特発性門脈圧亢進症の成因に関する研究 —抗リンパ球抗体の検出—

大阪市立大学第1外科

梅山 馨 西野 光一 深水 昭
由井 三郎 藤本 泰久 吉川 和彦
山下 隆史

LYMPHOCYTOTOXIC ANTIBODY IN IDIOPATHIC PORTAL HYPERTENSION

Kaoru UMEYAMA, M.D., Koichi NISHINO, M.D., Akira FUKAMIZU, M.D.,
Saburou YUI, M.D., Yasuhisa FUJIMOTO, M.D., Kazuhiko YOSHIKAWA, M.D.,
and Takafumi YAMASHITA, M.D.

First Department of Surgery Osaka City University Medical School

特発性門脈圧亢進症の患者血清中の抗リンパ球抗体を Terasaki の cytotoxicity test に準じて、試験管法にて検討した。本症21例（男7例，女17例）中本抗体は7例に陽性ですべて女性であった。かつ摘脾後には，術前陽性を示した6例中，高値を示した1例が減弱し，他はすべて陰性化した。かかる抗体は妊娠やHBs抗原，抗体との相関は明らかでなく，15℃を至適温度とするIgM型に属するもので全身性紅斑性狼瘡（SLE）で検出されているものと同じ性格のものであった。この事実は，本症の成因に何らかの感染を基盤とした免疫異常の存在する可能性を示唆したものである。また本症末梢血中のリンパ球の減少と抗リンパ球抗体活性との間には負の相関がみられたことから脾機能亢進にみられる白血球減少の原因の1つに本抗体の関与も示唆された。

索引用語：特発性門脈圧亢進症，抗リンパ球抗体，摘脾，脾機能亢進症，白血球減少

緒 言

肝に硬変像なく，脾腫，貧血を中心とする末梢血球の減少，および門脈圧亢進を主体とし，いまだ原因は明らかでない特発性門脈圧亢進症（Idiopathic portal hypertension, IPH），いわゆるバンチ症候群の成因に関しては，本邦では肝炎が¹⁾，欧米では砒素²⁾，塩化ビニール中毒³⁾が推測され，肝内門脈の狭窄あるいは閉塞⁴⁾に本症の原因を求めている。ことに志方らはオルセイン法を開発し，本症肝線維症例の約10%に，HBs抗原を証明しえたことから，本症にみられる肝線維化の原因にB型肝炎ウイルスの関与を想定し，同時に本症の成因にもつながると述べた。

しかし，すでに教室鈴木⁵⁾らが実験的に，卵白アルブミン遷延感作により，家ウサギに脾腫，門脈圧亢進およ

び本症に類似する肝脾組織像を作成することに成功し，本症の成因として，何らかのアレルギー機序の関与を推測し，同時に肝脾に対する自己抗体を証明した⁶⁾。さらに，最近の教室での検討では，本症の血中に種々の自己抗体が証明され⁷⁾，また本症が臨床例で自己免疫性溶血性貧血や，P. S. S.などの自己免疫疾患と合併すること^{7,8)}，さらに本症末梢血のリンパ球 subpopulation の解析⁹⁾などから，本症に何らかの免疫異常の存在することを示唆してきた。一方，近年血中の抗リンパ球抗体が，自己免疫を原因と考えられている疾患，ことに全身性紅斑性狼瘡（Systemic lupus erythematosus, SLE）^{10) 11) 22)}や，種々のウイルス性疾患に検出され^{13) 14)}，これらの疾患の病因論や病態との関連性が注目されている。

本研究は，本症患者血清について，抗リンパ球抗体の

検索したもので、若干の興味ある成績を得たのでここに報告する。

対象ならびに方法

昭和50年7月より54年8月までの期間に大阪市立大学医学部附属病院第1外科に入院し、摘脾および食道離断術を受け、同時に肝生検を行い、厚生省特定疾患、特発性門脈圧亢進症調査研究班の診断基準によってIPHと確定診断された21例を対象とした。そのうちわけは、年齢は23歳〜74歳で、性別では男性：4例、女性：17例であった。

なお同期間中の肝硬変症36例と同病院第1内科にてARAの基準¹⁵⁾で、SLEと診断された3例および健康成人20例を対象とした。

I. 抗リンパ球抗体の検出方法

1) 被検血清の採取および保存

被検血清は、末梢静脈より採血し、遠心分離し0.5mlづつに分注し、 -20°C 下に保存した。使用に際しては、 56°C 、30分非働化した。

2) 補体源のウサギ血清

24時間絶食にした家ウサギの耳静脈より採血し、遠心分離して得た血清は0.5mlづつに分注し、 -70°C 下に保存した。なお、ウサギ血清には、ヒトリンパ球に対して強い細胞障害性を示すものがあるので、使用にあたっては細胞障害性の10%以上を示す血清は除外し、3〜4羽の血清を混合して補体として使用した。

