein (gr·dl)		6.8						6.6			6.6		6.8	
Serum Protein Fraction	A1	%	61.3					58.0					50.2	
		α	9.8					8.7					14.6	
	G1	β	14.4					17.8					16.6	
		γ	14.5					15.5					18.6	
		A/G	1.58					1.39					1.01	

抗体価上昇を認めないが、M₁・M₄ 及び M₆ の3例では該抗体は7日目より2倍上昇、M₅ 例では9日目、M₂ 及び M₃ 例ではややおくれて15日目より2倍上昇を認めている。以後も軽度ではあるが上昇傾向を示し、1カ月後には M₁ 及び M₆ 例では4倍、M₄ 例では8倍の上昇を認めた。なお、これに反し

て K₁ 及び K₂ の対照では全く抗腎抗体の上昇は認められなかつた。

血清補体価の消長は Fig. 2 に示す如く、M₁~M₆ 全例共、5日目頃よりやや低下の傾向を認め、7日目~10日目にかけては全例共、かなり著明な低下を示した。ことに M₁ 及び M₄ 例では 0.20 cc と著

Fig. 1. Existence of Auto-Kidney Antibody in Sera of Patients of Glomerulonephritis

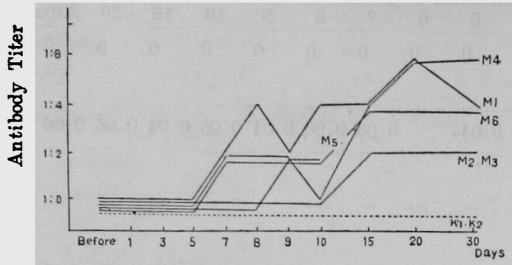
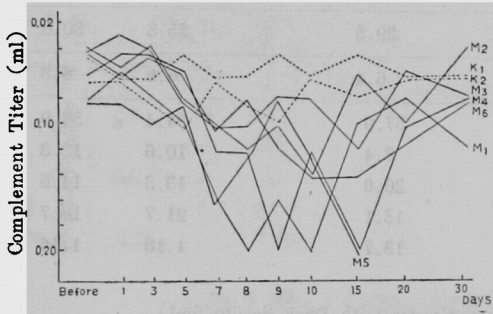


Fig. 2. Complement titer in Glomerulonephritis

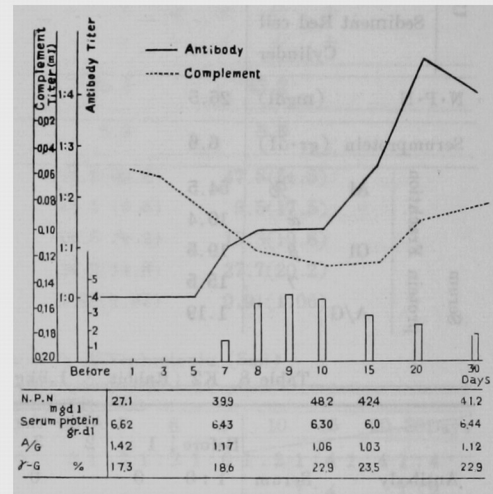


明な低下を来した。以後かなりの変動がみられるが、何れも低下の傾向が認められた。K₁ 及び K₂ の対照でも多少の変動は認められるが、正常範囲にとどまつた。

次に抗腎抗体の消長を中心に、該抗体価の上昇と

血清補体価、抗蛋白量、血清残余窒素並びに血清蛋白像等との相関関係を見ると Fig. 3 に示す如くである。即ち該抗体価の上昇は軽度ではあるが、全例に陽性に認められ、抗腎抗体価の上昇と血清補体価低下、残余窒素上昇、低蛋白血症、A/G 比低下並びに γ -globulin 分画の増加等との間には比較的相関関係が認められた。

Fig. 3. Correlation between Auto-Kidney Antibody Titer Complement Titer and Clinical Course



