肝疾患における免疫グロブリンの研究

花　岡　脩　三
信州大学医学部第二内科学教室（主任：小田正幸教授）

Studies on Immunoglobulins in Liver Diseases

Shuzo HANAOKA
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director : Prof. M. ODA)

I 緒　言

肝臓が血漿蛋白代謝の中心であり，血漿蛋白の大部分は肝においてつくられることから肝疾患における血漿蛋白像の観察は肝疾患の診断，経過および予後などの判断に資することは充分考えられるところであり，肝疾患にみられる特異的な Dysproteinemia についてはすでに以前より注目され，これまでに多くの研究がなされてきた。

また，その後の物理化学的および免疫化学的な血漿蛋白分析法の進歩は免疫グロブリンの定量を可能にし，その診断的意義はさらに精細さを加えるに至った。

一方，肝炎の慢性化の機序に自己免疫の概念が導入されてより[1] 種々な免疫化学的方法により流血中および肝組織中に抗肝抗体が証明されるに至り，抗肝抗体と免疫グロブリンとの関係が種々論ぜられている。

Popper[2]は肝炎の慢性化，肝硬変への進展の原因は抗原抗体反応による Self-perpetuation であり，肝組織の崩壊により逸脱した肝細胞内容が γ-globulin 抗体を産生し，抗原である Mucopolysacchalide と結合して，いわゆる "Piecemeal necrosis" を生ぜしめるといっている。

もし実際にそのような機序が働いているとするならば当然肝炎の慢性化，あるいは肝硬変への進展につれて血中の免疫グロブリンにも特異的な変動がみられるはずであり，逆に免疫グロブリンの動態から肝炎の病態をうかがい知ることが可能になることも考えられる。

現在免疫グロブリンは IgG, IgM, IgA, IgD および IgE の5種類が知られている。免疫グロブリンの生成は一般には肝外で行われているといわれるが[3)4)]，肝疾患においては肝および肝外における免疫グロブリンの生成亢進があると考えられている。

免疫グロブリンの定量方法としては，現在免疫学的方法が一般に用いられているが，用いられる原理により種々の方法がある。

1961年 West[6] は予じめ試験管内で抗体消費試験を行い，その結果をみるために免疫電気泳動をすることにより免疫グロブリンの定量を試み，さらにその方法を臨床的に応用した[7]。その後種々な疾患において免疫グロブリンの定量が行われているが，肝疾患においても Lee[8], Gleichmann[9)10)], 織田ら[11)], 鈴木ら[12)13)], 安斉ら[14)]によって定量がなされている。

著者も肝疾患々者の免疫グロブリンを測定し肝機能，肝組織および抗肝抗体との関係をみ，また Steroid および 6MP などいわゆる "Immuno-suppresive Agent" と呼ばれる薬剤による治療によって，血中免疫グロブリンが如何に変動するかを観察したので，その成績について述べるとともに，肝疾患における免疫グロブリンの意義についても若干の検討を加えたので併わせて報告する。

II 対象および方法

1. 対　象

昭和41年11月から昭和44年8月まで信州大学医学部第二内科および2，3の他病院に入院または外来を訪れた肝疾患々者 104 名，うち男子76名，女子28名について免疫グロブリンの測定を行った。

疾患別には表1の如く急性肝炎16名，慢性肝炎34名（活動型27名，非活動型7名），肝硬変28名，胆石症6名，ヘパトーム5名およびアルコール性肝疾患15名（アルコール肝炎9名，肝硬変6名）である。

このうち急性肝炎15名，慢性肝炎28名および肝硬変17名についてヒト肝を抗原として補体結合反応を行った。

これら症例の診断は急性肝炎初期のものを除いては，すべて腹腔鏡および肝生検による組織像にもとづいて行った。

表 1　各種肝疾患における免疫グロブリンの平均値　(単位：mg/dℓ)

	総数	男	女	IgG	IgM	IgA
正常者	20	10	10	1,225±154	96± 16	246± 40
急性肝炎	16	11	5	1,324±523	114± 67	266±139
慢性肝炎	34	23	11	1,771±646	157± 80	265± 97
活動型	27	18	9	1,826±686	158± 87	287± 99
非活動型	7	5	2	1,560±463	153± 43	181± 89
肝硬変	28	21	7	2,160±940	185± 92	363±251
アルコール性肝疾患	15	15	0	1,305±539	167±102	691±641
アルコール肝炎	9	9	0	1,163±275	128± 87	536±565
肝硬変	6	6	0	1,518±732	235± 95	924±676
胆石症	6	2	4	1,242±177	130± 66	410±140
肝癌	5	4	1	1,956±579	187± 60	938±518

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のち血清を分離し，ただちに測定を行うか，－20°C の氷室に保存し，できるだけ速やかに測定に供した。

B. 免疫グロブリンの測定法

a) Single radial diffusion 法 (Fahey 法[15])

Hyland 社から市販されている Immunoplate を用いた。

b) Double diffusion (Fukuda らの方法[16])

寒天 (Difco 社製，Special noble agar) を Veronal 緩衝液 (pH 8.6) に溶解し，1.2%の寒天板を作る。

IgG 測定にあたっては10mmの間隔をおいて径2mmの Well を作り，その一方には抗 IgG 血清を，他方には被検血清をいれた。

IgM，IgA の測定の際は6mmの間隔で Well を作り，同様の操作を行った。

判定は48時間後 Well から沈降線までの距離を測定し，その比 (α/β) を計算して行った。この際用いた抗血清は下記の如き方法で得た。なお b) の方法は急性肝炎および薬剤治療群の経過を観察するときにのみ用いた。

C. 抗血清のつくり方

a) 抗 IgG 血清

Cohn[17]らの方法により血清 1mℓ に水 0.58mℓ，飽和硫安液 0.4mℓ，H_2SO_4 0.02mℓ を加え pH 6.0 とする。次いで硫安をセロハン膜を通して徐々に加え34%飽和とし24時間放置，濾過後沈でんを34%飽和硫安液でよく洗う。これによって得られた沈でんを Fahey[8]らの方法により DEAE Cellulose Chromatography により分け IgG 分画を得た。これに等量の Freund's Complete Adjuvant を加え，ウサギの臀筋に 2mℓ ずつ週2回，4週間筋注する。最後の注射より1週間してから静脈より採血し，血清を分離して －20°C の氷室に保存し必要に応じて使用した。

b) 抗 IgA 血清

松橋[19]らの方法に従い母乳を 8,000回/分で20分間遠沈し，脂肪分をとり除いた乳漿を等量の Freund's Complete Adjuvant と混合し，前記方法でウサギに免疫した。最後に得られた血清を臍帯血清で吸収することにより抗 IgA 血清をとり出すことが出来た。

c) 抗 IgM 血清

Behring-Werke 社から出ている抗ヒト IgM 血清 (horse) を用いた。

D. RA テスト

a) 定性反応

テスト試薬には Hyland 社製の RA 試薬を用いた。まず前記方法により採血した被検血清をグリシン食塩水緩衝液 (pH 8.6) で20倍に稀釈する。その1滴をガラス板上でテスト試薬1滴と混合し約1分間攪拌を続けて肉眼的な凝集の有無を観察する。

b) 定量反応

テスト試薬1容をグリシン食塩水緩衝液24容で稀釈する。次に被検血清の一連の稀釈液をつくり，各稀釈血清に等量のグリシン食塩水緩衝液稀釈血清を加え混和したのち 56°C の恒温槽に30分間おき，その後冷蔵庫に1夜放置し凝集の有無を観察する。

E．補体結合反応（Kolmer 変法）

a）稀釈液

食　塩	8.5 g
硫酸マグネシウム	0.1 g
蒸溜水	1,000 mℓ

b）溶血素血清のつくり方

免疫動物としては家兎を用い，下記の如くウシ赤血球を静脈内に注射免疫した。

第1回	免疫注射	（第1日）	10%ウシ赤血球浮游液	5mℓ	静脈内
第2回	〃	（第5日）	〃	〃	〃
第3回	〃	（第9日）	〃	〃	〃
第4回	〃	（第13日）	〃	〃	〃
第5回	〃	（第17日）	〃	〃	〃
一部採血		（第21日）	溶血素単位測定		
全採血		（第23日）			

c）感作赤血球浮游液のつくり方

0.25mℓ 中に3単位の溶血素を含有する稀釈液と，等量の3% ウシ赤血球浮游液を混合して作る。

d）補体のつくり方および補体単位の測定

健常モルモット5匹から心臓穿刺によって採血し，血餅の出来るのをまって血清を分離し，混合して用いた。

補体単位の測定は下表のようにして行った。

試験管番号	30倍稀釈補体液	生理食塩水	感作赤血球浮游液
1	0.08mℓ	0.92mℓ	0.5mℓ
2	0.10	0.90	〃
3	0.12	0.88	〃
4	0.14	0.86	〃
5	0.16	0.84	〃
6	0.18	0.82	〃
7	0.20	0.80	〃
8	0.22	0.78	〃
9	0.24	0.76	〃
10	——	1.00	〃

38°C 温浴中に30分間放置して判定する

この様にして得た補体液の 2 full units を補体結合反応に用いた。

e）抗　原

剖検時に得られた比較的正常な人の肝を約10倍量の生食水中にいれ洗滌後冷却下で homogenize し，その上清を抗原とした。

f）補体結合反応

補体結合反応の術式は下記の如くである。

抗体稀釈	2×	4×…	血清対照	抗原対象
抗体量	0.25mℓ		0.25mℓ	0
抗　原	0.25mℓ		0	0.25mℓ
補　体	0.50mℓ		0.50mℓ	0.50mℓ
4°C　19時間				
感作血球	0.50mℓ		0.50mℓ	0.50mℓ
37°C　30分間				

III 成　績

1．正常人の免疫グロブリン

健康成人20名（男10名，女10名）の免疫グロブリン平均値は表1の如く IgG 1,225±154mg/dℓ，IgM 96±16mg/dℓ，IgA 246±40mg/dℓ であった。

2．肝疾患における免疫グロブリン

a）急性肝炎における免疫グロブリン

急性肝炎における免疫グロブリンの平均値は IgG 1,324±523mg/dℓ，IgM 114±67mg/dℓ，IgA 266±139 mg/dℓ である（表1）。

9例について経過を追って観察すると（図2）IgG は入院後1，2週間は上昇傾向を示すが，それ以後は漸次減少し4週から6週間目にはほとんど正常に戻る。IgM は入院時すでに上昇している例では減少するものが多いが，入院後なお上昇する例もみられた。IgM も6週目には大体正常となる。1例においてその後なお増加傾向がみられたが，これは慢性肝炎に移行した例である。

Lee[8]は急性肝炎初期に IgM が一過性に増量するといっているが，入院時 IgM の高いのはこのことを示しているものと思われる。

IgA については入院後1，2週間して増量するものが多いが6週から2ケ月目には大体正常になる。

図3は急性肝炎から慢性肝炎に移行した例の免疫グロブリンを経過を追って観察したものである。この症例についての概要は下記の如くである。

症例Ⅰ　A. A.　♀　29才

主訴：黄疸，全身倦怠感。

昭和41年12月10日帝王切開術をうけ，その際4,400mℓの保存血を輸血された。その後S状結腸のイレウスをおこし，昭和41年12月14日某病院で手術をうけた。この時再び800mℓの輸血をうけている。

昭和42年1月末食思下振，全身倦怠感などが現われ，2月初旬黄疸を指摘された。

昭和42年2月27日肝生検をうけているが，その時の組織所見は（写真1）び漫性にリンパ球浸潤があり，

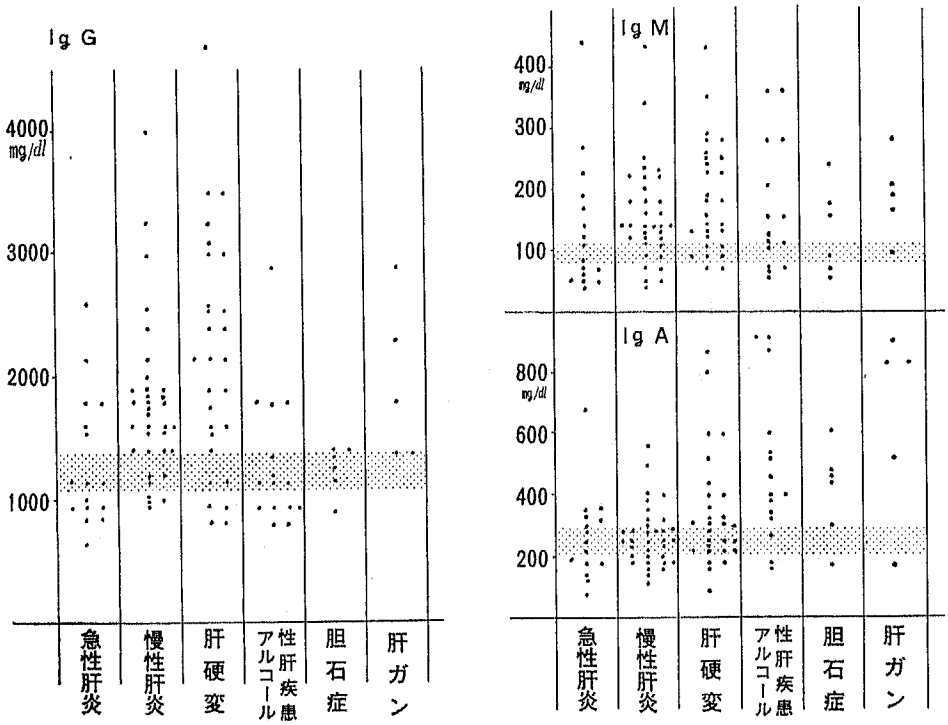

図 1.　肝疾患と免疫グロブリン

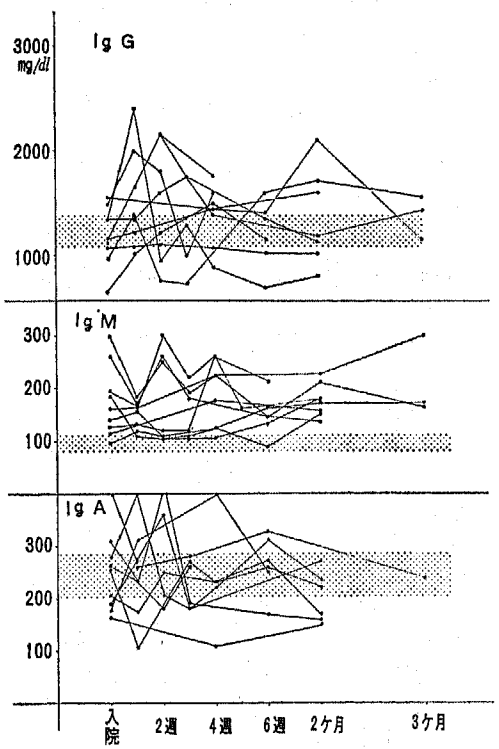

図 2.　急性肝炎における免疫グロブリンの変動

肝細胞の変性が所々にみられ急性肝炎の像であったが，5月24日2回目の肝生検の結果では（写真2）リンパ球の浸潤があり線維化もみられ，慢性化の像を呈していた。

b）慢性肝炎における免疫グロブリン

慢性肝炎34例の免疫グロブリンの平均値は IgG 1,771±646mg/dl，IgM 157±80mg/dl，IgA 265±97 mg/dl であった（表1）。また市田[20]の分類に従って肝組織像より慢性肝炎を活動型と非活動型に分けてみると，活動性慢性肝炎では IgG 1,826±686mg/dl，IgM 158±87mg/dl，IgA 287±99mg/dl，非活動性慢性肝炎では IgG 1,560±463mg/dl，IgM 153±43mg/dl，IgA 181±89mg/dl となり（表1），活動型では IgG，IgA が高いが，IgM では両者の間にほとんど差がない。

c）肝硬変における免疫グロブリン

28例の肝硬変の免疫グロブリンは IgG 2,160±940 mg/dl，IgM 185±92mg/dl，IgA 363±251mg/dl で各分画とも慢性肝炎よりさらに高値を示した（表1）。

d）胆石症，ヘパトームにおける免疫グロブリン

胆石症6例における免疫グロブリン平均値は IgG 1,242±177mg/dl，IgM 130±66mg/dl，IgA 410±140 mg/dl で，IgA がやや高値を呈した（表1）。

