

特発性門脈圧亢進症の末梢血リンパ球の subpopulation と摘脾の影響

大阪市立大学第1外科

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

PERIPHERAL LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS AND THE INFLUENCE OF SPLENECTOMY IN IDIOPATHIC PORTAL HYPERTENSION

Saburo YUI, Koichi NISHINO, Akira FUKAMIZU, Yasuhisa FUJIMOTO,
Takashi YAMASHITA, Kazuhiko YOSHIKAWA and Kaoru UMEYAMA

First Department of Surgery, Osaka City University Medical School

特発性門脈圧亢進症患者の末梢血リンパ球のT, B細胞百分率, 絶対数, ならびにPHA, PWM 反応性を検討した。T細胞百分率は $48.9 \pm 8.9\%$ で正常人に比べて有意に低値を, B細胞百分率は $23.4 \pm 12.6\%$ と有意に高値を示した。リンパ球数およびT細胞絶対数はそれぞれ $1,056 \pm 486$ 個/ mm^3 , 522 ± 260 個/ mm^3 と著明に減少していたが, B細胞絶対数では著変は認めなかった。PHA 反応性は低下の傾向を, PWM 反応性では高値の傾向を示した。摘脾後のT細胞百分率, PHA 反応性は摘脾後1カ月で低下するが, 1年では正常化する傾向で, B細胞百分率, PWM 反応性も1年後では正常化する傾向が認められた。以上特発性門脈圧亢進症患者ではT細胞機能の低下と, B細胞機能の亢進がみられ, これらは摘脾によって正常化する傾向であった。

索引用語: 特発性門脈圧亢進症, 摘脾, リンパ球幼若化率 lymphocyte subpopulation

緒 言

明らかな門脈閉塞や肝硬変像なく, 巨大な脾腫, 脾機能亢進による貧血, 白血球減少, ならびに門脈圧亢進を伴う, 特発性門脈圧亢進症 (idiopathic portal hypertension, IPH), いわゆる Banti 症候群の成因に関しては未だ明らかにされていない。かかる原因不明の本症に対して, 砒素¹⁾, 塩化ビニール中毒²⁾や, 慢性肝炎による肝線維症がその成因として推測され³⁾, ことに志方⁴⁾らは肝線維症例の肝内に HBs 抗原を約10%に証明し, これは Banti 症候群の成因につながることを立証したものと述べている。教室の吉川⁵⁾も同じくオルセイン染色法 (志方氏法) によって41例中13例に陽性をみているが, 同時に抗核抗体をはじめとする種々の自己抗体を証明し, また自己免疫性溶血性貧血, 進行性全身性硬化

症, ルポイド肝炎などの自己免疫が原因と考えられている疾患との overlap した症例の経験から, 本症の成因に関して, かかる肝炎ウイルスの感染による肝線維化もさることながら, むしろ何らかの感染を契機とした免疫異常が本症の成因に関与するのではなからうかと推測している。

かかる所見から本症患者のリンパ球 subpopulation にも何らかの異常の存在する可能性が推測されることから, 著者らは本症患者の末梢血リンパ球のT細胞, B細胞百分率, 絶対数, ならびに非特異的 mitogen の Phytohemagglutinin (PHA), Pokeweed mitogen (PWM) に対する反応性を, 摘脾後の変化とともに検討したので報告する。

研究対象

昭和51年4月より53年9月までの間に大阪市立大学医学部附属病院第1外科で摘脾術および食道離断術を受け、同時に肝生検を行い、厚生省特発性門脈圧亢進症調査研究班の診断基準⁶⁾によって特発性門脈圧亢進症と診断された11例を対象とした。また同期間上の肝硬変症13例を対照とした。なお健康成人14例について測定した末梢血リンパ球のT細胞、B細胞百分率を、同じく13例について測定したPHA、およびPWM反応性をそれぞれ正常人对照とした。

研究方法

1) T細胞、B細胞の検索方法

末梢血よりのリンパ球分離はヘパリン加末梢血よりConray-Ficoll液による比重遠沈法で行った⁷⁾。

T細胞の同定は矢田⁸⁾の方法に準じて行い、ヒツジ赤血球が3個以上付着しているリンパ球をrosette forming cell (RFC) とし、リンパ球400個を算定して、その中のRFCを数えてT細胞の百分率とした。

B細胞の同定はGrey⁹⁾の方法にしたがって行い、表面免疫グロブリン保有細胞(surface immunoglobulin bearing cell, SIBC)をB細胞とし、IgG, IgA, IgMを保有するリンパ球の陽性率を別々に算定してB細胞の百分率を求めた。

2) 末梢リンパ球、T細胞、B細胞の絶対数の算定

まず末梢血の白血球数を算定し、さらにギムザ染色した塗抹標本からリンパ球数をもとめた。またT細胞、B細胞百分率からそれぞれの絶対数を算定した。

3) PHA, PWM刺激による末梢血リンパ球反応性の測定

RPMI 1640液に10% Fetal calf serum, Penicillin (100U/ml), Streptomycin (100μg/ml)を含む培養液でリンパ球濃度が 1×10^6 個/mlになるように調整し、その1mlを培養瓶に分注し、PHA-P (Difco, 5ml/1瓶を10倍希釈して使用), PWM (Gibco, 5ml/1瓶) 10μl加え、それぞれ3本以上つくり、37°C CO₂培養装置内で48時間培養し、³H-thymidine (specific activity 5mCi/mM)を1μCi添加し、さらに24時間 incubate したのち、Nuclear Chicago社製 Liquid Scintillation Counterで³H-thymidineのとりこみを測定した。この際PHA-P, PWM非添加群を対照として、PHA-P, PWM添加で得られた放射性活性のとりこみ値を、対照の値で除してStimulation Index (SI)を求めた。

