

## 肝疾患における血清免疫グロブリン濃度の臨床的意義について

林 直 諒\*

(昭和45年5月6日受付)

### 要 旨

各種肝疾患について血清免疫グロブリン濃度を測定し、同時に肝機能検査、肝生検を行ない、対比して免疫グロブリンの臨床的意義について検討した。

急性肝炎では統計的に処理すると正常人と有意差は IgG, IgA, IgM いずれでも認められない。経過をみると発症2~3カ月後なお肝機能異常を示す例では IgG が増加する。IgM では病初より高値を持続する例と、正常値のまま経過する例の2群に分けられる。急性黄色肝萎縮ではいずれも増加するがとくに IgM の増加が著明であった。慢性肝炎では IgG が明らかに高かった。肝硬変では IgG, IgA, IgM いずれも増加するが、末期では急速に著しい増加を示した。バンチ症候群では IgM のみ高く、閉塞性黄疸では多くは変化が認められなかった。Dubin-Johnson 症候群では IgG および IgA はむしろ低く IgM 正常であった。

組織所見では、急性肝炎で IgM 高値持続する例は胆汁うっ滞型を示していた。慢性肝炎で IgG は活動型で明らかに増加しているが、非活動型では正常人と有意の差を認めなかった。非特異反応性肝炎および脂肪肝では IgG, IgA, IgM いずれも正常であった。

各種肝機能検査値と血清免疫グロブリン値とは明らかな相関を示さなかった。

以上から 1) 急性期に IgM 著高を示す例は激症肝炎を推定させる。2) 急性および慢性肝炎で IgG 高値のものは持続性活動性変化を示す。3) 肝硬変で経過にしたがい IgG, IgA, IgM が上昇する場合は予後不良の可能性がある。4) 非特異反応性肝炎、脂肪肝、バンチ症候群などの鑑別診断上の助けとなる。など肝疾患の診断上、血清免疫グロブリン値は有意義である。

**Keywords:** 肝疾患における免疫グロブリン、膠質反応と免疫グロブリン、  
トランスアミナーゼと免疫グロブリン。

**略語一覧:** T. T. T.: チモール混濁反応      Z. S. T.: 硫酸亜鉛反応  
G. O. T.: glutamic oxalacetic transaminase  
G. P. T.: glutamic pyruvic transaminase  
免グ値: 血清免疫グロブリン濃度

### 序 文

肝疾患において血清蛋白の変化、ことにアルブミンの減少と並んでグロブリンの増加が認められ、多数の知見が集積されている。最近になって血清蛋白についてもさ

らに細かな分析が容易にできるようになった。そこで種々肝疾患について血清免疫グロブリンに注目し、その濃度を測定し、肝組織所見、各種肝機能所見などと対比しながら臨床的意義について検討した。

\* 千葉大学医学部第1内科教室

HAYASHI NAOAKI: Clinical significance of the serum immunoglobulins in the liver diseases. The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University, Chiba. Received for publication, May 6, 1971.

対 象

1. 正常として 28 才より 33 才までの健康男子 10 名, および 20 才より 33 才までの健康な女子 8 名, 計 18 名。
2. 疾患別では急性肝炎 15 例, 慢性肝炎 29 例, 肝硬変 14 例, パンチ症候群 4 例, 閉塞性黄疸 4 例, 中毒性肝炎 3 例, 急性黄色肝萎縮 1 例, Dubin-Johnson 症候群 1 例, 計 71 例を対象とした。さらに肝生検を行ない組織診断と対比検討したものは, 急性肝炎 5 例, “Persistent Hepatitis”<sup>1)</sup> 9 例, 慢性肝炎<sup>2,3)</sup> (非活動型), 慢性肝炎活動型<sup>2,3)</sup> 16 例, 肝硬変 10 例, 非特異性反応性肝炎 9 例, 脂肪肝 5 例, 肝内性胆汁うっ滞 2 例, 中毒性肝炎 3 例, Dubin-Johnson 症候群 1 例, 閉塞性黄疸 3 例, 計 72 例である。

方 法

採血は早朝空腹時に経静脈的に行なった。採血後血清に分離し, -20°C にて保存し, 免疫グロブリン値の測定は採血後 3 カ月以内に行なった。免疫グロブリンの定量は “single radial diffusion method”<sup>4)</sup> により, Hyland 社の immunoplate を使用した。血清トランスアミナーゼ (G. P. T., G. O. T.) は Sigma Frankel 法により, チモール混濁反応 (T. T. T.) および硫酸亜鉛反応 (Z. S. T.) は日本消化器病学会肝機能検査標準操作法<sup>5)</sup> によった。

