

氏 名 (本籍)	きた 北	ぼたけ 晶	ただ 忠	ゆき 幸
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	医	第	1063	号
学位授与年月日	昭和53年2月22日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
最 終 学 歴	昭和39年3月 信州大学医学部医学科卒業			
学 位 論 文 題 目	慢性関節リウマチの dysproteinemia に関する臨床的研究			

(主 査)

論文審査委員 教授 杉 山 尚 教授 福 岡 良 男

教授 吉 永 馨

## 論文内容要旨

目的：慢性関節リウマチ（RA）の dysproteinemia は重要な全身症状の1つである。今回著者は、RA患者血清中の $\alpha_1$  acidglycoprotein ( $\alpha_1$ AG),  $\alpha_1$  antitrypsin ( $\alpha_1$ AT),  $\alpha_2$ HS glycoprotein ( $\alpha_2$ HS),  $\alpha_2$ macroglobulin ( $\alpha_2$ M), ceruloplasmin (CP), haptoglobin (HP), hemopexin (HX), Transferrin (Tf),  $\beta_1$  E globulin ( $\beta_1$ E),  $\beta$   $\frac{1A}{1C}$  globulin ( $\beta_1$ C), IgA, IgM, IgGの13種の蛋白成分を経時的に測定し、RAの activity や使用薬剤の各成分におよぼす影響、各成分間の相関などを観察し、RAの dysproteinemia について検討を加えた。

対象と方法：13種の血清蛋白成分は自作の免疫拡散板（SRID法）を用い、RA患者55例で6週間隔で6回測定した。RAの activity 評価は Lansbury index (L.I.) を用いた。対照群は諸臨床検査で異常のない脳卒中片麻痺患者32例である。

結果：1) RAのL.I.はStage I・IIに比較しIII・IVでは高く、経時的にStage Iのみが有意の減少を示した ( $P < 0.05$ )。2) 対照に比較しRAでは、 $\alpha_1$ AG,  $\alpha_1$ AT, CP,  $\alpha_2$ M, HP, HX,  $\beta_1$ E (いずれも  $P < 0.001$ ), IgM ( $P < 0.005$ ), IgG ( $P < 0.02$ ), IgA ( $P < 0.05$ )の増加を、 $\alpha_2$ HS, Tf (いずれも  $P < 0.001$ )で減少を示した。Stageの進行とこれらの成分の増減とは直接関係はないが、Stage I・IIでは経時的に多くの成分で変動を示すが、III・IVでは少ない。

3)  $\alpha_1$ AG,  $\alpha_1$ AT,  $\alpha_2$ M, CP, HP, IgA, IgGは activity と正の相関を、Tf,  $\alpha_2$ HSはL.I.が低い範囲では対照と差はないが、L.I.が上昇すると負の相関を示す。HX,  $\beta_1$ E,  $\beta_1$ C, IgMはL.I.とは無関係である。4) 多くの acute phase reactant間、 $\alpha_2$ HSとTf,  $\beta_1$ Cと $\beta_1$ E, IgAとIgGは正の相関を、 $\alpha_2$ HSおよびTfと acute phase reactantsは負の相関を示した。5) 金剤、D-ペニシラミンで免疫グロブリンと acute phase reactant に抑制効果を認めたが、少量の「ス」剤内服の血清蛋白成分にあたる影響は少ない。6) L.I., ESR, TP および分画、13種の血清成分の計21項目につき主成分分析を試み、RAの activity と逆相関を示す群 (A1b, Tf,  $\alpha_2$ HS), 正の相関を示す群 (L.I., ESR,  $\alpha_1$ G1,  $\alpha_1$ AG,  $\alpha_1$ AT,  $\alpha_2$ G1,  $\alpha_2$ M, CP, HP,  $\gamma$ G1, IgA, IgG), 関連の少ない群 (TP,  $\beta$ G1,  $\beta_1$ C,  $\beta_1$ E), その他 (HX, IgM)の4つの機能単位に分離できた。

結論：血清蛋白中にはRAの activity の上昇とともに増加する成分 ( $\alpha_1$ AG,  $\alpha_1$ AT,  $\alpha_2$ M, HP, CP, IgA, IgG) と減少する成分 ( $\alpha_2$ HS, Tf) および影響をうけない成分 ( $\beta_1$ E,  $\beta_1$ C, HX, IgM) がみられる。2) RAの activity が高いほど血清蛋白の構成は正常域より逸脱する傾向が大であり、鎮静化すれば正常構成に戻る。

## 審査結果の要旨

本論文は慢性関節リウマチ（以下RAと略記）55例について、その dysproteinemia について自作の免疫拡散板（SRID法）を用いて13の蛋白成分（major components）について定量的測定を行い、主として 1) RAの活動性と血清各 components との関係、2) 各 components と薬物治療との関係、3) 各 componentsの相互の関係、などを解析したものである。その成績を要約すると、

- (1) RAにみられる dysproteinemia はアルブミンの減少、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\gamma$  領域グロブリンの増加という単純なものではなくて、その内容となる major plasma components の動態はかなり複雑であり、全体像としてみると、 $\alpha_1$ AG、 $\alpha_1$ AT、CP、 $\alpha_2$ M、HP、HX、 $\beta_1$ E、IgA、IgM、IgG が増量、 $\alpha_2$ HS、Tf は減量、 $\beta_1$ C は不変である。
- (2) Stage 別に30週にわたって各 components の経時的変動をみると、stage I、IIでは変動する components が多く、stage III、IVでは少ない。
- (3) リウマチ活動性との関係をみると、RAの血清蛋白には、活動性に影響をうける成分（acute phase reactant である  $\alpha_1$ AG、 $\alpha_1$ AT、 $\alpha_2$ HS、 $\alpha_2$ M、carrier protein であるCP、Tf、免疫グロブリンのIgA、IgG）と、ほとんど影響をうけない成分（補体蛋白としての  $\beta_1$ C、 $\beta_1$ E およびHX、IgM）とがみられ、影響をうける成分のなかには activity と平行して増量するもの（ $\alpha_1$ AG、 $\alpha_1$ AT、 $\alpha_2$ M、CP、IgA、IgG）と逆に減少するもの（Alb、 $\alpha_2$ HS、Tf）とがある。
- (4) Activity が高いほど、血清蛋白構成は正常域より逸脱する傾向があり、鎮静すると正常域に近づくことが認められた。
- (5) 金剤、ステロイド、ペニシラミンなどの薬物療法の各 components への影響をみると、金剤、ペニシラミンでは免疫グロブリンおよび acute phase reactants の抑制効果が推定された。

以上の著者の研究結果から、RAにみられる dysproteinemia がRAの炎症性病変の結果か、それともそれ自身病因的意義をもつものかは速断できないとしても、RAの major plasma components の動態は、RAの病態と activity と大きい関連をもつことは解明し得たとしている。

本論文はRAの dysproteinemiaを詳細に分析し、RAの病態との関連、とくに activity との関係、薬物治療との関係について新知見を加えたものとして、学位に値するものと判定される。