4) 血清免疫グロブリンの測定

血中のimmunoglobulinはimmunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM)をヘキスト社製トリパルチゲンを用い、免疫一元拡散法により測定した。

5) 摘脾による変動

経腹の食道離断術および摘脾術後、約1カ月から約1年での末梢血リンパ球のT細胞、B細胞百分率、PHAおよびPWM反応性、ならびに白血球数、リンパ球数、T細胞、B細胞絶対数ならびに血清中のimmunoglobulinを前述した方法で検討した。

実験成績

1) 末梢血のT細胞、B細胞百分率

IPH 11例、肝硬変症13例ならびに正常人对照14例について末梢血リンパ球のT細胞、B細胞百分率を分析した結果は表1に示した。正常人のT細胞百分率は $60.8 \pm 7.3\%$ であったが、IPHでは $48.9 \pm 8.9\%$ で、この値は正常人に比べて推計学的に有意の差をもって低値であった($p > 0.01$)。なお肝硬変症では $42.5 \pm 12.6\%$ を示し、IPH症例に比べてさらに低値を示す傾向が強かったが、IPHと肝硬変症例との差は推計学的に有意ではなかった。

表1 T細胞、B細胞百分率

	n	T cells (%)	B cells (%)
		Mean \pm SD	Mean \pm SD
IPH	11	$48.9 \pm 8.9^{*2}$	$23.4 \pm 12.6^{*1}$
Cirrhosis of the liver	13	$42.5 \pm 12.6^{*3}$	21.7 ± 10.1
Normal control	14	60.8 ± 7.3	15.2 ± 6.3

Significantly difference from controls

*¹: $P < 0.02$, *²: $P < 0.01$, *³: $P < 0.01$

正常人のB細胞百分率は $15.2 \pm 6.3\%$ であったが、IPHでは $23.4 \pm 12.6\%$ 、なお肝硬変症では $21.7 \pm 10.1\%$ であり、IPHは正常人より推計学的に有意に高値を示した($p < 0.02$)。IPHと肝硬変症例との間には推計学的に有意の差は認められなかった。

2) 末梢血中のT細胞、B細胞絶対数

末梢血中のリンパ球数ならびにT細胞、B細胞の絶対数を検討した結果は表2に示した。正常人の末梢血1mm³あたりのリンパ球数は 2227 ± 525 個であるが、IPHでは 1056 ± 486 個で著明に減少し、推計学的にも有意の減少であった($p < 0.001$)。一方肝硬変症でも 1419 ± 648 個と正常人に比べて減少したが、IPHに比べると

表2 末梢血リンパ球数, およびT細胞, B細胞絶対数

	n	Absolute numbers of lymphocytes (/mm ³)	Absolute numbers of T cells (/mm ³)	Absolute numbers of B cells (/mm ³)
		Mean ±SD	Mean ±SD	Mean ±SD
IPH	10	1056 ± 486* ²	522 ± 260* ²	277 ± 222
Cirrhosis of the liver	13	1419 ± 648* ¹	584 ± 258* ²	346 ± 284
Normal control	8	2227 ± 525	1411 ± 395	305 ± 65

Significantly difference from controls

*¹: P < 0.01, *²: P < 0.001

表3 末梢血リンパ球の PHA, PWM 反応性

	n	PHA response (SI)	PWM response (SI)
		Mean ±SD	Mean ±SD
IPH	11	10.5 ± 4.1	8.4 ± 4.0
Cirrhosis of the liver	13	9.1 ± 3.9	5.7 ± 2.9
Normal control	13	11.3 ± 3.3	6.2 ± 2.3

軽度の減少傾向であった。

末梢血のT細胞絶対数は正常人では1411±395個であったが, IPH では522±260個で著明な減少を示し, 推計学的にも有意であった (p<0.001). 一方肝硬変症でも584±258個と推計学的に有意に減少したが, IPH においては肝硬変症よりT細胞絶対数減少程度が強い傾向にあった。

B細胞絶対数は正常人では305±65個であったが, IPH では277±22個でB細胞百分率に比べて減少の傾向を示したが, 推計学的に有意ではなかった。しかし肝硬変症では346±284個で, むしろ正常人より多い傾向を示した。

3) 末梢血リンパ球の PHA, PWM 反応性

PHA, PWM 刺激による末梢血リンパ球の反応性をSIで示すと表3の如くであった。

PHA 反応性は正常人では11.3±3.3であったのに対して, IPH では10.5±4.1と低値を示した。しかし推計学的に有意の差は認めなかった。一方肝硬変症ではIPHよりさらに低い9.1±3.9の値を示したが, これも正常人に比べて有意の差ではなかった。

PWM 反応性はIPHでは8.4±4.0で正常人の6.2±2.3に対してやや高値を示したが, 推計学的に有意の差は認められなかった。一方肝硬変症では5.7±2.9で正常人と著変は認められなかった。

4) 血清中の免疫グロブリン

血清免疫グロブリンは表4の如くであり, IPH ではIgGが1818±170mg/dl, IgAが292±39mg/dl, IgMが165±48mg/dlであった。一方肝硬変症ではIgGが1864±289mg/dl, IgAが303±83mg/dl, IgMが163±76mg/dlで正常人のIgG 1427±287mg/dl, IgA 259±47mg/dl, IgM 133±44mg/dlに比べて, IPH, 肝硬変症ともIgGの増加が推計学的に有意に認められた (p<0.01)。

表4 血清免疫グロブリン

	n		IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
			Mean ±SD	Mean ±SD	Mean ±SD
IPH	8	Before splenectomy	1818 ± 170*	292 ± 39	165 ± 48
		After splenectomy	1907 ± 351	337 ± 99	166 ± 54
Cirrhosis of the liver	11	Before splenectomy	1864 ± 289*	303 ± 83	163 ± 76
		After splenectomy	2144 ± 650	370 ± 126	144 ± 76
Normal control	8		1427 ± 287	259 ± 47	133 ± 44