3) 標的リンパ球の採取

健康成人の末梢静脈より、ヘパリン加血液5mlを採取し、Böyum¹⁶⁾の比重遠心法にてリンパ球を得た。すなわち、ヘパリン加末梢血5mlに生理食塩水10mlを加えて混和し、その下層にFicoll-Conray液(33.4% Conray 10容と9% Ficoll 溶液24容の混合液)を5ml重層し、400gで30分間遠心し、液層境界面より、リンパ球を回収した。リンパ球はHanks液で、2回洗浄したのち、RPMI 1640液(Gibco Grand Island Company)にて、 $4 \times 10^5/\text{ml}$ のリンパ球浮遊液を作製した。

4) Cytotoxicity testの方法

Terasakiらの方法¹⁷⁾に準じて、試験管法にて行なった。すなわち、非働化した被検血清を原血清から32倍まで倍数希釈し、それぞれの50 μl を12.5 $\times$ 75mmの丸底試験管に注入し、そこへ前述のリンパ球浮遊液の25 μl づつをPipett dripperを用い、それぞれに加えよく混和した後、 15°C の恒温器内で30分間incubateする。補体としてウサギ血清をそれぞれに50 μl づつ加え、さらに

15°C で3時間incubateする。incubate終了後、氷上に静置して、直ちに0.8% Trypan blue液の2〜3滴をpastuer pipettを用い滴下し、顕微鏡下で、トリパンプルに染る死リンパ球と染らない生リンパ球の数を算定する。以上の操作を同一被検血清について、正常人6人より得たリンパ球に対して行った。

Cytotoxic activityは、各倍数希釈血清における、全リンパ球に対する死細胞数の割合を算出し、その最大値を選び、さらに補体のウサギ血清の影響を除くために以下の式より求めた。

$$\text{cytotoxicity percentage of test tube} = \frac{\frac{\% \text{ dead cells by test serum}}{100 (\%)} - \frac{\% \text{ dead cells by complement alone}}{\% \text{ dead cells by complement alone}}}{\% \text{ dead cells by complement alone}}$$

II. 血中HBs抗原、HBs抗体の測定

HBs抗原、抗体はRadioimmuno assay法(Dainabot社製キット使用)で測定した。

成 績

I. IPHにおける抗リンパ球抗体

1. 抗リンパ球抗体の検出率

対照とした正常人20例の血清についてcytotoxicity testを行った結果、そのcytotoxic activityは、12%を示した1例を除く19例がすべて10%以下であったことより、cytotoxic activityが20%以上示すものを抗リンパ球抗体陽性と判定した。

IPH 21例では、7例(33.3%)に抗リンパ球抗体が陽性であった。そのうち、1例は70%と高値を示したが、残る6例は20〜40%の範囲にあった。対照としたSLEの3例はいずれも58%、70%、77%を示したのに比べると低値であった。なお、肝硬変症36例では、13例(36.1%)が陽性で、2例のほか11例は20〜40%の範囲のcytotoxic activityであった(図1)

2. 抗リンパ球抗体の性状

IPH症例のうち抗リンパ球抗体が陽性を示した血清を用い、かかる抗体の性状について以下の検討を行った。

1) 補体依存性の有無

抗リンパ球抗体陽性を示したIPH 4例ならびに対照のSLE 2例について、検討した。

正常人リンパ球に対して、患者血清のみ、補体としてのウサギ血清のみ、患者血清と 56°C 、30分間の非働化処理したウサギ血清、および患者血清と未処理のウサギ血清を加えた4群に分けて、それぞれcytotoxicity testを行なった結果、患者血清ならびにウサギ血清を添加した

図1 患者血清の cytotoxic activity

表1 抗リンパ球抗体活性と補体依存性

	IPH				SLE	
	S.O.	Y.M.	K.M.	K.I.	F.Y.	Y.T.
Lymph.+serum	0	0	0	0	0	0
Lymph.+complement	5	6	4	2	5	7
Lymph.+serum+compl.	35	34	20	31	77	70
Lymph.+serum+inactivated* compl.	0	0	0	0	0	0

Lymph., normal peripheral lymphocytes; serum, patient's serum;
compl., rabbit complement; *, inactivated at 56°C. 30 min.

場合にのみ細胞障害活性が認められた。(表1)。すなわち、本抗体は補体依存性と推測された。

2) 反応温度の影響

抗リンパ球抗体の陽性を示した IPH の6例ならびに対照の SLE 2例について、cytotoxicity test を実施する際の反応温度の細胞障害活性に及ぼす影響を検討した。

反応温度を4°C, 15°C, 37°C下で cytotoxicity test を行った結果、いずれの症例も、15°Cでの cytotoxic activity が最も高く、4°Cでもかなりの cytotoxic activity を示したが、15°Cに比べると低値を示した(図2)。

図2 抗リンパ球抗体活性と温度依存性

3) 2-Mercaptoethanol 処理による影響

抗リンパ球抗体陽性の6例および対照の SLE 2例について、被検血清に 2-Mercaptoethanol (2-ME) を添加し、室温で1時間反応させたものと、2-ME を添加しない血清について、それぞれ cytotoxicity test を行った結果、2-ME 処理血清での細胞障害活性は著しく低値を示した(表2)。

