

肝炎の血清反応に関する研究

第 2 編

流行性肝炎における異種赤血球凝集反応に関する研究

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 小坂淳夫教授)

日 野 益 雄

[昭和34年9月30日受稿]

1. 緒 言

異種赤血球凝集反応の血清学的診断面への応用は Hanganatziu, Deicher が馬血清注射後緬羊赤血球の凝集価が増加することを述べて以来, Paul & Bunnell が伝染性単核症の特異的な診断法としてその診断に応用し, Paul-Bunnell 反応として知られている。

又 Schiff は血清病患者では緬羊赤血球とともに家兎赤血球凝集価も増加することを指摘している。

そこで著者は緬羊赤血球凝集反応と家兎赤血球凝集反応を主として流行性肝炎患者血清について実施し, 両者の関聯性について検討するとともにトリプシン処理緬羊赤血球凝集反応並びに吸収試験を実施し, 流行性肝炎における異種赤血球凝集反応の臨床的意義について 2, 3 の知見を補遺しえたので報告することとする。

2. 実験材料及び方法

Paul-Bunnell 反応は熊谷らの改良法に準じ, 家兎の赤血球凝集反応についても同法に倣つて行つた。

トリプシン処理緬羊血球凝集反応 (Trypsin modified method) は W. E. Wheeler の方法にならつた。

被検血清は岡山大学医学部第一内科入院及び外来患者で臨床診断の明確なものについて, 早朝空腹時に採血し型の如く血清を分離して使用した。

実験対象は流行性肝炎51例, 血清肝炎7例, 肝硬変症20例, 肝癌2例, 胆嚢症7例, その他の疾患66例である。

吸収試験は煮沸したモルモット腎及び肝, 牛赤血球, 緬羊血球等を用い, 熊谷らの方法にならない吸収し, 緬羊血球に対する凝集価を測定した。

3. 実験成績

3.1. 各種疾患の家兎血球凝集価

家兎血球凝集反応を肝疾患を中心として, その他の各種疾患について実施し, 該凝集価640倍以上〔()内は凝集価1280倍のもの〕の頻度は第1表の如く急性肝炎51.9% (25.6%), 慢性肝炎45.8% (16.7%), 肝硬変症55% (20%), 血清肝炎85.7% (42.8%), 肝癌0%, 胆のう症42.9% (0%), その他の各種疾患46.9% (12.2%)であつた。

第1表 各種疾患の家兎赤血球凝集価

疾患名	家兎赤血球凝集価					頻度 %
	1: 40	1: 80	1: 160	1: 320	1: 640	
急性肝炎	0	0	4	9	7	51.9 (25.6)
慢性肝炎	0	0	3	10	7	45.8 (16.7)
肝硬変症	0	1	1	7	7	55.0 (20.0)
血清肝炎	0	0	0	1	3	85.7 (42.8)
肝 癌	0	0	1	1	0	0 (0)
肝 嚢 症	0	0	1	3	3	42.9 (0)
その他の疾患	2	3	2	19	17	46.9 (12.2)

註: ()内は凝集価1280倍以上

3.2. 緬羊赤血球凝集反応と家兎赤血球凝集反応との関係

緬羊血球凝集反応と家兎血球凝集反応とを肝疾患及び各種疾患153例について検討し, 緬羊血球凝集価が40倍, 80倍, 160倍のものの中, 家兎血球凝集価が640倍以上を示すもの〔()内は340倍以上を示す〕はそれぞれ54.1% (91.6%), 85.8% (95.3%), 93.3% (106%), これに反して緬羊血球凝集価が10倍, 20倍を示すものでは, それぞれ24.9% (58.2%) 及び28.9% (80%)

であり、綿羊血球凝集価の高まると共に家兎血球凝集価も高くなる傾向がみられる。(第2表)

第2表 綿羊赤血球凝集反応と家兎赤血球凝集反応との関係 (153例)

綿羊赤血球凝集価	家兎赤血球凝集価					
	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280
1:10	2	1	7	8	5	1
1:20	0	1	8	23	12	1
1:40	0	3	1	18	20	6
1:80	0	0	1	2	9	9
1:160	0	0	0	1	6	8