腎の組織像については Table 9 に示す。M₅ 例を除く M₁~M₆、K₁ 及び K₂ の全例共に 31 日目に型

Table 9 Histological Change of the Cases injected with Nephrotoxin

		M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅	M ₆	* K ₁	* K ₂
Auto-kidney Antibody Titer		1:4	1:2	1:2	1:8	1:2	1:4	1:0	1:0
Glomerulus	Different in size	+++	++	±	++	++-+++	++	±	±
	Proliferation of Endothelium	+++	++	+	++	++	+	-	-
	Fibrosis of Loop	+	+	±	++	++	+	-	-
	Hyperplasia of Bowmans capsles	+	±	±	+	+	+	-	-
	Anemia	+	+	-	++	-	±	-	-
	Stasis	-	-	-	+	-	±	-	-
	Exudate	+	+	-	+	++	+	-	-
Tubulus	Atrophy	±	±	-	+	+	±	-	-
	Degeneration	++	++	+	+++	++	+	-	-
	Necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-
	Cylinder	++	+	+	++	+	++	-	-
Interstitium	Fibrosis	+	+	±	+	+	+	-	-
	Hyalinosis	+	±	±	++	+	-	-	-

* K₁ K₂ : Cases injected with duck serum

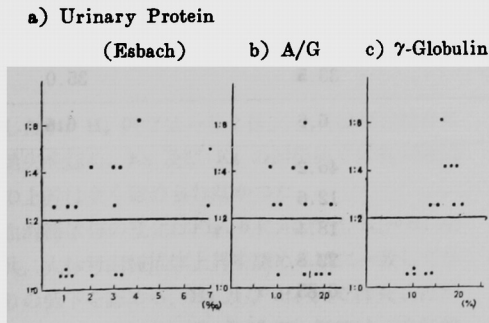
の如く脱血致死させて得た組織片について Hematoxylin-Eosin 及び PAS 染色を行い、組織学的検索を行ったが、M₅ 例は下痢にて17日目に死亡した直後の組織像である。M₁~M₆ の全例に程度の差はあるが、糸球体腫大、腎系内皮増殖並びに線維化、Bowman 氏嚢肥厚、糸球体の貧血像がみられ、尿管では、硝子様変性、各種円栓が認められ、又極く軽度ながら間質の線維性増殖、硝子様化等の明かにびまん性糸球体腎炎を示す変化が認められたが、M₁ 及び M₄ 例ではとくに強い糸球体炎を示す変化がみられ、とりわけこの M₁ 及び M₄ 例では抗腎抗体価も4倍ないし8倍と高価を示し注目される。なお、K₁ 及び K₂ の対照例では殆んど病的変化が認められなかった。

抗腎抗体の尿中移行については第1編と全く同様の方法で蛋白尿の濃縮し抗腎抗体価を測定し、尿中移行の有無を検討した。尿中抗体価の消長は Table 10 に示す如く、7日目に陽性を示したのはM₄ 1例のみであった。しかし、15日目及び30日後には、M₃ 及び M₄ の2例を除き該抗体の尿中移行を認めた。次に該抗体の尿中移行の状態を尿蛋白分画像と比較検討してみると、Fig. 4 に示すように、尿中該抗体価と尿蛋白量の間には相関は認められないが、尿蛋白

Table 10 Auto-Kidney Antibody Titer in urine

Cases	Days			
	7	10	15	30
M1	1:0	1:2		1:4
M2	1:0		1:2	1:2
M3		1:0		1:0
M4	1:2		1:4	1:4
M5	1:0		1:0	
M6	1:0		1:4	1:2

Fig. 4. Auto-Kidney Antibody in Urine and Urinary Protein



の A/G 比及び γ -globulin 分画との間には比較的相関が認められる。そのさい A/G 比が1.5以上を示す時期では該抗体は証明されず、該抗体陽性例では陰性例に比較して γ -globulin 分画の増加が認められた。

実験2. 同種腎感作例

上述の20%家兔腎 emulsion に Freund の Adjuvant を加え乳剤としたものを抗原として家兔を感作し検討した。その結果は Table 11~16 に示す如くである。即ち H₁~H₄ の4例は上記抗原 3cc 宛5日間隔で3回、大腿部筋肉内に注射し、K₃及びK₄ の2例は Adjuvant のみ 3cc 宛同様に注射し対照とした。以後60日間にわたり経過を観察したが、H₃ 例は27日目、H₄ 例は32日目にそれぞれ下痢を起し死亡した。

