

アレルギー性肝障害に関する実験的研究

金沢大学医学部内科学第一講座(主任 武内重五郎教授)

若月寿之助

(昭和42年10月25日受付)

本論文の要旨は、昭和40年3月30日第51回日本消化器病学会総会において発表した。

従来の免疫理論にしたがえば、異種の臓器・組織は生体に対し抗原性を有するが、同種ないし自己の臓器・組織は抗原たりえないとされてきた。しかるに近年ある種疾患々者の血清中に自己の臓器・組織と反応する抗体が存在するという報告が増加しつつある。すなわち橋本甲状腺腫におけるサイログロブリンに対する抗体¹⁾²⁾³⁾、糸球体腎炎における腎組織成分に反応する抗体⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾、肝炎・肝硬変における肝組織成分に反応する抗体⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾、後天性溶血性貧血における赤血球に対する抗体²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾などである。これら抗体は自己抗体といわれ、自己抗体はそれに対応する自己の臓器・組織と反応を生じ、いわゆる自己アレルギー状態を惹起するものと考えられている。現在自己アレルギーまたは自己免疫機序の介入が、理念的に疾患成立に関与していると考えられているものに以上のべた橋本甲状腺腫、糸球体腎炎、ルポイド肝炎、後天性溶血性貧血のほか、全身性エリテマトーデス、慢性リウマチ疾患、血小板減少症などがあげられている。

一方実験的に同種ないし自己の臓器・組織成分を抗原として動物に非経口的に投与し、対応する臓器・組織に同種または自己アレルギーないし自己免疫疾患類似の病変を作ろうとする努力が多くの研究者によりなされてきた。Morgan²⁵⁾は Freund adjuvant を加えた同種中枢神経組織を抗原としてサルを感作し脳脊髄炎を作製し、Heymann²⁶⁾は Freund adjuvant を加えた同種腎を長期間頻回にダイコクネズミに注射するという方法でネフローゼを作りえたと報告している。 Freund adjuvant を添加した同種肝抗原により動物を感作し、肝に病変を作製しようとした実験に関しては、Goldgraber²⁷⁾、Norkin²⁸⁾のモルモット肝に肝細胞壊死・肉芽腫の形成がみられたという報告、Behar²⁹⁾のモルモットおよびハツカネズミ

肝に広汎な肝細胞壊死がみられたという報告、Jahiel³⁰⁾のモルモット肝に肉芽腫の形成はみられるが、肝細胞壊死の頻度は少なく、存在しても限局性であるという報告がある。辻野³¹⁾はやはり Freund adjuvant を加えた同種肝乳剤でイエウサギを感作し、感作後さらに上腸間膜静脈内に結核死菌を注入することにより、肝硬変を作製しえたと報告している。

以上のごとく同種臓器・組織を抗原として動物に非経口的に投与し、対応する臓器・組織に作られた病変でも、感作方法、動物の種類、動物の個体差などにより差異がみられる。

著者は肝障害の成立・進展とアレルギー性機序との関連をみるため、 Freund adjuvant 加同種肝乳剤を抗原としてダイコクネズミをもちい遷延感作実験を行ない、特に感作回数に差異が肝障害の成立・進展にいかなる影響をあたえるかを検討し、若干の知見をえたので報告する。

実験材料ならびに実験方法

実験材料

1 実験動物 体重 150~230 g の純系ウイスター系成熟雌性ダイコクネズミを約 200 匹 (うち40匹は抗原作製用) 使用した。飼料はオリエンタル固形飼料繁殖用を1日体重 100 g につき 10 g 投与し、水の摂取は自由とした。

2 感作抗原の作成 凍結乾燥健常ダイコクネズミ肝・生理食塩水乳剤を抗原とした。なお同種肝感作にさいし、免疫効果をたかめるため、 Freund adjuvant³²⁾をもちい、同種肝乳剤の当量と充分混和して使用した。その内容は下記の通りである。

凍結乾燥健常ダイコクネズミ肝粉末	100.0 mg/ml.
	生理食塩水

Experimental Studies on Allergic Liver Damage in Rats. Toshinosuke Wakatsuki, Department of Internal Medicine (I) (Director; Prof. J. Takeuchi), School of Medicine, Kanazawa University.

{ { {	流動パラフィン	8.5 ml.
	アルラセルA	1.5 ml.
	牛型結核死菌	1.0 mg/ml.

実験方法

1 実験動物を下記の5群にわけた。

A群 (30匹)：上記感作抗原をダイコクネズミの筋肉内に5日間隔で6回 1 ml. ずつ注射する (実験中死亡したもの14匹)。

B群 (40匹)：感作方法はA群と同じ。感作後10日経過後に上腸間膜静脈内に牛型結核死菌 1 mg の生理食塩水浮遊液 1 ml. を注入する (実験中死亡したもの20匹)。

C群 (30匹)：上記感作抗原をダイコクネズミの筋肉内に5日間隔で15回 1 ml ずつ注射する (実験中死亡したもの14匹)。

D群 (35匹)：感作方法はC群と同じ。感作後10日経過後に上腸間膜静脈内に牛型結核死菌 1 mg の生理食塩水浮遊液 1 ml. を注入する (実験中死亡したもの15匹)。

E群 (22匹)：上記感作抗原を注射せず、ダイコクネズミの上腸間膜静脈内に牛型結核死菌 1 mg の生理食塩水浮遊液 1 ml. を注入する (実験中死亡したもの6匹)。

なお牛型結核死菌の生理食塩水浮遊液をダイコクネズミの上腸間膜静脈内に注入する場合、エーテル麻酔下にて無菌的に開腹し、結核死菌浮遊液注入操作終了後、感作予防の意味で腹腔内に油性結晶プロカインペニシリン G 10万単位を注入し、腹壁を閉鎖して爾後の経過を観察した。実験中死亡したダイコクネズミの死因は、そのほとんどのものが肺炎であった。

2 A・C群では感作終了後、B・D・E群については結核死菌浮遊液注入後それぞれ13週まで経過を観察し、定期的にダイコクネズミを屠殺して検索を行なった。ただし感作中の経過を観察するため、A・B群のダイコクネズミから8匹、またC・D群からも8匹をとりだし、それぞれ感作3、6回および12、15回施行後24時間経過後に屠殺し検索した。

屠殺前24時間は絶食とし、エーテル麻酔下で尾静脈より採血後開腹し、腹部大動脈より脱血失血せしめた。脱血後ただちに肝・脾・腎・肺・心臓を摘出し、10%中性ホルマリン液で固定した後、ヘマトキシリン・エオジン染色、アザン染色、PAS 染色を行ない、さらに肝については Pap の鍍銀染色を併せ行ない、組織学的に検索した。

3 一方採血するにあたり、一つは血漿プラスミン測定のため、3.8% クエン酸ナトリウムを注射器に加

えて採血し、他の一つはクエン酸ナトリウムを加えずに採血し、凝固後血清を分離して、血清総蛋白濃度および蛋白分画、血中抗肝抗体の測定に供した。

血清総蛋白濃度の測定には日立蛋白計を使用した。血清蛋白分画の測定は濾紙電気泳動法によった。緩衝液は pH 8.6、イオン強度 0.05 のペロナール緩衝液を使用し、2 mA, 130 V で16時間泳動した。

血漿プラスミンの測定は Mac Farlane³³⁾・畔柳の変法³⁴⁾³⁵⁾に従った。すなわち血液：クエン酸ナトリウム=9:1にて採血し、3000回転10分間遠心して血漿を分離する。血漿を M/15 リン酸緩衝液で pH 7.4 に調整した生理食塩水で16倍・32倍・64倍に稀釈し、その3 ml ずつを試験管に入れる。そのおのおのの試験管に 3.5% CaCl₂ 液 2~3 滴を加え、さらに 1 ml. 中に5単位含まれるようにペニシリンを加えた後、37°C 孵卵器中に24時間放置し、凝固したフィブリンが何倍稀釈まで融解したかを検討した。判定は各稀釈とも融解しないものを(-)、64倍稀釈のみ融解したものを(+)、64倍および32倍稀釈の両者が融解したものを(++)、全稀釈とも融解したものを(+++)とした。

血中抗肝抗体は沈降反応重層法³⁶⁾により検索を行なった。抗原の作成には、健常ダイコクネズミをエーテル麻酔下にて開腹し、腹部大動脈より脱血致死せしめた後、門脈よりカニューレを挿入し、生理食塩水で灌流し、充分血液を除去した後肝を摘出する。摘出した肝を細切し、生理食塩水を加えホモジェナイザーにて破砕し、10%生理食塩水エマルジョンとする。さらに3000回転15分間遠心し、その上清を分離採取し、0.01%の割合にマーゾニンを加え保存した。これを抗原々液とし沈降反応実施の場合は、さらに3000回転15分間遠心し、その上清を東洋濾紙 No. 6 で充分濾過した上、生理食塩水で倍量に稀釈し、5%肝乳剤として使用した。かくしてえられた抗原と各群のダイコクネズミからえられた血清とにつき沈降反応を行なった。すなわち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をもって抗体価とした。なお反応開始後30分、60分、2時間および24時間に判定を行なった。

実験成績

I 組織学的所見

1 肝組織像について 感作3回終了後では類洞内にうっ血と主として小円形細胞の浸潤がみられる。感作6回終了後では類洞内のうっ血は存在するが、細胞浸潤の程度は減少し、さらに軽度な肝細胞の変性(空胞変性)、Glisson 鞘内門脈の軽度な拡張がみられる

ものがある。感作が12回さらに15回終了したものについては、感作6回終了後のものの所見に加えて Glisson 鞘内・Glisson 鞘に接して、また一部は肝小葉内に肉芽腫がみられる(写真1)。また Glisson 鞘内に主として小円形細胞、一部好酸球・形質細胞・多核白血球よりなる軽度の細胞浸潤がみられるものが存在する。全般に Kupffer 星細胞の腫大・増殖は軽度である(表1)。

感作を6回施行し、その後の経過を観察したA群については、感作終了後1週群では中心静脈に近い類洞腔の拡張がみられるが、うっ血・細胞浸潤はほとんどみとめられない。肝細胞の軽度な変性と Glisson 鞘内に主として小円形細胞、一部好酸球・形質細胞・多核白血球を混ざる軽度の細胞浸潤がみられるものが存在する。5週群では中心静脈付近の類洞腔の拡張は非常に軽度となるが、肝細胞の軽度な変性および Glisson 鞘内細胞浸潤は1週群同様みとめられる。9週群・13週群では中心静脈付近の類洞腔の拡張は全くみら

れなくなる。肝細胞の軽度な変性と Glisson 鞘内細胞浸潤はこの群でもみられるが、線維化はみられない(写真2;表2)。

感作6回終了後、上腸間膜静脈内に結核死菌を注入して、その後の経過を観察したB群については、結核死菌注入後1週群では中心静脈の拡張およびうっ血、中心静脈付近の類洞腔の拡張がみられ、さらに類洞腔内にうっ血と主として小円形細胞の浸潤がみられる。Kupffer 星細胞の肥大・増殖は軽度にもみられるものもあるが、著明でない。肝細胞に軽度な変性、肝細胞単位の壊死がごく僅かに散見される。Glisson 鞘内には主として小円形細胞、一部好酸球・形質細胞・多核白血球を混ざる軽度の細胞浸潤および門脈の軽度拡張・胆管増殖がみられ、さらに Glisson 鞘内、Glisson 鞘に接して、一部は肝小葉内に主として単核細胞よりなる円形または楕円形の肉芽腫様細胞浸潤という非特異的な反応から、巨細胞・類上皮細胞・リンパ球・形質細胞よりなる定型的な肉芽結節にいたる種々の肉芽