3.3. トリプシン処理綿羊血球による凝集反応

3.3.1. 諸種疾患におけるトリプシン処理綿羊血球による凝集反応

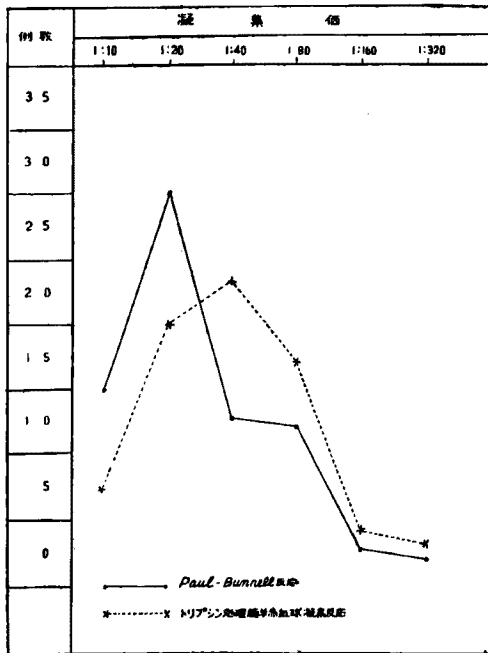
各種疾患についての成績は第3表及び図1に示す如くで、これを綿羊血球凝集価と比較すれば、トリプシン処理綿羊血球による凝集価が高価を示している。

3.3.2. 流行性肝炎におけるトリプシン処理綿羊血球凝集反応

急性肝炎6例, 慢性肝炎14例について第4及び5表

図1 諸種疾患61例(肝炎を除く)に於ける綿羊赤血球凝集反応

Paul-Bunnell 反応とトリプシン処理綿羊赤血球凝集反応との比較



第3表 諸種疾患に於ける綿羊赤血球凝集反応

疾患名	例数	Paul-Bunnell 反応	トリプシン処理赤血球凝集価
急性肝炎	6	1:80 (0)	1:160 (1:10)
慢性肝炎	14	1:320 (1:10)	1:320 (1:20)
肝硬変症	2	1:160 (1:40)	1:160 1:(80)
胆嚢症 (結石を含む)	14	1:80 (1:10)	1:80 (1:10)
肝炎兼胆嚢症	3	1:80 (1:40)	1:80 (1:40)
胃・十二指腸潰瘍	4	(1:40) 1:20	(1:40) 1:20
胃癌	1	0 (0)	0 (0)
糖尿病	4	1:20 1:10	1:20 1:10
バセドー氏病	3	1:20 (1:10)	1:40 (1:20)
パンチ氏病	1	1:40 (1:20)	1:80 (1:40)
結核	3	1:40 (1:10)	1:40 (1:10)
心疾患 (内膜炎・弁膜症)	5	1:80 (0)	1:80 (1:10)
紫斑病	2	1:40 (1:40)	1:80 (1:80)
再生不良性貧血	1	1:80	1:80
慢性亜白血病 性骨髄症	1	1:20	1:40
腎炎	3	1:20 (1:20)	1:20 (1:20)
横断性脊髄炎	1	0	1:10(±)
脊髄癆	1	1:20	1:20
脳下垂体性 肥脾症	1	0	1:10
鉤虫症	1	1:20	1:40

註: 数字は最高凝集価, () 内は最低凝集価

第4表 流行性肝炎(急性例)の綿羊赤血球凝集反応

氏名	性	年齢	病日	Paul-Bunnell 反応凝集価	トリプシン 処理赤血球 凝集価	肝機能 障害	血清ビリルビン mg %	備考
J. A	♂		10病日	1:20	1:40	+	12.84 (5.32)	肝1横指, 脾濁音界拡大
T. S	♀	28	17	1:80	1:160	++	2.43 (0.33)	
			33	1:40	1:80	+	0.52 (0)	
			55	1:20	1:40	-	0.42 (0)	
S. O	♀	23	30	1:20	1:20	-	0.71 (0.14)	肝1横指, 脾濁音界拡大 白血球増多, 肝1横指 単球増多
			42	1:40	1:80	/	/	
J. S	♂	26	42	1:40	1:40	-	20.85 (15.53)	肝2横指 肝2横指 リンパ球増多, 肝2横指 肝2横指
			49	1:40	1:80	-	6.78 (3.18)	
			56	1:80	1:80	-	4.14 (3.56)	
			64	1:40	1:80	-	0.71 (0.52)	
H. N	♂	31	60	1:20	1:40	-	6.41 (5.08)	肝2横指 リンパ球増多, 肝1横指 肝1横指
			73	1:10	1:20	-	0.90 (0.33)	
			80	1:10	1:10	-	0.61 (0.14)	
S. K	♂	29	30	-	-		3.18 (1.85)	肝1横指
			35	-	-	/	/	
			48	-	1:10	/	/	