Significantly difference from controls

* p < 0.01

表5 特発性門脈圧亢進症患者における摘脾による、末梢血白血球、リンパ球数、T細胞、B細胞百分率、および絶対数、PHA, PWM 反応性の変化

	n	Absolute numbers of leucocytes (/mm ³)		Percentage of T cells (%)		Absolute numbers of T cells (/mm ³)		Percentage of B cells (%)		Absolute numbers of B cells (/mm ³)		PHA response (SI)		PWM response (SI)	
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
Before splenectomy	10	4160 ± 2078	1093 ± 430	50.4 ± 7.7	547 ± 223	23.0 ± 13.3	300 ± 222	10.5 ± 4.1	8.4 ± 4.0						
After splenectomy (1 month)	10	6020 ± 1900	2550 ± 1034	41.3 ± 16.2	1114 ± 791	22.1 ± 14.6	637 ± 609	8.4 ± 4.7	5.6 ± 3.7						
After splenectomy (1 year)	10	5750 ± 1139	2713 ± 653	52.1 ± 15.2	1433 ± 582	20.7 ± 17.1	614 ± 612	11.2 ± 5.9	6.5 ± 4.6						
Normal control	14	6238 ± 1183	2227 ± 525	60.8 ± 7.3	1411 ± 395	15.2 ± 6.3	305 ± 65	11.3 ± 3.3	6.2 ± 2.3						

表6 肝硬変症患者における摘脾による、末梢血白血球、リンパ球数、T細胞、B細胞百分率、および絶対数、PHA, PWM 反応性の変化

	n	Absolute numbers of leucocytes (/mm ³)		Percentage of T cells (%)		Absolute numbers of T cells (/mm ³)		Percentage of B cells (%)		Absolute numbers of B cells (/mm ³)		PHA response (SI)		PWM response (SI)	
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD		
Before splenectomy	8	4338 ± 1215	1581 ± 733	40.9 ± 13.7	611 ± 256	21.2 ± 11.8	367 ± 328	9.7 ± 4.2	6.1 ± 3.3						
After splenectomy (1 month)	8	6938 ± 1433	3339 ± 1075	50.9 ± 7.9	1766 ± 884	32.9 ± 13.3	1068 ± 145	9.4 ± 5.9	4.7 ± 2.6						
After splenectomy (1 year)	8	6887 ± 996	3568 ± 717	45.5 ± 6.3	1615 ± 367	13.8 ± 6.5	505 ± 310	6.3 ± 3.1	4.1 ± 2.7						
Normal control	14	6238 ± 1183	2227 ± 525	60.8 ± 7.3	1411 ± 395	15.2 ± 6.3	305 ± 65	11.3 ± 3.3	6.2 ± 2.3						

5) 摘脾による変動

IPH 11例, 肝硬変症13例の摘出脾重量はそれぞれ653±317g, 456±198gであった。IPHの摘脾および食道離断術後1カ月, 1年での白血球数, リンパ球数, T細胞百分率, 絶対数, B細胞百分率, 絶対数, PHA反応性, PWM反応性は表5に示した。末梢血1mm³あたりの白血球数は術前では4160±2078個で正常人の6238±1183個より低値を示したが, 摘脾後1カ月では6020±1900個, 1年では5750±1139個と増加し, 正常に近づく傾向がみられた(図1)。