表2 抗リンパ球抗体活性と 2-Mercaptoethanol 処理

Patients	Cytotoxic activity (%)	
	untreated	2-ME treated
IPH S.O.	35	5
K.I.	31	1
Y.M.	34	2
N.K.	32	1
K.M.	20	2
R.K.	25	1
SLE F.Y.	77	5
Y.T.	70	1

以上の結果から、IPH において検出された抗リンパ球抗体は、補体依存性で、かつ15°Cを至適反応温度とする IgM 型の抗体に属するものであった。

II. 臨床像と抗リンパ球抗体

1. 性別と抗リンパ球抗体

対象とした IPH 21例の性別は、男性4例、女性17例で、女性が男性の約4倍であった。抗リンパ球抗体は21例中7例に陽性であったが、すべて女性であった。すな

わち男性4例中には、1例の陽性例もなく、女性17例では7例(41.2%)に陽性であった(表3)。

なお対照とした肝硬変症36例では、男性24例中9例(37.5%)に、女性12例中4例(33.3%)に陽性を示し、とくに性差はみられなかった(表4)。

表3 IPHにおける抗リンパ球抗体

	No. of patients	No. of positive patients	(%)
Male	4	0	(0)
Female	17	7	(41.2)
Total	21	7	(33.3)

※ positive defined as $\geq 20\%$ of cytotoxic activity of serum.

表4 肝硬変症における抗リンパ球抗体

	No. of patients	No. of positive patients	(%)
Male	24	9	(37.5)
Female	12	4	(33.3)
Total	36	13	(36.1)

※ positive defined as $\geq 20\%$ of cytotoxic activity of serum.

2. 妊娠歴ならびに輸血歴と抗リンパ球抗体

IPHが女性に多く、抗リンパ球抗体がすべて女性に陽性であったことから、抗リンパ球抗体と妊娠歴との関連を検討した。IPHの女性17例のうち、妊娠歴のあるものは13例、無いものが4例であった。抗リンパ球抗体は、妊娠歴のある13例中5例(38.5%)に陽性であり、妊娠歴のない4例でも2例(50%)が陽性であった。なお妊娠回数については、検討しなかった。また、IPHはしばしば食道静脈瘤を伴い出血をきたし、輸血を受けることがあることから、抗リンパ球抗体と輸血歴との関連を検討した。IPH 21例のうち、輸血歴のあるもの12例、ないもの9例であった。抗リンパ球抗体は輸血歴のある12例中5例(41.7%)に、輸血歴のない9例では2例(22.2%)に陽性であった。なお、輸血回数、輸血量との関連については検討しなかった。

3. 血中 HBs 抗原、抗体と抗リンパ球抗体

IPHの成因にB型肝炎ウイルスを推測する報告がある。一方抗リンパ球抗体はウイルス感染症に高率にみられるとの報告が多い。そこで、IPHにおける抗リンパ球抗体とB型肝炎ウイルス(HBウイルス)との関係を、末梢血のHBs抗原およびHBs抗体の検出成績で

検討した。

IPH 21例のうち、HBs抗原陽性は5例、陰性は16例であった。抗リンパ球抗体は、HBs抗原が陽性を示した5例のうち1例(20%)にのみ陽性で、HBs抗原陰性の16例でも6例(38%)に陽性であった。一方、HBs抗体はIPH 15例中4例に陽性で、11例に陰性であった。抗リンパ球抗体は、HBs抗体陽性を示した4例中3例(75%)に、HBs抗体陰性であった11例中2例(18%)に陽性であった(表5)。

表5 IPHにおける末梢血 HBs 抗原・抗体と抗リンパ球抗体との相関

		Lymphocytotoxic antibodies	
	No. of patients	No. of positive patients (%)	No. of negative patients (%)
HBsAg	positive	5	1 (20)
	negative	16	6 (38)
HBsAb	positive	4	3 (75)
	negative	11	2 (18)

なお、肝硬変症では、HBs抗原が陽性であった9例中4例(44.4%)に、陰性であった24例中7例(29.2%)に抗リンパ球抗体が陽性を示し、また、HBs抗体が陽性であった6例中2例(33.3%)に、陰性であった15例中7例(46.7%)に抗リンパ球抗体が陽性を示した。

これらの結果を総合すると抗リンパ球抗体とHBウイルス感染との相関は明らかでなかった。尚症例をふやして検討してゆきたい。

4. 末梢血の白血球数、リンパ球数と抗リンパ球抗体

IPH 21例の末梢血液像は、赤血球数 $(336 \pm 12) \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球数 $3457 \pm 231/\text{mm}^3$ 、血小板数 $(7.4 \pm 0.8) \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。これらのうち、抗リンパ球抗体と白血球数、リンパ球数との関連について検討した。