結 果

1. 血清免疫グロブリン濃度
  - a. 正常人 18 名の血清免疫グロブリン濃度 (以下免グ値と略す) の平均値および標準偏差は, IgG: 1315±274

mg/dl, IgA: 286±86 mg/dl, IgM: 117±57 mg/dl であった。

b. 急性肝炎

1) 急性肝炎例の平均免グ値は表-1 の通りで正常人に比べ IgG は発症 61~90 日目でやや高く, IgA は大きな変化はみられない。IgM は発症 21~40 日目および 61~90 日目でやや高値を示すが, 偏差も大となる。しかしいずれの免グ値も正常に比べ有意の差は認められなかつ

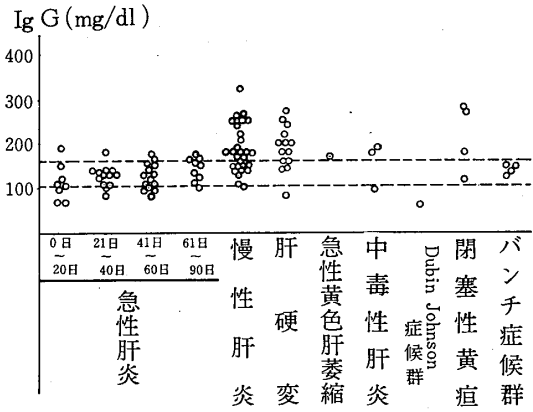


図-1-a

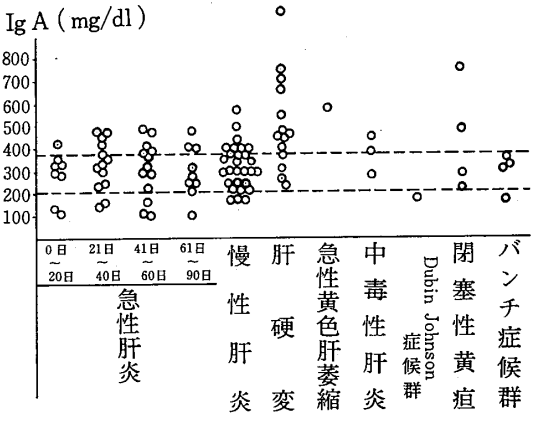


図-1-b

表 1. 臨床診断と血清免グ値

		例数	IgG(mg/dl)	IgA(mg/dl)	IgM(mg/dl)
健	康 人	18	1315±274	286± 86	117± 57
	0~20日	8	1144±401	279±105	119± 74
急性肝炎	21~40日	13	1272±232	273±111	143±110
	41~60日	14	1258±287	305±127	126± 99
	61~90日	9	1433±261	294±115	164±112
慢 性 肝 炎		29	1845±524*	321± 96	168±108
肝 硬 変		14	1878±456*	500±213*	256±118*
パ ン チ 症 候 群		4	1425± 96	285± 79	250±143*
閉 塞 性 黄 疸		4	1875±670*	433±239(*)	124± 63

(\*) P<0.05 \* P<0.01

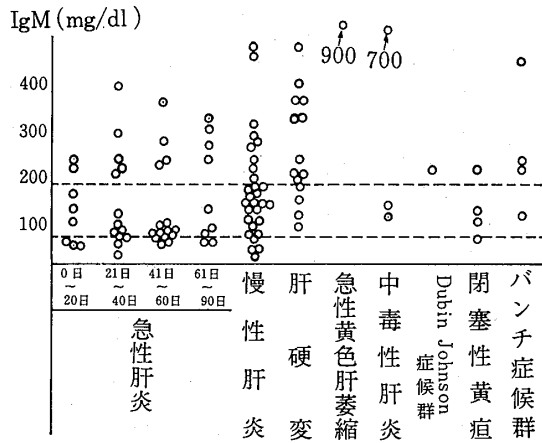


図-1-c

図-1-a, ~-c: 臨床診断と血清免疫グロブリン値の分布 (急性肝炎の日は発症後日数)

た。

2) 経過: これら症例の免疫グロブリン値で、IgG は図-1-a のごとくで、発症後期間別の中央値で見ると、0~20日目は正常下限、21~40日目は正常人平均値とほぼ一致、41~60日目および61~90日目では正常値上限である。また個々の例の経過では発症40日日前後でピークを示すものが多く、一度やや低下したのち71~90日目で2度目のピークを示すものが多い(図-2)。IgAの中央値はほぼ正常域の値を示しているが(図-1-b), 20日目でピークを示すものが多く(図-2), また発症時より低値を示す例は全経過を通じて低い傾向がみられた。IgMの中央値もいずれも正常域にあるが、発症41~60日目で正常下限の値を示していた(図-1-c)。しかし症例によっては、全経過を通じ異常高値を示すものもみられていた(図-2)。