リンパ球数は術前1093±430個で正常の2227±525個に

図1 摘脾による白血球数の変化

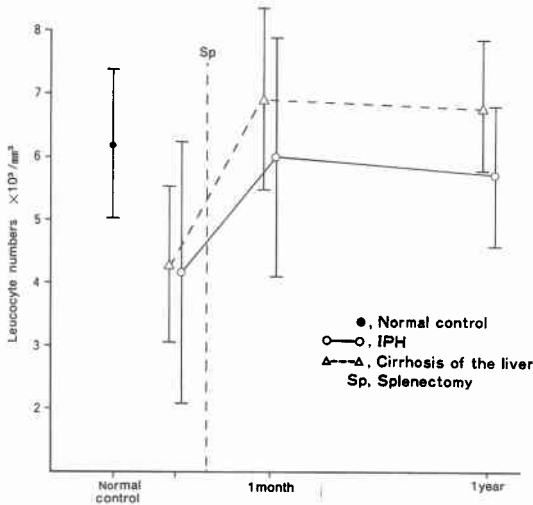


図2 摘脾によるリンパ球数の変化

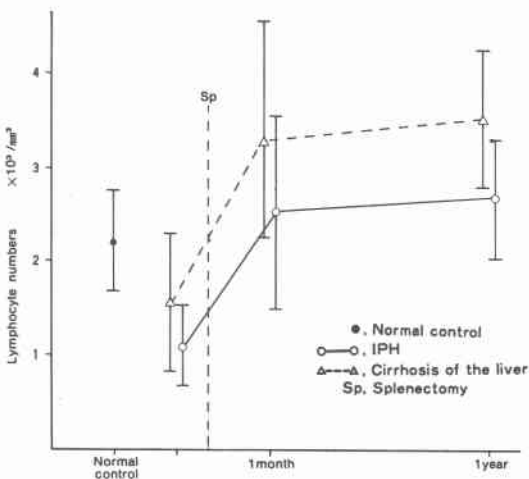


図3 摘脾によるT細胞百分率の変化

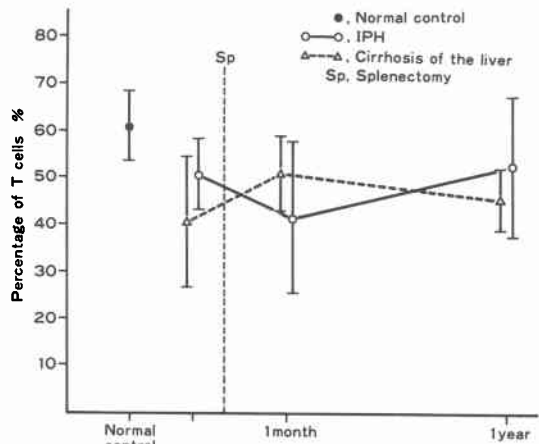
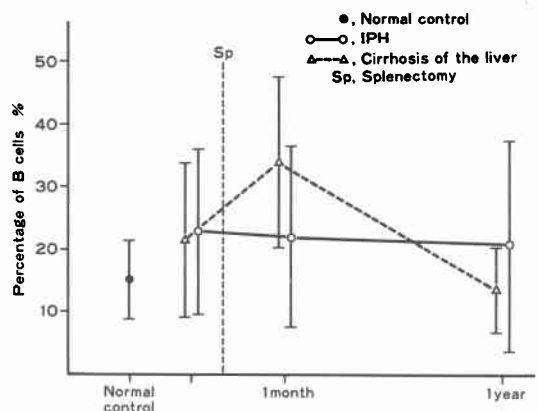


図4 摘脾によるB細胞百分率の変化



比べて低値を示したが, 摘脾後1カ月では2550±1034個, 1年では2713±653個を示し, 白血球数と同様に摘脾後1カ月では増加し, 1年でも減少することなくほぼ正常人に近い値を示した(図2)。

T細胞百分率は摘脾前の50.4±7.7%に比べて, 摘脾後1カ月では41.3±16.2%, さらに1年では52.1±15.2%を示した。すなわち摘脾後1カ月でのT細胞百分率は軽度の低下を示したが, 1年では増加し, 術前より高値となり正常人の値に近づく傾向を示した(図3)。

B細胞百分率は摘脾前が23.0±13.3%であったが, 摘脾後1カ月では21.1±14.6%, 1年では20.7±17.1%を示し, 摘脾後1カ月, 1年と減少傾向を認め, 正常人の値に近づく傾向を示した(図4)。

末梢血1mm³あたりのT細胞絶対数は摘脾前の547±223個に比べて摘脾後1カ月では1114±791個, 1年では

図5 摘脾による PHA 反応性の変化

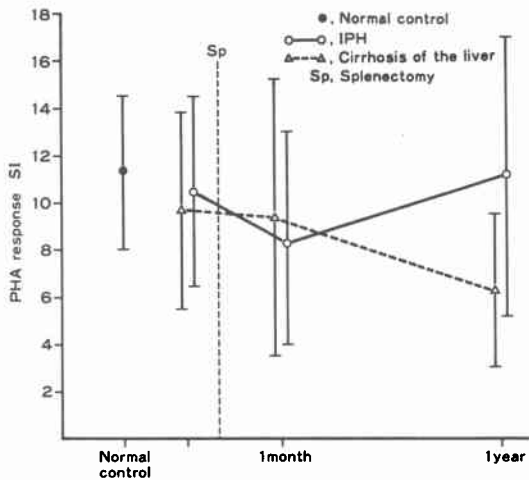
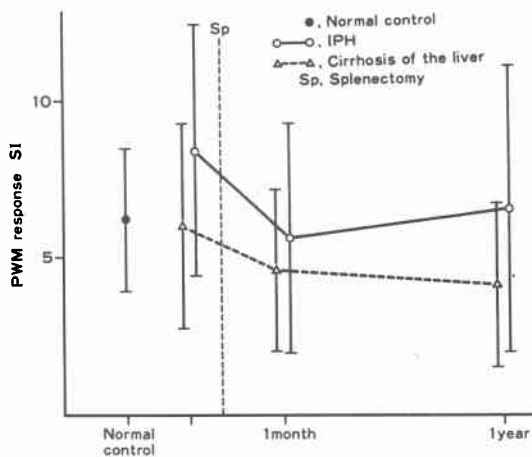


図6 摘脾による PWM 反応性の変化



1433±582個であった。一方B細胞絶対数は摘脾前の300±222個に比べて、摘脾後1カ月では637±609個、1年では614±612個で、T細胞、B細胞絶対数ともに摘脾後1カ月、1年と増加する傾向がみられ、T細胞絶対数は摘脾後1年で正常人とほぼ同様の値を示したが、B細胞絶対数は摘脾後1カ月、1年とも正常人より増加の傾向がみられた。

PHA 反応性は摘脾前の SI が10.5±4.1であったのに対し摘脾後1カ月では8.4±4.7、1年では11.2±5.9で、T細胞百分率と同様に摘脾後1カ月ではやや低下するが、1年では術前よりも亢進し正常人とほぼ同様の値を示した(図5)。

PWM 反応性は摘脾前の SI は8.0±4.0であったが、

摘脾後は1カ月で5.6±3.7、1年で6.5±4.6の値を示しB細胞百分率の摘脾後の変化と同様に摘脾後低下の傾向を認め、1年では正常人の値に近づく傾向であった(図6)。

肝硬変症8例の摘脾および食道離断術後1カ月、1年での白血球数、リンパ球数、T細胞百分率、絶対数、B細胞百分率、絶対数、PHA 反応性および PWM 反応性は表6に示した。

末梢血1mm³あたりの白血球数は摘脾前は4338±1215個であり、正常人の6238±1183個に比べて低値を示したが、摘脾後1カ月では6938±1433個、1年では6887±996個とIPHと同様に摘脾後増加するが、正常人より高値を示す傾向であった(図1)。

リンパ球数は摘脾前では1581±733個、摘脾後1カ月では3339±1075個、1年では3568±717個で摘脾後増加の傾向であるが、白血球数と同様に正常人より高値を示す傾向であった(図2)。