IPH 21例の平均白血球数、リンパ球数は、それぞれ $3457 \pm 231/\text{mm}^3$ 、 $1128 \pm 101/\text{mm}^3$ であった。これは、正常人の $6238 \pm 495/\text{mm}^3$ 、 $2227 \pm 198/\text{mm}^3$ に比べて白血球数は44.6%、リンパ球数は49.4%の減少を示していた(図3)。

とくにリンパ球数と抗リンパ球抗体の関係は抗リンパ球抗体陽性の7例の平均リンパ球数は $998 \pm 181/\text{mm}^3$ 、陰性の14例の平均リンパ球数は $1195 \pm 126/\text{mm}^3$ と、推計学的に有意ではないが本抗体陽性例に、リンパ球減少のより強い傾向が見られた。抗リンパ球抗体を cytotoxicity test の cytotoxic activity として、末梢リンパ球数との

図3 IPH の末梢白血球数およびリンパ球数

図4 IPH 患者血清の cytotoxic activity と末梢血リンパ球数との相関。

関係をみると cytotoxic activity とリンパ球数との間には推計学的に有意の負の相関が認められた ($p < 0.05$) (図4)。

5. 摘脾後の抗リンパ球抗体の変動

IPH 症例19例の摘脾前と摘脾および食道離断術後1ヵ月より25ヵ月後の血清について抗リンパ球抗体を検索し、摘脾前後の抗リンパ球抗体の変化を検討した。

摘脾前、抗リンパ球抗体が陽性を示した6例のうち、cytotoxic activity が70%と高値であった1例は摘脾後、40%に低下した。術前20~40%の値を示した残る5例は、摘脾後すべて陰性範囲に低下した。なお術前陰性の13例では摘脾後に陽性となった症例は1例もなかった(図5)。

図5 摘脾による IPH 患者血清の cytotoxic activity の変動

考 察

抗リンパ球抗体は1964年 Terasaki & Mc Clelland¹⁷⁾ が細胞障害性抗体の検出法として cytotoxicity test (micro droplet 法)を開発し、多経産婦血清中に検出して以来、Warford¹⁸⁾は大量輸血を受けた人の血清に、さらに Mottironi¹³⁾は風疹、麻疹、伝染性単核球症患者血清に検出した。その後1970年 Terasaki ら¹⁰⁾はSLEや、慢性関節リウマチ患者に高率に検出し、同種のみならず、自己リンパ球に対しても障害性を示すことを報告して以来、自己免疫性疾患、とくにSLEの病因ならびに病態との関連で注目されてきた。すなわちSLEでの抗リンパ球抗体の検出は、Lies¹⁹⁾、Nies²⁰⁾らの36%のほか、De Horatius²¹⁾の82%、Terasaki¹⁰⁾の86%、Winfield²²⁾の90%と、およそ80~90%の高頻度に、しかも高力価に検出されている。そのほか慢性関節リウマチでもTerasakiは57%、柏崎¹²⁾は40%、Mittal¹¹⁾は14%に、全身性進行性硬化症でも柏崎¹²⁾は60%に検出している。さらに原因不明であるが、病因としてウイルス感染が疑われている多発性硬化症で67%に²³⁾、ホジキン氏病で63%²⁴⁾に、またウイルス感染の明らかな麻疹では47%¹³⁾、100%¹⁴⁾、風疹では100%¹³⁾、32%¹⁴⁾、伝染性単核球症では90%¹⁶⁾、75%¹⁷⁾と報告されている。一方肝炎ではDe Horatius²⁵⁾は急性肝炎で49%、慢性肝炎で72%、また福本²⁶⁾は慢性肝炎活動型で58%、非活動型で17%、肝硬変症で47%

に、さらに Miller²⁷⁾ によれば Primary Biliary Cirrhosis (PBC) でも12例中11例に抗リンパ球抗体が証明している。

今回、われわれは IPH 21例について抗リンパ球抗体の検索を行った結果、正常成人20例の血清において、1例が12%の cytotoxic activity を示した以外、残る19例はすべて10%以下であったことから、20%以上の cytotoxic activity を示すものを抗リンパ球抗体陽性と判定すると、21例のうち7例 (33.3%) が陽性であった。また、ここに検出された抗リンパ球抗体は補体依存性で、15°Cを至適反応温度とし、2-ME 処理によって失活することから IgM 型の抗体と考えられた。すなわち Terasaki¹⁰⁾、柏崎¹²⁾らによって、SLE などで検出されている抗リンパ球抗体と同様の性格のものであった。