3) 肝生検症例のうち、生検10日以内に測定した免疫グロブリン値は表-2の通りで、IgA, IgMでは高値を示すもの、

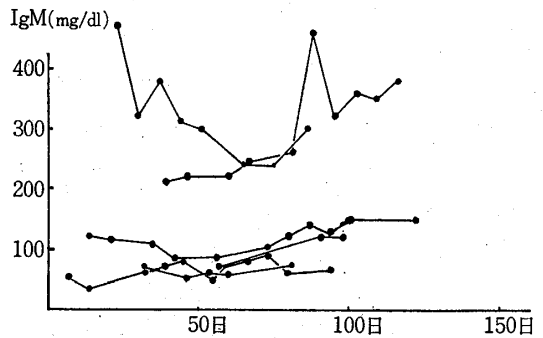
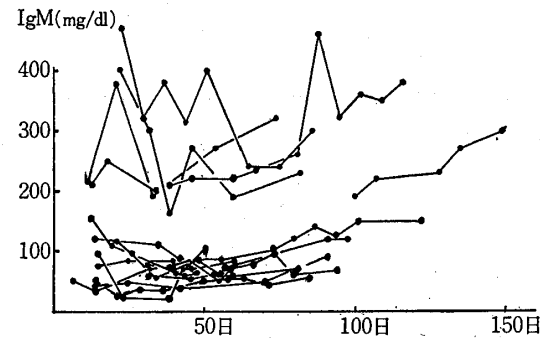
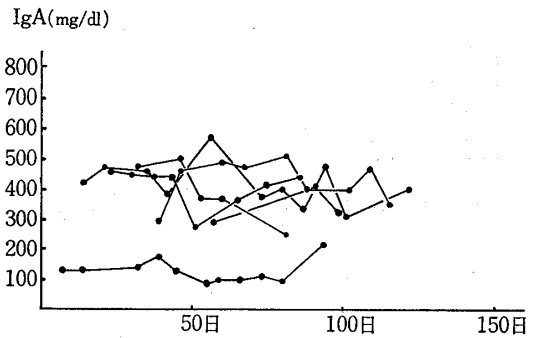
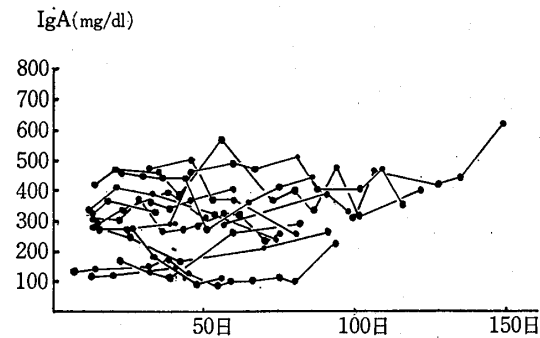
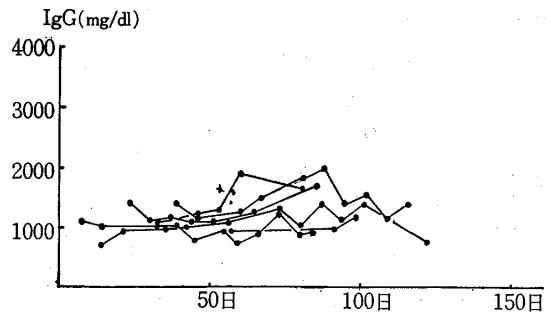
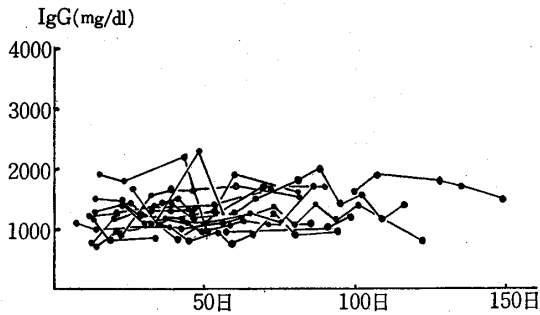


図-2: 急性肝炎, 血清免疫グロブリン値の経時変動

図-3: 急性肝炎 (生検例のみ), 血清免疫グロブリン値の経時変動

表 2. 組織診断と血清免グ値

	例数	IgG	IgA	IgM
健康人	18	1315±274	286± 86	117± 57
急性肝炎	5	1115±115	378±153	135±110
“Persistent”	9	1600±296(*)	267±118	205±121*
慢性肝炎	9	1483±308	315±124	189±128
慢性肝炎活動型	16	1940±720*	321±118	175± 79*
肝硬変	10	2256±4915	470±241*	260±103*
非特異性反応性肝炎	9	1293±251	258±101	124± 60
脂肪肝	5	1391±406	333± 92	133± 39