第5表 流行性肝炎(慢性例)の綿羊赤血球凝集反応

氏名	性	年齢	病日	Paul-Bunnell 反応凝集価	トリプシン処理 赤血球凝集価	肝機能 障害	血清ビリルビン mg %	備考
T. I	♂	40	4病月	1:10	1:20	++	2.04 (0.14)	肝5横指, 脾濁音界拡大 肝4横指 " "
			2週後	1:10	1:20	+	2.04 (0.52)	
			5 "	1:10	1:20	±	0.45 (0)	
			7 "	(-)	1:10	±	0.33 (0)	
R. T	♂	39	5病月	1:20	1:40	+	0.57 (0.14)	肝1.5横指
			2週後	1:20	1:40	/	0.42 (0)	
Y. Y	♂	36	2年1月	1:20	1:20	-	2.23 (1.28)	肝2横指, 脾濁音界拡大 " " 肝3横指, 脾1横指 " "
			2週後	1:20	1:20	-	0.48 (0)	
			4 "	1:20	1:40	-	0.52 (0)	
			6 "	1:20	1:20	-	0.90 (0.14)	
K. N	♀	21	8病月	1:20	1:20	-	0.33 (0)	肝1横指 " " "
			2週後	1:20	1:40	-	0.52 (0)	
			3 "	1:20	1:40	-	0.33 (0)	
			5 "	1:20	1:40	-	/	
T. M	♂	23	7病月	1:80	1:80	++	0.52 (0.14)	肝2横指, 脾1横指 肝1 " 脾濁音界拡大 " " " " 肝1.5横指, "
			2週後	1:40	1:80	++	0.71 (0.14)	
			3 "	1:40	1:80	+	/	
			5 "	1:20	1:40	+	1.28 (0.14)	
			9 "	1:40	1:40	±	0.33 (0)	
			11 "	1:10	1:20	±	0.33 (0)	

註 肝機能障害は血清膠質反応, Bromsulphalein 試験, 尿 Urobilinogen 反応等を総合判別し
その障害度を-, ±, +, ++, +++で表わした。

K. K	♂	31	9 病月 2 週後 4 "	1:40 1:80 1:80	1:40 1:80 1:80	- - -	0.71 (0.33) / /	リンパ球增多
T. M	♀	35	11 病月 2 週後 7 "	1:160 1:80 1:320	1:320 1:160 1:320	++ ++ ++	1.85 (0.14) 1.28 (0.33) 1.85 (0.52)	肝4横指, 脾3横指 脾剝出術 リンパ球增多
K. T	♀	28	11 病月 2 週後 4 "	1:80 1:40 1:40	1:80 1:80 1:80	- - -	0.52 (0.14) 0.61 (0.14) 0.33 (0)	肝1横指, リンパ球增多 " " " "
M. Y	♀	46	18 病日 3 週後	1:40 1:40	1:40 1:80	- -	0.33 (0) 0.71 (0.14)	リンパ球增多 "
M. O	♂	39	18 病月 2 週後 4 " 6 " 10 " 12 "	1:80 1:40 1:40 1:20 1:40 1:20	1:40 1:40 1:80 1:40 1:80 1:40	++ ++ ++ ++ ++ ++	3.23 (0.90) 1.60 (0.33) 2.04 (0.33) 1.28 (0.14) 3.18 (2.04) 2.61 (1.09)	脾2横指, リンパ球增多 " " " " " " 脾3横指 脾2.5横指
S. K	♂	48	20 病月 2 週後 4 " 5 " 9 " 11 "	1:20 1:20 1:40 1:40 1:40 1:40	1:40 1:40 1:80 1:80 1:40 1:40	- - - - - -	5.65 (3.94) 2.80 (0.90) 4.70 (3.56) 3.39 (1.69) 2.04 (0.71) 2.80 (2.04)	肝2横指, 脾濁音界拡大 肝3横指, リンパ球增多 " " " 脾1横指 " " " "
E. T	♂	65	2年6月 10日後	1:40 1:40	1:80 1:80	- -	0.61 (0) /	肝3横指 "
I. W	♂	34	2年10月 2 週後 1 " 2 " 4 " 2 "	1:320 1:320 1:320 1:320 1:320 1:320	1:320 1:320 1:320 1:320 1:320 1:320	++ ++ ++ ++ ++ ++	1.28 (0.71) 1.09 (0.20) 0.52 (0.14) 0.91 (0.33) 0.52 (0.14) 0.52 (0.14)	
Y. R	♂	25	5 年 2 週後 3 " 5 " 9 " 11 "	1:320 1:160 1:160 1:180 1:180 1:180	1:320 1:160 1:160 1:160 1:160 1:160	+ ± - - - -	1.28 (0.14) 1.32 (0.17) 0.90 (0.28) 	肝1.5横指, 脾0.5横指 " " " " " " " " " "

