肝疾患における血清補体価の臨床的意義に関する研究

一 条 正 芳

信州大学医学部小田内科学教室 (主任：小田正幸教授)

Clinical Studies on Serum Complement Level in Liver Diseases

Masayoshi ICHIJO

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director : Prof. M. ODA)

I. 緒 言

急性肝炎は予後のよい疾患でその大部分の症例は治癒するのに対し，一部の症例においては活動性病変が進行性に持続し，慢性肝炎からついには肝硬変症にまで進展する症例もみとめられている。

このような肝炎の慢性化の要因として近年アレルギー，自己免疫の関与が問題にされている[1)2)3)]。また免疫化学の進歩につれ種々な免疫学的手技が開発され慢性肝疾患の症例についても流血中，または肝組織に抗肝抗体の存在が証明されており[4)5)6)7)8)]，更に実験的にも免疫学的操作によって肝障害を生ぜしめうることも報告されている[9)10)11)]。

しかし現段階においては肝炎の慢性化の機序としての自己免疫説をうらずけるような決定的な成績はいまだみられていない。

補体は抗原と抗体の反応により生じた抗原抗体結合物と結合して immune cytolysis, immune phagocytosis 等さまざまな現象をひき起こすことが知られている[12)13)]。

1936年 Kellett[14)] が生体内での抗原抗体反応の存在を証明するために腎炎患者の血清補体価を測定して，それの低下していることをみとめてアレルギー説を支持して以来，各種疾患において血清補体価は測定されるようになり[15)16)17)18)19)]，肝疾患においてもすでに十数年前より血清補体価が低下しているとの報告がなされている。

しかし近年，補体の研究は急速な進歩をとげ測定法も改良されており[20)]，現在血清補体価は C'_1, C'_2, C'_{3a}, C'_{3b}, C'_{3c}, C'_{3d}, C'_{3e}, C'_{3f}, C'_4 の9分成に分けられ[12)13)]，さらに血清の抗補体作用，補体の産生などについても考慮しなければならないので血清補体価の評価は複雑さを加えてきた。

一方，流血中抗体自身の組織障害作用は否定的であり[21)22)23)]，たんなる抗原抗体の結合だけでは組織障害は生ぜず，それに補体が結合してはじめて組織障害作用が生ずるといわれている[24)]。

また実験的腎炎において，その発生の時期に一致して血清補体価の低下がみられるが[25)]，あらかじめ脱補体をしておくと腎炎の発症が抑制されるといわれている[25)26)]。

そこで著者は肝炎の慢性化の要因としての自己免疫の役割について究明する一つの方法として上述の如き自己免疫現象と密接な関連性の示唆される補体と肝疾患との関係につき臨床的ならびに実験的検討を行なった成績を報告する。

II. 臨床的研究

1. 対 象

昭和40年9月から昭和43年3月までに信州大学医学部小田内科および2～3の他病院に入院，または外来を訪れた16才から75才までの肝疾患々者172名，うち男子118名，女子54名について検査を行なった。

疾患別では表1のごとく急性肝炎42名，慢性肝炎77名，肝硬変症34名，Dubin-Johnson 症候群3名，脂肪肝6名，閉塞性黄疸10名である。

これらの症例の診断は主として腹腔鏡ならびに肝生検組織像により行なわれたが，肝生検を施行しえなかったものについては臨床所見より診断された。

さらに肝疾患々者のほかに24名の健康人，8名の腎炎，3名の汎発性紅斑性狼瘡，1名の特発性血小板減

表 1　各種肝疾患における血清補体価

病名	症例数	年令	測定回数	血清補体価 変動範囲	平均値	標準偏差
急性肝炎	42	21～63	115	16.4～60.7	35.0±0.8	8.1
慢性肝炎	77	16～75	288	0 ～55.5	27.7±0.6	10.3
肝硬変症	34	18～62	108	0 ～52.5	22.3±1.1	11.2
Dubin-Johnson 症候群	3	17～41	3	28.8～45.6	36.2±5.7	9.9
脂肪肝	6	31～36	6	28.3～45.6	37.9±2.8	6.9
閉塞性黄疸	10	38～65	11	24.5～ 103	39.1±6.6	21.9
腎炎	8	18～48	8	3.0～43.7	22.6±4.7	13.3
S L E	3	21～35	3	5.0～20.4	12.7±7.2	12.5
特発性血小板減少症	1	32	1	26.2		
健康人	24	23～53	24	24.6～44.6	33.4±1.1	5.1

少症についても血清補体価を測定した。

2. 材料および測定法

A　被検血清

早朝空腹時に肘静脈より採血し，室温に放置して凝固させた後できるだけすみやかに血清を分離し，ただちに測定するか，－20°C の氷室に保存し1週間以内に測定した。

B　試　薬

1) GVB^{++}

NaCl	8.5 g
ジエチールバルビツール酸ナトリウム	3.75 g
ジエチールバルビツール酸	5.75 g
1 M　$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	5 ml
0.3M　$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	5 ml

蒸留水にて全量を 2,000ml とする。

上記試薬を氷室に保存し，使用にあたって蒸留水で正確に5倍に稀釈して用いた。

pH 7.3，比伝導度 0.00817 ohm^{-1} cm^{-1}

2) Alsever 液

ブドウ糖	20.50 g
クエン酸ナトリウム	8.00 g
クエン酸	0.55 g
塩化ナトリウム	4.20 g

蒸留水を加えて 1,000ml とする。pH 6.1

C　溶血系

1) 血　球

屠殺場より採取した牛血球を脱脂綿にて濾過し，2倍量の Alsever 液を加えて氷室に保存し採血後1週間放置して安定させたのち3週間にわたり使用した。

測定の際にはこの血球浮遊液を GVB^{++} にて3回洗浄したのち GVB^{++} にて約6% の血球浮遊液を作り，その1容に14容の蒸留水を加えて溶血させ，日立分光々度計で波長 530mμ にて測定し，optical density が 0.700 となるように血球浮遊液を補正し，これを溶血反応に使用した。この血球浮遊液は 1ml 当り約 1.0×10^9 個の牛血球を含んでいる。

2) 溶血素

体重約 3kg の家兎の耳静脈より洗浄した牛血球に蒸留水を加えて10%に稀釈溶血させ，これに塩化ナトリウムを加えて等張としたもの 5ml を注射し，更に3%クロウムメウバン液にて洗浄した牛血球の10%溶液を作り，これに塩化ナトリウムを加えて等張とし，氷室に24時間放置したもの10ml を腹腔内へ注射する。これらの注射をそれぞれ同時に週2回，合計5回注射したのち1週間後に全採血して血清を分離，56°C 30分加熱して非動化後，－20°C に保存したものを溶血素として使用した。

3) 感作血球（EA）

GVB^{++} にて稀釈した溶血素の倍数稀釈系列 1ml に上記の牛血球浮遊液 1ml 宛を加えて充分に混和し，この感作牛血球浮遊液 1ml に 5.5ml の GVB^{++} とこれを溶血させるに充分量の補体稀釈液 1ml を加えて 37°C に60分間 incubate し，遠心して不溶の血球を除き，上清の optical density を 530mμ の波長にて測定して最大溶血を起こす溶血素濃度を決める。

この濃度に稀釈した溶血素を上記の牛血球浮遊液（1.0×10^9 個/ml）に同量加え，静かに混和し30分反応させて感作血球とした。この感作血球浮遊液は 1ml 中に約 5.0×10^8 個の牛血球を含んでいる。

4) 血清補体価の測定

血清補体価の測定は Mayer の方法[20]により測定した。被検血清を GVB^{++} にて21倍に稀釈し，表2に示すごとく5本の試験管を用いて，GVB^{++}，21倍稀釈被検血清，5×10^8/ml 感作牛血球を加えて 37°C 60分間

時々振盪しながら incubate したのち遠心して上清の酸化ヘモグロビンを日立の分光々度計にて波長530mμで吸光度を測定した。

表2　血清補体価測定法

試験管番号	1	2	3	4	5
GVB^{++}	3.5	5.0	5.7	6.1	6.5
21倍被検血清	3.0	1.5	0.8	0.4	0
5×10^8/mℓ 感作牛血球	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

第5試験管では機械的溶血をみて，これを測定した吸光度より減じて100%溶血に対する各溶血率（y）を求めて $\frac{y}{1-y}$ を計算して両対数方眼紙に $\frac{y}{1-y}$ と血清量を plot し，得られた点を結びその直線が $\frac{y}{1-y}=0.5$ を切る点における血清量（x）を求めて原血清1mℓ中に含まれる補体量（x）を計算した。

$x=\frac{21}{x}$ となる。$\frac{y}{1-y}=1.0$ の時は溶血率yは0.5となり，50%溶血を意味しているので得られた補体量は50%溶血単位となる。

血清補体価が低く，21倍稀釈血清では充分な溶血を起こさなかった場合には10倍の血清稀釈液を用いて再度測定した。

5）血清抗補体作用の測定

（a）56°C 30分加熱法

被検血清を56°C 30分間加熱することにより非動化し，標準正常人血清に同量混じて室温に1時間放置後その血清補体価を測定して，室温に1時間放置した標準正常人血清補体価との差をもとめてそれを抗補体作用とした。

標準正常人血清は測定のたびに同一人より採血して血清を分離して使用したが，この時の血清補体価は32.3単位から36.0単位間を変動したにすぎず，Williams[27]，Townes[16]らの報告したように正常人の血清補体価は各個人では特別のことがないかぎり変動は少ないと思われた。

（b）卵白 Albumin 法

（i）抗卵白 albumin 家兎血清

体重約3kgの家兎に卵白albumin 15mgを Freund's adjuvant と共に週1回，合計3回筋肉内，皮下および足蹠に注射し，1週間後に採血して血清を分離し，56°C 30分間加熱して非動化し抗卵白 albumin 家兎血清を作製した。

（ii）抗原，抗体の使用量

表3に示すように抗原として卵白albuminを2‰から0.5‰，抗体として抗卵白 albumin 家兎血清を2倍から8倍までの稀釈系列を作り，各試験管にそれぞれ0.5mℓ宛の抗原，抗体とプールした5人の健康人血清補体25単位を加え総量を3mℓとなるようにし，時々振盪しながら4°Cに24時間おいたのち，7,000G 30分間遠心してその上清の補体量を測定した。なお反応のメジウムはGVB^{++}にゼラチンを0.1%加えたものを用いて行なった。

表3　抗補体作用測定法

抗血清＼卵白albumin	4‰	2‰	1‰	0.5‰
2倍	<3	<3	<3	7.2
4倍	19.1	14.3	6.7	12.8
8倍	25.0	23.8	24.6	20.6
16倍	25.0	25.0	25.0	25.0

結果は表3にその補体量を示してあるように，抗血清4倍稀釈，抗原の卵白albumin 1‰において6.7単位であり，測定可能の場合の最低値であり，補体量が殆んど0の場合では抗補体作用の測定が不正確となる可能性があるので被検血清の抗補体作用の測定には抗原として1‰卵白albumin，抗体としては4倍稀釈の抗卵白 albumin 家兎血清を用いた。

なお1‰卵白 albumin および4倍稀釈の非動化した家兎血清それぞれ 0.5mℓには抗補体作用は認められなかった。

（iii）測定法

G. Cavallo ら[28]の方法にならい，補体量25単位の被検血清を上述の抗原抗体系に加え，さらに GVB^{++} を加えて総量を3mℓとし時々振盪して24時間氷室におき反応させたのち，7,000G 30分間遠心して抗原抗体結合物を沈澱させ，上清の補体量を Mayer の50%溶血法により測定した。この測定値を被検血清量にて除して抗補体作用とした。

$$\text{抗補体作用}=\frac{\text{上清補体価}\ (C'H_{50})}{\text{被検血清量}\ (m\ell)}$$

なお血清補体価が極度に低下しており，この方法にては測定不能であった症例はその血清1mℓを既知の正常人血清に混じて測定し，その正常人血清の本法による抗補体作用を減じて算出した。

