

異好抗体に関する研究

第 1 編

流行性肝炎の流行と異好抗体について

岡山大学医学部第一内科教室（主任：小坂淳夫教授）

浅田 清 隆

〔昭和34年9月29日受稿〕

1. 緒 言

伝染性単核症 (Infectious mononucleosis) 患者の血清中にはヒッジ血球に対する抗体がつけられ、かなり高度の凝集価を呈することは、1932年 Paul, Bunnell 等によつて発見され、Paul-Bunnell 反応といわれていることは周知で、伝染性単核症の特異的血清診断法として今日迄諸家の報告がみられている。

本邦においても伝染性単核症の Paul-Bunnell 反応については熊谷、坂本等の報告があり、その凝集価も一般に28~448倍以上を陽性限界としまちまちであるが、かなり高価を示している。又伝染性単核症ではしばしば黄疸を来す症例もみられ、ために流行性肝炎の不全型との鑑別診断が重要となつてくる。

一方今次大戦以来流行性肝炎の流行が各国でみられ、本邦においても各地にその流行をみているが、岡山県においても昭和26年の秋以来本症の流行をみており、上述の伝染性単核症との鑑別も軽視できないところである。そこで著者は特に流行性肝炎の流行と異好抗体との関連性を検討するために県下流行地における住民につき本反応を実施し年次別変化の観察から流行性肝炎の流行の推移により流行地住民の異好抗体の産生が如何に変化するかにつき検討を加えその意義について考察し、2, 3 の新知見をえたので報告する。

2. 実験材料及び方法

検索方法

集田検診法にならい一般問診、理学的検査、肝機能検査（高田、Gros、塩化 Cobalt、Cephalin-cholesterol 絮状反応、Thymol 濁濁反応、Scarlet red 反

応、血清 bilirubin 定量、尿 urobilinogen 定性反応）を併用実方した。

岡山県下の流行地（赤磐郡熊山町、上房郡吉川村、和気郡香登町、川上郡中村）等の罹患々者血清を用い、実験法は主として熊谷氏の Davidsohn 改良術式に準じた。又患者血清の稀釈は10倍、20倍、40倍、80倍、160倍、320倍……とし、判定は一夜室温に放置して行い、又吸着条件は室温2時間とし、その間度々試験管を強く振盪した。

流行性肝炎の本反応陽性限界は教室長島にならい40倍以上を陽性とした。

3. 実験成績

3. 1. 流行性肝炎流行時並びに非流行時の異好抗体の年令別、性別による検討

流行性肝炎流行時、非流行時の住民について年令別並びに性別の本反応凝集価の分布は表1及び表2のようで、流行時には非流行時と比較し全般に該凝集価は高く40倍以上の凝集価を示すものは男子では62.3%女子では62.9%を示している。又男子の年令別では11~20才が75%と最高を示し、次いで41~50才72.2%、61~70才61.1%、31~40才57.6%、女子では21~30才75%、31~40才70.4%、11~20才66.7%となつており、非流行時本反応の陽性率は男子は11~20才が最高で28.9%、女子は11~20才、28.9%となつているが流行時のそれと比較すると陽性率は極めて低下していることが分る。

更に注意すべきは流行時には本反応の凝集価を全く認めないものはないに拘らず、非流行時には該凝集素を血中に認めないものが全検査例中男子34.9%、女子23.5%にみられることである。

3. 2. 流行性肝炎の流行状態と Paul-Bunnell 反応について

表 1 Paul-Bunnell 反応 年令別 (男子)

年令	Paul-Bunnell 反応 凝集価	Paul-Bunnell 反応 凝集価							計 (陽性率 %)
		0	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	
流 行 時	0~10才		1	1		1			3 (33.3)
	11~20			5	8	5	1	1	20 (75.0)
	21~30		6	9	12	12	4		43 (65.1)
	31~40		9	5	12	6	1		33 (57.6)
	41~50		3	2	8	4	1		18 (72.2)
	51~60		3	7	5	3	1		19 (47.4)
	61~70		3	4	6	3	2		18 (61.1)
	71~		1	1	2	1			5 (60.0)
	計		26	34	53	35	10	1	159 (62.3)
非 流 行 時	0~10才	2	1		1				4 (25.0)
	11~20	9	12	11	12	1			45 (28.9)
	21~30	30	16	20	18	1			85 (22.4)
	31~40	31	21	15	14	3			84 (20.2)
	41~50	17	12	11	8				48 (16.7)
	51~60	19	10	7	8	1			45 (20.0)
	61~70	9	5	8	1				23 (4.4)
	71~		1	2	1				4 (25.0)
	計	117	78	74	63	6			338 (20.4)