T細胞百分率では摘脾前が40.9±13.7%に対して、摘脾後1カ月で50.9±7.9%、1年では45.5±6.3%とIPHと逆に摘脾後1カ月では増加を認め、1年では減少する傾向であった(図3)。

B細胞百分率は摘脾前の21.2±11.8%に比べて、摘脾後1カ月では32.9±13.3%、1年では13.8±6.5%とT細胞百分率の摘脾後の変化と同じく摘脾後1カ月で増加し、1年では術前値より低値を示す傾向であった(図4)。

末梢血1mm³あたりのT細胞絶対数は摘脾前では611±256個に対して、摘脾後1カ月では1766±884個、1年目では1615±367個であった。一方B細胞絶対数は摘脾前は367±328個であるのに比べて摘脾後1カ月では1068±415個、1年では505±310個で、T細胞絶対数はIPHと同様に摘脾後増加する傾向を認めたが、B細胞絶対数では百分率の摘脾後の変化と同様に摘脾後1カ月で増加し、1年で減少する傾向を認めた。

PHA 反応性は摘脾前では SI で示すと9.7±4.2で摘脾後1カ月で9.4±5.9、1年では6.3±3.1と摘脾後低下の傾向を示した(図5)。

PWM 反応性は摘脾前の SI では6.1±3.3であるが、摘脾後1カ月では4.7±2.6、1年では4.1±2.7と摘脾後低下の傾向を認めた(図6)。

以上の成績をまとめると、IPHでは白血球数、リンパ球数はともに摘脾後著明に増加し、T細胞百分率、PHA 反応性は摘脾後1カ月では低下するが、1年では

やや増加し、正常人の値に近づく傾向を示した。またB細胞百分率、PWM反応性はともに摘脾後低下し正常の値に近づく傾向であった。一方肝硬変症ではT細胞百分率は摘脾後1カ月で増加するが、1年では減少する傾向にあり、PHA反応性も摘脾後低下する傾向を示した。またB細胞百分率も摘脾後1カ月で増加するが、1年では低下する傾向を示し、PWM反応性も摘脾後低下する傾向であった。

血清の免疫グロブリンの摘脾による変化は表4に示した。IPHの摘脾後のIgGは $1907 \pm 351 \text{mg/dl}$ 、IgAは $337 \pm 99 \text{mg/dl}$ で、IgMは $166 \pm 54 \text{mg/dl}$ であった。肝硬変症の摘脾後のIgGは $2144 \pm 650 \text{mg/dl}$ 、IgAは $370 \pm 126 \text{mg/dl}$ 、IgMは $144 \pm 76 \text{mg/dl}$ であり、IPHは肝硬変症と同様にIgG、IgAが摘脾後増加の傾向にあり、肝硬変症ではIgMが摘脾後低下していたが、いずれも推計学的に有意の差ではなかった。

考 察

特発性門脈圧亢進症調査研究班の診断基準に基づいて診断した特発性門脈圧亢進症患者11例について、末梢血中のリンパ球のT細胞百分率、B細胞百分率を測定した結果、T細胞百分率では $48.9 \pm 8.9\%$ を示し、正常人に比べて推計学的に有意の低下がみられた。一方B細胞百分率では $23.4 \pm 12.6\%$ を示し、これも推計学的に有意の増加を示した。同時に本症患者の末梢血中のリンパ球絶対数、ことにT細胞、B細胞絶対数を測定した。元来、本症は巨大な脾腫を有し汎血球減少を伴うのが通例であり、摘出脾重量も最大1240g、最小315gで平均 $653 \pm 317 \text{g}$ であった。かかるIPHの末梢リンパ球絶対数は $1056 \pm 486 \text{個/mm}^3$ で正常人の $2227 \pm 525 \text{個/mm}^3$ に比べ著明に減少し、T細胞絶対数も正常人の $1411 \pm 395 \text{個/mm}^3$ に対して $522 \pm 260 \text{個/mm}^3$ と同じく減少し、いずれも推計学的に有意の差であった。しかしB細胞絶対数は正常人の $306 \pm 65 \text{個/mm}^3$ に比べて $277 \pm 222 \text{個/mm}^3$ と軽度減少にとどまり推計学的にも有意の差ではなかった。

このような特発性門脈圧亢進症患者における末梢血リンパ球のsubpopulationを検討した報告はいまだみられないが、慢性肝疾患については数多く報告されている。すなわち、慢性肝炎あるいは肝硬変症において、末梢血中のT細胞百分率の低下することは諸家によって一般に認められているところであり、T細胞絶対数についても減少するとの報告が多い。しかしB細胞百分率には一定の変化がみられない。ただ慢性肝炎では高値を示すという意見が多く¹⁰⁾¹¹⁾、その絶対数でも増加するとの報告が

比較的多くみられる¹⁰⁾¹¹⁾。

一方自己免疫機序が原因と考えられている種々の疾患でのT細胞、B細胞百分率、ならびにそれらの絶対数は、systemic lupus erythematosus (SLE)について加地¹²⁾はT細胞百分率では $46.3 \pm 11.4\%$ と正常人の $56.3 \pm 7.2\%$ に比べて低値を、B細胞百分率では $35.2 \pm 7.7\%$ と正常人の $23.1 \pm 7.1\%$ に比べて高値を示し、T細胞絶対数でも正常人に比べて減少したが、B細胞絶対数では変化なかったと述べ、Popovic¹³⁾はT細胞百分率の低下、Gergely¹⁴⁾もB細胞百分率の増加をみている。rheumatoid arthritis (RA)についてPopovic¹³⁾はT細胞百分率の低下を、Gergely¹⁴⁾はB細胞百分率の増加をみている。また進行性全身性硬化症についても加地¹²⁾はT細胞百分率の低下、ならびにT細胞絶対数の減少を、またとくに肝疾患の中でも自己免疫機序の強いといわれるprimary biliary cirrhosisのT細胞百分率も低値を示すことは、Thomas¹⁵⁾らによって報告されている。