腎同種抗体の消長についてみると Fig. 5 に示すように、H₁・H₂ 及び H₃ 例では最終感作後1週間目(初回感作より17日目)に該抗体価2倍に上昇し、H₁ 及び H₂ 例では以後軽度ながら上昇傾向がみられ、60日後には H₁ 例では8倍、H₂ 例では4倍に該抗体価の上昇がみられた。H₃ 例は死亡前に抗体価2倍を示したが、H₃ 例は死亡前に抗体価2倍を

Fig. 5. Existence of Auto-Kidney Antibody

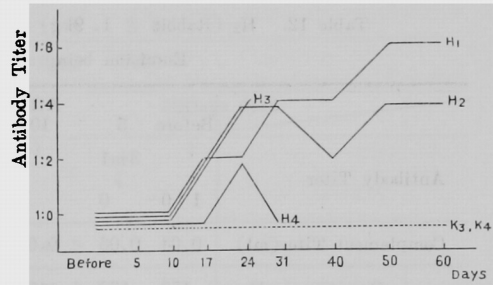


Fig. 6. Prosperity and Decay of Complement Titer

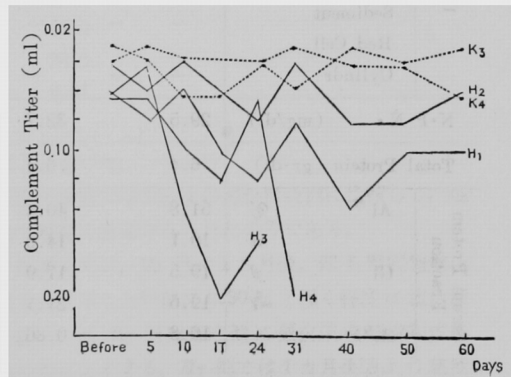


Table 11 H1 (Rabbit ♂ 2.0kg) Sensitized three times with 20% Rabbit-Kidney Emulsion being added with Adjuvant (3ml)

		Before	5	After the first sensitizing injection						
		↓	3ml ↓	10	17	24	31	40	50	60 Days
Antibody Titer		1:0	0	0	1:2	1:2	1:4	1:4	1:8	1:8
Complement Titer(ml)		0.06	0.08	0.06	0.10	0.12	0.08	0.14	0.10	0.10
urine	Quantity (ml)	210	190	160	180	160	190	220	180	190
	Albuminuria (Sulf.)	-	-	-	-	-	+	+	±	±
	Sediment	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	Red Cell	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Cylinder	-	-	-	-	-	±	±	±	±
N. P. N. (mg/dl)		36.5		41.0			47.5			43.5
Total Protein (gr·dl)		6.6		6.4			6.4			6.4
Serum Protein Fraction	Al	54.7		52.0			43.8			45.1
	α	9.2		12.0			13.2			11.5
	Gl	17.2		13.7			19.5			18.9
	γ	18.7		22.3			23.5			24.5
	A/G	12.1		1.08			0.78			0.82

Table 12. H₂ (Rabbit ♂ 1.9kg) Sensitized threetimes with 20% Rabbit-Kidney Emulsion being added with Adjuvant (3ml)

		Before	5	After the first sensitizing injection						
		↓	3ml ↓	10	17	24	31	40	50	60 Days ^s
Antibody Titer		1:0	0	0	1:2	1:4	1:4	1:2	1:4	1:4
Complement Titer(ml)		0.04	0.06	0.04	0.06	0.08	0.04	0.08	0.08	0.06
Urine	Quantity (ml)	150	170	170	190	160	160	200	170	160
	Albuminuria (Sulf.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sediment	-	-	-	-	-	±	±	±	-
	Red Cell	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Cylinder	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N·P·N· (mg/dl)		29.5		32.7			33.5			35.0
Total Protein (gr·dl)		6.4		6.4			6.6			6.6
Serum Protein Fraction	Al	51.8		46.4			46.2			
	α	10.1		14.6			12.6			
	Gl	19.5		17.9			18.4			
	γ	19.6		21.1			22.8			
	A/G	10.8		0.86			0.85			

