

臨床免疫学叢書

5

免疫学からみた肝臓疾患

1976年10月7日

畔柳武雄

大高裕一

松橋直

編集



免疫学からみた肝臓疾患

[編集者]

埼玉医科大学教授
畔柳 武雄

東京医科大学学長
大 高 裕 一

東京大学教授
松 橋 直

[執筆者]

服 部 信
(国立がんセンター)
(臨床検査部長)

太 田 五 六
(金沢大学教授)

高 橋 善弥太
(岐阜大学教授)

大 菅 俊 明
(東京大学第1内科)

門 奈 丈 之
(大阪市立大学講師)

野 崎 肇
(岡山大学第1内科)

向 島 達
(国立がんセンター)
(臨床検査部長)

杉 岡 五 郎
(国立金沢病院内科医長)

小 島 峯 雄
(岐阜大学講師)

河 合 忠
(自治医科大学教授)

小 田 正 幸
(信州大学教授)

内 藤 紘 彦
(岡山大学第1内科)

北 岡 久 三
(国立がんセンター外科医長)

市 田 文 弘
(新潟大学教授)

倉 田 誠
(久留米大学教授)

河 野 均 也
(日本大学助教授)

古 田 精 市
(信州大学助教授)

(執筆順)

大 倉 久 直
(国立がんセンター)
(臨床検査部)

佐々木 博
(新潟大学助教授)

亀 田 治 男
(東京慈恵会医科大学教授)

山 本 祐 夫
(大阪市立大学教授)

辻 孝 夫
(岡山大学講師)

臨床免疫学叢書 5

医学書院

書業學史大綱

監、校 柳 武雄 醫學部大津田正幸
一 著 大 高 裕一 東京 東京 東京
二 著 大 高 裕一 東京 東京 東京

免疫学からみた肝臓疾患

<検印省略>
¥ 4,700

1974年7月1日発行 第1版第1刷

畔 柳 武 雄
編集者 大 高 裕 一
松 橋 直
発行者 株式会社 医学書院
取締役社長 金原一郎
東京都 文京区 本郷 5-24-3

郵便番号 113-91
電話 (03) 811-1101

三報社印刷・学術写真製版・中田製本

3347-15705-0305

北越製紙/白象/A44.5k

B 344
9733

臨床免疫学叢書

埼玉医科大学教授 畔 柳 武 雄
編集 東京医科大学学長 大 橋 裕 一
東京大学教授 松 橋 直

1. 免疫学からみた神経系疾患 A 5 判・262頁・図19・写真40
原色図 2
2. 免疫学からみた心臓脈管疾患 A 5 判・288頁・図43・写真40
3. 免疫学からみた呼吸器疾患 A 5 判・340頁・図45・写真10
4. 免疫学からみた消化管疾患 A 5 判・296頁・図39・写真56
5. 免疫学からみた肝臓疾患 A 5 判・228頁・図47・写真33
6. 免疫学からみた造血臓器疾患 A 5 判・358頁・図41・写真45
7. 免疫学からみた腎臓疾患 A 5 判・302頁・図22・写真49
8. 免疫学からみた内分泌疾患 A 5 判・250頁（続刊）
9. 免疫学からみた結合組織病 A 5 判・250頁（続刊）
10. 免疫学からみた腫瘍 A 5 判・250頁（続刊）

医学書院刊

臨床免疫学叢書

編 集

埼玉医科大学教授 畔 柳 武 雄
東京医科大学学長 大 高 裕 一
東京大学 教授 松 橋 直

全 10 卷



医 学 書 院

調剤免疫学叢書

全 10 卷

調剤免疫学叢書

調剤免疫学叢書

調剤免疫学叢書

1. 免疫学からみた神経系疾患
2. 免疫学からみた心臓血管疾患
3. 免疫学からみた呼吸器疾患
4. 免疫学からみた消化管疾患
5. 免疫学からみた肝臓疾患
6. 免疫学からみた造血臓器疾患
7. 免疫学からみた腎臓疾患
8. 免疫学からみた内分泌疾患
9. 免疫学からみた結合組織病
10. 免疫学からみた腫瘍

調剤免疫学叢書

HEPATIC DISORDERS WITH IMMUNOLOGICAL ASPECT

[著者名]

直 謝 谷 一 谷 Edited by 大 津 角 剛 和

TAKEO KUROYANAGI, M.D.

