

肝 炎 に 関 す る 血 清 学 的 研 究

第 2 編

沈降反応による実験的肝障害時の肝自己抗体の検討

岡山大学医学部第一内科教室 (主任; 小坂淳夫教授)

専攻生 板 野 俊 夫

[昭和34年9月8日受稿]

1. 結 言

近時、流行性肝炎の病因的並びに病理学的研究の進歩と共に諸種の血清学的研究が行われ、流行性肝炎患者血清中に肝組織抽出抗原に反応する抗体の存在することが知られるようになり、異種血球凝集反応¹⁾²⁾³⁾、補体結合反応¹⁾⁴⁾、沈降反応⁵⁾⁶⁾⁷⁾及び皮内反応等⁴⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾の種々の報告がみられ且又その診断的意義についても研究されているが、何れも特異反応とまでは行かず又これら抗体の臨床的意義についても数多くの問題をのこしている。さきに Eaton, Murphy and Hanford¹⁾は、人肝抽出液を抗原とする補体結合反応の成績より流行性肝炎患者血清中に証明する抗体は肝自己抗体であろうとの仮説を唱え、著者は第1編において人肝生理的食水塩抽出液を抗原とする沈降反応を行ない、流行性肝炎例の末梢流血中に高率に該抗体の出現をみとめ、かかる沈降反応で証明される抗体は肝障害に基き生体内で産生された肝自己抗体であることを明らかにした。しかしながら該疾患時に産生された肝自己抗体の生体内での生物学的意義については不明の点が多く且又流行性肝炎 virus が同定されていない現状より、著者は先づ動物実験的にこの問題を追求するために、Delezenne 以来多くの研究者 (M. Krahmer¹²⁾、藤堂¹³⁾、武田¹⁴⁾、馬杉¹⁵⁾ 等)により取上げられてきた Cytotoxin は何れも主として異種の Cytotoxin であるから同種肝生理的食水塩抽出抗原による同種抗肝血清の生成の有無及び該抗血清を同種動物に負荷したさいにおける肝同種抗体の推移と負荷動物にみられる生体反応 (とくに網内系の反応) 並びに該抗体の臓器特異性の問題等について検討すると共に、薬物による肝障害時の肝自己抗体の推移についても観察し、臓器 (肝) 抗体の生体内動態について若干

の考察を加えた。

2. 実験材料並びに実験方法

2. 1. 実験動物

体重 2.0~3.0 kg の健常雄性白色家兔を用い、実験使用前7ないし10日間、一定飼料で飼育したものを実験動物とした。

2. 2. 抗肝血清調製

2. 2. 1. 感作抗原調製

健常家兔を頸動脈より脱血致死せしめ下腔静脈の両側腎静脈合流部のやや下方よりカニューレを挿入し、滅菌生理食塩水で灌流して充分血液を駆逐した後、肝を摘出し濾紙で水分を充分吸収した後、被膜、血管、胆管等を除去して秤量する。然る後、生理食塩水と共に homogeneizer で破碎し、10%生理食塩水 emulsion とし更に 3,000 r, p. m. にて15分間遠心沈澱しその上清を分離採取する。これに mersonine を0.01%の割合に加え氷室に保存した。感作抗原は可及的新鮮なものを使用した。

2. 2. 2. 抗家兔肝血清作成

上記感作抗原を家兔に 3 cc/kg づつ3日間隔で7~8回腹腔内に注射し、最終注射後、該抗体の上昇を確かめた後、約1週間後に型のように脱血致死せしめ、血清を無菌的に分離採取した。

2. 2. 3. 抗肝血清負荷実験

2. 2. 2 でえられた同種抗肝血清を家兔に 5.0 cc/kg 耳静脈内に1回注射した。

2. 3. 網内系填塞法

墨汁を毎日1回、連続14日間耳静脈より注射し、網内系機能判定には Adler-Reimann 氏法にならない Congo red 指数をもつてした¹⁶⁾¹⁷⁾。

2. 4. 1. 家兔肝 phosphatide 調製

荒木氏法¹⁸⁾に従い、家兔肝より Benzol 可溶性、Acton 不溶性、Petrolether 可溶性、Alcohol 可溶

性の粗精 phosphatide を抽出し、無水 alcohol 1.0 cc 中に phosphatide 10 mg を含有するように調製した。

2. 4. 2. 抗家兎肝 phosphatide 血清の作成

前記 phosphatide 10 mg に新鮮牛血清を家兎体重 1 kg 当り 2.0 cc を加え均等な emulsion を作り、調製後30分ないし1時間放置したものを家兎耳静脈より除々に注射した。注射は3日目毎に8回行なつた。最終注射後、抗体の上昇を確かめた後、1週間後に型のように脱血致死させて血清を無菌的に採取した。

2. 4. 3. 抗家兎肝 phosphatide 血清負荷実験

4.2 でえられた抗血清を家兎に 3.0 cc/kg を耳静脈内に1回注射した。

2. 5. 薬物による肝障害法

2. 5. 1. 四塩化炭素

家兎に 0.5 cc/kg を1回、経口的に投与した。

2. 5. 2. Chloroform

Chloroform を20%の割合に olive 油にとかし、その溶液を家兎に 1.0 cc/kg を大腿外側筋肉内に注射し、注射後3日目に chloroform 原液 0.5 cc/kg を家兎大腿外側筋肉内に注射した。

2. 5. 3. 蟻酸 allyl

家兎に 30 mg/kg を大腿外側筋肉内に1回注射した。

2. 6. 抗体の証明法

2. 6. 1. 抗原

家兎肝 emulsion による感作過程及び同種抗肝血清を同種動物(家兎)に負荷したさいの該抗体の推移並びに薬物による肝障害時の抗体証明には、感作抗原を更に 3,000 r. p. m., 15分間遠心沈澱し、その上清を東洋濾紙 No. 6 で充分濾過し可及的透明になつたものを抗原とした。家兎肝 phosphatide による感作過程及びその抗血清を同種動物に負荷したさいの該抗体の推移を観察するさいには、村田氏反応液調製法にならば、phosphatide 10 mg 含有の alcohol 液 1.0 cc と生理的食塩水 10 cc とを急激に混和し、30分間静置した後、東洋濾紙 No. 6 で濾過したものを抗原として使用した。

2. 6. 2. 沈降反応術式

家兎肝生理的食塩水抽出液を抗原とする時は、抗原稀釈による重層法を行ない、抗原抗体境界面に出現する白輪の抗原最大稀釈倍数をもつて抗原価とした。又家兎肝 phosphatide を抗原とした場合は、抗体稀釈による重層法を行ない、抗原抗体境界面に

出現する白輪の抗体最大稀釈倍数をもつて抗体価とした。何れの場合も、判定は反応開始後、30分、1時間及び2時間の3回行なつた。

3. 実験成績

3. 1. 同種肝抗原による感作過程

家兎肝生理的食塩水抽出抗原による家兎の感作過程では該抗体は第1表のように注射前各家兎とも該

第1表 家兎肝 emulsion 注射による感作過程

注射回数	前	1	2	3	4	5	6	7	8
家兎番号									
1. 2.6kg	0	0	0	4×	4×	8×	16×	32×	/
2. 2.4kg	0	0	/	2×	4×	/	16×	32×	/
3. 2.2kg	0	/	0	/	8×	8×	/	32×	64×
4. 2.5kg	0	/	0	/	8×	/	16×	/	64×
5. 2.6kg	0	0	/	4×	/	16×	/	32×	/
6. 2.3kg	0	/	0	/	8×	/	16×	/	32×
7. 2.3kg	0	/	0	/	8×	/	16×	/	32×
8. 2.0kg	0	/	0	/	4×	/	16×	/	/
9. 2.5kg	0	/	0	/	8×	/	8×	/	/

