

岡山医学会雑誌

第93巻3, 4 合併号 (第1036, 1037号)

昭和56年4月30日発行

全身性エリテマトーデスの免疫異常 とその成因に関する研究

第 1 編

抗リンパ球抗体に関する研究

岡山大学医学部第三内科学教室 (主任: 大藤眞教授)

中 村 善 一

(昭和56年2月13日受稿)

Key words: antilymphocyte antibody
systemic lupus erythematosus

緒 言

全身性エリテマトーデス (SLE) は、各種核成分に対する抗体および抗リボゾーム抗体¹⁾をはじめとする抗細胞質抗体²⁾のみならず、抗赤血球抗体³⁾あるいは抗血小板抗体³⁾など、まさにあらゆる細胞構成成分に対する自己抗体の出現が認められる代表的自己免疫疾患である。これら自己抗体のなかで、Miescher⁴⁾により初めて報告された抗リンパ球抗体 (antilymphocyte antibody, ALA) は、免疫担当細胞の膜表面抗原に対する自己抗体という性格上、SLEに出現する多彩な体液性および細胞性免疫異常に直接関与しているとも考えられ、SLEの病態のみならず病因を考察する上で重要な自己抗体の一つである。

一方、SLEの疾患モデルである New Zealand Black および New Zealand B/W F₁ マウス (以下総称して NZマウス) には、natural

thymocytotoxic autoantibody (NTA) が出現し、加齢とともにこの抗体価は上昇すると言われている⁵⁾。この自己抗体は補体の存在下でT細胞を特異的に障害するが⁶⁾、その親和性はT細胞系亜群のうち、サブレッサーT細胞に対して最も強いと言われており⁷⁾、NTAによるサブレッサーT細胞の機能低下を、このマウスにみられる免疫異常の成因として重視する傾向が強い⁸⁾。しかしながら、NZマウスではサブレッサー機能は正常であり、B細胞系の異常すなわち *in vivo* での polyclonal B cell activation が第一義的であるとする報告⁹⁾ もみられ、結論を下すには至っていない。

これらのSLEの免疫異常の成因に関する疑問を解決する試みとして、著者はSLEのALAを検索し、他の血清学的所見や臨床経過と比較し、SLEに出現するALAの意義につきNZマウスのNTAと対比しながら考察を加えた。

対象並びに方法

1. 対象

SLE はアメリカリウマチ協会 (ARA) 診断予備基準¹⁰⁾を満たす 104 例を対象とした。罹病期間および疾患活動性はさまざまであるが、未治療例および臨床的に活動期にあると考えられた症例 (以後急性期群と略す) は 42 例含まれ、強力なステロイド治療により臨床的に寛解期にあると考えられた症例 (以後寛解期群と略す) は 62 例であった。

他に、ARA リウマチ判定基準による classical および definite の慢性関節リウマチ (RA) 26 例、進行性全身性硬化症 (PSS) 13 例、皮膚筋炎 (DM) 11 例または多発性筋炎 (PM) 7 例、MCTD 8 例、シェーグレン症候群 (SjS) 37 例、Behçet 病 38 例、他施設より供与をうけた HBs 抗原陽性者血清 43 検体および正常人の対照として日赤供血者血清 (HBs 抗原陰性) 96 検体を用いた。血清は -20℃ で保存し、56℃ 30 分にて非働化し使用した。

2. リンパ球および T 細胞の分離

正常ヒト末梢静脈よりヘパリン加採血し、Hanks' Balanced Salt Solution (HBSS) にて 2~3 倍に希釈後、Ficoll-Conray 液 (比重 1.078) に静かに重層し、1,550r.p.m. にて 20 分間遠心し、境界面に浮遊する単核球層を取り出した。HBSS にて 3 回洗浄後、培養液 RPMI-1640 にて生細胞数を $2 \times 10^6/ml$ に調製して、リンパ球浮遊液とした。

T 細胞の分離は、Park ら¹¹⁾ の方法に準じ羊赤血球 (SRBC) ロゼット法にて T 細胞分画を得た。混入した SRBC を 0.83% NH_4Cl を含むトリス塩酸緩衝液 (pH7.65) を加えて溶解後、HBSS で 3 回洗浄し RPMI-1640 にて生細胞数を $2 \times 10^6/ml$ に調製して T 細胞浮遊液とした。

3. 抗リンパ球抗体および抗 T 細胞抗体の測定

cytotoxicity test により測定した。あらかじめ $8 \times 75mm$ の小試験管に被検血清を $50\mu l$ ずつ分注し、細胞浮遊液を $50\mu l$ 加えてよく混和した後 4℃ で 30 分間反応させた。さらに、ヒトリンパ球に細胞障害性の少ないウサギ新鮮血清を補体

源として $50\mu l$ 加えよく混和後 15℃ で 3 時間 incubate した。この間 30 分毎に振盪混和した。反応終了後試験管を水中に静置して反応を停止させ、5% エオジン Y 液を一滴加えてよく混和してから、hemocytometer を用い顕微鏡下で生細胞と死細胞の割合を算定した。正常ヒトリンパ球 3 例全例に対して 20% 以上の細胞障害性を示した血清を陽性とした。SLE では血清倍数希釈列の細胞障害性も検討し、死細胞 50% を示す血清希釈倍数をもって cytotoxic capacity (CC50) とした。