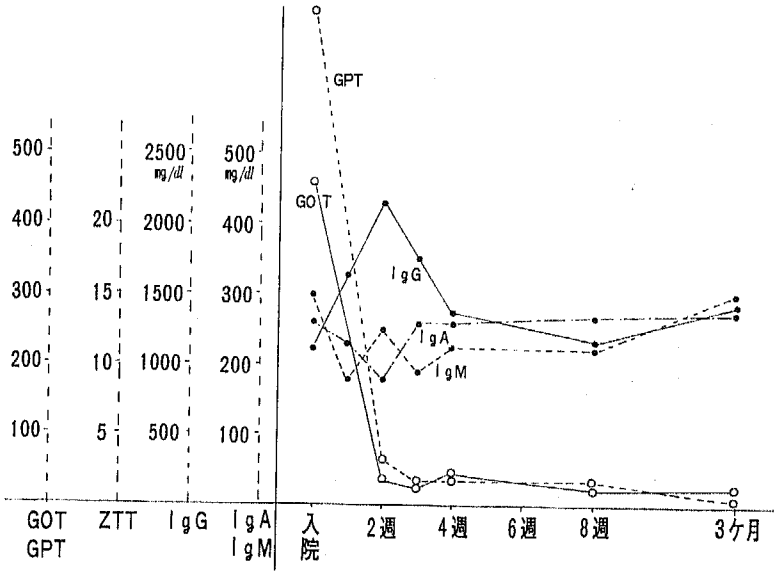

図 3.　急性肝炎より慢性肝炎に移行した症例
症例Ⅰ　青○あ○子　♀　29才

ヘパトーム5例についてみると IgG はやや増量しているが，IgA のふえ方が著明である。IgA のふえている2例は肝癌末期のもの，1例は腹水の貯溜が高度のものであった。この例に限らず，一般に重篤な例に IgA のふえている例が時々みられた。

e）アルコール性肝疾患と免疫グロブリン

1日平均3合以上の酒を10年以上にわたって飲用を続け肝障害をおこしてきたものをアルコール性肝障害とした。15例のアルコール性肝障害者の免疫グロブリンは IgG 1,305±539mg/dl，IgM 167±102mg/dl，IgA 691±641mg/dl である（表1，図1），このうち9例はいわゆるアルコール肝炎であり，6例は肝硬変であったが，アルコール肝炎の免疫グロブリンは IgG，IgM はほとんど正常であるが，IgA のみが増量しているのが特徴的である。さらに進んで肝硬変となったものでは IgA は勿論のこと IgG あるいは IgM の上昇がみられるようになる（図4）。

ここでも3例が IgA の異常高値を呈したが，1例は激症肝炎型であり，他の2例は腹水が貯溜し肝不全の状態であった。

3. 肝機能と免疫グロブリン

肝疾患における肝機能と免疫グロブリンとの関係については図5～10に示す如くである。総蛋白量，トランスアミナーゼ，血清アルブミンなどと免疫グロブリンとの間には相関はみられなかったが，ZTT と IgG，γグロブリンと IgG の間には比較的相関々係がみら