3. 成　績

A　肝疾患ならびに2～3の他疾患における血清補体価の変動

1）健康成人の血清補体価

図1，表1に示すように23才より53才までの健康人24例（男子16例，女子8例）の血清補体価は24.1 $C'H_{50}$（以下単位略）から44.6の範囲にあり，平均値は33.4±1.1で標準偏差は5.1であった。年令，性別による差異は認められなかった。

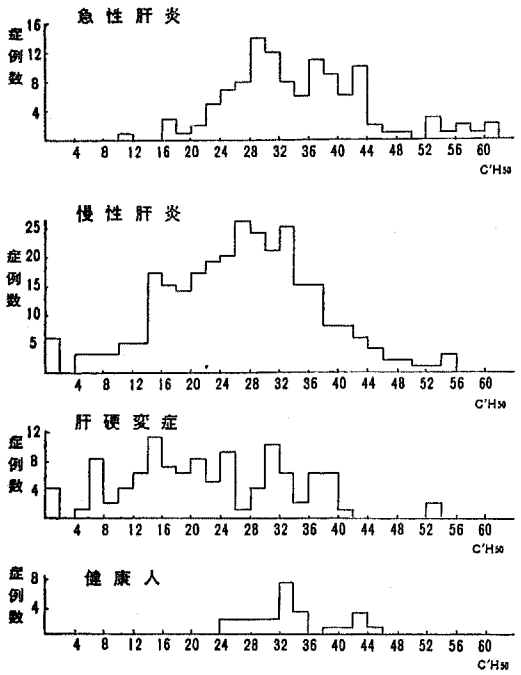


図 1.　各種肝疾患の血清補体価 (1)

2) 急性肝炎の血清補体価

急性肝炎における血清補体価は図1，表1に示すごとく，平均値は35.0±0.8，標準偏差は8.1で健康人に比しやや高値を示したが，その大部分は正常範囲内にあった。しかしその変動範囲は 16.4 から 60.7 と健康人に比し広かった。

同じ急性肝炎でも，その病態像は様々であるので急性肝炎発症後の経過と血清補体価との関係をみるために図2に急性肝炎発症後日数と血清補体価との関係を示した。

すなわち発症後1カ月以内には比較的高値を示すものが多い傾向がみられたが，一部の例ではむしろやや低値を示すものもあり，全般的にみると急性肝炎の経過と血清補体価との間にはあまりはっきりした関係を認めることはできなかった。

なおここで観察した急性肝炎例では慢性肝炎へ移行したもの，あるいは移行を強く疑われるようなものはみられず，急性肝炎より慢性肝炎へ移行する時の血清補体価については検討できなかった。

3) 慢性肝炎の血清補体価

慢性肝炎では図1，表1に示すように血清補体価の低値を示すものが多くみられ，その平均値は27.7±0.6，標準偏差 10.3 であり正常人に比し明らかに低値を示した。

しかし正常値以上の高値を示すものも少数ではあるが認められた。

また肝生検を施行した67例の慢性肝炎例につきその組織像より市田の分類[29]に従って，活動性慢性肝炎，非活動性慢性肝炎に分けその血清補体価を比較した。

図3に示すように活動性慢性肝炎例においては，その血清補体価は非活動性の型のものに比べてより低値を示すものが多い傾向がみとめられた。すなわち活動性慢性肝炎の血清補体価の平均値は 25.8±1.2，標準偏差 7.4，非活動性慢性肝炎のそれは 32.2±2.2，標準偏差 12.1 であった。

次に Popper ら[30]により慢性肝障害の肝における自己免疫現象の組織表現とされている piece meal necrosis と血清補体価との関係について検討した。すなわち図3に示めすように活動性慢性肝炎36例中このような piece meal necrosis をみとめたものは10例で，これら症例の血清補体価の平均値は 24.1±2.3，標準偏差 7.2 であった。

これは活動性慢性肝炎例全体のそれとほぼ同じであ

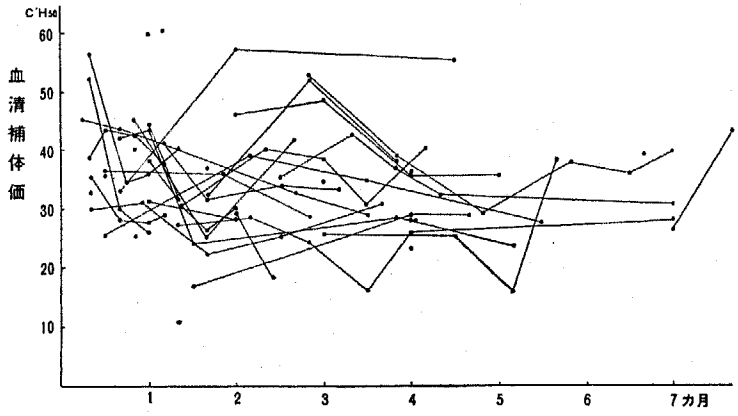


図 2.　急性肝炎発症後日数と血清補体価

った。しかしほぼ正常値の範囲内にあるものも4例みられた。

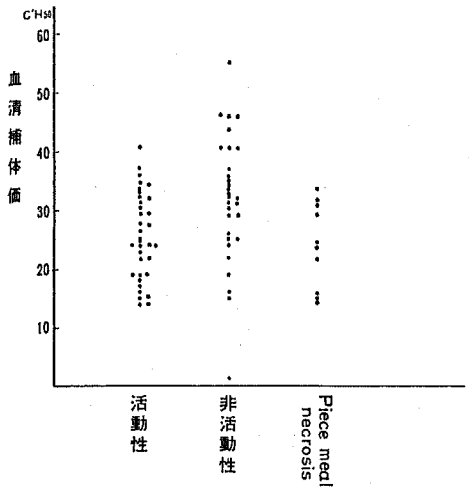


図 3. 慢性肝炎における血清補体価

4) 肝硬変症の血清補体価

肝硬変症の血清補体価は図1，表1に示すように慢性肝炎よりさらに低値のものが多数みられ，平均値は22.3±1.1，標準偏差11.2と著明に低下していた。2例においていずれも52.5と高値のものがみられた。この原因は明らかでないがこのうち1例では肝内胆汁鬱滞の強い肝硬変であり，したがって bilirubin あるいは胆汁酸などによる影響が考えられるがこの点について検討を行なった成績については後述する。

肝硬変症の程度と血清補体価との関係をみるために，同一症例において腹水の有無，黄疸指数10以上の黄疸の有無に分け，その時の血清補体価を比較した。

図4にみられるように無腹水時に比し有腹水時は明らかに血清補体価は低下しており，その平均値は有腹水時は12.3±5.0，無腹水時は22.2±3.9で標準偏差はそれぞれ10.1，14.0であった。

黄疸との関係も図4に示してあるように黄疸のある症例のほとんどは血清補体価が低下しており，28単位以上のものは28例中5例にすぎず，黄疸のある肝硬変症の血清補体価の平均値は17.7±2.2，標準偏差11.2であったが黄疸のないものは平均値23.9±1.6，標準偏差11.3であった。

5) その他の肝疾患の血清補体価

その他の肝疾患における血清補体価は図5，表1に示すように，例数は少ないが脂肪肝，閉塞性黄疸，Dubin-Johnson 症候群等いずれもほぼ正常域内にみられたがその平均値は脂肪肝37.9±2.8，閉塞性黄疸39.1±6.6，Dubin-Johnson 症候群36.2±5.7と正常値に比しやや高めであり，閉塞性黄疸の1例に103と著明な高値がみとめられた。

6) その他の疾患の血清補体価

次に肝疾患における上述の如き血清補体価の変動の病因的な意義について検討する目的で，自己免疫疾患の範疇に入れられている他の種々な疾患について血清補体の変動を測定した。

そのうちわけは，腎炎8例（急性腎炎2例，慢性腎炎6例）汎発性紅斑性狼瘡3例，特発性血小板減少症1例である。

図5，表1に示すように，これらの疾患群においては血清補体価は低値を示すものが多く，その平均値は腎炎では22.6±4.7，汎発性紅斑性狼瘡（SLE）12.7±7.2，特発性血小板減少症26.2であった。

また腎炎のうち急性腎炎2例の血清補体価は4.0，

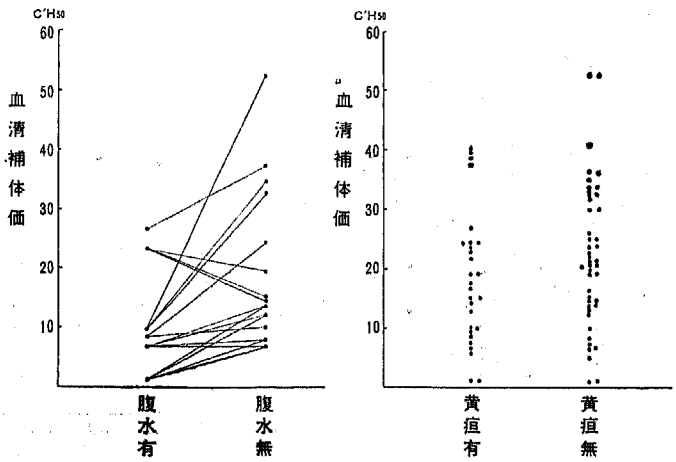


図 4. 肝硬変症における血清補体価

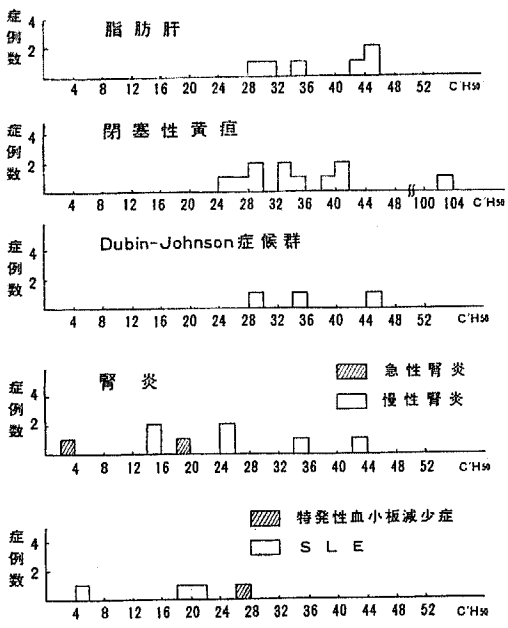


図 5.　各種肝疾患の血清補体価 (2)

19.5 といずれも低下しており，腎炎で正常の血清補体価を示したものはすべて慢性腎炎であった。SLE では 3 例とも21単位以下と急性腎炎と同様に著明に低下していた。

B　肝機能検査成績と血清補体価

肝疾患における血清補体価と肝機能検査成績との関係は図 6 ～15に示したとおりである。

肝硬変症においては黄疸のあるものには血清補体価の低値のものが多くみられることは先述の如くである。しかし一般には黄疸指数と血清補体価との間には特別な関連はみとめられなかった。

血清 transaminase については急性肝炎，慢性肝炎および肝硬変症のそれぞれにつき血清補体価との関連を検討したが，GOT，GPT ともに一定の関連をみとめることはできなかった。

次に ZTT と血清補体価との間には負の相関がみとめられ，また血清 albumin との間には正の，血清 γ-globulin との間には負の相関がみられ，それぞれ相関係数は −0.476，+0.359，−0.404 であり，いずれも 1% 以下の危険率で有意の相関であった。

肝疾患とくに慢性肝炎，肝硬変症においては，しばしば RA-test 陽性例がみられるが，本反応と血清補体価との関係について検討した成績は図16に示した如くであって，RA-test 陽性例に血清補体価の低いものが比較的多くみられた。すなわち RA-test 陽性例の平均値は 26.7±1.4，標準偏差 11.4 であるのに対し，陰性例は平均値 33.7±1.6，標準偏差 12.1 であった。