(\*) P<0.05 \* P<0.01

正常域のもの、やや低値を示すものもみられたが、IgGではやや低値の傾向がみられていた。しかし肝生検例各免グ値の経過でもIgGでも60~90日目にピークがみられ、IgA、IgMでは高値のまま経過する値と、低値のまま経過する例がみられている(図-3)。IgM高値例2例は組織所見で胆汁うっ滞型であり、このうち1例は病初より膠質反応陽性であった。

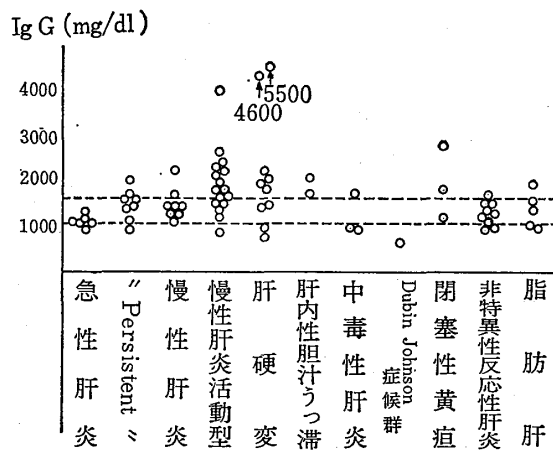


図-4-a

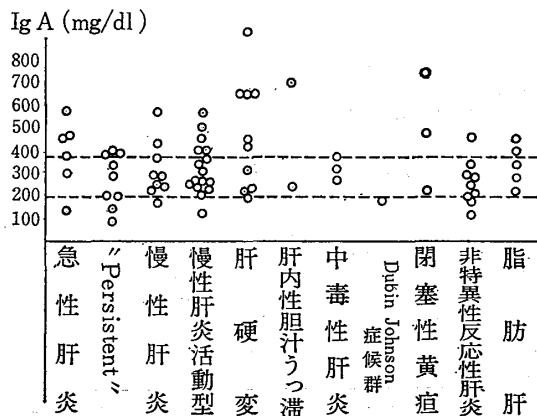


図-4-b

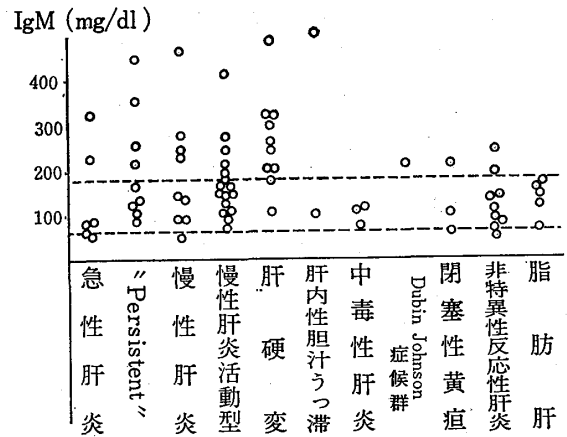


図-4-c

図-4-a, ~-c: 組織診断と血清免グ値の分布

c. 肝生検で非特異性反応性肝炎と診断された例は、いずれの免グ値もそのほとんどが正常域にあった(表-2)。

d. 慢性肝炎

1) 慢性肝炎の免グ値は表-1の通りでIgG、IgMは高値を示すものが多いが、IgAはそのほとんどがほぼ正常域にあり、とくにIgMでは非常に高値を示す例もあった(図-1-a~c)。

2) 経過: これら症例の各免グ値の経過による変動は少なく、ことにIgMは急性肝炎と同様、IgM高値のまま経過する例と低値のまま経過する例が認められた(図-5)。

3) 肝生検時の各免グ値は図-4-a~図-4-cの通りで慢性肝炎(非活動型)ではIgG、IgA、IgMいずれも正常人と有意差はないが、IgMの高い例もみられている。慢性肝炎活動型ではIgG、IgMが高い。“persistent hepatitis”ではIgGやや高く、IgMは明らかに高かった(P<0.01)。“persistent hepatitis”9例のうち8

