

(東女医大誌 第51巻 第4号)
頁 441~446 昭和56年4月)

肝疾患患者における血清補体価および C₃, C₄ 蛋白量についての検討

東京女子医科大学附属成人医学センター (所長: 渋谷 実教授)

前島 祐子・佐々木功一・佐藤 律子・今井 和子・
マエジマ ユウコ ササキキウイチ サトウ リツコ イマイ カズコ

根津真知子・前田 淳・上地 六男・松野 堅・
ネヅマチコ マエダ アツシ ウエチ ムツオ マツ ノ カタシ

赤 上 晃・三輪 洋子・富松 昌彦・助教授 山下 克子・
アカガミ アキラ ミワ ヨウコ トミマツ マサヒコ ヤマダ カツコ

教授 市岡 四象・教授 横山 泉
イチオカ シシヨウ ヨコ ヤマ イズミ

(受付 昭和55年11月25日)

Investigation of the Complement Titer and the Concentration of C₃ and C₄ Proteins in the Serum of Patients with Liver Diseases

Yūko MAEJIMA, Kōichi SASAKI, Ritsuko SATO, Kazuko IMAI, Machiko NEZU

Masahiko TOMIMATSU, Yōko MIWA, Katasi MATSUNO, Atsushi MAEDA

Akira AKAGAMI, Mutsuo UECHI, Katsuko YAMASHITA,

Shisho ICHIOKA and Izumi YOKOYAMA

The Institute of Adult Disease (Director: Prof. Minoru SHIBUYA)

Tokyo Women's Medical College

We determined complement titers and the concentrations of C₃ and C₄ proteins in sera of patients with various liver diseases.

The conclusion reached are as follows:

- 1) The complement titer of serum tended to be lower in patients with acute hepatitis, chronic hepatitis, and hepatoma in this order.
- 2) Patients with hepatoma could be divided into two main groups as to the complement titer of serum, that is, the titer was normal or higher in one group, and nearly negative in the other group.
- 3) When the same patient was successively examined, the complement titer was seen to change in parallel with serum transaminase activity.
- 4) C₃ or C₄ protein concentration was correlated with complement titer.
- 5) The concentration of C₃ protein tended to be lower in patients with acute hepatitis, chronic hepatitis and hepatoma in this order as in the case of the complement titer.

緒 言

補体は生体の防御機構として、また炎症、アレルギーの発生に関して、液性免疫として極めて重

要であり、種々の疾患で変動を示す。肝疾患における補体の変動についても多くの報告があるが、今回筆者らは、当センターを受診した肝疾患患者

こついで血清補体価、および、 C_3 、 C_4 蛋白量の測定を行ない、同時に血清補体価 C_3 、 C_4 蛋白量の関係、病態の進展と検査値の変動について検討したので報告する。

対 象

急性肝炎9例、慢性肝炎14例、肝硬変2例、原発性肝癌9例、健常者25例を対象とした。

方 法

(1) 血清補体価の測定

Mayer の50%溶血法 (CH 50) の1/2.5法¹⁾にて行なつた。

血清は採血後37°C 2時間以内で分離し、-80°Cのディープフリーザーに保存し、測定時には37°Cの恒温槽にて溶解した。

GVB*調製時には、石津製薬のペロナールバッファー・トロック (5倍液)、および、メタルストックを使用した。また、ヒツジ感作血球は石津製薬製の $1 \times 10^8/ml$ の EA を使用に際して GVB* にて $5 \times 10^8/ml$ に調製した。

(2) C_3 、 C_4 蛋白量の測定

ヘキスト社のM-パルチゲンによる SRID 法にて行なつた。

プレートの孔に、蛋白標準血清 B (ヘキスト社)、および、被検血清を5 μ l ずつ添加し、室温で48時間反応させた後、沈降輪の直径を0.1mmの単位まで測定し、2ミグラフィ (パッケージ内に添付) に縦軸を直径、横軸を角度として標準血清の測定値をプロットし、検量線を作製し、被検血清中の蛋白量を読み取つた。