Professor of Internal Medicine, Saitama Medical School

YUICHI OTAKA, M.D.

President, Tokyo Medical College

TYOKU MATUHASI, M.D.

Professor, Department of Allergology,

Institute of Medical Science, University of Tokyo

© First Edition, July 1974

IGAKU SHOIN Ltd. TOKYO

Printed & Bound in Japan

刊行によせて

免疫学叢書の刊行を企画した当時、われわれは一抹の危惧を感じたものであるが、予期した以上の反響があり、非常な好評のうちに全12巻の刊行を無事終了しえた。あらためて免疫学が一般の関心の的となっていることを感じ、正直のところはとっしていているところへ、医学書院より、ぜひともこの企画を継続して欲しいとの要請があった。

疾患の病因論ないし病態生理の解明に、生理学的アプローチ、生化学的アプローチなどの他に免疫学的アプローチが大きくクローズアップされるに至ったのは、比較的最近のことである。従来、気管支喘息・枯草熱・血清病などのアレルギー疾患がもっぱら免疫学的アプローチの対象となっていたが、自己免疫理論の確立は免疫学的アプローチの対象となるべき疾患の範囲を大幅に拡大するに至った。ここにおいて、各臓器別に疾患の病因論ないし病態生理の免疫学的アプローチを行なうことを目的に、臨床免疫学叢書全10巻の刊行を企画したしだいである。

“書物に書かれた医学は過去の医学にすぎなく、患者のなかにこそ未来の医学が宿る”という言葉がある。患者の示す些細な臨床症状ないし臨床所見をも見逃すことなく、これに深い洞察を加えることにより、研究のテーマが生まれ、新しい医学の創造が可能となるという意味である。患者のなかに未来の医学をみいだす原動力となるのは、マンネリズムに陥らない新鮮な驚きの気持とともに、先人の研究を熟知することである。臨床免疫学叢書が、たんなる過去の医学に終わることなく、患者のなかから明日の臨床医学をひきだす原動力となることを期待するものである。

本叢書の刊行にあたっては、多数の先生方のご協力をえた。ここに厚くお礼申しあげるしだいである。

1973年5月

編 者

序

肝臓は、動物が生命を維持してゆくうえで必要欠くべからざる臓器であることは多言を要しない。人工肝臓という試みがあり、日進月歩の進歩を示している。とはいえ、人工肝臓が肝臓の複雑な機能を完全に果す日は、恐らく来ないのではなかろうか。それほど重要な働きをもつ臓器であるから、免疫学の先輩達は、肝臓が免疫の成立に果たす役割も大きく、ことによったら、免疫における中枢臓器ではなかろうかと考え、その時代時代の医学生物学の最先端の知識と技術を用いて、真摯な検討が加えられた。そしてある時期には、肝臓は抗体産生臓器と主張されたこともある。しかし現在では、免疫中枢臓器は胸腺・リンパ節・脾臓・骨髄などであり、肝臓は免疫成立には、少なくとも主役を演じてはいないと考えられるようになっている。もっとも、免疫が成立している動物においては、抗原が抗体性免疫あるいは細胞性免疫とのかかわりあいでは生ずる抗原抗体複合物・好塩球や肥胖細胞からの化学伝達物質等々との関連において、脇役としてはもっとも重要な役割を演じているであろう。

一方、肝臓は独特な構造機能をもつばかりでなく、肝臓特有な抗原特異性をもっている。そのため、肝臓に対して自己免疫的な機序が何らかの原因によって起こると、自己免疫性疾患が成立し、ある種の肝疾患が発症したり、あるいは単なる炎症も慢性化の過程をたどることも考えられる。

また、肝臓が免疫学的にも特異な臓器であることと関連して、肝癌のとき產生される α -フェトプロテインや難治性の肝炎などにみられるオーストラリア抗原(Au, HB 抗原)などが知られている。前者は胎生期の蛋白であるのに肝癌のときに特に產生されやすく、後者はウイルスの仲間と目されており、肝炎・肝硬変・肝癌との関係が論議されている。こうした特有な抗原物質が、種々の免疫学的血清学的な検討により肝疾患との関係が