抗原に反応する抗体は陰性であつたが、感作開始後漸時感作回数の増加と共に上昇し、7ないし8回の感作で uhlenhuth 法で抗原価32ないし64倍の抗体を認めた。そのさいの感作家兎の肝の組織像では肝実質細胞では著変はなく変性、壊死等は見られないが、星細胞は中等度に反応し、腫大、増殖等肝網内系の反応と Glisson 氏鞘及び肝索及び肝索内への軽度の白血球浸潤が認められるのみである。

3. 2. 同種抗家兎肝血清負荷実験

3. 1. により得られた抗肝血清(沈降素価32ないし64倍)の家兎への負荷実験では、第2表のように注射前家兎肝生理的食塩水抽出抗原に反応する沈降反応抗体は何れも陰性であつたが、家兎第10号は抗肝血清負荷後1日目及び2日目に4倍陽性、3日目16倍陽性を示し、家兎第11号は負荷後3日目に8倍陽性を示し、家兎第12号は負荷後1日目及び3日目8倍陽性、6日目2倍陽性、7日目32倍陽性を示し、家兎第13号は負荷後1日目64倍陽性、3日目及び5日目8倍陽性、7日目2倍陽性を示し、家兎第14号は負荷後1日目64倍陽性、2日目8倍陽性、4日目32倍陽性、8日目4倍陽性を示し、家兎第15号は負荷後1日目32倍陽性、3日目64倍陽性、5日目及び7日目2倍陽性、10日目4倍陽性を示し、家兎第16号は負荷後1日目、2日目及び3日目といずれも4

第2表 同種抗家兔肝血清負荷実験

家兔番号	注射血清 沈降素価	注 射 後 日 数											
		前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
10. 2.0 kg	64×	0	4×	4×	16×								
11. 2.5 kg	32×	0	0	0	8×								
12. 2.5 kg	32×	0	8×	/	8×	/	/	2×	32×				
13. 2.5 kg	32×	0	64×	/	8×	/	8×	/	2×				
14. 2.1 kg	32×	0	64×	8×	/	32×	/	/	/	4×			
15. 3.0 kg	64×	0	32×	/	64×	/	2×	/	2×	/	/		4×
16. 3.0 kg	64×	0	4×	4×	4×	/	8×	/	/	/		32×	
17. 2.6 kg	64×	0	32×	8×	4×	2×	2×	0	0	/	/		0
18. 3.0 kg	64×	0	4×	4×	4×	8×	32×	32×	8×	/	/		8×
19. 2.1 kg	32×	0	32×	64×	/	8×	/	16×	/	/	/		4×

倍陽性、5日目8倍陽性、9日目32倍陽性を示し、家兔第17号は負荷後1日目32倍陽性、2日目8倍陽性、3日目4倍陽性、4日目及び5日目2倍陽性を示したが6日目、7日目及び10日目には陰性を示した。家兔第19号は負荷後1日目32倍陽性、2日目64倍陽性、4日目8倍陽性、6日目16倍陽性、10日目4倍陽性を示した。即ち同種抗肝血清負荷初期には低い沈降価を示し漸時上昇して3~9日目に最高価に達するもの、負荷直後より沈降価は高価を示したものが漸時減少した後4~10日目に至り再び一過性の上昇を示すもの並びに負荷後沈降価は最高値を示し以後減少するもの等が認められた。このさいの肝の組織像は肝実質の変化は水腫様変性から類壊死に至る病変を示し、星細胞の反応も強く、間質には浮腫形成があり Glisson 氏鞘内血管壁の粗鬆化、硝子様膨化が多くみられ、その他脾、腎、骨髓等にも或程度の変化がみられるが肝に対し比較的臓器特異性のあることが認められた。

3. 3. 健常家兔血清負荷実験

3. 2. の成績と比較するため、健常家兔血清を負荷して経過を観察した。なお注射に使用した健常家兔血清は、予め沈降反応により家兔肝生理的食塩

水抽出抗原に対応する沈降反応抗体は陰性であることをたしかめた。その成績は第3表に示すように、家兔第20号、第21号及び第22号の何れにも注射前は勿論、抗家兔肝血清注射による負荷実験の際に観察した場合と同様の経過日数においては、すべて家兔肝生理的食塩水抽出抗原に対応する沈降反応抗体は証明しなかつた。

第3表 健常家兔血清負荷実験

家兔番号	注 射 後 日 数									
	前	1	2	3	4	5	6	7	10	
20. 2.3 kg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21. 2.5 kg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22. 2.5 kg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

3. 4. 墨汁による網内系填塞家兔における抗肝血清負荷実験

実験に使用した家兔は、予め Congo red 指数を測定し墨汁による網内系填塞の前後における指数が20以上、上昇を示し、網内系が充分填塞されたと思われる家兔を使用した。その成績は第4表に示すように家兔第23号は抗肝血清負荷5日後まで、家兔第

第4表 墨汁填塞家兔における抗肝血清負荷実験

家兔番号	Congo red 指数		注射血清 沈降素価	抗 肝 血 清 注 射 後 日 数												
	前	後		前	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	
23. 2.8 kg	20.0	48.6	64×	0	0	0	0	0	0							
24. 2.5 kg	20.8	46.2	64×	0	0	0	0	0	0	0	0					
25. 2.8 kg	18.8	40.3	64×	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
26. 3.0 kg	22.2	51.3	64×	0	0	0	0	0	2×	0	0	0	0			
27. 3.0 kg	12.5	36.2	64×	0	0	0	0	0	0	0	2×	2×	2×	0	0	

第5表 家兎肝 phosphatide 注射による感作過程

検査事項	No. 28 (2.0 kg)				No. 29 (2.0 kg)				No. 30 (2.0 kg)					
	前	2	4	8	前	2	4	8	前	2	4	8		
	注射回数	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	
沈降反応	0	±	32×	256×	0	—	16×	64×	128×	0	—	16×	64×	64×
尿 urobilinogen 反応	—	±	—	±	—	—	—	±	—	—	—	—	+	—
体重 (kg)	2.0	2.0	1.9	1.7	2.0	2.0	2.0	2.0	1.9	2.0	2.0	1.6	1.6	1.5
色素量 (%)	88	84	78	60	96	88	73	63	57	96	84	71	71	57
赤血球数 (10 ⁴)	480	569	526	390	553	602	478	404	372	538	466	456	456	357
白血球数	7,400	9,600	6,800	4,400	7,600	9,800	10,400	7,400	5,200	8,800	10,800	6,600	6,600	5,000
白血球百分率	36.0	45.0	11.0	36.0	44.0	38.0	24.0	16.0	26.0	42.0	24.0	33.0	33.0	38.0
假性 eosin 細胞	57.0	45.0	74.0	40.0	52.0	47.0	64.0	72.0	65.0	52.0	63.0	51.0	51.0	50.0
淋球	7.0	7.0	9.0	3.0	4.0	10.0	5.0	6.0	1.0	6.0	3.0	13.0	13.0	4.0
単球	0	2.0	3.0	0	0	2.0	6.0	0	0	0	7.0	0	0	0
好酸	0	1.0	3.0	13.0	0	3.0	1.0	1.0	3.0	0	3.0	0	0	3.0
好塩基	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
形質細胞	0	0	0	3.0	0	0	0	5.0	5.0	0	0	3.0	3.0	5.0
幼若	0	0	0	3.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