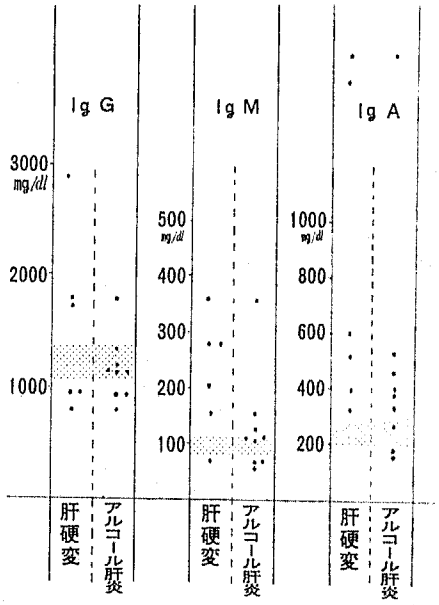

図 4.　アルコール性肝疾患の免疫グロブリン

れた。

4. 肝組織所見と血清免疫グロブリン

急性肝炎5例，慢性肝炎25例および肝硬変14例について肝組織所見と免疫グロブリンの関係をみた。

組織所見としては，次の4項目についてしらべた。

a）肝細胞変性・壊死

b）線維増生

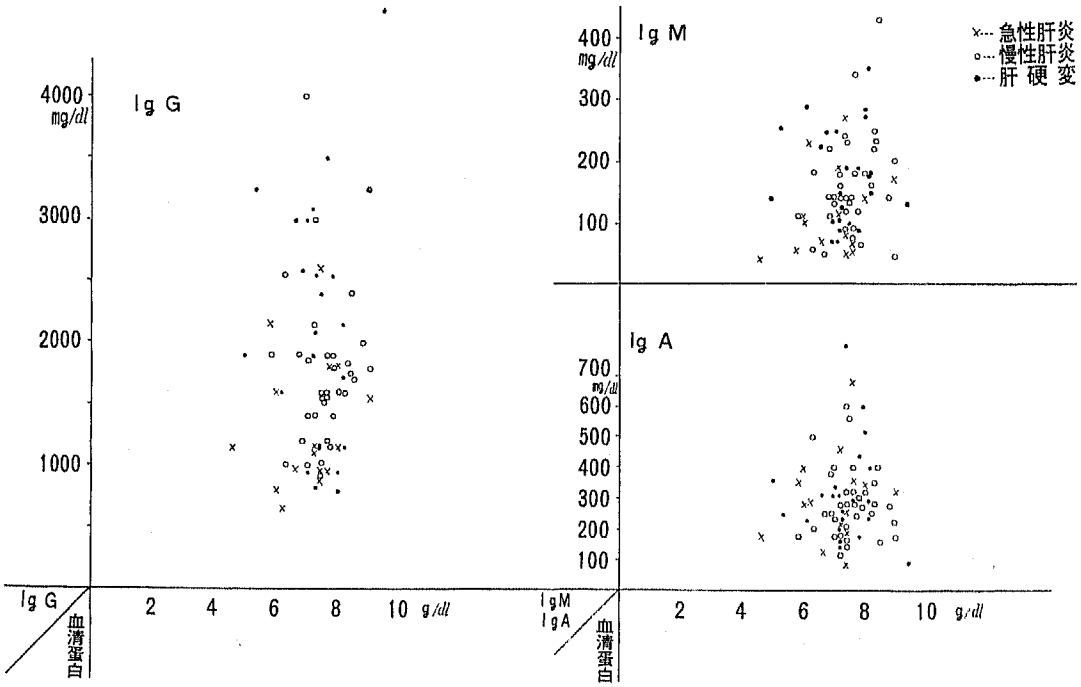

図 5.　肝機能と免疫グロブリン
（I） 血清蛋白と免疫グロブリン

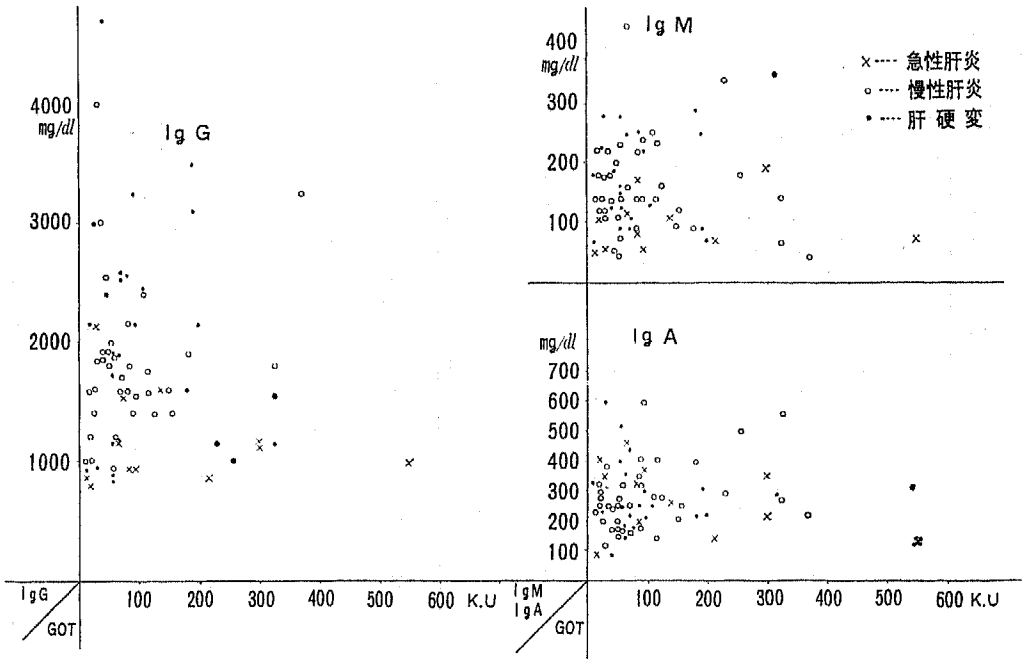

図 6.　肝機能と免疫グロブリン
（II） GOTと免疫グロブリン

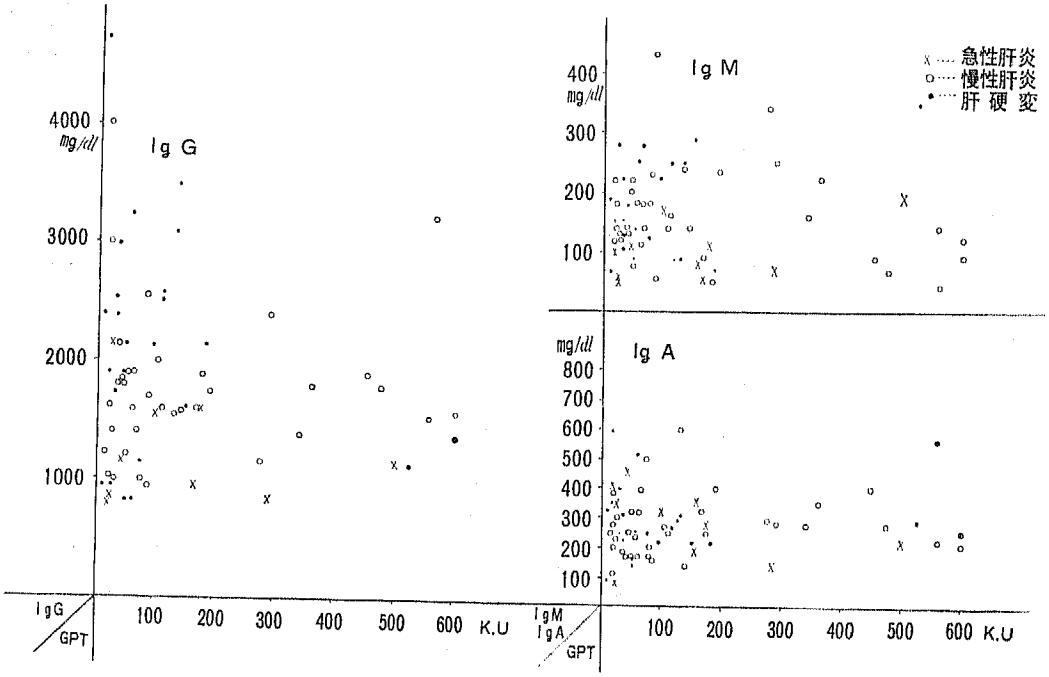

図 7.　　肝機能と免疫グロブリン
（Ⅲ）ＧＰＴと免疫グロブリン

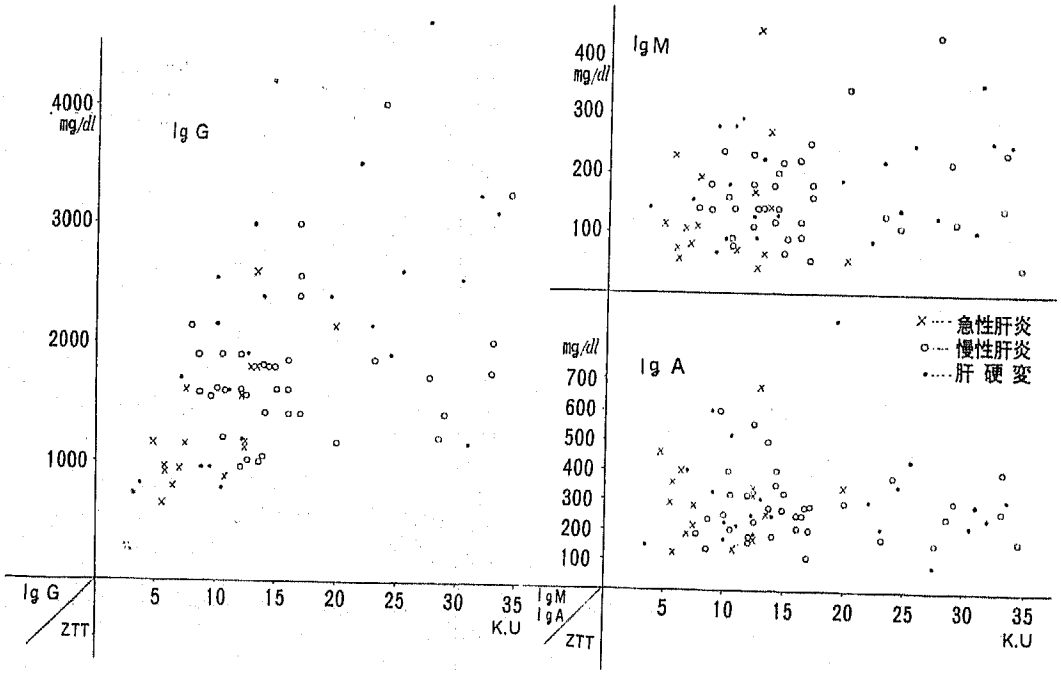

図 8.　　肝機能と免疫グロブリン
（Ⅳ）ＺＴＴと免疫グロブリン

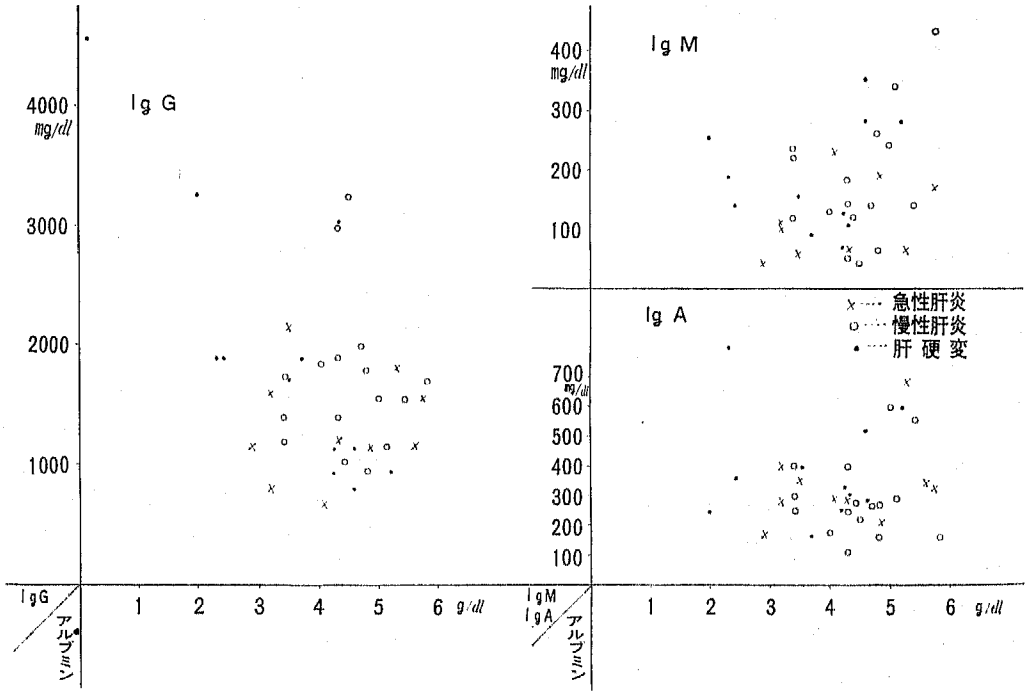

図 9.　　肝機能と免疫グロブリン
(V) アルブミンと免疫グロブリン

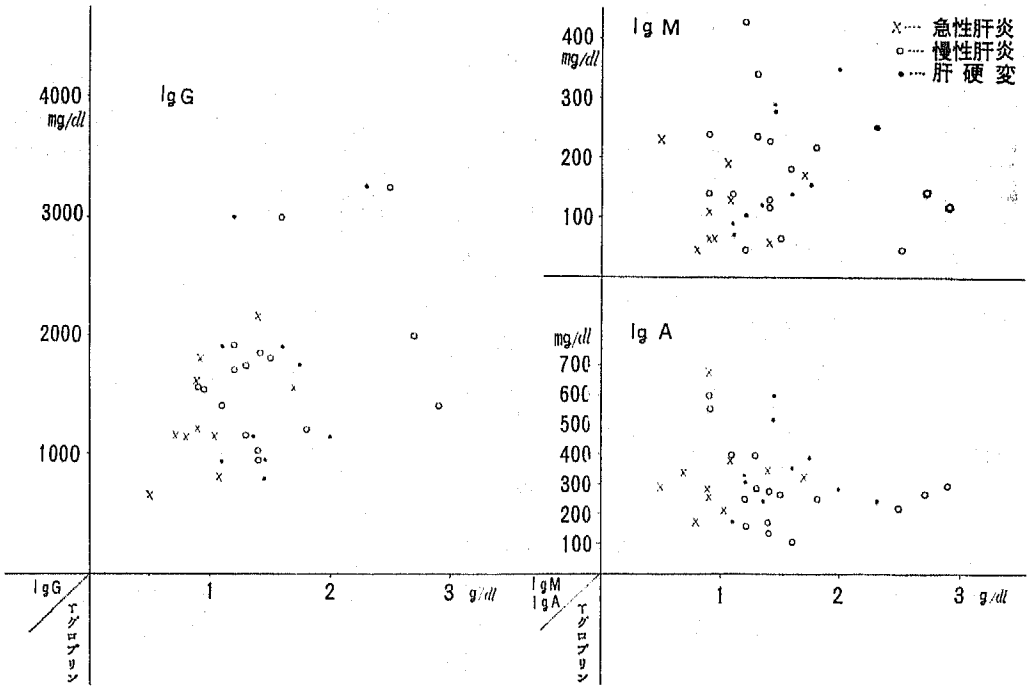

図 10.　　肝機能と免疫グロブリン
(VI) γ-glob. と免疫グロブリン

c）細胞浸潤（実質内および間質内）

d）形質細胞浸潤

a）肝細胞変性・壊死

図11に示すごとく肝細胞の変性・壊死軽度の例にIgG，IgMなど比較的高い例がみられるが相関はない。

b）線維増生

線維の増生度がつよく偽小葉形成をみる肝硬変を(＋＋＋)とし，慢性肝炎例で線維化のかなり進んだものを(＋＋)，比較的軽度のものを(＋)とした。IgGについては線維化の高度のものほど高値をみる症例が多いがIgM，IgAについては線維化との間に一定の相関はみられなかった（図12）。

c）細胞浸潤

実質内および間質内ともに細胞浸潤が軽度ないし中等度のものに免疫グロブリンの比較的多い例がみられた（図13）。

d）形質細胞浸潤

IgG，IgAは形質細胞からつくられるといわれていることから，肝内の形質細胞浸潤と免疫グロブリンとくにIgG，IgAとの関係についてしらべた。

肝硬変では形質細胞浸潤のほとんどみられない例が多いが，免疫グロブリンは高値を呈するものがある。慢性肝炎では形質細胞浸潤のつよい例でIgGがやや高値を呈したがIgM，IgAは浸潤度とは関係がみられなかった（図14）。慢性肝炎，肝硬変の場合には肝以外の脾，骨髄，リンパ節などにも形質細胞の増生をみることがあることから，肝硬変症において肝内に形質細胞浸潤のみられない症例においてもIgGの高値を示しているのは当然と考えられる。

5. 肝疾患におけるリウマチ因子および抗肝抗体と免疫グロブリン

はじめにも述べたごとく肝炎の慢性化の機序として近年肝を場とする自己免疫の関与が問題にされている。臓器におけるこのような病変と流血中抗体とは必ずしも平行関係にあるとは考えられないが，少くとも生体内におけるかかる病変によって生じた変化が末梢の流血中においても何等かの影響をうけることは推定される。また肝疾患々者にリウマチ因子の証明されることは以前より知られており，とくに慢性の肝疾患で出現率が高く，かつその活動性病変と深い関係があるといわれている。著者のしらべたところでは表2の如くリウマチ反応陽生率は急性肝炎21%，慢性肝炎活動型55%，肝硬変68%であった。またリウマチ反応陽性