Table 13 H3 (Rabbit ♂ 1.9kg) Sensitized three times with 20% Rabbit-kidney emulsion being added with Adjuvant

		Before	5	After the first sensitizing injection						
				10	17	24	31	40	50	60 Days
Antibody Titer		1:0		0	0	1:2	1:4			
Complement Titer(ml)		0.06	0.04	0.14	0.20	0.16				
Urine	Quantity(ml)				--	27Days dead				
	Aibuminuria sulf	--	--	--	--	± trace				
	Sediment Red Cell	--	--	--	±	+				
	Cylinder	--	--	--	--	±				
N·P·N· (mgdl)		27.5		35.5		46.5				
Total Protein(gr/dl)		6.0		5.8		5.2				
Serum Protein Fraction	A1 (%)	45.8		44.8		37.9				
	α	12.4		10.3		17.5				
	G1 β	19.3		21.0		18.4				
	γ	22.5		23.9		26.2				
	A/G	0.84		0.81		0.61				

Table 14 H4 (Rabbit ♂ 2.0kg) Seusitized three times with 20% Rabbit Kidney emulsion being added with Adjuvant

		Before	5	After the first sensitizing injection						
				10	17	24	31	40	50	60 Days
Antibody Titer		1:0	↓	0	↓	0	0	1:2	0	
Complement Titer(ml)		0.06	0.06	0.10	0.12	0.06	0.20			
Urine	Quantity(ml)							32Days dead		
	Aibuminuria sulf	--	--	--	--	--	--			
	Sediment Red Cell	--	±	--	--	±	--			
	Cycinder	--	--	--	--	--	--			
N·P·N· (gr/dl)		29.0		32.3		43.5				
Total protein(gr/dl)		6.2		6.0		5.8				
Serum Protein Fraction	A1 %	58.0		50.2		47.5				
	α	7.5		10.2		10.0				
	G1 β	14.9		17.3		18.0				
	γ	18.6		22.3		24.5				
	A/G	1.38		1.01		0.91				

示したが、H₄例では一旦2倍に上昇後死亡前日には消失を認め、K₃及びK₄の対照例では腎同種抗体の上昇は全く認められなかった。

血清補体価の変化はFig. 6に示すが、H₁~H₄全例共、大体腎同種抗体上昇を認める頃に一致してかなりの低下を認める。H₃及びH₄例では死亡直前高度の低下を来した。K₃及びK₄例では正常範囲

にとどまった。

臨床所見では実験1の馬杉腎炎例に比較して、極めて軽度の所見がみられたのみである。

尿変化では、H₁例に1カ月後、即ち腎同種抗体価4倍を示した時期に0.30%と極く軽度に蛋白尿を認め、又H₃例で死亡前に蛋白尿を痕跡程度に認めたにとどまる。H₂例では1カ月後頃より軽度

Table 15 K3 (Rabbit ♂ 2.1kg) Sensitized three times with Adjuvant (3ml)

		Before	5	After the first sensitizing injection						60 Days
		↓	↓	10	17	24	31	40	50	↓
Antibody Titer		1:0	0	0	0	0	0	0	0	0
Complement Titer(ml)		0.04	0.03	0.04	0.04	0.04	0.06	0.03	0.04	0.03
Urine	Quantity(ml)	200	210	180	160	190	210	200	180	200
	Albumiuria (Sulf)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Sediment Red Cell	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Cylinder	—	—	—	—	—	—	—	—	—
N·P·N· (mg/dl)		27.5		30.2			25.5			31.3
Total Protein (gr·dl)		6.0		6.2			6.2			6.0
Serum Protein Fraction	Al	℅	54.5	52.8						56.3
		α	13.8	14.1						15.2
	G1	β	16.1	16.1						12.0
		γ	15.6	17.0						16.5
	A/G		1.20	1.12						1.29

Table 16 K4 (Rabbit ♂ 2.3kg) sensitized three times with Adjuvant (3ml)