成 績

(1) 血清補体価 (CH 50値) について

急性肝炎における CH 50値は、最高値68単位以下Uとする)、最高値 36U、平均値 $50.33 \pm 0.94U$ 、慢性肝炎では、最高値56U、最低値30U、平均値 $40.09 \pm 8.09U$ 、原発性肝癌では、最高値7U、最低値0U、平均値 $33.11 \pm 26.17U$ 、正常者は、最高値47U、最低値30U、平均値 $39.88 \pm 0.37U$ 、肝硬変では、64U 1例、38U 1例であった。なお、原発性肝癌においては、他の疾患と異なり、正常～高値のものと殆ど活性を示さないものとに分かれた。これらの結果について、有意差検定を行なつたところ、急性肝炎と健常者で

は、急性肝炎の方が高めの傾向があり、有意差が認められた ($p < 0.005$)。しかし、急性肝炎と慢性肝炎では急性肝炎、慢性肝炎と健常者では慢性肝炎、肝炎と肝癌では肝炎、肝癌と健常者では健常者の方が高めの傾向が見られたが、いずれも有意の差は認められなかつた (Fig. 1)。

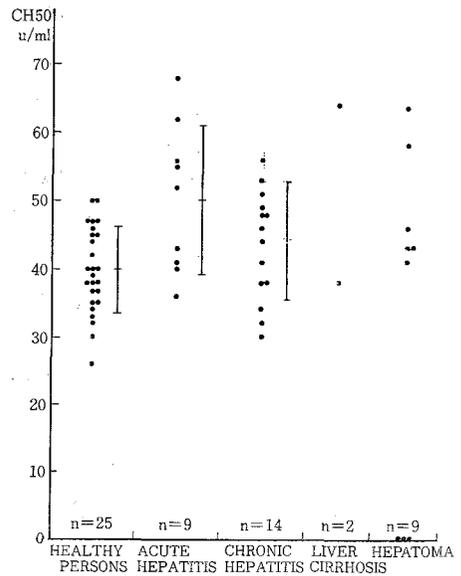


Fig. 1 肝疾患患者と健常者の血清補体価

(2) 同一患者における CH 50 値と血清トランスアミナーゼ値の経時的変動について

慢性肝炎3例、急性肝炎1例について CH 50の測定をくり返し行ない、血清トランスアミナーゼ値との関係を見た結果、両者は、ほぼ同じような推移を示した (Fig. 2, 3, 4, 5)。

(3) C_3 、 C_4 蛋白量、および CH 50 値との相関について

C_3 、 C_4 蛋白量測定を行なつた例について、疾患名に係りなく CH 50 値との相関を見た結果、両者は共に CH 50 値と相関を示した (Fig. 6, 7)。

また疾患別の C_3 、 C_4 蛋白量、および、CH 50 値との相関は、急性肝炎では、 C_3 の平均値は $77.33 \pm 18.98mg/dl$ (以下単位は略す)、相関係数 (以下 r とする) は0.99、 C_4 の平均値は 33.66 ± 4.32 、r は0.73、慢性肝炎では、 C_3 の平均値は