4 序 文

明らかにされたものも、肝臓は免疫と関係深いと早くから注目されていただけに興味深い。

以上のように、肝臓は免疫学と関係深いので、わが国の第一線の研究者により、肝臓疾患を免疫学の立場からみていただいたのが本編である。執筆者の先生方の労作に敬畏を表するとともに、読者の皆さんが本編により、肝臓およびその疾患を免疫学の立場からもう一度考えていただく端緒が開かれれば幸いである。

1974年6月

松 橋 直

目 次

第1章 α_1 -フェトプロテインと肝癌

.....服部 信・向島 達・北岡久三・大倉久直... 1

- A. α_F の精製法 2
- B. α_F の測定法 3
- C. 検査成績 5
- D. Mancini 法による定量 6
- E. α_F 値の変動 7
- F. α_F と他の物質との関係 9

第2章 慢性肝炎と自己免疫 太田五六・杉岡五郎... 15

- A. T細胞機能と慢性肝炎 15
- B. T細胞 population と慢性肝炎 17
- C. T細胞機能と慢性肝炎の発生 18
- D. 体液性免疫による慢性肝炎の発生 21
- E. Popper の活動性慢性肝炎論 22
- F. 末梢血リンパ球の肝抗原に対する反応 23
 - 1. 肝抗原添加による芽球化反応 24
 - 2. 肝抗原に対する MIF の放出 25

第3章 肝硬変と免疫 市田 文弘・佐々木 博... 31

- A. 肝硬変と免疫グロブリン 31
 - 1. 血清免疫グロブリン 31
 - 2. M 成分 33
 - 3. 肝疾患と免疫不全症 34
 - 4. 免疫グロブリンの代謝, および肝組織内局在 35
- B. 肝硬変における血中抗体 37
 - 1. リウマチ因子 37
 - 2. 抗肝抗体, 抗甲状腺抗体 37
 - 3. 螢光抗体法によって証明される各種血中抗体 38
- C. 肝硬変とオーストラリア抗原 40
 - 1. 肝硬変多発家系とオーストラリア抗原 41

6 目 次

2. 自己免疫性肝炎とオーストラリア抗原	43
第4章 原発性胆汁性肝硬変症高橋善弥太・小島 峯雄	51
A. 臨床像	51
B. 組織像と免疫現象	52
C. 液性抗体	54
1. 免疫グロブリン	54
2. 抗ミトコンドリア抗体とミトコンドリア	55
3. カルジオライビン抗体とミトコンドリア抗体との関係	57
4. 抗核抗体	58
5. 抗平滑筋抗体	58
6. 抗甲状腺抗体	59
7. リウマチ因子	59
8. 補 体	59
D. 細胞性抗体	60
1. 皮膚反応	60
2. リンパ球の芽球化現象	60
3. マクロファージ遊走阻止反応	62
E. オーストラリア抗原	63
F. 合併症	64
G. 家族的発生	64
H. 治療	65
I. 症 例	66
第5章 日本住血吸虫病と免疫倉 田 誠	75
A. 日虫寄生様式と抗体産生状態	75
B. 日虫寄生様式の相違による組織像の差異	78
C. 日虫感染時にみられる血中抗体の多様性およびいわゆる “自己抗体”の出現	80
1. いわゆる“自己抗体”の出現	80
2. 自己免疫現象を思わせる2, 3の実験事実	82
3. 蛍光抗体法による検索	85
4. パラビオーゼ・マウスによる実験	89
D. 組織反応および抗体産生に影響をおよぼす諸因子	89
1. ステロイド	89
2. 内臓神経切断	90
3. セロトニン	91
第6章 ルポイド肝炎亀田 治男	93
A. ルポイド肝炎	93

1. 概 念	93
2. 慢性肝疾患と抗肝抗体	95
3. ルポイド肝炎と慢性肝疾患	97
4. ルポイド肝炎の肝組織像	98
5. ルポイド肝炎の症状と検査所見	99
6. ルポイド肝炎の経過・治療	101
B. SLE における肝病変	102
1. SLE の肝病変	102
2. SLE とルポイド肝炎	104
第7章 薬剤による肝障害	109
A. 薬剤肝障害の臨床	109
1. 定 義	109
2. 肝障害を起こす薬の種類と発現頻度	111
3. 潜 伏 期	112
4. 薬剤による肝障害の基本型	114
5. 臨 床 症 状	115
6. 肝機能検査	116
7. 腹腔鏡検査	117
8. 肝 組 織 像	117
9. 電 顕 像	118
10. 鑑 別 診 断	119
11. 治療と予後	122
B. 薬剤による肝障害の発生病理	123
1. 直接的中毒作用	123
2. アレルギーまたは過敏症	124
第8章 肝疾患における免疫グロブリン	129
A. 血清膠質反応と肝疾患	129
B. 自己抗体と肝疾患	132
1. リウマチ因子と肝疾患	132
2. 肝疾患においてみられるその他の自己免疫的因子	133
C. 電気泳動法による γ 分画の変化と肝疾患	134
1. 急性肝炎	134
2. 慢性肝炎	136
3. 肝硬変症	136
D. 免疫グロブリンの動きと肝疾患	141
1. 急性肝炎	141
2. 慢性肝炎	142
3. 肝硬変症	144