		Before	5	After the first sensitizing injection						60 Days
		↓	↓	10	17	24	31	40	50	↓
Antibody Titer		1:0	0	0	0	0	0	0	0	0
Complement (ml)		0.03	0.04	0.06	0.06	0.04	0.03	0.04	0.04	0.06
Urine	Quantity(ml)									
	Albuminuria(Sulf.)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Sediment Red Cell	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Cylinder	—	—	—	—	—	—	—	—	—
N·P·N·(mg·dl)		25.0		27.3			27.5			26.5
Total Protein (gr·dl)		6.4		6.2			6.4			6.6
Serum Protein Fraction	Al	(℅)	55.0	51.5			49.6			
		α	13.5	11.9			10.0			
	G1	β	13.8	16.6			14.8			
		γ	17.7	20.0			15.9			
	A/G		1.22	1.08			1.46			

の顕微鏡的血尿を認めたが、円柱はみられず蛋白尿も認めなかつた。尿量も H₁, H₂ 及び K₃ の3例について測定したが一定の傾向は認められなかつた。

残余窒素は H₁, H₃ 及び H₄ 例で軽度の上昇を認めたが、H₂ 例では上昇は認められなかつた。又血清蛋白では、全例共総蛋白量には殆んど変化が認められないが、軽度の A/G 比低下、γ-globulin 分

画の比較的増加の傾向が認められた。

腎の組織像も Table 17 に示すように変化は軽度である。しかし、H₁ 及び H₃ の2例では軽度ながら、糸球体腫大、糸球体内皮増殖、糸球体貧血、尿管の変性等明かに腎炎の像を示す変化が認められたのは注目すべき点である。H₂, H₄, K₃ 及び K₄ の各例では何にも殆んど病的所見を認めえなかつた。

Table 17 Histological Change and Auto-Kidney Antibody

		H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	K ₃	K ₄
Auto-Kidney Antibody Titer		1:8	1:4	1:4	1:0	1:0	1:0
Glomerula	Different in size	+	±	+	+	±	±
	Proliferation of Endothelium	±	-	±	-	-	-
	Fibrosis of Loop	-	-	-	-	-	-
	Hyperplasia of Bowman's Capsles	±	-	±	-	-	-
	Anemia	±	-	+	-	-	-
	Stasis exudate	-	-	±	-	-	-
		±	-	-	-	-	-
Tubulus	Atrophy	-	-	-	-	-	-
	Degeneration	±	-	±	-	-	-
	Necrosis	-	-	-	-	-	-
	Cylinder	-	-	±	-	-	-
Inters-titium	Fibrosis	-	-	-	-	-	-
	Hyalinosis	-	-	-	-	-	-

IV. 総括並びに考按

実験的腎炎の作成は古くより多くの研究者により種々の方法が試みられている。即ち、異種蛋白感作による方法⁷⁾⁸⁾、種々細菌感作による方法⁹⁾¹⁰⁾、異種抗腎抗体による方法²⁾³⁾⁴⁾¹¹⁾¹²⁾、 γ -globulin による方法¹³⁾¹⁴⁾、及び腎同種免疫による方法⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾等々が報告されているが、これらの中で最も人の腎炎に類似した腎変化を起し、且つ発生頻度の高いとされているのは、Nephrotoxin による馬杉腎炎⁴⁾である。

馬杉腎炎はその発生機序に関してはかなり論議されているが、とにかく臨床的に人の腎炎に最も良く似た腎変化を惹起させようと云う点で種々の研究に適用されて来ている。しかし、今日迄の実験では、組織学的検索を主眼にしたもの、或いはNephrotoxin の Cytotoxin 作用に関するもの等が殆んどを占めているようで、血清学的研究としては補体価に関する報告¹⁷⁾¹⁸⁾がある位である。そこで著者は、馬杉腎炎の場合、抗腎抗体の産生が認められるか、又抗腎抗体のもつ生物学的意義等を中心に検討を加えた。上述の実験成績から、沈降素価64倍の Nephrotoxin 5 cc を家兎に負荷した場合、1回注射群及び2回注射群による差異は殆んど認められず、全例に注射後7日目より蛋白尿を来し、臨床的にも病理組織学的にも、まず定型的な腎炎を惹起せしめえた。抗腎抗体出現は、M₁、M₄ 及び M₆ 例では蛋白尿の出現した7日目から、M₅ 例では9日目、M₂ 及び M₃ 例