の如く経時的にトリプシン処理綿羊血球凝集反応を観察したところ、その消長は綿羊血球凝集反応と略々平行している。

3.4. 吸収試験

3.4.1. 健康人の吸収試験

第6表に示すように煮沸モルモット腎及び肝、並びに牛赤血球には全てよく吸収された。

3.4.2. 流行性肝炎並びに各種疾患の吸収試験

流行性肝炎46例、他疾患14例について煮沸したモルモット腎、モルモット肝、牛赤血球及び綿羊赤血球について吸収試験を行った結果は第7表の如くで、流行性肝炎ではモルモット腎及び肝、牛赤血球等に吸収されるものが比較的多いが、未吸収例もかなり認められ明瞭な結果はえられなかった。しかしな

第6表 吸収試験 (健康人例)

氏名	性	Paul-Bunnell 反応	トリブリン 凝集価	モルモ	モルモ	牛赤
				ット腎	ット肝	血球
板○俊○	♂	1:20	1:20	-	-	-
植○胖○	♂	1:20	1:20	-	-	-
正○正○	♂	0	1:10	-	-	-
後○昭○	♂	1:10	1:20	-	-	-
中○行○	♂	1:10	1:20	-	-	-
西○律○	♀	1:20	1:20	-	-	-
坂○惠○	♀	1:40	1:80	-	-	-
塩○ト○	♀	1:20	1:40	-	-	-
清○清○	♀	1:40	1:40	-	-	-
後○明○	♀	1:20	1:40	-	-	-

第7表 吸収試験 (凝集価1:40以上)

吸収材料	流行性肝炎 (46)		その他 (14)	
	吸収	非吸収	吸収	非吸収
モルモット腎	40	6	14	0
モルモット肝	11	8	8	6
牛赤血球	28	18	8	6
羊赤血球	19	0	14	0

第8表 吸収試験 (吸収不全例)

疾患名	症例	モルモ ット腎	モルモ ット肝	牛赤 血球	綿羊 赤血球
急性肝炎	No.1	+	+	+	-
	No.2	+	+	+	-
慢性肝炎	No.1	+	+	+	-
	No.2	+	+	+	-
	No.3	-	+	+	-
	No.4	-	+	-	-
	No.5	-	+	+	-
肝硬変症	No.1	+	+	+	-
	No.2	-	-	+	-
胆嚢症	No.1	-	+	+	-
	No.2	+	-	-	-
心疾患	No.1	-	+	+	-
	No.2	-	-	-	-
紫斑病	No.1	-	+	+	-
	No.2	-	+	+	-
慢性白血病 病性骨髓症		-	+	-	-

註: +……吸収不全例 -……吸収例

から綿羊血球にはかなりよく吸収されるのを認めた。

次に肝疾患並びに 2, 3 の他疾患についてのべると第8表に示す如くで、その吸収態度は症例によりそれぞれ種々であることがより明らかとなる。

又流行時の流行性肝炎についての吸収反応は第9表に示す如く、煮沸モルモット腎及び牛赤血球に吸収されるものが多かった。

第9表 吸収反応 (流行性肝炎16例)