以上の如く種々の自己免疫疾患ではT細胞百分率の低下、T細胞絶対数の減少は一般に認められており、B細胞百分率についても増加するとの報告が多い。

すでに教室の鈴木¹⁶⁾らは卵白アルブミン感作ウサギに脾腫、門脈圧亢進とともに肝脾組織像がヒトのパンチ病に類似した所見を作成することに成功したことから、本症の成因に何らかのアレルギー機序の存在を推測し、梅山¹⁷⁾はかかる実験ウサギ血清中に脾や肝に対する自己抗体の発現や抗補体性のみられることを報告した。さらに吉川¹⁸⁾は臨床的に本症患者に抗核抗体をはじめとする種々の自己抗体の出現すること、ならびに自己免疫機序を根底にもつと推測されている進行性全身性硬化症や、自己免疫性溶血性貧血などの合併例のみられることを報告している。今回著者らが行った本症患者の末梢血リンパ球のsubpopulationの成績で、T細胞百分率の低下、ならびにその絶対数の減少、B細胞百分率の増加がみられたことは、本症に何らかの免疫異常の存在することを示唆したものと考えられ、ことに本疾患にみられたリンパ球subpopulationの所見はSLEを中心とした自己免疫疾患にみられる変化に近いように思われ興味深い。

本症にみられた末梢血リンパ球のT細胞の減少、ならびにその絶対数の減少をもたらし機序については急性や慢性肝疾患あるいは自己免疫疾患について種々検討されているが、いまだ明らかでない。しかし1つにはT細胞の局所動員が推測されている。確かに本症の肝におけるリンパ球を中心とした小円形細胞浸潤は、志方⁴⁾は80%

に、また吉川⁵⁾も68%にみえており、とくに HBs 抗原陽性群と陰性群の間に差をみていない。このように本症の肝にはリンパ球を中心とした細胞浸潤のみられることは事実であるが、これがT細胞か否かは明らかでない。しかし自己免疫疾患では、Boxel¹⁸⁾はRAの滑液膜にみられる浸潤細胞はT細胞であると述べ、Miller¹⁹⁾も慢性肝炎での肝内リンパ球も主としてT細胞であると報告している。いま1つにはSLE患者血清中にlymphocytotoxic antibody (lymphocytotoxin)の存在することがTerasaki²⁰⁾らによって証明されているが、これはT細胞を障害する作用を有するとされ、それによるT細胞の減少とも考えられる。最近教室の西野²¹⁾らによって、本症にかかる抗体の存在が確かめられている。かかるlymphocytotoxinは種々のウイルス性疾患、とくに急性、慢性肝炎にも検出されていること²²⁾から、かかる機序も推測され、なお検討中である。

一方本症にみられた末梢血中のB細胞の増加についても、Gergely¹⁴⁾が述べているようにT細胞の減少による相対的变化か、あるいは加地¹²⁾が述べているようなT細胞の減少、とくに suppressor T 細胞の減少なのかは明らかにすることはできなかったが、今後さらに検討してゆきたい。

かかる末梢血リンパ球のT細胞、B細胞の機能を検討するため、末梢血リンパ球のPHA, PWM 刺激による反応性を検討した。一般にPHA刺激はT細胞を選択的に幼若化させ²³⁾、T細胞の機能を反映するものといわれているが、IPH 11例の成績では全体的には正常人の 11.3 ± 3.3 に比べて 10.5 ± 4.1 と低下の傾向がみられ、この点末梢血中のT細胞百分率の低下、T細胞絶対数の減少とも平行するように思われた。

一方一部T細胞をも刺激するが、B細胞を主として刺激するといわれ²³⁾、B細胞の機能を反映するといわれるPWMによる反応性²⁴⁾は、IPH 11例では 8.4 ± 4.0 で正常人の 6.2 ± 2.3 に比べて高値を示す傾向にあり、この点血清中のIgGの増加とともにB細胞機能は亢進傾向にあり、かつB細胞百分率とも平行するように思われた。

このようにIPH症例での末梢血リンパ球のsubpopulationの機能は、T細胞の機能低下と、B細胞の機能亢進の所見と解されたが、これらは別々に取り扱われるべきでないことはもちろんで、相互に密接な調整作用を有し、さらにマクロファージも加わって複雑な免疫応答が行われていると解するのが、現在の見解のようである²⁵⁾。その中でとくに最近にはT細胞subsetである suppressor,

helper T 細胞の存在が明らかにされ²⁶⁾、SLEにおいてBresnihan²⁷⁾らは suppressor T 細胞の機能低下、helper T 細胞の機能亢進を指摘し、これがB細胞機能亢進、さらには自己抗体の発現につながると報告している。この点は今後の重要な課題であろうと思われる。

IPH患者の末梢血中リンパ球subpopulationの異常が摘脾による影響を検討した結果、T細胞百分率では術前の $50.4 \pm 7.7\%$ に対し、摘脾後1カ月では $41.3 \pm 16.2\%$ と減少の傾向を示したが、1年後では $52.1 \pm 15.2\%$ と増加の傾向を示し、B細胞百分率では術前 $23.0 \pm 13.3\%$ であったが、摘脾後1カ月では $22.1 \pm 14.6\%$ 、1年後では $20.7 \pm 17.1\%$ と低下の傾向を示した。PHA反応性ではT細胞百分率と同じく術前の 10.5 ± 4.1 に対して、摘脾後1カ月では 8.4 ± 4.7 と低値を示したが、1年後では 11.2 ± 5.9 と術前より高値を示し、PWM反応性でも術前 8.4 ± 4.0 であったが、摘脾後1年では 6.5 ± 4.6 と低下し、いずれも摘脾によって正常値に近づく傾向にあった。