24号は7日後まで、家兎第25号及び第26号は10日後まで、家兎第27号は14日後まで、毎日経過も観察したが、家兎第23号、第24号及び第25号ではいずれも家兎肝生理的食塩水抽出抗原に対応する沈降反応抗体は認められず、家兎第26号では負荷5日後に2倍陽性を、家兎第27号では負荷7日後及び8日後にそれぞれ2倍陽性を一過性に示した。

3. 5. 家兎肝 phosphatide による感作過程

家兎肝 phosphatide で家兎を感作した場合は第5表に示すように、家兎第28号では家兎肝 phosphatide 注射後、該抗原に反応する沈降反応抗体は感作4回後32倍陽性、6回後64倍陽性、8回後256倍陽性を示し、尿 urobilinogen 反応は感作2回後、4回後及び8回後に弱陽性を示し、体重は実験前に比較して4回感作後に0.1 kg、6回及び8回感作に0.3 kg 減少した。色素量は注射回数とともに次第に減少し、赤血球数は感作前に比較して感作2回後及び4回後ではやや増加を示すが6回後及び8回後では次第に減少し、白血球数も感作2回後にはやや増加を示すが4回後以後次第に減少した。白血球百分率では感作4回後に淋球增多(74.0%)を認めたが単球增多は軽度で、感作6回後及び8回後に好塩基球增多(10.0%, 13.0%)及び幼若型細胞の出現を認めたが、形質細胞はみなかった。家兎第29号では該抗原に反応する沈降反応抗体は感作4回後16倍陽性、6回後64倍陽性、8回後128倍陽性を示し、尿 urobilinogen 反応は6回後に弱陽性を示した。体重は殆んど変化なく、色素量は注射回数とともに次第に減少し、赤血球数は感作2回後にやや増加を示すが以後次第に減少を示し、白血球数も感作2回後及び4回後には増加を示すが以後次第に減少した。白血球百分率では感作2回後に単球增多(10.0%)、4回後及び6回後に淋球增多(64.0%, 72.0%)、6回後及び8回後に幼若型細胞の出現をみたが、形質細胞はその経過中認めなかった。家兎第30号では該抗原に反応する沈降反応抗体は感作4回後16倍陽性、6回後64倍陽性、8回後64倍陽性を示し、尿 urobilinogen 反応は感作4回後及び6回後に陽性を示し、体重は実験前に比較して感作2回後0.2 kg、4回後及び6回後0.4 kg、8回後0.5 kgを減少した。色素量及び赤血球数は感作回数とともに次第に減少し、白血球数は感作2回後及び4回後にやや増加を示すが以後減少した。白血球百分率では感作4

回後に淋巴球增多 (63.0%), 6回後に単球增多 (13.0%), 6回後及び8回後に幼若型細胞の出現をみたが, 形質細胞はその経過中認めなかつた。

3. 6. 同種抗家兎肝 phosphatide 血清負荷実験

実験前各家兎について家兎肝 phosphatide 抗原に対応する沈降反応抗体を行なつたところ, 家兎第

31号では4倍陽性, 第33号及び第34号ではそれぞれ2倍陽性にみとめたが, 尿 urobilinogen 反応は各家兎とも陰性で, 体重正常, 白血球数及び白血球百分率に異常をみとめないものを使用した。なお負荷した抗家兎肝 phosphatide 血清は家兎肝 phosphatide 抗原に対応する抗体価128倍陽性のものを使用した。家兎第31号では第6表のように家兎肝

第 6 表 同種抗家兎肝 phosphatide 血清負荷実験 家兎 No. 31 (2.6 kg)

	注 射 後 時 日													
	前	1時間	3 "	6 "	12 "	24 "	2日	3 "	5 "	7 "	10 "	12 "	14 "	
沈 降 価	4 ×	32 ×	8 ×	16 ×	8 ×	8 ×	4 ×	8 ×	8 ×	16 ×	8 ×	4 ×	4 ×	
尿 urobilinogen 反応	—							—	—	—	—	—	+	
体 重 (kg)	2.6							2.6	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	
白 血 球 数	8,000							12,000	11,800	15,800	19,200	17,200	12,000	
白 血 球 百 分 率	仮性eosin細胞	23.5						46.5	41.0	45.5	42.0	54.5	38.0	
	淋 巴 球	66.5						50.5	51.5	36.0	44.5	35.5	52.5	
	単 球	6.5						2.0	4.0	5.5	4.5	8.5	5.0	
	好 酸 球	0						0	0	1.5	0	0	0	
	好 塩 基 球	3.5						1.0	3.5	11.5	9.0	1.5	4.5	
	形 質 細 胞	0						0	0	0	0	0	0	
	幼 若 型	0						0	0	0	0	0	0	

phosphatide 抗原に反応する沈降反応抗体は, 該血清負荷後1時間目には32倍陽性を示したが, 以後時間の経過とともに漸次減少し, 負荷後2日目には4倍陽性となつて該血清負荷前と同一値を示したが, 負荷後3日目及び5日目にそれぞれ8倍陽性, 7日目16倍陽性と次第に増加し以後再び減少し10日目8倍陽性, 12日目及び14日目にはそれぞれ4倍陽性となり該血清負荷前値に戻つた。尿 urobilinogen 反

応は該血清負荷後14日目に中等度陽性を示したが, 体重は殆んど減少を見なかつた。白血球数は該血清負荷後7日目及び10日目にそれぞれ15,800, 19,200と増加し, その百分率では7日目及び10日目に好塩基球增多 (11.5%, 9.0%) を認めたが, その経過中形質細胞の出現は見なかつた。家兎第32号では第7表のように家兎肝 phosphatide 抗原に反応する沈降反応抗体は, 該血清負荷後1時間目に16倍陽性

第 7 表 同種抗家兎肝 phosphatide 血清負荷実験 家兎 No. 32 (2.5 kg)

	注 射 後 時 日													
	前	1時間	3 "	6 "	12 "	24 "	2日	3 "	5 "	7 "	10 "	12 "	14 "	
沈 降 価	0	16 ×	8 ×	4 ×	8 ×	4 ×	2 ×	1 ×	2 ×	4 ×	2 ×	0	0	
尿 urobilinogen 反応	—							—	—	±	+	+	+	
体 重 (kg)	2.5							2.5	2.4	2.4	2.3	2.3	2.4	
白 血 球 数	6,200							9,600	8,000	7,200	12,800	11,800	7,200	
白 血 球 百 分 率	仮性eosin細胞	25.5						23.0	36.5	37.0	34.5	35.5	24.0	
	淋 巴 球	66.0						69.5	55.5	43.5	47.5	52.0	63.0	
	単 球	4.5						1.0	2.5	7.5	3.0	6.5	5.5	
	好 酸 球	0						0	0	1.5	4.5	1.5	1.5	
	好 塩 基 球	4.0						6.5	5.5	10.5	10.5	4.5	4.5	
	形 質 細 胞	0						0	0	0	0	0	1.5	
	幼 若 型	0						0	0	0	0	0	0	