4. 抗 ds DNA 抗体並びに抗 ss DNA 抗体価の測定

アイソトープ標識 DNA は Amersham 社製の E. Coli ^{14}C -DNA を用いた。抗原中への一本鎖部分の混在は Hydroxyapatite による分析では 5% 以下と検定されたため、さらに精製を加えることなく二本鎖 DNA (ds DNA) 抗原として用いた。一本鎖 ^{14}C -DNA (ss DNA) は同抗原を 100℃ 10 分間加熱後急冷して得た。非働化血清 $10\mu l$ と ^{14}C -ds DNA ないし ^{14}C -ss DNA を $0.1\mu g$ 含むホウ酸緩衝液 (0.05M, pH8.3) 140 μl を混和後、37℃ で 60 分さらに 4℃ で 18 時間反応させた。ついで 4℃ にて飽和させた硫酸液 150 μl を加え、2,000G で 4℃、20 分間遠沈した後、再度沈渣に半飽和硫酸を加え、2,000G 20 分間遠沈して沈渣中の放射能活性を求め、加えた全抗原の放射能活性で除し、抗体価を百分率で表現した。

5. 抗核抗体の判定¹²⁾

抗核抗体 (ANF) の staining pattern はヒト末梢白血球を核材として蛍光抗体間接法にて判定した。staining pattern の判定は原血清でおこない、pattern は shaggy, diffuse および speckled の三つに区別できた。

6. 血清補体価 (CH50) の測定

Mayer ら¹³⁾ の方法に準じて測定した。CH50 の正常値は 34.3 ± 4.3 (M \pm SD) である。

7. Immune complex の測定

Immune complex (IC) は、Theofilopoulos ら¹⁴⁾ の方法に準じ、Raji cell radioimmunoassay により測定し、熱変性 IgG (AHG) 換算量で血中の IC の量を表現した。正常ヒトゴット

ロールでは10 μ g eq/ml以下であった。

結 果

1. 各種疾患における ALA

正常ヒト血清 (n=96) の平均% cytotoxicityは6.5 \pm 5.5%であり、陽性例は4例のみであった。これに対し HBs 抗原陽性血清では陽性率は21%で% cytotoxicityも有意に高値を示した。自己免疫疾患および膠原病近縁疾患について ALA を測定すると、その陽性率は RA 23%, PSS 62%, DM 64%, PM 43%, MCTD 75%, Sjs38%および Behçet 病66%であり、幅広い疾患で ALA の出現が認められた。しかしこれらの疾患で出現する ALA の力価は低く、全疾患群とも平均% cytotoxicityは50%以下であった (Fig. 1)。

時の% cytotoxicityがかえって低下している症例が認められた。これは SLE 血清のなかには抗補体作用¹⁵⁾の強いものがあるためと考えられる。また、低希釈ではほとんど100%に近い強い細胞障害性を示す血清も認められたため、CC50でも力価の比較をおこなった。

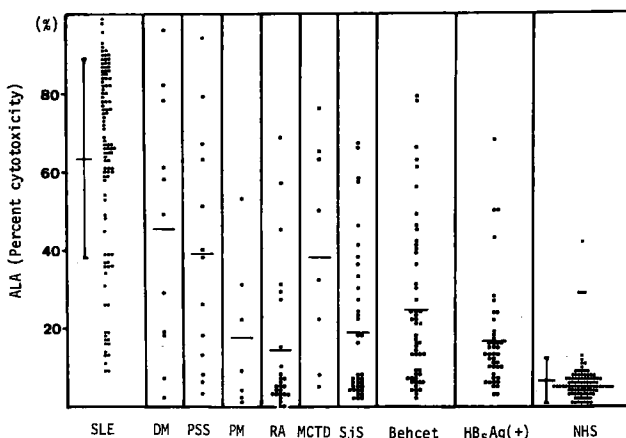


Fig. 1 Antilymphocyte antibodies in various diseases.

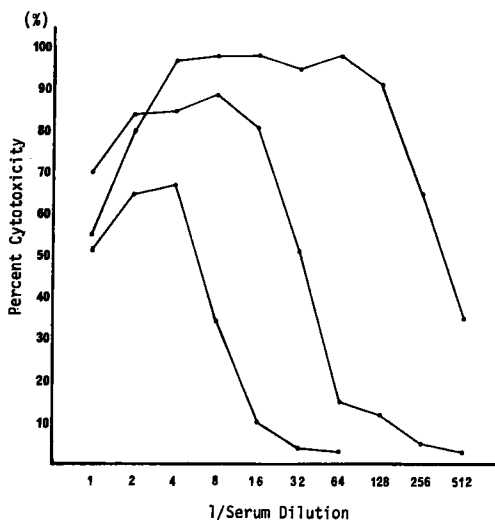


Fig. 2a Typical cytotoxic pattern of serially diluted sera from patients with SLE.