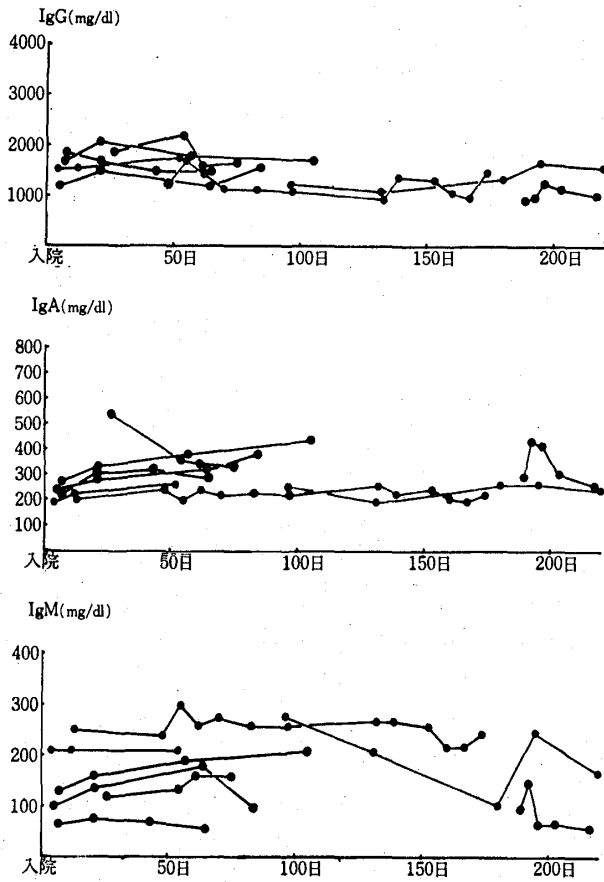


図-5: 慢性肝炎, 血清免疫グロブリンの経時変動

例は膠質反応陽性例であり, 膠質反応陰性例では IgG もやや低かった。

e. 肝硬変

肝硬変 14 例の免疫グロブリン値はいずれも明らかに高値を示していた (表-1)。しかし肝生検で確認し得た症例のみでは IgA, IgM は高かったが, IgG は高いとはいえない (表-2)。

f. 脂肪肝 5 例はいずれも肝生検確認例であるが各免疫グロブリン値は正常と差はなかった。

g. バンチ症候群 4 例では IgM のみ高値を示した (表-1)。

h. 閉塞性黄疸では IgG は高く, IgA もやや高いが IgM はほぼ正常であった (表-1)。

i. 中毒性肝炎では各免疫グロブリン値とも正常と大差はなかったが, IgM に 700 mg/dl, と高値を示す例もみられた (図-1-a~c)。

j. 急性黄色肝萎縮では IgG わずかに高く, IgA は高値を示し, IgM は 900 mg/dl と著明に増加していた (図-1-a~c)。

k. Dubin-Johnson 症候群では IgG はむしろ低値,

IgA もやや低かった。IgM はわずかに増加していた (図-1-a~c)。

2. 肝機能検査成績と血清免疫グロブリン値

a. 膠質反応: 血清免疫グロブリン値と T.T.T., および Z.S.T. との相関は認められなかった。T.T.T. > 4 単位, Z.S.T. > 12 単位を陽性とし, 免疫グロブリン値は平均値標準偏差以上を高値とすると, T.T.T. 陽性率は IgM 高値例の 90.5%, IgG 71.4%, IgA では 62.5% であった。Z.S.T. の陽性率は各免疫グロブリン値例の 50% 以下であった。また逆に膠質反応陽性で免疫グロブリン高値である場合は, T.T.T. では IgM: 63%, IgG: 50%, IgA: 33% であり, Z.S.T. 陽性例のうち免疫グロブリン高値を示したものは, IgA: 53%, IgM: 53%, IgG: 50%, であった。

b. 血清トランスアミナーゼ値

1) 急性肝炎 6 例では (図-6-a, b), 3 例が発症 80 日以後に増加をみたが 2 例は G.P.T. が正常化している。IgA はほとんどが病初高値を示し, このうち 1 例に G.P.T. 再上昇がみられたが, 他の例は G.P.T. は正常