8 目 次

E. 本態性 M-蛋白血症 (EMG) と肝疾患	144
第 9 章 卵黄感作による実験的肝硬変症 山本 祐夫・門奈 丈之	149
A. 病理組織像	150
B. 感作による肝病変	156
1. piecemeal necrosis	156
2. 免疫抑制剤の影響	159
C. 体液性免疫および細胞性免疫	161
第 10 章 肝炎の免疫抑制療法 小田 正幸・古田 精市	166
A. 肝炎治療における免疫抑制剤の作用機序	166
B. 適 応	169
C. 投与量, 投与法	172
D. 治療効果	174
E. 副作用	179
第 11 章 肝臓と補体 辻 孝夫・野崎 肇・内藤紘彦	183
A. 肝疾患における補体研究の歴史	183
B. 肝疾患における血清補体	184
1. 50%溶血補体価と肝疾患病型	184
2. 低補体価と補体の成分	188
3. 補体成分蛋白量	189
4. 抗補体性因子	195
C. 組織内補体の局在	196
[付]. 補体成分組織局在検討のための組織固定方法	199
D. 肝臓移植と補体	199
E. 肝炎 B 抗原と補体	202
1. 血中 HB 抗原, HB 抗体と補体	202
2. 肝組織内 HB 抗原と補体局在	206
索 引	213

第1章 α_1 -フエトプロテインと肝癌

α_1 -フエトプロテイン (略して αF) は, 1963 年, ソ連の Aberev¹⁾ が, オルトアミノトルオールを用いて作ったハツカネズミの肝臓癌に, 胎児由来の血清蛋白が出現している事実を明らかにした。1944 年, スウェーデンの Pedersen²⁾ が, 子ウシの血清の中に見出した fetuin という蛋白とも関連して検討された。Bergstrand ら³⁾ は, 1956 年, ヒトの胎児血清にも, α_1 -フエトプロテインの存在を確認した。Gitlin ら⁴⁾ は, 十数種の哺乳動物は, 胎生期に特有の血清蛋白を有し, 生後間もなく消失する点を明らかにした。Gitlin ら⁵⁾ は, 妊娠の各週ごとに, 胎児血清で αF を測定し, 妊娠の第Ⅱ期の初めにピークに達し, 生れるころになくなる点を明らかにした。Tatarinov⁶⁾ は, 胎児に特有な血清蛋白にも, αF 以外に存在することを示した。これらは, 電気泳動法で, $\alpha_1 F$, β_1 , β_2 グロブリンのところに易動波を有する。1966 年, Tatarinov⁷⁾ は, 成人血清においても, 原発性肝臓癌を有する場合, αF を含有する事実を明らかにした。ほかに実験肝臓癌において⁸⁾, αF の出現を認めており, 臨床例については, Uriel ら⁹⁾, Aberev ら¹⁰⁾, Smith ら¹¹⁾, Alpert ら¹²⁾, Sankale ら¹³⁾, Purves ら, Foli ら¹⁵⁾, Hull ら¹⁶⁾, O'Connor ら¹⁷⁾, Kresno ら¹⁸⁾, Smith ら¹⁹⁾, Bagshawe ら²⁰⁾, Buffe ら²¹⁾, Alpert ら²²⁾, 向島²³⁾, 水戸²⁴⁾, 遠藤²⁵⁾ 多数の報告がある。Kithier ら²⁶⁾ は, 小児の原発性肝臓癌の 1 例において, 血清中 αF 値が, 肝腫の増大とともに増量すること, 血清のみならず, 腹水, 糞便からの抽出物, 尿の濃縮したもので, それぞれ αF の存在を確かめた。われわれは, αF はまた十二指腸液や, 胆汁にも存在する点を知った。肝癌組織については, 蛍光抗体法を用い, 肝癌組織およびその他にて存在が認められるという^{27,28)}。