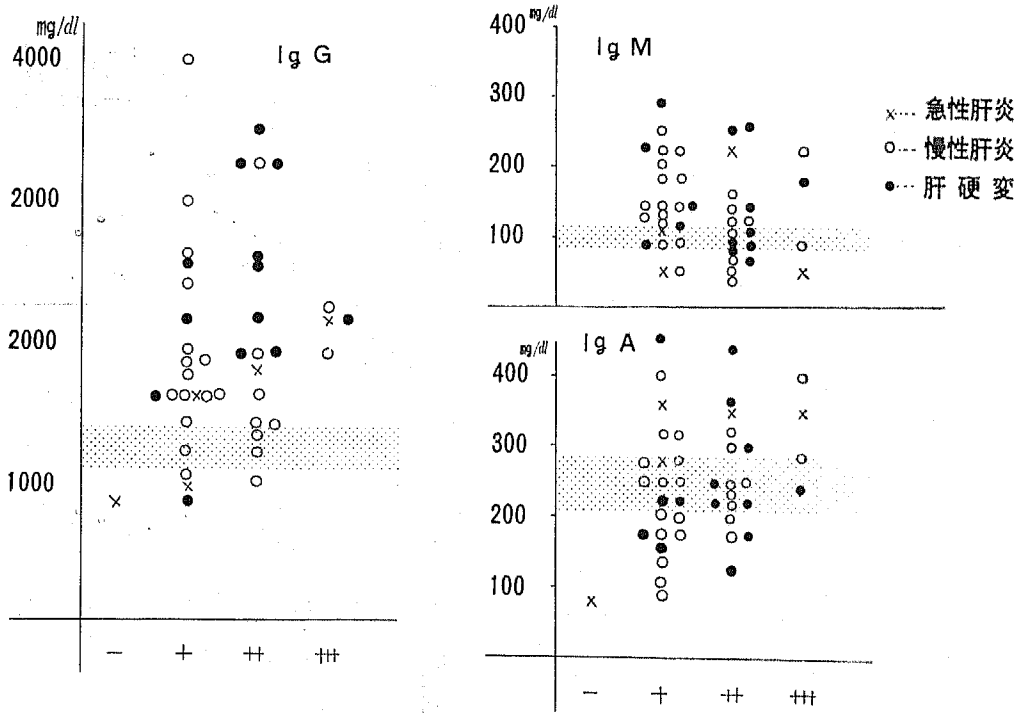

図 11.　肝組織所見と免疫グロブリン
（I）肝細胞変性・壊死

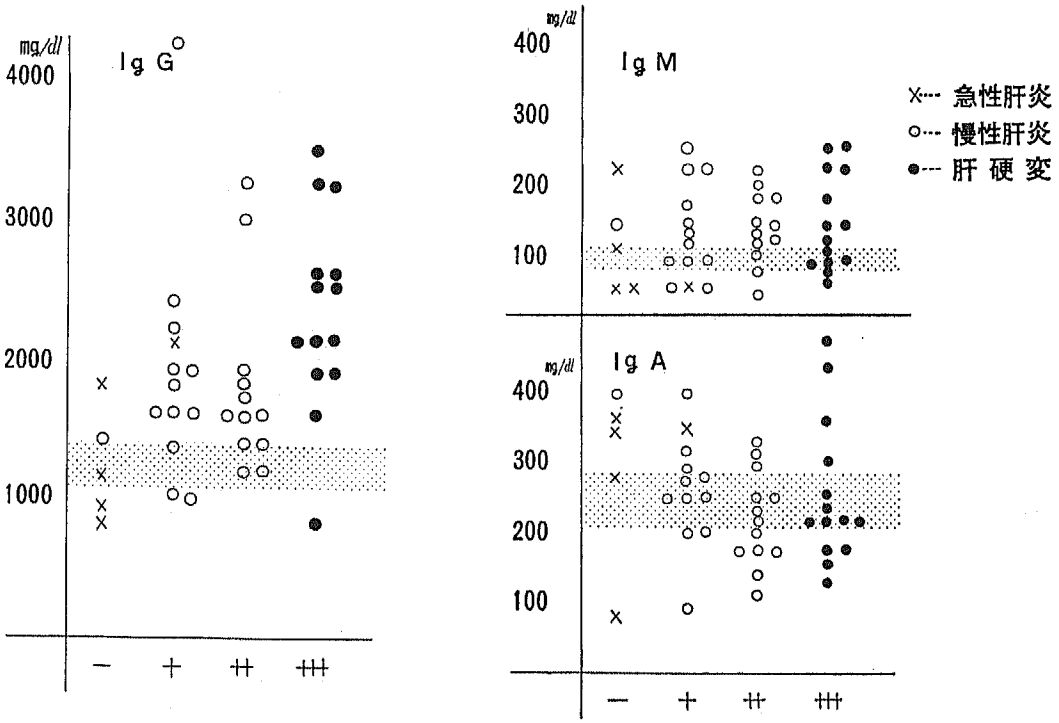

図 12.　肝組織所見と免疫グロブリン
(Ⅱ) 線維増生

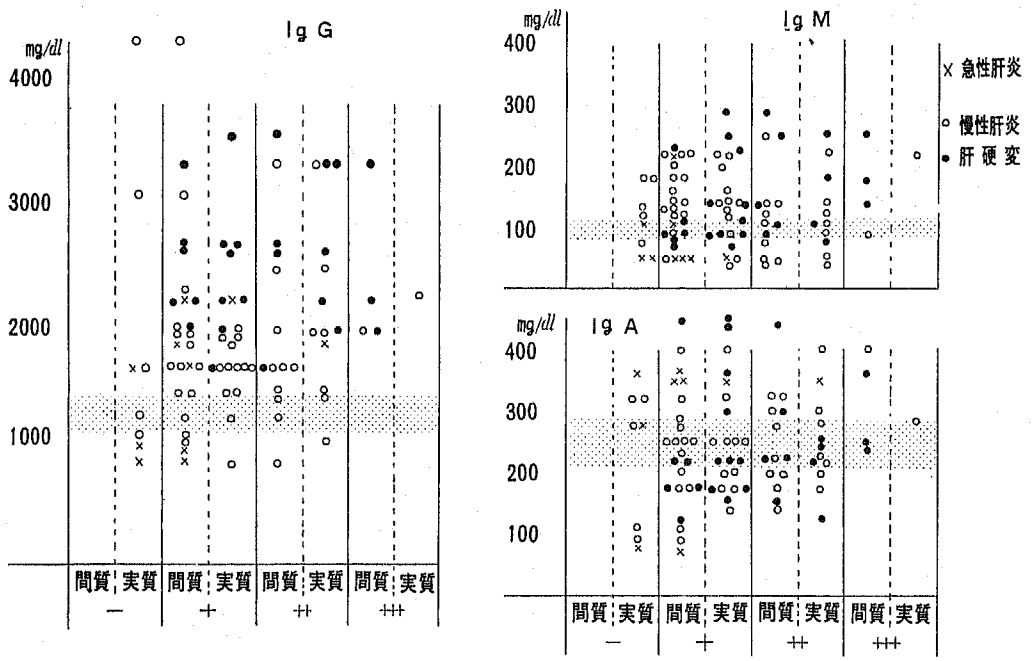

図 13.　肝組織所見と免疫グロブリン
(Ⅲ) 細胞浸潤

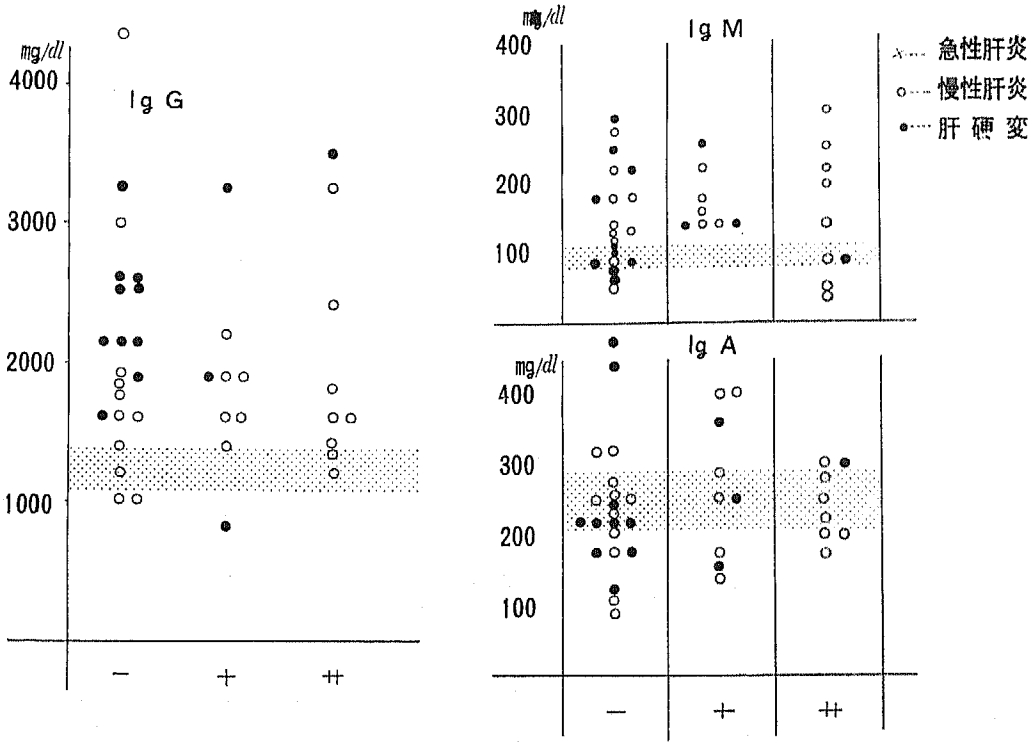

図 14.　肝組織所見と免疫グロブリン
(Ⅳ) 形質細胞浸潤

表 2　各種肝疾患とリウマチ因子

		＋＋	＋	±	－	計
急性肝炎		1	12	7	41	61
中毒性肝炎				1	4	5
慢性肝炎	非活動型				10	10
	活動型	12	15	5	17	49
肝硬変		18	8	4	8	38
胆石症				1	6	7
ヘパトーム				1	3	4
脂肪肝					3	3
閉塞性黄疸					6	6

表 3　補体結合反応陽性率
(Kolmer 変法)

		症例	陽性例	陽性率
急性肝炎	急性期	10	8	80%
	治癒期	5	1	20
慢性肝炎		28	12	43
肝硬変		17	8	47

例29例に Latex-fixation test を行ったのが図15である。肝硬変ではIgG とリウマチ因子の titer とはよく相関するが，急性肝炎，慢性肝炎では相関がみられなかった。IgM，IgA ではリウマチ因子の titer と相関がなかった。またヒト肝を抗原として行った補体結合反応では表3の如くで，急性肝炎のごく初期に非常に高率に陽性となるが，この場合にはその後の経過で陰性となる症例が大部分である。慢性肝炎，肝硬変でもかなり高い陽性率を示し，かつかかる慢性肝疾患症例では持続的に陽性を示す症例が多かった。

リウマチ因子は IgM に属するといわれているが，リウマチ因子陽性例と陰性例との免疫グロブリンを比較しても差はみられなかった（図16)。リウマチ因子陽性例に IgM が必ずしも増加しているとは限らないことは，リウマチ因子は IgM に属しているとしても，その中のごく一部分にすぎないことを示しているものと思われる。

図17は補体結合反応陽性例と陰性例について免疫グロブリンを比較したものである，が両者の間に有意な差はなかった。

次にリウマチ反応と形質細胞浸潤度との関係をみると，形質細胞浸潤の有無にかかわらずリウマチ因子が出現している為，とくに関係がないように思われる（図18)。

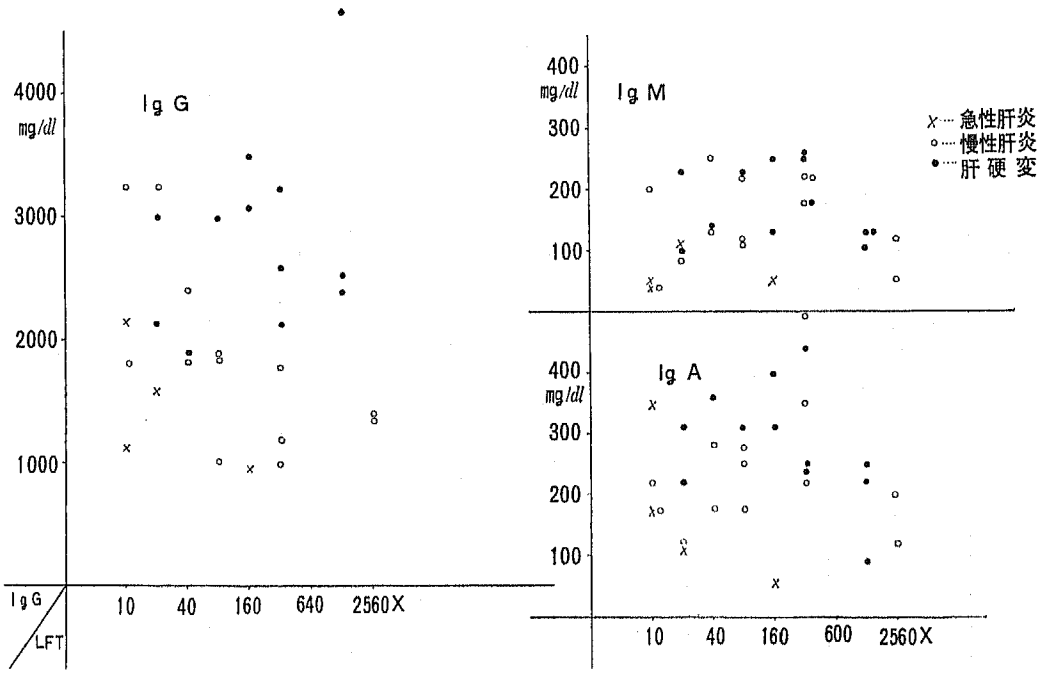

図 15.　　RA 反応陽性者の免疫グロブリンと LFT

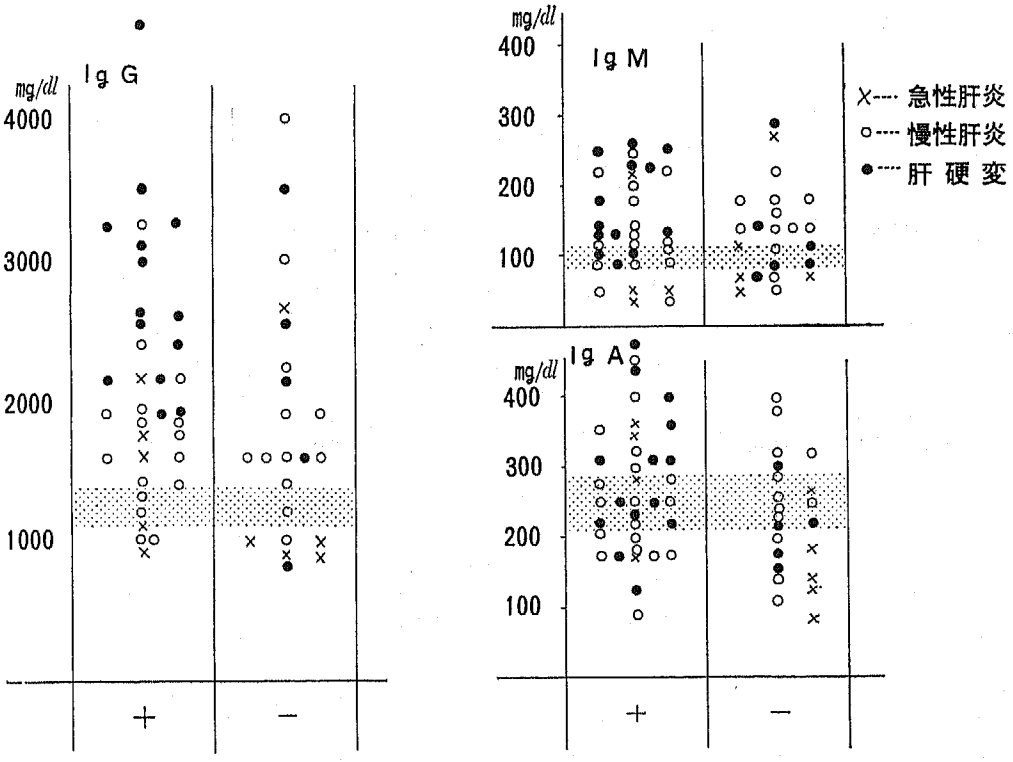

図 16.　　肝疾患における RA と免疫グロブリン

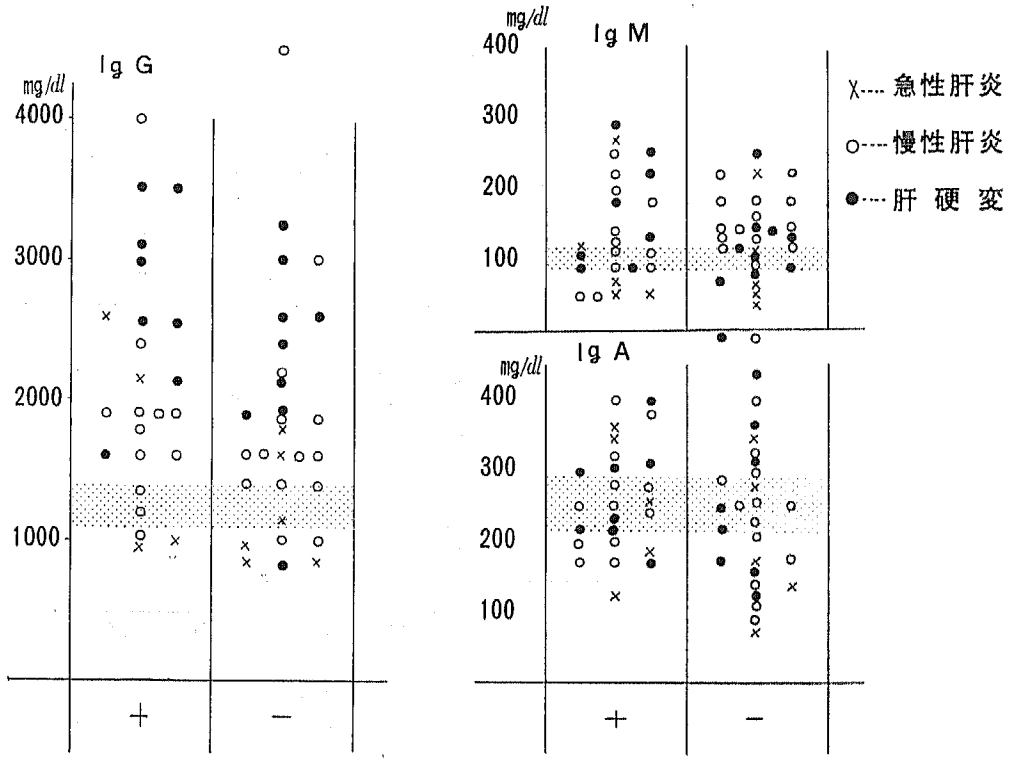

図 17.　　補体結合反応と免疫グロブリン

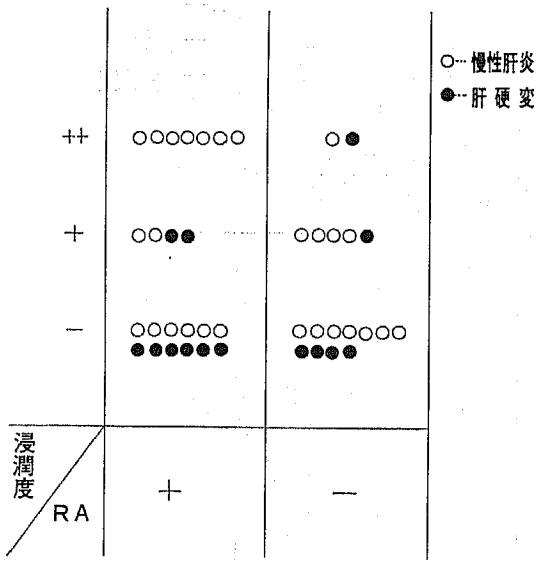

図18.　リウマチ反応と形質細胞浸潤度

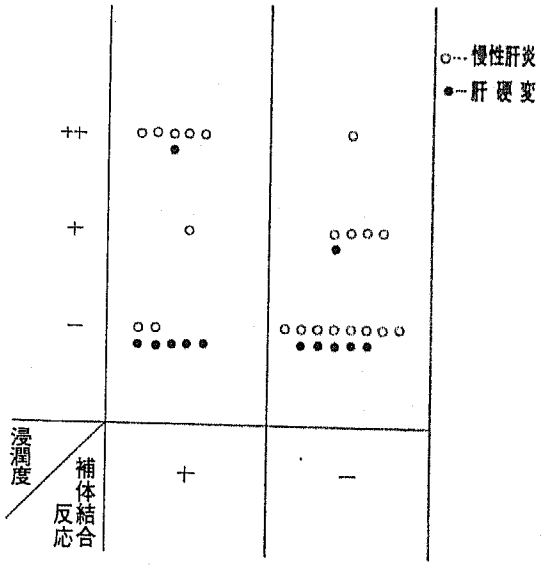

図19.　補体結合反応と形質細胞浸潤度

また補体結合反応と形質細胞浸潤度との関係をみると，慢性肝炎では補体結合反応陽性例に形質細胞浸潤がつよく，逆に補体結合反応陰性例には形質細胞浸潤のみられない例が多かった（図19）。