を示したが、以後時間の経過とともに減少し負荷後3日目には1倍陽性となつたが、5日目2倍陽性、7日目4倍陽性と次第に増加し、10日目には2倍陽性となつて再び減少し以後陰性となつた。尿 urobilinogen 反応は負荷後7日目弱陽性、10日目軽度陽性、12日目及び14日目にはそれぞれ中等度陽性を示した

が、体重は殆んど変化を見なかつた。白血球数は該血清負荷後10日目12,800、12日目11,800と増加し、その百分率では7日目単球增多(7.5%)、好塩基球增多(10.5%)を認め、14日目には形質細胞の出現(1.5%)をみとめた。家兎第33号では第8表のように家兎肝 phosphatide 抗原に反応する沈降反応抗

第8表 同種抗家兎肝 phosphatide 血清負荷実験 家兎 No. 33 (2.4 kg)

	注 射 後 時 日													
	前	1時間	3 "	6 "	12 "	24 "	2日	3 "	5 "	7 "	10 "	12 "	14 "	
沈 降 価	2 ×	8 ×	4 ×	2 ×	8 ×	4 ×	4 ×	2 ×	4 ×	8 ×	4 ×	2 ×	2 ×	
尿 urobilinogen 反応	—							—	—	—	±	±	±	
体 重 (kg)	2.4							2.4	2.3	2.3	2.3	2.3	2.2	
白 血 球 数	6,400							5,800	6,200	11,200	10,600	9,400	8,000	
白血球百分率	仮性 eosin 細胞	39.0						26.5	37.5	37.0	35.5	37.5	35.5	
	淋 巴 球	53.0						70.0	54.5	45.0	52.5	53.5	53.0	
	単 球	5.5						3.0	4.5	8.5	4.5	6.5	5.5	
	好 酸 球	0						0	0	1.0	1.5	0	1.5	
	好 塩 基 球	2.5						0.5	3.5	8.5	6.0	1.5	3.5	
	形 質 細 胞	0						0	0	0	0	0	0	
	幼 若 型	0						0	0	0	0	0	1.0	

体は、該血清注射後1時間目に8倍陽性を示し3時間目4倍陽性、6時間目2倍陽性と次第に減少したが、12時間目には8倍陽性とやや増加を示し以後再び減少して、負荷後3日目に2倍陽性となつた後再び上昇し、5日目には4倍陽性、7日目には8倍陽性と増加を示した。しかし該血清負荷後10日目には4倍陽性となり以後再び減少して12日目及び14日目にはそれぞれ2倍陽性であつた。尿 urobilinogen

反応は該血清負荷後10日目及び12日目に弱陽性、14日目に中等度陽性を示し、体重は殆んど変化をみなかつた。白血球数は該血清負荷後7日目11,200、10日目10,600と増加し、その百分率では7日目に単球增多(8.5%)及び好塩基球增多(8.5%)を認めたが、その経過中形質細胞の出現はみとめず、14日目に幼若型細胞(1.0%)の出現をみた。家兎第34号では第9表のように家兎肝 phosphatide 抗原に

第9表 同種抗家兎肝 phosphatide 血清負荷実験 家兎 No. 34 (2.0 kg)

	注 射 後 時 日													
	前	1時間	3 "	6 "	12 "	24 "	2日	3 "	5 "	7 "	10 "	12 "	14 "	
沈 降 価	2 ×	16 ×	8 ×	4 ×	8 ×	4 ×	4 ×	2 ×	8 ×	8 ×	4 ×	1 ×	1 ×	
尿 urobilinogen 反応	—							—	—	±	±	+	—	
体 重 (kg)	2.0							2.0	1.9	1.9	1.8	1.8	1.9	
白 血 球 数	7,400							9,000	6,200	11,400	9,600	7,600	9,800	
白血球百分率	仮性 eosin 細胞	19.0						50.0	47.5	49.5	51.5	37.0	47.5	
	淋 巴 球	74.5						43.5	50.5	35.5	37.5	57.0	44.5	
	単 球	4.0						5.5	2.0	8.5	5.5	4.5	6.5	
	好 酸 球	0						0	0	1.0	0	0	0	
	好 塩 基 球	2.5						1.0	0	5.5	4.5	1.5	1.5	
	形 質 細 胞	0						0	0	0	1.0	0	0	
	幼 若 型	0						0	0	0	0	0	0	

反応する沈降反応体は、該血清負荷後1時間目に16倍陽性を示し3時間目8倍陽性、6時間目4倍陽性と漸次減少したが12時間目には8倍陽性とやや増加を示し、以後再び減少して負荷後3日目には2倍陽性と実験前の値になつたが、再び上昇して負荷後5日目及び7日目にはそれぞれ8倍陽性と増加した後10日目4倍陽性、12日目及び14日目にはそれぞれ1倍陽性と減少を示した。尿 urobilinogen 反応は該血清負荷後7日目及び10日目に弱陽性、12日目は軽度陽性であつたが、14日目には陰性となつた。体重は殆んど変化なく、白血球数は該血清負荷後7日目に11,400と増加し、その百分率では7日目に単球増多(8.5%)、好塩基球増多を認め、10日目に形質細胞の出現を1.0%にみとめた。

3. 7. 薬物による肝障害実験

実験前各家兎について家兎肝生理食塩水抽出抗原に対応する沈降反応抗体をみとめず、尿 urobilinogen 反応陰性で、体重測定、血色素量(%、Sahli)、赤血球数及び白血球数計算並びに白血球百分率検査を行ない、健常と認めたものを使用した。(蟻酸 allyl による肝障害例では血色素量及び1mm³中の赤血球数計算は行わなかつた)。

3. 7. 1. 四塩化炭素による家兎肝障害実験

第10表のように家兎第35号では四塩化炭素投与後5日目に家兎肝生理食塩水抽出抗原に反応する沈降反応抗体は8倍陽性、16倍弱陽性を示し、体重は同時に0.3kg減少し、尿 urobilinogen 反応は高度陽性を示し、血色素量90%、赤血球数は799万と共に実験前に比較して増加し、白血球数も12,000と増加、その百分率において単球増多(21.5%)及び好塩基球の出現(1.5%)をみとめた。家兎第36号では投与後5日目に該抗原に反応する沈降反応抗体は4倍陽性、8倍陽性を示し、体重は同時に0.3kg減少し、尿 urobilinogen 反応は高度陽性、白血球数11,200と増加し、その百分率において単球増多(13.5%)及び好塩基球の出現(1.0%)を認めた。なお血色素量は投与後2日目94%、5日目92%と実験前に比較して増量し、赤血球数は投与後2日目に613万とやや増加したが5日目には530万となり実験前の値と殆んど同一であつた。家兎第37号では投与後3日目、5日目及び7日目にそれぞれ該抗原に反応する沈降反応抗体は2倍陽性を示したが10日目には陰性となり証明しなかつた。尿 urobilinogen 反応は投与後5日目に高度陽性を示したが10日目には中等度陽性を示し、体重は投与後3日目0.1kg、