αF は, 各種の動物で検出されており, その抗原抗体反応を利用した態度の若干も明らかにされている²⁹⁾。Hull ら³⁰⁾ は, N-ニトロソジエチル

アミンによるサルの発癌で αF の出現をみている。この際、同じ発癌剤が作用しても、 αF を生成するものと、しないものがある。この点はいかえって興味深い。平井によると³¹⁾、ダイコクネズミに、バターイエローを与えて、実験肝癌をつくると、 αF は早い時期に血清に出現し、一時消失し、後癌化とともに αF が再現してくるという。この点は、ヒトの場合に当てはめると、興味深い。後述するが、 αF の radioimmunoassay 法により、肝炎、肝硬変でも、血清中に痕跡量は出現することが明らかとなった。こうした所見と、実験肝癌における平井の所見は一致するものであり、注目に値しよう。この点、どんな機序で、発癌以前に αF が出現するのか興味深い現象である。

A. αF の精製法

αF は、いろいろの精製法がある。西³²⁾ は、1970年に精製方法を発表した。これにより結晶状にとりだしている。 αF は、血清アルブミンと化学的、物理的性状が酷似しており、両者もきれいに分けることは容易でない。石井ら^{33) 37)} も、 αF の精製について、この点の打破に苦慮し、ポリアクリルアミドによる disc electro phoresis の大型の装置による処理で精製し、最後には immunoabsorbent を用いてアルブミンを分離している。西、平井の方法も、 α -フェトプロテインとの抗原抗体複合物を作り、これを酸性で、抗原と抗体に分離する方法をとり、Sephadex G-150 によるゲル濾過法で分離し、高純度の αF をつくっている。

また西らは、この製法では、酸性で若干の変性を認めるという。これに対する改良法も記載している。石井の方法でも、西の方法でも、アルブミンを完全に除去するのに、immunoabsorbent または何らかの免疫学的技術を用いている。これは、血清中にアルブミンが多いということとどまらず、アルブミンが抗体産生能力も高いという点も影響している。石井のほか、Gusev ら³⁴⁾ も、調整用電気泳動法で、 αF を精製している。近年阪大生化学で、かなり大型のアクリルアミドゲルを用いる調整用泳動装置を作

製中で、 α F の精製にも用いるようである。Purves ら³⁵⁾ は、クロマトグラフィーで精製している。Rapp ら³⁶⁾ は、腹水などを用いて、DEAE セルローズによるクロマトなどで精製している。micro Ouchterlony 法などに用いる抗原は、それ程の精製を要しないが、radioimmunoassay に用いる抗原は、かなり純化する必要がある。

α F は糖蛋白であり、アミノ酸組成と、糖組成ともに明らかにされている。fetuin は、その構造が単一でない点は、電気泳動、その他で明らかにされているが、 α F でもその可能性は存在する。

α F の胎児血清より作ったものと、原発性肝臓癌患者の血清より作ったものとは、今のところ差異はないとされている。平井、西によると、その分子量は 65000 で、アミノ酸組成で、アルブミンとはかなり異なるとされている。

B. α F の測定法

α F の測定方法³⁸⁾ として、micro Ouchterlony 法、免疫電気泳動法、counter immunoelectrophoresis、単拡散法、radioimmunoassay 法などで、定性定量的に、検索される。

micro Ouchterlony 法は、二重拡散法ともいわれ、感度が低いとか、抗原抗体過剰による問題があるが、簡易であるので、初期においてもっとも繁用された。Aberev や、Uriel らが α F を見出したのは、本法による。

免疫電気泳動法は、ルーチンよりも、むしろ抗血清の検討に用いられる。 α F の検出法として、抗原過剰などの問題は残る。免疫泳動法でなくても、従来の電気泳動法においても、アルブミンが少なく、 α F の著しく多い場合には、実はひとつのアルブミンの肩のような形で存在していたという。

counter electrophoresis は、東大医科研松橋により提唱され、短時間で検査でき、感度も micro Ouchterlony 法よりもすぐれている。60 分間の泳動でよい。

単拡散法 (single radial immunodiffusion) は、Mancini 法と Fahey 法