かかる抗リンパ球抗体が HLA 関連抗原系の抗体であるか否かについては、Terasaki¹⁰⁾、Lies¹⁹⁾、Winfield²⁹⁾、柏崎²⁸⁾ら、いずれも関係がないと述べている。しかし妊娠や大量輸血によっても抗リンパ球抗体が出現するとの報告や、また本症での抗リンパ球抗体陽性例はすべて女性であったことから、妊娠歴との関係を検討したが、妊娠歴のある13例中5例 (38.5%)、ない4例中2例 (50%) にそれぞれ抗リンパ球抗体が陽性であり、本抗体と妊娠歴との関連は認めなかった。一方輸血に関しては、輸血歴のある12例中5例 (41.7%) に、輸血歴のない9例中2例 (22.2%) に、陽性を示したが、両者の関係はなお検討の余地があると考えている。しかし輸血や妊娠により出現する抗リンパ球抗体は、Williams²⁹⁾、Doughty³⁰⁾ によれば、HLA 関連抗原系のもので、IgG 型の抗体であるといわれている。この点本症で検出された抗リンパ球抗体が、HLA 抗原系との関係を全く否定しえないが、それとは異なるものと推測される。

抗リンパ球抗体の発現の意義については、なお明らかでないが、何らかのウイルス感染の結果とする見解が多い。事実、自己免疫疾患の代表である SLE の動物モデルとして知られている New Zealand Black (NZB) マウスでは、ヒトの SLE 類似の病態、溶血性貧血、脾腫などを呈し、種々の自己抗体が検出されるが、これら発症の基盤には、従来からウイルスの感染が推測され、最近ではC型ウイルス (C型 retrovirus) などの組織内存在も報告されるにいたっている³⁴⁾³⁵⁾。一方 Shirai & Mellors³⁶⁾ により発見された Natural thymocytotoxic autoantibody (NTA と略す) は NZB マウスの免疫異常、すなわち T細胞機能低下、B細胞機能亢進の相互関

係の中で、T細胞、特にサプレッサー-T細胞の機能低下をひきおこすものとして注目され、しかもその基盤として NZB マウスの潜在性ウイルス感染に求める考え方がある³⁴⁾³⁷⁾。ヒトの SLE においてもC型ウイルス粒子が検出されたとの報告や³⁸⁾、SLE 患者、さらにその家族や接触のある人に抗リンパ球抗体が高率に検出されるなどの報告から³⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾、SLE の病因にウイルス感染の可能性が強く示唆され、それを契機とした抗リンパ球抗体の出現、さらにT細胞機能異常 (サプレッサー-T細胞機能低下) B細胞機能亢進、自己抗体の産生さらにそれによる組織障害と、SLE の病因に関して一連の推論がなされつつある¹²⁾³⁴⁾³⁷⁾。

今回 IPH の33.3%に HLA 抗原系とは関係がないと思われる抗リンパ球抗体が検出されたことは、すでに報告した如く種々の自己抗体の検出や、末梢 TB リンパ球の Subpopulation の成績とともに、本症の成因に何らかの免疫異常の関与することを示唆したもので、とくにその機序としてウイルス感染も否定しえないと思われる。

IPH の成因は未だ明らかではない。ただ、肝内門脈閉塞のみで、本症の脾腫、門脈圧亢進のすべてを説明することの困難な事は、実験的にも臨床的にもみられるところである。志方は、IPH の肝内に HBs 抗原を証明した事によって、B型ウイルス肝炎が本症の肝臓維化の原因であると述べ、同時に、本症の成因につながると推測したが、われわれは肝臓維化それ自身が本症の成因につながるか否かについては、なお疑問とする所で、むしろ何らかの感染などを契機として起る免疫異常の関与が推測される。また、欧米で IPH の成因と関連深いと考えられている砒素や塩化ビニール中毒についても Popper⁴²⁾らは、塩化ビニール中毒にみられる脾腫の原因を門脈鬱血による変化のみでなく、むしろ、脾の網内系への刺激を重視した報告をしている。すでに、教室鈴木らが実験的に卵白アルブミンの長期遷延感作によって、ウサギに人のバンチ症候群と類似の病変を作成しえた成績から、本症の成因には何らかの感染を契機として起るアレルギー機序の存在を指摘し、ウイルス感染も想定したが、今回われわれが本患者血清中に抗リンパ球抗体を検出し得たことと考え合わせると、本症の成因に何らかの免疫異常の関与する可能性を強く示唆したものとといえよう。

抗リンパ球抗体とその疾患の臨床像との関連についての検討は、SLE について報告されている。すなわち、抗リンパ球抗体と末梢血の白血球数、リンパ球数とが負

の相関関係にあることは諸家¹²⁾²⁰⁾⁴³⁾が認めているところであるが、発熱や、皮膚病変、関節症状、中枢神経症状などとの相関性については、病期やステロイドなどの治療の有無にもよるが、相関するとするものや⁴⁴⁾⁴⁵⁾、しないとするものがある²⁰⁾、一致していない。

IPH は従来より女性に多く、その成因に女性ホルモンの関与を示唆する報告もみられるが⁴⁶⁾⁴⁷⁾今回対象とした21例でも、17例が女性であり、抗リンパ球抗体陽性例がすべて女性であったことは、本抗体が高率に検出される SLE が、やはり女性に多く、性ホルモンの関与も推測されている点より考えると興味深い結果であった。

