

# 肝炎に関する血清学的研究

## 第 1 編

### 沈降反応による流行性肝炎における肝自己抗体の検討

岡山大学医学部第一内科教室 (主任：小坂淳夫教授)

専攻生 板野俊夫

〔昭和34年9月8日受稿〕

#### I. 緒 言

流行性肝炎の病因的研究は、近来とみに活発化し、特に流行性肝炎患者材料よりの該 Virus 分離の研究がなされているが<sup>1)2)3)4)5)</sup>、それら分離 Virus の諸性状や分離操作等にも種々の議論があり、未だ決定的に承認されるに至つておらず、今一步吟味を要する現状である。従つて流行性肝炎 Virus 分離に至らない現今、流行性肝炎について諸種の血清反応 (異種血球凝集反応<sup>6)7)8)</sup>、補体結合反応<sup>9)</sup>、沈降反応<sup>10)11)</sup>、皮内反応等<sup>2)4)5)9)</sup>が試みられて、その特異的診断法確立への努力がなされているが、これらについても未だ不明の点が多く更に幾多の問題が将来に残されている。そこで著者は流行性肝炎患者血清中の肝組織抽出抗原に反応する肝自己抗体の存在を検索し、該抗体の生体内における動態並びにその臨床的意義を明らかにし、更には該抗体の生体内 Allergy 過程への関与等についても明瞭にしたいと考え、以下の実験を行ない 2・3 の知見を得たので報告する。

#### II. 実験材料並びに実験方法

患者血清は岡山大学医学部第一内科入院の流行性肝炎及び各種疾患患者血清を用い、採血は早朝空腹時に行ない型のごとく血清を分離した。採取血清は実験前 56°C 30分間非働化した。

抗原として用いた人肝は、岡山大学医学部病理学教室において剖検された急性流行性肝炎及び各種疾患死肝を用いた。なお他疾患死肝は剖検上能変なきものを撰んだ。剖検により得られた肝は直ちに細切し、血液を可及的十分溶血脱出せしめるために数回蒸溜水を変えてよく肝組織細片を洗滌し、濾紙にて水分を十分吸収後秤量し、homogeneizer で破碎後 10%生理食塩水溶液とし、3,000 r. p. m. 15分間遠

心沈澱し、その上清を分離して mersonine を 0.01% の割に加えたものを抗原とし氷室中に保存した。抗原蛋白量は Sulfosalicyl 酸法にて略々一定に規定したものを使用した。

実験法は沈降反応 (重層法) により最大抗原稀釈倍数を以つてその沈降素価とした。判定は反応開始後、それぞれ30分、1時間、2時間及び24時間日毎に行なつた。

#### III. 実験成績

##### III. 1. 諸疾患における沈降反応

第1表の如く急性肝炎27例中14例 (52%)、慢性肝炎29例中4例 (14%)、肝炎以外の肝、胆嚢疾患38例中2例 (5.3%)、その他疾患96例中1例 (1%) に沈降反応陽性を認めた。次に上述の肝炎以外の疾患中、沈降反応陽性を示した2症例について検討した。

第1表 諸種疾患の肝自己抗体 (沈降反応) 陽性率

疾 患 名	例数	沈 降 素 価					陰性例
		1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	
急性肝炎	27	1	3	6	2	2	13
慢性肝炎	29		1	3			25
機械性黄疸	4						4
胆嚢症	22	1					21
肝硬変症	7						7
肝 癌	2						2
胆汁性腹膜炎	2						2
諸 種 疾 患	96					1	95

第1例：高○金○ 32才女 臨床診断：急性胆嚢炎

2年来の胆嚢症の既往があり、胆嚢炎再発後20日

目に肝自己抗体は沈降反応で2倍陽性を示し、同時に測定した血清膠質反応では軽度陽性を示し、色素排泄機能は中等度障害、血清 bilirubin 値5.27 (直接 bilirubin 値 3.94) mg/dl. 白血球数15,600, 百分率は中性桿状核球増多の他著変なく、肝及び脾は触知しないが胆嚢は腫大して臍高位に達し圧痛、抵抗を認め、尿 urobilinogen, 尿 bilirubin 反応陽性を示した。入院治療により2週間後には沈降反応陰性となり、血清 bilirubin 値 2.0 mg/dl 以下、白血球数正常、尿 urobilinogen 及び尿 bilirubin 陰性、胆嚢も触知し得なくなつた。

第2例：高○栄 26才女 臨床診断：腸チフス

発病後20日目に肝自己抗体は沈降反応で32倍陽性を示し、同時に測定した肝機能検査は血清膠質反応で軽度障害、白血球数4,400, 百分率で淋巴球49.5%, 単球6.5%, 肝腫2横指巾触知し脾腫はなく発疹も明らかでなかつたので最初急性流行性肝炎と思われたが、検査の結果 Widal 反応800倍陽性、Weil-Felix 反応200倍陽性を示して腸チフスと判明

したものである。

上記2例を除く肝炎以外の症例は、何れも肝機能障害、血清 bilirubin 値の上昇、肝腫及び脾腫等は認められなかつた。

以上の成績より肝炎患者血清中には他疾患に比し人肝生理的食塩水抽出抗原に対応する沈降反応抗体の存在する事が甚だ多い事を知り且つ一部他疾患陽性例においても肝機能障害、血清 bilirubin 値の上昇、肝腫大等が認められ肝炎患者の肝自己抗体陽性例と同様沈降反応で該抗体の証明が可能で、肝侵襲と該抗体産生との關聯性を示唆する所見である。