第10表 四塩化炭素による家兎肝障害実験

検査事項	No. 35 (2.8 kg)					No. 36 (2.5 kg)					No. 37 (2.8 kg)					No. 38 (2.3 kg)								
	前	1	2	3	5	前	1	2	3	5	前	1	2	3	5	7	10	前	1	2	3	5	7	10
沈降素価	0	0	0	0	8×(+) 16×(±)	0	0	0	0	2×	0	0	0	0	2×	2×	0	0	0	4×	8×(+) 16×(±)	4×	2×	0
尿 urobilinogen 反応	—	—	—	—	±	—	—	—	—	±	—	—	—	—	±	±	±	—	—	—	±	±	±	±
体重 (kg)	2.8	2.7	2.5	2.5	2.2	2.8	2.8	2.8	2.7	2.7	2.8	2.8	2.8	2.7	2.7	2.7	2.5	2.3	2.3	2.2	2.2	2.2	2.0	2.0
血色素量 (%)	81	93	90	92	92	78	78	78	78	73	73	73	73	78	73	74	67	81	81	92	92	73	76	72
赤血球数 (10 ⁴)	637	733	799	530	530	525	525	525	529	514	424	424	424	514	424	424	475	595	595	703	703	541	520	443
白血球数	7,400	5,600	12,000	6,600	11,200	7,200	7,200	7,200	10,400	10,200	9,400	9,400	9,400	10,400	10,200	9,400	7,600	8,600	8,600	18,400	18,400	14,000	10,200	8,800
仮性 eosin 細胞	46.5	54.5	47.0	53.5	46.0	55.0	55.0	55.0	58.5	44.0	43.0	43.0	43.0	58.5	44.0	43.0	32.5	51.0	51.0	60.5	60.5	36.0	41.0	35.5
白血球百分率	47.0	41.5	30.0	40.0	39.5	37.5	37.5	37.5	18.5	40.5	42.5	42.5	42.5	18.5	40.5	42.5	54.5	42.5	42.5	27.5	27.5	46.0	46.5	56.5
単球	6.5	4.0	21.5	5.5	13.5	5.0	5.0	5.0	23.0	13.5	12.5	12.5	12.5	23.0	13.5	12.5	12.0	5.0	5.0	12.0	12.0	14.5	12.5	8.0
好塩基球	0	0	0	1.0	0	2.5	2.5	2.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	0	0	0	0	0
形質細胞	0	0	1.5	0	1.0	0	0	0	0	2.0	2.0	2.0	2.0	0	2.0	2.0	1.0	0	0	0	0	2.5	0	0
形質細胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	0	0

第11表 Chloroform による家兎肝障害実験

検査事項	No. 39 (2.0 kg)					No. 40 (2.5 kg)					No. 41 (2.4 kg)					No. 42 (2.2 kg)						
	前	1	3	5	前	1	3	5	7	前	1	3	5	7	前	1	3	5	7	9	11	
	注射後日数																					
沈降素価	0	0	4×	4×	0	0	0	4×	4×	0	0	0	0	4×	0	0	0	0	0	0	4×	4×(+) 8×(±)
尿 urobilinogen 反応	-	-	±	±	±	-	-	±	±	±	±	±	±	±	-	-	-	-	-	±	±	±
体重 (kg)	2.0	88	96	92	2.5	91	90	90	102	2.4	102	101	106	113	2.2	96	95	97	98	2.0	78	75
血色素量 (%)	505	591	634	579	606	583	557	522	650	615	675	737	736	609	611	515	611	611	638	611	560	539
赤血球数 (10 ⁴)	8,000	7,800	21,600	12,800	10,400	12,000	8,800	41,800	10,600	8,800	9,600	10,000	27,400	6,600	8,400	7,200	6,600	6,600	9,800	9,800	7,200	8,400
白血球数	46.5	46.0	58.0	58.0	53.5	73.0	47.0	72.5	56.0	53.5	46.0	68.5	55.0	58.0	70.0	61.0	66.0	64.5	64.5	46.5	68.0	68.0
仮性 eosin 細胞	42.0	50.5	33.5	29.0	39.5	20.0	35.5	13.5	40.0	39.0	42.5	20.5	24.5	36.0	26.5	32.5	31.0	24.5	24.5	46.5	25.5	25.5
淋球	11.5	2.5	8.5	11.5	7.0	7.0	14.5	12.0	4.0	7.5	11.5	8.0	12.0	5.0	3.5	6.5	3.0	8.5	8.5	6.0	6.5	6.5
単球	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好塩基細胞	0	1.0	0	1.5	0	0	3.0	2.0	0	0	0	3.0	8.5	1.0	0	0	0	2.5	2.5	1.0	0	0
白血球百分率	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

10日目 0.3 kg と減少し、血色素量及び赤血球数は経過とともに漸次減少し、白血球数は投与後3日目 10,400、5日目 10,200 と増加したが以後減少し、白血球百分率では投与後3日目に単球増多 (23.0%) を認め、好塩基球は5日目、7日目及び10日目にそれぞれ2.0%、2.0%及び1.0%に出現した。家兎第38号では該抗原に反応する沈降反応抗体は投与後2日目4倍陽性、3日目8倍陽性、16倍弱陽性、5日目4倍陽性、7日目2倍陽性を示したが10日目には陰性となった。尿 urobilinogen 反応は投与後3日目高度陽性、10日目中等度陽性を示し、体重は3日目 0.1 kg、10日目 0.3 kg と減少した。血色素量及び赤血球数は投与後3日目にそれぞれ92%、703万と実験前に比較して増加したが以後経過とともに減少し、10日目にはそれぞれ72%、443万となった。1 mm³ 中の白血球数は投与後3日目 18,400、5日目 14,000 と増加したが以後減少し10日目には8,800となり、その百分率では投与後3日目、5日目及び7日目に単球増多 (12.0%、14.5%、12.5%) を認め、5日目には好塩基球及び形質細胞をそれぞれ2.5%、1.0%にみとめられた。

3. 7. 2. Chloroform による家兎肝障害実験

第11表のように家兎第39号では chloroform 注射後3日目及び5日目に家兎肝生理食塩水抽出抗原に反応する沈降反応抗体はそれぞれ4倍陽性を示し、同時に尿 urobilinogen 反応は高度陽性を示し、体重は注射後5日目において0.2 kg 減少した。血色素量及び赤血球数は注射後3日目にそれぞれ96%、634万とやや増加を示し、白血球数は3日目及び5日目にそれぞれ21,600、12,800と増加したが、その百分率では著変なく単球増多及び形質細胞の出現はみなかった。家兎第40号では chloroform 注射後5日目に該抗原に反応する沈降反応抗体を4倍陽性にみとめ、同時に尿 urobilinogen 反応は高度陽性を示し、体重は0.3 kg 減少した。血色素量及び赤血球数はそれぞれ経過と共にやや減少し、白血球数もその経過中特に著しい変動はなかつたが、その百分率において chloroform 注射後3日目に単球増多 (14.5%) を認め、3日目及び5日目に好塩基数の出現 (3.0%、2.0%) を見た。家兎第41号では chloroform 注射後7日目に該抗原に反応する沈降反応抗体を4倍陽性に認め、尿 urobilinogen 反応は3日目に弱陽性、7日目高度陽性に認め、体重は5日目に0.2 kg 減少した。血色素量及び赤血球数は注射後経過とともに著しい変動は見られないがや

