

| | |
|---------|------------------|
| 氏名 | 磯邊貴代子 |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 論医博第691号 |
| 学位授与の日付 | 昭和52年5月23日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当 |
| 学位論文題目 | 自己免疫性疾患の貧血に関する研究 |

論文調査委員 (主査) 教授 内野治人 教授 安平公夫 教授 太藤重夫

論文内容の要旨

全身性エリテマトーデス (SLE), および慢性関節リウマチ (RA) などのいわゆる自己免疫性疾患 (AID) に、しばしば貧血を合併するが、その発生機序に関しては、赤血球破壊の亢進、骨髄代償不全および網内系組織 (RE) における鉄代謝障害があげられてきた。本研究は AID の貧血解明の糸口をつかむため臨床血液学的に、ferrokinetics, 赤血球寿命, sideroblast (Slb) 像などを検し、さらにヒト骨髄内 isoferritin の測定法を確立すると共に ferritin 動態を通じて in vitro の骨髄内鉄代謝を追求した。

方法：骨髄細胞を通常の骨髄穿刺液 1ml より採取し培養液中にて ^{59}Fe 標識 transterrin (Tr) 鉄と共に6乃至24時間培養した後、細胞を溶血破壊し column chromatography にて分離した。

結果：①臨床血液学的所見；SLE 27例と、RAなどの類縁疾患群26例の2群に分けた。SLE群は正球性低色素性貧血、類縁群は正球性正色素性貧血の傾向を示した。Slb 像は SLE 群で著明な低値を、類縁群では比較的軽度の低下を示した。鉄代謝では、血清鉄低下、不飽和鉄結合能の軽度上昇、血漿鉄交替率の減少、正常赤血球鉄利用率を示し、鉄欠乏性貧血の所見に類似していた。特徴的所見として体表計測上、RE への鉄取り込み上昇と貯留を認めた。赤血球寿命は78%の症例に短縮を示した。

②ヒト骨髄 isoferritin の分離は元来剖検時に大量の骨髄を採取してのみ行われた。従って本法は通常の骨髄穿刺法より得られた極めて少量の骨髄穿刺液より isoferritin を分離しえた最初の試みであった。4つのピークを得、その同定は免疫化学的方法、推定しうる鉄蛋白を marker として同様の chromatography を行い抽出部の各比伝導度の測定により hemoglobin (Hb), Tr, catabolic ferritin (CF), anabolic ferritin (AF) と確認した免疫化学的方法として抗馬肝 ferritin マウス抗体により Ouchталony double diffusion test, 免疫吸収試験, 免疫電気泳動を行い、分離蛋白の性状および純度を決定した。また一定時間の培養にて幼若赤血球内で合成される AF と Hb の量的関係を $\text{AF cpm}/\text{Hb cpm} \times 100 = \text{F}/\text{H ratio}$ で表わした。

③検した22例は骨髄像、M/E比、骨髄有核細胞などの骨髄所見から3群に分けた。正常造血群はRA

SLE を含む 6 例、造血亢進群は自己免疫性溶血性貧血を含む 10 例、造血低下群は RA を含む 6 例であった。6 時間培養後の F/H ratio は、正常群平均 1.17%，亢進群 0.71%，低下群 3.24% であり、1.00% を中心とし亢進群は低く低下群は高く、Slb 像に比べ骨髓造血状態をよく反映した。しかし 24 時間後のそれは各群の差が軽度であった。6 時間後の F/H ratio に比し 24 時間後のそれは軽度増加傾向を示したが逆に低下した症例はすべて steroid hormon および免疫抑制剤の投与を受けていたのは注目された。AF の検出は全例可能であったが、CF の検出は 41% に当る 9 例のみであった。これらのうち 4 例は SLE RA などの AID で、他の 5 例もすべて RE 機能亢進を示す症例であった。F/H ratio と血清鉄、不飽和鉄結合能との間に有意の相関関係を認めた。

結論 自己免疫性疾患患者での体表計測上、RE への鉄取り込み亢進と貯留を認めたことと、同患者及び RE 亢進患者に CF を検出しえたことは AID 患者の RE が機能亢進状態にあることを明らかにした。又造血組織の骨髓に達した Tr 鉄は Hb 合成に利用される一方骨髓内の RE 細胞に貯蔵鉄として正常人に比し高度に取り込まれることを示した。これらは AID の貧血の引き金は RE 機能亢進と考えられ、そのため鉄は RE に貯留し造血細胞への鉄供給不足を生むものと考察した。

論文審査の結果の要旨

本研究は SLE を始めとする自己免疫性疾患にみられる貧血の発生機序を、貯蔵鉄動態より解明したものである。鉄芽球像を中心に鉄代謝の臨床血液学的検討を行った結果、赤芽球内鉄顆粒の著明な減少を見出した。鉄動態の分析では、網内系の鉄取り込み増大が明らかであった。これらの事実により、ferritin 動態の追求に研究が進められた。患者より得た少量の骨髓細胞浮遊液に ^{59}Fe 標識 transferrin を加えて培養し column chromatography にて微量の ferritin を分離し、その免疫化学的同定に成功した。本法を利用し、SLE など網内系亢進を示す症例にて catabolic ferritin を証明した。赤芽球の短期培養にて生成される anabolic ferritin と Hb 量の比率は、骨髓内造血状態をよく反映することを見出した。かくして自己免疫性疾患における欠乏は、網内系の鉄取り込み亢進にもとづくことを明かにした。とくに従来不可能とされていた微量 ferritin の分離を通じて実証したことは高く評価される。また iso-ferritin の存在を肯定することにより、さらに進んで疾患特異性 ferritin の存在について将来の展望を与えたものとする。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。