### III. 2. 肝機能と肝自己抗体(沈降反応)との關係

肝機能検査として全例に血清膠質反応〔高田氏反応, Gros 氏反応, 塩化 cobalt 反応 (Co. R.) Thymol 濁濁反応 (T. T. T). Scarlet red 反応 (S. R.). Cephalin-cholesterol 絮状反応 (C. C. F.)〕を行ない、色素排泄機能検査として Bromsulphalein 試験を実施した。その成績は第2表のように急性肝炎27例において、肝機能障害陽性例〔肝機能を強度

第2表 肝自己抗体(沈降反応)と肝機能との關係

	肝機能検査	陽性例 (14例)					陰性例 (13例)				
		卅	卅	+	±	-	卅	卅	+	±	-
急性 肝炎	高田氏反応	1	1	5	3	4	0	0	1	0	12
	Gros 氏反応	0	2	2	8	2	0	0	0	2	11
	Cobalt 反応	2	4	0	4	4	0	0	0	1	12
	Thymol 濁濁反応	1	1	2	3	7	0	0	0	1	12
	Scarlet Red 反応	0	2	2	6	4	0	0	1	0	12
	Cephalin cholesterol 絮状反応	1	4	6	2	1	0	0	0	2	11
	Bromsulphalein 試験	2	6	5	0	1	0	1	7	0	5
慢性 肝炎	高田氏反応	1	3	0	0	0	2	1	5	1	16
	Gros 氏反応	1	3	0	0	0	1	3	3	2	16
	Cobalt 反応	2	2	0	0	0	1	4	3	3	14
	Thymol 濁濁反応	2	1	1	0	0	1	5	3	2	14
	Scarlet Red 反応	0	1	3	0	0	0	3	5	5	12
	Cephalin cholesterol 絮状反応	1	3	0	0	0	0	3	9	7	6
	Bromsulphalein 試験	3	1	0	0	0	2	8	6	1	8

障碍~(卅), 中等度障碍~(卅), 軽度障碍~(+), 極軽度障碍~(±), 陰性~(-) で示した.] 14例中高田氏反応は (+) 以上7例, (±)~(-) 7例, Gros 氏反応は (+)~(卅) 4例, (±)~(-) 10例, Co. R. は (卅) 以上6例, (±)~(-) 8例, T. T. T. は (+) 以上4例, (±)~(-) 10例, S. R. は (+) 以上4例, (±)~(-) 10例, C. C. F. は (+) 以上11例, (±)~(-) 3例, 色素排泄機能は (+) 以上13例, (±)~(-) 1例で, 陰性例13例中 (+) を示したものは高田氏反応1例, S. R. 1例で他は何れも (±)~(-) で, 色素排泄機能は (+)~(卅) 8例で (-) 5例である. 慢性肝炎29例において, 陽性例4例中各反応共 (+)~(卅) で陰性例はなく, 色素排泄機能も (卅) 以上で陰性例はない. 陰性例25例では各反応共 (±)~(-) が高田氏反応17例, Gros 氏反応18例, Co. R. 17例, T. T. T. 16例, S. R. 17例, C. C. F. 13例にみられ, 色素排泄機能は之に反し (+) 以上14例, (±)~(-) 9例である. 即ち急性肝炎例では肝自己抗体 (沈降反応) 陽性例は該反応陰性例に比較し, 比較的該抗体陽性と肝機能との相関を認め特に C. C. F. とは高度の相関が見られた. 慢性肝炎例では肝自己抗体陽性例4例共, 後述のように再燃悪化例で肝機能障碍が高度の時期に沈降反応陽性をし, しかも, 該反応陰性例では, 肝機能正常例が多く, 再発, 再燃による悪化時には急性例の場合と同様, 該抗体の流血液中への出現と肝機能との間には相関関係がみとめられた.

Ⅲ. 3. 血清 bilirubin 値と肝自己抗体 (沈降反応) との関係

第3表の如く, 急性肝炎例において該反応陽性例

第3表 肝自己抗体 (沈降反応) 血清 bilirubin 値との関係

	沈降反応	例数	血清総 bilirubin 量 (mg/dl)				
			0~1	1~2	2~5	5~10	10以上
急性肝炎	陽性例	14	2	1	2	5	4
	陰性例	13	9	2	1	0	1
慢性肝炎	陽性例	4	0	1	2	0	1
	陰性例	25	19	4	2	0	0

14例中血清総 bilirubin 値は 1 mg/dl 以下2例, 1~2 mg/dl 1例, 2~5 mg/dl 2例, 5~10 mg/dl 5例, 10 mg/dl 以上4例, 陰性例13例中 1 mg/dl 以下9例, 1~2 mg/dl 2例, 2~5 mg/dl 1例,

5~10 mg/dl 0, 10 mg/dl 以上1例を認め, 慢性肝炎例において該反応陽性例4例中 1 mg/dl 以下0, 1~2 mg/dl 1例, 2~5 mg/dl 2例, 5~10 mg/dl 0, 10 mg/dl 以上1例, 陰性例25例中 1 mg/dl 以下19例, 1~2 mg/dl 4例, 2~5 mg/dl 2例である. 即ち血清 bilirubin 値を 2 mg/dl 以上とすれば, 急性例においては陽性例14例中11例 (78.6%), 陰性例13例中2例 (15.4%) で, 慢性例においては陰性例25例中僅かに2例 (8.7%) に認めるのみで, 陽性例4例は再燃による悪化期の症例で, 3例 (75%) が 2.0 mg/dl 以上で, 肝自己抗体 (沈降反応) と血清 bilirubin 値 (黄疸) との間には比較的密接な相関がみとめられる.