表 2 Paul-Bunnell 反応 年令別 (女子)

年令	Paul-Bunnell 反応 凝集価	Paul-Bunnell 反応 凝集価							計 (陽性率 %)
		0	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	
流 行 時	0~10才				1	1			2
	11~20		1	3	3	2	3		12 (66.7)
	21~30		3	6	15	7	4	1	36 (75.0)
	31~40	1		7	11	4	4		27 (70.4)
	41~50		2	9	9	6	2		28 (60.7)
	51~60		1	11	3	3			18 (33.3)
	61~70		2	2	1	1			6 (33.3)
	71~			1	1	1			3 (66.7)
	計	1	9	39	44	25	13	1	132 (62.9)
非 流 行 時	0~10才	1	1	1	2	0			5 (40.0)
	11~20	9	6	14	10	1			40 (27.5)
	21~30	14	9	19	20	2			64 (34.4)
	31~40	18	20	25	22	2			87 (27.6)
	41~50	24	21	16	14	1			76 (19.7)
	51~60	16	18	9	5	2			50 (14.0)
	61~70	8	6	4	3	1			22 (18.2)
	71~	3	2	2	1	1			9 (22.2)
	計	93	83	90	77	10			353 (24.6)

3. 2. 1. 熊山町の流行と Paul-Bunnell 反応

昭和26年8月頃より、昭和28年に亘り県下の流行の中特に赤磐郡熊山町附近の流行は Lucké, B. の電撃型肝炎による死亡例を多数みとめたが散発、緩慢な流行がみられ罹患者は全住民の3.8%となつている。昭和33年の罹患率は集団検診総数(429名)に対し急性肝炎は9.3%となつている。

この地区の肝炎患者の Paul-Bunnell 反応の凝集価をみると表3のように昭和27, 28年の流行時には40倍以上の凝集価を示すものは51.8%を示しており、これに対して肝炎の既往症があるものではむしろその凝集価は高く54%を示している。

しかしながらその後の観察では当地区の流行時期から漸時経過するに従い、罹患者及び肝炎の既往のみあるものの何れにおいても Paul-Bunnell 反応凝集価は低く夫々20.5%と22.4%を示している。

3. 2. 2. 吉川村の流行と Paul-Bunnell 反応、
県の中央部で上房郡の東南部に位し、四方は山に

囲まれた海拔400米の農村で、昭和27年10月より流行を始め、昭和28年2月より全年12月迄に急激に多発し、漸時全村に蔓延し、その多くは軽症不全型であつた。罹患者は全住民の29.4%に當つている。

昭和33年の罹患率は集団検診総数(1133名)に対し0.2%で著明な減少がみられている。この地区に於ける Paul-Bunnell 反応の陽性率は表4にみるように肝炎罹患者では昭和28年では68.1%で、昭和29年でもその陽性率は40.0%を示している。又肝炎罹患の既往歴を有しているものでは昭和28年には Paul-Bunnell 反応の陽性率は61.7%で、昭和29年でも78.6%とかなり高率を示している。

しかしながら流行時より年月が経過するにつれて肝炎罹患者並びに肝炎の既往例のあるものの何れにおいても Paul-Bunnell 反応の陽性率は夫々17.4%、23.6%と低下を示している。