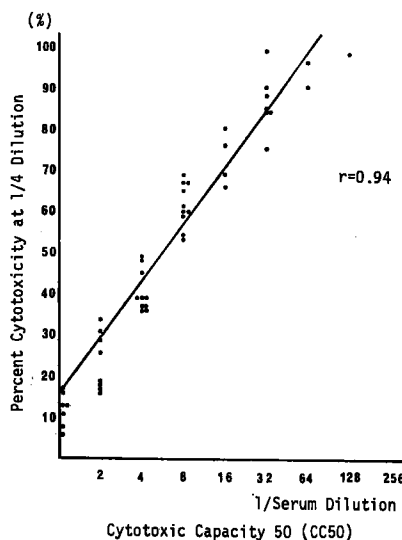


Fig. 2b Correlation between cytotoxic capacity 50 and percent cytotoxicity at 1/4 dilution of sera from patients with SLE.

2. SLE の ALA

SLE の血清倍数希釈列の細胞障害性を検討すると、Fig.2aの如く原血清あるいは2倍希釈

Fig. 2b に CC50と血清4倍希釈時の% cytotoxicity の関係を示した。両者は $\gamma=0.94$ と強い

相関が認められた。そこでSLEでは以後4倍希釈時の% cytotoxicityでALAの力価を表現した。SLEのALAの陽性率は87.5%であり、平均% cytotoxicityは $63.3 \pm 25.4\%$ と高頻度かつ高力価のALAが検出された (Fig. 1).

3. SLEの抗核抗体とALA

SLEのANF patternは急性期から寛解するに従い shaggy patternから順次 diffuse pattern, speckled patternへと移行するが¹⁶⁾, それぞれの pattern を呈した血清のALAを測定すると, shaggy patternではALAは全例陽性で平均% cytotoxicityは $76.8 \pm 15.2\%$ と最も高値を示し, diffuse patternおよびspeckled patternを呈した血清の平均% cytotoxicityはそれぞれ $66.9 \pm 21.7\%$ および $34.2 \pm 20.9\%$ と低下し, speckled patternを呈した血清のALAと比べ, shaggyおよびdiffuse patternを呈した血清のALAは有意に高値を示した ($p < 0.001$, Fig. 3).

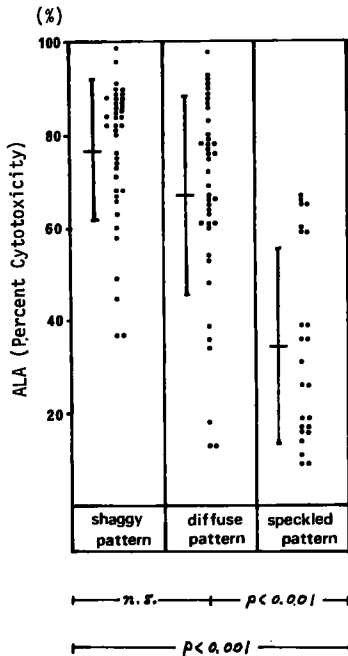


Fig. 3 ALA and ANF patterns in SLE.

4. SLEの抗DNA抗体とALA

SLEの血清中に出現する抗DNA抗体は, DNAの2次構造による反応性の差により, 抗二本

鎖DNA (ds DNA) 抗体のみならず抗一本鎖DNA (ss DNA) 抗体も出現する¹⁷⁾. ALAは抗ds DNA抗体との関連は認められなかったが, 抗ss DNA抗体とは有意に相関して出現することが認められた ($\gamma = 0.44$, $p < 0.001$, Fig. 4).

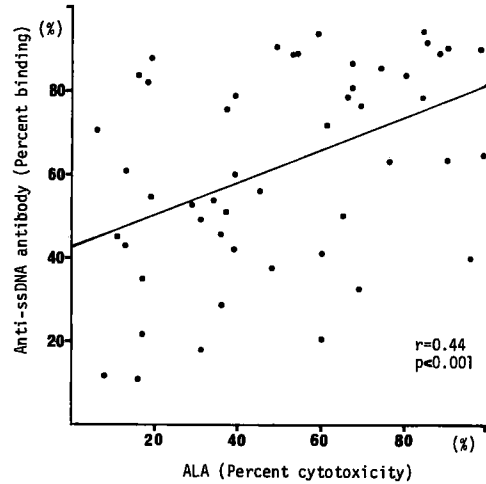


Fig. 4 Correlation between antilymphocyte antibody activity and anti-ss DNA antibody activity in SLE

5. SLEのCH50とALA

SLEでは急性期に著明なCH50の低下が認められ¹⁸⁾, SLEの疾患活動性の一指標としてCH50は重要な位置を占めている。Fig. 5にCH50と

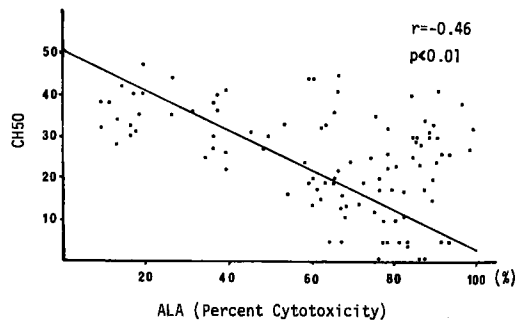


Fig. 5. Correlation between CH50 and ALA in SLE.