ではややおくれて15日目頃から抗体価は低いが明かに該抗体価の上昇を認め、以後漸次上昇傾向を認め、1カ月後 M₁ 及び M₆ 例では4倍、M₄ 例では8倍と上昇している。更に又、Nephrotoxin 注射5~7日目迄は注射した Nephrotoxin による末梢流血中の抗腎抗体価の上昇は証明されず、しかも測定用抗原は家兎腎抗原を使用していることより、5~7日目以後出現する抗腎抗体は一応腎自己抗体と考えて矛盾はないものと考えられる。

次にかかる腎自己抗体の出現傾向を臨床経過と対比して考察してみると腎炎発現初期即ち7~10日目頃に腎自己抗体上昇をみるのは約半数例であり、又該抗体価も2倍と極めて低い点は、この時期に補体価低下の著明な点から、第1編においても述べた如く、K. Lange¹⁹⁾等のいう抗原体反応による抗腎抗体の消費も推定出来るとしても、Nephrotoxin 注射後7日目迄は全く該抗体の上昇は認められず、従つてこれが腎炎の原因とは直ちには考え難いところである。しかしながら、認抗体価上昇の比較的強い M₁、M₄ 及び M₆ 例では、臨床所見及び腎の組織学的所見でも、その変化が他の例よりも強く、該抗体価の下昇と腎障程度との間にはかなりの関連性が認められ、従つて腎自己抗体は腎炎の予後を左右する少なくとも1つの因子であるとする事実を指摘しよう。

ところで腎同種感作による実験的腎炎作成については、F. F. Schwentker & F. C. Comptoir¹⁾が

腎 emulsion に葡萄球菌毒素を用いて家兎を感作し、家兎腎に対する抗体を証明したと報告してから注目を浴び、P. A. Cavelti & E. S. Cavelti¹⁵⁾ は溶連菌 Vaccine と腎 emulsion で感作し、ラッテでは大部分に、家兎でも一部に腎自己抗体を証明し、組織学的にも腎炎を認めたと報告している。又 E. Frick⁵⁾ 腎 emulsion に Freund の Adjuvant を使用してラッテに腎自己抗体を証明し、三村⁶⁾ は同様の方法で家兎に明かに組織学的に腎炎を認めたと報告している。しかしながら、一方では J. H. Humphrey²⁰⁾ 等は Cavelti の方法を追試して、これを否定している報告もある現状である。

著者は家兎腎 emulsion に Freund の Adjuvant を使用し、概ね E. Frick の方法に準じて 3cc 宛 5 日の間隔で 3 回にわたり同種感作を行い、腎同種抗体産生の有無並びに臨床的、組織学的に腎炎発生の有無について検討を加えた。上述の如く H₁~H₄ 全例に感作後約 3 週目より 2 倍ないし 4 倍、H₁ 例では 2 カ月後に 8 倍に明かに該抗体価の上昇を認め同時に補体価の低下も認めたが、馬杉腎炎例と異り、蛋白尿を来したのは H₁ 及び H₃ の 2 例のみで蛋白量も軽度で、H₁ 例で 0.3%、H₃ 例では死亡前に痕跡程度に認めたのみである。組織学的検索でも H₁ 及び H₃ 例に軽度の腎炎の像を認めたのみで、H₂、H₄ 例並びに K₃ 及び K₄ の対照例では殆んど腎変化を認めていない。即ち全例に腎同種抗体の上昇を証明したが、臨床的に腎炎の所見を認めたのはその中の半数例であつた。本実験例では馬杉腎炎よりも腎障害は軽微であつたが、腎同種抗体価の上昇及び臨床的並びに組織学的にも軽微ながら腎炎惹起を証明された点は注目されよう。