C　副腎皮質ホルモンおよび
6-mercaptopurine 治療の
血清補体価におよぼす影響

慢性肝炎および肝硬変の治療として最近副腎皮質ホルモンならびに 6MP が用いられている。これら薬剤の効果の機序の 1 つとして immuno-suppression としての作用が考えられており，とくに Mackay ら[31] は Lupoid hepatitis において副腎皮質ホルモンが著効を示すことから，かかる型の慢性肝炎が自己免疫によるものと考えている。

そこで著者は慢性肝炎，肝硬変症において，これらの薬剤によって治療を行なった場合の血清補体価の変動を観察した。これら薬剤使用前の血清補体価25単位以下のものの変動は図17，図18に示した。

副腎皮質ホルモン治療による影響は図17にみられる

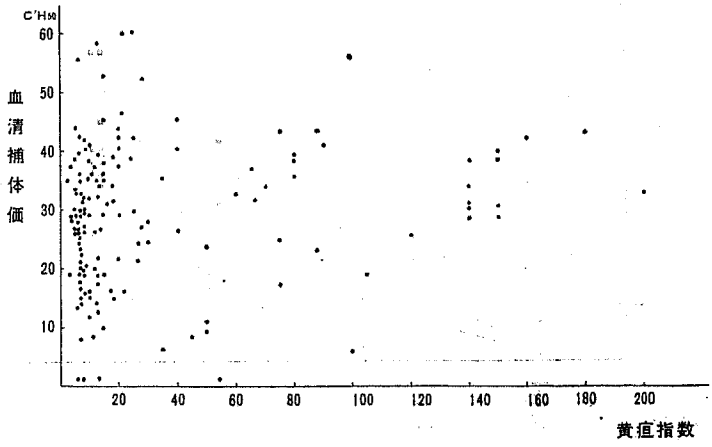


図 6.　黄疸指数と血清補体価

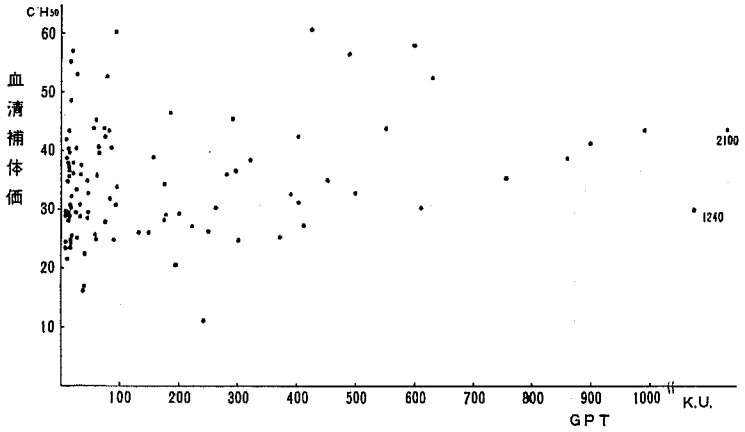


図 7.　急性肝炎におけるＧＰＴと血清補体価との関係

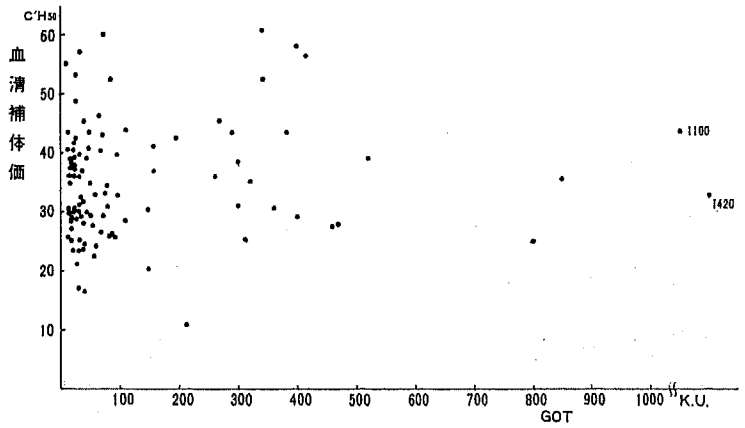


図 8.　急性肝炎におけるＧＯＴと血清補体価との関係

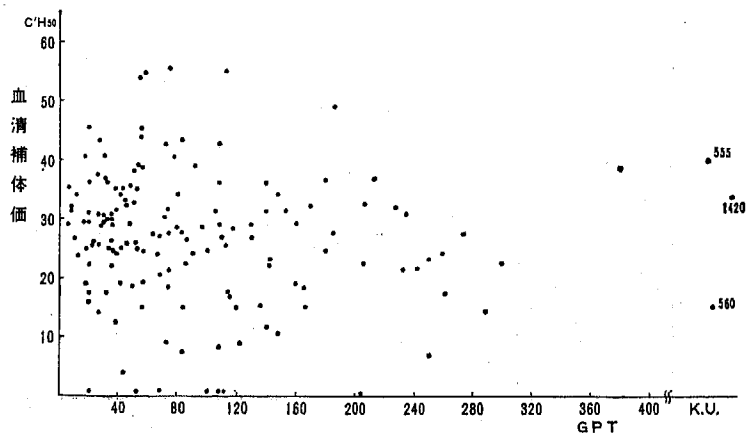


図 9.　慢性肝炎におけるＧＰＴと血清補体価との関係

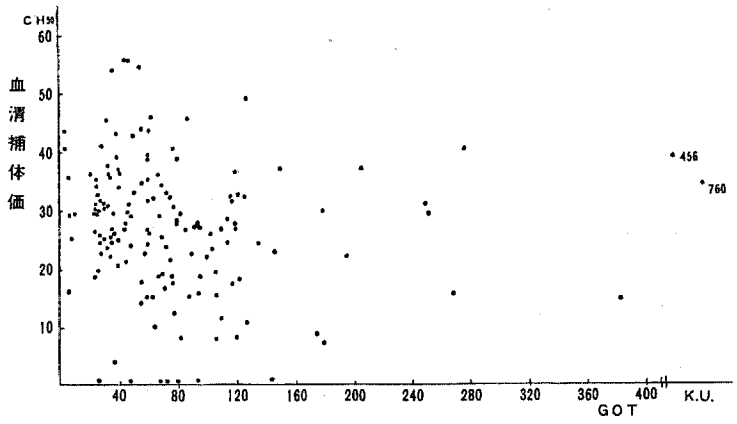


図 10.　慢性肝炎におけるＧＯＴと血清補体価との関係

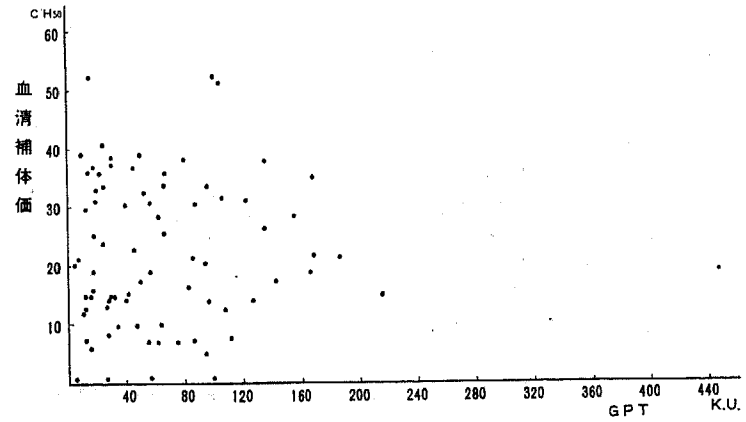


図 11.　肝硬変症におけるＧＰＴと血清補体価との関係

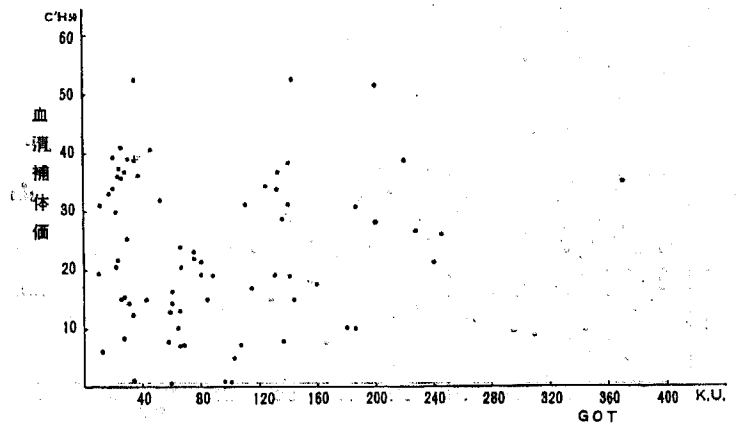


図 12.　肝硬変症におけるＧＯＴと血清補体価との関係

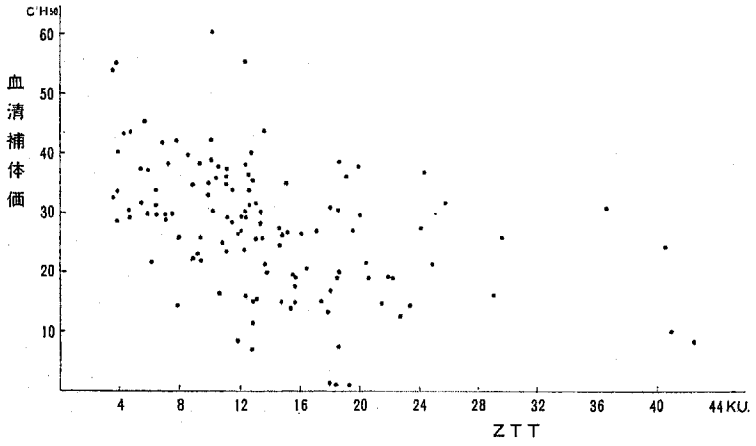


図13.　ZTTと血清補体価との関係

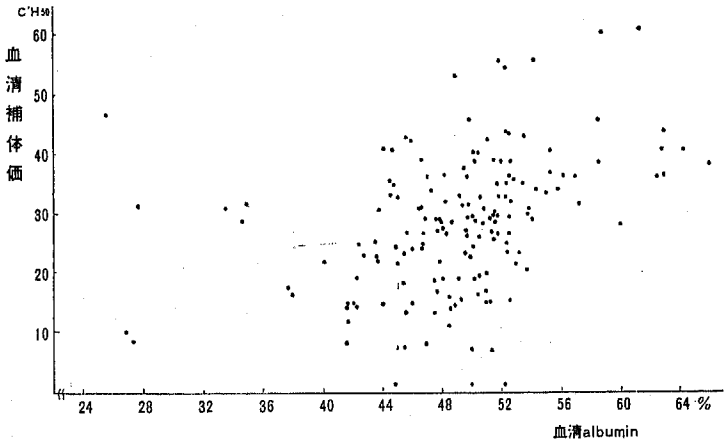


図14.　血清 albumin と血清補体価との関係

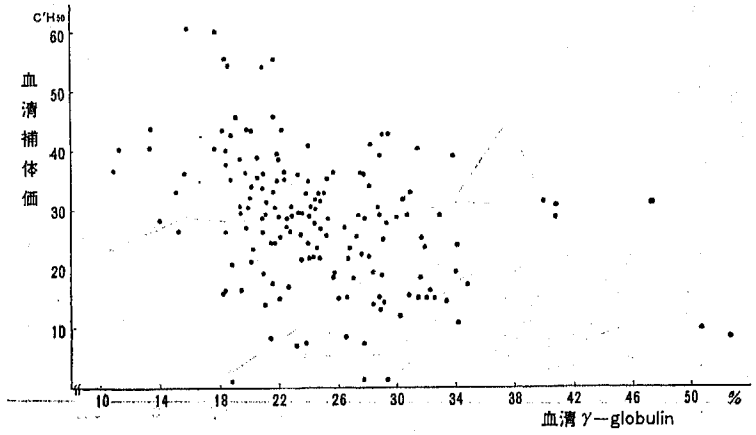


図15.　血清 γ-globulin と血清補体価との関係

如く，補体価が上昇してくるものもみられたが，とくに一定の傾向はなかった。

6MP 治療による血清補体価への影響も図18にみられるように同様に上昇するものも数例みられたが一定の傾向はなかった。

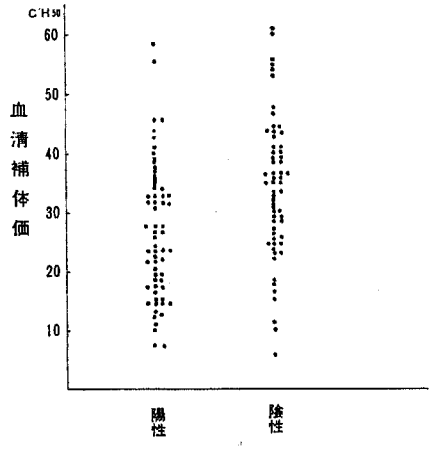


図16.　RA-test と血清補体価との関係

治療前の血清補体価が25単位以上の場合も25単位以下の場合と同様に 6MP，副腎皮質ホルモンによって血清補体価が上昇，あるいは低下などの一定の傾向をみとめることはできなかった。