ALAの関係を示すが, CH50が20以下と著明な低補体価を呈した症例のALAの% cytotoxicityは全例50%以上で高力価のALA検出され, 両者の間には有意な逆相関が認められた ($\gamma = -0.46$, $p < 0.01$).

6. SLEの血清ガンマグロブリン量とALA

ALA とほぼ同時に検索しえた80例中33例に多クローン性の高ガンマグロブリン (γ -G.I.)血症 (1.5g/dl 以上) が認められた。血清 γ -G.I. 量が1.5g/dl 以下の群の平均% cytotoxicityは $55.6 \pm 28.7\%$ であるのに対し、1.5g/dl 以上の群では $68.4 \pm 21.9\%$ と有意に高値を示した ($P < 0.05$, Fig. 6).

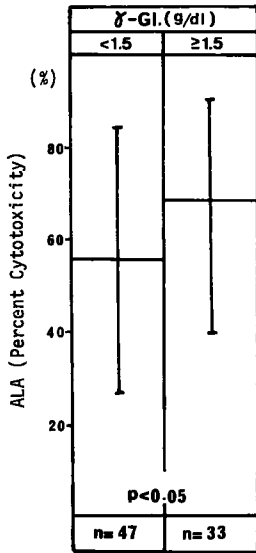


Fig. 6 ALA and serum gamma-globulin level in SLE.

7. SLEの末梢リンパ球数とALA

ALA とほぼ同時に検索しえた57例中33例に $1,500/\text{mm}^3$ 以下のリンパ球減少症が認められた。リンパ球減少を認めた症例では2例を除いて全例ALAは陽性であったが、血清中のALAの力価とは関連は認められなかった (Fig. 7).

8. SLEのImmune complex量とALA

Raji cell radioimmunoassay により急性期SLEには高率にICが証明され、ステロイド治療により急速に低下する傾向が認められた。このICとALAの力価を比較すると、ICが低値あるいは陰性でもALAが高値を示す症例が存在し、両者の間には相関関係は認められず、ICが補体系を活性化しリンパ球に対し細胞障害性に働く可能性は否定された (Fig. 8).

9. SLEの抗T細胞抗体

SLEのALAはT,B両細胞に対して障害性

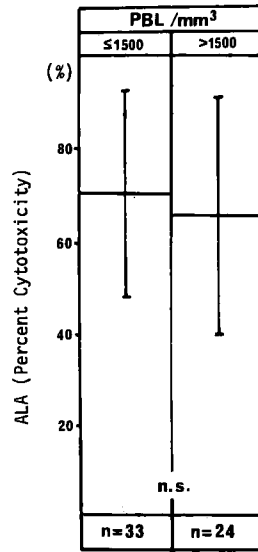


Fig. 7 ALA and numbers of peripheral blood lymphocytes in SLE.

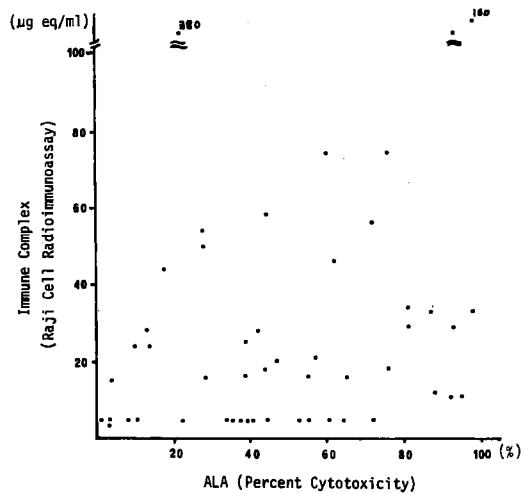


Fig. 8 ALA and immune complex in SLE.

に働くと考えられているが¹⁹⁾、T細胞に対して障害性を有する血清は検索しえた99例中34例 (49.5%)に認められた。このうち、急性期群39例中の陽性率は87.2%であるのに対し、寛解期群60例中の陽性率は25.0%であり、また平均% cytotoxicity もそれぞれ $39.9 \pm 19.5\%$ および $12.3 \pm 13.5\%$ と有意な低下を認めた ($P < 0.001$, Fig. 9).

10. 臨床経過とALA

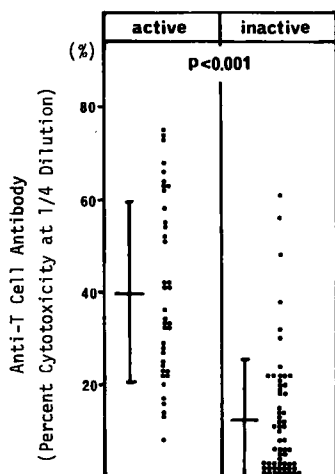


Fig. 9 Anti-T cell antibody activity in SLE.