3. 2. 3. 香登町の流行と Paul-Bunnell 反応
香登町は県の東南部に当り昭和29年の初より流行

表 3 熊 山 町

Paul-Bunnell 反応 凝 集 価		0	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	計 (陽性率 %)
		肝炎 障 碍 を の こ さ な い も の で の	昭 27	4	1 4	1 2	4 4	2	
肝炎 障 碍 を の こ さ な い も の で の	" 28	4 7	16 10	41 9	36 7	21	9	1	128 (52.3) 33 (21.2)
	" 29	5	4	5	4	1			19 (26.3)
	" 30	13	1	3	7				24 (29.2)
	" 31	4	6	5	3	1			19 (21.1)
	" 32	5	5	8	1	2			21 (13.9)
	" 33	6	1	4	2				13 (15.4)
	計	4 44	17 31	42 36	39 28	23 4	10	2	137 (54.0) 143 (22.4)
肝炎 に 罹 患 し て い る も の	昭 27			1	2			1	4 2
	" 28	1 2	15 4	24 1	22	12	7		81 (50.6) 7 (0)
	" 29	1	2	3	1	1			8 (25.0)
	" 30	4		1	1				6 (16.7)
	" 31	1		1	1				3 (66.7)
	" 32	1	1	2	1	1			6 (33.3)
	" 33	2		3	2				7 (28.6)
計	1 13	15 7	25 11	24 6	12 2	7	1	85 (51.8) 39 (20.5)	

註：太字は流行時、細字は昭33、検診時で初発年度別にみたものを表す。

表 4 香 登 町

Paul-Bunnell 反応 凝集 価		0	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	計
肝炎 障害を のこさ ないも ので	昭 27					1			1
	昭 28	4	3	3	2	1	1		2 12 (16.7)
	" 29	6	11	11	6	9	3		30 (80.0) 35 (20.0)
	" 30	16	24	16	8	1			65 (13.8)
	" 31	19	12	11	8	1			51 (17.6)
	" 32	7	7	5	51	1			25 (24.0)
	" 33	4	8	6	7				25 (28.0)
計	56	65	52	36	11	4		33 (81.8) 213 (18.8)	
肝炎に 罹患し ている もの	昭 27					1			1
	" 28	2			1	1	1		2 3
	" 29	3	1	1	5	11	9	3	28 (82.1) 5 (0)
	" 30	3	7	2	2	1			15 (20.0)
	" 31	6	3	4	5				18 (27.8)
	" 32	3	2		2				7 (28.6)
	" 33	7	8	4	3				22 (13.6)
計	24	21	11	13	11	4		31 (83.9) 70 (20.0)	

註 太字は流行時、細字は昭33。検診時で初発年度別にみたものを表す。

表 5 吉 川 村

Paul-Bunnell 反応 凝集 価		0	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	計 (陽性率)
肝炎 障害を のこさ ないも ので	昭 27	8	2	1	2 1	1			2 13 (15.4)
	" 28	31	11 10	20 14	28 11	16 1	6		81 (61.7) 67 (17.9)
	" 29	15	1 15	3 9	6 11	4 3			14 (78.6) 53 (26.4)
	" 30	8	8	5	8	1			30 (30.0)
	" 31	12	3	4	7				26 (26.9)
	" 32	2	1	2	2	1			8 (37.5)
	" 33	6	0	3	3				12 (25.0)
計	12 85	12 39	23 38	36 43	20 7	6		97 (57.7) 212 (23.6)	

肝炎に罹患しているもの	昭 27		1		1			1 1 (0)
	" 28	4	3	12	17 2	14	1	47 (68.1) 6 (33.3)
	" 29	1	1 3	2	1 2	1		5 (40.0) 6 (33.3)
	" 30	1	1					2 (0)
	" 31	2						2 (0)
	" 32	1						1 (0)
	" 33	3						3 (0)
	計	14	4 5	14	19 4	15	1	53 (66.0) 23 (17.4)

註 太字は流行時，細字は昭33。検診時で初発年度別にみたものを表す。

表 6 中 村

Paul-Bunnell 反応価	0	1 : 10	1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 160	1 : 320	計
肝炎に罹患しているもの	昭 28		1		1 1			2 1
	" 29	3	1 6	5 12	9 3	3		18 (66.7) 24 (12.5)
	" 30	1		3	1			5 (20.0)
	" 31	1	1		5			7 (71.4)
	" 32	4	1	1	1			7 (14.3)
	" 33	3	1	4	2			10 (20.0)
	計	12	2 9	5 18	10 13	3		20 (65.0) 51 (25.5)
肝炎に罹患していないもの	昭 28		1		1			2
	" 29		1 2	2 4	6 1	3		12 (75.0) 7 (14.3)
	" 30							
	" 31				1			1
	" 32	1						1
	" 33	3	1	3	1			8 (12.5)
	計	4	2 3	2 7	7 3	3		14 (71.4) 17 (17.6)