や増加の傾向を示し7日目にはそれぞれ113%, 736万となつた。白血球数は7日後に実験前に比較して27,400と著明に増加し, その百分率では3日目及び7日目にそれぞれ11.5%, 12.0%と単球増加をみとめた。家兎第42号では該抗原に反応する沈降反応抗体は chloroform 注射後9日目に4倍陽性, 11日目に4倍陽性, 8倍弱陽性を示し, 尿 urobilinogen 反応は7日目中等度陽性, 11日目高度陽性を示し, 体重は次第に減少し chloroform 注射後11日目には0.4 kg 減少した。血色素量及び赤血球数は殆んど変化なく chloroform 注射後9日目及び11日目に軽度の減少を見た。白血球数もその経過中特に変動なく, その百分率でも著変を認めなかつた。

3. 7. 3. 蟻酸 allyl による家兎肝障害実験

第12表のように家兎第43号では家兎肝生理食塩水抽出抗原に反応する沈降反応抗体は蟻酸 allyl 注射後3日目及び5日目にそれぞれ1倍陽性に認めしたが, 7日目と9日目には陰性となり, 11日目に再び1倍陽性に認めしたが14日目には陰性となつた。尿 urobilinogen 反応は蟻酸 allyl 注射後3日目で軽度陽性, 中等度陽性を示し, 体重も, 注射後5日目0.2 kg, 9日目及び14日目にはそれぞれ0.4 kgと漸時減少がみられた。白血球数は注射後3日目1,200, 5日目10,600と増加したが以後次第に減少し, その百分率において注射後5日目に単球增多(9.5%)をみた。家兎第44号では該抗原に反応する沈降反応抗体は注射後3日目2倍陽性, 5日目及び7日目に2倍陽性, 4倍弱陽性を示し, 9日目2倍陽性, 11日目1倍陽性と次第に減少し, 14日目には陰性となつた。尿 urobilinogen 反応は蟻酸 allyl 注射後3日目より陽性を示し, 弱陽性より軽度陽性, 中等度陽性と次第に増強し, 体重は経過とともに減少し注射後5日目0.4 kg, 14日目0.5 kgの減少を示した。白血球数は注射後3日目に20,800と著しく増加したが以後次第に減少し, その百分率では該薬剤注射後2日目, 3日目及び5日目にそれぞれ13.5%, 10.0%及び10.5%に球球增多を見た。家兎第45号では該抗原に反応する沈降反応抗体は注射後3日目1倍陽性, 5日目及び7日目にそれぞれ2倍陽性に認めしたが, それ以後14日目まで陰性となり, 尿 urobilinogen 反応は蟻酸 allyl 注射後3日目より陽性となり, 弱陽性より軽度陽性, 中等度陽性と次第に増強し, 体重は注射後5日目0.1 kg, 14日目0.2 kg 減少した。白血球数は蟻酸 allyl 注射後7日目に18,200とやや増加を認めしたが以外殆んど変

動なく, その百分率では注射後2日目に単球增多(11.5%), 3日目に好塩基球增多(8.5%)をみた。家兎第46号では該抗原に反応する沈降反応抗体は蟻酸 allyl 注射後3日目1倍陽性, 5日目2倍陽性, 4倍陽性, 7日目2倍陽性に認めしたが以後陰性となり, 尿 urobilinogen 反応は3日目以後陽性となり, 弱陽性より軽度陽性, 中等度陽性と次第に増強し, 体重は注射後5日目0.1 kg, 14日目0.2 kg 減少した。白血球数は同薬剤注射後やや増加の傾向を認め, 7日目には16,400となつたが以後減少し, その百分率では注射後2日目及び3日目に単球增多(9.5%, 7.5%)をみた。

4. 考 按

著者は第1編において流行性肝炎患者の流血中に認められた人肝生理食塩水抽出抗原に反応する沈降反応抗体が, 肝組織障害に基いて生体内で二次的に産生された肝自己抗体であることを明らかにしたが, 流行性肝炎の病因 virus が未だ確認されていない現在, 実験的に該 virus による特異的肝障害を惹起させることは不可能であるので前述の著者が行なつた実験成績から臓器(肝)抗体の生体内の動態につき若干の検討を加えてみた。先づ, 同種肝抗原による家兎感作過程では感作開始後, 漸次感作回数増加と共に同種肝生理的食塩水抽出抗原に反応する抗体が家兎流血中に上昇し7ないし8回で沈降素価32ないし6,000倍の抗体を認めた。そのさいの病理組織学的所見では, 肝実質細胞では著変はなく変性壊死はみられず, 星細胞は中等度に反応し, 腫大, 増殖, 等肝網内系の反及と Glisson 氏鞘及び肝索内への軽度の白血球浸潤が認められる他は, 全身の網内系反応があり特に肝に特異的な病変を認めない。同種抗血清負荷実験では該抗血清負荷後の家兎流血中の同種肝抗体の消長をみると負荷初期には低い沈降素価を示し漸次上昇して3日ないし9日に至り最高値に達するもの, 最初より高値を示したものが漸次減少した後4日ないし10日に至り再び一過性の上昇を示すもの並びに該抗血清負荷初期に最高値を示し以後減少するもの等を認めた。このさいの病理組織学的所見は, 肝実質変化は感作過程よりも強く水腫様変性から類壊死に至る病変を示し, 星細胞の反応も強い。細胞浸潤強く主に仮性 Eosin 細胞及び好酸球の浸潤を認め間質増殖は見られない。その他, 脾, 腎, 骨髓等にも或程度の変化が見られるが, 肝に対して比較的臓器特異性のあることを認めた。而