6. Steroid および 6MP 治療による
免疫グロブリンの変動

肝炎の慢性化の機序として自己免疫説が唱えられるようになってから，慢性肝炎および肝硬変の治療にいわゆる Immuno-suppresive Agent といわれる Steroid および 6MP が用いられるようになった。これら薬剤の作用機序からしても，当然血清免疫グロブリンの変動がみられるものと考えられるので，これら薬剤による治療時の免疫グロブリンを経過をおって測定した。

図20は慢性肝炎および肝硬変に Steroid を使用したものである。Steroid の量は Prednisolone 1日 20～40mgを連続および間けつ投与により用いた。IgG は6例において投与直後から減少をみている。4例では投与1，2週間目はむしろ増量したが，その後は次第に低下の傾向がみられた。IgM，IgA も投与前高値を呈した例は投与直後から減少している。

6MP 使用例は7例で 6MP の量は1日20～60mgである。IgG についてみると1日50～60mgと大量使用例では減少しているが，1日20～30mgの比較的少量投与例ではむしろ免疫グロブリンの増量の傾向がみられた。IgA は次第に減少しているが，IgM はほとんど変化

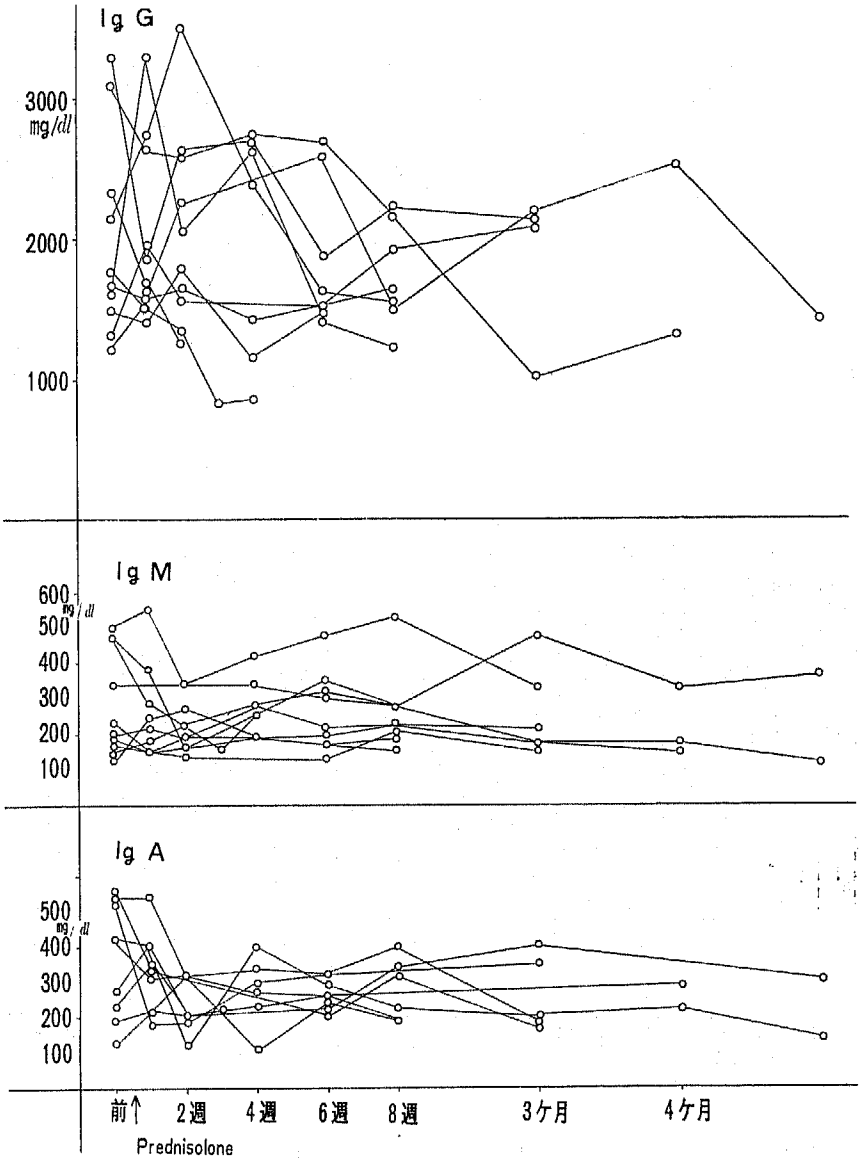

図 20.　Prednisolone と免疫グロブリン

がみられなかった（図21）。

次に Steroid および6MP使用例の免疫グロブリンの変動を経過をおって観察した症例についてのべる。

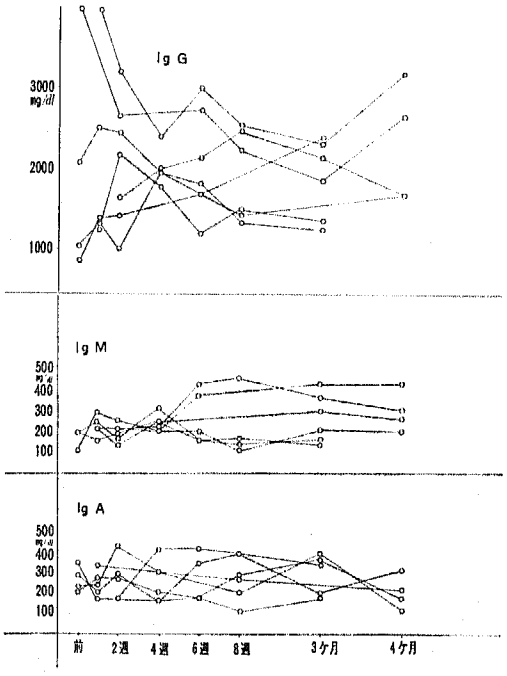

図21.　6MP と免疫グロブリン

a）Steroid 使用例

症例Ⅱ　S. N.　♂　42才　（図22）

主訴：心窩部不快感。

昭和38年6月中旬過労が続いたが，このころから心窩部に鈍痛があった。胃バリウム透視で十二指腸潰瘍を疑われ内科的な治療をうけていたが心窩部不快感は依然として続いていた。食思不振，疲労感などが続くので昭和42年3月11日肝機能検査をうけたところ，GOT 118，GPT 180，ZTT 25.3 と肝機能障害を指摘された。

5月24日肝生検を行ったが，この時の組織所見は（写真3）濾胞形成がみられ，実質内および間質内への細胞浸潤が著明で線維の増生もみられた。同年8月8日信大第二内科に入院したが，入院時の肝機能検査では TP 7.9g/dl，A/G 1.0，黄疸指数 6，GOT 62，GPT 115，ZTT 21.8，TTT 8.8，CCLF（－）であった。入院後 Prednisolone 20mg を連日投与，約2ケ月間の治療で肝機能は正常になった。

昭和43年1月29日第2回目の肝生検を行ったが，組織所見は（写真4）濾胞が消失し，細胞浸潤も軽度であった。

この例においては Steroid 投与後肝機能の改善とともに IgG，IgM，IgA ともに減少し3ケ月後には正常になった。

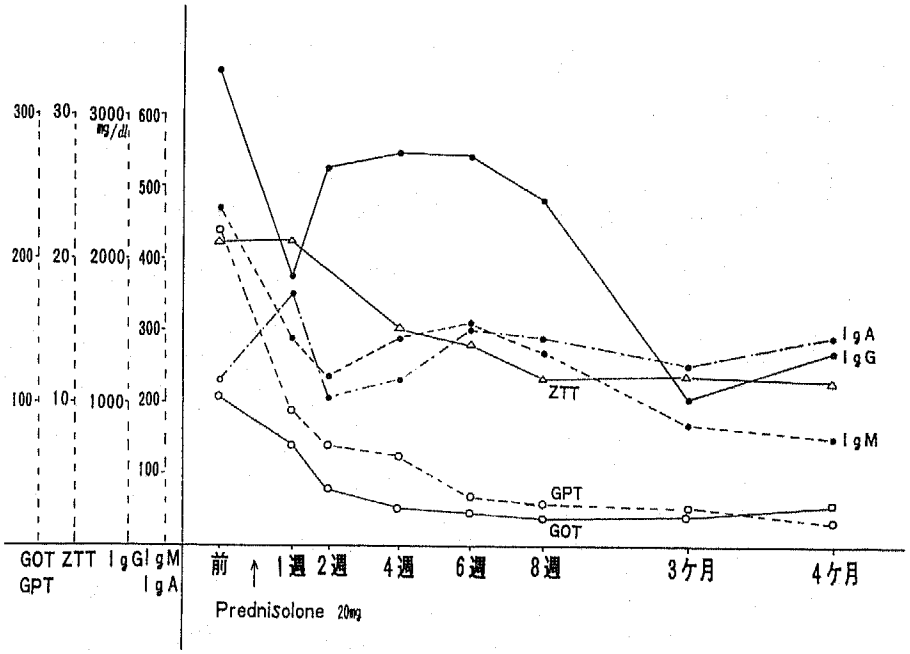

図 22.　ス テ ロ イ ド 使 用 例

症例Ⅱ　中○定○　♂　43才

写真 1.　症例Ⅰの第1回肝生検組織像　(昭和42年2月27日)
び漫性のリンパ球浸潤があり，肝細胞の変性が所々にみられる。
(H.E.染色　100×)

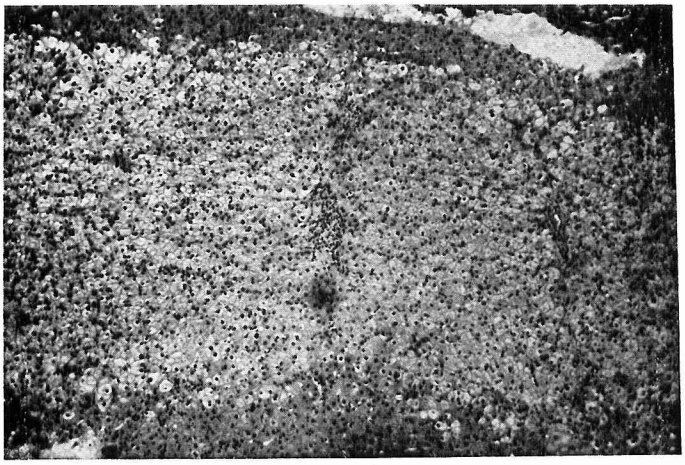

写真 2.　症例Ⅰの第2回肝生検組織像　(昭和42年5月24日)
リンパ球浸潤つよく，線維の増生もみられ，慢性化の像を呈している。
(H.E.染色　100×)

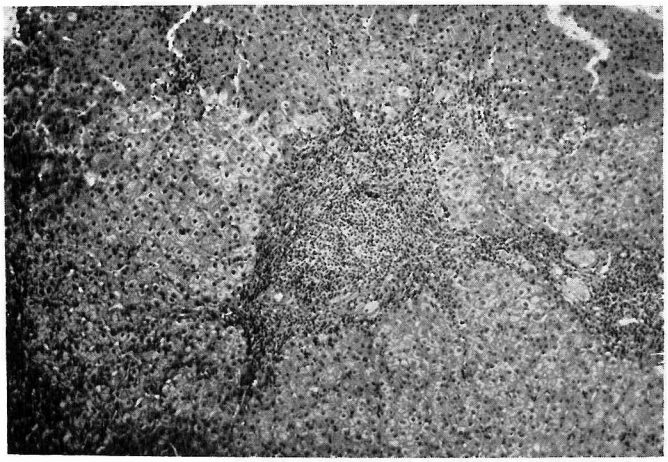

写真 3.　症例Ⅱの第1回肝生検組織像　（昭和42年5月24日）

濾胞形成がみられ，実質内および間質内への細胞浸潤が著明で，線維の増生もみられる。

（H．E．染色　100×）

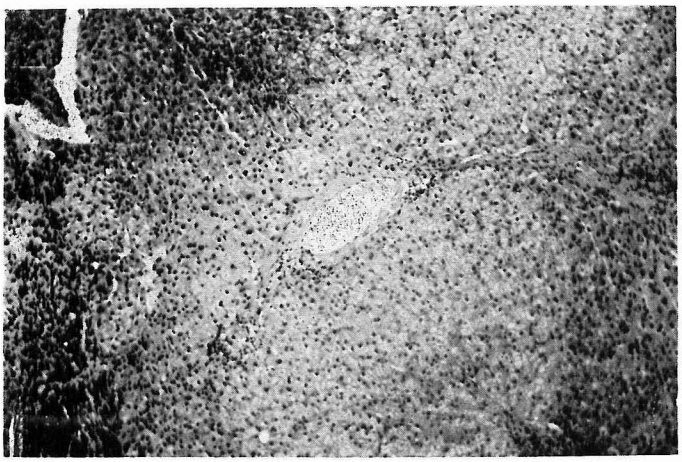

写真 4.　症例Ⅱの第2回肝生検組織像　（昭和43年1月29日）

濾胞はみられず，細胞浸潤も比較的軽度である。

（H．E．染色　100×）

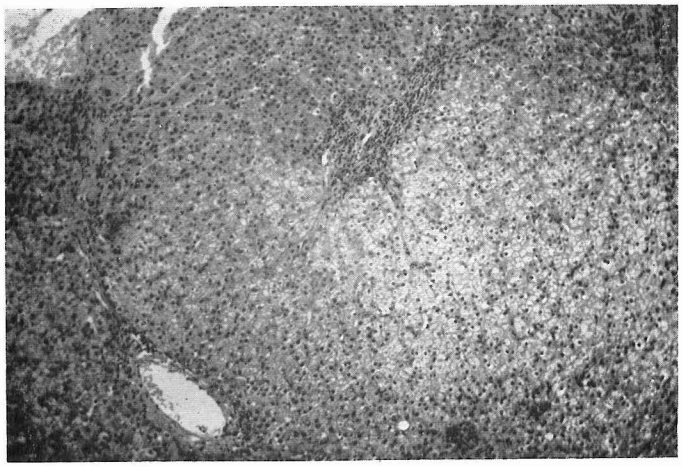

写真 5.　症例Ⅲ の 第 1 回 肝 生 検 組 織 像　(昭和41年10月12日)
グ鞘より実質内にび漫性にリンパ球の浸潤をみるが，線維化の傾向は軽度である。
(H. E. 染色　100×)