しかし肝硬変症ではT細胞百分率は摘脾後1カ月では増加したが、1年後ではむしろ低下の傾向を示し、B細胞百分率でも同様に摘脾後1カ月では増加したが、1年後では術前より低下する傾向を示した。PHA, PWM反応性はいずれも摘脾後さらに低下する傾向を示した。

一般に脾臓の機能については不明なところが多いが、古くから抗体産生の重要な臓器として知られている。摘脾によって抗体産生、とくに経静脈的に投与された抗原に対する抗体産生能が低下するといわれており²⁸⁾、また摘脾により免疫グロブリン、とくにIgMが低下すること²⁹⁾、また乳幼児の摘脾後に重篤な敗血症が発生しやすいことなど多く報告されている³⁰⁾。また最近 phagocytosis promoting factor なる物質、tuftsin が脾臓でつくられ、摘脾によって、これが減少するため摘脾後の感染に対する抵抗力が低下するともいわれている³¹⁾。

上述のように摘脾による末梢血のリンパ球subpopulationやその機能を検討した報告はきわめて少なく、特発性血小板減少性紫斑病や溶血性貧血でAndersen³²⁾が、Hodgkin病でWagener³³⁾が摘脾後のT細胞、B細胞百分率、PHA反応性には変化なかったと述べているにすぎない。しかし最近前田³⁴⁾らは慢性骨髄性白血病に伴う巨脾患者の1例に摘脾後のPHAに対する反応性が上昇し、非特異的免疫能が上昇したことより摘脾にある程度の評価を示している。また脾臓は自己免疫疾患との関係で注目されている suppressor T 細胞の重要な場として

あげられており³⁵⁾, NZB マウスのほかヒトの脾臓での suppressor T 細胞の証明も報告されている³⁶⁾. この点摘脾による NZB マウスでの SLE 発症の促進³⁷⁾や, ヒトでの特発性血小板減少性紫斑病や自己免疫性溶血性貧血患者の摘脾後の SLE 発症は³⁸⁾³⁹⁾興味深い. 御木³⁷⁾は自己免疫疾患での脾臓の位置づけについて, 自己抗体産生の場と, 自己抗体産生抑制の場としてのバランスに問題があると推測しているが, すでに吉川⁶⁾は本症の摘脾後には抗核抗体を中心とした自己抗体が全例に減弱あるいは消失をみたすと述べていることから, 本症脾はむしろ自己抗体産生の場としての役割を有するものと思われる. このことと本症の末梢血リンパ球の subpopulation の異常が摘脾により正常化の傾向に向うことの相互関係については明確にしえないが, 摘脾の意義を含めてさらに今後検討してゆきたい.

結 語

特発性門脈圧亢進症11例の末梢血リンパ球のT細胞, B細胞百分率, 絶対数, PHA 反応性, PWM 反応性について検討し, 以下の結果を得た.

1) IPH 11例の末梢血リンパ球のT細胞百分率は $48.9 \pm 8.9\%$ であり正常人対照14例の $60.8 \pm 7.3\%$ に比べて低値を示し, 一方B細胞百分率は $23.4 \pm 12.6\%$ と正常人の $15.2 \pm 6.3\%$ に比べて高値を示した.

2) 末梢血リンパ球数はIPH では 1056 ± 486 個/ mm^3 と正常人の 2227 ± 525 個/ mm^3 に比べて著明に低下し, T細胞絶対数も 522 ± 260 個/ mm^3 と正常人の 1411 ± 395 個/ mm^3 に比べて低値を示したが, B細胞絶対数は 277 ± 222 個/ mm^3 で正常人に比べて著変なかった.

3) 末梢血リンパ球のPHA 反応性では, IPH では 10.5 ± 4.1 で, 正常人の 11.3 ± 3.3 に比べて低値を示した. なおPWM 反応性では 8.4 ± 4.0 と正常人の 6.2 ± 2.3 に比べて高値を示した.

4) 摘脾後のT細胞百分率, PHA 反応性はともに摘脾後1カ月で低下するが, 1年では $52.1 \pm 15.2\%$, 11.2 ± 5.9 と正常化する傾向がみられ, B細胞百分率, PWM 反応性も1年後では $20.7 \pm 17.1\%$, 6.5 ± 4.6 と正常化の傾向がみとめられた.

以上特発性門脈圧亢進症患者ではT細胞機能の低下と, B細胞機能の亢進がみられ, これらは摘脾によって正常化する傾向がみられた.

なお本論文の要旨の一部は第19, 第20回日本消化器病学会秋季大会, および第13回日本肝臓学会西部会において発表した.