註 太字は流行時，細字は昭33。検診時で初発年度別にみたものを表す。

し、9月末迄に194名の患者が発生し、昭和30年に至り再び新患者の発生をみている。

昭和33年の罹患率は集団検診数(958名)に対し急性肝炎は0.7%と減少をみている。

肝炎罹患者は昭和29年は全住民の12.3%、昭和30年は6.1%で主として軽症不全型であった。

この地区での Paul-Bunnell 反応の陽性率は表5のように肝炎罹患者では昭和29年は82.1%で、肝炎

の既往あるもののそれは80%となつている。

しかしながら流行時から年月が経過するに従い罹患患者並びに肝炎の既往のあるものではPaul-Bunnell反応の陽性率は夫々20%, 18.8%と減少している。

3. 2. 4. 中村の流行と Paul-Bunnell 反応

中村は県の西南部にあたり、昭和29年1.6%, 昭和30年1.7%と夫々全住民に対する罹患率は他の流行地に比較し低率であつた。

昭和33年では急性肝炎は集団検診総数(460名)の0.7%を示している。

この地区での Paul-Bunnell 反応の陽性率は表6のように肝炎罹患患者では昭和29年は75.0%で、肝炎の既往あるもののそれは66.7%となつている。しかしながら流行時から時間を経過するに従い、肝炎罹患患者並びに肝炎の既往のあるものではPaul-Bunnell反応の陽性率は夫々17.6%, 25.5%と減少がみられている。

4. 総括並びに考按

流行性肝炎の Paul-Bunnell 反応については Berg, Eaton, Havens 等の研究があるが、全てその凝集価は低いとしている。

教室長島らも健康人及び流行性肝炎以外の疾患では凝集価40倍陽性以下のものが大多数であつたとし、その凝集価の低いことを指適しており、40倍以上を陽性限界にとると急性肝炎では73.8%, 慢性肝炎では68.4%の陽性率を示すと報告している。

従つて著者も40倍以上を陽性凝集価として県下各流行地の住民につき観察した。

流行地住民につき流行性肝炎の流行時及び非流行時に分けて本反応を実施し、年令、性別から検討した成績では流行時には各年令層に非流行時にくらべ Paul-Bunnell 反応陽性率が高く、この傾向は男女略々同様であつた。以上の事実から異好抗体の産生は年令別では多少の変動があつても著明な差異が認められないことがうかがわれ、且又男女別の差異も認められぬことが分つた。従来流行性肝炎の Paul-Bunnell 反応についての報告例では前述の如く流行性肝炎の罹患例についての検索が殆んどで、著者の観察した年令、性別と異好抗体産生との関係から流行性肝炎流行時と非流行時では各年令層において本反応陽性率が著明に差異があり、特に非流行時には異好抗体を全く認めない例がかなり多数に及ぶことは興味ある所見であり、本抗体が流行性肝炎の流行と一定の関連をもつて消長することが判明した。

次にこれらの関係を更に詳細に追求するために県下各流行地住民について、年次別に本反応を観察し、各流行地の流行状態、病型等の差異による異好抗体の消長を検討してみた。

その結果流行状態からは本反応の陽性率に明らかな差異はみとめられないが、流行時期の前後に亘り異好抗体が証明され、一般にかなり長期間に亘りその異好抗体の産生がうかがわれる。このことは肝炎罹患患者のみならず、肝炎に既往に罹患したものでも全様に本反応の陽性率は高く、略々同率を示していることから推察出来る。

又流行時期より4~5年後の流行地の集団検診よりみた成績では検索した各流行地の流行性肝炎の新らたな罹患患者は減少しており、流行期の如き罹患患者の続出はみられず極めて散発的な発生に止まつている。

かかる時期の本反応の陽性率は流行時にくらべ極めて著明に減少がみられている。これを前述の流行期のそれと対比して考察すると、肝炎流行時期には全般的に性別、年令別を問わず流行地住民においては異好抗体の出現をみとめており、本症の流行にさいし本症に特異な抗体の産生と何らかの関連が想像される。一方さきに小坂らは流行地の肝炎患者の周囲には5~11倍の不顕性感染者~潜在性肝炎の存在を明らかにしているし、長島も流行性肝炎の経過に従い本凝集価の消長を観察し、比較的肝機能が回復した時期乃至は黄疸減退期に陽性凝集価を示すことが多いとし、しかも経過を追つて本反応を何回も施行すればかなりの症例に陽性凝集価を認めうることを述べていることから甚だ興味ある所見と考えられる。