して本実験において認められた抗体はその沈降素価の高さから考えて、注射した抗肝血清のみの沈降素価とは考え難い。すなわち負荷した抗肝血清がそのまま流血中に留まるにしても、体液による稀釈、尿中への排泄及び第3表に示すように正常家兎血清負荷例においては該抗体の出現は認められず、その病理組織学的所見も何ら著変を認めない事実等より考えると、負荷抗肝血清が時間的にも負荷1週間後においてなおかなり認められることは、動物の個体差も考慮しても明らかに負荷抗血清以外に該抗体の産生が考えられる。藤堂¹³⁾、M. Kraemer¹²⁾、馬杉¹⁵⁾等は異種 Cytotoxin 注射の際に臓器特異性を認め、教室太田¹⁹⁾は同種 Cytotoxin (Hepatotoxin) 注射においても前述のような病理組織学的変化を示す比較的臓器特異性を認め、武田¹⁴⁾は逆 allergy においては注射した Cytotoxin はその該当臓器細胞そのものを抗原として反応すると述べていること等より考えれば、第2表において認められた該抗血清負荷1週後の抗体は、抗肝血清の比較的臓器特異性により肝細胞との間に抗原抗体反応が行われ、その結果惹起された肝実質細胞変化により更に二次的に肝自己抗体が産生された結果と考えることが出来る。この際注射した抗肝血清が直接肝細胞に作用するか或は網内系(星細胞)がその間に介在的役割を果すものかを検討するため、墨汁填塞家兎について検索した。すなわち Congo red 指数20以上、上昇を見た網内系填塞家兎に同種抗肝血清を負荷した際、第4表に示すように家兎第23号、第24号及び第25号では該抗血清負荷後5、7、10日目までの間には該抗体を認めず、家兎第26号及び第27号では注射後10、14日目までの間に5日目及び7、8日目に一過性に抗体を証明した。勿論 Congo red 指数による網内系填塞判定には疑義のある所でもあり²⁰⁾、又完全填塞も実際上困難視されているが、その際の病理組織学的検索では各例とも致死時においてなお星細胞を初め網内系細胞の充分な墨汁摂取を認め、星細胞の増殖、肥大等の刺激反応を認めず、肝実質細胞は水腫様変性ないし肝小葉周辺部の強い壊死や好酸球の浸潤を認めた。この事実は武田¹⁴⁾の述べるように該抗血清を注射した場合、血管系を介して直接肝組織細胞と反応した結果であろうと考えられる。1938年、Hanger²¹⁾は Cephalin cholesterol 絮状反応を発見し Hunger の Antigen を用い肝炎患者血清との間に高い陽性率を示すことを記し、Eaton, Murphy and Hanford¹⁾は人肝抽出液を抗原とする補体結合

反応において肝炎患者血清との間に陽性を示す抗原は、恐らく lipoid 或は carbohydrate であろうと推定し、又 Olitzki and Bernkopf⁵⁾、今野等^{6,7)}は之を追試し、人肝 ether 処置 alcohol 溶液に cholesterol を添加した抗原によつて肝炎患者血清との間に高率の沈降反応陽性をみとめた。一方 Landsteiner and Simms²²⁾ (1923) 以来、類脂体の特異抗体産生が唱えられ、荒木¹⁸⁾、野田²³⁾等は心臓 phosphatide についてその臓器特異性を主張している。著者は家兎肝 phosphatide による感作過程並びに抗家兎肝 phosphatide 血清負荷実験において抗原の臓器特異性について検討した。第5表はその感作過程で、該抗体産生は第1表の同種肝 emulsion 感作過程に比較して明らかに高価を示し、感作動物は何れも尿 urobilinogen 反応は該抗体出現に前後して陽性となり、体重の減少、血色素量の漸減、赤血球数は初期増加を示すが以後やや減少を示し、白血球数は該抗体出現期と略々平行して増加し、白血球百分率においても同時期に淋巴球増多及び単球増多を認めた。その際病理組織学的所度では高度の変化を認め、肝細胞の壊死、核変性、間質の浮腫、増殖及び白血球浸潤、星細胞の腫大、増殖を認めた。このさい牛血清のみを注射した場合の病理組織学的変化は、南²⁴⁾によれば少なく共注射回数9回以下では肝実質細胞の変化を認めず、野田²³⁾も同様に変化を認めていない点より考えて、組織学的変化は肝 phosphatide による感作の結果と考えられ一応肝 phosphatide の臓器特異性を考えさせる所見であるが、かくしてえられた抗家兎肝 phosphatide 血清を同種動物(家兎)に負荷したさいの成績は第6、7、8、9表に示すように、該抗血清負荷直後1時間目に認められた該抗体はその後時間の経過と共に漸減して2ないし3日後には一度血中より消失し、5ないし7日目に一過性に該抗体の上昇を認め、負荷動物の体重は殆んど減少せず、尿 urobilinogen 反応は該抗体が再び上昇した時期にほぼ一致して陽性となり、白血球数も同時期に一過性の増加を示し、白血球百分率では単球増多及び好塩基球の増多が見られた。しかしながらこの際の病理組織学的所見は同種抗肝血清負荷時のそれと略々同様であることが観察され、家兎肝 phosphatide による家兎感作時の肝の病変が肝の生理的食塩水抽出液を抗原としたさいのそれにくらべ特に肝に親和性のあることを、肝 phosphatide 感作時に生ずる組織結合性抗体による結果とのみはにわかに決定し難いように思われる。本実験におい

て該抗血清負荷後1時間目に認められた抗体は、その沈降価の高さから考えて体液により稀釈された注射血清であろうと思われるが、負荷5ないし7日目に一過性に上昇した抗体は尿 urobilinogen 反応、白血球数及び、白血球百分率並びに病理組織学的な肝変化から考えて、恐らく二次的に産生された肝自己抗体によるものと思われる。すなわち抗家兎肝 phosphatide 血清及び抗家兎肝血清を同種動物(家兎)に負荷した際には、比較的臓器特異性に基き肝障害を惹起し二次的に肝自己抗体が産生されるものと考えられる。更に A. Heffter²⁵⁾, Meyer and Gottlieb²⁶⁾, Piazza²⁷⁾, H. Eppinger²⁸⁾, Rosin and Doliauski²⁹⁾ 等の報告にあるように、薬物(四塩化炭素, chloroform, 蟻酸 allyl)による実験的肝障害例について検討した。四塩化炭素肝障害例は第10表のように、投与後2ないし7日目に沈降反応で家兎肝生理食塩水抽出抗原に反応する物質が末梢流中にみられ、2ないし8倍の沈降素価を示した。尿 urobilinogen 反応は該抗体出現時にすでに陽性を示し、肝機能障害と平行関係がみられた。体重は食欲不振のため著明に減少し、血色素量及び赤血球数は初期濃縮状態となり、以後採血によると思われる程度の減少を示した。白血球数は該抗体陽性時に肝機能障害と平行して著明な増加がみられ、その百分率では単球増多を認めた。chloroform 肝障害例は第11表のように、第1回注射後3ないし11日目に、第2回注射後2ないし9日目に沈降反応で肝抗原に対応する抗体をみとめ、その際の尿 urobilinogen 反応、体重、血色素量、赤血球数、白血球数及び白血球百分率等は、前記四塩化炭素肝障害例のそれと略々同様であつた。次に蟻酸 allyl 肝障害例は第12表のように、注射後3ないし11日に亘つて沈降反応で肝抗原に対応する抗体をみとめ、その際の尿 urobilinogen 反応は陽性で、体重はやや減少の傾向を示し、白血球数は該抗体出現時に一致して増加を認め、その百分率において単球増多を認めた。前述の薬物による各肝障害例は、何れもそれぞれ薬物投与後3日目頃より家兎肝生理食塩水抽出抗原に対応する抗体の出現を認め、それと略々平行して該動物は肝機能障害、白血球増多、単球増多等を示している。しかも各例共斃死前に脱血致死せしめて肝の流理組織学的所見をみると、肝は充血強く表面ピロイド状で所々出血巣を認め(四塩化炭素例は灰白色を呈す)、断面は明らかに壊死像を示した。これらの事実は、使物薬物の毒力、量、動物の個体差等に