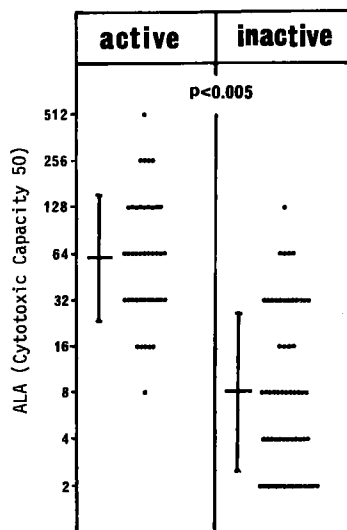


Fig. 10a ALA titer and disease activity.

Fig. 10aに急性期群および寛解期群のALAのCC50を示した。急性期群ではALAは全例陽性でありCC50の平均は約64倍と非常に高力価のALAが検出された。しかし、ステロイド治療

により寛解期となるとALA力価は有意に低下する傾向が認められた (p<0.005)。

Fig. 10bに代表的な症例についてALAの動

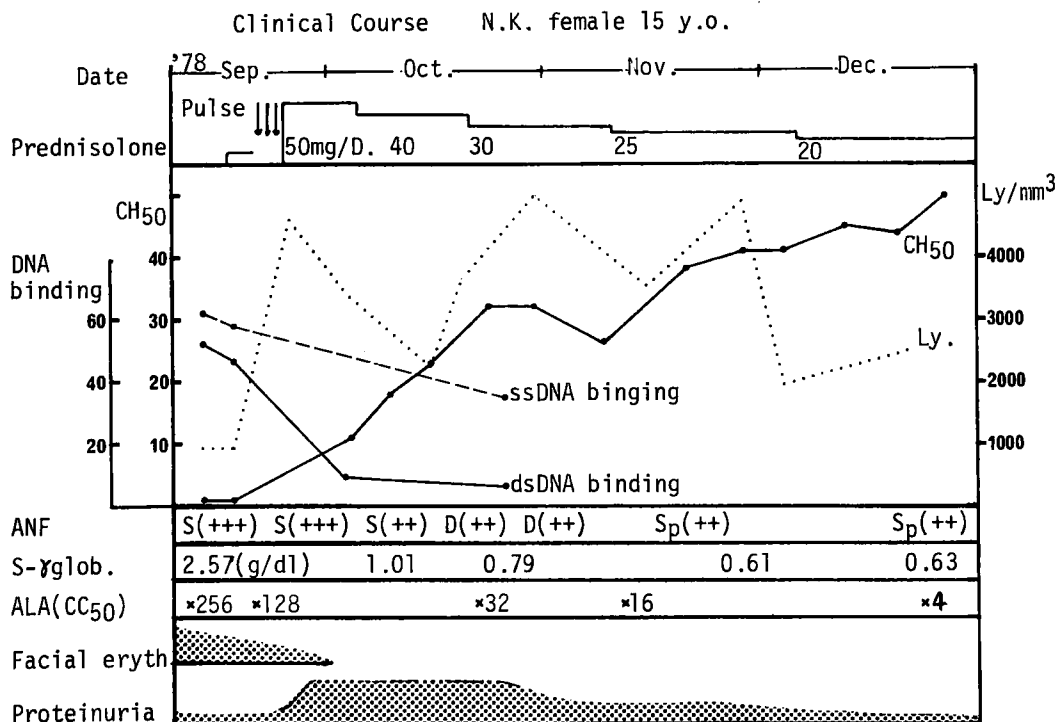


Fig. 10b Clinical course and alteration of laboratory findings during steroid treatment of a typical SLE case.

きに検討を加えた。症例は15才女性で顔面紅斑および蛋白尿を主訴として当科に入院した。入院時認められた高 γ -Gl.血症、低補体価、リンパ球減少症および抗dsDNA抗体価高値は、pulse療法(methylprednisolone 1g/日3日間)とそれに続く強力なステロイド療法により正常域に復し、ALA(CC50)も急速に力価の低下が認められた。入院時陽性であった抗T細胞抗体も12月には陰性となった。

考 按

ALAに関する研究は、1964年 Terasaki ら²⁰⁾により細胞障害性抗体の検出法として microdroplet法が開発されて以来飛躍的進歩を遂げた。今回著者はこの方法を改良し小試験管を用いてALAを検出した。この方法では、標的細胞と抗体および補体が十分混和されるため、microdroplet法よりも検出感度が高い。この方法により今まであまり報告されていないSjSおよびBehçet病においてもかなり高率にALAが検出された。さらに従来報告²¹⁾の如くRA、PSS、DMおよびPMにおいてもALAが検出された。ALAはこれらの疾患以外にも、重症筋無力症²²⁾、多発性硬化症²³⁾、クローン氏病および潰瘍性大腸炎²⁴⁾など膠原病および自己免疫疾患に広く検出される抗体である。しかし、これらSLE以外の疾患で検出されるALAの頻度および力価は低く、また、SLEに出現するALAと同じ抗原特異性を有するかどうか不明である。一方、ALAはHBs抗原陽性者血清では有意に高値に検出され、また、伝染性単核球症、麻疹および風疹²⁵⁾等のウイルス感染時にも出現することが報告されており、以上の事実は自己免疫現象とウイルス感染との間に何らかの関連があることを示唆するものと考えられる。