Ⅲ. 4. 肝腫大と肝自己抗体 (沈降反応) との関係

第4表の如く, 急性肝炎例において該反応陽性例

第4表 肝自己抗体 (沈降反応) と肝腫大との関係

	沈降反応	例数	肝腫大 (横指巾)			
			0	1	2	3以上
急性肝炎	陽性例	14	5	4	4	1
	陰性例	13	9	1	3	0
慢性肝炎	陽性例	4	1	0	2	1
	陰性例	25	9	5	8	3

14例中触知しないもの5例, 1横指径4例, 2横指径4例, 3横指径以上1例で, 陰性例13例中触知しないもの9例, 1横指径1例, 2横指径3例, 3横指径以上0, 慢性肝炎例においては該反応陽性例4例中触知しないもの1例, 2横指径2例, 3横指径以上1例で, 陰性例25例中触知しないもの9例, 1横指径5例, 2横指径8例, 3横指径以上3例である. 即ち急性例に於いては, 該反応陽性例中肝を触知するもの14例中9例 (64.3%), 陰性例13例のそれは4例 (30.8%) であつた. 慢性肝炎例において該反応陽性例中, 肝を触知しなかつた1例は, 脾摘出術後のもので, それ以前には4横指径も触知していた例で, これを除くと全例2横指径以上触知し, 陰性例25例においては経過遷延せるものが多いため, 肝を触知したものの16例 (64%) であつた. 又, 急性例炎例では臨床経過と共に肝腫の縮小と肝自己抗体 (沈降反応) が末梢流血中に認められなくなることが比較的平行し, 慢性肝炎例にあつても病状が再燃, 悪化する時期には肝腫の増大と肝自己抗体 (沈降反

応)が流血中にみとめられることが略々平行している点よりみて、或程度の関聯性が推測される。

Ⅲ. 5. 白血球数並びに白血球百分率と肝自己抗体(沈降反応)との関係

第5表のように、白血球数は急性肝炎例において、

肝自己抗体陽性例14例中 1mm<sup>3</sup> 中4,000以下1例, 5,000~6,000 7例, 6,000以上, 6例, 陰性例13例中4,000以下0, 4,000~5,000 1例, 5,000~6,000 4例, 6,000~8,000 8例で、白血球百分率においては淋巴球增多(40%以上), 単球增多(8%以上)

第5表 肝自己抗体(沈降反応)と血液像との関係  
白血球数及びその分類

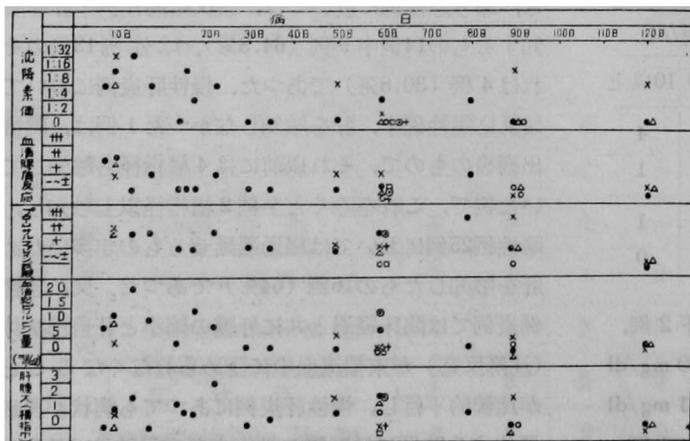
	沈降反応	例数	白血球数				淋巴球增多	単球增多	淋巴球增多及び単球增多	形質細胞
			3000~4000	4000~5000	5000~6000	6000~8000				
急性肝炎	陽性例	14	1	0	7	6	4	3	1	1
	陰性例	13	0	1	4	8	5	2	0	0
慢性肝炎	陽性例	4	1	0	1	2	2	0	0	0
	陰性例	25	0	6	6	13	11	3	0	0

は、それぞれ該抗体陽性例において4例と3例に見られ、該抗体陰性例では淋巴球增多5例と単球增多は2例で、両者共に認められたものは該抗体陽性例に1例、該抗体陰性例にはなく、類形質細胞出現は該抗体陽性例に1例に認められた。慢性肝炎例において、白血球数は該抗体陽性例4例中4,000以下1例, 5,000~6,000 1例, 6,000以上2例, 該抗体陰性例では4,000~5,000 6例, 5,000~6,000 6例, 6,000~8,000 13例で、白血球百分率では該抗体陽性例では淋巴球增多が2例にみられ、該抗体陰性例では淋巴球增多11例と単球增多3例であつた。即ち白血球数は急性肝炎例、慢性肝炎例共に該抗体陽性例と陰性例との間に特別の差異は認められず、白血球百分率においては、淋巴球增多、単球增多共に該抗体陽性例と陰性例との間に差異はなく、僅かに急性肝炎例の該抗体陽性例中に両者のみられたもの1例、類形質細胞出現1例を認めたのみであつた。

Ⅲ. 6. 病日と肝自己抗体(沈降反応)との関係

第1図のように、急性肝炎例に於いて肝自己抗体(沈降反応)陽性を示した病日は第8病日より第120病日に亘り、特に沈降反応の沈降素価との関係を観察すると、その多くは病初期に高く、第30病日までには該抗体陽性例14例中8例が肝自己抗体(沈降反応)陽性を示している。(図表は検査延数を示す)。即ち第8病日に該抗体は8倍陽性、第10病日に16倍陽性、32倍陽性、8倍陽性、第12病日に32倍陽性、第14病日に8倍陽性、第18病日に4倍陽性、第23病日に8倍陽性、第50病日に8倍陽性、第60病日に4倍陽性、2倍陽性、第80病日に4倍陽性、第90病日に16倍陽性、第120病日に8倍陽性を示した。(第6表)。慢性肝炎例においては、第11, 14, 15病日に8倍陽性、第3病年に4倍陽性を示したが、急性肝炎例のように該抗体の沈降反応の沈降素価と経過病歴との間に特に関聯性は認めない。(第7表)。