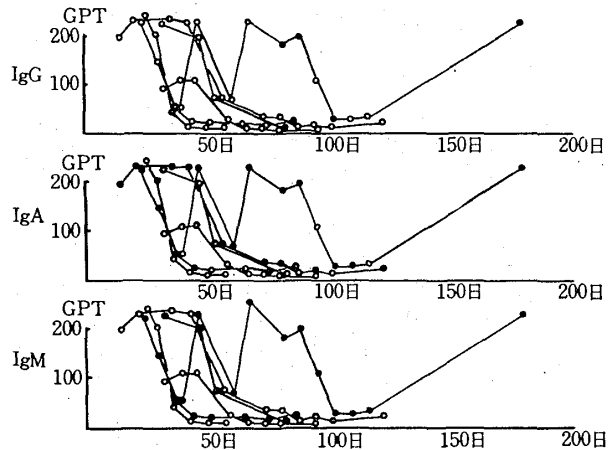


図-6-a

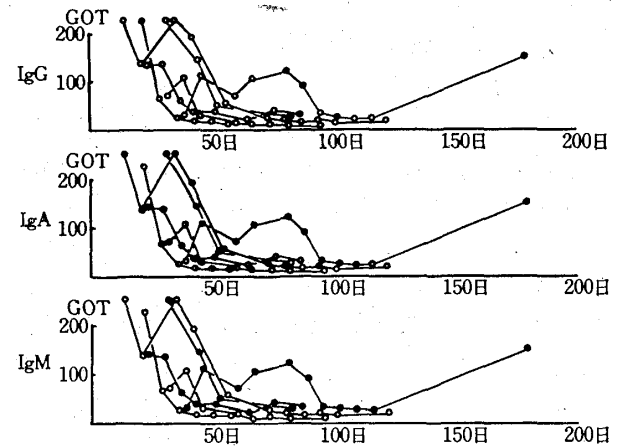


図-6-b

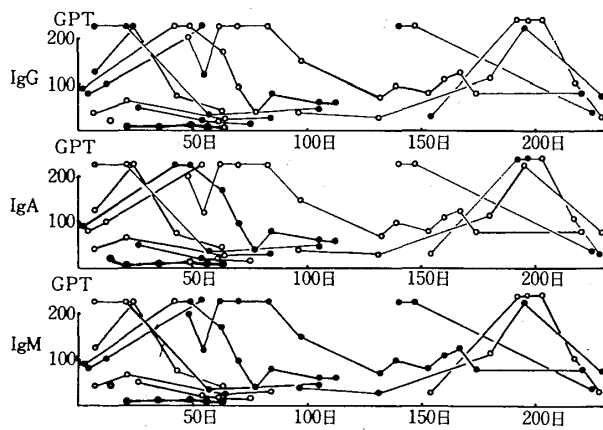


図-7-a

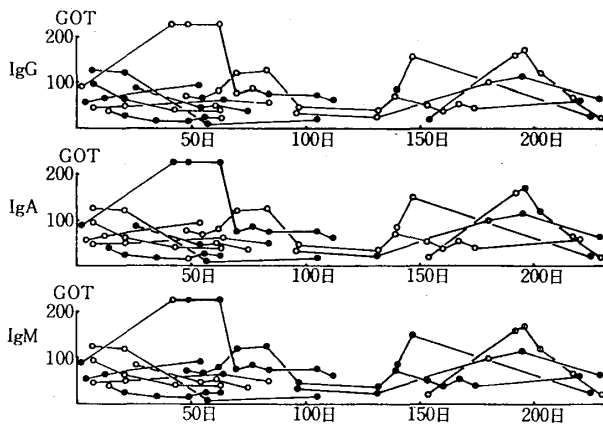


図-7-b

図-6-a, -b および 図-7-a, -b: トランスアミナーゼ値の経時変動と血清免疫グロブリン値。上段より IgG, IgA, IgM, ●は免疫グロブリン高値 ( $>M+\sigma$ ) ○は免疫グロブリン正常範囲内を示す。図-6 は急性肝炎例, 図-7 が慢性肝炎例。

化していた。これに反し、IgM 高値の3例は G. P. T. 値と関わりなく全経過を通じ高値を示していた。G. O. T. と免疫グロブリン値の関係も G. P. T. とほぼ同様であった。

2) 慢性肝炎 11 例では、図-7-a, -b で見ると、G. P. T., G. O. T. が低値でも免疫グロブリン値が高いものもあり、G. P. T., G. O. T. が高くても免疫グロブリン値は正常のものもみられた。IgM では、トランスアミナーゼ値の変動につれて変化するというよりは、持続して高値あるいは正常値を示す傾向がみられる。

以上のごとく、G. P. T., G. O. T. 値とも各免疫グロブリン値との相関は認められず、また各病期ともにトランスアミナーゼ値の経時的変化との間にも直接的な関係はみられなかった。

## 考 察

1. 正常人の血清免疫グロブリン値: 正常人血清の免疫グロブリン濃度について多数の報告があるが<sup>6)</sup>、多くは平均値を IgG: 1100~1400 mg/dl, IgA: 200~300 mg/dl, IgM: 100~140 mg/dl としており、著者の成績もほぼ一致する。

2. 肝疾患と血清免疫グロブリン値: 急性肝炎時の免疫グロブリン値について多数報告があるが<sup>7)~13)</sup>、その成績は必ずしも一致していない。著者の成績では、いずれの時期でも正常人と有意の差はないが、発症 10 日以内に IgM 値のピークがあり、1 カ月内外に IgG 値のピークがあるようである。しかし胆汁うっ滞型の 2 例を除いては、免疫グロブリン値の一定の変動パターンは明確でない。これは発病、発症、発黄などを正確には把握し難く感染時期の決定が困難なこと、病原自体が不明確なこと(病原性、抗原性)、宿主側の条件の差がありうることなどによると思われる。急性肝炎における免疫グロブリン値は、著者の成績で IgG は発症 60 日以後高値を示していたが、長期間観察対象例は治療の長びく症例数の割合が大になること、および慢性肝炎活動型で IgG 値が上昇することなどから考えて、IgG 値上昇は持続性活動性病変を知る手がかりになるとと思われる。また IgM の著増を示した症例が急性黄色肝萎縮であったことは注目し値すると思われる。急性肝炎例では、IgM がやや高値のまま経過する例と、正常値ないし低値のまま経過する例にわけられ、しかもその高値例は胆汁うっ滞型の所見を示していたが、これらの例が膠質反応陽性例であり、陰性例の場合にも IgM 高値を示すかどうかは今後の検討にまらたい。急性肝炎における IgM の上昇が病因や病態によるのか、患者側の条件によるのか問題である。Wollheim は、血清肝炎と伝染性肝炎とでは IgM の反応に差が認められたと報告しているが<sup>13)</sup>、著者の成績では差は認められなかった。

