

氏 名	竹 内 孝 男 たけ うち たか お
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 751 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 9 月 25 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	慢性肝疾患における自己抗原に対する細胞性免疫に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 内 野 治 人 教 授 井 村 裕 夫 教 授 戸 部 隆 吉

論 文 内 容 の 要 旨

肝疾患における代表的な自己免疫性疾患としてはルポイド肝炎及び原発性胆汁性肝硬変症があげられ、共に遅延型反応の組織表現を具備しているが、いまだ細胞性免疫よりの検討成績は充分ではなく、またこれら両疾患の類縁疾患における自己免疫現象の介在についても検討成績に乏しい。著者はまず、肝に限局した自己免疫現象を理解するためには抗原抗体反応の最もおこりやすい肝細胞膜に注目し、かつ肝細胞膜上にある肝に特異的な抗原物質に検索の目を向ける必要があるとの考えから、この目的を満たす抗原として肝細胞膜由来のリボ蛋白 (Meyerら) をとり上げこれを添加抗原としてルポイド肝炎8例を含む慢性活動性肝疾患50例その他を対象とし白血球遊走阻止試験 (LMT) を実施した。その結果、ルポイド肝炎では全例 HB_s 抗原は陰性であったが、肝細胞膜抗原に対する LMT は87.5%が陽性を示した。ルポイド肝炎以外の慢性肝疾患では活動性のものでは59.5%、非活動性のものでは29.0%が LMT 陽性を示し、何れも HB_s 抗原陽性群、陰性群の間で陽性率に差異を認めなかった。また HB 抗原に対する血中または細胞性抗体の何れかが検出された症例は HB 抗原感染の既往を有するものと考えられるが、ルポイド肝炎では HB 抗原感染の既往と関係なく肝細胞膜抗原に対する LMT が高率に陽性を示した。ルポイド肝炎以外の慢性肝疾患で肝細胞膜抗原に対する LMT が陽性を示した症例は、活動性のものでは81.2%、非活動性のものでは75.0%と何れも高率に HB 抗原感染の既往を有するものであった。従って慢性活動性肝疾患成立には、肝細胞膜抗原に対する細胞性免疫の成立が重要であり、この際 HB ウイルスの持続感染が認められる症例ではウイルス因子の他に肝細胞膜抗原に対する細胞性免疫の成立がこれに加わり、また HB_s 抗原陰性の場合でも過去における HB 抗原の感染を引き金として、肝細胞膜抗原に対する細胞性免疫が成立し、肝炎の慢性化に関与している場合が少なくないと推定された。しかしルポイド肝炎では、HB 抗原感染及びその既往と関係なく、肝細胞膜抗原に対し極めて高率に細胞性免疫が成立していると考えられた。

次に著者は慢性肝内胆汁うっ滞症特に原発性胆汁性肝硬変症における自己免疫性機序の介在について検討を試みた。原発性胆汁性肝硬変症の組織像は細胞性免疫の組織表現を有するが臓器特異的自己抗原を含

有すると想定される肝内胆管上皮の単離が困難なため、細胞性免疫の検討は皆無に等しい現状である。しかし著者らは既に胆汁中には胆管上皮由来で種属特異性、臓器特異性を有する抗原物質が存在することを見出しているため、今回はこの胆管上皮抗原を添加抗原として原発性胆汁性肝硬変症 9 例を含む諸種肝内胆汁うっ滞症 31 例その他を対象として LMT を実施した。その結果、原発性胆汁性肝硬変症では胆汁中の胆管上皮抗原に対する LMT は全例が陽性を示したが、原発性胆汁性肝硬変症以外の肝内胆汁うっ滞症では胆管上皮抗原に対する LMT は 22 例中 8 例 (36%) が陽性を示し、その中では薬剤起因性のものがウイルス起因性のものに比して陽性頻度が高かった。しかしこれら LMT 陽性の 8 例中、経過を追って観察し得た 3 例では黄疸消失後、LMT は陰性化した。従って肝内胆汁うっ滞症の中、原発性胆汁うっ滞症では胆管上皮抗原に対する細胞性免疫の成立が成因的に重要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

肝の代表的な自己免疫症であるルポイド肝炎及び原発性胆汁性肝硬変症を主たる検索対象として肝細胞破壊については肝細胞膜由来の肝に特異的なリポ蛋白、胆汁うっ滞については胆汁中に存在する肝内胆管上皮由来の抗原物質を添加抗原として白血球遊走阻止試験を実施した。その結果ルポイド肝炎では HB の感染或いは感染の既往と関係なく極めて高率に陽性成績を得、本症では種々の因子を引金として肝細胞膜に対する細胞性免疫が成立している可能性が高いと考えられる。また活動性慢性肝炎では症例の約 60% に陽性成績を得たが、陽性例は HB 抗原の存在或いは感染の既往と密接に関係している成績をあげ、我国の如き HB 抗原の浸透度の高い地域では HB 感染が引金となって肝細胞膜に対する細胞性免疫が成立し肝炎の慢性化に関与している症例が多い点を指摘した。慢性肝内性胆汁うっ滞、とくに原発性胆汁性肝硬変症では胆管上皮由来抗原に対し極めて高率に細胞性免疫が成立している成績をあげている。以上の研究は慢性肝疾患で見られる持続的な肝細胞破壊、肝内の胆汁うっ滞の病態の解明に貢献する所が多い。

従って、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。