

氏 名	渡 辺 清 美 わた なべ きよ み
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 2 1 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	鉛による実験的溶血性貧血の免疫学的研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 宅 儀 教 授 脇 坂 行 一 教 授 前 川 孫 二 郎

論 文 内 容 の 要 旨

最近薬物による溶血性貧血において自己免疫機序の関与しているものが報告され、また、鉛・フェニールヒドラジンを投与した動物の溶血性貧血において、クームス試験が陽性となることを観察した実験がある。しかるにこれらにおけるクームス試験陽性化の機構はまだ充分に解明されておらない。

著者は犬および家兎に醋酸鉛を注射して、血液学的ならびに免疫学的検索を加え、さらにこの際出現するクームス試験陽性赤血球の附着蛋白が、鉛によって障害された赤血球による血清蛋白の物理的吸着によるものであるか、自己免疫機構に基くものか、あるいはまた何らか他の機構によるものであるかにつき検討を加えた。

動物実験における血液学的ならびに免疫学的所見としては、犬・家兎いずれにおいても、注射後著明な貧血、網赤血球の増加、赤血球の滲透圧抵抗、機械的ならびにリゾレシチン抵抗の減弱、赤血球寿命の短縮、尿中ウロビリソンの増加等を呈し、明らかな溶血性貧血の発現を認めた。また、犬においてはかなり高率に、注射 2、3 日後より数日間にわたって直接クームス試験が陽性となり、兎では一部の例においてクームス試験陽性となるものがあったが犬の場合に比しやや遅れて出現した。この際いずれの場合においてもクームス試験陽性赤血球の出現時期は、試験管内ハイソツ小体形成試験によって窺知される障害赤血球増加の時期とほぼ一致することを知った。また、網赤血球と直接クームス試験との間には時期的な関連を認め得ないのみならず、Sutherland の提唱する Column-method によっても両者における相関関係は認められなかった。また、赤血球に附着しているいわゆる抗体の pattern は γ -globulin 中和試験において mon- γ 型を示した。直接クームス試験は全例において陰性であった。

さらにこのクームス試験陽性赤血球の性状および出現機構を検索するために諸種の実験を行ない次のとき成績を得た。

クームス試験陽性赤血球は他種動物のクームス血清とは凝集反応を示さず、同種クームス血清とのみ特異的に反応し、かつその Eluate は同種クームス血清と明らかに沈降反応を示すので、かかる赤血球表面

に自己蛋白が付着していることを確認した。

クームス試験陽性赤血球に付着している蛋白を elute して、この Eluate と同種赤血球とを再び結合させようと試みた間接クームス試験は、常温、低温ともに陰性を呈し、また、補体を添加しても同様であり、付着蛋白の自家抗体的性状は認められなかった。また、Eluate の免疫電気泳動は失敗に終り付着蛋白の組成を明らかにすることができなかった。鉛で障害した自己赤血球で感作した動物においてもクームス試験は陽性とならなかった。

試験管内実験において、あらかじめ鉛で障害した赤血球による血清蛋白の吸着は認められず、かかる障害赤血球自身のクームス試験も陰性であった。したがってクームス試験陽性化は、単なる障害赤血球による血清蛋白の機械的吸着や障害赤血球自体の変化によるものとは考え難い。

さらに Prednisolone 投与、X線照射、異種血球注射等の処置を施した動物において鉛注射後のクームス試験を非処置群と比較したところ、異種血球注射によって生体の抗体産生機転等を非特異的に刺激した場合クームス試験陽性化は促進され、Prednisolone 投与によってかかる機構を抑制した場合は陽性化の時期が遅延した。また、X線照射によって淋巴組織を障害した家兎においては変化が認められず、クームス試験陽性化に対して淋巴組織は重要な役割を演じていないものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

薬物過敏症に基づく後天性溶血性貧血における自己免疫機構の関与について不明の点が少なくないが、著者は鉛中毒動物に出現するクームス試験陽性赤血球についての検討を行なった。

まず犬および家兎に醋酸鉛を注射して溶血性貧血を惹起せしめると、直接クームス試験陽性赤血球の出現することを確かめた。そしてクームス試験陽性化と赤血球における生物化学的变化の関連により窺知される障害赤血球の出現とクームス試験陽性化との間に密接な関連のあることを認めたが、Sutherland ら(1956年)の提唱するとき網赤血球との関連は認めなかった。またクームス試験陽性赤血球に付着する蛋白が種特異性を有することを異種クームス血清を用いた実験等によって確認したが、その Eluate を検索して自己抗体的性状を認めなかった。試験管内では、鉛によって障害された赤血球への血清蛋白の吸着、および障害赤血球自体のクームス試験陽性化は認めなかった。実験動物に、Prednisolone 投与、あるいは異種血球注射、X線照射等の前処置をほどこして Prednisolone によってクームス試験陽性化の遅延を認め、異種血球によって陽性化の促進が認められたが、X線照射では影響を認め得なかった。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。