5. 結 論

岡山県下の流行性肝炎の流行地住民につき異好抗体の消長を観察し、とくに流行性肝炎の流行の推移と本抗体との関連性も検討し、本抗体の流行性肝炎の流行における意義につき2, 3の注目すべき知見がえられた。

1. 流行性肝炎流行時の異好抗体の産生は性別、年令別による差異は認められない。
2. 流行性肝炎の流行時と非流行時における本抗体出現の頻度には著明な差異が認められ、流行時には本反応陽性度が極めて高いことから流行性肝炎の流行と本抗体の出現とは密接な関連が認められる。
3. 流行性肝炎の流行時期の前後の流行地住民及

び肝炎の既往例に本抗体の陽性率は極めて高率で、異好抗体 (Paul-Bunnell 反応凝集価40倍以上) はかなり長期間持続して証明されうる。

4. 流行性肝炎の流行状態 (流行状況の差異) 及びその病型と異好抗体価の上昇との間には相関関係

は確認出来ない。

稿を終るに当り恩師小坂淳夫教授並びに長島秀夫助教授の御懇篤なる御指導並びに御校閲を深謝致します。

文 献

- 1) Davidschn, I.: J. Amer. Med. Assoc., 108, 289, 1937.
- 2) Eaton, M. D.: J. Exp. Med., 79, 539, 1944.
- 3) Havens, W. P.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 63, 437, 1948.
- 4) 熊谷 (直): 日新医学, 38, 679, 1951.
- 5) Leibowitz, S.: Modern Medical Monographs. Infectious Mononucleosis cruce & Stratton; New York, 1953.
- 6) Leibowitz, S.: Am. J. Clin. Path., 21, 201, 1951.
- 7) Paul, J. R. and Bunnell, W. W.: Am. J. Med. Sci., 83, 90, 1932.
- 8) Wildführ, G.: Klin. Wschr. 31, 58, 1953.
- 9) 長島・日本臨床, 15, 1031, 昭29.
- 10) 小坂 日本伝染病学会雑誌, 28, 345, 昭29.
- 11) 小坂等: 岡山医学会雑誌, 66, 2379, 昭29.
- 12) 小坂等: 岡山医学会雑誌, 71, 2977, 昭34.
- 13) 小坂等: 岡山医学会雑誌, 71, 2981, 昭34.
- 14) 石田・日本公衆衛生雑誌, 第3巻, 第7号, 1, 昭31.

Studies on the Heterophile Antibody

Part I Studies on the Correlation between the Heterophile Antibody and the Prevalence of Epidemic Hepatitis

By

Kiyotaka Asada

The First Department of Internal Medicine, Okayama University, Medical School
(Director: Prof. K. Kosaka)

The vicissitude of the heterophile antibody was observed on the inhabitants at the epidemic districts of epidemic hepatitis in Okayama prefecture, especially the correlation between the heterophile antibody and the epidemic transition of epidemic hepatitis were observed and several noteworthy significance of the heterophile antibody on the prevalence of epidemic hepatitis was obtained.

1. The rise of the heterophile antibody titer at the epidemic time of epidemic hepatitis was not seen any difference on the sex distinction and the age distinction, and the difference of the heterophile antibody production was not seen by the sex distinction or the age distinction.

2. Remarkable difference were observed on the appeared frequency of the heterophile antibody in the epidemic time and non-epidemic time of epidemic hepatitis, and it was certified that there was the close relation between the appearance of the heterophile antibody and the epidmy of epidemic hepatitis since the heterophile antibody showed the high positive rate in the epidemic time.

3. The positive rate of the heterophile antibody was high in the inhabitants of the epidemic district before and after the prevalence of epidemic hepatitis and the cases with the past history of hepatitis, and the heterophile antibody (over 40 times of agglutination titer was identified for a considerable long time in the above cases).

4. No corelation between the rise of the heterophile antibody and the epidemic state of epidemic hepatitis of the form of epidemic hepatitis was not certified.