D　肝疾患において変動する血清内物質の in vitro における血清補体価におよぼす影響について

前述した如く，血清補体価と ZTT，血清 γ-globulin との間には負の，血清 albumin との間には正の相関がみられるので，血清補体価変動の原因は肝障害に直接起因するのではなく，たんにこれらの物質の増減による二次的な影響とも考えられる。そこでこれを検討するためにこれら物質の血清補体価におよぼす影響を in vitro で実験してみた。

また黄疸指数と血清補体価との間には特に相関はみとめられなかったが，黄疸の強い急性肝炎初期に比較

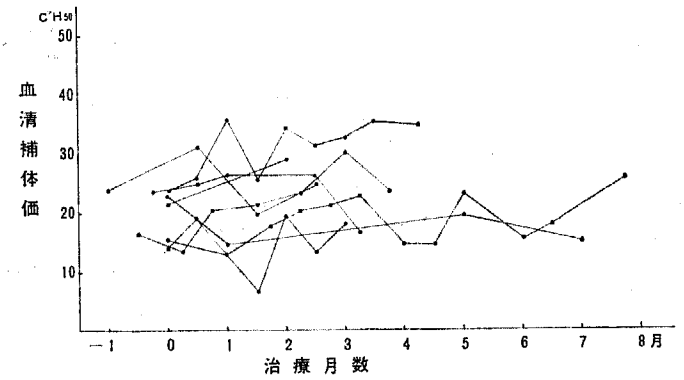


図17.　副腎皮質ホルモン治療の血清補体価におよぼす影響

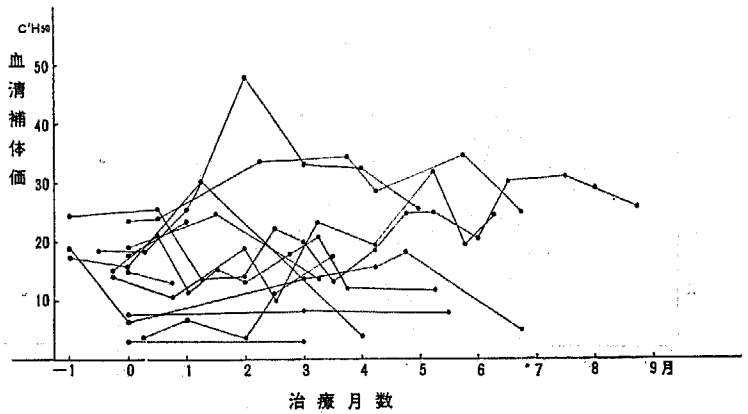


図18.　6MP 治療の血清補体価におよぼす影響

的血清補体価の高値を示すものの多いことや，閉塞性黄疸，胆汁鬱滞の強い肝硬変症で血清補体価の高いものがみられたので bilirubin，chol 酸についても検討してみた。

1) 血清 Albumin

人血清 albumin の血清補体価におよぼす影響をみるために 25%w/v の人血清 albumin（ミドリ十字）を7本の試験管へそれぞれ 0，0.25，0.5，1.0，1.5，2.0，3.0mℓ とりこれに新鮮人血清を 1mℓ 宛加えて時々振盪して1時間室温に放置した後，各試験管の補体価を測定した。その成績は図19に示すように血清補体価は人 albumin の付加により軽度の上昇をみとめたが有意の差とすることはできなかった。

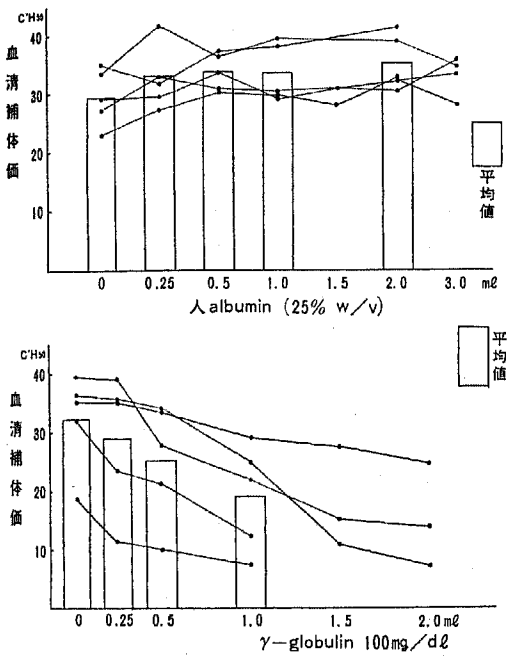


図19. Alubumin, γ-globulin の血清補体価におよぼす影響

2) 血清 γ-globulin

人血清 γ-globulin 100mg/dℓ（ミドリ十字）を6本の試験管に albumin の場合と同様にそれぞれ 0，0.25，0.5，1.0，1.5，2.0mℓ 入れ，これに新鮮人血清 1mℓ宛加えてその補体価を測定して血清補体価におよぼす影響をみた。

成績は図19に示すように γ-globulin を多量に加えると血清補体価は著明に低下した。しかし100mg/dℓの γ-globulin 溶液 0.25mℓ を正常人血清 1mℓ に加えたものは約40%の γ-globulin 量に相当するが，この程度の量ではそれほど著明な血清補体価の低下はみられず，ただ肝硬変症ですでに血清 γ-globulin が増加しており血清補体価が低下していた例では補体価の低下がやや著しかった。

3) Bilirubin

Bilirubin（第一製薬）を稀釈して 100mℓ あたりの bilirubin 含量が 5.0mg，10.0mg，20.0mg，30.0mg となる溶液を作り，それぞれに同量の新鮮人血清を混じて同様に1時間室温に放置後その補体価を測定して bilirubin の血清補体価におよぼす影響をみた。

成績は図20に示すように補体価には影響はみとめられなかった。

4) Chol 酸

血中胆汁酸の大部分を占める chol 酸（第一製薬）についても同様に 10mg/dℓ の chol 酸溶液を作り，3本の試験管にそれぞ 0 mℓ，0.5mℓ，2.0mℓ れを入れ，これに新鮮人血清 0.3mℓ を加えて同様に室温に1時間放置後血清補体価を測定した。

成績は図20に示すように chol 酸は血清補体価に影響を与えることはなかった。

すなわち先述した肝内胆汁鬱滞の強い肝硬変症等に

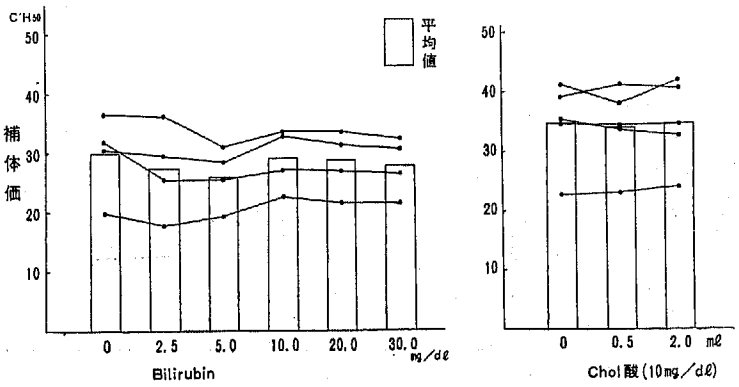


図 20. Bilirubin, Chol 酸の血清補体価におよぼす影響

血清補体価の高値をみとめたが，bilirubin，chol 酸の鬱滞によるものとは考えられなかった。

E　慢性肝炎より肝硬変症移行例の血清補体価の変動

血清補体価観察中に急性肝炎より慢性肝炎へ移行した症例はみられなかったが，当初慢性肝炎と考えていたものが経過観察中に肝硬変へ移行した症例が2例みられた。以下これらの症例について臨床的経過と血清補体価の変動について詳述する。

症例1　M. N.　40才，男子，会社員

主訴：全身倦怠感。

昭和38年10月心窩部痛生じ，胃潰瘍といわれて同年11月18日に胃切除術をうけ，そのさい400mℓの保存血の輸血をうけた。昭和39年1月中旬，右季肋部痛が生じ肝臓が悪いといわれ約3カ月間某医にて治療をうけた。昭和40年2月食思不振，全身倦怠感があらわれ，transaminase も100～150に上昇し，某医にて副腎皮質ホルモン治療をうけたが軽快せず，糖尿を生じたので信州大学小田内科に紹介され，9月30日入院した。

入院時肝機能検査成績は表4，図21に示す如く，GOT 216，GPT 189，ZTT 17.8と高値を示し，肝は右乳線上に1.5横指触知し，硬度増加，辺縁鈍，圧痛なく，脾は触知しなかった。慢性肝炎と考え10月20日より6MPを1日30mg服用を開始し，10月25日に肝生検を施行した。肝生検像は図22に示してあるが慢性肝炎と診断した。

その後はZTT常に軽度陽性を続けており，血清補体価は常に低値を示し11.3～21.8単位間を上下していた。しかしGOT，GPT値は徐々に低下し，ほとんど正常値にまで下がり肝病変は安定してきたように思われた。

表 4　　症例1の肝機能検査成績

肝機能＼病日	40年 30/Ⅸ	14/Ⅹ	5/Ⅺ	24/Ⅺ	7/Ⅻ	22/Ⅻ	41年 14/Ⅰ	28/Ⅰ	9/Ⅱ	27/Ⅱ
total protein	8.0	7.4	6.8	6.5	6.8		7.0		7.1	
A/G	1.0	0.85			0.79		0.91		0.84	
γ-globulin %		28.9								
MG	8	9	8	6	7		7	7		7
ZTT	17.8	15.6	15.0	16.6	15.4	15.0	15.6	15.0	17.1	16.6
TTT	6.0	4.5	4.2	3.5	4.3	4.0	4.8	4.8		
CCLF		±	−	−	−	±	−	−		−
BSP		25			13			13		
Al-Pase		8.0	8.8	6.5	7.0	7.7		7.7		
GOT	216	208	134	114	70	70	48	42	49	45
GPT	189	144	124	96	70	53	45	45	43	47
血清補体価		15.0	21.8	11.3	15.8	13.2	17.7	21.2	17.5	16.3