症例	凝集価		
	非吸収	モルモット 腎 吸収	牛血球 吸収
1 H. Y.	80 ±	0	0
2 T. Y.	80 +	0	0
3 T. T.	40 +	0	0
4 H. S.	160 ±	10 ±	0
5 T. K.	320 ±	0	0
6 K. H.	160 +	0	0
7 Y. H.	640 +	0	0
8 K. Y.	80 +	0	0
9 C. A.	80 +	0	0
10 S. T.	40 +	0	0
11 M. N.	320 ±	0	0
12 R. H.	160 ±	0	0
13 H. F.	160 ±	0	0
14 K. O.	80 ±	0	0
15 Y. S.	160 +	0	0
16 S. M.	320 ±	0	0

4. 総括並に考按

以上の実験結果に基き流行性肝炎においては綿羊血球凝集反応 (Paul-Bunnell 反応)、家兎赤血球凝集反応が凝集価の上昇がみられることが分るが、一方綿羊血球は Forssman 抗原を有しており、家兎赤血球では Forssman 抗原をもつておらないとされておるので Forssman 抗原という観点から、これら両血球凝集反応について検討を加えることとした。即ち、著者の成績からは上述両血球の凝集価は比較的併行してその消長がみられ、一方が高価を示せば、他方もそれに伴つて上昇する傾向がみられる。

ところが赤血球の抗原性の面から考察すると、山羊、綿羊及び鶏赤血球は Forssman 抗原を有し、家兎赤血球には Forssman 抗原がないとされているので、上述の如く Paul-Bunnell 反応と家兎赤血球凝集反応が比較的平行して上昇がみられる現象を直ちに該当赤血球の Forssman 抗原の有無に帰する

ことは困難と思われる。

又緬羊赤血球をトリプシンで処理したさいの凝集反応は処理前に比較し、かなり凝集価が上昇しているが、Paul-Bunnell 反応の凝集価に平行してその上昇が観察され、該酵素処理による抗原性の変化は考えられない。

更に又吸収試験より上述両赤血球凝集反応の関連性について検討を加えた。

即ち一般に緬羊赤血球の凝集反応は健康人ではモルモット腎臓によく吸収され、伝染性単核症では牛血球によく吸着されるといわれているが、Havens は流行性肝炎ではモルモット腎臓によく吸収されたとのべている。

著者の成績では煮沸モルモット腎及び牛血球に比較的良好に吸収されるもの、又両者にそれぞれ吸収が不充分なもの等様々で所謂不規則性を示した。

かかる事実からも Paul-Bunnell 反応凝集価が Forssman 抗原の多寡にのみ依存することは考えられない。

又教室浅田は異好抗体 Paul-Bunnell 反応と肝自己抗体との関連を検討して、両者はかなり密接な相関性はあるが、肝の侵襲により異種動物の各臓器に共通な抗原の遊出により異好抗体の一種である異好抗体が産生されるとするには更に吟味を要することをのべておることも前述の Paul-Bunnell 反応凝集価が Forssman 抗原にのみよらないとする著者の結果を裏付けるものと考えらる。

又 Paul-Bunnell 反応の吸収試験については、健康人では、モルモット肝及び腎でよく吸収されるが流行性肝炎及び 2, 3 の疾患では吸収態度がまちまちであり、しかも比較的流肝流行時の吸収試験の成績ではモルモット腎及び牛赤血球の両者によく吸収されており、(第9表)、又流行性肝炎の流行と Paul-Bunnell 反応凝集価の消長を検討した教室浅田の成績では流行時には肝炎罹患例及び肝炎の既往あるもので肝障害を残さぬものの何れもが Paul-

Bunnell 反応凝集価が高く、流行の推移とともに流行が下火になると該凝集価が一般に低下することから考えても、流行性肝炎患者にみられる Paul-Bunnell 反応凝集価は正常人にみられるそれとは同一でなく、流行性肝炎と正常血清の間の該抗体の性状に差異があることを推察させる所見とも考えられ、更に検討を要する事実と思われる。

5. 結 論

流行性肝炎を中心に赤血球凝集反応を検討し、とくに緬羊血球及び家兎赤血球凝集反応との関連性並びに吸収試験を検討して次の如き結論をえた。

1. 流行性肝炎では家兎赤血球凝集反応凝集価もかなり高価を示し、緬羊赤血球凝集反応凝集価と略々平行関係が見られるが、かかる現象を直ちに Forssman 抗原の有無に関係づけることは困難と思われる。