第1図 肝自己抗体(沈降反応)の消長諸検査成績との関係



上述のように、流行性肝炎では急性期の初期並びに慢性期で再燃、再発時に肝自己抗体(沈降反応抗体)陽性例と肝機能障害度、血清 bilirubin の増量、肝腫大等とは比較的相関をみとめ、その他白血球数の減少並びに淋巴球增多、単球增多、類形質細胞の出現と肝自己抗体(沈降反応抗体)との相関のみられる症例もみとめられるので、上述の肝自己抗体(沈降反応抗体)と各種機能との関係を若干の症例について検討してみた。

第6表 肝自己抗体(沈降反応)

氏名	病日	沈降素価	血清膠質反応						Bromsulphalein 試験	血清bilirubin量 (mg/dl)	肝腫	尿 urobilinogen 反応
			高田	Gros	Co. R.*	T.T.T.*	S. R.*	C.C.F.*				
1. G. T.	8	8	卅	卅	R8以上	6	4	卅		9.6(5.1)	なし	卅
2. J. A.	10	16	+	+	R8以上	4	4	卅		12.84(5.32)	1横指巾	卅
3. N. A.	10	32	+	±	R5	5	1	+	卅	2.61(2.04)	1 "	卅
4. I. T.	10	8	卅	卅	R7	8	3	卅	卅	9.45(6.27)	なし	卅
5. W. T.	12	32	±	±	R5	3	2	±	卅	21.42(17.43)	2横指巾	卅
6. T. Y.	14	8	+	+	R7	4	2	+	卅	10.59(3.38)	なし	卅
7. T. H.	16	0	-	-	R4	3	1	-	+	2.61(2.23)	1½横指巾	卅
8. H. O.	18	4	±	±	R4	5	2	+	+	12.11(7.93)	1 "	卅
9. Y. H.	23	8	+	±	R7	5	2	卅	卅	7.55(6.22)	3 "	卅
10. I. K.	30	0	--	-	R3	2	0	-	+	1.09(0.33)	なし	±
11. T. N.	35	0	-	-	R4	2	1	-	+	0.90(0.71)	½横指巾	+
12. M. S.	50	8	--	±	R5	5	2	+	+	5.84(2.51)	2 "	卅
13. H. N.	60	4	-	-	R5	2	1	+	卅	6.41(5.08)	2 "	卅
14. T. S.	60	2	+	±	R3	3	2	卅	+	0.52(0)	なし	+
15. J. S.	60	0	-	-	R4	2	1	-	+	0.71(0.52)	2横指巾	±
16. K. T.	60	0	-	-	R4	2	1	-	-	0.52(0)	1 "	±
17. H. Y.	60	0	-	-	R4	1	1	-	-	0.52(0)	なし	±
18. T. E.	60	0	--	-	R3	2	0	-	卅	14.77(8.88)	1½横指巾	卅
19. Y. T.	60	0	+	±	R5	5	3	±	+	0.33(0)	なし	+
20. K. K.	80	4	-	±	R7	12	3	+	卅	1.66(1.47)	1横指巾	卅
21. K. K.	90	0	-	-	R3	1	1	-	+	0.52(0.14)	なし	+
22. T. O.	90	16	-	-	R3	4	1	-	卅	4.75(2.98)	2横指巾	卅
23. Y. K.	90	0	-	--	R3	3	1	±	+	0.33(0)	なし	-
24. S. Y.	90	0	-	-	R3	1	0	-	-	1.09(0.14)	"	±
25. T. K.	120	0	-	±	R4	1	1	-	-	0.61(0.14)	"	-
26. M. K.	120	8	±	±	R3	4	1	±	-	0.52(0)	"	+
27. H. M.	120	0	-	-	R3	2	0	-	-	0.48(0)	"	-

\* Co. R.: Cobalt 反応. T. T. T.: Thymol 濁濁反応. C. C. F.: Cephalin Cholesterol 絮状反応  
S. R.: Scarlet Red 反応.

急性肝炎例: (第8表)

第1例: 芦○憲○ 52才 男

(典型例) 第10病日において肝自己抗体は沈降反応で32倍陽性を示し、その時期には血清膠質反応は弱陽性、色素排泄機能障害は中等度陽性、血清総 bilirubin 量 2.61 mg/dl (直接型 2.04 mg/dl)、白血球数 3,400、単球增多 (11.5%)、類形質細胞 (2.0%) 出現を認め、肝は1横指触知、脾腫は認めないが脾濁音界は増大 (4×4横指)、尿 urobilinogen 及び尿 bilirubin は共に陽性を示した。その後臨床経過と共に肝機能の改善、血清 bilirubin 量の減少、白血球数並びに百分率の正常化、尿 urobilinogen 及び尿 bilirubin の消失に従い、肝自己抗体(沈降反応)も次第にその値が低くなり遂に該抗体

は末梢流血中にみとめられなくなった。

第2例: 西○始 31才 男

[不全型(黄疸型)] 第60病日において肝自己抗体は沈降反応で4倍陽性を示し、その時期には血清膠質反応は陰性、色素排泄機能障害は中等度陽性、血清総 bilirubin 6.41 mg/dl、白血球数並びに百分率に著変なく、肝は2横指径に触知し、尿 urobilinogen 及び尿 bilirubin はそれぞれ強陽性を示し、臨床経過と共に色素排泄機能の改善、血清 bilirubin 量の減少、肝腫の縮小をみ、尿所見の改善と共に肝自己抗体も沈降反応で証明されなくなった。