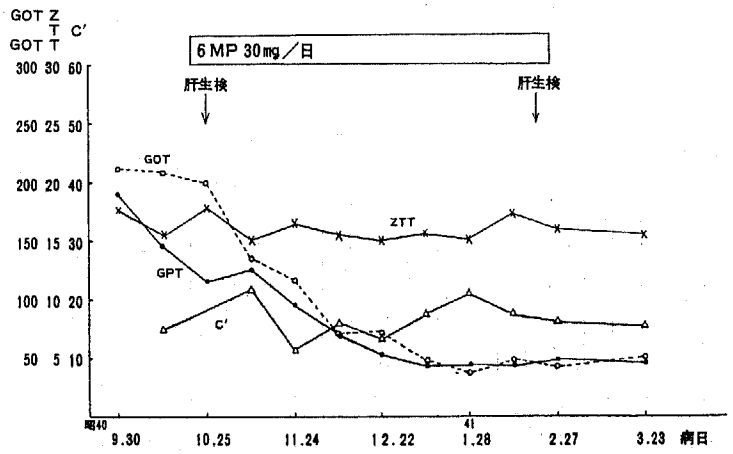


図 21.　　症例1　の　経　過

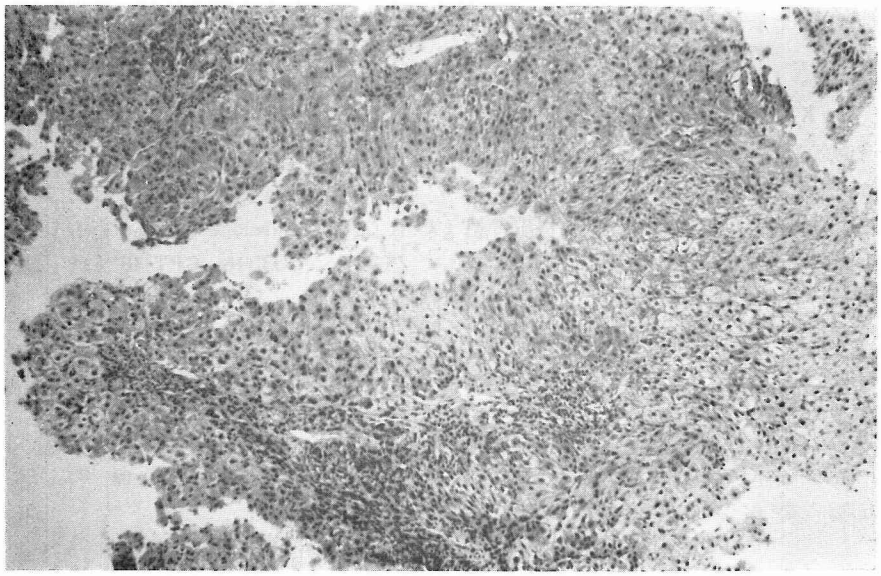


図 22.　症例 1 の第 1 回肝生検組織像
(昭和41年10月25日)
glisson 鞘周辺の円形細胞浸潤と線維化，実質内巣状壊死，中心静脈の膨化ないし硬化がみられる。小葉構造は保たれている。
(H．E．染色　400×)

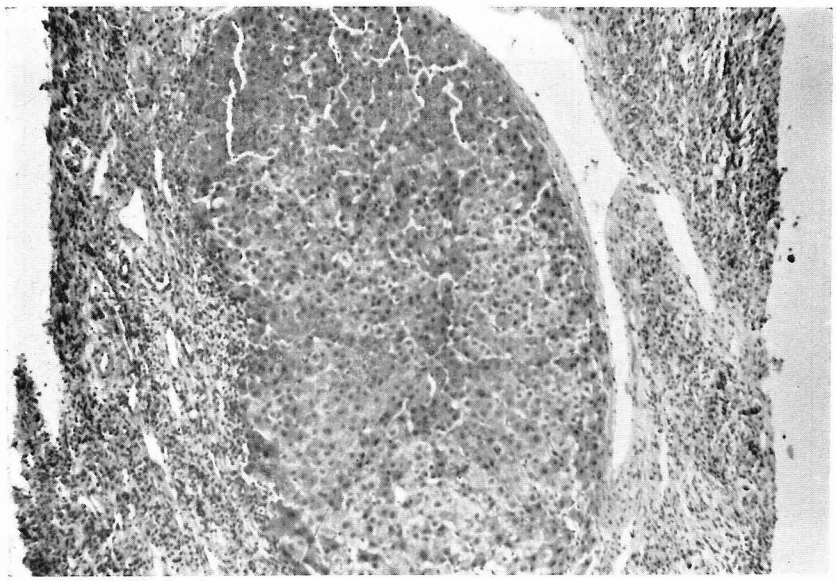


図 23.　症例 1 の第 2 回肝生検組織像
(昭和42年 2 月 8 日)
偽小葉形成と再生結節，広範な肝実質の壊死とその部分における円形細胞浸潤，血管の新生，胆管の増生等がみとめられる。
(H．E．染色　400×)

そこで翌年2月8日に肝生検を施行した。その時の肝生検組織像は図23に示すように肝硬変症と診断された。

症例2　K．K．　19才，男子，会社員

主訴：全身倦怠感。

昭和40年6月下旬より食思不振，全身倦怠感を訴え，信州大学小田内科外来を訪れ肝腫大と肝機能異常を指摘され11月入院した。

入院時貧血はなく，肝は右乳線上に3横指触知し，硬度は増加，脾をわずかに触知した。入院時肝機能検査成績は表5に示すごとく軽度の黄疸と transaminase 値の上昇，中等度の膠質反応の異常がみとめられた。11月30日の肝生検組織像は図24にみるように活動性慢性肝炎と診断された。

その後の経過は表5，図25に示してあるように6MPおよび prednisolone の投与を行ない，いったんは ZTT 7.5，GOT 16，GPT 18 と低下したが41年5月

表 5　　症例2の肝機能検査成績

肝機能＼病日	40年 11/XI	14/XII	41年 31/I	13/III	12/IV	2/VI	20/VII	10/IX	24/XI	22/XII	42年 14/I	9/II	13/III	6/V
total Protein	8.1	7.8	7.8	8.0	7.2		8.0	7.0	7.3	7.2	7.2	7.3	8.1	7.9
A/G	1.0	0.73	0.87	1.13	0.93		0.87	1.0	1.0		0.84		0.97	1.0
γ-globulin %	29.0	28.4		20.3										
MG	15	11	8	6	6	8	7	7	6	5	5			
ZTT	23.3	27.3	15.5	10.5	7.5	14.0	12.3	16.3	16.5	17.9	19.1	25.5	20.3	10.8
TTT	9.8	11.8	6.3	3.8	1.5	6.3	4.8	7.2	6.9	5.4	7.7	10.5	9.0	5.4
CCLF	＋＋	＋＋		−	−	−	−		−		−			
BSP	18			3										
Al-Pase	10.2	8.5		6.3				5.7	6.2		5.5			6.2
GOT	175	128	10	16	30	106	77	87	70	56	58	74	27	32
GPT	132	148	22	24	24	160	86	61	50	48	57	117	30	35
血清補体価		10.6	19.4	23.4	19.2	19.0		25.3	22.4	13.2	19.4	25.1	31.8	29.5

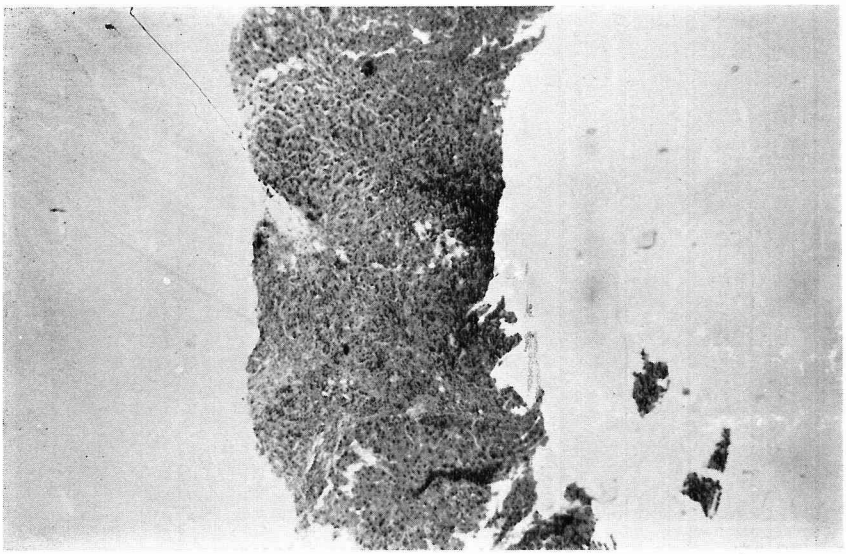


図 24.　症例2の第1回肝生検組織像
（昭和40年11月30日）

肝実質の広範な壊死と軽度の線維化をみとめるが，まだ小葉の改善はみられない。実質細胞の変性が著明である。

（H．E．染色　100×）

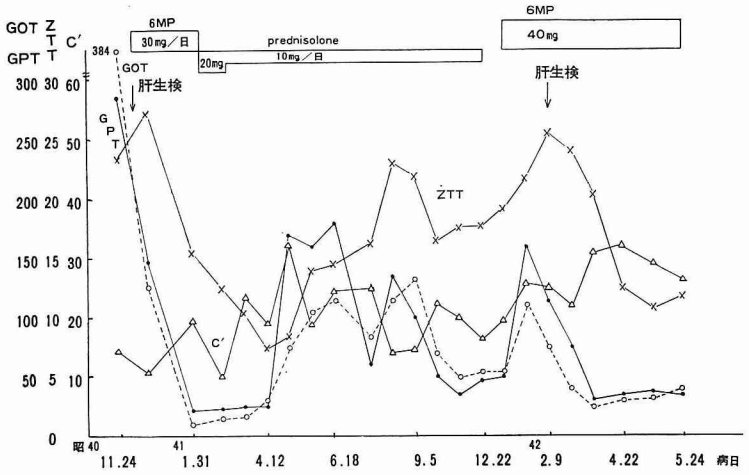


図 25.　　症例 2　の　経　過

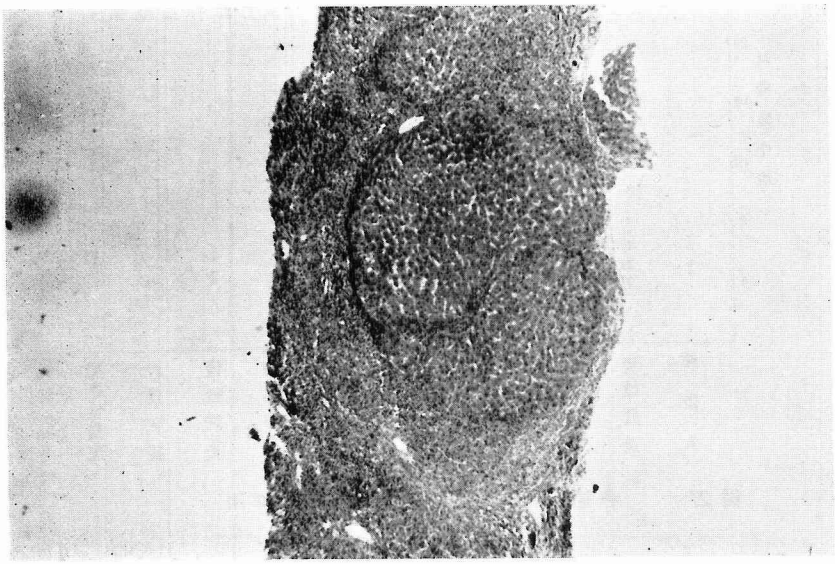


図 26.　　症例 2　の第 2 回肝生検組織像
（昭和42年 2 月 9 日）

中心静脈は偏在しており小葉の改築がみとめられる。実質細胞の再生はあまり著明ではないが，肝硬変の初期像を示している。

（H．E．染色　100×）

より再度上昇してきた。しかし再び42年 3 月より低下して ZTT，transaminase 共に正常値となった。

一方，血清補体価は入院当初は 14.5，10.6 と低下していたが，ZTT が正常化するにつれて上昇し 32.2 となった。しかしその後再度 ZTT が上昇すると共に低下し41年12月22日には 13.2となった。そして再び42年 3月より ZTT，transaminase が低下し正常化すると補体価も上昇し 31.8と正常値にもどった。