表1 感作施行中(3, 6, 12, 15回)の肝の組織学的所見

ダイコクネズミ番号	2	16	12	7	5	11	22	27	10	15	4	30	1	8	6	21	
体重(g)	実験前	190	150	150	130	200	150	150	140	200	220	190	160	160	180	190	155
	終了後	180	150	150	145	180	165	170	160	180	240	200	165	180	190	180	170
感作の回数	3	3	3	3	6	6	6	6	12	12	12	12	15	15	15	15	
肝細胞変性	±	-	-	-	+	±	-	+	-	-	+	+	±	±	-	+	
肝細胞壊死	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
肝細胞再生	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
類洞腔拡張	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
類洞内細胞浸潤	+	+	-	+	±	-	-	-	-	±	±	-	±	-	-	+	
星細胞肥大・増殖	±	±	-	-	±	-	-	±	-	+	+	-	-	±	-	+	
中心静脈拡張	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
グ鞘内細胞浸潤	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	±	-	±	
グ鞘内線維増殖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
グ鞘の肥厚・延長	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
グ鞘内門脈拡張	-	-	-	-	+	-	-	-	±	+	-	-	±	±	-	+	
胆管増殖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
線維化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
偽小葉形成	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
肉芽腫	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	

Cはうっ血を意味する。

腫が存在する。あるものでは Glisson 鞘内線維が軽度増加し、その延長がみとめられる。

5週群では中心静脈の拡張・うっ血はほとんどみられなくなり、また中心静脈付近の類洞腔の拡張、さらに類洞内の細胞浸潤・うっ血の程度は減少する。肝細胞の変性・壊死、Glisson 鞘内の細胞浸潤、Glisson 鞘の軽度肥厚・延長および肉芽腫などの所見は1週群と同様みとめられる(写真3, 4)。1例に Glisson 鞘～中心静脈間に線維がのびつつある傾向がみとめられた。9週群では中心静脈の拡張はほとんどみられず、また Glisson 鞘内門脈腔の拡張の程度も減少してきている。13週群では中心静脈・Glisson 鞘内門脈は概ね正常の状態となり、類洞腔の拡張・細胞浸潤、Kupffer 星細胞の肥大・増殖などの所見はほとんどみとめられない。肝細胞の変性・壊死、Glisson 鞘内細胞浸潤、肉芽腫はみとめられ、さらに Glisson 鞘の肥厚・延長、間質の線維化の程度は多少増加し、Glisson 鞘～中心静脈～Glisson 鞘間、Glisson 鞘

～Glisson 鞘間に細いけれども線維の延長しているのがみられるものも存在する。しかしいまだ偽小葉を形成しているとはいえない(写真5; 表3)。

感作を15回施行しその後の経過を観察したC群については、感作終了後1週群では中心静脈に近い類洞腔の拡張がみられ、腔内には主として小円形細胞の軽度の浸潤が存在する。

肝細胞の軽度の変性と Glisson 鞘内に主として小円形細胞、一部好酸球・形質細胞・多核白血球からなる軽度な細胞浸潤がみられる。

さらに Glisson 鞘内門脈腔の軽度拡張と Glisson 鞘内、Glisson 鞘に接して、また肝小葉内に非定型的～定型的までの種々の肉芽腫がみられる。5週群では中心静脈付近の類洞腔の拡張の程度はかなり軽度となるが、腔内の細胞浸潤はなおみられる。肝細胞には軽度の変性に加えて肝細胞単位の壊死がごく僅かに散見され、Glisson 鞘内の細胞浸潤に加えて Glisson 鞘が軽度に肥厚・延長し、間質の線維化傾向が軽度のみ

表2 A群の肝の組織学的所見

ダイコクネズミ番号	4	8	11	18	9	3	6	10	2	14	1	17	
体重(g)	実験前	140	115	135	120	135	140	135	150	130	160	145	140
	終了後	160	145	150	140	160	165	170	165	155	220	210	170
6回感作終了後よりの経過日数(週)	1	1	1	5	5	5	9	9	9	13	13	13	
肝細胞変性	-	+	+	-	-	+	±	-	-	+	-	±	
肝細胞壊死	-	-	-	-	-	-	+	±	-	+	-	±	
肝細胞再生	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
類洞腔拡張	+	+	±	-	-	±	-	-	-	-	-	-	
類洞内細胞浸潤	±	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
星細胞肥大・増殖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
中心静脈拡張	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
グ鞘内細胞浸潤	+	±	-	+	-	-	+	±	-	+	+	±	
グ鞘内線維増殖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
グ鞘の肥厚・延長	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
グ鞘内門脈拡張	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
胆管増殖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
線維化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
偽小葉形成	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
肉芽腫	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Cはうっ血を意味する。

られるものがある(写真6)。9週群・13週群と時間の経過に従い、中心静脈付近の類洞腔の拡張はほとんどみられず、また類洞腔内の細胞浸潤はみられなくなる。肝細胞の軽度変性、ごく僅かの壊死、Glisson鞘内の軽度な細胞浸潤、肉芽腫は依然としてみとめられる。そしてGlisson鞘の肥厚・延長の程度は5週群に比しやや増加の傾向がみられ、Glisson鞘～Glisson鞘、Glisson鞘～肉芽腫、Glisson鞘～中心静脈～Glisson鞘間などに細い線維がのび、正常の肝小葉を分割・細分してゆく像がみとめられる。13週群の1例では延長してきた線維が複雑な形態に肝小葉を細分し、改築しつつあるのがみとめられた(写真7;表4)。

感作15回終了後、上腸間膜静脈内に結核死菌を注入し、その後の経過を観察したD群については、結核死菌注入後1週群では中心静脈の拡張・うっ血、中心静脈付近の類洞腔の拡張、さらに類洞腔内にうっ血と主として小円形細胞の浸潤がみられる。Kupffer星細

胞肥大・増殖と肝細胞の軽度な変性および一部に肝細胞単位の壊死が僅かに散見される。Glisson鞘内には主として小円形細胞、一部好酸球・形質細胞・多核白血球からなる軽度の細胞浸潤とGlisson鞘内門脈の軽度な拡張がみられる。さらにGlisson鞘内、Glisson鞘に接して、また一部肝小葉内に肉芽腫の形成がみられる。5週群では1週群に比しほぼ同様の所見がみられるが、Glisson鞘内線維は軽度増殖し、Glisson鞘は肥大・延長する傾向がみられ、Glisson鞘内門脈の拡張・うっ血の程度はやや増加する傾向がみられた(写真8,9)。9週群では中心静脈の拡張・うっ血、Glisson鞘内門脈の拡張の程度もかなり減少している。また類洞腔内のうっ血・細胞浸潤の程度もかなり軽度になるが、間質の線維化の傾向がやや強くなってくる。13週群では中心静脈・Glisson鞘内門脈・類洞腔の拡張はほとんどみとめられなくなり、Kupffer星細胞の肥大・増殖の所見もみられない。肝細胞の軽度な変性、ごく僅かの壊死、Glisson鞘内軽度

表3 B群の肝の組織学的所見

ダイコクネズミ番号	16	1	21	4	9	19	20	22	15	5	17	28	12	18	11	29	
体重(g)	実験前	160	145	160	160	180	150	155	130	150	160	145	130	150	170	160	150
	終了後	170	160	180	160	200	185	215	170	210	185	170	160	215	230	220	190
6回感作・上腸間膜静脈内結核死菌注入後よりの経過日数(週)	1	1	1	1	5	5	5	5	9	9	9	9	13	13	13	13	
肝細胞変性	-	-	+	±	-	-	±	-	+	+	-	+	+	-	-	+	
肝細胞壊死	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	
肝細胞再生	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
類洞腔拡張	±	±	+	+	±	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	
類洞内細胞浸潤	±	-	+	±	-	-	-	±	±	-	+	±	-	-	-	-	
星細胞肥大・増殖	-	-	+	±	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
中心静脈拡張	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
グ鞘内細胞浸潤	-	+	+	±	±	-	±	+	+	±	+	-	+	+	+	+	
グ鞘内線維増殖	-	+	+	-	-	-	±	+	±	-	±	-	±	-	+	+	
グ鞘の肥厚・延長	-	+	±	-	±	-	-	+	-	-	±	-	+	±	+	+	
グ鞘内門脈拡張	+	±	+	+	+	-	-	-	±	±	±	-	±	-	-	-	
胆管増殖	+	+	+	-	+	±	-	-	+	-	±	-	+	+	-	-	
線維化	-	-	±	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	
偽小葉形成	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
肉芽腫	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

Cはうっ血を意味する。

細胞浸潤、肉芽腫の存在のほかに、Glisson 鞘の肥大・延長、間質の線維化の程度はやや増加するものもみられ、Glisson 鞘～Glisson 鞘、Glisson 鞘～中心静脈～Glisson 鞘間などに細い線維がのび、正常の肝小葉を分割・細分し、1例では複雑な形態に肝小葉を改築しつつあるのがみとめられた(写真10;表5)。

感作を施行せず、上腸間膜静脈内に結核死菌を注入して、その後の経過を観察したE群については、結核死菌注入後1・5・9・13週群を通じて類洞腔の軽度のうっ血、肝細胞の軽度な変性、ごく僅かの壊死の散見、Glisson 鞘内の主として小円形細胞、一部好酸球・形質細胞・多核白血球の軽度な浸潤などの所見がみられるものが存在する。またあるものでは、Glisson 鞘内、Glisson 鞘に接して、一部肝小葉内に肉芽腫のみられるものがあるが、線維化をみとめるものはなかった(写真11, 12;表6)。

2 肝以外の組織像について

腎: 感作途上のもの、A・B・C・D・E群におい

てほとんど共通してみられる所見は、主として腎の間質に小円形細胞、一部多核白血球の浸潤が軽度に見られることで、E群を除いてA・B・C・D群のそれぞれ約半数のものに出現している。E群では2例のみにみとめられた。

心臓: 心臓に組織学的変化のみられるものはきわめて僅かであり、A・B・C・D群でも1～2例にすぎず、E群では全くみとめられなかった。組織学的所見としては、間質に小円形細胞・多核白血球・少数の形質細胞の浸潤が散在性のみとめられた。

肺: A・B・C・D・E群に共通してみられる所見は、間質の細気管支・細血管周囲に程度の差こそ多少あるが、多核白血球・小円形細胞の浸潤が散在性に存在することである。この所見は感作途上のもの、A・B・C・D・E群を通じてそれぞれ約半数のみとめられる。なお上記所見がみられるもののうち、E群を除いた他の群において約半数に細気管支に連続して、主として細網細胞・大小の円形細胞、一部形質細胞より