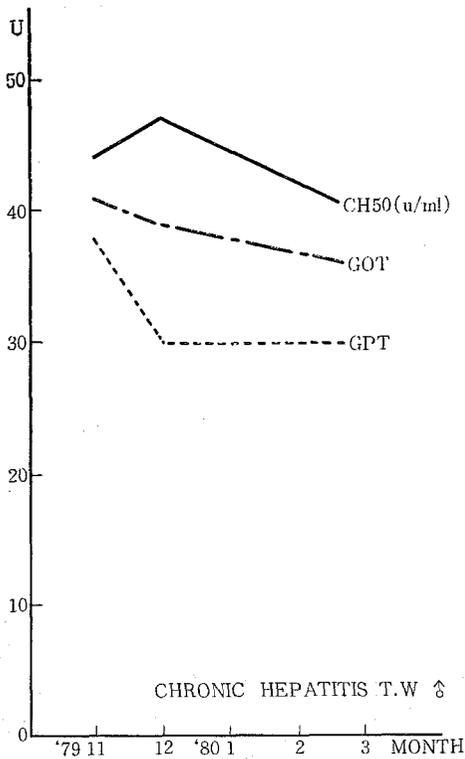


Fig. 2 慢性肝炎における血清トランスアミナーゼ値と CH 50値の変動①

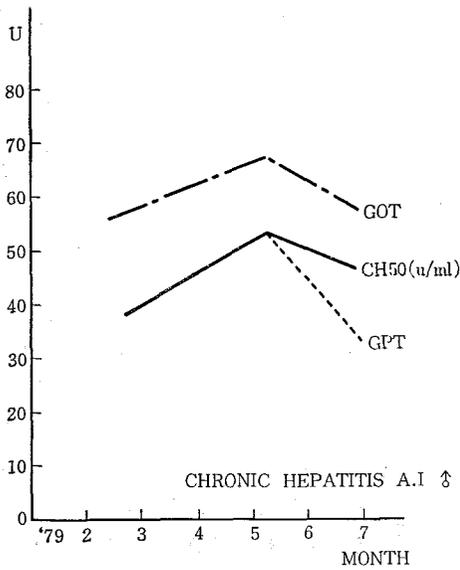


Fig. 3 慢性肝炎における血清トランスアミナーゼ値と CH 50値の変動②

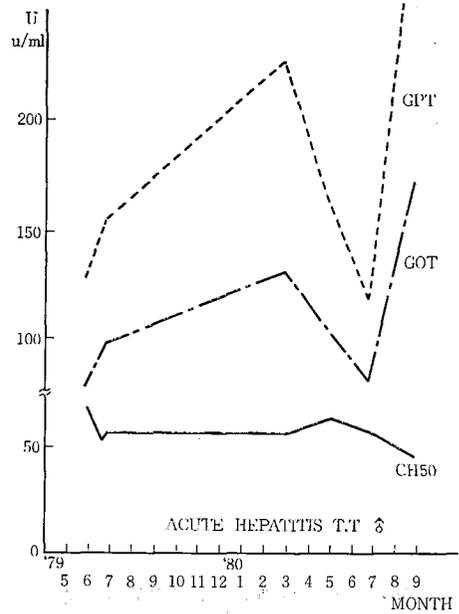


Fig. 4 慢性肝炎における血清トランスアミナーゼ値と CH 50値の変動③

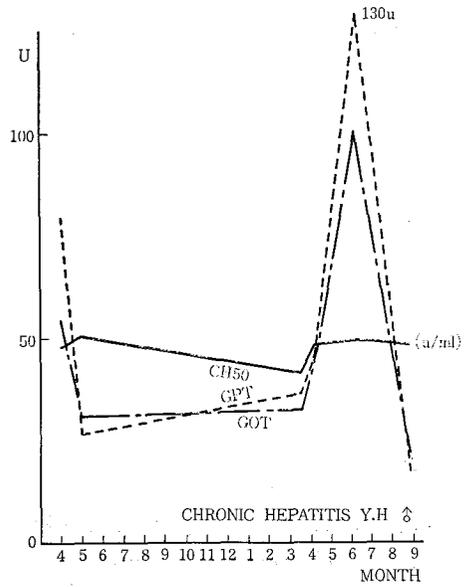


Fig. 5 急性肝炎における血清トランスアミナーゼ値と CH 50値の変動

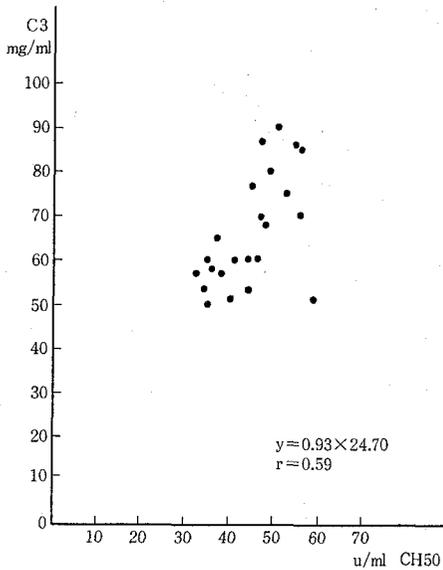


Fig. 6 CH 50値と C₃ 蛋白量の相関

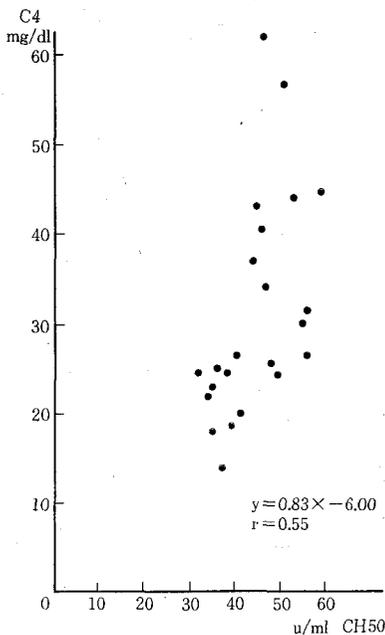


Fig. 7 CH 50値と C₄ 蛋白量の相関

67±8.09, r は0.74, C₄ の平均値は24.18±2.09, r は0.47, 原発性肝癌では, C₃ の平均値は65.5±28.07, r は0.93, C₄ の平均値は25.53±16.41, r は0.75, 健常者では, C₃ の平均値は63.58±

11.05, r は0.64, C₄ の平均値は30.95±14.82, r は0.64となり, C₃ 蛋白量は急性肝炎, 慢性肝炎, 肝癌, 健常者の順に高値で, C₄ 蛋白量は急性肝炎, 健常者, 肝癌, 慢性肝炎の順に高値を示し, C₃, C₄ 蛋白量と CH 50 値の間には, 急性肝炎, 慢性肝炎, 肝癌, 健常者全てにおいて相関が認められた。

考 按