しかしこの間の自覚症状には著明な改善はみられず42年 2 月 9 日の肝生検組織像は図26のごとくで肝硬変症と診断された。

F　肝疾患々者血清の抗補体作用

慢性肝疾患において血清補体価が低下していることは先述した。しかしこれは血清の抗補体作用が増強したため見かけ上低下しているだけであるとも考えられる。そこで著者は肝疾患々者血清の抗補体作用を測

定してみた。

1) 56°C 30分加熱法による抗補体作用

表6，図27に示すように本法による正常健康人の血清抗補体作用は比較的変動範囲が大きく4.2から−0.9までにわたり，平均値は0.53±0.57で標準偏差は1.62であった。

一方，急性肝炎は平均値1.15±1.75，標準偏差2.00，慢性肝炎の平均値は0.86±1.40，標準偏差1.93，肝硬変症の平均値は3.03±1.12，標準偏差2.33であり肝硬変症において抗補体作用を示すものが多くみられた。また閉塞性黄疸も平均値は2.2±0.88，標準偏差2.33で，7例中1例に6.6と比較的強い抗補体作用がみられた。

同一血清におけるこの抗補体作用と補体価との関係は図28に示すように相関々係はみとめられず，血清補体価の低下を本法による抗補体作用で説明することは困難と思われた。

血清 γ-globulin と抗補体作用との関連が報告されているのでそれと相関のあるZTTと抗補体作用との関係を図29にみたが両者の間には関連をみとめることはできなかった。

2) 卵白 Albumin 法による抗補体作用

56°C 30分加熱法による抗補体作用の測定は，血清が加熱中に変性を起こし真の新鮮血清の抗補体作用を測定していない可能性があるので[32)33)34)]，直接溶血系とは関係がなくなるが被検血清を加熱することなく，卵白 albumin および抗卵白 albumin 家兎血清を用いてこの抗原抗体系に対する補体の結合の難易を抗補体作用として測定した。

成績は図27，表6に示すように56°C 30分加熱法と

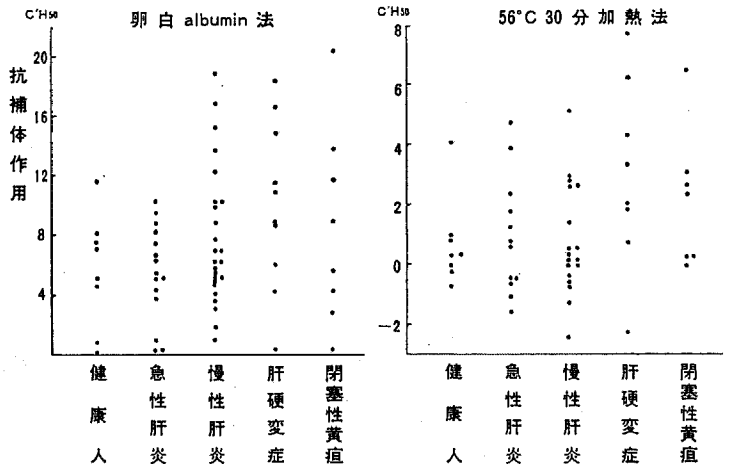


図 27.　各種肝疾患々者血清の抗補体作用

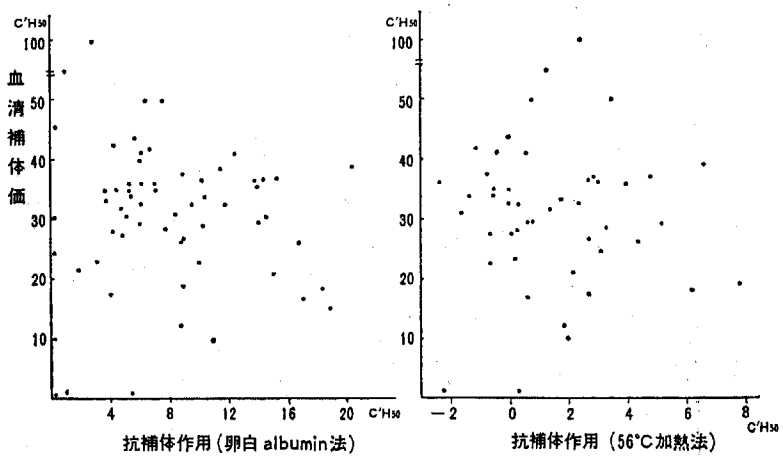


図 28.　抗補体作用と血清補体価との関係

表 6　　各種肝疾患々者血清の抗補体作用

	症例	血清補体価	卵白アルブミン法	56°C 30分加熱法	ZTT
急性肝炎	1	45.6	0		7.4
	2	30.3	14.5		11.0
	3	33.3	3.7	+1.8	10.6
	4	30.5	0		12.5
	5	31.0	8.3	−1.6	10.2
	6	30.8	5.1		5.5
	7	37.0	14.3	+4.8	8.0
	8	26.3	8.9		
	9	27.6		−0.6	6.7
	10	42.0	6.7	−1.1	6.2
	11	35.0	4.4	−0.5	7.3
	12	55.0	1.0	+1.3	8.0
	13	50.0	6.3	+3.5	11.3
	14	32.8	9.6	+2.4	8.6
	15	33.9	5.4	−0.5	16.6
	16	29.4	5.1	+0.6	10.8
	17	50.0	7.5	+0.8	5.5
	18	36.7	13.3	+4.0	10.7
慢性肝炎	1	36.2	5.2		
	2	28.4	7.7		6.5
	3	36.8	15.2	+2.8	9.5
	4	0	5.4		8.0
	5	35.0	5.3		15.8
	6	36.2	6.1	+3.0	14.0
	7	43.7	5.7	0	5.5
	8	35.0	7.1	0	12.7
	9	32.0	4.7		8.7
	10	23.2	3.1		5.5
	11	27.6	4.9	+0.1	3.7
	12	15.0	18.8		19.0
	13	29.2	10.2	+5.2	6.2
	14	21.8	1.8		
	15	35.0	3.6		8.0
	16	31.4		+1.4	9.8
	17	33.8	10.3	−1.3	9.8
	18	23.6		+0.2	10.5
	19	16.8	16.9	+0.6	11.0
	20	37.8	8.9	−0.7	15.8
	21	0	1.0	+0.3	26.0
	22	41.0	12.3	−0.4	26.3
	23	17.5	4.0	+2.7	18.0
	24	41.2	6.2	+0.6	2.7
	25	36.2	7.0	−2.4	22.6
	26	22.8	10.0	−0.6	19.9
	27	36.8	13.8	+2.7	20.2
肝硬変症	1	40.0	6.0		11.0
	2	38.8	11.5		
	3	18.8	8.9	+7.8	26.7
	4	26.0	16.6	+4.4	20.3
	5	42.5	4.2		
	6	10.0	10.9	+2.0	50.1
	7	12.3	8.7	+1.9	24.5
	8	18.3	18.3	+6.3	21.0
	9	29.6	14.9	+0.8	29.0
	10	28.6		+3.3	
	11	0	0	−2.2	21.4
閉塞性黄疸	1	35.6	13.9		5.4
	2	28.0	4.2	+0.3	4.5
	3	103.0	2.8	+2.4	5.2
	4	32.5	11.7	+0.3	3.5
	5	32.6	5.6	0	10.0
	6	26.6	8.9	+2.7	7.6
	7	38.9	20.4	+6.6	16.8
	8	24.5	0	+3.1	14.5
健康人	1	31.8	7.2	+0.4	
	2	42.0	1.8	−0.7	
	3	42.8	5.1	−0.2	
	4	32.5	0	+1.0	
	5	32.4	4.7	0	
	6	29.6	11.6	+0.4	
	7	34.8	7.5	+4.2	
	8	33.3	8.2	+0.9	

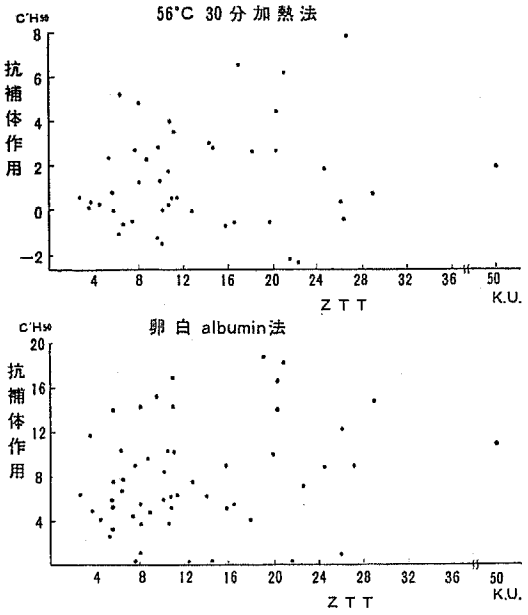


図29.　抗補体作用とＺＴＴとの関係

ほぼ同様で慢性肝炎，肝硬変症，閉塞性黄疸に抗補体作用を示すものが多くみられた。本法による健康人の抗補体作用の平均値は5.77±1.28，標準偏差4.13，急性肝炎では6.53±1.00と4.13，慢性肝炎は8.07±0.93と4.76，肝硬変症は10.00±1.74と5.61，閉塞性黄疸は9.90±1.31と3.72であった。

本法による血清の抗補体作用と血清補体価との関係は図28に示すように，はっきりした相関はみとめられなかったが，抗補体作用の高いものには血清補体価の高いものは少なかった。

ZTT と本法による抗補体作用との関係は図29に示すように56°C 30分加熱法と同様に一定の傾向をみとめることはできなかった。

3）抗補体作用測定法の比較

56°C 30分加熱法と卵白albumin法による抗補体作用の測定値の間には図30にみられるように正の相関があり，その相関係数は0.441で1%以下の危険率で相関がみとめられた。

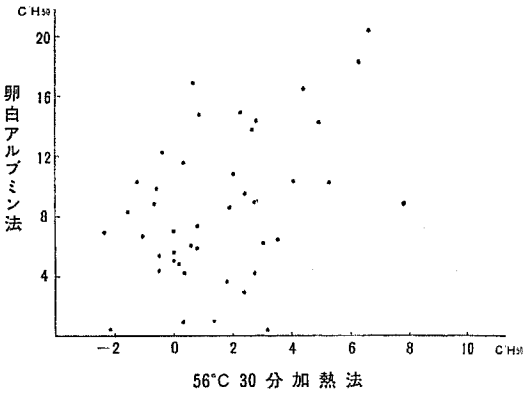


図30.　測定法による抗補体作用の比較

III. 実験的研究

血清補体価は急性肝炎においてはその大部分が正常範囲内にあったのに対し，慢性肝炎とくに肝硬変症では低値のものが多くみられ，急性肝疾患と慢性肝疾患とでは態度が異っていた。