慢性肝炎では IgG は正常人に比し高く ( $P < 0.01$ )、IgA, IgM では有意の差は認めなかった。臨床的に慢性肝炎<sup>2,3)</sup>と診断した症例の中には組織診断で“persistent hepatitis”<sup>11)</sup>、慢性肝炎(非活動型)<sup>3)</sup>、慢性肝炎活動型<sup>3)</sup>、その他が含まれ得る。免疫グロブリン値とこれら生検病型とを対比するとそれぞれ特長が認められる。IgG は慢性肝炎活動型でもっとも高く、“persistent hepatitis”がこれにつぐ。慢性肝炎(非活動型)では正常人との差を認めない。IgA はいずれも正常人と有意の差はないが、慢性肝炎活動型と非活動型にやや高値を示す例がみられる。IgM の高い例はいずれの型にも認められるが、有意に高いのは“persistent hepatitis”、および慢性肝炎活動型であった。

諸家による慢性肝炎の免グ値の成績<sup>9)~11),14),15)</sup>をみると IgG 高値は皆一致している。また IgA, IgM については軽度増加とするものが多い。生検所見での対比では、慢性肝炎活動型、あるいは“chr. progressive hepatitis”でとくに IgG の増加が著しいと報告されている<sup>14)</sup>。これらの報告および著者の成績から、免グ値は病型とよく対応し、特に IgG の増加は慢性活動性病変を反映すると考えられる。

肝硬変は最も免グ値の変動の激しいもののひとつである。IgG, IgA, IgM が高値を示し、特に IgA, IgM は著しく高値を示すものが多い。IgG はときに低い例もみられる。肝硬変の経過ではとくに IgM の変化が著しく、末期になるにつれ著増する<sup>16)</sup>。Lee<sup>7)</sup> も同様の報告をしている。

脂肪肝では IgG, IgA, IgM すべて正常であり、閉塞性黄疸では IgM の上昇はみられていないが IgG, IgA が高くなる。急性黄色肝萎縮では IgG, IgA も増加するが IgM は特に著しい増加を示した。Gleichmann<sup>17)</sup>も2例について同様の報告をしている。バンチ症候群では IgG, IgA 正常, IgM の高値を示す。Dubin Johnson 症候群1例では、IgG, IgA は低値を示し IgM はやや高かった。以上のように血清免グ値は黄疸その他の肝機能異常を示す症例について、診断上および病態把握の上でも有力な手がかりになる。

3. 肝機能検査成績と血清免グ値：トランスアミナーゼ (G. P. T., G. O. T.) および膠質反応 (T. T. T., Z. S. T.) と免グ値との直接的な相関は認められなかった。血清 G. P. T., G. O. T. 値は肝細胞障害の直接的な反映である。一方肝炎の慢性化に免疫現象の関与が論じられている。そこで G. P. T., G. O. T. の変動に免グ値がどう対応するか検討したが、G. P. T., G. O. T. の上昇に対応して免グ値が上昇する現象は認められなかった。慢性肝炎の経過においては免グ値は安定しているものが多い。しかし典型的な急性増悪例について検討できなかったため結論は差し控えたい。膠質反応について、IgG および IgM 高値のとき T. T. T. および Z. S. T. 陽性率は高いが、膠質反応から免グ値を推定することは困難である。膠質反応と免グ値について飯野<sup>18)</sup>は、IgG, IgM は膠質反応を促進させ IgA は抑制する。さらに膠質反応に関係が深いのは免疫グロブリンの型より電気泳動上の位置であると述べている。その他膠質反応に関与する因子として、アルブミン<sup>19)</sup>、胆汁酸およびリポ蛋白<sup>20)</sup>が知られている<sup>19)20)21)</sup>。これらのことから膠質反応と免グ値は相関せず、診断上異なった意義をもつことが理解される。

稿を終わるにあたり、終始ご指導ご鞭達下さいました恩師、三輪清三名誉教授および千大第一内科の小藤田講師、伊藤講師を始め、第3研究室ならびに第2研究室の諸先生方に深謝いたします。

#### SUMMARY

Distribution of the serum immunoglobulins, IgG, IgA and IgM, were examined in various liver diseases to see their diagnostic significance statistically, in relation to the liver function tests and the findings of liver biopsy.