従来, 補体価の測定は, 血清分離から測定に至るまで低温で行なうことが原則とされていたが, 最近では慢性肝炎における Cold activation などの問題も注目され, 予めそれが予想される場合は 37°C で血清分離を行なうべきだとされている。Cold activation は血清, 血漿補体の解離現象として, 今までいくつか⁴⁾⁷⁾の報告がされているが, 結論はほぼ一致している。すなわち, 血清と血漿をそれぞれ, 37°C で分離した場合と, 4°C で分離した場合に分けて, 補体価を測定すると, 37°C で分離した場合は, 血清, 血漿両者の補体価は, 殆ど差が見られず, 4°C で分離した場合は, 血漿の値に比べて血清の値が著しい低値を示す場合がある。またこの現象は, 肝疾患でしばしば見られ, 特に慢性肝炎, 肝硬変で起こりやすいとされている。この現象の原因として, Cold activation が考えられ, この Cold activation に関しては, Classical pathway が活性化されるとする報告が多く, 一部, alternative pathway が活性化されるとする報告も散見される。そこで, 少数例ではあるが, 筆者らも血清分離の温度について, 若干の検討を行なってみたが, 37°C と 4°C とで著しい差は見られなかった。今回, 慢性肝炎で低補体価が見られなかったことについて, 血清分離の温度が影響しているのかどうかは今後の問題である。

現在, 慢性肝疾患で補体が低下する原因としては, 産生障害, immune-complex, 変性 γ -globulin の関与, また最近では, ACA (anticomplement activity) が注目されている。ACA に関しても, Cryoglobulin や HBs 抗原の関与が考えられているが, まだはつきりとした事は判っていない。