文 献

- 1) Sherlock, S.: Classification and functional aspects of portal hypertension. *Am. J. Surg.*, **127**: 121—128, 1974.
- 2) Thomas, L.B., et al.: Vinyl-chloride-induced liver disease. From idiopathic portal hypertension (Bantis's syndrome) to angiosarcomas. *N. Engl. J. Med.*, **292**: 17—22, 1975.
- 3) 杉浦光雄ほか: 第12回日本消化器病学会秋季大会. シンポジウム IV. 特発性門脈高圧症の成因. 特発性門脈高圧症(肝線維症)の成因. *日消誌*, **68**: 434—436, 1971.
- 4) 志方俊夫ほか: 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.
- 5) 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.
- 6) 奥田邦雄: 診断基準分科会報告. 厚生省特定疾患特発性門脈圧亢進症調査研究班. 昭和50年度研究報告書(班長 杉浦光雄), 7—8, 厚生省, 東京, 1976.
- 7) Böyum, A.: Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **21**: 97: 77—89, 1968.
- 8) 矢田純一ほか: ヒトリンパ球 subpopulation の分別, ビッジ赤血球結合性リンパ球と補体結合性リンパ球の証明法. *日本免疫学会編, 免疫実験操作法A*, 451—454, 金沢, 1972.
- 9) Grey, H.M., et al.: Immunoglobulins on the surface of lymphocytes. IV. Distribution in hypogammaglobulinemia, cellular immune deficiency, and chronic lymphatic leukemia. *J. Clin. Invest.*, **50**: 2368—2375, 1971.
- 10) DeHoratius, R.J., et al.: T and B lymphocytes in acute and chronic hepatitis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **2**: 353—360, 1974.
- 11) 中尾昌弘: 肝疾患における細胞性免疫異常状態についての研究. *阪市医誌*, **24**: 665—689, 1975.
- 12) 加地隆彦: 自己免疫疾患におけるリンパ球 subpopulation に関する研究. 第3編. SLE 患者末梢血リンパ球の subpopulation について. *アレルギー*, **24**: 753—761, 1975.
- 13) Popovic, M., et al.: Lymphocyte subpopulations in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, **33**: 407—408, 1974.
- 14) Gergely, P., et al.: Lymphocyte surface immunoglobulins in autoimmune diseases. *Lancet*, **1**: 482—483, 1973.
- 15) Thomas, H.C., et al.: Peripheral blood lymphocyte populations in chronic liver disease. *Clin. Exp. Immunol.*, **26**: 222—227, 1976.

- 16) 鈴木忠彦：門脈圧亢進症—成因と病理。日外会誌, 57 : 987—1013, 1956.
- 17) 梅山 馨：所謂パンチ病成因に関する研究。第2編。自己抗体並びに血清抗補体性の発現。日外会誌, 59 : 1116—1130, 1958.
- 18) Boxel, J.A.V., et al.: Predominantly T-cell infiltrate in rheumatoid synovial membranes. *N. Engl. J. Med.*, 293 : 517—520, 1975.
- 19) Miller, D.J., et al.: Identification of lymphocytes in percutaneous liver biopsy cores. Different T: B cell ratio in HBs Ag-positive and-negative hepatitis. *Gastroenterology*, 72 : 1199—1203, 1977.
- 20) Terasaki, P.I., et al.: Cytotoxins in disease. Autocytotoxins in lupus. *N. Engl. J. Med.*, 28 : 724—728, 1970.
- 21) 西野光一ほか：特発性門脈圧亢進症におけるリンパ球抗体の検索。肝臓, 21 : 74, 1980.
- 22) DeHoratius, R.J., et al.: Lymphocytotoxins in acute and chronic hepatitis. Characterization and relationship to changes in circulating T lymphocytes. *Clin. Exp. Immunol.*, 26 : 21—27, 1976.
- 23) Janossy, G., et al.: Lymphocyte activation. II. Discriminating stimulation of lymphocyte subpopulations by phyto mitogens and heterologous antilymphocyte sera. *Clin. Exp. Immunol.*, 10 : 525—536, 1972.
- 24) Douglas, S.D., et al.: Human lymphocyte response to phyto mitogens in vitro. Normal, agammaglobulinemic and paraproteinemic individuals. *J. Immunol.*, 103 : 1185—1195, 1969.
- 25) 松岡雄治ほか：抗体産生の調節。山村雄一, 森沢成司編, 免疫応答, 109—135, 南江堂, 東京, 1977.
- 26) Cantor, H., et al.: Separation of helper T cells from suppressor T cells expressing different Ly components. II. Activation by antigen. After immunization, antigen-specific suppressor and helper activities are mediated by distinct T-cell subclasses. *J. Exp. Med.*, 143 : 1391—1401, 1976.
- 27) Bresnihan, B., et al.: Suppressor function of peripheral blood mononuclear cells in normal individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 59 : 106—116, 1977.
- 28) Rowley, D.A.: The formation of circulating antibody in the splenectomized human being following intravenous injection of heterologous erythrocytes. *J. Immunol.*, 65 : 515—521, 1950.
- 29) Schumacher, M.J.: Serum immunoglobulin and transferrin levels after childhood splenectomy. *Arch. Dis. Child.*, 45 : 114—117, 1970.
- 30) Eraklis, A.J., et al.: Hazard of overwhelming infection after splenectomy in childhood. *N. Engl. J. Med.*, 276 : 1225—1229, 1967.
- 31) Constanopoulos, A., et al.: Defective phagocytosis due to tuftsin deficiency in splenectomized subjects. *Am. J. Dis. Child.*, 125 : 663—665, 1973.
- 32) Andersen, V., et al.: Immunological studies in children before and after splenectomy. *Acta. Paediatr. Scand.*, 65 : 409—415, 1976.
- 33) Wagener, D.J.T., et al.: The influence of splenectomy on cellular immunologic parameters in Hodgkin's disease. *Cancer (Phila)*, 37 : 2212—2219, 1976.
- 34) 前田迪郎ほか：慢性骨髄性白血病に対する摘脾術—摘脾による細胞性免疫能の推移。臨床免疫, 9 : 1039—1044, 1977.
- 35) Gershon, R.K., et al.: Immuno-regulatory role of spleen localizing thymocytes. *J. Immunol.*, 112 : 546—554, 1974.
- 36) Sampson, D., et al.: The human splenic suppressor cell. *Transplantation*, 20 : 362—367, 1975.
- 37) 御木達也ほか：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.
- 38) 堀内 篤ほか：自己免疫疾患における摘脾の影響—術後, SLE を発症した症例を中心として。臨床免疫, 6 : 445—452, 1974.
- 39) Rabinowitz, Y., et al.: Systemic lupus erythematosus after “idiopathic” thrombocytopenic purpura. A review. A study of systemic lupus erythematosus occurring after 78 splenectomies for “idiopathic” thrombocytopenic purpura. with a review of the pertinent literature. *Ann. Intern. Med.*, 52 : 1—28, 1960.