表4 C群の肝の組織学的所見

ダイコクネズミ番号	20	5	9	10	16	8	17	11	13	1	19	7	
体重(g)	実験前	190	160	170	180	170	160	180	190	170	220	170	190
	終了後	215	190	195	185	200	180	170	230	205	210	195	160
15回感作終了後よりの経過日数(週)	1	1	1	5	5	5	9	9	9	13	13	13	
肝細胞変性	-	+	±	+	+	-	+	-	±	-	+	±	
肝細胞壊死	-	-	-	-	±	±	+	+	-	-	±	+	
肝細胞再生	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	
類洞腔拡張	-	-	-	-	-	-	±	-	-	±	-	-	
類洞内細胞浸潤	±	± c	-	± c	-	-	-	+	-	c	-	-	
星細胞肥大・増殖	-	-	-	±	-	-	±	-	-	±	-	-	
中心静脈拡張	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	
グ鞘内細胞浸潤	-	+	±	+	+	+	-	-	+	-	-	+	
グ鞘内線維増殖	-	-	±	+	+	-	+	-	-	±	-	+	
グ鞘の肥厚・延長	-	-	-	±	±	-	+	-	-	+	-	+	
グ鞘内門脈拡張	±	-	±	-	± c	-	-	-	-	±	±	-	
胆管増殖	±	-	-	±	-	-	-	-	-	±	+	-	
線維化	-	-	-	±	+	-	+	-	-	+	-	+	
偽小葉形成	-	-	-	-	-	-	-	-	-	不完全	-	不完全	
肉芽腫	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	

Cはうっ血を意味する。

なる肉芽腫の形成がみられる。

脾：感作途上のもの、A・B・C・D・E群を通じて、洞周囲の細胞浸潤がみられるもの、細胞浸潤に加えてリンパ濾胞の肥大がみられるものがほとんどである。

II 血清総蛋白濃度および血清蛋白分画

血清総蛋白濃度および血清蛋白分画の成績に関しては、すべての値を対数変換して分析し、推計学的に変動の有意性を検討した³⁷⁾。なお0.1%の危険率で有意のものを著しく有意、1.0%のそれを有意、5.0%のそれを概ね有意とした。

1 血清総蛋白濃度

A・B・C・D・Eの各群はそれぞれ全経過を通じての変化はほとんど有意の差をしめさない(表7~11; 図1~3)。

2 血清蛋白分画

A群について：アルブミン濃度は感作開始とともに次第に減少する。感作終了後は多少の変動をしめしな

がら推移し、13週後の濃度は感作終了時の値に近づく。全経過を通じての変化は著しく有意であった。

α -グロブリン濃度は感作中・感作終了後の経過を通じて、その変化は有意ではなかった。 β -グロブリン濃度は感作開始とともに増加するが、感作終了後は多少の増減をしながら推移し、13週後の濃度は感作終了時の値に近づき、全経過を通じての変化は概ね有意であった。 γ -グロブリン濃度は感作終了後漸次増加をしめし、全経過を通じての変化は有意であった(表7; 図1)。

B群について：アルブミン濃度は感作開始とともに減少し、感作終了後結核死菌を注入した後はさらに漸減し、13週後では著しく低下する。全経過を通じての変化は著しく有意であった。 α -グロブリン濃度は結核死菌注入後5週までは特に変化がみられないが、7週後より漸増する傾向がみられ、推計学的に概ね有意であった。 β -グロブリン濃度は感作開始とともに増加するが、結核死菌注入後は多少の増減をしながら推移

表5 D群の肝の組織学的所見

ダイコクネズミ番号	13	18	1	9	12	5	28	10	16	2	21	11	14	3	23	26	
体重(g)	実験前	200	190	150	140	160	180	170	160	230	210	180	150	230	190	180	190
	終了後	205	225	200	180	180	210	220	190	220	160	190	190	260	240	210	210
15回感作・上腸間膜静脈内結核死菌注入後よりの経過日数(週)	1	1	1	1	5	5	5	5	9	9	9	9	13	13	13	13	
肝細胞変性	±	+	±	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	±	-	+	
肝細胞壊死	-	-	+	-	-	+	-	-	±	-	-	-	-	+	-	-	
肝細胞再生	-	-	-	-	-	+	±	-	±	±	-	-	-	-	-	-	
類洞腔拡張	+	+	-	+	-	±	-	+	-	±	-	-	±	±	-	-	
類洞内細胞浸潤	+	±	+	±	-	+	±	+	-	-	-	±	±	±	-	-	
星細胞肥大・増殖	+	±	+	±	+	+	-	-	-	±	-	±	-	-	-	-	
中心静脈拡張	±	+	-	+	+	+	-	-	-	±	-	±	-	-	-	-	
グ鞘内細胞浸潤	-	±	±	+	+	+	-	-	-	-	±	+	+	+	+	+	
グ鞘内線維増殖	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	+	±	±	+	+	+	
グ鞘の肥厚・延長	-	-	±	-	-	±	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	
グ鞘内門脈拡張	-	-	+	-	±	+	+	-	±	+	-	-	±	±	-	-	
胆管増殖	-	-	±	-	-	±	+	-	±	+	-	-	+	+	±	+	
線維化	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	+	±	-	±	-	-	
偽小葉形成	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
肉芽腫	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	

Cはうっ血を意味する。

不完全

し、13週後では感作前よりは高値をしめすが、結核死菌注入時に比し低値をしめす。全経過を通じての変化は著しく有意であった。 γ -グロブリン濃度は結核死菌注入後漸増し、全経過を通じての変化は著しく有意であった(表8; 図1)。

C群について: アルブミン濃度は感作開始とともに次第に減少し、感作15回終了後は概ね時日の経過とともに漸減し、13週後では著しく低下する。全経過を通じての変化は著しく有意であった。 α -グロブリン濃度は感作中・感作終了後の経過を通じて、その変化は有意ではなかった。 β -グロブリン濃度は感作6回後に一度増加するが、感作15回終了後には軽度減少する。感作終了後多少の増減をくり返し13週後ではほぼ感作終了時の値に近くなる。全経過を通じての変化は有意であった。 γ -グロブリン濃度は15回感作終了後著明に増加し、その後13週まで多少の増減をしながら漸次増加し、全経過を通じての変化は著しく有意であった(表9; 図2)。

D群について: アルブミン濃度は感作開始とともに次第に減少し、感作15回終了後結核死菌を注入した後は、さらに時間の経過とともに漸減し、13週後では著しく低下する。全経過を通じての変化は著しく有意であった。 α -グロブリン濃度は感作中・感作終了後に結核死菌を注入した後の経過を通じてその変化は有意ではなかった。 β -グロブリン濃度は感作6回後に一度増加し、15回感作終了後に軽度減少をみるが、結核死菌注入後は多少の増減をくり返し、13週後ではほぼ感作終了時の値に近くなるが、感作前よりは高値をしめす。全経過を通じての変化は有意であった。 γ -グロブリン濃度は感作15回終了後著明に増加し、結核死菌注入後13週まで多少の増減をくり返ししながら増加していく。全経過を通じての変化は著しく有意であった(表10; 図2)。

E群について: アルブミン濃度は結核死菌注入後3~5週までは減少し、その後9週まで漸次増加するが、13週後では注入前に比しかなり減少している。全

表6 E群の肝の組織学的所見

ダイコクネズミ番号	11	12	15	21	16	13	17	3	6	8	25	9	1	5	10	28	
体重(g)	実験前	200	190	195	180	210	215	195	180	120	130	140	130	160	145	125	140
	終了後	205	195	205	200	220	250	205	195	180	170	175	185	200	195	195	200
上腸間膜静脈内結核死菌注入後よりの経過日数(週)	1	1	1	1	5	5	5	5	9	9	9	9	13	13	13	13	
肝細胞変性	-	±	±	-	-	-	-	+	-	±	-	-	-	-	-	-	
肝細胞壊死	-	-	±	-	-	-	+	-	+	-	±	±	-	-	-	±	
肝細胞再生	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
類洞腔拡張	±	±	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	
類洞内細胞浸潤	±	-	c	c	+	c	-	-	-	c	c	-	-	-	-	-	
星細胞肥大・増殖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	
中心静脈拡張	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
グ鞘内細胞浸潤	-	-	±	-	+	-	-	±	+	-	-	+	-	+	±	-	
グ鞘内線維増殖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
グ鞘の肥厚・延長	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
グ鞘内門脈拡張	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	
胆管増殖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	
線維化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
偽小葉形成	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
肉芽腫	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	

Cはうっ血を意味する。

経過を通じての変化は著しく有意であった。α-グロブリン濃度は結核死菌注入後多少の増減をみつつ経過し、13週後では注入前の濃度に近くなり、全経過を通じてその変化は有意ではなかった。β-グロブリン濃度は結核死菌注入後多少の増減をしながら漸増し、全経過を通じての変化は概ね有意であった。γ-グロブリン濃度は結核死菌注入後漸増し、全経過を通じての変化は著しく有意であった(表11; 図3)。

3 感作回数による差 血清蛋白分画の推移が感作回数によりいかなる影響をうけるかを、全経過を通じてあきらかに有意の変動をしめした各群のアルブミンおよびγ-グロブリン濃度について比較検討した。

A群とC群について: アルブミン濃度ではその減少の程度はC群がA群に比し高度で、両群間におけるアルブミン濃度についての変化は全経過を通じて著しく有意の差がみられた。γ-グロブリン濃度では、その増加の程度はC群がA群に比しやや高度で、両群間におけるγ-グロブリン濃度についての変化は全経過を通じて著しく有意の差がみられた(表12)。

B群とD群について: この二つの群は、それぞれ感作終了後に結核死菌を上腸間膜静脈内に注入したものである。アルブミン濃度では両群とも経過に従って減少をしめすが、その程度はD群のほうがB群に比しやや高度で、両群間におけるアルブミン濃度についての変化は全経過を通じて有意の差がみられた。γ-グロブリン濃度でもD群がB群に比し増加の程度はやや高い傾向がみられ、両群間におけるγ-グロブリン濃度についての変化は全経過を通じて有意の差がみられた(表12)。

4 結核死菌注入の影響 血清蛋白分画の推移が結核死菌の注入の有無でいかなる影響をうけるかを各群のアルブミンおよびγ-グロブリン濃度について比較検討した。

A群とB群について: アルブミン濃度ではB群はA群に比し、経過に従って漸減する程度が高い傾向がみられ、両群間におけるアルブミン濃度についての変化は全経過を通じて有意の差がみられた。γ-グロブリン濃度では時日の経過とともに両群間におけるγ-グロブ