NZマウスに出現するNTAは、IgMクラスに属し⁵⁾、低温で補体添加によりT細胞を特異的に障害すると言われている⁶⁾。SLEに出現する細胞障害性ALAは主としてIgMクラスに属すと考えられているが¹⁹⁾、著者らも報告した如く²⁶⁾、IgGクラスに属するALAも存在する。また、ALAの反応至適温度に関しては、22℃でも十分に反応したという報告²⁷⁾もあり、か

なり広い温度幅をもっていると考えられるが、Terasaki ら²¹⁾と同様著者らの検討では15℃で最も強く細胞障害性に働き37℃では細胞障害性は弱かった²⁶⁾。

Raji cell radioimmunoassayは、Raji cellの補体リセプターを利用して、補体結合性を有するICを検出する方法であるが、B cell lineであるRaji cellを使用する関係上、ALAも同時に検出される可能性もあるが、今回の検索では両者間に相関は認められず、Theofilopoulos ら¹⁴⁾も指摘しているように、ALAがこのassay系に与える影響は少ないと考えられる。このことは逆にALAをcytotoxicity testで検出する場合、補体結合性を有するICを検出している可能性は少ないことを示唆する。ちなみに、種々の濃度(10~1.25mg/ml)の熱変性IgGを補体と共にリンパ球浮遊液に加えても細胞障害性は認められなかった。

SLEでは87.5%と高率にALAが検出され、その力価も他疾患よりもはるかに高値を示した。特に、急性期群では100%陽性であり治療とともに寛解期に移行するにつれて力価および陽性率が低下した。これまでの報告ではALAの陽性率は36%²⁸⁾から94%²⁹⁾とかなり開きが認められるが、これは検出感度の違いとともに治療による影響を考慮していないことも一因と考えられる。

ALAが生体内いかなる役割を果たしているか現在不明である。今回の検索で、ALAはCH50と逆相関を示し、リンパ球減少の認められる症例の大部分にALAが検出されたが、ALAの力価と末梢リンパ球数との間には何ら関連は認められなかった。しかし、生体内におけるALAの働きの程度はその時期における余剰の血清ALA力価のみでは計り知れない可能性も考えられ、ALAがリンパ球減少症の一因となっていることを否定することはできない。

抗dsDNA抗体は、SLEに出現するすべての自己抗体の中で最もSLEに特異性の高い抗体であるが³⁰⁾、従来報告と同様²¹⁾、ALAとは何ら関連が認められなかった。一方、抗ssDNA抗体はPSS、DM、PM、SjSおよびMCTDなどに広く検出される自己抗体であり³¹⁾、ALA

とよく似た疾患分布を示す。著者はこのことに注目し ALA と抗 ss DNA 抗体を同時に測定してみたところ、SLE ではこの両抗体は有意に相関して出現することが判明した。この両抗体は NZ マウスでも相関が認められており³²⁾、非常に興味深い現象と考えられる。さらに、ALA の力価は ANF の動きともよく並行して変動し、かつ γ Gl. 高値群に有意に高力価の ALA が検出された。

SLE の ALA は、NTA とは異なり T, B 両細胞に障害性に働くが¹⁹⁾、著者らの吸収試験では T 細胞に働く抗体と non-T 細胞に働く抗体とは別のものであり²⁶⁾、ヒト SLE にも NZ マウスと同様 T 細胞に障害性に働く抗体が存在すると考えられる。この T 細胞抗体は急性期 SLE に 87.2% と高率に検出されたが、寛解期群では 25.0% と低率であった。Kawata ら³³⁾は全 SLE の 50% に陽性であったと報告している。またこの抗 T 細胞抗体は他の疾患でも低率ながら検出され、SLE に特異的な抗体とは言えない³³⁾³⁴⁾。一方、NTA も NZ マウスでは高頻度高力価に出現するが、同じく SLE 様の病変を示す BX-SB および MRL/l 系マウスでは力価は低く³⁵⁾、また免疫異常を示さない系のマウスにも NTA は検出されており⁵⁾、SLE マウスに特異的な抗体ではないようである。いずれにしても、急性期 SLE に抗 T 細胞抗体が高頻度に検出されることは事実であり、この抗体が SLE の病因と深い関係があることは否定できない。

SLE の免疫異常の成因に関しいくつかの推論が成り立つが、SLE では他の自己抗体の動きともよく並行して高頻度に ALA が検出されかつ急性期には T 細胞に対して強い細胞障害性を有する抗体が検出されることに注目すると、次の様な可能性が考えられる。まず第一に、*in vivo* で B 細胞の免疫グロブリン産生細胞への分化が異常に進んでおり、B 細胞がこれらの自己抗体を含めて多クローン性に種々の自己抗体を産生している。すなわち、本質的には B 細胞自体の異常が原因であり ALA の産生もその結果にすぎないという推論である。第二の可能性として、ALA なかでも抗 T 細胞抗体がサブプレッサー T 細胞を撰別的に障害することにより、サブプレッ