2. 緬羊赤血球をトリプシンで処理したさいの血球凝集反応は流行性肝炎及びその他の疾患では緬羊赤血球凝集反応 (Paul-Bunnell 反応) 凝集に比し、かなり高価を示すが、略々 Paul-Bunnell 反応凝集価と平行して消長している。

3. 流行性肝炎の緬羊赤血球凝集反応の吸収試験では煮沸したモルモット腎、モルモット肝、牛赤血球及び緬羊赤血球に対して吸収態度は様々で所謂不規則性を示した。

しかし流行性肝炎流行時の患者では煮沸モルモット腎及び牛赤血球にかなりよく吸収される症例が多く、流行の推移による吸収態度の相異から、流行性肝炎と正常血清との間の該抗体の性状の差異が推定される。

稿を終えるに当り終始御懇切なる御指導、御校閲を賜わつた恩師小坂教授並に長島助教授に深甚なる謝意を捧げます。

文 献

- 1) Baily, G. H. and Raffel, S.: J. Clin. Invest., 14, 228 (1935).
- 2) Davidsohn, I.: J. Amer. Med. Assoc., 108, 289 (1937).
- 3) Eaton, M. D.: J. Exp. Med., 79, 539 (1944).
- 4) Havens, W. P.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 63, 437 (1948).
- 5) Kumagai, N.: "Nitsushin igaku" 38, 679 (1951).
- 6) Kaufman, R. E.: Ann. Inn. Med., 21, 230 (1944).
- 7) Leibowitz, S.: Modern Medical Monographs. Infectious Mononucleosis Crune & Stratton: New York. 1953.

- 8) Leibowitz, S.: *Am. J. Clin. Path.*, **21**, 201 (1951).
 9) Pa51, J.R. and Bunnell, W.W.: *Am. J. Med. Sci.*, **83**, 90 (1932).
 10) Stuart, C.A.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **32**, 861 (1935).
 11) Stuart, C.A.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **34**, 212 (1936).
 12) Stuart, C.A.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **32**, 861 (1935).
 13) Wechsler, H.F.: *Ann. Int. Med.*, **25**, 113 (1946). **25**, 236 (1946).
 14) Wolf, F.: *Dentsch. Med. Wchshs.*, **63**, 94 (1937).
 15) Wiener, A.S. & Kalz, L.: *J. Immunol.* **68**, 41 (1952).
 16) Wheeler, W.: *Eetal. J. Immunol.* **65**, 39 (1950).
 17) 坂本等: 血液学討議会報告, 第6輯, 286, 1654.
 18) Davidsohn, I. Stern, K. a. Kashiwagi, C.: *Am. J. Clin. Path.* **21**, 1101, 1951.

Studies on Serological Reactions in Infectious Hepatitis

Part 2. Studies on Hetero-Erythrocyte Agglutination Reaction in Infectious Hepatitis.

By

Masuo HINO

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

Conclusions

Observing erythrocyte agglutination reaction mainly in infectious hepatitis and with considerations of the correlation between sheep and rabbit erythrocyte agglutination and of absorption test, the following results were obtained.

1. In infectious hepatitis, the agglutination titer for rabbit erythrocyte agglutination reaction exhibited fairly high value and appeared to be almost paralld with that for sheep erythrocyte agglutination reaction. In this experiment, however, it seemed to be difficult to argue on the presence of Forssman-antibody.

2. The erythrocyte agglutination reaction with trypsin modified sheep erythrocytes showed fairly high titers in infectious hepatitis and even in other diseases compared with the agglutination titers for sheep erythrocyte agglutination reaction (Paul-Bunnell reaction). But, the alteration of these titers were approximately in proportion to those of Paul-Bunnell reaction.

3. In the absorption test of the sheep erythrocyte agglutination reaction in infectious hepatitis, the absorptions for boiled guinea pig kidney, guinea pig liver, bovine and sheep erythrocyte were quite variable and irregular. But, in a fairly number of cases of infectious hepatitis, moderately increased absorptions for guinea pig kidney and bovine erythrocytes were observed. In view of the alteration of the absorptions, during the periods of infections, the difference of the nature of the antibodies in infectious hepatitis and normal sera was predicted.