より多少の差異はあるが、蟻酸 allyl のように同剤を注射後6時間目にはすでに肝障害を認めるといわれており²⁹⁾、本実験例でも注射後3日目より肝機能障害及び白血球増多を認めると共に肝抗原に対応する抗体の出現をみることは、薬物投与後かなり早期より肝実質の障害を来すものと考えられる。又、著者は第1編において述べたように急性流行性肝炎例でもその初期に人肝生理食塩水抽出抗原に反応する抗体の証明と肝機能障害との間に密接な関係のあることを指摘したが、かかる点より考えても薬物による肝障害家兎に認めた前述の抗体は、肝障害に基く肝自己抗体であることは明らかであると考えられる。

V. 結 語

流行性肝炎患者血清中に証明された人肝生理食塩水抽出抗原に反応する抗体の生体内における動態を更に明確にするために、実験的に家兎を用い同種肝による感作や同種抗肝血清負荷及び諸種薬物によつて肝障害を惹起せしめ、その際に肝抗原に対応する抗体の産生の有無及びその消長を観察し次の結果をえた。

1) 家兎肝生理食塩水抽出抗原及び家兎肝 phosphatide で同種動物(家兎)を感作し、沈降反応で同種抗体の産生を確認した。

2) 家兎肝抗血清を同種動物(家兎)に負荷したさい、その比較的臓器特異性に基く肝障害により二次的に肝自己抗体の産生がみられた。

3) 同種肝 phosphatide で同種動物(家兎)を感作したさいには同種肝生理的食塩水 emulsion により感作した場合にくらべ感作動物の肝の病理組織像(肝細胞の壊死、核変性、間質、浮腫、増殖及び白血球浸潤、星細胞の腫大、増殖)は著しいが、それによりえられた抗肝血清を同種動物(家兎)に負荷したさいには肝の病理組織像では両者の間に著しい差はみられなかつた。

4) 各種薬物(四塩化炭素, Chloroform, 蟻酸 allyl)による実験的肝障害を惹起させたさい該動物の肝機能障害、白血球増多等と略々平行して、同種肝生理的食塩水抽出抗原に対応する抗体の出現が認められた。

稿を終えるに当り御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師小坂教授並びに長島助教授に深甚なる謝意を捧げます。

文 献

- 1) Eaton, M. D. Jr., Murphy, W. D. and Hanford, V. L.: *J. Exper. Med.* **79**, 539 (1944).
- 2) Havens, W. P., Gambescia, J. M. and Knowlton, M.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **67**, 437 (1948).
- 3) 林 康之: 日本内科学会誌, **43** 卷, 3 号, 115 (昭29).
- 4) 石井 潔: 日本内科学会誌, **43** 卷, 3 号, 170 (昭29).
- 5) Olitzki, L. and Bernkopf, H.: *J. Infect. Dis.* **77**, 60 (1945).
- 6) 今野亀之介: 日本伝染病学会誌, **26**, 114 (昭27).
- 7) 今野亀之介, 高山久郎, 滝上正他: 日本伝染病学会誌, **28**, 178 (昭30).
- 8) Henle, G., M. Drake., W. Henle and J. Stokes, Jr.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **73**, 603 (1950).
- 9) 原享・臨床内科小児科, **8** 卷, 1 号, 13 (昭28).
- 10) 村上栄: *Virus*, **5**, 57 (1955), 学会特別号.
- 11) Delezenne: *Compt. reud. de l'Acad. des Sciences.* **141** (1900).
- 12) H. G. Meyer Krahnmer: *Zschr. Exper. Med.* **116**, 390 (1950).
- 13) 藤堂参伍: 日本病理学会誌, **27**, 358 (昭12).
- 14) 武田勝男: *アレルギー*, **1** 卷, 1 号, 23 (1952).
アレルギー, **1** 卷, 3 号, 61 (1953).
- 15) 馬杉復三: 腎炎其の他の研究 (昭23).
- 16) 松葉貢: 医学研究, **23** 卷, 3 号, 75 (昭28).
- 17) H. Adler u. F. Reimann: *Zschr. f. die gesamte exper. Med.* **47**, 617 (1925).
- 18) 荒木仁 日本循環器学誌, **13**, 245 (昭24).
- 19) 太田康幸 第42回日本消化機病学会総会発表.
第5回日本アレルギー学会総会発表.
- 20) 葛谷覚元: 京府大雑誌. **47** 卷, 4 号, 233 (昭25).
- 21) Hanger, F. M.: *Trans. Assn. Amer. Phys.* **53**, 148 (1938). *J. Clin. Invest.* **18**, 261 (1939).
- 22) Landsteiner, K. and Simms, S.: *J. exper. Med.* **38**, 127 (1923).
- 23) 野田和一郎: 日本循環器学誌, **12**, 1 (1948).
- 24) 南群一: 日本病理学会誌, **26**, 87 (昭11).
- 25) A. Heffter: *Handbuch der Experimentelle Pharmakologie.* **III**, 3, Verlag von Julius Springer. Berlin. (1934).
- 26) H. H. Meyer and R. Gottlieb: *Die Experimentelle Pharmakologie.* Urban Schwarzenberg, Wien. (1933).
- 27) J. G. Piazza: *Zschr. exper. Path. u. Therap.*, **17**, 318 (1914—15).
- 28) Eppinger, H., Kaunitz, H. and Popper, H.: *Die seröse Entzündung.* J. Springer, Wien. (1935).
- 29) Rosin, A. and Doljauski: *Amer. J. Pathol.* **22**, 317 (1946).

Serological Studies on Hepatitis

Part II Studies on the Auto-liver Antibody in Experimental
Liver Damage by the Precipitation Test

By

Toshio Itano

The First Department of Internal Medicine, Okayama University, Medical School
(Director: Prof. K. Kosaka)

With the purpose to clarify the movement of antibody, which was reacted to the extracted antigen of human liver with physiological salt solution identified in the serum of epidemic hepatitis patient, in vivo, the auther studied the presence of antibody to the liver antigen

and its vicissitude in the rabbit with the experimental liver damage occurred from the sensitization by homologous liver, the administration of homologous anti-liver serum and various drugs. And the results were as follows.

1. The author sensitized homologous animal (rabbit) by the extracted antigen of rabbit's liver with physiological salt solution and phosphatide of rabbit's liver and certified the production of homologous antibody by the precipitation test.

2. The production of auto-liver antibody by the liver damage originated from the relative peculiarity of organ was observed on the administration of antiserum of rabbit's liver into homologous animal (rabbit).

3. Comparing the sensitization of homologous animal (rabbit) by homologous liver phosphatide with that by homologous liver emulsion with physiological salt solution, the pathological picture (Necrosis of liver cells, degeneration of nucleus, edema and multiplication of stroma, infiltration of leukocyte, swelling and multiplication of star cells) of the former was remarkable, but no remarkable difference between the pathological pictures of their livers was observed on the administration of anti-liver serum, obtained from the above treatment, into homologous animal (rabbit).

4. The appearance of antibody to the extracted antigen of homologous liver with physiological salt solution was identified in parallel with liver function damage and leucocytosis of the animal on the occurrence of experimental liver damage by various drugs (carbon tetrachloride, chloroform and formic acid allyl).