サー機能が低下し、他の自己抗体が産生されているとも考えられる。したがって、ALA が SLE の免疫異常の原因となっているかあるいは単なる結果にすぎないのかを解明する必要がある。そのためには SLE のサブプレッサー機能の詳細な解析が必要であろう。

結 語

全身性エリテマトーデス (SLE) の血清中の抗リンパ球抗体 (ALA) を測定し次の結果を得た。

1. ALA は膠原病およびその近縁疾患に幅広く検出されたが、SLE では全体で 87.5%、特に急性期では 100% と高率に検出されかつ力価も他疾患に比べて非常に高値を示した。

2. SLE の ALA は抗核抗体および抗 ssDNA 抗体の動きともよく並行し、また血清 γ Gl. 高値群の ALA 力価は有意に高値を示した。

3. SLE の ALA は急性期血清で高値を示し、CH50 と逆相関が認められ臨床経過と並行して変動が認められた。

4. 急性期 SLE の血清中には高率に抗 T 細胞抗体が検出された。

以上、ALA は SLE に特異的な自己抗体ではないが、多彩な免疫異常が認められる急性期に一致して、高頻度かつ高力価に出現し、他の血清学的所見と並行して力価の変動が認められた。また、急性期の SLE 血清は T 細胞に対して強い障害性が認められ、ALA が SLE の免疫異常に関与している可能性が示唆された。即ち、1) B 細胞自体の異常により ALA が他の自己抗体と同様に産生されている可能性、2) ALA によるサブプレッサー T 細胞機能の低下により他の自己抗体が産生されている可能性が示唆された。

稿を終るにあたり御指導と御校閲を賜った恩師大藤眞教授に深甚の謝意を表します。また、終始多大の御指導と御援助をいただいた山名征三博士に深謝いたします。

なお、本論文の主旨の一部は、第 23 回日本リウマチ学会総会 (1979, 5 月, 東京) において発表した。

文 献

1. 村上幹郎：膠原病における抗リボゾーム抗体の検索。岡山医学会雑誌 92, 341—347, 1980.
2. 村上幹郎：全身性エリテマトーデスにおける抗細胞質抗体の検索（蛍光抗体法を中心として）。岡山医学会雑誌 92, 329—340, 1980.
3. Quismorio, F. P. and Friou, G. J.: Immunologic phenomena in patients with systemic lupus erythematosus. In *Lupus Erythematosus*, ed. E. L. Dubois, McGrawhill, New York, pp.164—195, 1976.
4. Miescher, P. P.: Leukopenie chronic par auto-anticorps. *Acta Haematol.* 11, 152—167, 1954.
5. Shirai, T. and Mellors, R. C.: Natural thymocytotoxic autoantibody and reactive antigen in New Zealand Black and other mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 68, 1412—1415, 1971.
6. Shirai, T., Yoshiki, T. and Mellors, R. C.: Thymus dependence of cells in peripheral lymphoid tissues and in the circulation sensitive to natural thymocytotoxic autoantibody in NZB mice. *J. Immunol.* 109, 32—37, 1972.
7. Shirai, T., Hayakawa, K., Okumura, K. and Tada, T.: Differential cytotoxic effect of natural thymocytotoxic autoantibody of NZB mice on functional subsets of T cells. *J. Immunol.* 120, 1924—1929, 1978.
8. Krakauer, R. S., Waldmann, T. A. and Strober, W.: Loss of suppressor T cells in adult NZB/W mice. *J. Exp. Med.* 144, 662—673, 1976.
9. Primi, D., Hammarstroem, L. and Smith, C. I. E.: Genetic control of lymphocyte suppression. I. Lack of suppression in aged NZB mice is due to a B cell defect. *J. Immunol.* 121, 2241—2243, 1978.
10. Cohen, A. S., Reynolds, W. F., Franklin, E. C. F., Kulka, J. P., Pope, M. W., Shulman, L. E. and Wallace, S. L.: Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull. Rheum. Dis.* 21, 643—648, 1971.
11. Park, M. S., Terasaki, P. I. and Bernoco, D.: Autoantibody against B lymphocytes. *Lancet* ii 465—467, 1977.
12. 宮脇昌二, 西村隆夫, 大藤眞：抗核抗体の検出法。臨床免疫 5, 87—100, 1973.
13. Mayer, M. M.: Procedure for titration of complement. In *Experimental Immunochemistry*, ed. E. A. Kabat, M. M. Mayer and C. T. Charls, Springfield, pp. 149—153, 1961.
14. Theofilopoulos, A. N., Wilson, C. B. and Dixon, F. J.: The Raji cell radioimmunoassay for detecting immune complexes in human sera. *J. Clin. Invest.* 57, 169—182, 1976.
15. 天野哲基：全身性エリテマトーデスの抗補体作用に関する研究。第1編 臨床的考察。岡山医学会雑誌 90, 515—525, 1978.
16. 宮脇昌二, 倉田典之, 西村隆夫, 大藤眞：抗核抗体の staining pattern に関する研究。アレルギー 19, 282—293, 1970.
17. Arana, R. and Seligman, M.: Antibodies to native and denatured deoxyribonucleic acid in SLE. *J. Clin. Invest.* 46, 1867—1882, 1967.
18. 大藤眞：膠原病とその周辺。中外医学社, 東京, pp. 85—90, 1972.
19. Winfield, J. B., Winchester, R. J., Wernet, P., Fu, S. M. and Kunkel, H. G.: Nature of cold reactive antibodies to lymphocyte surface determinants in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 18, 1—8, 1975.
20. Terasaki, P. I. and McClelland, J. D.: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 204, 998—1001, 1964.
21. Terasaki, P. I., Mottironi, V. D. and Barnett, E. V.: Cytotoxins in diseases. Autocytotoxins in lupus.