以上の実験成績から馬杉腎炎の発生は、馬杉の云うように、初めは Nephrotoxin 中の抗腎抗体と家兎腎との間の抗原抗体反応、即ち逆 Allergy によるものであろうが、これにより障害された腎に対して腎自己抗体の産生が起ることは著者の成績から明らかで馬杉は Nephrotoxin 腎炎では突然著明な蛋白尿をあらわす 7 ないし 9 日目迄は腎に病理組織学的にもみるべき変化のないことを示しているが、抗腎抗体の出現はそれに先行する腎障害にもとづく腎抗原の抗体産生組織細胞への働きかけを意味し、腎障害には質的及び量的な種々の過程が考慮されねばならないと考えられる。

一方柴田²¹⁾ 等は Nephrotoxin に必ずしも臓器特異性が認められず、潜伏期の存在すること、

Nephrotoxin は注射後極めて早期に血中より消失する点等より逆 Allergy 説に対して批判的であり、C. F. Kay¹¹⁾¹²⁾ の云う正常家鴨血清に対する抗体価と腎炎発症との相関関係は全く見出し難いとしている。

この点著者の腎同種抗体による腎炎の作成実験では、家鴨血清の影響を全く除外されることから、Kay の考え方は肯定し難いところである。

上述の著者の実験から明かなように、馬杉腎炎並びに腎同種感作例においても、第 1 編において人の腎炎について報告したと同様に、所謂腎自己抗体が証明されたが、その有する意義について考える時、腎自己抗体産生が直ちに腎炎発症の原因と云うには根拠が薄弱であり、該抗体産生は腎障害にもとづく 2 次的なものに過ぎないとも考えられるが、腎炎の経過並びに予後と比較検討した場合、該抗体の消長が腎炎の経過をよく反映することは明かで、この点腎自己抗体はかなり大きな意義を有するものと云えよう。

次に腎自己抗体の尿中移行について第 1 編と同様に検討したが、該抗体は活性を有する形で尿中に移行することを明かに示した。前田²²⁾ は馬杉腎炎について尿蛋白像と腎組織像との相関関係について観察し、一般に高度の糸球体変化を来す例では尿中蛋白の A/G 比低下及び γ -globulin 分画の増加がみられたと報告しているが、著者の実験でも腎の組織変化の強い M₁ 及び M₄ 例では尿蛋白における A/G 比低下及び γ -globulin 分画の増加等の所見が認められると共に、かかる症例では尿中抗体移行も強く証明された。

V. 結 論

馬杉腎炎並びに腎同種感作の 2 つの方法により家兎に実験的に腎炎を惹起させ、その各々について抗腎抗体の消長を中心に観察し、該抗体の意義について検討し、又、該抗体の尿中移行についても検討を加え、次のような結果が得られた。

1) 馬杉腎炎惹起全例に軽度ながら腎自己抗体の上昇が認められ、Nephrotoxin 注射後 5 ないし 7 日目より該抗体が上昇し、1 カ月後迄の観察でも 4 ないし 8 倍の抗体価を維持した。

2) 馬杉腎炎惹起例の腎自己抗体価の消長と、諸種臨床所見及び腎の組織学的所見との間に比較的相関関係が認められた。

3) Adjuvant 加腎 emulsion による同種感作によ

り、全例に感作後17ないし24日後には腎同種抗体の上昇を認め、その中約半数例に馬杉腎炎に比較し軽微ながら腎炎の発症が確認された。

4) 上述の実験的体炎惹起例では、抗腎抗体(腎自己又は同種抗体)の出現とほぼ一致して補体価の低下が認められた。

5) 尿中に腎自己抗体の移行が認められ、且つ又、尿中蛋白の A/G 比の低下及び γ -globulin 分画の増加と比較的関連性が認められた。

6) 以上の成績より、上述の実験的腎炎の進展に抗腎抗体(腎自己又は同種抗体)が関与することは明確であり、しかも抗腎抗体の出現と補体価低下並

びに腎炎症状の発現とが極めて密接な関係にあることから、腎を場とした病変の発現に該抗体の関与が無視出来ないと考えられた。

稿を終えるに当り終始御懇篤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489回岡山追学会例会において発表した)。