表7 A群の血清総蛋白濃度および血清蛋白分画

	対 照	1 週	3 週	5 週	7 週	9 週	11 週	13 週	全経過を通じての変化
総 蛋 白 (g)	6.9 7.1 7.2 7.2	6.8 6.6 6.9	6.7 6.7 6.8	7.4 6.9 7.1	6.7 6.9 6.9	6.7 7.1 6.9	6.6 6.8 6.9	6.7 7.1 7.0	—
平 均	7.10	6.77	6.77	7.03	6.90	6.90	6.77	6.93	
アルブミン (g)	3.51 3.88 3.62 3.52	2.42 2.49 2.51	2.53 2.48 2.50	2.76 2.77 2.59	2.47 2.48 2.76	2.45 2.34 2.39	2.63 2.60 2.69	2.63 2.74 2.56	***
平 均	3.63	2.47	2.50	2.70	2.57	2.40	2.64	2.64	
α-グロブリン (g)	0.54 0.90 0.81 1.10	0.88 1.11 1.06	0.81 1.33 1.17	1.11 1.10 0.70	1.06 1.27 1.09	1.25 1.28 1.26	0.72 0.88 0.98	0.87 1.04 0.94	—
平 均	0.84	1.02	1.10	0.97	1.14	1.26	0.86	0.95	
β-グロブリン (g)	1.37 1.10 1.32 1.20	1.68 1.38 1.54	1.70 1.47 1.58	1.75 1.50 1.54	1.52 1.54 1.51	1.29 1.68 1.37	1.49 1.48 1.56	1.53 1.64 1.68	*
平 均	1.25	1.53	1.58	1.60	1.52	1.34	1.51	1.62	
γ-グロブリン (g)	1.48 1.21 1.45 1.38	1.82 1.62 1.79	1.66 1.42 1.65	1.78 1.53 1.97	1.65 1.61 1.74	1.71 1.80 1.88	1.76 1.84 1.67	1.67 1.68 1.82	**
平 均	1.38	1.74	1.58	1.76	1.68	1.80	1.77	1.72	

(注) ***……著しく有意 **……有意 *……概ね有意 —……有意性なし

リン濃度についての変化は全経過を通じて有意の差がみられた(表12)。

C群とD群について: アルブミン濃度では両群ともに経過とともに減少するが, 全経過を通じて両群間には有為の差はみられなかった。γ-グロブリン濃度では経過とともに両群とも増加するが, 全経過を通じて両群間には推計学的に有為の差はみられなかった(表12)。

5 感作群と非感作群の比較 A, B, C, Dの各群とE群間につき検討すると, アルブミン濃度では, その減少の程度はE群は他の各群に比しやや軽度であり, 全経過を通じてE群と他の各群との間には著しく有意の差がみられた。γ-グロブリン濃度では, その増加の程度はE群は他の各群に比しやや軽度の傾向がみられ, 全経過を通じてE群と他の各群との間には有意の差がみられた(表12)。

Ⅲ 血漿プラスミン(表13)

血漿プラスミンについては尤度比法³⁰⁾により推計学的に処理し, 危険率0.1%で有意のものを著しく有意,

1.0%以内のそれを有意, 5.0%以内のそれを概ね有意とした。

まず感作回数の差異によって血漿プラスミン活性化がいかなる影響をうけるかを検討した。感作6回後にはじめてプラスミンが活性化されるのがみられ, 感作9回以後では全例プラスミンが活性化されており, 感作回数が増加するに従ってプラスミンの活性化する頻度が大きくなることがみとめられた。感作回数6回のもとの15回のものとの間にプラスミン活性化に関して著しい有意の差があることが推計学的にも証明された。

つぎにA, B, C, DおよびE群のそれぞれについて感作中と感作後, または上腸間膜静脈内結核死菌注入後との両期間にわけ, それぞれの期間におけるプラスミンの態度につき検討すると, A, C群では感作中よりも感作後の期間が, B, D群では感作中よりも結核死菌注入後の期間のほうが, プラスミン活性化の頻度が大きく, 推計学的にも有意ないし概ね有意の差がみられた。しかしE群では推計学的に有意の差はみら

表8 B群の血清総蛋白濃度および血清蛋白分画

	対 照	1 週	3 週	5 週	7 週	9 週	11 週	13 週	全経過を通じての変化
総 蛋 白 (g)	6.9	6.9	6.7	7.0	6.5	7.2	7.2	6.6	—
	7.1	6.7	6.8	7.1	7.0	7.4	7.4	6.9	
平 均	7.10	6.87	6.78	7.18	6.88	7.08	7.03	6.90	
アルブミン (g)	3.51	2.44	2.31	2.74	2.35	2.48	2.34	2.20	***
	3.88	2.75	2.72	2.34	2.43	2.55	2.73	2.09	
平 均	3.63	2.59	2.53	2.60	2.47	2.47	2.37	2.17	
α-グロブリン (g)	0.54	0.68	0.76	0.76	1.18	1.14	1.47	0.95	*
	0.90	0.98	0.70	0.78	0.96	0.78	1.17	1.51	
平 均	0.84	0.88	0.88	0.74	1.00	1.01	1.22	1.23	
β-グロブリン (g)	1.37	1.86	1.77	1.81	1.24	1.56	1.52	1.58	***
	1.10	1.63	1.88	1.91	1.66	1.85	1.58	1.34	
平 均	1.25	1.77	1.73	1.90	1.56	1.61	1.54	1.47	
γ-グロブリン (g)	1.48	1.92	1.86	1.69	1.73	2.02	1.87	1.87	***
	1.21	1.34	1.50	2.00	1.95	2.22	1.92	1.96	
平 均	1.38	1.66	1.64	1.94	1.85	2.01	1.90	2.03	

(注) ***……著しく有意 **……有意 *……概ね有意 —……有意性なし

れなかった。

6回感作を施行したA, B群と15回感作したC, D群とにつき, そのプラスミン活性化を比較してみると, C, D群のプラスミン活性化の頻度は, A, B群のそれに比しやや高く, 推計学的にも概ね有意の差がみられた。またC, D群はそれぞれ感作後または上腸間膜静脈内結核死菌注入後1~5週間では, A, B群に比較してプラスミン活性化値が高い傾向をしめすものがみられた。

またAとB群, CとD群につきそれぞれプラスミン活性化につき検討したが, 特に有意の差はみられなかった。

さらにA, B, C, D群とE群についてプラスミン活性化を比較してみると, 活性化の頻度はE群に比較して他の群はあきらかに大きく, 推計学的に著しく有意であった。

IV 血中抗肝抗体 (表14)

血中抗肝抗体についても尤度比法³⁸⁾により推計学的に処理した。

A, B, C, Dの各群を通じて, 抗体の検出頻度と抗体価はきわめて低かった。E群では抗体は検出されなかった。

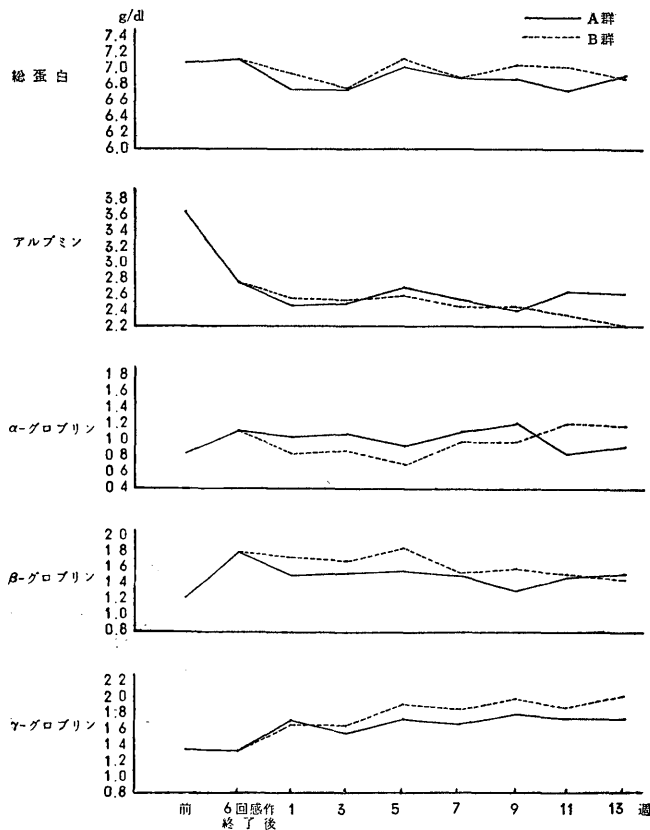
A, B, C, D群のそれぞれについて, 感作中と感作後または上腸間膜静脈内結核死菌注入後の両期間につき, 抗体の検出頻度および抗体価に関して検討したが, いずれの群においても有意の差はみとめられなかった。

また感作回数および感作終了後の上腸間膜静脈内結核死菌注入の有無につき比較検討したが, 有意の差はみとめられなかった。

考 察

近年ある種疾患々々の血清中に自己または同種の臓器・組織と反応する抗体が存在するということ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾から, それら疾患の成立を説明するのにアレルギー機序を導入するという傾向があらわれ, 自己アレルギーまたは自己免疫疾患として大きく臨床的にとりあげられるように

図1 A, B群の血清蛋白濃度および血清蛋白分画の変動



なってきた。自己免疫の成立機序は現在いまだ充分には解明されてはいないが、近年登場した Medawar の immunological tolerance 説³⁹⁾、Burnet の clonal selection 説⁴⁰⁾⁴¹⁾によれば、自己免疫疾患の成立は正常個体に存在する免疫学的恒常性の抗体産生側の失調に基因するとし、自己免疫機序における抗原側の重要性を否定している。しかしこれに対し、自己免疫成立機序として抗原側の異常をかなり重視する立場もある⁴²⁾。すなわち臓器・組織が炎症にさらされ、正常な構成成分が変調修飾されて抗原化し、これに対応してできた抗体は変調修飾された抗原以外に変調修飾されない構成成分にも反応し、病変形成に関与して自己免疫疾患を形成するとしている。

肝疾患についてみれば、Joske⁴³⁾、Mackay ら²⁰⁾により提唱されたルポイド肝炎や、原発性胆汁性肝硬変⁴⁴⁾⁴⁵⁾などが自己免疫疾患の代表としてとりあげられており、また Popper ら⁴⁶⁾も肝炎、肝硬変の進展機序に自己免疫の介在を重視している。本邦では石井⁴⁷⁾、長島⁴⁸⁾らが流血中に証明される自己抗体の意義を強調

して、肝疾患患者が広く肝自己アレルギー状態にあるものと考え、肝疾患の成立、慢性化にアレルギーが密接に関連するものとしている。

一方アレルギー機序の導入による肝障害作製の試みは古くからみられる。すなわち Wätjen⁴⁹⁾、伊藤⁵⁰⁾は異種血清をもちいて、また Meyer-Krahmer⁵¹⁾、馬杉・富塚⁵²⁾は hepatotoxin をもちいて肝障害を作り、岡林⁵³⁾は卵白アルブミンをもちいてイエウサギを長期間遷延感作して、肝線維症を作製し、また鈴木⁵⁴⁾はイエウサギの静脈内に卵白アルブミンを注射して、肝に偽小葉の形成、脾にもフィブロアデニールとよびうる変化、すなわち Banti 病の作製に成功したと報告している。Campbell⁵⁵⁾は片腎基結紮ダイコクネズミに卵黄感作を施し、肝線維症の発生をみ、Fennel⁵⁶⁾はヒト血清アルブミンでダイコクネズミを長期間感作し、Paronetto⁵⁷⁾は異種血清で感作して、それぞれダイコクネズミに類似した肝線維症を作製したとのべている。