そこで著者はラットに四塩化炭素を注射して実験的に急性および慢性肝障害を起こし，その血清補体価の変動を観察した。

A　急性四塩化炭素肝障害ラットの血清補体価

体重200～250gのWister系雄性ラットに体重100g

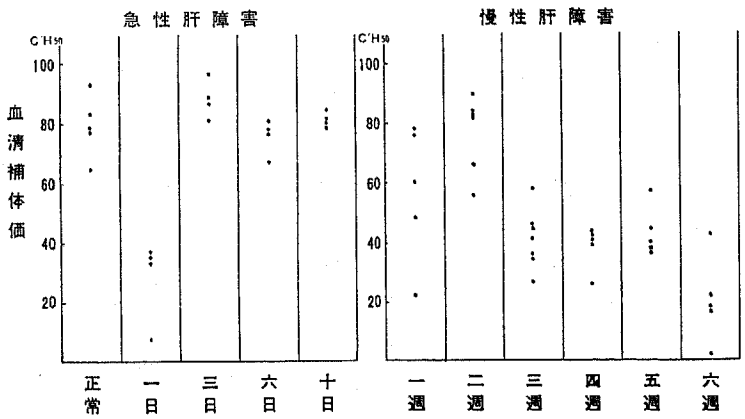


図 31.　四塩化炭素肝障害ラットの血清補体価

あたり 0.2mℓ の四塩化炭素をオリーブ油で40%に稀釈して1回皮下注射し，注射後1日，3日，6日，10日で断頭して採血しその血清補体価を測定した。

成績は図31に示してある。正常ラットの血清補体価は平均値が 79.7±4.4，標準偏差 10.1 であるのに対して，四塩化炭素注射後1日目のものは著明に低下しており，平均値が 29.2±6.4，標準偏差 12.8 であった。しかし3日，6日，10日後のものの血清補体価は正常ラット血清補体価と差異をみとめることはできず，3日後のものの平均値は 88.9±3.4，標準偏差 6.9，6日後のものは76.3±2.9 と 5.8，10日後のものは 82.6±1.3 と 2.5 であった。

B　慢性四塩化炭素肝障害ラットの血清補体価

急性肝障害の場合と同様に体重 200～250g の Wister 系雄性ラットに体重 100g あたり四塩化炭素 0.05 mℓをオリーブ油にて40%に稀釈して週2回皮下注射して肝障害をおこし，注射後1週毎に6週までその血清補体価を測定した。

成績は図31に示すように血清補体価は第1週にやや低下し平均値が 56.0±7.7，標準偏差 18.6となったが，第2週には正常値にもどり平均は 76.6±4.7，標準偏差13.2となった。しかし第3週以後は再度低下し，第3週の平均値は 41.1±3.6，標準偏差は 9.4，第4週は 38.1±3.1 と 7.0，第5週は 42.7±2.4 と 5.4，第6週は 19.5±6.9 と 15.4 と著明な低下がみられた。

IV. 考　按

補体という概念は1880年代に Büchner，Nattal らが新鮮血清に殺菌作用があることをみとめ，これを alexin と名ずけたことにはじまり，Pfeiffer の溶菌現象の発見を機縁として Bordet は試験管内でも同じ現象が起こることをみとめた。そしてこの現象が2つの因子の作用からなることを確定し，免疫操作で生じたものでなく正常血清中に存在する物質を complement（補体）と名ずけて今日の概念ができあがった。

健康人の血清補体価は各個人では病気でないかぎり変動は少ないといわれているが[16)27)]，血清補体には日差変動があることが報告されている[35)]ので著者は補体価の測定には早朝空腹時の血清を用いて測定した。

健康人の血清補体価については報告者により多少の相異がみられるが[27)]，著者の測定した健康人の血清補体価は 24.6 より 44.6 にわたり平均値は 33.6±1.1 であり多くの報告者の成績とほぼ一致していた[12)16)17)36)37)38)]。しかし鳥巣ら[37)]は健康人の中にも異常に低い血清補体価を示すものがあることを報告し，血清補体価の評価に際しては注意が必要であると述べているが著者の測定した範囲内ではそのようなものはみられなかった。

急性肝炎においては血清補体価が上昇しているとの報告もみられるが[38)39)40)]，特に異常をみとめなかったもの[41)]，発病初期には低下している[15)42)]との報告もある。著者の成績では健康人に比し発病初期にやや高値を示す傾向がみられたがはっきりした差異ではなかった。

Boltax[43)]は心筋硬塞の発作後，血清補体価が上昇することをみとめ血清補体価は CRP や赤血球沈降速度と同様の意義を持っており，非特異的に多くの炎症に際して上昇すると報告し，Townes[16)]も心筋硬塞を含めて急性炎症に血清補体価の上昇することを報告しており，この急性肝炎初期における血清補体価の上昇は Mandel ら[39)]の考えたようにウイルスの感染による非特異的な上昇と考えられる。

同様のことは閉塞性黄疸における高血清補体価の説明にもなる。

しかし四塩化炭素によるラットの急性肝障害においては血清補体価の上昇はみられず，かえってその初期には低下している。このことは四塩化炭素肝障害による，肝における補体の産生の抑制によることも考えられるが，補体の turnover rate は約4週間という報告[44)]から考えると障害の24時間後にすでに著明な低下をみることは説明できない。したがって補体の破壊の機序も考慮されなければならない。また後述するように四塩化炭素肝障害の場合に低下する補体成分と他の原因による低下のそれとで異なることも考えられ，これらの点についてもいまだ十分な解明はされていない。

慢性肝炎，肝硬変症においては血清補体価の低下したものがあることは多くの報告にみられている[15)16)19)38)39)41)42)45)]。

著者の成績でも同様に慢性肝炎，肝硬変症において血清補体価の低下しているものが多数みられ，特に肝硬変症において著しく，約半数に低下がみられた。

血清補体価の低下の原因としては，

① 血清中の抗補体物質
② 補体の破壊および排泄
③ 生体内における補体の消費
④ 補体産生の低下

などが考えられている[16)20)46)]。

まず血清中の抗補体物質について，C'_1 inactivator，C'_3 inactivator，C'_4 inactivator，C'_6 inactivator などが報告されているが，著者は血清中の全抗補体

作用を56°C 30分加熱した場合と氷室で24時間卵白albumin と抗卵白 albumin 家兎血清に反応させた場合につき測定してみた。

いずれの方法においても慢性肝炎，肝硬変症に健康人，急性肝炎に比し抗補体作用の強いものが多くみられる傾向があった。しかし血清補体価とは関連がみられず，これをもって血清補体価低下の原因とすることはできなかった。

小坂ら[47]も肝硬変症患者や活動性慢性肝炎患者の血清の60～70%が抗補体作用を示したと報告したがその血清補体価におよぼす影響については一定の傾向は得られていない。しかしながら抗補体作用の測定法には問題が多く，著者の成績と同様に γ-globulin には抗補体作用があるといわれている[48]が，56°C 30分加熱するとその抗補体作用は低下するとの報告もあり，逆に heat aggregated γ-globulin は抗原抗体結合物と同様に補体と結合するのでその影響も考慮しなければならない。

肝疾患々者血清の抗補体作用と，γ-globulin と平行関係にある ZTT との間には著者の成績では特に関連はみとめなかった。

Castanedo ら[48]は活動性慢性肝炎において血清抗補体作用は 19S と 7S とにみられたが，超遠心により 7S の抗補体作用は消失したのでこれは抗原抗体結合物ではないかとしている。小坂[47]は活動性慢性肝疾患症例中には抗肝抗体が出現して血清補体価の一過性の著明な低下と同時に抗補体作用の出現がみられるものがあり，血清の抗補体作用の消失と共に血清補体価も上昇し抗肝抗体と抗補体作用とが平行した症例を報告し，抗補体血清中には抗肝抗体抗原結合物が存在するのではないかと述べている。

肝疾患以外では血清補体価の低い SLE において高率に抗補体作用がみられる[46]ほかに重症筋無力症においても[49]抗補体作用の高いものに比較的血清補体価の低いものが多くみられるといわれている。しかし潰瘍性大腸炎[50]においては低補体価のものに抗補体作用がみられたがそれを考慮してもなお血清補体価は低下していた。

須沢[51]は in vitro で globulin 量を増加させると血清補体価は低下し，その原因は C'_1 が増加して C'_2 の結合が抑制されるためであるとしており，また Mori[52]は globulin 対 albumin 比が増すと血清補体活性は低下するが，albumin が増しただけではその活性に変化はないと報告している。著者も in vitro で実験し，γ-globulin を増加させると補体活性は低下したが，albumin を増しても明らかな補体活性の変動はみられず同様な成績を得たが，通常肝疾患で増量する程度の γ-globulin 量では血清補体価の低下は軽度でありこれのみで慢性肝疾患の低血清補体価を説明することは困難であった。

補体の排泄については，肝硬変症における腹水貯溜例においては血清補体価の低下の一因子として補体の腹水中への移行は考えられるが，尿中への排泄は蛋白尿のない肝疾患においては考え難く，腎炎においてさえも尿中にごく軽度に補体は排泄されているのみでこれを血清補体価の低下の原因とみなすには量が少なく困難であるとされている[45][16][53]。

次に補体の消費の問題については，馬杉腎炎において抗腎血清を注射すると血清補体価は低下し，糸球体に β_{1C}-globulin がみられたり[25][26]，人の糸球体腎炎および lupus nephritis においても腎障害部に人 γ-globulin や補体が存在するといわれている[54][55]。また腎疾患[15][16][17][36][45][53]や SLE[15][16][27][44][56]においては血清補体価の低下しているとの報告が多数みられ，血清補体価の低下の原因として生体内における補体の消費によるとも考えられる。

West[57]は β_{1C}-globulin の分解産物である α_{2D} を測定して血清補体価の低下している糸球体腎炎においてで in vivo で β_{1C} が免疫反応により消費されることを報告した。

しかし血清補体価の高い rheumatoid arthritis の患者の関節の滑液膜に C'_3，C'_4 の局在が螢光抗体法により証明され，関節滑液中の補体価は正常値より低下していたとの報告もあり[58][59]，局所における補体の結合が血清補体価に影響を与えない可能性も示唆されている。

肝疾患において自己免疫の関与があるとするならば immune cytolysis には補体の 9 成分全部の関与が必要なので[12][13]血清補体価の低下と共に全補体成分の減少がみられるはずである。稲井[19]，長島ら[60]は肝疾患々者の血清補体成分を測定して，慢性肝炎，肝硬変症において血清補体価と共に C'_4 が低下していることを報告している。また酒井[61]も肝硬変症患者の血清 C'_1 を測定してそれが低下していることを報告している。

一方 dl-ethionine による実験的肝障害モルモットの補体成分の変動については，酒井[62]は血清補体価の低下と共に C'_2，C'_3 の低下をみとめたが C'_1，C'_4 の活性は低下していなかったと報告しており，Rice[63]らも同様に四塩化炭素肝障害モルモットで血清 C'_2，C'_3 の低下をみている。すなわち人の肝疾患と動物の実験的肝障害時における補体成分の変動の間には必ずしも一致がみられていない。

これは種族の相異や両者間の肝障害発生原因に違いがあるためとも考えられるが，更に検討を要する問題である。

全補体活性と補体成分との関係は Higedius & Greiner の限定因子説[64]によれば補体成分中のある1つの成分がいくら多量にあっても他の1成分が減少している場合には全補体活性は後者によって規定されるとされている。人では C'_2 が制限因子と考えられているが，C'_2[17)56)] のほかに C'_1[56)]，C'_4[49)65)] とも全補体活性は平行するとの報告もみられる。

さて肝疾患における補体の変動が免疫学的な機序による肝細胞障害と密接な因果関係を有するものとするならば，このような補体の変動と抗肝抗体の消長，肝における組織学的な所見，肝機能検査成績などとの間に何等かの相関がみとめられることが想像される。

抗肝抗体と補体価との関係については，中島谷[42]は血清補体量の減少と血中抗肝抗体との間には平行関係はみとめなかったと報告している。また著者は肝疾患時にしばしば陽性化する RA 因子が抗肝抗体と密接な関係のあることがいわれている[66]ので本因子と血清補体価とについての相関を検討したところ陽性群においてその平均値が陰性群のそれよりやや低いことをみとめている。

Popper[30]は進行性肝硬変症患者の肝組織内 Kupffer 細胞，形質細胞，細胆管などに γ-globulin を螢光抗体法により検出し抗原抗体反応の証拠としている。Svec[55]は肝硬変症，SLE において肝障害のみられたものの肝臓には補体の結合はみられず，免疫学的メカニズムが肝障害に関与している所見はなかったとしている。著者も肝における自己免疫現象の組織学的表現とされている piece meal necrosis をみとめた症例の血清補体価を測定したが10例中6例には低値をみとめたが他の4例は正常値を示し，抗原抗体反応に基ずき肝組織に補体の結合する可能性はあっても，必ずしもそれを証明しうる結果はえられなかった。