今回の検討で, 慢性肝炎の CH 50 値が急性肝

炎のそれより低い傾向が見られたが、今までの報告と同様であつた。

また、肝癌の CH 50 値が正常～高値のものと殆ど活性を示さないものとに分かれた事については、病変の範囲や進行度との相関も考えられ、今後検討していきたい。

腫瘍に対する防御機構としては、今まで細胞性免疫が主役とされているが、近年、補体の存在も見直されつつある。一般に、担癌患者における CH 50 値は高値を示し、癌が進行するにつれて上昇するとされている。これは、細胞性免疫の機能が癌の進行に伴ない低下するのを補助するためであると言われている。しかし、肝癌では、肝が補体そのものの産生臓器であるため、癌によつて補体価が上昇する傾向と、正常細胞の減少に伴なう合成低下により補体価が低下する傾向の両方を考慮する必要がある。従来、原発性肝癌においては、CH 50 値は低値を示すものが多く、これは細胞の破壊による産生障害の結果とされていたが、最近、原発性肝癌においても補体価は高い傾向があり、また、原発性肝癌では肝硬変を合併する例が多いことから、補体価が低値を示す場合、Cold activation の関与を考慮すべきだという報告¹⁰⁾が見られる。しかし、今回筆者らは、原発性肝癌においても 37°C と 4°C の両方で血清分離を行なつてみたが、両者の値の間に著しい差は認められなかつた。また、全例、肝硬変を合併しており、これらの事から、今回原発性肝癌で、殆ど活性を示さなかつたものについては、Cold activation の関与は考えられず、おそらく正常～高値を示したものより正常肝細胞の破壊が広範囲、あるいは重度であるため、もはや補体が殆ど産生されなくなつた結果であろうと推測される。

病態の進展と検査値の変動については、血清トランスアミナーゼ値と CH 50 値は、ほぼ同じような推移を示したが、更に症例を重ね、報告したい。

C₃、C₄ 蛋白量は、両者とも CH 50 値と相関を示したが、C₃ 蛋白量が、CH 50 値と同様に、急性肝炎、慢性肝炎、肝癌と低下する傾向があるの

に対し、C₄ 蛋白量では、急性肝炎、肝癌、慢性肝炎と低下する傾向が見られた。今までの報告でも、CH 50 値と最も良く相関するのは C₃ だとされているが、C₃ 蛋白量を測定すれば CH 50 値を測定する必要があるかどうかという事については、平松ら⁹⁾の報告によると、C₃、C₄ 蛋白量とその活性は、ほとんどの場合平行するが、平行しない例も見られるとされ、なお、pathway の点からも検討する必要があると考えられる。

結 論

- ① 肝疾患における血清補体価は、急性肝炎、慢性肝炎、肝癌と低下する傾向が見られた。
- ② 肝癌の血清補体価は、正常～高値のものほとんど活性を示さないものに大きく分かれた。
- ③ 同一患者において、経時的に検査値の変動を見ると、血清トランスアミナーゼ値と血清補体価は、ほぼ同じような推移を示した。
- ④ C₃、C₄ 蛋白量においては、共に血清補体価との間に相関が認められた。
- ⑤ C₃ 蛋白量は、血清補体価と同様に、急性肝炎、慢性肝炎、肝癌と低下する傾向が見られた。

文 献

- 1) 稲井真弥・安田玲子：補体。臨床検査 23 (11) 1137～1144 (1979)
- 2) 稲井真弥：特集—補体免疫学の進歩—。日本臨床 37 (5) (1979)
- 3) 森藤隆夫・吉田 隆・柏川礼司：肝疾患と補体。抗補体活性。消化器と免疫 4 138～141 (1980)
- 4) 亀谷麒与隆・他：慢性肝障害例における血清血漿成分の解離。消化器と免疫 4 142～147 (1980)
- 5) 織田正也：肝病変発現機構と体液性免疫異常。消化器と免疫 4 135～136 (1980)
- 6) 柏川礼司・吉田 浩・森藤隆夫：肝疾患と補体。クリニカ 6 (9) 10～19 (1979)
- 7) 亀谷麒与隆・他：慢性肝障害例における血清ならびに血漿補体価 (CH 50)。消化器と免疫 2 158～162 (1979)
- 8) 平松誠一・岡田たみ子・北村 肇：補体蛋白定量上の問題点。臨床免疫 5 (8) 795～802 (1973)
- 9) 菊地浩吉：医科免疫学。初版 南江堂 東京 (1976)

- 10) 近藤元治：補体学入門，初版 南江堂 東京 (1975)
- 11) **Opferkuch, W., K. Rother** and **D.R. Schultz**: Clinical Aspect of the Complement System. Georg Thime Publishers Stuttgart Tokyc (1978)
- 12) **Asquith Peter**: IMMUNOLOGY of the GASTROINTESTINAL TRACT. Churchill Livingstone London (1979)
-