以上のごとき異種蛋白や異種血清注入による肝障害

表9 C群の血清総蛋白濃度および血清蛋白分画

	対 照	1 週	3 週	5 週	7 週	9 週	11 週	13 週	全経過を通じての変化
総 蛋 白 (g)	6.9 7.1 7.2 7.2	6.7 7.1 6.5	7.3 7.0 7.1	7.2 7.3 6.8	6.9 6.9 6.9	7.0 7.0 6.9	7.0 6.7 6.9	6.7 7.0 6.9	—
平 均	7.10	6.77	7.13	7.27	6.78	6.97	6.87	6.87	
アルブミン (g)	3.51 3.88 3.62 3.52	2.40 2.79 2.37	2.68 2.55 2.40	2.44 2.72 2.52	2.51 2.36 2.56	2.33 2.38 2.51	2.34 2.28 2.36	2.12 2.16 2.16	***
平 均	3.63	2.52	2.54	2.56	2.48	2.41	2.33	2.15	
α-グロブリン (g)	0.54 0.90 0.81 1.10	0.69 0.98 0.85	0.91 0.83 0.67	0.96 1.00 0.99	0.78 0.94 0.61	1.10 0.90 0.96	1.04 1.00 1.26	0.89 1.29 1.20	—
平 均	0.84	0.84	0.80	0.98	0.78	0.99	1.10	1.12	
β-グロブリン (g)	1.37 1.10 1.32 1.20	1.66 1.51 1.51	1.67 1.65 1.95	1.82 1.57 1.74	1.57 1.59 1.70	1.59 1.65 1.47	1.62 1.49 1.41	1.67 1.55 1.55	***
平 均	1.25	1.56	1.76	1.71	1.62	1.57	1.51	1.59	
γ-グロブリン (g)	1.48 1.21 1.45 1.38	1.95 1.82 1.77	2.04 1.97 2.09	1.98 2.01 2.05	2.04 2.01 1.93	1.98 2.07 1.96	2.00 1.93 1.87	2.02 2.00 1.99	***
平 均	1.38	1.85	2.03	2.01	1.99	2.00	1.93	2.01	

(注) ***……著しく有意 **……有意 *……概ね有意 —……有意性なし

ではなくして、Freund adjuvant を添加した同種肝抗原をもちいて、肝障害を惹起せしめた報告がある。すなわち Goldgraber ら²⁷⁾, Norkin ら²⁸⁾, Behar ら²⁹⁾, Jahiel ら³⁰⁾ の肉芽性の特異的なモルモットの肝障害をはじめとして、Scheiffarth ら⁵⁸⁾ のように、イエウサギをもちいて門脈領域の細胞浸潤・線維化および肝細胞壊死からなる慢性肝炎と思われる病変の惹起に成功した報告がある。辻野³¹⁾ は Freund adjuvant を加えた同種肝をもってイエウサギを5～6回感作し、感作終了後上腸間膜静脈内に結核死菌を注入することにより、肝硬変を作製したと報告している。そしてこの報告で、Freund adjuvant 加同種肝による感作のみでは、肝線維症・肝硬変に進展せず、一方感作を施さず上腸間膜静脈内に結核死菌を注入したのみでは、線維化がみられないことから、石井・山本⁵⁹⁾⁶⁰⁾、辻野³¹⁾ は、上記アレルギー性肝硬変成立の要因として、肝抗原感作が不可欠必須の条件であり、さらに上腸間膜静脈より注入された結核死菌が、長く肝組織に捕捉されていることを付加的因子と重視した。

さらに肝硬変の進展経路として感作後の結核死菌注入による肉芽腫・結核結節の発生をとりあげ、それを転機として新たな肝実質の崩壊が付加され、はじめて肝の線維化の進展が急速に助長され、肝硬変が成立するものと結論している。

著者がダイコクネズミをもちいて行なった実験のうち、6回感作のみのもの(A群)、6回感作終了後上腸間膜静脈内に結核死菌を注入したもの(B群)、感作を行わずに上腸間膜静脈内に結核死菌を注入したもの(E群)の成績を、イエウサギをもちいた辻野³¹⁾の成績と比較検討してみると、A群では、辻野の6回感作のみの成績とあきらかな差異はみられない。B群については、辻野は肝硬変とよびうる著明な偽小葉の形成と幅の広い結合織の増殖をみとめているが、著者の実験では、Glisson 鞘相互、あるいは Glisson 鞘と中心静脈を結ぶ方向に細い線維がのびているのがみられたのみで、あきらかな偽小葉の形成はみられなかった。またE群については、著者の実験では辻野の成績と異なって、肉芽腫の形成はみられたが、線維化を

表10 D群の血清総蛋白濃度および血清蛋白分画

	対 照	1 週	3 週	5 週	7 週	9 週	11 週	13 週	全経過を通じての変化
総 蛋 白 (g)	6.9	7.3	6.9	6.6	7.2	6.8	7.2	7.0	—
	7.1	6.8	6.9	6.4	6.7	6.4	7.0	6.8	
	7.2	7.4	6.8	7.4	6.8	7.2	6.5	6.8	
	7.2	7.1	6.2	7.0	6.6	6.4	7.0	6.9	
平 均	7.10	7.15	6.70	6.85	6.83	6.70	6.93	6.85	
アルブミン (g)	3.51	2.71	2.17	2.26	2.55	2.29	2.15	2.26	***
	3.88	2.23	2.57	2.40	2.33	2.12	2.16	2.02	
	3.62	2.62	2.63	2.82	2.10	2.47	2.04	2.07	
	3.52	2.58	2.23	2.32	2.08	1.91	2.12	2.04	
平 均	3.63	2.54	2.40	2.45	2.26	2.20	2.12	2.20	
α-グロブリン (g)	0.54	0.76	1.22	0.85	0.93	0.86	1.43	0.96	—
	0.90	1.00	0.86	0.61	0.99	0.94	1.30	1.22	
	0.81	1.21	0.95	0.85	1.01	0.95	0.69	0.82	
	1.10	0.84	0.83	0.92	1.07	0.92	0.91	0.97	
平 均	0.84	0.95	0.96	0.81	1.00	0.92	1.08	0.99	
β-グロブリン (g)	1.37	1.74	1.70	1.70	1.73	1.53	1.73	1.65	***
	1.10	1.57	1.49	1.47	1.60	1.52	1.60	1.37	
	1.32	1.56	1.50	1.51	1.58	1.75	1.72	1.65	
	1.20	1.59	1.38	1.67	1.54	1.61	1.81	1.79	
平 均	1.25	1.62	1.52	1.59	1.61	1.60	1.72	1.62	
γ-グロブリン (g)	1.48	2.09	1.81	1.79	1.99	2.12	1.89	2.17	***
	1.21	2.00	1.98	1.92	1.88	1.82	1.94	2.19	
	1.45	2.01	1.72	2.22	2.11	2.03	2.05	2.26	
	1.38	2.09	1.76	2.09	1.91	1.96	2.16	2.10	
平 均	1.38	2.04	1.82	2.00	1.97	1.98	2.01	2.14	

(注) ***……著しく有意 **……有意 *……概ね有意 —……有意性なし

みたものはなかった。これらの相違は、もちろん使用した動物がそれぞれ異なることによると思われるが、投与した肝粉末量・結核死菌量の差異も考慮すべきであろう。

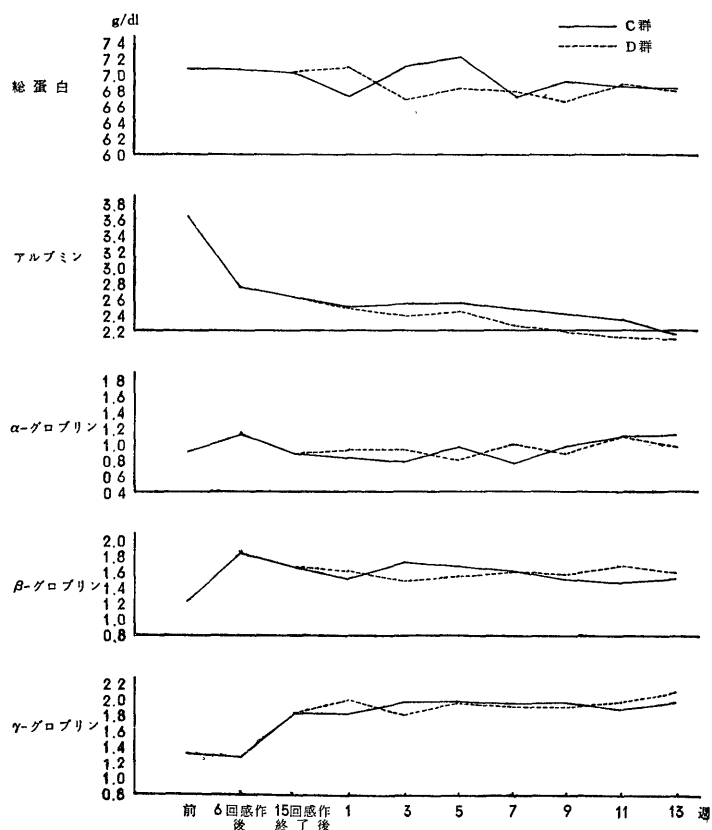
石井・山本⁵⁹⁾⁶⁰⁾、辻野³¹⁾ものべているように、辻野の実験では、同種の肝抗原感作よりも、結核アレルギーのほうが、肝硬変の **causal genesis** としてより重要な因子ではないかという疑問が生ずるので、著者はできる限り同種肝抗原によるアレルギー性の肝障害を作製すべく考慮し、より強固なアレルギー状態を長期間肝に局限させる状態を作る目的で、感作回数を15回に増加して検討した。

著者の実験においては、感作が12回におよぶと今までみとめられなかった非特異的な肉芽腫が肝内に形成されるようになり、感作を15回施行し、その後の経過を観察したもの(C群)では、5週後 Glisson 鞘の軽度な肥厚・延長、軽度の線維化がみられ、9週後では細い線維索が実質に向かって延びるかのようになり、進展し、Glisson 鞘、中心静脈、肉芽腫など相互の間が線

維で不完全あるいは完全に結ばれるようになり、さらに13週後ではほとんどの小葉が細分化され、高度の肝線維症の状態となるものがみとめられた。ただし13週後においても肝全体としてみると、偽小葉の形成はなお不完全で完成した肝硬変とはいえなかった。さらに結核死菌を静注しても(D群)、上記の肝線維症の状態があきらかに進展したとは思われなかった。すなわち著者の実験では、肝抗原でダイコクネズミを長期間感作すれば、それだけで、高度の肝線維症が起り、結核死菌の静注を必要としないことがあきらかとなり、形態的にも病因的にも辻野らの肝硬変と著者の肝線維症とは著しく相違していることがわかった。同種肝抗原の長期間感作により、ダイコクネズミにこのような肝線維症を形成したのは、本報告が最初のものであることを強調しておきたい。

上述のように15回の Freund adjuvant 加同種肝抗原感作後、13週間経過したダイコクネズミでは、高度の線維化がみられ、ほとんどの肝小葉が細分化される状態に陥っていたが、細分化された実質には、とく