慢性肝炎例: (第9表)

第1例: 松○敏○ 35才 女

(慢性巨脾型) 第11病月では肝自己抗体は沈降

第7表 肝自己抗体(沈降反応)

氏名	病月	沈降素価	血清膠質反応						Bromsulphalein試験	血清bilirubin量 (mg/dl)	肝腫	尿urobilinogen反応
			高田	Gros	Co. R.*	T.T.T.*	S. R.*	C.C.F.*				
1. T. I.	5	0	+	+	R7	6	4	±	+	0.45(0)	4横指巾	+
2. M. M.	5	0	-	-	R3	2	1	-	-	0.33(0)	なし	-
3. H. T.	5	0	+	+	R8	7	4	+	+	0.52(0.14)	2横指巾	+
4. T. K.	5	0	-	±	R3	5	3	+	+	1.47(0.33)	1½ "	+
5. K. K.	5	0	-	-	R3	1	1	-	-	0.33(0)	2 "	±
6. T. K.	6	0	-	-	R3	2	0	-	+	0.90(0.14)	1½ "	±
7. K. I.	6	0	+	+	R8以上	10	4	+	+	0.71(0.17)	2 "	+
8. K. M.	9	0	-	-	R4	2	1	±	+	0.33(0)	1 "	-
9. R. T.	10	0	+	+	R6	7	3	+	+	0.33(0)	2½ "	+
10. T. M.	11	8	+	+	R7	7	3	+	+	1.28(0.33)	4 "	±
11. K. T.	12	0	-	-	R5	5	2	+	-	0.33(0)	1 "	-
12. T. A.	12	0	-	-	R3	3	0	+	+	0.52(0.14)	なし	-
13. T. H.	12	0	-	-	R3	3	1	±	+	2.80(0.71)	1横指巾	+
14. S. T.	13	0	-	-	R3	1	0	-	+	0.71(0.33)	なし	-
15. M. H.	14	8	+	+	R8以上	9	3	+	+	12.49(9.83)	2横指巾	+
16. J. I.	15	0	+	+	R6	6	2	+	+	1.66(0.33)	½ "	+
17. T. M.	15	8	+	+	R7	6	3	+	+	2.80(0.71)	1½ "	+
18. T. K.	16	0	-	-	R5	4	1	-	+	0.61(0.14)	1½ "	-
19. S. M.	17	0	+	+	R7	7	2	+	+	0.55(0.14)	1 "	±
20. H. T.	17	0	-	-	R3	1	1	-	-	0.33(0)	なし	-
21. M. O.	19	0	-	-	R4	1	2	±	-	0.90(0.33)	"	-
22. M. Y.	20	0	-	-	R3	1	1	±	-	0.71(0.14)	"	-
23. M. O.	20	0	+	+	R8	8	3	+	+	2.61(1.09)	"	+
24. T. M.	24	0	+	±	R6	6	3	+	+	1.28(0.14)	2横指巾	+
25. Y. Y.	26	0	-	-	R4	2	1	+	-	0.90(0.14)	3 "	±
26. T. Y.	32	0	-	±	R6	7	3	+	+	1.47(0.96)	なし	+
27. M. M.	36	0	±	-	R3	4	2	±	-	0.33(0)	2横指巾	-
28. I. W.	36	4	+	+	R8以上	11	4	+	+	4.13(0.71)	なし	+
29. Y. R.	60	0	-	-	R4	3	1	±	+	0.90(0.28)	1½横指巾	±

\* Co. R.: Cobalt 反応. T. T. T.: Thymol 濁濁反応. S. R.: Scarlet Red 反応.

C. C. F.: Cephalin cholesterol 架状反応.

第8表 肝自己抗体(沈降反応)

氏名	病日	検査 沈降素価	血清膠質 反応	Bromsulphalein 試験	血清bilirubin 量 (mg/dl)	白血球				肝腫	脾腫	尿urobilinogen 反応	尿bilirubin 反応
						全数	淋巴球	単球	形質細胞				
3. 芦○憲○ 52才男	10	32	+	+	2.61(2.04)	3400	30.5	11.5	2.0	1横指巾	なし	+	+
	17	16	±	/	/	5200	38.0	3.0	0	1 "	"	+	+
	26	0	-	+	1.28(0.33)	4500	37.0	6.0	0	2 "	"	+	-
	50	0	-	-	0.42(0)	4500	46.0	3.0	2.0	1 "	"	-	-
13. 西○始 31才男	84	0	-	-	0.42(0)	4600	31.0	1.0	0	1 "	"	-	-
	60	4	-	+	6.41(5.08)	5900	31.0	7.0	0	2横指巾	なし	+	+
	84	0	-	+	0.90(0.33)	6300	41.0	5.5	0	1½ "	"	+	-
	98	0	-	±	0.71(0)	4600	39.5	5.5	0	1½ "	"	-	-

第9表 肝自己抗体 (沈降反応)

