

氏名	菅野明 すがのあきら
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第26号
学位授与の日付	昭和37年3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	塩酸フェニールヒドラジンによる溶血性貧血の実験的研究
論文調査委員	(主査) 教授 三宅 儀 教授 前川孫二郎 教授 脇坂 行一

### 論文内容の要旨

クームス試験が広く血液学研究の分野に取り入れられるに及び、後天性溶血性貧血が自己抗体の産生による抗原抗体反応によって生ずることが明らかにされ、その自己抗体の発現機構に関して数多くの研究がなされて来た。しかしフェニールヒドラジンや鉛投与により動物に生じた溶血性貧血の際のクームス試験陽性化については非特異蛋白の吸着によると言う報告もあり、この問題はなお多くの疑問が残されている。

著者は犬、家兎に塩酸フェニールヒドラジンを投与して溶血性貧血が生ずることを確かめるとともに、血液学的ならびに免疫学的に詳細な検討を加えこの貧血に関与して生ずるクームス試験陽性赤血球に吸着している蛋白の解明に努めた。また臨床上抗体産生臓器に異常を来たす疾患にクームス試験陽性例が多い事実にかんがみ、これらの臓器に刺激または障害を与えて本実験における赤血球のクームス試験陽性化がいかように変化するかを検討した。

(1) 塩酸フェニールヒドラジンを与えて実験動物全例に急性貧血を生ぜしめ得た。

この際に試験管内ハイנטツ小体および生体内ハイנטツ小体も注射後急増し、破壊をまねがれた循環血流中の赤血球も強い障害を受けており、赤血球寿命も短縮し、糞便中ウロビリニン体も著明に増加していることなどから、この貧血が溶血性貧血であることを確認した。

(2) 直接クームス試験は約1/3例において陽性を呈した。反応は種特異凝集反応であり、薬物注射後2～5日以内に陽性となり数日間持続し、貧血の回復とともに陰性化してその後は再び陽性を示さなかった。

(3) 直接クームス試験陽性犬のヘマトクリット値の減少率は陰性例のそれに比し著明であり、5%の危険率で有意の差を認めた。

(4) 犬実験群にて直接クームス試験陽性時の犬  $\gamma$ -グロブリン中和試験では非  $\gamma$  型を呈した。

(5) 間接クームス試験は常時陰性であった。

(6) 抗体産生臓器に異常を起こさせる目的で、薬物投与の前後に合成糖質ゴルチコイド、人血清、異種赤血球、自己障害赤血球等の投与、またはX線照射を行なった。これら諸種処置群のうち異種赤血球を前

処置した群では直接クームス試験が 100 %陽性となったが、他の処置群では対照群との間に差を認めなかった。

(7) 直接クームス試験陽性赤血球から得た Eluate には正常および障害赤血球を感作する能力はない。しかし Eluate と抗グロブリン血清との間では沈降反応陽性を示し、Eluate は明らかに赤血球に吸着していた蛋白であることを認め得たが、その蛋白分画の解析を免疫電気泳動によりおこなったが沈降線を認めることはできなかった。

(8) 塩酸フェニールヒドラジン注射によって出現するクームス試験陽性化物質は抗血球血清および鉛投与により生ずるものと免疫血清学的には同一の性質を有する。

(9) 試験管内で直接に正常赤血球を障害した場合に、ハインツ小体はその濃度および反応時間に比例して増加するが、直接クームス試験はいずれの場合も陰性であった。

以上の成績から次のごとく結論する。すなわち塩酸フェニールヒドラジンによって動物に一過性の急性溶血性貧血を作成し得る。そしてその結果、対応するクームス血清により直接クームス試験が陽性となる動物が得られるが、このためには赤血球が著明に障害されて自己蛋白が赤血球に吸着することを要する。しかしこの吸着蛋白の性質は真の自己抗体ではなく非特異的な蛋白と思われる。

#### 論文審査の結果の要旨

薬物過敏症の際の溶血性貧血における自己免疫機構の関与について不明な点が多い。著者はフェニールヒドラジン中毒犬および家兎に急性溶血性貧血が起こることを確かめ、かつ貧血をきたした動物の三分の一において、直接クームス試験陽性赤血球が出現することを認めて、それについての検討を行なった。この反応は種特異性凝集反応であって、直接クームス試験陽性時のガンマグロブリン中和試験では非ガンマ型を呈し、間接クームス試験は陰性である。直接クームス試験陽性赤血球から得た Eluate と抗グロブリン血清との間では沈降反応陽性を示すが、Eluate には赤血球を感作する能力はない。抗体産生臓器に異常を起こさせる諸種の処置のうち異種赤血球で前処置をすればフェニールヒドラジン注射によって 100 %に直接クームス試験が陽性となる。

フェニールヒドラジンによる急性溶血性貧血の際の直接クームス試験陽性化は赤血球に著明な障害が起こって自己蛋白が赤血球に吸着するためであるが、その吸着蛋白は真の自己抗体ではない。

この事実は学術的にも、臨床血液病学的にも貢献するところが少なくない。したがって、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。