図2 C, D群の血清蛋白濃度および血清蛋白分画の変動



に著しい肝細胞の再生像や、壊死脱落のような進行性破壊性病変がなく、間質反応もきわめて弱く、ヒトの肝硬変とはかなり違った印象を与えている。何が、このような線維化を引き起す足がかりとなるのか、どのような肝内の病変が、線維化を生ずる形態上のきっかけとなっているのか、という疑問が残るが、これに対しては未だ適確な判断を下すことはできない。あたかも細い好銀線維束が、Glisson 鞘や中心静脈から伸びてゆくかのように実質内に割り込んでゆく姿をみると、少なくとも肉芽腫や、肝細胞の索状の脱落が線維の進展をさそう足場になっているとは全く考えられない。形態上この線維化に類似しているのは、異種蛋白(Fennel)や異種血清(Paronetto)を長期間注入したダイコクネズミの肝線維症である。これらの異種蛋白と同種の臓器蛋白とを、それぞれ生体に注入した場合、生体の抗体産生系を刺激する内容が全く違ったものであり、産生された抗体と生体との反応も全く異質的なものである筈なのに、肝の形態変化では一脈通ずるものがあるということがわかった。肝のアレルギー

性病変を理解する上に、貴重な成績がえられたと思われる。

同種肝免疫による肝線維症の発生に、結核アレルギーを考慮する必要がないとしても、Freund adjuvant を同種肝に添加しているの、adjuvant の影響の如何を考えねばならない。Jahiel³⁰⁾、Laufer ら⁶¹⁾、Steiner ら⁶²⁾は Freund adjuvant の投与によって、肝に肉芽腫の形成をみとめ、また竹田⁶³⁾、金谷⁶⁴⁾は、肝細胞の軽度な変性、Glisson 鞘のごく軽度な細胞浸潤がみられたとのべているが、Freund adjuvant 単味の注入で肝の線維化が起ったという報告は全くなく、Fennel⁵⁶⁾、Steiner ら⁶²⁾もこれを否定し、度外視している。ただ、著者の実験で、肝内の非特異的肉芽腫が、Freund adjuvant により形成されたものであるかも知れないが、肝の線維症の発生と肉芽腫形成とは直接の関係はないと考えられる。

肝は血清蛋白の生成ならびに代謝に重要な臓器であり、肝の機能的あるいは器質的な障害は蛋白代謝に大きな障害をもたらすものと考えられる。慢性肝疾患と

表11 E群の血清総蛋白濃度および血清蛋白分画

	対 照	1 週	3 週	5 週	7 週	9 週	11 週	13 週	全経過を通じての変化
総 蛋 白 (g)	6.9	6.7	6.6	6.3	6.2	7.1	7.0	6.4	—
	7.1	6.5	6.3	6.6	7.0	7.0	6.4	6.8	
	7.2	7.2	6.4	6.4	6.9	7.0	6.7	6.7	
	7.2	6.9	6.9	6.9	7.0	6.8	7.0	7.2	
	平 均	7.10	6.83	6.55	6.55	6.78	6.98	6.78	
アルブミン (g)	3.51	2.72	2.35	2.55	2.34	2.56	2.91	2.36	***
	3.88	3.07	2.73	2.68	2.79	2.76	2.53	2.57	
	3.62	3.22	2.56	2.38	2.80	2.71	2.53	2.53	
	3.62	2.96	2.85	2.81	2.45	2.61	2.52	2.75	
	平 均	3.63	3.00	2.63	2.60	2.60	2.66	2.63	
α-グロブリン (g)	0.54	1.15	0.95	0.50	0.86	0.84	1.07	0.89	—
	0.90	1.08	0.66	0.89	1.22	0.71	0.96	0.88	
	0.81	1.28	0.60	0.85	0.89	1.24	0.85	0.81	
	1.10	0.78	0.92	0.90	1.10	1.01	0.91	1.00	
	平 均	0.84	1.07	0.78	0.79	1.02	0.95	0.95	
β-グロブリン (g)	1.37	1.32	1.55	1.53	1.28	1.67	1.30	1.45	***
	1.10	1.23	1.36	1.30	1.26	1.65	1.29	1.46	
	1.32	1.20	1.40	1.61	1.39	1.39	1.52	1.56	
	1.20	1.52	1.42	1.38	1.55	1.47	1.54	1.56	
	平 均	1.25	1.32	1.43	1.45	1.37	1.55	1.41	
γ-グロブリン (g)	1.48	1.51	1.75	1.72	1.72	2.03	1.72	1.70	***
	1.21	1.11	1.55	1.73	1.73	1.88	1.62	1.89	
	1.45	1.50	1.80	1.56	1.82	1.66	1.80	1.89	
	1.38	1.64	1.71	1.81	1.90	1.71	2.03	1.89	
	平 均	1.38	1.44	1.71	1.71	1.79	1.82	1.79	

(注) ***……著しく有意 **……有意 *……概ね有意 —……有意性なし

くに肝硬変において、血清総蛋白濃度は通常著変をみないことが多いが、血清蛋白分画についてはアルブミン濃度の減少と γ -グロブリン濃度の増加が著明であり⁶⁵⁾⁶⁶⁾⁶⁷⁾、この傾向が持続する慢性肝炎のなかには肝硬変に移行するものがみられるといわれている⁶⁸⁾。著者が行なった実験では、血清総蛋白濃度についてみると、A、B、C、D、E群ともそれぞれ全経過を通じての変化はほとんど有意の差をしめさず、感作回数の差異および結核死菌注入の有無により影響はみられなかった。また血清蛋白分画に関しては、A、B、C、D、E群は程度の差こそあれ、その各分画の変化には概ね類似性がみられた。すなわちアルブミン濃度の漸減傾向、 β -グロブリン濃度の軽度の上昇傾向、 γ -グロブリン濃度の漸増傾向がみられた。しかし α -グロブリン濃度については著明な変化はみられなかった。アルブミン濃度の低下・ γ -グロブリン濃度の上昇の程度は15回感作群(C、D群)が6回感作群(A、B群)に比較してより大きく、それぞれの実験群にみられた肝の組織像と比較してみると、肝障害の進展と血清蛋白

分画の変動とは概ね平衡することがうかがわれた。

血漿プラスミンについてみると、プラスミンの活性化はショック、外傷、アレルギー性疾患、慢性肝疾患などに際してみとめられている⁶⁹⁾⁷⁰⁾。プラスミンは血漿中に存在するプラスミノゲンの活性化により生ずるが、Astrup⁶⁹⁾は血中・組織中・尿中にあるプラスミノゲンアクチベーターが直接プラスミノゲンに作用し、プラスミンの活性化をきたすとのべている。さらに安部⁷¹⁾は生体内にプラスミン系物質とプラスミン阻止物質が存在して互いに動的平衡が維持されているが、この平衡状態が破れてプラスミン系が優位をしめるようになれば、プラスミンの活性化が惹起されるとしている。プラスミンと肝疾患の関連についてはGoodpasture⁷²⁾が肝硬変患者血清中にプラスミンの活性化がみとめられたことを報告して以来多くの報告⁷³⁾⁷⁴⁾⁷⁵⁾があるが、肝疾患に際してのプラスミン活性化の機序に関しての知見は乏しく、プラスミン阻止物質の減少または肝細胞の崩壊にともなう組織アクチベーターの血中放出⁷⁶⁾⁷⁷⁾⁷⁸⁾がその原因であろうと推測されて

図3 E群の血清蛋白濃度および血清蛋白分画の変動

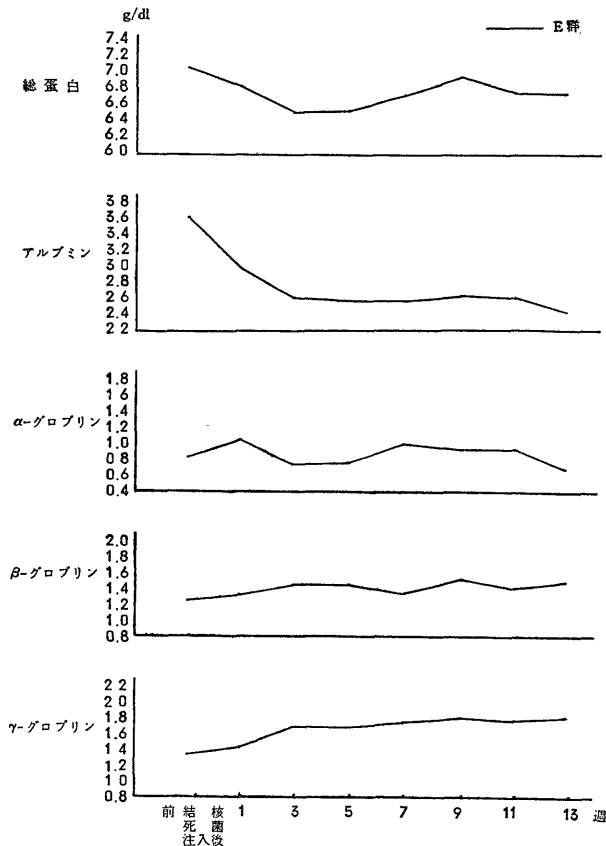


表12 各群間における血清蛋白分画の変動の比較

	A群とC群	B群とD群	A群とB群	C群とD群	A,B,C,D群とE群
アルブミン	***	**	**	—	***
α -グロブリン	—	—	—	—	—
β -グロブリン	—	—	***	—	**
γ -グロブリン	***	**	**	—	*

(注) ***……著しく有意の差 **……有意の差 *……概ね有意の意 —……有意の差なし

表13 血漿プラスミン

対 照	感 作 回 数					
	1	3	6	9	12	15
—	—	—	+	+	++	+
—	—	—	+	+	+	+
—	—	—	—	+	+	+
—	—	—	—	+	+	+

	感作終了後または上腸間膜静脈内結核死菌注入後よりの経過日数(週)							
	1	3	5	7	9	11	13	
A 群	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	—	+	+	—	—	
	+	+	—	—	—	—	—	
B 群	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	
	—	+	—	—	+	—	—	
C 群	—	+	—	—	+	—	—	
	+	++	++	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	—	
D 群	+	+	+	+	+	+	+	
	++	++	++	++	+	+	+	
	+	+	+	+	+	—	—	
E 群	+	+	+	+	+	+	+	
	—	+	—	+	—	—	—	
	—	—	—	—	—	—	—	
	—	—	—	—	—	—	—	
	—	—	—	—	—	—	—	
	—	—	—	—	—	—	—	

64倍, 32倍, 16倍稀釈いずれも融解しないもの: (—)

64倍稀釈のみ融解したもの: (+)

64倍, 32倍稀釈が融解したもの: (++)

64倍, 32倍, 16倍稀釈いずれも融解したもの: (+++)

いる。また山本⁷⁹⁾は結合織の増殖にともなって肝組織アクチベーターの増加がみられることから、プラスミンは結合織代謝と密接に関連しているとしている。著者の実験において感作を施行したものと、感作をせずに結核死菌も上腸間膜静脈内に注入したのみのものとを比較してみると、プラスミン活性化の頻度は感作群においてあきらかに高く、さらに感作回数が6回のものよりも15回のものに活性化の頻度がやや高い傾向がみられた。感作を6回施行した群では軽度の Glisson 鞘の肥厚・延長、ごく軽度の線維増生がみられたのに反し、感作を15回施行した群でははるかに高度の線維増生をきたし肝線維症が形成されていることより、このプラスミン活性化に関する成績は、より長期間頻回