IPH は、巨脾、末梢血の有形成分の減少、門脈圧亢進が主たる臨床症状であるが、とくに本症の末梢血液像については、その有形成分の1つ以上の減少と規定されている。従来、主として貧血を中心に扱われてきたが、本症の全国統計からみても、今回対象とした21例でも、赤血球以外に、白血球、血小板を含めた汎血球減少を示すのが殆んどである。とくに白血球数、リンパ球数についてみると、正常人に比べ、それぞれ44.6%、49.4%の減少で、ことにリンパ球数と抗リンパ球抗体との関係では、本抗体陽性例にリンパ球減少の、より強い傾向がみられ、抗リンパ球抗体の活性値 (cytotoxic activity) とリンパ球数との間には、負の相関があった。これは従来より IPH を始めとする脾機能亢進性巨脾疾患での末梢血球の減少が、血球の脾内への偏在と破壊の亢進によるとする Hypersplenism の概念が赤血球を中心に一般に受け入れられてきた⁴⁸⁾が、かかる抗リンパ球抗体の関与も推測される。この点、今後くわしく追求して行きたい。さらに興味あることは、かかる抗リンパ球抗体が摘脾によって減弱、または陰性化することである。IPH 19例のうち、術前陽性を示した6例のうち、70%の cytotoxic activity を示した1例は、摘脾後40%に低下し、他の5例はいずれも20%以下の正常範囲内に低下した。また、術前陰性の13例では、摘脾後に陽性化したものは1例もなかった。かかる抗リンパ球抗体の摘脾の影響については、御木⁴⁹⁾が NZB マウスで、摘脾後では NTA の出現がやや遅れ、その抗体活性も摘脾しない場合より低いと報告しているにすぎない。脾臓の役割については、不明な点が多い。しかし、IPH において検出された抗核抗体をはじめとする種々の自己抗体が、摘脾によって、その抗体価は減弱もしくは陰性化したとの吉川⁷⁾の報告や摘脾によって本症の末梢リンパ球 subpopulation の異常が正常化の傾向に向かうとの由井⁹⁾の報告

を考えると脾はかかる自己抗体の産生に何らかの役割を演じていることも推測される。

脾内には30~40%の末梢循環しない比較的短命なリンパ球の存在が知られ⁵⁰⁾⁵¹⁾、これら機能についても最近 Gershon⁵²⁾らは免疫反応を調節する重要な役割を果たしていることを示唆している。また、脾はサプレッサー T 細胞の存在場所と言われ⁵³⁾⁵⁴⁾、自己抗体の産生や自己免疫疾患の発生との関連についても種々検討されつつあることから⁵⁵⁾⁵⁶⁾、本症の成因における脾の役割も今後次第に明らかになると思われるが、本症の摘脾の意義を含め、その成因について更に検討して行きたい。

結 語

特発性門脈圧亢進症患者血清中の抗リンパ球抗体の検索を Terasaki らの cytotoxicity test に準じて、検討した結果、以下の成績を得た。

- 1) IPH 21例 (男性4例、女性17例)のうち、7例 (33.3%)に抗リンパ球抗体が陽性を示した。男性には陽性例がなく、女性17例中、7例 (41.2%)に陽性を示した。
- 2) 本抗体は補体依存性で、15℃を至適反応温度とし、かつ IgM 型に属するものであった。
- 3) 抗リンパ球抗体は、摘脾前、陽性を示した6例のうち、活性が高値を示した1例は摘脾後減弱化し、他はすべて陰性化した。
- 4) 本症の末梢白血球数、およびリンパ球数は正常人に比べ、著しい減少を示し、抗リンパ球抗体の障害活性とリンパ球数との間には有意の負の相関がみられた。(p<0.05)

以上の知見から、IPH の成因に、何らかの感染を基盤とした、免疫学的機序の存在する可能性のあることが示唆された。

文 献

- 1) 志方俊夫、鷗沢輝子、山崎誠行：いわゆる特発性門脈圧亢進症の成因に関する研究。肝臓、17: 417—423, 1976.
- 2) Sherlock, S.: Classification and functional aspects of portal hypertension. Am. J. Surg., 127: 121—128, 1974.
- 3) Thomas, L.B., Popper, H., Berk, P.D., Selikoff, I. and Falk, H.: Vinyl-chloride-induced liver disease: From idiopathic portal hypertension (Banti's Syndrome) to angiosarcomas. N. Eng. J. Med., 292: 17—22, 1975.
- 4) 今永 一：肝内循環よりみたる門脈圧亢進症の分類。肝臓、2: 137—138, 1960.