氏名	検査年月日	沈降素価	血清膠質反応	Brom-sulphalein試験	血清 bilirubin量 (mg/dl)	白血球				肝腫	類腫	尿 urobilinogen 反応	尿 bilirubin 反応
						全数	淋巴球	単球	形質細胞				
10. 松○敏才女	30. 6. 12	8	+	+	1.28 (0.33)	3200	33.0	9.0	0	4 横指巾	3½横指巾	±	-
	30. 8. 16	2	+	+	1.85 (0.52)	5400	52.5	7.0	0	4 "	30.7.11摘脾	±	-
	30. 9. 17	0	+	+	1.85 (0.52)	6200	42.0	4.0	0	なし	/	+	-
	30.10.26	0	+	/	10.40 (9.50)	6200	42.0	4.0	0	"	/	+	+
	30.11.22	4	+	+	8.88 (5.08)	7400	38.0	3.5	0	"	/	+	+
	31. 1. 4	8	+	+	10.21 (7.55)	5600	28.0	4.0	0	"	/	-	+
	31. 2. 2	4	+	+	3.94 (2.04)	5000	38.5	5.0	0	"	/	-	-
15. 藤○正才男	30.12.26	0	+	+	5.08 (3.94)	7300	35.6	2.0	0	肋骨縁	1 横指巾	+	-
	31. 1. 13	8	+	+	12.49 (9.83)	4800	32.0	3.0	0	2 横指巾	1 "	+	+
	31. 1. 19	4	+	+	10.78 (6.60)	/	/	/	/	2 "	1 "	+	+
	31. 1. 23	0	+	+	3.72 (6.22)	5200	40.0	1.5	0	1 "	1 "	+	+
	31. 1. 30	0	+	+	6.60 (5.27)	/	/	/	/	肋骨縁	肋骨縁	-	-
	31. 2. 7	0	+	+	6.22 (4.89)	8000	41.6	0.8	0	"	"	-	-
17. 望○哲才男	30. 6. 23	0	±	+	0.33 (0)	4600	29.6	3.2	0	1½横指巾	なし	-	-
	30. 8. 16	0	+	+	0.33 (0)	4600	30.5	5.5	0	1 "	"	-	-
	30.11. 8	0	+	+	14.15(10.45)	7100	27.5	3.0	0	1½ "	"	+	+
	30.12.10	0	+	+	10.33 (6.60)	6400	30.0	5.0	0.5	1½ "	"	+	+
	31. 1. 10	8	+	+	2.80 (0.71)	3800	31.5	6.5	0	1½ "	"	+	-
	31. 1. 19	4	+	+	1.28 (0.52)	/	/	/	0	½ "	"	-	-
	31. 2. 5	0	+	+	1.66 (0.41)	4100	23.0	3.0	/	肋弓縁	"	-	-
28. 越○岩才男	30. 6. 23	0	+	+	0.53 (0.14)	6000	52.0	3.0	0	なし	なし	-	-
	30. 8. 19	4	+	+	0.46 (0.12)	6700	45.5	2.0	0	1½横指巾	"	-	-
	30. 9. 6	0	+	+	1.09 (0.33)	7500	34.5	8.5	0	1 "	"	-	-
	30.10.31	0	+	+	/	6600	42.5	2.5	0	なし	"	-	-
	30.11.24	0	+	+	/	6600	28.0	2.0	0	"	"	-	-
	31. 1. 13	4	+	+	4.13 (0.71)	7800	32.0	6.0	1.0	"	"	+	-
	31. 1. 30	2	+	+	0.71 (0.14)	7600	29.0	1.5	0.5	"	"	-	-

反応で8倍陽性を示し、血清膠質反応は中等度陽性、色素排泄機能障害は強度陽性、血清総 bilirubin 量 1.28 mg/dl (直接型 0.33 mg/dl)、白血球数3,200、単球増多(9.0%)を認め、肝腫4横指径、脾腫3横指半径に触知し、尿 urobilinogen 反応は弱陽性であつたが、第12病月に脾摘出術を行ない一時症状の軽快がみられたが、肝機能、血清 bilirubin 量には改善がみられず、単球増多の消失及び肝腫の消退と共に肝自己抗体は沈降反応では認められなくなつた。しかしながら淋巴球増多が出現持続し、第15病月には血清総 bilirubin 量は 10.4 mg/dl (直接型 9.5 mg/dl) と急に上昇し、尿 urobilinogen 反応及び尿 bilirubin 反応は共に中等度陽性となり、再燃悪化を来してより再び該抗体が沈降反応で陽性となり、更に血清膠質反応の強陽性化、血清総 bilirubin

量の著明な増加、尿 urobilinogen 及び尿 bilirubin 反応が陽性となり、肝自己抗体は沈降反応で4倍陽性より8倍陽性と徐々に高値を示し、臨床症状の改善に従い再び該抗体は沈降反応で低値を示した。

第2例：藤○正○ 23才男

(慢性再発型) 第13病月、肝自己抗体には沈降反応でみとめられない時期において既に再燃の兆候をみ、それより約20日後には血清膠質反応強陽性となり、色素排泄機能も強度に障害され、血清総 bilirubin 量は急激に増量し、白血球数は4,800と軽度減少を示し、肝腫の増大及び尿 urobilinogen 反応、尿 bilirubin 反応何れも強度陽性となるとともに肝自己抗体は沈降反応で8倍陽性となつた。以後症状の軽快とともに漸次該抗体は流血中に認められなくなつた。この際、淋巴球増多は再燃悪化時にや

や遅れて認められた。

第3例：望○哲 23才 男

(慢性遷延型) 第8病月、肝自己抗体は沈降反応ではみとめられず、臨床症状も比較的軽快していたが、第13病月頃より再燃の兆候を現わし、肝機能の漸進的悪化、血清総 bilirubin 量の急激な増量、肝腫の増大及び脾腫を認め、尿 urobilinogen 反応及び尿 bilirubin 反応は中等度陽性を示し、肝生検像では続発性肝硬変に移行していた。該抗体は沈降反応で8倍陽性を示し症病の改善に従つて肝機能も代償され該抗体価も低価となり、次いで流血中に認められなくなつた。