の感作で発生した肝内病変とくに肝線維化とプラスミン活性化との間に関連があるという印象を強く与えている。

慢性肝疾患と抗肝抗体に関する報告は、内外ともに多数⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾⁴⁸⁾⁶⁰⁾⁸⁰⁾⁸¹⁾⁸²⁾あり、慢性化するほど抗肝抗体の陽性率がたかまり、自己免疫性の肝疾患、たとえばルポイド肝炎では、抗体価も著しく高いといわれている。実験的に同種肝で感作した動物に抗感抗体を検出しえたという報告¹⁰⁾²⁸⁾⁸¹⁾⁸³⁾⁸⁴⁾があるが、イエウサギ・モルモット・ハツカネズミをもちいた場合であって、ダイコクネズミの同種肝感作ではまだその記載がみられない。著者の実験においては、抗肝抗体の検出頻度とその抗体価は極端に低く、

表14 血中抗肝抗体

対 照	感 作 回 数					
	1	3	6	9	12	15
0	0	0	1	0	0	0
0	0	0	0	0	1	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0

	感作終了後または上腸間膜静脈内結核死菌注入後よりの経過日数(週)						
	1	3	5	7	9	11	13
A 群	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
	0	1	0	0	1	0	0
B 群	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	1	0	0	0	0
	0	2	0	0	0	0	0
C 群	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	1	0	0	0	0
D 群	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	1	0	0	0
E 群	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0

抗体の検出されないもの: 0

抗体が検出され、抗体価×1のもの: 1

” 抗体価×2のもの: 2

ダイコクネズミの種属的な特性によるものであろうと思われる。したがって、肝線維症の発生機序に自己免疫がどう関与しているかを、血清学的に分析しようと試みたが、あきらかにしえなかった。

結 論

肝障害の成立・進展とアレルギー性機序との関連をみるため、 Freund adjuvant 加同種肝乳剤を抗原として、純系ウィスター系ダイコクネズミを長期間感作する実験を行ない、つぎの結果をえた。

1. 感作のみを6回施行した群では、肝に特記すべき組織変化をみなかったが、感作6回終了後に上腸間膜静脈内に結核死菌を注入した群では、肝にごく軽度の線維化と肉芽腫の形成をみとめた。

2. 感作のみを15回施行した群では、肝内の線維化がさらに進み、Glisson 鞘～Glisson 鞘、Glisson 鞘～中心静脈～Glisson 鞘間に狭い好銀線維束がのび、複雑な形態に肝小葉を細分し、肝線維症の像を呈するものがみとめられた。感作15回施行後に上腸間膜静脈内に結核死菌を注入しても、この肝線維症の形態になんらの影響も与えなかった。

感作をせずに、上腸間膜静脈内に結核死菌のみを注入した群では、肝に線維化をみとめることができなかった。

3. 血清総蛋白濃度については感作回数による差異はみとめられなかった。血清蛋白分画については、感作によりアルブミン濃度の低下および α -グロブリン濃度の上昇がみられたが、その低下・上昇の程度は感作回数15回の群が6回の群に比較して高度であった。

4. 血漿プラスミンについては、感作回数15回の群が6回の群に比較して、活性化の頻度がやや高かった。

5. 血中抗肝抗体は感作回数のいかに問わず検出頻度がきわめて低く、また抗体価もきわめて低かった。

稿を終るに臨み、終始ご懇篤な指導・ご校閲を賜った恩師武内重五郎教授に深甚な謝意を表わすとともに、本研究にご助言をいただいた高田昭助教授、杉岡五郎講師、本学医動物学教室太田五六助教授ならびに統計学的処理についてご教示いただいた本学理学部藤井淑夫講師に深謝し、あわせて日夜ご協力いただいた教室員各位に感謝いたします。

文 献

- 1) Roitt, I. M., Daniach, D., Campbell, P. N. & Hudson, R. V. : Lancet, II, 820 (1965).
- 2) 鈴木秀郎 : 内科, 15, 627 (1965).
- 3) Roitt, I. M. & Daniach, D. : Lancet, II,

- 1027 (1958).
- 4) Lange, K., Weiner, D., Gold, M. M. A. & Simon, V. : J. Clin. Invest., 28, 50 (1949).
- 5) Lange, K., Graig, F., Oberman, J., Slobody, L., Ogur, G. & Lo Casto, F. : Arch. Intern. Med., 88, 433 (1951).
- 6) Vorlaender, K. O. : Z. Ges. Exp. Med., 120, 9 (1952).
- 7) Schwentker, F. F. & Comploier, F. C. : J. Exp. Med., 70, 223 (1939).
- 8) Scheiffarth, F. & Berg, G. : Klin. Wschr., 28, 349 (1950).
- 9) Vorlaender, K. O. : Z. Ges. Exp. Med., 118, 352 (1952).
- 10) 石井 潔 : 日消誌, 54, 537 (1957).
- 11) Eaton, M. D., Murphy, W. D. & Hanford, V. L. : J. Exp. Med., 79, 539 (1944).
- 12) Olitzki, L. & Bernkopf, H. : J. Infect. Dis., 77, 60 (1945).
- 13) 石井 潔・山本祐夫・辻野一秋・金田 早・鈴木敏文・川口 清・宇都宮保正・羽生文武・小野茂男 : アレルギー, 5, 134 (1956).
- 14) 山本祐夫・井神 宏・大江 滋・岡田道夫・上野 昇・前川義彦 : 総合医学, 16, 644 (1959).
- 15) 長島秀夫・和泉正昭・谷野光弘・板野俊夫 : アレルギー, 5, 133 (1956).
- 16) Gazdusek, D. C. : Arch. Intern. Med., 101, 9 (1958).
- 17) Gazdusek, D. C. : Nature, 179, 666 (1957).
- 18) Havens, W. P. : New Eng. J. Med., 259, 1202 (1958).
- 19) Morrison, L. M., Rosenthal, M. & Holeman, R. : Amer. J. Gastroent., 35, 371 (1961).
- 20) Mackay, I. R., Taft, L. I. & Cowling, D. C. : Lancet, II, 1323 (1956).
- 21) Evans, R. S. & Duane, R. T. : Blood, 4, 1196 (1949).
- 22) Dacie, J. V. : Blood, 8, 813 (1953).
- 23) 紺田 進・山田 敦 : 日血会誌, 24, 342 (1961).
- 24) 紺田 進・山田 敦 : 最新医学, 18, 339 (1963).
- 25) Morgan, I. M. : J. Exp. Med., 85, 131 (1947).
- 26) Heymann, W., Hachel, D. B. & Hunter, J. P. : Fed. Proc., 19, 195 (1960).
- 27) Goldgraber, M. B. & Kirsner, J. B. : Amer. J. Med. Sci., 241, 109 (1961).
- 28) Norkin, S. N., Gottlieb, L. S. & Zamcheck, N. : Amer. J. Dig. Dis., 7, 824 (1962).
- 29) Behar, A. J. & Tal, C. : J. Path. Bact., 77, 591 (1959).
- 30) Jahiel, R. & Koffler, D. :

- Brit. J. Exp. Path., 42, 338 (1961). 31) 辻野一秋 : 阪市大医誌, 7, 1117 (1958).
- 32) Freund, J., Thomson, K. I., Hough, H. B., Sommer, H. F. & Pisani, T. M. : J. Immun., 60, 383 (1948). 33) Macfarlane, R. G. & Biggs, R. : Lancet, II, 862 (1946).
- 34) 畔柳武雄・柴田整一・林 圭雄 : 日新医学, 38, 684 (1951). 35) 畔柳武雄 : 線維素溶解酵素, 第1版, 31頁, 東京・大阪, 医学書院, 1954. 36) 緒方富雄 : 血清学実験法, 第2版, 66頁, 東京, 南山堂, 1947. 37) Cochran, W. G. & Cox, G. M. : Experimental Designs, 2nd Ed., p 53, New York, John Wiley & Sons Ins., 1957. 38) 増山元三郎 : 少数例のまとめ方, 第2巻, 514頁, 東京, 竹内書店, 1964. 39) Medawar, P. B. : Nature, 189, 14 (1961). 40) Burnet, F. M. : New Eng. J. Med., 264, 24 (1961).
- 41) Burnet, F. M. : Science, 133, 307 (1961). 42) 熊谷 朗 : 最新医学, 18, 346 (1963).
- 43) Joske, R. A. & King, W. E. : Lancet, II, 477 (1955). 44) Mackay, I. R. : New Eng. J. Med., 258, 185 (1958). 45) Ahrens, E. H. Jr., Payne, M. A., Kunkel, H. G., Eisenmenger, W. J. & Blondheim, S. H. : Medicine, 29, 299 (1950). 46) Popper, H. : 肝臓 (訪日中の講演内容抄録), 3, 78 (1961). 47) 石井 潔 : 日本医事新報, 1556, 792 (1954). 48) 長島秀夫 : 最新医学, 18, 579 (1963). 49) Wätjen, I. : Verh. Dtsch. Ges. Path., 30, 148 (1937).
- 50) 伊藤長明 : 日病会誌, 27, 363 (1937). 51) Meyer-Krahmer, H-G. : Z. Ges. Exp. Med., 116, 390 (1950). 52) 馬杉復三・富塚八十一 : 千葉医誌, 9, 1142 (1931). 53) 岡林 篤 : 最新医学, 18, 506 (1963). 54) 鈴木忠彦 : 日外会誌, 57, 987 (1956). 55) Campbell, J. A. H. : Brit. J. Exp. Path., 152, 290 (1961). 56) Fennel, R. H. : Amer. J. Path., 47, 173 (1965). 57) Paronetto, F. & Popper, H. : Amer. J. Path., 49, 1087 (1966). 58) Scheiffarth, F., Warnatz, H. & Niederer, W. : Virchow Arch. Path. Anat., 339, 363 (1965). 59) 石井 潔・山本祐夫 : 総合臨床, 10, 522 (1961). 60) 石井 潔・山本祐夫 : 日本臨床, 19, 619 (1961). 61) Laufer, A., Tai, C. & Behar, A. J. : Brit. J. Exp. Path., 40, 1 (1959). 62) Steiner, J. W., Langer, B. & Schatz, D. L. : Arch. Path., 70, 424 (1960). 63) 竹田浩洋 : アレルギー, 14, 54 (1965). 64) 金谷敏二 : 十全医会誌, 71, 1 (1965). 65) Post, J. & Patek, A. J. Jr. : Arch. Intern. Med., 69, 67 (1942). 66) Whitman, J. F., Rossmiller, H. R. & Lewis, L. A. : J. Lab. Clin. Med., 35, 167 (1950). 67) 上田英雄 : 日内会誌, 41 (臨時増刊号), 47 (1953). 68) 畿島 明 : 最新医学, 10, 2211 (1955). 69) Astrup, T. : Blood, 11, 781 (1956). 70) Sherry, S., Fletcher, P. & Alkjaersig, N. : Physiol. Rev., 39, 343 (1959). 71) Abe, T. : Acta Haemat. jap., 24, 176 (1961). 72) Goodpasture, E.W. : Bull. Johns Hopkins Hosp., 25, 330 (1914). 73) Kwann, H. C., McFadjean, A. J. S. & Cook, J. : Lancet, 1, 132 (1956). 74) Grossi, C. E., Moreno, A. H. & Rousselot, L. M. : Ann. Surg., 153, 383 (1961). 75) 石井 潔・山本祐夫・辻野一秋・井神 宏・大伴清馬・金田平・岡田道夫・大江 滋・酒井淳夫・上野 昇・東条順治・秋山剛・西山恵夫・前田正和 : 日内会誌, 48, 730 (1959). 76) 内田恵司 : 阪市大医誌, 7, 1131 (1958). 77) Bergström, K., Blombäck, B. & Kleen, G. : Acta Med. Scand., 168, 291 (1960). 78) 西山恵夫 : 阪市大医誌, 12, 97 (1963). 79) 山本祐夫 : 日消誌, 59, 997 (1962). 80) 田辺 功 : アレルギー, 10, 391 (1961). 81) 和泉正昭 : 岡山医誌, 71, 6407 (1959). 82) Bargob, I., Cleve, H. & Hartmann, F. : Deutsch. Arch. Klin. Med., 204, 708 (1958). 83) 太田康幸 : 岡山医誌, 71, 6645 (1959). 84) 板野俊夫 : 岡山医誌, 71, 7731 (1959).