血清補体価は活動性慢性肝炎，肝硬変症に低下しているものが多くみられ，もし肝組織において抗原抗体結合物に補体が結合して immune cytolysis が生ずるとすれば肝細胞は破壊され血清補体価の低下と共に血清 GOT，GPT 値などの上昇がみられることが推定される。著者の成績では血清補体価の低下と血清 GOT，GPT 値の間には急性肝炎と同様に慢性肝炎，肝硬変症においても一定の関係はみとめられなかった。長島ら[60]は若年性進行性の肝硬変症では血清 GPT 活性増加時に血清補体価は低下すると述べているが著者の成績では必ずしもそのような傾向を示す症例はみとめられなかった。

補体の産生については補体学が近年目醒しい進歩をとげているにもかかわらず明らかにされておらず，蛋白代謝の中心である肝臓の障害は当然蛋白質である補体の産生にも影響をおよぼすものと思われる。

慢性肝障害例については albumin が低下し，γ-globulin が増加するにつれて血清補体価は低下し，また腹水の貯留，黄疸のみられる代償不全におちいった肝硬変症において血清補体価がより一層低い値を示していることから，かかる症例における補体の低下の原因が蛋白代謝異常にもとずく産生障害のためとも考えられる。

Hoene ら[67]は肝疾患における血清補体価の持続的低下を血漿蛋白代謝不全による生成障害か，dysproteinemia によるものであろうと述べている。また長島[68]も肝疾患における血清補体価の低下に産生障害，dysproteinemia の関与を推定している。

National Cancer Institute の成績によると C'_1 は小腸で作られているが，Siboo ら[69]は肝臓，脾臓の組織培養液中に C'_1 活性の上昇をみとめ C'_2 は肝臓，脾臓において産生されるとしており，慢性肝疾患における血清補体価の低下の原因として補体の産生障害は重要な因子となり得る。肝疾患のみならず糸球体腎炎においても Alper[70]は I^{131} labeled β_{1C}-globulin を用いて低 β_{1C}-globulin の糸球体腎炎に注射してその減少率を測定して腎炎患者にみられる β_{1C}-globulin の低下はその分解，消費によるのではなく合成の減少による二次的なものであるとしている。

しかし肝臓以外で産生される補体成分の低下があれば他の原因をも考慮する必要があり，今後検討を要する問題であると考えられる。

次に immunosuppressive agent と考えられている副腎皮質ホルモンや 6MP 治療の血清補体価におよぼす影響については，これら薬剤の作用機序と密接な関係があるばかりではなく，補体の生物学的な意義ならびにそれら疾患の病因などとの関連においてもきわめて興味ある問題と考えられる。

SLE[46]や潰瘍性大腸炎[50]において副腎皮質ホルモンの投与により血清補体価は上昇して正常値となり SLE では臨床的に軽快したが，潰瘍性大腸炎では疾患の活動性とは無関係な変動であったとの報告などがみられている。また腎疾患では上昇するとの報告[45]もみられるが一定の傾向をみとめていないものもあり[36]，健康人に prednisolone を注射した場合にも血清補体価には変動はみられていない。

慢性肝疾患における著者の成績では血清補体価は副

腎皮質ホルモン投与により上昇あるいは低下などの一定の傾向はみられず，小坂の報告[71]と一致した。

6PM 治療と血清補体価についても同様に一定の傾向は得られず，immunosuppressive agent の治療効果は血清補体価の面には反映されなかった。

しかし肝疾患において血清補体価の低下しているものは活動性慢性肝炎，肝硬変症に多くみられており，慢性肝炎より肝硬変症へ移行した例にもみられたとおり血清 transaminase 値が改善しても血清補体価の低下しているものは予後が悪いと考えられるので，血清補体価の測定は肝疾患の予後判定に有力な手がかりを与えるものと考えられる。

V. 結　語

肝炎の慢性化に対する自己免疫機転の関与を検討する目的で，Mayer の50%溶血法にて血清補体価を測定し，臨床的ならびに実験的検討を行ない，次の結果を得た。

（1） 急性肝炎の血清補体価は正常値よりやや高いものもみられたが，大部分は正常値を示した。慢性肝炎，肝硬変症では低値のものが多くみられた。

（2） 慢性肝炎のなかでは，肝生検組織像で活動性のものに，肝硬変症においては腹水，黄疸を伴ったものに血清補体価は低かった。

（3） 肝機能検査と血清補体価との関係は黄疸指数，GOT，GPT 等とは関連がみとめられなかったが，ZTT，γ-globulin とは負の，albumin とは正の相関がみられた。

（4） Immunosuppressive agent とされている副腎皮質ホルモン，6PM で慢性肝炎，肝硬変症を治療した際の血清補体価には上昇あるいは低下などの一定の傾向はみとめられなかった。

（5） In vitro で γ-globulin に抗補体作用をみとめたが肝疾患で増加する程度の量では慢性肝疾患の血清補体価の低下を説明できるほどの強い抗補体作用はなかった。

（6） 血清の抗補体作用は肝硬変症，慢性肝炎にやや多くみられたが，血清補体価，ZTT とは一定の関係はみとめられなかった。

（7） 実験的にラットに四塩化炭素で急性および慢性の肝障害を起こした時の血清補体価は急性肝障害では早期に一過性に低下したが，すぐ正常値に復した。一方，慢性肝障害では徐々に低値となった。

稿を終るにあたり御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜りました恩師小田正幸教授に深甚なる謝意を表すと共に本研究に終始御助言，御教示をいただきました古田精市講師に深謝し，御協力をいただいた小田内科肝胆研究班の諸氏ならびに須沢春雄博士に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第52回，第54回日本消化器病学会総会，第2回日本肝臓学会，第17回日本医学会総会シンポジウムにおいて発表した。

文　献

1) Kühn, H. A. et al : Dtsch med. Wschr. 19 ; 723, 1964.
2) Popper, H. : Gastroenterology 50 ; 444, 1966.
3) Mackay, I. R. and Burnet, F. M.: Autoimmune Diseases, Springfield, Ill. Charles C Thomas, 1964.
4) Monroe, D. E. et al : J. exp. Med. 79 ; 539, 1944.
5) Mackay, I. R. et al : Arch. intern. Med. 101 ; 30, 1958.
6) Gajdusek, D. C. et al : Arch. intern. Med. 101 ; 9, 1958.
7) Paronetto, F.: Gastroenterology 40 ; 556, 1961.
8) 辛島喜広・ほか：日本臨床，22；1291，1964.
9) 石井　潔・ほか：内科，3；363，1959.
10) Campbell, J. A. H. : Brit. J. exp. Pathol. 42 ; 290, 1961.
11) 山本祐夫：日本臨床，21；1982，1963.
12) 鳥巣要道・ほか：内科，19；833，1966.
13) Rapp, H. J. et al : J. Amer. med. Ass., 198 ; 97, 1966.
14) Kellett, C. E. et al : Lancet, 231 ; 1262, 1936.
15) 三村信英・ほか：日本臨床，15；1618，1957.
16) Townes, A. S.: John Hopk. med. J., 120 ; 337, 1967.
17) Kaiser, H. B. et al : J. Allergy, 38 ; 330, 1966.
18) Brückel, K. W. et al : Dtsch. med. Wschr. 82; 1898, 1957.
19) Inai, S. et al ; Biken's J. 10 ; 65, 1967.
20) Kabat, E. A. and Mayer, M. M.: Experimental Immunochemistry. Springfield, Ill. Charles C Thomas, 1961.
21) 畔柳武雄・ほか：日新医学，49；410，1962.
22) 亀田治男・ほか：日内会誌，51；749，1962.
23) 畔柳武雄：診断と治療，10；1778，1966.
24) 西岡久寿也：第7回日本消化器病学会秋季大会シンポジウム，1965.
25) Hammer, D. K. and Dixon, F. J.: J. exp. Med.

117 ; 1019, 1963.
26) Unanue, E. and Dixon, F. J. : J. exp. Med. 119 ; 965, 1964.
27) Williams, R. C. et al : J. Lab. clin. Med. 52 ; 273, 1958.
28) Cavallo, G. et al : J. Immunol. 80 ; 249, 1958.
29) 市田文弘：最新医学, 21 ; 746, 1966.
30) Popper, H. : 肝臓, 3 ; 78, 1961.
31) Mackay, I. R. and Wood I. J. : Gastroenterology 45 ; 4, 1963.
32) Ishizaka, T. et al : J. Immunol. 87 ; 433, 1961.
33) Frommhagen, L. H. et al : J. Immunol. 89 ; 336, 1962.
34) Christian. C. L. : J. Immunol. 84 ; 112, 1960.
35) 田村 昇：臨床病理, 14 ; 647, 1966.
36) 井垣嘉之：アレルギー, 16 ; 249, 1967.
37) 鳥巣要道・ほか：医学のあゆみ, 59 ; 145, 1966.
38) 稲井真弥：日本臨床, 26 ; 384, 1968.
39) Mandel, E. E. : Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 90 ; 606, 1955.
40) 長島秀夫・ほか：日消会誌, 63 ; 1364, 1966.
41) 美馬恭一：岡山医学会誌, 63 ; 45, 1951.
42) 中島谷敬之介：大阪市大医誌, 7 ; 1182, 1958.
43) Boltax, A. J. et al : Amer. J. Med. 20 ; 418, 1956.
44) Schabinski, G. and Gernand, K.: Klin. Wschr. 34 ; 1096, 1956.
45) Lange, K. et al : Arch. intern. Med. 88 ; 433, 1951.
46) Lange, K. et al : Ann. intern. Med. 53 ; 636, 1960.
47) 小坂淳夫・ほか：第3回日本肝臓学会, 第17回日本アレルギー学会総会口演.
48) Castanedo, J. P. et al : J. Lab. clin. Med. 69 ; 217, 1967.
49) Plasia, O. J. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 125 ; 580, 1966.
50) Fletcher, J. : Gut, 6 ; 172, 1965.
51) Suzawa, H. : Med. J. Shinshu Univ. 6 ; 27, 1961.
52) Mori, H.: Med. J. Shinshu Univ. 1 ; 269, 1956.
53) Lange, K. et al : Amer. J. med. Sci. 228 ; 448, 1959.
54) Freedman, P. et al : J. clin. Invest. 41 ; 328, 1962.
55) Svec, K. H. et al : J. clin. Invest. 46 ; 558, 1967.
56) Hanauer, L. B. et al : Amer. J. Med. 42 ; 882. 1967.
57) West, C. D. et al : J. clin. Invest. 46 ; 539, 1967.
58) Rodman, W. et al : J. Lab. clin. Med. 69 ; 141, 1967.
59) Pekin, T. J. et al : Acta med. scand. 175 ; 347, 1964.
60) 長島秀夫・ほか：アレルギー, 15 ; 991, 1966.
61) 酒井好古：アレルギー, 16 ; 635, 1967.
62) 酒井好古：アレルギー, 16 ; 658, 1967.
63) Rice, C. E. et al : Canad. J. med. Sci. 31 ; 162, 1953.
64) 緒方富雄：理論血清学, 東京大学出版会, 1965.
65) 藤川克躬・ほか：アレルギー, 15 ; 989, 1966.
66) 平山千里・ほか：内科, 17 ; 757, 1966.
67) Hoene, R. et al : Schweiz. med Wschr. 82 ; 327, 1952.
68) 長島秀夫：日本伝染病学会誌, 34 ; 757, 1960.
69) Siboo, R. et al : Fed. Proc. 23 ; 505, 1964.
70) Alper, C. A. et al : Science 158 ; 180, 1966.
71) 小坂淳夫：文部省研究報告集録, 50, 昭和41年.

(昭和43年10月15日 受付)