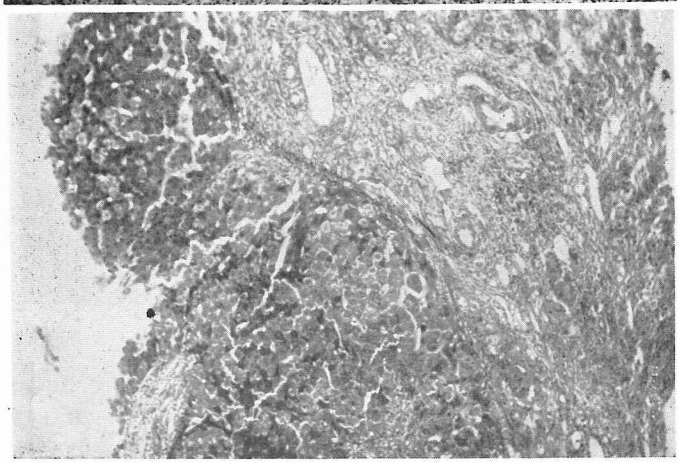

写真 6.　症例Ⅲ の 第 2 回 肝 生 検 組 織 像　(昭和42年2月8日)
リンパ球浸潤を伴う巾広い結合織性間質がみられる。
(上：H. E. 染色　×100　　下：Azan 染色　100×)

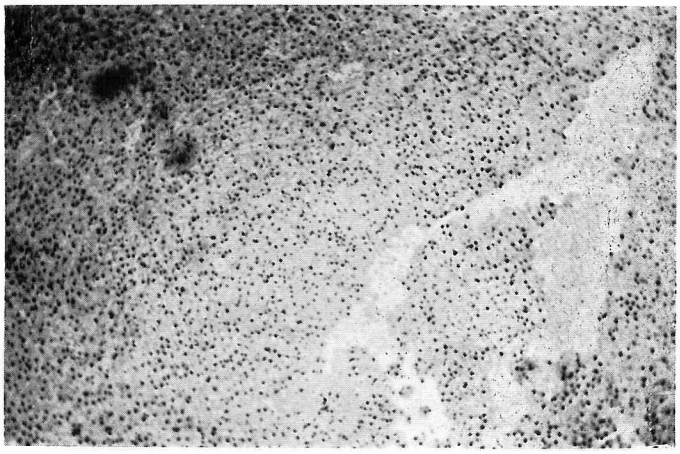

写真 7.　症例Ⅳ の 第 1 回 肝 生 検 組 織 像　（昭和41年10月 8 日）
肝実質内にび漫性にリンパ球浸潤がみられるが，肝細胞の変性，線維の増生等は軽度である。　（H．E．染色　100×）

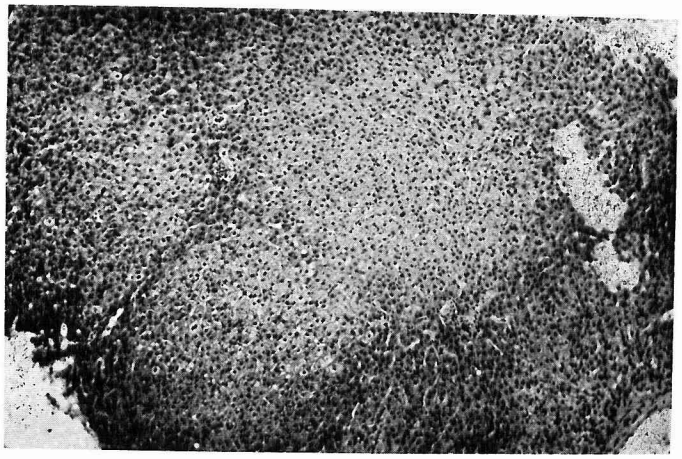

写真 8.　症例Ⅳ の 第 2 回 肝 生 検 組 織 像　（昭和42年 6 月15日）
肝実質内に好酸性小体がみられ，脂肪沈着も若干みられる。間質内への細胞浸潤がなおみられるが前回に比し軽度である。　（H．E．染色　100×）

b）6MP 使用例

i）慢性肝炎より肝硬変に移行した症例

症例Ⅲ　M. N.　♂　40才　(図23)

主訴：全身倦怠感。

昭和38年11月胃潰瘍のため胃切除，この時保存血400mℓの輸血をうけた。昭和39年1月中旬感冒に罹患したが，その際肝障害を指摘されている。

昭和40年2月下旬発熱あり食思不振，全身倦怠感が現われた。この頃トランスアミナーゼの上昇を指摘されている。その後依然としてトランスアミナーゼの高値が続くので Steroid の内服治療をうけたが糖尿が現われたので間もなく中止した。

昭和41年9月9日信大第二内科へ入院した。入院時の肝機能は TP 8.0 g/dℓ，A/G 1.0，GOT 216，GPT 189，ZTT 17.8，TTT 6.0，BSP 8.0 であった。

10月12日第1回の肝生検をうけているが，この時の組織所見（写真5）ではグ鞘より実質内にび漫性にリンパ球の浸潤をみるが線維化の傾向は軽度であった。10月22日より 6MP 30mg の連日投与をうけていたが，昭和42年2月8日第2回目の肝生検時の組織は（写真6）軽度のリンパ球浸潤を伴う巾広い結合織性間質がみられ，壊死後性肝硬変の像を呈していた。

この例では治療後 GOT，GPT は次第に改善されたが ZTT は波打ちながら次第に上昇する傾向がみられた。免疫グロブリンも ZTT と同様に動揺しながら上昇する傾向がみられた。

ii）6MP 40mg 連日投与例

症例Ⅳ　Y. F.　♂　41才　(図24)

主訴：全身倦怠感。

昭和42年12月7日十二指腸潰瘍の手術をうけたが，その際保存血1,000mℓの輸血をうけた。その後経過は順調だったが，昭和41年5月末から全身倦怠感，食思不振等が現われた。黄疸はなかったがトランスアミナーゼの上昇を指摘され血清肝炎として治療をうけ，一時自覚症状も全くなくなり肝機能も正常に復したが，同年9月ころから再びトランスアミナーゼが上昇してきたので，精査治療のために10月5日信大第二内科へ入院した。

入院時眼球結膜に黄疸なく，肝は1.5横指触知した。肝機能は TP 6.6g/dℓ，A/G 1.2，黄疸指数 3，GOT 270，GPT 400，ZTT 10.2，TTT 1.9，Alpase 29.5 であった。

10月8日第1回肝生検施行，組織所見は（写真7）肝小葉内にび漫性にリンパ球浸潤がみられるが，肝細胞の変性線維の増生等は軽度である。

入院後暫くの間一般肝庇護療法を行ったが，肝機能の改善がみられないので，11月30日より 6MP 40mg を連日投与した。その後の経過については図24の通りである。

第2回の肝生検は昭和43年6月15日施行した。この時の組織所見は（写真8）肝実質中に好酸性小体が1，2ケみられ，脂肪沈着も若干みられる。細胞浸潤は前回よりは軽度であるが間質内になお細胞の浸潤を認める。

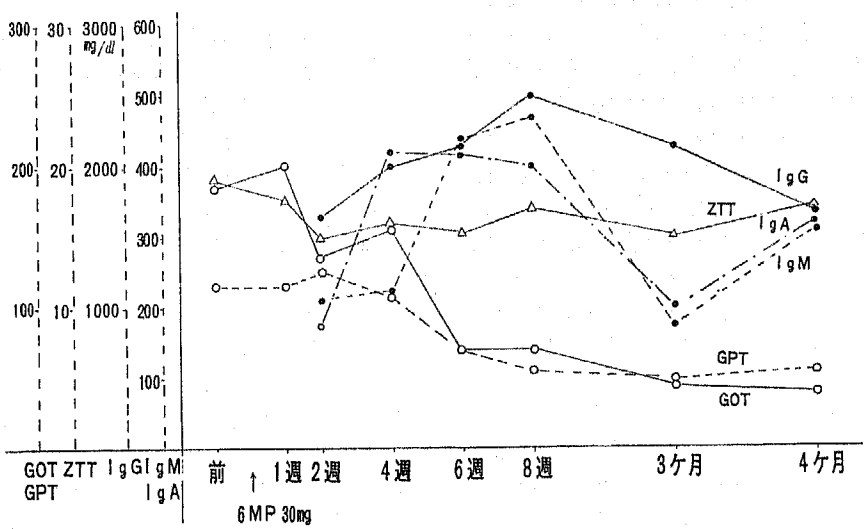

図 23.　6MP 使用例（慢性肝炎より肝硬変に移行した症例）
症例Ⅲ　仲○光○　♂　40才

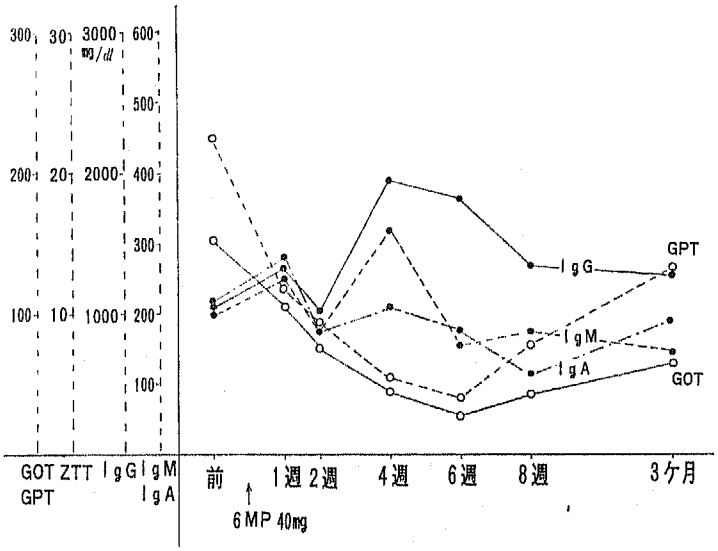

図 24.　6MP 使用例（6MP 40mg 連日投与例）
症例Ⅳ　藤○芳○　♂　41才

Ⅳ 考　按

肝臓が人体における物質代謝の中心をなす臓器であることから，肝疾患に際して血漿蛋白異常がみられることは以前より知られており，血漿蛋白に関する種々な測定法が考案され研究されてきた[21)22)23)]。しかし1937年 Tiselius が電気泳動法を発見したことは血漿蛋白の研究に寄与するところが大きかった。即ち彼はこの方法により血漿蛋白を Albumin α, β, γ の各 Globulin に分け，γ 分画中に抗体活性物質の存在を証明した[24)]。その後電気泳動法は Durrum[25)]による濾紙電気泳動法，Smithies[26)]による澱粉ゲル電気泳動法と次第に進歩した。

一方 Oudin[27)]は寒天ゲル内での抗原抗体沈降反応を創案し，さらに Ouchterlony[28)]はこれを二元的拡散法へと発展させた。1953年 Grabar[29)]が免疫電気泳動法を考案するにおよび血漿蛋白分画の研究は一層精細さを加えるに至った。この方法を用いて Grabar はそれまで超遠心で 7S であったものを γ グロブリン，超遠心で 19S であったものを β_2M グロブリンとした。さらにその後抗体活性を有する β_2A グロブリンを新たに発見した[30)]。

1960年 Heremans[31)]はこれら3種のグロブリン（すなわち γ, β_2M, β_2A グロブリン）はいずれも抗体活性を有することから，一括して Immunoglobulin と総称されるよう提唱した。それからのちもこれら免疫グロブリンの名称については幾多変遷を重ねたが，1964年 W. H. O. の討議会[32)]で，γ, β_2M, β_2A グロブリンはそれぞれ IgG, IgM および IgA と呼ばれることに決定した。その後1965年 Rowe[33)]らによる IgD の発見および石坂[34)]らによる IgE の発見によって，現在までのところ5種類の免疫グロブリンが知られている。

免疫グロブリンの測定方法は種々あるが，現在最もよく用いられるのは免疫学的定量方法である。免疫学的定量方法も用いられる原理により下記の如く分類される。

1) Single diffusion 法
2) Double diffusion 法
　（a） 寒天ゲルまたはセルロースアセテート膜による二重拡散法
　（b） 免疫電気泳動を用いる方法
3) Single radial diffusion 法
4) 比濁法
5) アイソトープを用いる免疫抑制反応による方法
6) Electro-immunodiffusion 法
7) 定量的沈降反応

このうち 2) の Double diffusion 法については福田[16)]らが CRP の測定に用い，安斉[14)]が肝疾患の免疫グロブリン測定に用いた方法であり，また 3) の Single radial diffusion 法は Fahey[15)]らが考案したものである。今回の免疫グロブリン測定にはこの二方法を用いた。

免疫グロブリン定量を臨床的に応用した報告は従来

数多くなされているが，West[6]は1961年試験管内での抗体消費試験と免疫電気泳動を組み合わせて免疫グロブリンを定量する方法を考案し，この方法を用いて幼児および抗体欠乏症候群の患者の免疫グロブリンを測定した[7]。その後 Lee[8]，Tomasi[35]，Gleichmann[9][10]等が肝疾患々者の免疫グロブリンを測定している。また我が国でも織田[11]ら，安斉[14]，鈴木[12][13]らによって肝疾患々者について免疫グロブリンの測定が行われている。

正常健康人の免疫グロブリン値は，測定方法および測定者によって異るが[8][9][36]-[14]，著者が Single radial diffusion 法によって測定した正常値は IgG 1,225±154mg/dl，IgM 96±16mg/dl，IgA 246±26mg/dl であった。

Lee[8]の報告によると，急性肝炎では発病当初まず IgM が上昇し，以後急速に低下するが次いで IgG が徐々に上昇し，かなり長い間続いている，また IgA は極く軽度上昇するに過ぎないという。鈴木[13]らも大体同様の傾向が得られたとしている。著者の成績では IgG は入院後間もなく上昇し，その後は徐々に下降し大体3ヶ月くらいで正常に復する。IgM は入院時すでにかなり高値を呈しているものがあり，その後一旦急速に下がるが以後は波打ちながら矢張り2，3ヶ月以内に正常に戻るものが多かったが，3ヶ月目ころから IgM が上昇する例もみられた，この例は後で慢性化していることが分った。IgA には一定の傾向がみられなかった。

急性肝炎においてまず IgM が増加し，次いで IgG が増加するが，その時相がツベルクリン抗体出現の順序に似ていることから，肝疾患で増量する免疫グロブリンは肝炎 Virus ないしは壊死肝抗原に対する抗体を代表するものではないかと考えられている。