Abstract

Recently an increasing attention has been paid to an experimental production of autoimmune hepatitis. The purpose of the present experiment is to know whether prolonged sensitization with homologous liver homogenate produces any liver injuries in rats.

About one hundred and sixty rats were used. Most of the rats were sensitized with homologous liver homogenate plus Freund's complete adjuvant 6 or 15 times and after the sensitization some of them had killed tubercle bacilli infused into the superior mesenteric vein. Other rats had only the bacilli infused intravenously without sensitization. Rats were sacrificed periodically from 1 to 13 weeks after the sensitization or infusion of the bacilli. A histological examination of the liver, an estimation of plasma plasmin value, serum protein analysis and serological tests were performed.

A mild degree of hepatic fibrosis was found in a few rats sensitized 6 times, followed by an infusion of the bacilli but not in the rats treated in the same way except for the infusion of the bacilli. Development of hepatic fibrosis was more profound in some rats sensitized 15 times regardless of the treatment of intravenous infusion of the bacilli. In fully developed hepatic fibrosis, narrow fibrous septa apparently splitted away the parenchyma into sublobular units. An intravenous infusion of the bacilli alone did not produce such hepatic fibrosis. Serum gamma globulin level was found to be elevated to higher degree in the rats sensitized 15 times. There was virtually no positive result of serological tests even in the rats with fully developed hepatic fibrosis.

Thus, the development of hepatic fibrosis in rats with prolonged sensitization with homologous liver homogenate seems to be of immunological nature, but complicated mechanism is thought to participate in its production.

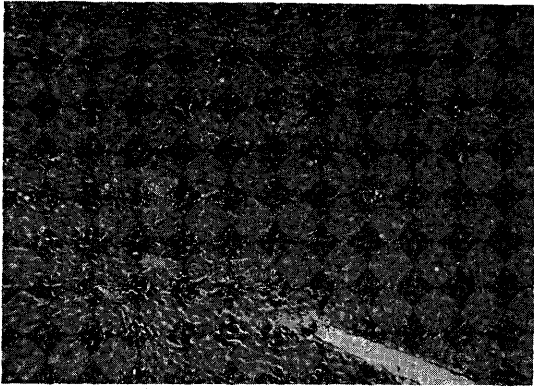


写真1 感作12回後 肉芽腫の形成がみられる。
(H-E 染色 × 50)



写真2 6回感作終了後13週 線維の増生はみられない。
(Pap 鍍銀染色 × 25)

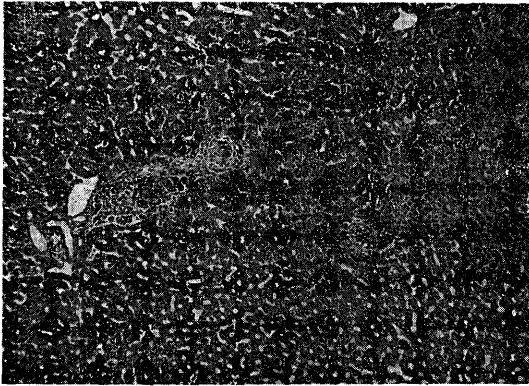


写真3 6回感作+上腸間膜静脈内結核死菌注入後5週 種々の段階の肉芽腫の形成がみられる。
(H-E 染色 × 50)

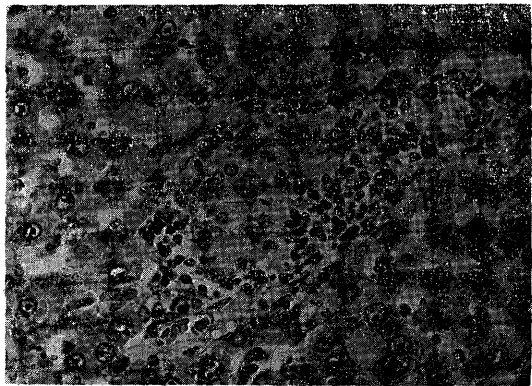


写真4 6回感作+上腸間膜静脈内結核死菌注入後5週 巨細胞, 類上皮細胞, 線維芽細胞, 小円形細胞よりなる定型的な肉芽腫。(H-E 染色 × 190)



写真5 6回感作+上腸間膜静脈内結核死菌注入後13週 軽度の線維化がみられる。
(Pap 鍍銀染色 × 25)

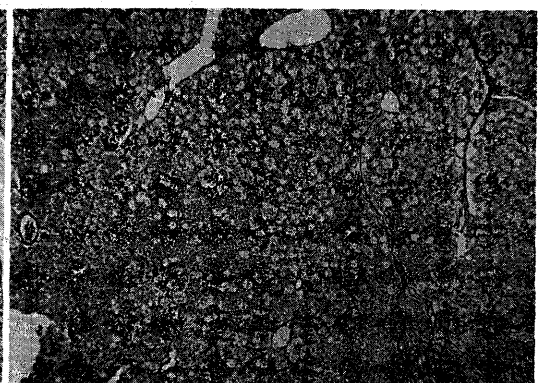


写真6 15回感作終了後5週 Glisson 鞘~中心静脈間に細い線維がのびている。(Pap 鍍銀染色 × 25)

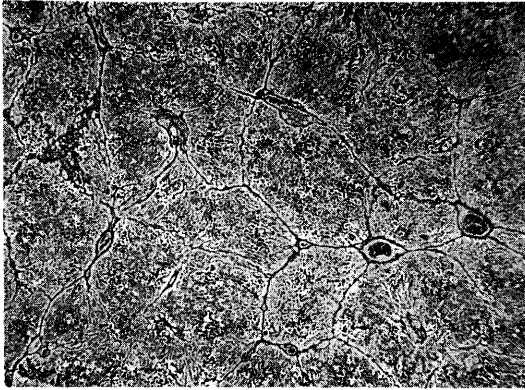


写真7 15回感作終了後13週 Glisson 鞘～Glisson 鞘, Glisson 鞘～中心静脈～Glisson 鞘間などに延長した細い線維はたがいに連結し, 肝小葉を複雑な形態に細分・分割しているのがみられる。
(Pap 鍍銀染色 × 25)

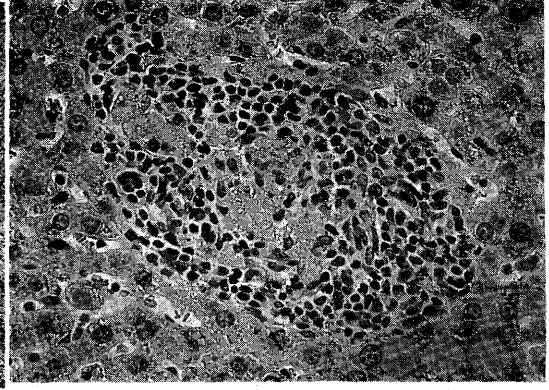


写真8 15回感作+上腸間膜静脈内結核死菌注入後5週 巨細胞, 類上皮細胞, 線維芽細胞, 形質細胞, 小円形細胞よりなる肉芽腫 (H-E 染色 × 190)

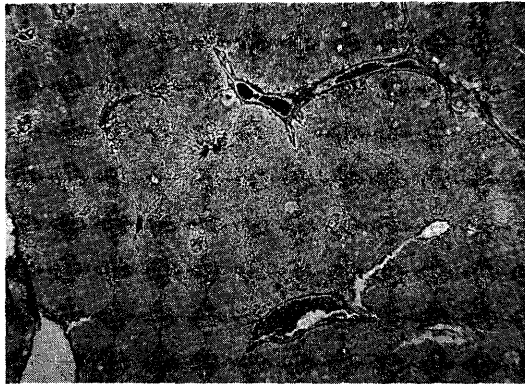


写真9 15回感作+上腸間膜静脈内結核死菌注入後5週 Glisson 鞘の軽度延長がみられる。
(Pap 鍍銀染色 × 25)

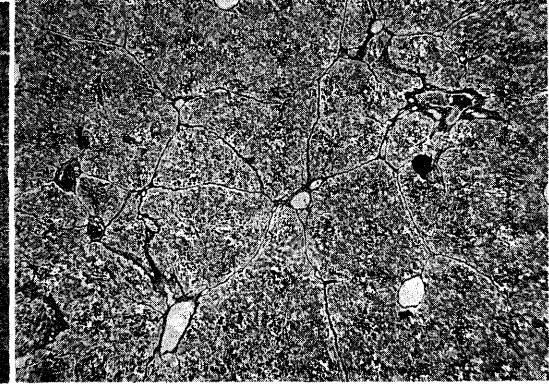


写真10 15回感作+上腸間膜静脈内結核死菌注入後13週 Glisson 鞘～Glisson 鞘, Glisson 鞘～中心静脈～Glisson 鞘間などに延びた細い線維はたがいに連絡し, 肝小葉を細分しているのがみられる。
(Pap 鍍銀染色 × 25)



写真11 感作せず, 上腸間膜静脈内に結核死菌を注入後13週 肉芽腫の形成がみられる。
(H-E 染色 × 50)

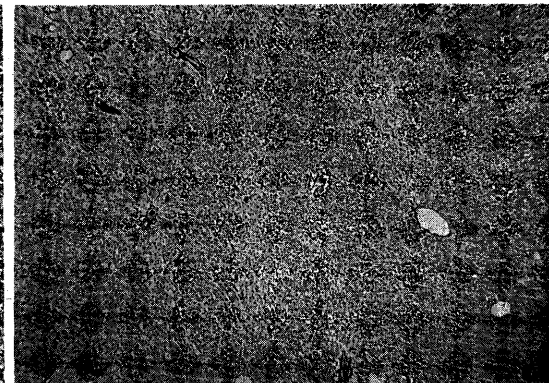


写真12 感作せず, 上腸間膜静脈内に結核死菌を注入後13週 線維の増生はみられない。
(Pap 鍍銀染色 × 25)