Fulminant hepatitis showed characteristic remarkable increase of IgM as well as the increase of IgG as well as the increase of the other two.

In ordinary acute hepatitis, retarded elevation of IgG were seen in some of the prolonged acute hepatitis. Histologically revealed cholestatic type of acute hepatitis showed steady elevation of IgM from the beginning.

High level of IgG in chronic hepatitis corresponded to its sustained active changes histologically.

Every fraction increases in cases of liver cirrhosis, most prominently in its terminal stages.

These characteristic distribution of immunoglobulins might contribute to the differential diagnosis of liver diseases.

Concerning less common liver diseases, the results were following so far as I could detected: In cases of Dubin-Johnson's syndrome, IgG and IgA seemed to be rather low. There were no abnormality of immunoglobulins in non-specific reactive hepatitis and fatty liver which were proved by biopsy. Bantis syndrome showed only the increase of IgM.

There was no significant co-relation between various liver function tests and the changes of any immunoglobulin.

#### 文 献

- 1) 伊藤 進, 松田英雄, 五十嵐正彦, 町井 彰, 瀬田勝雄: 遷延性肝炎 (Persistierende Hepatitis) に関する臨床病理的知見, 日消会誌, 63, 48-57, 1966.

- 2) 市田文弘, 佐々木博: 肝臓病, 内科, 21, 12-18, 1968.
- 3) 日本肝臓学会慢性肝炎委員会: 慢性肝炎 (第1回犬山シンポジウム記録), 1-51, 東京, 日本肝臓学会慢性肝炎委員会, 1967.
- 4) Lou, K. and Shanbrom, E.: Immunodiffusion techniques in clinical medicin., J. A. M. A., 200, 323, 1969.
- 5) 川島震一, 高橋善弥太: 肝機能検査標準操作法と閾値の解釈, 最新医学, 18, 2861-2869, 1963.
- 6) Steriko, K.: Normal values for 23 different human plasma proteins determined by single radial immunodiffusion: Blut, 16, 200-208, 1968.
- 7) Lee, I. F.: Immunoglobulins in viral hepatitis and active alcoholic liver-disease., Lancet, ii, 1043-1046, 1965.
- 8) 織田敏次, 鈴木秀郎, 江藤澄哉: 肝疾患に於ける免疫グロブリンの変動, 日本臨床, 24, 1606-1618, 1966.
- 9) 藤田輝雄, 水田 実, 竹中俊助, 中山 純, 西岡幹夫, 原田俊則, 宮里薫, 児島正治, 井端孝義, 関谷智雄: 肝疾患の病態生理 (続), 肝疾患ことに慢性肝炎, 肝硬変症の進展にかんする一考察, 日内会誌, 57, 84-85, 1969.
- 10) 市川洋一, 吉川 泉: ウイルス性肝炎における免疫グロブリン, 医学のあゆみ, 67, 609-616, 1968.
- 11) 勝 正孝, 安倍 達: 免疫グロブリンとその周辺の最近の進歩, 最新医学, 23, 1223-1232, 1968.
- 12) 河合 忠: 血漿蛋白, その基礎と臨床, 東京, 医学書院, 446-447, 1969.
- 13) Wollheim, F. A.: Immunoglobulins in the course of viral hepatitis and cholestatic and obstructive jaundice., Acta. med. Scand., 183, 473-479, 1968.
- 14) Feizi, T.: Immunoglobulins in chronic liver disease., Gut, 9, 193-198, 1968.
- 15) Schumacher, K. und Gross, R.: Das Quantitative Verhalten der Immunoglobuline bei chronisch entzündlichen Lebererkrankungen., Klin. Wschr., 47, 123-129, 1969.
- 16) 三輪清三, 小藤田和郎, 福山悦男, 林 直諒, 久満薫樹, 御園生正紀: 肝疾患と免疫グロブリン, 生物物理化学, 13, 152-154, 1968.
- 17) Gleichmann, E. und Deicher, H.: Quantitative Immunoglobulin-Bestimmungen im Serum bei entzündliche Leberkrankungen., Klin. Wschr., 46, 793-802, 1968.
- 18) 飯野四郎, 江藤澄哉, 鈴木秀郎, 吉利 和: 膠質反応と免疫グロブリン, 臨床免疫, 1, 353-358, 1969.
- 19) Alper, C. A., Rosen, F. S., and Janeway, C. A.: The gamma globulins., New Engl. J. Med., 275, 652, 1966.
- 20) 右田俊介, 小鶴三男: 血清混濁反応および髄液グロブリン反応機序の寒天電気泳動による研究, 臨内小, 15, 1111-1123, 1960.
- 21) 右田俊介, 戸田武二: 血清蛋白質の免疫電気泳動と臨床, 19, 772-782, 1961.