【121】

氏　　名	金　相　福（キン　ソウ　フク）
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	論医博第644号
学位授与の日付	昭和51年5月24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	**肝疾患と甲状腺疾患の Overlap に関する免疫遺伝学的研究**
論文調査委員	（主査）教授 鳥塚莞爾　教授 内野治人　教授 濱島義博

論文内容の要旨

2つ以上の自己免疫性疾患が Overlap することは稀なことではないが，著者は自己免疫性肝炎と慢性甲状腺炎の合併頻度が高い点に注目し，かつ自己免疫疾患の発症には遺伝体質的素因が重要な要因であるとの観点から肝疾患と甲状腺疾患の Overlap に関する免疫遺伝学的な背景を臨床例の調査成績から検討し，次の如き成績を得た。

1) 自己免疫性肝炎15例中，9例に慢性甲状腺炎の合併を見出し得，血中抗甲状腺抗体は53%に検出された。慢性肝炎，肝硬変症に於ても抗甲状腺抗体は夫々11%，13%で陽性を示し，また慢性甲状腺炎では血中抗平滑筋抗体の陽性率は5%で，ともに正常対照に比し高頻度であった。

2) 自己免疫性肝炎13例の家系調査では男性血縁者では自己免疫性肝炎1，活動性慢性肝炎1，ベーチエット病1，慢性関節リウマチ1が見出され，女性血縁者では自己免疫性肝炎1，慢性甲状腺炎4，慢性関節リウマチ1が見出され，女性の血縁者で慢性甲状腺炎患者が多数見出された点が注目された。しかし，自己免疫性肝炎と慢性甲状腺炎の合併例はなかった。

3) 自己免疫性肝炎6家系の血清学的調査では血縁者の性を問わずのグロブリン値は約半数が正常域を超え，IgG，IgM も高値を示すものが多かった。抗肝抗体，抗平滑筋抗体，抗甲状腺抗体，抗核抗体は男性血縁者では14名中，夫々8名，2名，4名，1名で，女性血縁者では抗肝抗体は15名中7例，抗平滑筋抗体は17名中3例，抗甲状腺抗体は18例中9例，抗核抗体は18例中9例に見出され，血縁者の女性では男性に比し，抗甲状腺抗体，抗核抗体の出現頻度が高かった。

このような成績から自己免疫性肝炎の発症には遺伝体質的な素因が重要な要因であり，その本態は免疫監視機構の異常と考えられたが，自己免疫性肝炎と慢性甲状腺炎の合併がある特定の免疫遺伝学的背景のもとで発症しやすいとの成績は得られなかった。しかし人の場合のように遺伝学的に極めて複雑な検索対象では，かかる問題の解明には困難な点が多い。Glover らは Buffalo 系のラットに実験的肝硬変症を発生せしめると，高率に慢性甲状腺炎が発生すると報告しているので，Buffalo，Wistar，Spraue-Dawley，

Donryu の4つの系のラットを用い CCl_4 を投与し次の如き成績を得た。

1) CCl_4 を12週投与した4つの系のラットでは，何れも殆んど全例において肝硬変症が発生したが，Buffalo 系では雄性ラットでは74%，雌性ラットでは49%に慢性甲状腺炎の発生を見，慢性甲状腺炎の自然発生率16%に比し，明らかに高頻度であった。また老令のラットでは慢性甲状腺炎の発生頻度が高かった。しかし，他の3つの系のラットでは，1例も慢性甲状腺炎の発生を認めなかった。

2) CCl_4 を4週投与した群においても Buffalo 系のラットにのみ慢性甲状腺炎の発生を認めた。

3) CCl_4 を投与した Buffalo 系のラットでは抗甲状腺抗体は陰性であったが，37%において甲状腺の濾胞上皮に IgG の沈着を認め，抗体様の物質の存在を証明した。また慢性甲状腺炎発生ラットの5例中2例で甲状腺組織に対する細胞性抗体を検出し，15例中7例で抗平滑筋抗体が検出され，少なくともラットでは，慢性甲状腺炎と活動性慢性肝炎の合併はある特定の免疫遺伝学的背景のもとで発症しやすいことが明らかにされた。

以上の成績から，肝と甲状腺は免疫学的に共通の基礎を有し，人において見られる慢性甲状腺炎と慢性活動性肝炎の合併はある特定の遺伝学的背景のあるものに発症しやすいことを示唆する成績が得られた。

論文審査の結果の要旨

自己免疫性肝炎では他の自己免疫症を合併することは少なくないが，この際慢性甲状腺炎の合併頻度が高い。著者はこの成因を免疫遺伝学的に検討するため自己免疫性肝炎15例の家系調査を行い，患者血縁者，とくに女性血縁者では慢性甲状腺炎の発生が少なからずあり，また免疫グロブリンの異常値，種々の血中自己抗体の出現，とくに抗甲状腺抗体陽性例が50%に認められ対照に比し明らかに高率であるとのべている。更に Buffalo, Wistar, Sprague-Dowley, Donryu 系のラットに CCl_4 を投与すると Buffalo 系のラットでは肝障害と共に60%に慢性甲状腺炎の発生を認めたが，他の系のラットでは1例も甲状腺炎の発生を見ないとしている。そして甲状腺炎の発生例では37%に甲状腺濾胞上皮に IgG の沈着を，40%に MIF を用いて甲状腺組織に対する細胞性抗体を証明し，慢性甲状腺炎の発生機序に自己免疫機序の関与を想定している。以上の成績から肝と甲状腺は免疫学的に或る種の共通の基盤を有し，ある特定の免疫遺伝学的背景のもとで自己免疫性肝炎と慢性甲状腺炎の合併を見る可能性があると結論している。かゝる研究は自己免疫症発症機転およびその Overlap の研究に益する所大である。

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。