第4例：渡○岩 34才 男

(慢性肝硬変移行型) 第36病月、肝機能障害及び肝腫等の動揺、淋巴球増多、単球増多の出現、尿 urobilinogen 反応陽性等の臨床症状の悪化変動につれ、肝自己抗体は沈降反応で4倍ないし2倍陽性を示した。

以上急性肝炎例においては勿論、慢性肝炎例の症例において肝機能障害、血清 bilirubin 量の増加、肝腫の増大、白血球数並びに百分率の変動及び尿 urobilin 体の出現と肝自己抗体(沈降反応)出現との間に比較的密接な関聯性のあることを認めた。

#### IV. 総括及び考按

現在までに行われた流行性肝炎に関する諸種の非特異的反應は、その術式の相異により、陽性率は区々で一様に論ずることは出来ない。又 Eaton, Murphy and Hanford<sup>6)</sup> (1944) は、人肝 alcohol 抽出液を抗原とする補体結合反應も行ない、伝染性肝炎68例中20例 (29.4%)、黄熱 vaccine 注射後肝炎154例中47例 (30.5%)、非定型肺炎56例中11例、対照142例中11例 (7.7%) の陽性率を示し、Olitzki and Bernkopf<sup>10)</sup> (1945) は、人肝 ether 処置 alcohol 溶液に cholesterol を添加した液を抗原とする沈降反応において、伝染性肝炎102例中94例 (90%)、他疾患330例中64例 (19.4%) に陽性を示したと報告し、今野等<sup>11)</sup> は前者の法を追試して、流行性肝炎20例中17例 (85%)、うつ滞性黄疸、肝硬変、胆石症、中毒性肝炎及び Banti 氏病等11例中2例、健康人対照24例中2例陽性を示したと報告している。著者の人肝生理食塩水抽出液を抗原とする沈降反応では、急性肝炎27例中14例 (52%)、慢性肝炎29例中4例 (14%) で、機械性黄疸、肝硬変、肝癌、胆汁性腹膜炎等15例中陽性例なく、胆嚢症22例中、再

発性胆嚢炎1例に陽性例がみとめ対照疾患群96例では、腸チフス1例にのみ陽性を認めた。著者の成績は前記諸家の成績の中間に位するが、これは反応術式或いは抗原の差異によるものと思われる。しかし本反応の陽性率が流行性肝炎において対照例よりかなり高く、且つ対照例中の陽性例も全例肝機能障害、血清 bilirubin 量の増量及び肝腫大を伴つた例で、これらを欠如する残余の対照例は全て陰性であつたことは、流行性肝炎に比較的特異的な反応であると考えられる。而して肝自己抗体(沈降反応)出現と病日、肝機能、血清 bilirubin 値、肝腫大及び血液像等との関係は、今野等<sup>11)</sup> の報告では流行性肝炎の発病初期に黄疸発症後、可成り早期に陽性を示し且つ肝炎以外の対照例に比し著しく高い陽性率を得、恢復期に入り弱くなるとし、肝機能との間には一定の関係はみられないと述べている。教室の和京<sup>13)</sup>、龜山<sup>14)</sup>は、病初期(発病後1ヶ月内)肝機能障害高度の時期に、補体価の減少、肝自己抗体を補体結合反應で証明しており、臨床症状の恢復とともに漸次該抗体を補体結合反應では認めなくなることを報告している。著者の沈降反応による肝自己抗体の検出成績では、発病初期特に第8病日から第30病日の間に該抗体のみとめられたものが多く、且つ黄疸出現後では血清 bilirubin 量の高価な程、沈降反応による肝自己抗体も高い沈降素価を示している。このことは、該沈降反応で32倍の沈降素価を示した例では血清総 bilirubin 量はそれぞれ 21.42 mg/dl~2.61 mg/dl, 16倍陽性例では 12.84 mg/dl~4.75mg/dl, 8倍陽性例では多くは 10.59 mg/dl~5.84 mg/dl, 0.52 mg/dl, 2倍陽性例では 0.52 mg/dl の値が示すように、略、血清総 bilirubin 量に平行した沈降素価を示すことよりも知られる。急性肝炎並びに肝炎の再燃、再発時には、肝自己抗体(沈降反応)と肝機能血清膠質反應(高田氏反應, Gros 氏反應, Co. R., T. T. T., S. R., C. C. F.)とは比較的相関関係がみられ、色素排泄機能でも該抗体陽性例は陰性例に比較し高度度障害多く、血清膠質反應による肝機能障害と略々平行した成績を得た。肝腫大と沈降反応により肝自己抗体のみとめられるものとは、急性肝炎例においてはかなりの関聯性があり、特に経過による肝腫縮小と該抗体の流血中よりの消失とは略々平行することが認められたが、慢性肝炎例ではこの関係は明らかでなかつた。しかしながら慢性肝炎例においても再燃、再発による病状の悪化時には、肝腫大と該抗体陽性例との関係は急性肝炎例と同様