慢性肝炎では IgG 1,771±646mg/dl，IgM 157±80mg/dl，IgA 265±97mg/dl といずれも正常より増加しているがとくに IgG，IgM の増加が著るしい。これは安斉[14]，鈴木[13]らの報告と一致している。慢性肝炎の中でも活動性のものでは IgG 1,826±686mg/dl，IgM 158±87mg/dl，IgA 287±99mg/dl と免疫グロブリンの増加は更に著明である。これに対して非活動性のものでは IgG 1,560±463mg/dl，IgM 153±43mg/dl，IgA 181±89mg/dl と正常値に近くなっている。また慢性肝炎の経過年数と免疫グロブリン量との間には関係がなかった。

肝硬変では IgG，IgM，IgA ともに上昇を示している。安斉[14]は肝硬変においては IgG，IgM が著明に上昇するといっているが，平山[42]は I^{131} 標識免疫グロブリンを肝疾患々者に投与して生成量を計算し，肝硬変症においては各免疫グロブリンの生成量は著明に上昇するが IgA>IgM>IgG の順に増加しているといっている。また鈴木[13]も肝硬変では IgG，IgA が著明に増加すると報告している。いずれにしても肝硬変では多クローン性の免疫グロブリンの増加がみられるが，高γグロブリン血症の原因となるのは主として免疫グロブリンの大部分を占める IgG の増加によるものと思われる。また濾紙電気泳動でβからγにかけてみられる巾広い増加，いわゆる β-γ-bridging[43][44] はβ領域にある IgA の増加によるものとされている。

アルコール性肝障害の場合の免疫グロブリンについてこれまでにみられる報告としては，Lee[8]は IgG，IgA が著明に増量し，IgM は軽度に増しており，病状が重篤になると IgA の量も著増するといい，また Gleichmann[10]もアルコール肝炎で IgA の増量が著るしく，IgG もふえている，そして病状の進行とともに IgG，IgA ともに増加するといっている。

著者の成績ではアルコール肝炎の場合 IgA はふえている例が多いが，IgG，IgM はほとんど正常であった。アルコール性肝障害で肝硬変になっている例では IgA の増加が一層著明であり，さらに IgG，IgM の増加もみられた。また激症肝炎型を呈した1例，肝硬変で肝不全になった2例において IgA が著増していた。

アルコール性肝障害において何故 IgA が増加するかについての説明はいまだ充分になされていない，Lee[8]は抗原の抗体産生細胞への free access によるものといっている。また Tomasi[35]は消化管，胆管の IgA 分泌能を問題としているが，最近 Wilson[45]は肝機能障害による正常の免疫グロブリン調節機構の変化によるものとしているが，これらについては今後検討されるべきものと思われる。

肝機能と免疫グロブリンについてみると総蛋白量，黄疸指数，Alp-ase，Transaminase，TTT および血清アルブミン等は免疫グロブリンと全く相関はないが ZTT，血清γグロブリンは慢性肝炎および肝硬変において IgG とかなり密接な相関々係を示した。織田ら[11]，鈴木ら[13]の報告でも慢性肝炎，肝硬変でγグロブリンと IgG は比較的よく相関し，また ZTT と IgG とはある程度の相関があるとしているが，この点著者の成績と一致している。

慢性肝疾患の診断に用いられる膠質反応には，反応を抑制する抑制因子（アルブミン，αリポ蛋白など）と反応を促す促進因子（γグロブリン）とがあるといわれており[46]，またγグロブリンの中でも IgA はほ

とんどその作用がなくIgG，IgMが反応促進に重要であるとされていたが[46][47]，飯野ら[48]はIgG，IgMがZTTを促進させ，IgAは抑制的に働くことを骨髄腫およびマクログロブリン血症からとり出したIgG，IgM，IgAを用いて実験的に証明した。しかし電気泳動との関係をみるとIgG骨髄腫でも単一クローンのIgGがβ領域に泳動する場合は膠質反応は低値を示し，逆にIgA骨髄腫でもγ領域に泳動する場合は膠質反応は高値を呈することから膠質反応に及ぼす免疫グロブリンの影響は免疫グロブリンの種類によるというよりも電気泳動上の位置によるという。しかし骨髄腫およびマクログロブリン血症のような単一クローンの免疫グロブリン増加の場合とは異り，肝疾患の場合のように多クローンの免疫グロブリンの増加している時には関与する因子が多く，複雑であるがIgG，IgMが膠質反応を促進的に働き，IgAが抑制的に働くという一般原則に従っているものと考えられている[13]。

次に肝組織所見と免疫グロブリンを比較してみると慢性肝炎，肝硬変ともに肝細胞変性壊死の軽度ないし中等度のものに免疫グロブリンの比較的多い例がみられた。また線維化のつよい例でIgGのふえている例が多いがIgM，IgAについては線維化との間に相関がみられなかった。また肝組織中への形質細胞の浸潤度と比較してみると，慢性肝炎では形質細胞浸潤のつよい例にIgGがやや高値を呈した。しかしIgM，IgAは形質細胞浸潤とはとくに関係がみられなかった。肝硬変では形質細胞浸潤の弱いものにもIgGの高い例がみられた。以上のことから，慢性肝炎における高IgGは肝組織中への細胞浸潤とくに形質細胞浸潤と何らかの関係があるのではないか，また肝硬変においては肝内の細胞によるよりも肝外性の免疫グロブリン産生の亢進により高γグロブリン血症を生ずるものと思われる。

一般に正常者では免疫グロブリンはほとんど肝外のリンパ球，形質細胞でつくられると考えられている。しかし疾肝患においては肝における蛋白生成障害のため体内におけるアミノ酸プールの分布異常がおこり，肝外における免疫グロブリンの生成が亢進するといわれている[3]。一方，病的肝においては間質中に免疫グロブリンを含む単核細胞が出現することおよび肝切片における観察で標識アミノ酸のγグロブリンへの取り込みが増加していることから，平山[4]は肝疾患における高γグロブリン血症は肝および肝外における免疫グロブリン生成亢進によるものと考えられるとしている。

また螢光抗体法を用いて肝組織中の免疫グロブリンの局在を確かめた報告はいくつかあるが，Popper[2]は活動性慢性肝炎，進行性肝硬変で肝組織内形質細胞，一部Kupffer細胞などにIgGの沈着を認めている。また別の報告でPopper[49]はPiecemeal necrosisの局所にIgG，PBCの肝にIgG，IgMの沈着を認めている。また森ら[50]は肝硬変のKupffer細胞にIgA，IgG，リンパ球様細胞にIgMの局在をみている。安斉[14]は肝疾患々者の生検肝切片を抗IgAを用いて螢光抗体法でしらべてみると，肝実質細胞には特異螢光は明らかでなく，間質浸潤細胞および一部星細胞に螢光摂取がみられ，とくに線維化の先端あるいは実質細胞に接する部分に著明にみられたといっている。

この様な肝組織中の免疫グロブリンが血中よりとり込まれたものか或いは細胞により産生されたものかという点に関してはなお問題はあるが，Popper[2]は肝疾患以外の高γグロブリン血症では陰性であること，他の血清蛋白成分の沈着をみないことおよび肝内形質細胞は電顕的に活動を示すことなどから免疫グロブリンは肝内で産生されたものであるといっている。一方平山[42]は少くとも肝硬変における血清γグロブリンの増加は門脈大循環短絡に伴う肝外免疫グロブリンの生成亢進を重視すべきものと考えるといい，慢性肝炎および肝硬変における免疫グロブリン生成部位の相異を示唆している。著者の行った肝組織所見と免疫グロブリンの比較において，慢性肝炎では形質細胞浸潤度とIgG量と相関があることおよび肝硬変では形質細胞浸潤がほとんどない例でも免疫グロブリンが高値を呈していることも矢張り同様の意味をもつものと思われる。

1959年Dresner[51]らはリウマチ患者血清中にみられるリウマチ因子が肝疾患々者でも高率にみられることを初めて報告した。著者の成績では急性肝炎21%，慢性肝炎活動型55%，肝硬変68%と疾患が慢性化するほど高率にみられるようになり，且つ反応度もつよくなっている。従来リウマチ因子はIgMに属するといわれていたが[52]，最近IgGに属するものも，IgAに属するものもあると報告されている[53]。しかし肝疾患々者について免疫グロブリンとRAテストとの関係をみてもとくに相関はない。鈴木ら[13]はBentonite凝集反応を用いて肝硬変患者においてIgMの量と凝集価との間に相関を認めているが，著者の成績でも肝硬変においてLFTとIgG，IgMである程度の相関を示した。

急性肝炎ではIgMが高値を呈するにもかかわらずリウマチ因子の陰性例も多くみられるが，この点も鈴木ら[13]が既に指摘しているところである。Lee[8]もの

べているように急性肝炎では初期に IgM の一過性の増加がみられるが，また遷延感作時にも IgM の増加がある。遷延感作時増加した IgM はリウマチ因子と同様の態度をとるといわれている[54]。急性肝炎では IgM が高値であっても RA テストの陽性率が低く弱いこと，逆に慢性肝炎，肝硬変では RA テスト陽性率が高くつよいという事実は慢性肝炎および肝硬変において遷延感作と同様な現象が働いているものと考えられている[13]。

なぜ肝疾患においてリウマチ因子が出現するかという点について鈴木ら[13]は慢性肝疾患々者に破傷風トキソイドを注射し，その前後での抗毒素価および免疫グロブリンを測定し，これら慢性肝疾患々者では各種抗原刺激に対する反応性が増大していることから，抗体産生反応が過剰におこるために，その集積が免疫グロブリンの増大となってあらわれ，また Anti-antibody といわれるリウマチ因子が高頻度にみられるのも，そのような多元的な遷延感作によるのではないかとしている。

一方 Bonomo ら[55]は熱変性 F II に吸着した胆汁性肝硬変患者の血清リウマチ因子を尿素法で分離したあと超遠心法で IgM と同定しているが，これは平山ら[56]がゲル濾過法，メルカプトエタノール処理によって同定したリウマチ因子の性状と一致している。また平山ら[57][58]はタンニン酸処理羊赤血球凝集反応を用いた実験において抗肝抗体が IgM であることを証明し，肝疾患時に出現するリウマチ因子は抗肝抗体である可能性があるといっている。

近年，肝炎の慢性化あるいは肝硬変の成立に自己免疫機序の関与が問題とされ種々の自己抗体の検出がなされている[59)-65]。とくに補体結合抗体に関しては，これまでにも幾つかの報告がある。Mackay[66]は活動性慢性肝炎で21%，ルポイド肝炎で40%，胆汁性肝硬変で12%に補体結合反応が陽性であったといい，Hackett ら[67]は種々の肝疾患で22%の陽性率であると報告している。また上田ら[68]は肝疾患全体では23%，そのうち肝硬変では 34.8%，慢性肝炎 14.3%，急性肝炎13%，胆道疾患 11.8%に陽性であったといっている。著者の成績では急性肝炎急性期（黄疸発現1週間以内）では80%，治癒期のものでは20%，慢性肝炎43%，肝硬変47%に補体結合反応陽性を認めた。急性肝炎急性期のものに高率に出現することが注目されたが，急性肝炎ではいずれも抗体価は低かった。急性肝障害にみられる抗肝抗体に関して，Weir[69]は CCl_4 を投与した実験で抗肝抗体の出現は4，5日後がピークで1～2週間後には消失すると報告している。また奥田[70]はウサギを用いた実験で CCl_4 による肝障害後抗肝抗体は5～7日に出現し1～2週間後に高率に陽性を示すといっている。

Deicher[71]，Wiedermann[64] らによると抗肝抗体は IgG または IgM に属するという，また平山ら[56]は主として IgM にあるといっている。一方 Paronetto ら[72]の螢光抗体法による成績ではすべての免疫グロブリン分画中にあるものとしている。抗肝抗体と血中免疫グロブリンの関係については，これまでにほとんど報告がないが，上田ら[73]は濾紙電気泳動のγグロブリンと補体結合性抗肝抗体との間に相関を認めておらず，また平山ら[56]は抗肝抗体陽性者に特異的に IgM が増加していると報告している。今回著者が補体結合反応を行った例の免疫グロブリンを測定した結果では，個々の例でみれば補体結合陽性例に IgG，IgM の多い例もみられるが，補体結合反応と免疫グロブリンとの間にとくに関係はみられなかった。しかし補体結合反応を行った症例の肝組織像をみると，慢性肝炎において補体結合反応陽性例に形質細胞浸潤度のつよいものが多く，補体結合反応陰性例に形質細胞浸潤度のよわいものが多いのが注目された。

Witebsky[73]は自己免疫疾患であることの条件として，流血中または細胞に抗体が検出され，これに特異的な抗原の存在を確認し，実験的に動物に同様の抗体を作製でき，しかも実験動物における変化とヒトのそれが同様な病的変化を示すことであるといっている。

肝疾患に出現する肝自己抗体としての補体結合抗体は活動性慢性肝炎，壊死後性肝硬変，原発性胆汁性肝硬変などに高頻度にみられるが，肝疾患以外では SLE，Sjögren 症候群などにもしばしば出現する[59)67)73]。またこのような補体結合抗体は腎の生食抽出液を抗原としても陽性に現われるので，臓器特異性にとぼしいといわれている[59)67]。

また Gadjusek[59]は補体結合抗体は titer は低いが正常者にもみられるといい，Duran-Reynols[74]はウサギ，ニワトリを細菌などで感作することにより，抗ヒト臓器抗体の抗体価上昇をみている。Tomasi[75] も同様に E. coli でウサギを免疫し rheumatoid-like factor の出現をみ，同時に human-tissue homogenate との補体結合反応で抗体価の上昇をみている。このことから Tomasi は Kidd ら[76]のいう natural antibody の存在を支持し，肝疾患における補体結合抗体は大部分が肝に特異性がなく，etiological agent というよりも，異常な免疫反応の marker である可能性がつよいといっている。

また免疫学的方法によって動物に慢性肝炎，肝硬変をつくる実験は，これまでにも多く試みられているが[77)-80)]，いずれもヒトにみられる慢性肝炎，肝硬変と全く同様の組織像を得ることは困難のようである。

このようにしてみると，多くの肝疾患においては Witebsky のいう如き意味での自己免疫性にとぼしいと思われるが，Mackay ら[66)]は活動性慢性肝炎およびそれから進んだ肝硬変は，いわゆる forbidden clone に属するリンパ系細胞による肝組織の自己破壊過程の結果であり，これらの細胞は肝臓に集まり，そこにある肝組織構成因子とその場で反応するものである。高γグロブリン血症，血中の抗組織抗体，リンパ球と形質細胞からなる肝組織への細胞浸潤などは，すべてその活動の表現にほかならないといい自己免疫説を強調している。

