

氏 名 田 中 慧
た なか さとし

学位の種類 医学博士

学位記番号 論医博第699号

学位授与の日付 昭和52年7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

Ultrastructural changes of hepatocytes and clinicopathological findings in chronic hepatitis B surface antigen carriers with special reference to cases with indirect hyperbilirubinemia alone

(HBs抗原持続陽性者における肝細胞の電子顕微鏡的検索—臨床病理学的所見との対比、特に高間接型ビリルビン血症のみを示した症例について)

論文調査委員 (主査) 教授 井村裕夫 教授 松本清一 教授 内野治人

論 文 内 容 の 要 旨

Blumbevg によって発見された Australia 抗原(HBsAg)は、末梢血中で、小型粒子、棒状型及び大型粒子の三つの粒子の表面に認められる。大型粒子(Dane粒子)は内部にcoreが観察され、その抗原性はHBsAgとは異なりHBcAgと名付けられている。Dane粒子がHepatitis B Virus(HBV)であると考えられているが、未だ充分な実証の根拠がない。しかし、HBVの増殖肝実質細胞(肝細胞)で起っていると考えられる証拠は多く、又、その感染、特に持続感染で臨床的に種々の肝病変を起す。そこで、HBsAg持続陽性者即ちHBV持続感染者の肝細胞を電顕的に検索し、その所見と光顕的所見或は肝機能検査成績との相関も検討した。

対象は、肝炎及び輸血の既応もなく、無自覚症状で、献血の際HBsAg陽性を指摘され、その後3か月以上にわたって繰返し陽性であった人々のうち、軽度肝機能検査異常及び肝生検による組織診断で非特異的变化或は軽度の肝細胞障害を認めた18例である。これらの症例を選んだ理由は、肝細胞障害が少い場合、よりHBVの増殖に関する知見を得られやすいと考えたからである。Boyerの分類等による組織診断の結果は、chronic persistent hepatitis 7例、non-specific reactive hepatitis 4例、non-specific reaction 7例であった。

電顕的に、肝細胞にHBVに関連あると考えられる2つの特徴的な構造が観察される。HBcAgと考えられる核内ウイルス様粒子(NP)とHBsAgと考えられる細胞質内フィラメント様構造(Fs)である。NPは18例中10例、Fsは6例に観察された。Fsは細胞質の滑面小胞体内に観察され、そのcross sectionでは外周に15個のsubunitを認めた。Fsを内臓する細胞は、光顕上ground glass appearing hepatocyteとして観察されることを認めた。そして、この細胞は蛍光抗体法によるHBsAg陽性細胞とよく一致した。NP或はFsの出現と、肝機能検査成績或は組織診断との相関は認められなかった。しかし、高間接型ビリルビン血症(高間接血症)のみが異常である4例では、NPは観察されず、又、殆んどの肝細胞の細胞質全域に円型の滑面小胞体の増生が観察されるという特徴的所見が認められた。

組織診断と、NP 或は Fs の出現様式が相関するとの報告もあるが、それとは異なる結果であった。NPを18例中10例に認めたが、欧米での HBsAg 持続陽性者に観察される頻度は極めて低い。この差は、日本人と欧米人における HBsAg 持続陽性者の頻度、肝病変或は HBsAg の subtype の違い等の種々の要因によると考える。NPが細胞質に出て、Fsをまとして Dane 粒子が形成されとの考え方があり、筆者は両者を同一細胞内に認めているが、このような所見は極めて稀で、同一 specimen に両者を観察しえたのは18例中4例であった。高間ビ血症のみの症例では、家族性高間ビ血症と診断しえた例でも、非家族性であった例でも、電顕的所見は同様であり、Gilbert 症候群のそれと類似する。高間ビ血症の成因はいずれの場合とも明らかでないが、それと関連した所見と考えられ、HBsAg 持続陽性例の高間ビ血症はウイルス持続感染による細胞機能異常との考え方も成立し、興味ある所見である。Fs を内臓する細胞は光顕上で ground glass appearing hepatocyte として認められ、HBsAg 陽性細胞であることを述べたが、その他に、蛍光抗体法で肝細胞膜のみに HBsAg 特異蛍光を認める多くの細胞が存在する。これらの細胞にはFsは観察されない。HBsAg の細胞内局在を電顕的に明らかにする為、凍結超薄切り法の応用を検討し、この方法でも Fs が観察されることを報告したが、免疫電顕法はなお技術改良中である。電顕的組織化学への応用可能なことはすでに報告している。

論文審査の結果の要旨

Australia 抗原 (B型肝炎表面抗原 HBs Ag) と肝炎ウイルス (HBV) との関連を明らかにするため、肝機能障害の少ない HBs 抗原持続陽性者18例の肝細胞を電顕的に検索した。その結果 HBV感染に特異的とされる二種類の構造すなわち核内ウイルス様粒子と、細胞質内フィラメント構造とを確認した。核内ウイルス様粒子は、Dane 粒子のコア部分に相当し、HBV 増殖の第一段階であると推定した。細胞質内フィラメント構造は、15個のサブユニットが放射状に排列している事を明らかにし、これを有する細胞は細胞質内に HBs 抗原の特異蛍光を有する細胞と一致する事を示して、フィラメント構造自身が過剰に作られた HBs 抗原であろうと推定した。これら二種の構造の出現と持続陽性者の肝機能による臨床的分類との間には相関がない事を認めた。また高間接型ビリルリン血症のみを呈する例では、ギルバート症候群に見られたと同様の所見と共に、HBV の不完全増殖を示唆する成績を得た。又、凍結超薄切片法の導入が、今後の超微形態学に有効な武器となる事を示した。

以上本論文はB型肝炎 virus に関し新しい知見を加え消化器病学に寄与する所が大きい。

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。