- N. Engl. J. Med.* **283**, 724—728, 1970.
22. Knapp, W. and Pateisky, K.: Lymphocytotoxins in myasthenia gravis. *Z. Immunol. Forsch. Bd.* **144**, 329—334, 1972.
 23. Kuwert, E. and Bertrams, J.: Leucocyte iso and autoantibodies in multiple sclerosis (MS) with regard to complement dependent cold-reacting auto-lymphocytotoxins (CoCoCy). *Eur. Neurol.* **7**, 65—73, 1972.
 24. Korsmeyer, S., Stickland, R. G., Wilson, I. D. and Williams, R. C.: Serum lymphocytotoxic and lymphocytophillic antibody in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **67**, 578—583, 1974.
 25. Mottironi, V. D. and Terasaki, P. I.: *Histocompatibility Testing*. Copenhagen, Munksgaard, pp. 231, 1970.
 26. Yamana, S., Nakamura, Z., Saito, Y., Yamamoto, M. and Ofuji, T.: Purification of antilymphocyte antibody (ALA) from patients with systemic lupus erythematosus (SLE)—Immunoabsorption and elution. *Acta Med. Okayama* **33**, 259—267, 1979.
 27. Bulter, W. T., Sharp, J. T., Rossen, R. D., Lipsky, M. D., Mittal, K. K. and Gard, D. A.: Relationship of clinical course of systemic lupus erythematosus to the presence of circulating lymphocytotoxic antibodies. *Arthritis Rheum.* **15**, 231—238, 1972.
 28. Lies, R. B., Messner, R. P. and Williams, R. C.: Relative T-cell specificity of lymphocytotoxins. *Arthritis Rheum.* **16**, 369—375, 1973.
 29. Searls, R. P., Husby, G. and Messner, R. P.: Immunoglobulin class of antilymphocyte antibodies in systemic lupus erythematosus patients and their families. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* [C] **85**, 463—468, 1977.
 30. 大藤眞：膠原病とその周辺。中外医学社，東京，pp. 60—65, 1972.
 31. 更井哲夫，宮脇昌二，倉田典之，大藤眞：ミリポアフィルター法を用いた，全身性エリテマトーデス患者血清の変性 DNA に対する結合能の検討。リウマチ **18**, 335—343, 1978.
 32. 白井俊一：SLE の発症機構について。日本臨床免疫学会誌 **2**, 4—5, 1979.
 33. Kawata, M., Tanabe, E., Hirano, T., Shirai, T., Okumura, K. and Tada, T.: Analysis of natural thymocytotoxic autoantibody (NTA) and T lymphocyte subpopulations in patients with autoimmune disease by means of the fluorescence-activated cell sorter (FACS). In *Systemic Lupus Erythematosus*, ed. Japan Medical Research Foundation, University Tokyo Press, Tokyo, pp. 127—135, 1980.
 34. 中村善一，山名征三，景山ケイコ，小豆沢秀夫，宮脇昌二，大藤眞：シェーグレン病における抗リンパ球抗体。医学のあゆみ **112**, 138—140, 1980.
 35. 出井章三：新しい自己免疫マウス—MRL/l, BXSB. 代謝 **17**, 2017—2024, 1980.

**Studies on immunological aberration and its pathogenetic roles
in patients with systemic lupus erythematosus.**

Part 1. Studies on antilymphocyte antibody

Zenichi NAKAMURA

The 3rd Department of Internal Medicine, Okayama University

Medical School

(Director: Prof. T. Ofuji)

To determine whether antilymphocyte antibody(ALA) of the sera from patients with systemic lupus erythematosus(SLE) plays any role in immune dysregulation, I checked the ALA titers in various diseases by the cytotoxicity test and the correlation between titers of ALA and clinical activities of SLE.

ALA was detected in 87.5% the total number of SLE patients, in 100% of them during the acute phase, and its frequency and titer were much higher than in other ALA positive diseases. Concerning the relation between ALA titers and several parameters expressing various clinical stages of SLE, I found that titers of ALA were significantly higher in SLE patients with shaggy and diffuse patterns of antinuclear factor(ANF), high anti-ssDNA antibody activities, hypergammaglobulinemia and low complement levels(CH50). These data show a significant correlation between the titers of ALA and clinical activities in SLE; namely the titer of ALA of sera obtained during the acute phase was significantly higher than those of sera obtained during remission.

Moreover, anti-T cell antibodies were detected with high frequency in sera from patients with SLE during the acute phase. These data suggest that ALA plays a pathogenetic role in SLE.