- 5) 鈴木忠彦：門脈圧亢進症—成因と病理，日外会誌，57：987—1013，1956.
- 6) 梅山 馨：所謂パンチ氏病成因に関する研究，日外会誌，59：1099—1130，1957.
- 7) 吉川和彦：特発性門脈圧亢進症の成因に関する研究—免疫学的機序の検討，日外会誌，79：538—553，1978.
- 8) 梅山 馨，吉川和彦，由井三郎，山下隆史，大野良興，西野光一，深水 昭，黄河清：特発性門脈圧亢進症（パンチ症候群）の成因に関する考察—免疫異常を伴う疾患の合併，日消外会誌，10：493—500，1977.
- 9) 由井三郎：特発性門脈圧亢進症における末梢血リンパ球の subpopulation とその機能，阪市医誌，28：409—427，1979.
- 10) Terasaki, P.I., Mottironi, V.D. and Barnett, E.V.: Cytotoxins in disease: Autocytotoxins in lupus. *N. Eng. J. Med.*, **28**: 724—728, 1970.
- 11) Mital, K.K., Rossen, R.D., Sharp, J.T., Lidsky, M.D. and Butler, W.T.: Lymphocyte cytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nature*, **225**: 1255—1256, 1970.
- 12) 柏崎禎夫，岡田 純，三ツ木紀久：SLEにおける抗リンパ球抗体，臨床免疫，11：409—416，1979.
- 13) Mottironi, V.D. and Terasaki, P.I.: Lymphocytotoxins in disease: I. Infectious mononucleosis, rubella, and measles. In P.I. Terasaki (ed.), *Histocompatibility Testing*, 301—308, Munksgaard, Copenhagen, 1970.
- 14) Mayer, S., Falkenrodt, A. and Tongio, M.M.: Cold lymphocytotoxins in infections and parasitic infestations. *Tissue Antigens*, **3**: 431—438, 1973.
- 15) Cohen, A.S. and Canoso, J.J.: Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus-status 1972. *Arthritis Rheum.*, **15**: 540—543, 1972.
- 16) Böyum, A.: Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 21 (Suppl. 97): 77—89, 1968.
- 17) Terasaki, P.I. and McClelland, J.D.: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature*, **204**: 998—1000, 1964.
- 18) Walford, R.L., Gallagher, R. and Sjaarda, J.R.: Serologic typing of human lymphocytes with immune serum obtained after homografting. *Science*, **144**: 868—870, 1964.
- 19) Lies, R.B., Messner, R.P. and Williams, R.C. Jr.: Relative T-cell specificity of lymphocytotoxins from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **16**: 369—375, 1973.
- 20) Nies, K.M., Brown, J.C., Dubois, E.L., Quismorio, F.P., Friou, G.J. and Terasaki, P.I.: Histocompatibility (HL-A) antigens and lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum.*, **17**: 397—402, 1974.
- 21) DeHoratius, R.P., Pillarisetty, R., Messner, R.P. and Talal, N.: Anti-nucleic acid antibodies in systemic lupus erythematosus patients and their families: Incidence and correlation with lymphocytotoxic antibodies. *J. Clin. Invest.*, **56**: 1149—1154, 1975.
- 22) Winfield, J.B., Winchester, R.J., Wernet, P., Fu, S. and Kunkel, H.G.: Nature of cold-reactive antibodies to lymphocyte surface determinants in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **18**: 1—8, 1975.
- 23) Schocket, A.L. and Weiner, H.L.: Lymphocytotoxic antibodies in family member of patients with multiple sclerosis. *Lancet*, **1**: 571—573, 1978.
- 24) Kreisler, M., Naito, S. and Terasaki, P.I.: Cytotoxins in disease: V. Various disease. *Transplant. Proc.*, **3**: 112—114, 1971.
- 25) DeHoratius, R.J., Henderson, C. and Strickland, R.G.: Lymphocytotoxins in acute and chronic hepatitis: Characterization and relationship to changes in circulating T lymphocytes. *Clin. Exp. Immunol.*, **26**: 21—27, 1976.
- 26) 福本陽平，西岡幹夫，菅 大三，竹本忠良：慢性活動性肝炎患者に認められるリンパ球障害性因子について，肝臓，19：495—500，1978.
- 27) Miller, K.B., Goldberg, M.J. and Kaplan, M.M.: Lymphocytotoxic antibodies in primary biliary cirrhosis. *Digestive Disease Week: A-18*, 1980.
- 28) 柏崎禎夫，岡田 純，保科博登，加藤みき子，柏木 登：SLE血清中のリンパ球障害因子（リンホサイトトキシン），臨床免疫，9：10—17，1977.
- 29) Williams, R.C. Jr., Emmons, J.D. and Yunis, E.J.: Studies of human sera with cytotoxic activity. *J. Clin. Invest.*, **50**: 1514—1524, 1971.
- 30) Doughty, R.W. and Gelsthorpe, K.: An initial investigation of lymphocyte antibody activity through pregnancy and in eluates prepared from placental material. *Tissue Antigens*, **4**: 291—298, 1974.
- 31) 白井俊一，吉木 敬：ウイルス感染と自己免疫病，感染・炎症・免疫，7：79—93，1977.
- 32) Talal, N.: Immunologic and viral factors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **13**: 887—894, 1970.
- 33) Allison, A.C., Denman, A.M. and Barnes,