いずれにしても肝炎の慢性化に自己免疫的機序が関与しているかどうかは今後なお検討されなければならない問題であるが，今回著者の行った免疫グロブリンに関する検討の成績からは，血中免疫グロブリンすなわち流血抗体の増加は肝自己抗体に基因するものではなく，異常免疫反応の結果に過ぎず，これから病因を論ずることは不可能と思われる。

次に肝疾患治療薬と免疫グロブリンの問題であるが，肝疾患治療薬としてはすでに1950年ころから副腎皮質ホルモンが Webster[81)]，Hanger[82)] らによって使用されていたが，大量かつ長期間用いられるようになったのは，1955年合成副腎皮質ホルモン －Prednisolone－ が開発されて以後のことである。一方 6MP が肝疾患に使われるようになったのは1963年 Mackay ら[83)]が lupoid hepatitis にまた1964年 Page ら[84)] が plasma cell hepatitis に使用し，すぐれた効果のあることを報告したことに始まる。

この両者はいずれも Immuno-suppresive Agent であり，主として肝疾患の慢性化に関与していると思われる自己免疫反応を防止する目的で使用されているものであるが，一方 Page ら[84)]のいうように chronic viral infection の抑制，すなわち virocidal 的な意味で 6MP を用いることもある。

現在これら薬剤の使用法は初期にみられたような特殊の型の慢性肝炎ばかりでなく，ふつうにみられる慢性肝炎あるいは肝硬変にも用いられるようになった。本邦でも小坂ら[85)]，山川ら[86)]，和田ら[87)]，青山ら[88)]，小田ら[89)-91)]，によって臨床的な検討がなされてきている。

小田ら[89)]は肝疾患々者にステロイドおよび 6MP を使用して肝機能，肝組織所見におよぼす影響についてみているが，それによると肝機能の面では両者ともに血清トランスアミナーゼの改善に効果がみられたが，膠質反応の改善率ではステロイドの方が 6MP より優れている。また肝組織所見についてはグ鞘および実質内の細胞浸潤に対しては両者ともかなり改善がみられるが，線維化の進展に対する抑制効果に関しては 6MP はステロイドにくらべて劣っていると報告している。

著者は今回肝疾患々者にステロイドおよび 6MP の投与を行い，患者の血中免疫グロブリンの変動を経過を追って測定した。ステロイドでは投与後間もなく免疫グロブリンはいずれも減少傾向を示すがとくに IgG の減少は著明である。症例Ⅱのように組織学的に細胞浸潤のつよい例ではとくに効果が著るしい。6MP については20～30mgの少量投与では免疫グロブリンは減少せず，むしろ増量する例もあるが50～60mgの比較的大量投与した例では IgG の減少がみられたが IgM, IgA はほとんど変化がなかった。

免疫グロブリンの減少は，これら薬剤投与直後からみられるようである。投与1週間後に測定した時にはすでにかなり減少を示すものもある。これら薬剤が免疫グロブリンの生成抑制に作用するのかあるいは異化の亢進に働くのかについては現在なお不明の点もあるが，正常人における IgG の半減期は約14日であり異化率が8％である[92)]ことから，山野[93)]は初期にみられる IgG の減少傾向はステロイドによる異化率の亢進が大きな要因であり，その後の時期に産生の低下がおこるのであろうと考えている。

Wollheim[94)]は高γグロブリン血症を有する2例の肝疾患々者にステロイドを用い，IgG の減少と IgM の増量をみている。また Wollheim[95)] は肝疾患以外の患者に ACTH, Prednisolone などを用いて，同様に IgG の減少と IgM の増量を認めている。この IgM の増量に関しては，IgG 減少を伴わないで IgM の増量だけがみられる例のあることより，従来考えられている IgG 減少による negative feed back 説では説明出来ないとしている。また IgM 産生細胞はリンパ系細胞と考えられており，リンパ系細胞がステロイドに感受性がつよいといわれていることからすると，ステロイド投与によって IgM が増量することを，IgM 産生細胞のステロイド感受性の面より説明することは困難である。

また 6MP 少量投与例では免疫グロブリンがむしろ増量する例がみられるが，これについては Chanmougan[96)]らはウサギを用いた実験において，予め少量の 6MP を投与した後に感作を行うと却って抗体の産生

能が亢進するといっているが，同様の機序がこの場合にも働いているものと考えられる。

いずれにしてもステロイド，6MPともに使用方法さえ誤らなければ，肝疾患にみられるDysproteinemia改善に役立つことは確かである。また肝機能および肝組織所見よりみても充分効果が認められ，慢性の肝疾患治療には有用な薬剤である。ただこれら薬剤は副作用もつよいから，使用にあたっては症例を選択して，適応を誤らないようにしなければならない。

V 結　語

肝疾患にみられるDysproteinemiaの原因を究明するとともに，肝疾患の慢性化に関与していると考えられている自己免疫機序を検討するために肝疾患々者の免疫グロブリンおよび抗肝抗体の測定を行い，次の結果を得た。

1) 急性肝炎ではIgGは入院後1～2週間は上昇するが，以後次第に減少し4～6週間目には正常に戻る。IgMは初期一過性に上昇するが6週目以後は正常になる。

入院3ヶ月目ころから免疫グロブリンの上昇がみられた1例は慢性肝炎に移行した。

2) 慢性肝炎ではIgG，IgMの増加が著るしい，とくに活動性のものではIgGの増加が著明である。

3) 肝硬変ではすべての免疫グロブリンが増加する。

4) アルコール性肝疾患のうちアルコール肝炎ではIgAが増加する。肝硬変ではIgAとともにIgG，IgMもふえる。重症例ではIgAの増加がとくに著明である。

5) ZTT，γグロブリンとIgGとは相関する。

6) 肝細胞変性，壊死の軽度ないしは中等度のものに免疫グロブリンが比較的多い。

慢性肝炎では形質細胞浸潤度のつよい例にIgGの増加がみられた。肝硬変では細胞浸潤と関係なく免疫グロブリンの増加がみられた。

7) 肝炎が慢性化するにつれてリウマチ因子陽性率が高くなり，反応度もつよくなる。しかしリウマチ因子と免疫グロブリンとの関係は明らかでない。

リウマチ因子と抗肝抗体とは関係ないように思われる。また慢性肝炎で補体結合反応陽性例に形質細胞浸潤のつよいものが多い。

8) 慢性肝炎，肝硬変にステロイドを投与すると免疫グロブリンの減少がみられる，とくにIgGの減少が著明である。

6MPは大量投与するとIgGの減少がみられるが少量投与では免疫グロブリンの増加する例もある。

本論文の要旨は，第3回，第4回日本肝臓学会および第17回日本医学会総会シンポジウムにおいて発表した。

稿を終るにあたり御指導ならびに御校閲を賜わった小田正幸教授に深甚なる謝意を表するとともに，本研究に終始御助言，御教示いただきました古田精市講師，本間達二博士に深謝し，御協力いただいた信大第二内科肝胆研究班の諸氏に感謝の意を表します。

文　献

1) Joske, R A., et al.: Lancet, 2: 477, 1955
2) Popper, H: 肝臓, 3: 78, 1961.
3) 平山千里・他：最新医学, 23: 1598, 1968.
4) 平山千里・他：日本臨床, 23: 94, 1965.
5) 阿部正和・他：最新医学, 23: 1515, 1968.
6) West, C. D., et al.: J. Lab. Clin. Med., 58: 137, 1961.
7) West, C. D., et al.: J. Clin. Invest., 41: 2054, 1962.
8) Lee, F. I., et al.: Lancet, II: 1043, 1965.
9) Gleichmann, E., et al.: Klin. Wschr., 46: 171, 1968.
10) Gleichmann, E., et al.: Klin. Wschr., 46: 793, 1968.
11) 織田敏次・他：日本臨床, 24: 1606, 1966.
12) 鈴木秀郎・他：肝臓, 8: 106, 1967.
13) 鈴木秀郎・他：内科, 23: 270, 1969.
14) 安斉哲郎：肝臓, 8: 109, 1967.
15) Fahey, J. L., et al.: J. Immunol., 94: 84, 1965.
16) Fukuda, M., et al.: Amer. J Clin. Path., 32: 507, 1959.
17) Cohn, E. J., et al: J. Amer. Chem. Soc., 62: 3396. 1940.
18) Fahey, J. L., et al.: J. biol. chem., 234: 2645, 1959.
19) 松橋　直・他：日本臨床, 22: 2624, 1962.
20) 市田文弘：最新医学, 21: 746, 1966.
21) Howe, P. E.: J. biol. Chem, 49: 93, 1921.
22) Svedberg, R., et al.: J. Amer. Chem. Soc., 50: 3318, 1928.
23) Cohn, E. J.: J. Gen. Physiol., 21: 651, 1938.
24) Tiselius, A, et al.: J. Exp. Med., 69: 119, 1939.
25) Durrum, E. L.: J. Amer. Chem Soc., 72:

2943, 1950.
26) Smithies, O. : Biochem. J., 61 : 629, 1955.
27) Oudin, J. : C. R. Acad. Sci., 222 : 115, 1946.
28) Ouchterlony, Ö.: Acta. Path Microbiol Scand., 25 : 186, 1948.
29) Grabar, P., et al. : Biochem. Biochysica. Acta. (Amsterdam), 10 : 193, 1953.
30) Grabar, P., et al. : Rev. frans. Étud. Clin. biol., 1 : 175. 1956.
31) Heremans, J. F. : Clin. Chim. Acta., 4 : 639, 1959.
32) Bull World Health Org., 30 : 447, 1964.
33) Rowe, D. S., et al. : J. Exp. Med., 121 : 171, 1965.
34) Ishizaka, K., et al. : J. Immunol., 97 : 75, 1966.
35) Tomasi, T. B. Jr., et al. : Nature, 201 : 834, 1964.
36) 橋本信也・他：生物々理化学，13：148，1968.
37) 三好和夫：日本内科学会雑誌，57：179，1968.
38) 桐生恭好・他：最新医学，22：2291，1967.
39) 戸田武二：生物々理化学，13：67，1967.
40) 合屋長英・他：日本血液学会雑誌 30：11，1967.
41) 三輪清三・他：生物々理化学，12：161，1967.
24) 平山千里・他: 第54回日消会シンポジウム，1968.
43) Sunderman, F. W. Jr : Amer. J. Clin. Path. 42 : 1, 1964.
44) 河合　忠：臨床病理，13：502，1965.
45) Wilson, I. D., et al. : Gastroenterology, 57 : 59, 1969.
46) Franklin, E. C. : Clin. Chim Acta. 4 : 259, 1959.
47) Hartmann, L., et al. : Compt. Rend. Acad. Se. 243 : 1936, 1956.
48) 飯野四郎・他：臨床免疫，1：353，1969.
49) Popper, H.: Aktuelle Probleme der Hepatologie Georg Thieme Verlag, Stüttgart, 1962.
50) 森　亘・他：肝臓，8：10，1967.
51) Dresner, E., et al. : New Eng. J. Med., 261 : 981, 1959.
52) Kunkel, H. G., et al. : Adv. Immunol., 4 : 363, 1964.
53) Heimer, R., et al : Immunochemistry, 3 : 1, 1965.
54) Abruzzuo, J. L, et al. : J Exp. Med., 114 : 791, 1961.
55) Bonomo, L., et al. : Arth. Rheumat., 6 : 104, 1963.
56) 平山千里・他：内科，17：757，1966,
57) Hirayama, C. : Acta Haemat. Jap., 25 : 427, 1962.
58) 平山千里・他：医学のあゆみ，43：313，1962.
59) Gadjusek, D. C. : Arch. Intern. Med., 101 : 9, 1958.
60) Goodman, H. C. : J. Clin. Invest., 39 : 1595, 1960.
61) Hunter, F. M., et al. : Gastroenterology, 39 : 394, 1960.
62) Johnson, G. D., et al. : Lancet, II : 416, 1966.
63) MacLachlan, J M., et al.: Ann. Intern. Med, 62 : 425, 1965.
64) Wiedermann, G., et al.: Schweiz. Med. Wschr, I : 257, 1964.
65) Schumacher, K., et al.: Klin. Wschr., 46 : 925, 1968.
66) Mackey, I. R., et al. : Autoimmune diseases, Spring-field Ⅲ Charles Thomas, 1963.
67) Hackett, E., et al. : Brit. Med. J, II : 17, 1960.
68) 上田英雄・他：内科，12：450，1960.
69) Weir, D. M. : Immunol., 6 : 581, 1963.
70) 奥田正治：日本臨床，25：371，1967.
71) Deicher, H. R. G., et al. : Arth. Rheumat., 3 : 1, 1960.
72) Paronetto, F., et al. : J. Lab. Clin. Med., 69 : 979, 1967.
73) Witebsky, E., et al. : JAMA, 164 : 1439, 1957.
74) Duran-Reynols, F : Yale J. Biol. Med., 12 : 361, 1940.
75) Tomasi, T. B. Jr. : Immunological diseases Little, Brown and Company Boston, 1965.
76) Kidd, J. G., et al. : J. Exp Med., 76 : 543, 1942.
77) Behar, A. J. : J. Clin Invest., 39 : 976, 1960.
78) Steiner, J. W. : Amer. J. Path., 34 : 411, 1961.
79) 石井　潔・他：肝臓，2：400，1961.
80) Campbell, J. A H. : Brit. J. Exp. Path., 42 : 290, 1961.
81) Webster, J. J. : Ann. Intern. Med., 33 : 854, 1950.
82) Hanger, F. M., et al. : Trans Ass. Am. Phy., 63 : 272, 1950.

83) Mackay, I. R., et al. : Gastroenterology, 45 : 4, 1963.
84) Page, A. J., et al. : Amer J. Med., 36 : 200, 1964.
85) 小坂淳夫・他：肝臓, 6 : 284, 1965.
86) 山川邦夫・他：第52回日消会発表, 1966.
87) 和田正久・他：第52回日消会発表, 1966.
88) 青山進午・他：第3回日本肝臓学会発表, 1967.
89) 小田正幸・他：肝臓, 7 : 173, 1966.
90) 小田正幸・他：臨床科学, 3 : 56, 1967.
91) 小田正幸・他：第3回日本肝臓学会シンポジウム発表, 1967.
92) 福田　勉・他：医学のあゆみ, 62 : 995, 1967.
93) 山野　弘：臨床免疫, 1 : 313, 1969.
94) Wollheim, F. A. : Clin Expel. Immunol., 2 : 497, 1967.
95) Wollheim, F. A.: Nobel Symposium 3. Gamma-Globulin. Almquist and Wiksell, Stockholm, 1967.
96) Chanmougan, D. : J. Exp. Med., 124 : 363, 1966.

(昭和44年12月10日 受付)