

氏 名	楠 堂 健 くす どう けん
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 665 号
学位授与の日付	昭 和 51 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	全身性エリテマトーデスにおける抗 DNA 抗体に関する研究

(主 査)
論文調査委員 教 授 内 野 治 人 教 授 太 藤 重 夫 教 授 濱 島 義 博

論 文 内 容 の 要 旨

全身性エリテマトーデス (SLE) には種々の血中抗体が存在する。中でも SLE に最も特異性の高い抗体は抗 DNA 抗体である。抗 DNA 抗体が SLE の病変に果す役割に関しては不明の点が多い。しかし腎障害については DNA: 抗 DNA 抗体複合物 (DNA-complex) と補体の活性化が重視されている。従って SLE 患者血清中の抗 DNA 抗体, 補体, DNA-Complex の動態を知る事はその病態を把握する上に非常に重要であると考えられる。本報告は放射能標識 DNA を用いた硫酸アンモニウム沈降法による抗 DNA 抗体測定法の基礎的検討と SLE 症例における上記三者の血清成分の臨床的観察からこれらを指標としたステロイド療法の検討を行なったものである。放射能標識 DNA を用いた硫酸アンモニウム沈降法は抗体稀釈曲線や非標識 DNA 添加による抑制試験から抗原抗体反応に基づくものであり, 患者血清中の抗 DNA 抗体を特異的に検出し得る方法であった。そして測定誤差は小さく, 再現性も良好であった。従って SLE の様に比較的長期経過観察を必要とする疾患においては非常に有効な検査法であると判断される。本法による抗 DNA 抗体は DNA binding activity (%) (以下 DNA-BA) で示されるが正常人では 20% 以下であった。SLE では 20% 以上の DNA-BA を示すものは活動性 SLE では 80.9%, 非活動性 SLE では 32.9% あった。SLE 以外では PSS, RA の少数例に DNA-BA 陽性例が認められたが, 40% 以上の high titer を示すものは活動性 SLE 以外では全く認められなかった。本法により検出される抗 DNA 抗体が SLE と他疾患との鑑別に役立つことを示し, 又 SLE の活動性の指標と成り得る事を示唆するものである。

DNA-complex は Harbeck 等の方法に準じて行なった。活動性 SLE 以外では全く認められず, その大部分 (77.3%) が DNA-BA の高い例に認められた。一方血清補体価は DNA-BA および DNA-complex がいずれも陰性の例では正常範囲にあったが, DNA-complex 単独陽性例, DNA-BA と DNA-complex 共存例, 及び DNA-BA 単独陽性例の順に補体価の低下が見られた。補体を低下させる要因として DNA-complex の存在が大であることが示唆された。腎症は DNA-complex の存在する例の殆んどに活動性腎症が観察され, 血清補体価は低値であった。DNA-complex の認められない例では活動性腎症は見られず

補体価も正常であった。従ってこれらの事実は SLE における腎症には DNA-complex が関与し、これに補体が加わって腎障害を起すとする説を間接的に支持する所見と言える。実際の SLE 症例では腎症状の悪化する時期に DNA-BA の高値、補体の低下、DNA-complex の存在が認められた。これらは投与されるステロイド剤の量により反応の度合は異なったが、具体的には prednisolone (PSL) 40mg/日の投与にてこれらは速かに正常化し、腎機能の改善が認められた。しかし 40mg/日からの漸減が早いと再び悪化することが観察された。これ以下の投与量でも投与期間が長期にわたればこれらは除々に正常化するが、その間に DNA-BA 正常、DNA-complex 残存という状態の観察される症例があった。その後この症例では血清の正常化が認められても腎機能は最早改善のきざしを見せなかった。この時期に腎が不可逆的な変化を起すものと考えられた。従って SLE の治療にはこれら三者を比較的速かに正常化させることが重要と思われた。その為には 40mg/日或はそれ以上の PSL の投与が必要であり、この状態を長期（少なくとも 3 ヶ月）持続させればその後 PSL を漸減しても最早血清中にはこれらの異常は認められず、漸次寛解期に移行出来るものと考えられた。DNA-BA、血清補体価、DNA-complex の三者を同時測定する事は SLE、特に lupus 腎症の病勢の理解に役立ち、又これらを治療上の指標とすれば、より適正な治療を行ない得るものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

SLE ならびにその類縁疾患に就て抗 DNA 抗体 (DNA-binding activity, 以下 DNA-BA), 補体価及び DNA-complex の測定を行い、その診断上の意義、SLE の病勢との関係並びにステロイド治療上の指針としての意義に就ての検討を行った。DNA-BA が 20% (正常値) 以上を示す例は SLE、特に活動性のものでは 81% を占め、PSS や RA では 14% に過ぎなかった。特に DNA-BA 40% 以上示す例は活動性 SLE のみであった。DNA-complex は活動性 SLE に極めて特異的で非活動性 SLE を含む他疾患では全く認められなかった。活動性腎症を示す時期に一致して抗 DNA 抗体高値、DNA-complex の出現及び低補体が認められ、SLE 腎症の発症にこれらが極めて密接に関与している事が示唆された。prednisolone 40mg/日以上を少くとも 3 ヶ月間投与により活動性、特に腎症を示す SLE 患者では上記三指標が速かに正常化し、腎症の改善が認められたが、それ以下の量では上記の効果が不十分であった。以上の研究は血清抗 DNA 抗体、補体価、DNA-complex の三者の測定が臨床 SLE と他の類似疾患との鑑別診断、病態の解明ならびに治療上の指針として重要であることを示したものであり、内科学に寄与するところが多い。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。