文

献

- 1) Schwentker, F. F. & Comploier, F. C.: *J. Exp. Med.*, 70, 223, 1939.
- 2) 馬杉復三: *Beitr. Pat., Anat.*, 91, 82, 1933.
- 3) 馬杉復三: *Ibid.*, 92, 429, 1934.
- 4) 馬杉復三: 腎炎その他の研究, 寧楽書房, 昭21.
- 5) Frick, E., *Ztschr. Immunitätsforsch. u. Exper. Therap.*, 107, 411, 1950.
- 6) 三村信英: *日新医学*, 45(8), 431, 1958.
- 7) Longcope, W. T.: *J. of exp. Med.*, 18, 673, 1913.
- 8) *ibid.*, 22, 793, 1915.
- 9) Bough'ou, T. H.: *J. of Immunology*, 1, 105, 1915.
- 10) Kuzynshi: *Virch. Arch.*, 227, 1919.
- 11) Ophüls: *J. of Amer. med. Assoc.*, 69, 1223, 1917.
- 12) Kay, C. F.: *J. Exp. Med.*, 72, 559, 1940.
- 13) Kay, C. F.: *Am. J. Med. Sci.*, 204, 847, 1942.
- 14) Sarre, H.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 77, 1158, 1952.
- 15) Hawn, C. V. Z. & Janeway, C. A.: *J. Exp. Med.*, 85, 571, 1947.
- 16) Careliti, P. A. & Carejt, E. S.: 39, 148, 1945.
- 16) Vorlaender, K. O.: *Z. Exp. Med.*, 118, 352, 1952.
- 18) 小川象一, 佐藤謙: *日病理会誌*, 28, 212, 1938.
- 19) 林 大学: *千葉医会誌*, 18, 833, 1940.
- 20) Lange, K. et al.: *Arch. Int. Med.*, 88, 43, 1951.
- 21) Humphrey, J. H.: *J. Path. & Bact.* 90, 211, 1948.
- 22) 柴田整一: *日臨*, 17, 1901, 昭34.
- 23) Freund, J. & McDermott, K.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 49, 548, 1942.
- 24) 前田利明: *日病理会誌*, 48(2), 446, 昭34.

Studies on the Kidney Auto-Antibody
Part II Experimental Studies on Auto-Kidney or
Homologeous-Kidney Antibody

By

Yui MORITANI

The First Department of Internal Medicine

(Director: Prof. Kiyowo Kosaka)

Okayama University Medical School

The vicissitude of the anti-kidney antibody was mainly observed on the cases of experimental nephritis in rabbit by the method of Masugi's nephritis and kidney homosensitization, and the significance of its antibody and the movement of its antibody into urine were also studied. And the following results were obtained.

1. The slight elevation of the kidney auto-antibody was observed in all cases of Masugi's nephritis and the elevation of its antibody was observed since the 5th or 7th day after the injection of nephrotoxin and the persistence of the elevated antibody titer (1:4~1:8) was observed until one month later.

2. The correlation between the appearance of the kidney auto-antibody in peripheral blood in Masugi's nephritis and the various clinical findings or histological changes in kidney was relatively observed.

3. The elevation of the kidney homo-antibody was observed in all cases with the homosensitization by the kidney emulsion adding adjuvant, after 17 or 24 days and the occurrence of nephritis was even slightly observed in half of them, comparing with Masugi's nephritis.

4. In the above cases of experimental nephritis, the decrease of complement value was observed in accordance with the appearance of the anti-kidney antibody (kidney auto-or homo-antibody).

5. The movement of the kidney auto-antibody into urine was observed, and the correlation between the above phenomenon and the fall of the Albumin-Globulin ratio in urinary protein or the increase of the γ -globulin fraction was also observed.

6. Since the above results, the participation of the anti-kidney antibody (kidney auto-or homo-antibody) was clear for the development of the above experimental nephritis.

And it was thought that the participation of its antibody could not be disregarded for the appearance of the pathological change in the kidney since there was the close correlation between the appearance of the anti-kidney antibody and the fall of the complement titer or the appearance of renal symptom.