- R.D.: Cooperating and controlling functions of thymus-derived lymphocyte in relation to autoimmunity. *Lancet*, **2**: 135—140, 1971.
- 34) Levy, J.A.: C-type RNA viruses and autoimmune disease. In N. Talal (ed.), *Autoimmunity*, 404—453, academic Press Inc., New York, 1977.
- 35) Yoshiki, T., Mellors, R.C., Strand, M.M. and August, J.T.: The viral envelope glycoprotein of murine leukemia virus and the pathogenesis of immune complex glomerulonephritis of New Zealand Black and other mice. *J. Exp. Med.*, **140**: 1011—1027, 1974.
- 36) Shirai, T. and Mellors, R.C.: Natural thymocytotoxic autoantibody and reactive antigen in New Zealand Black and other mice. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **68**: 1412—1415, 1971.
- 37) 白井俊一, 吉木 敬: 胸腺細胞—T細胞障害性自然自己抗体 (NTA) と New Zealand マウスの自己免疫病. *臨床免疫*, **7**: 229—241, 1975.
- 38) Strand, M. and August, J.T.: Type-C virus gene expression in human tissue. *J. Virol.*, **14**: 1584—1596, 1974.
- 39) DeHoratius, R.J. and Messner, R.P.: Lymphocytotoxic antibodies in family members of patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, **55**: 1254—1258, 1975.
- 40) Malavé, I., Papa, R. and Layrisse, Z.: Lymphocytotoxic antibodies in SLE patients and their relatives. *Arthritis Rheum.*, **19**: 700—704, 1976.
- 41) Folomeeva, O., Nasonova, V.A., Alekberova, A.S., Talal, N. and Williams, R.C. Jr.: Comparative studies of antilymphocyte, antipolynucleotide, and antiviral antibodies among families of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **21**: 23—27, 1978.
- 42) Popper, H. and Thomas, L.B.: Alteration of liver and spleen among workers exposed to vinyl chloride. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 172—194, 1975.
- 43) Winfield, J.B., Winchester, R.J. and Kunkel, H.G.: Association of cold-reactive antilymphocyte antibodies with lymphopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **18**: 587—594, 1975.
- 44) Butler, W.T., Sharp, J.T., Rossen, R.D., Lidsky, M.D., Mittal, K.K. and Gard, D.A.: Relationship of the clinical course of systemic lupus erythematosus to the presence of circulating lymphocytotoxic antibodies. *Arthritis Rheum.*, **15**: 231—237, 1972.
- 45) Bluestein, H.G. and Zwaifler, N.J.: Brain-reactive lymphocytotoxic antibodies in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, **57**: 509—516, 1976.
- 46) 浅田健蔵: パンチ病の成因に関する実験的研究—特に性因子について. *阪市大医誌*, **20**: 75—112, 1971.
- 47) Murano, F., Katsu, K., Kitta, T. and Shimamoto, T.: Banti-like syndrome induced by estrogen and cholesterol. *Acta Hepatosplenol. (Stuttg.)*, **16**: 77—85, 1969.
- 48) Jandl, J.H. and Aster, R.H.: Increased splenic pooling and the pathogenesis of hypersplenism. *Am. J. Med. Sci.*, **253**: 383—398, 1967.
- 49) 御木達也, 西田雅喜, 菊岡正和, 天木一太: ニュージーランド・マウスの自己免疫疾患に対する cyclophosphamide と prednisolone の併用療法および摘脾の効果. *アレルギー*, **25**: 24—31, 1976.
- 50) Stylos, W.A., Chirigos, M.A., Lyng, P.J. and Lengel, C.R.: T and B lymphocyte populations of the spleen and thymus in normal and immunosuppressed BALB/c mice. *Cell. Immunol.*, **40**: 79—90, 1978.
- 51) Cantor, H. and Asofsky, R.: Synergy among lymphoid cells mediating the graft-versus-host response: III. Evidence for interaction between two types of thymus-derived cells. *J. Exp. Med.*, **135**: 764—779, 1972.
- 52) Gershon, R.K., Lance, E.M. and Kondo, K.: Immuno-regulatory role of spleen localizing thymocytes. *J. Immunol.*, **112**: 546—554, 1974.
- 53) Sampson, D., Grotelueschen, C. and Kauffman, H.M. Jr.: The human splenic suppressor cells. *Transplantation*, **20**: 362—367, 1975.
- 54) Folch, H. and Waksman, B.H.: The splenic suppressor cells: II. Suppression of the mixed lymphocyte reaction by thymus dependent adherent cells. *J. Immunol.*, **113**: 140—145, 1974.
- 55) Talal, N.: Disordered immunologic regulation and autoimmunity. *Transplant. Rev.*, **31**: 240—263, 1976.
- 56) Abdou, N.I., Napombejara, C., Balentine, L. and Abdou, N.L.: Suppressor cell mediated neutropenia in Felty's syndrome. *J. Clin. Invest.*, **61**: 738—743, 1978.