の傾向を示した。白血球数、淋巴球增多、単球增多、類形質細胞の出現と該抗体陽性例との間には密接な相関関係は判然とはしなかつたが、急性並びに慢性肝炎症例の経過を観察すれば白血球減少、淋巴球增多、単球增多、類形質細胞等の流血中への出現と該抗体との間に、上述のようにかなりの相関がみられる症例も認められる。一方流行性肝炎の病原体が Virus といわれながらも未だその Virus が確認されていない現在、血清反応による特異的診断については種々議論のあるところである。1843年、Graves<sup>15)</sup> は、急性肝炎発症に際し黄疸発現数日前に先行して発疹、関節痛等の過敏症症状を示す症例を記載し、allergy 過程の存在に注目し、急性肝炎において黄疸発症前、既に生体内において抗原抗体反応が行われていると述べており、Eaton 等<sup>6)</sup> は凝集反応及び補体結合反応により認められた抗体は、Virus その他の病原体によつて肝実質細胞に一次的に障害を受けて肝組織から遊離した物質により肝自己抗体として産生されたもので、かかる抗体が更に肝組織細胞と反応して生体内抗原抗体反応を反覆し、急性期の感染過程に引続いて肝実質破壊を進行せしめるものではなかろうかと推論した。かかる同種及び自己抗体の産生については、Schwentker and Comploier<sup>16)</sup> の腎組織に関するもの、Schwentker and Rivers<sup>17)</sup> の脳組織に関するもの、その他水晶体<sup>18)19)</sup>、皮膚<sup>20)</sup> 等に関するものも報告されている。更に抗肝血清（所謂 Hepatotoxin）の注射によつて肝に比較的撰別的に病理解剖学的変化を来すことが Delezenne<sup>21)</sup>（1900）以来知られ、Bierry（1901～1904）、Doyon et Petitjean（1905）、Pearce（1904）、佐多（1906）、藤本（1920）、小山（1924）、大森（1928）、本多（1930）、馬杉<sup>27)</sup>（1928～1933）等の研究があり、何れも allergy 機転によるものであることをのべている。このような生体内における allergy 過程の存在の有無は、流行性肝炎の病態においても Virus 感染と共にかなり重要な問題で将来の検討がまたれるところである。教室長島<sup>12)</sup>、和泉<sup>13)</sup> が人肝生理的食塩水抽出液を抗原とする補体結合反応を示標として肝自己抗体の消長を観察したが、該抗体が一度陰性化した時期に Interenin の注射により再び該抗体が流血中に出現する事実をみとめていることから、流行性肝炎の経過中には人肝抽出抗原に対応する抗体が比較的長く存在することを示している。沈降反応による肝抽出抗原に対応する物質の証明では、教室長島<sup>23)</sup> は流行性肝炎屍肝

Alkali 性加熱抗原を用い、山本等<sup>24)</sup> は松原氏癌反応抗原に準じて肝より多糖類を抽出して抗原としている。前述教室和泉は人肝生理的食塩水抽出液を抗原として補体結合反応により流行性肝炎患者の肝自己抗体の消長を経過を追つて観察し、本症における人肝抽出抗原に対応する物質が、補体結合反応で証明されることを明らかにしているが、著者も前述のように、人肝生理的食塩水抽出液を抗原とする沈降反応によつて肝自己抗体が証明されることを明らかにした。即ち該抗体について同一抗原につき補体結合抗体と沈降反応抗体の両者が存在しうることが明瞭となり、両抗体は肝炎の病床経過により、略々同様な消長を示した。従つて人肝抽出抗原を用い沈降反応によつて観察された抗体も Virus その他の病原体による一次的肝障害によつて破壊遊離した肝組織成分も抗原として、生体内で産生された肝自己抗体であることが判明した。

## V. 結 論

著者は人肝生理的食塩水抽出液を抗原とする沈降反応を流行性肝炎患者について実施し、次の結論をえた。

- 1) 流行性肝炎例において沈降反応により人肝生理的食塩水抽出抗原に対応する抗体も証明し、他疾患よりも比較的高い陽性率がえられた。
- 2) 沈降反応による該抗体の末梢流血中出現と肝機能障害度及び色素排泄機能障害度との間には比較的密接な相関関係がみられた。
- 3) 沈降反応による該抗体の末梢流血中出現と血清 bilirubin 値との間には高度の関聯性が認められた。
- 4) 沈降反応による該抗体の末梢流血中出現と肝腫大との間には相関関係がうかがわれた。
- 5) 沈降反応による該抗体の末梢流血中出現と白血球数との間には特に密接な相関関係はみられないが、臨床経過を追つた観察例では該抗体出現時には白血球数は減少傾向を示し、白血球百分率でも該抗体出現時或いはやや遅れて淋巴球增多、単球增多、類形質細胞出現等が認められた。
- 6) 沈降反応による該抗体の末梢流血中の出現は、発病初期に比較的好く認められ、病状の軽快と共に流血中には認められなくなるが、慢性例にあつては病状の再燃、再発ないし悪化時に略々一致して該抗体が証明された。
- 7) 流行性肝炎で人肝抽出抗原に対応する物質を

補体結合反応以外の沈降反応でも証明し、同一抗原に対応して両抗体が存在することが明らかとなり、両抗体は臨床経過により略々同様の消長を示し、肝炎 Virus による一次的肝障害によつて生じた物質（肝の変性、壊死、破壊産物等）を抗原として生体内で産生された肝自己抗体であることが明瞭となつ

た。

稿を終えるに当り御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師小坂教授並びに長島助教授に深甚なる謝意を捧げます。

### 文 献

- 1) Voegt, H.: Münch. Med. Wschr., 89, 76 (1942).
- 2) Henle, G., M. Drake, W. Henle and J. Stokes, Jr.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 73, 603 (1950).
- 3) 北岡正見: 医学の進歩, 第1輯, 639 (昭17).
- 4) 原享 日本伝染病会誌, 27, 246 (昭28). 日本内科学会誌, 42, 336 (昭28). Virus, 3巻, 187 (1953).
- 5) 村上栄: Virus, 5巻, 57 (1955).
- 6) Eaton, M. D. Jr., Murphy, W. D. and Hanford, V. L.: J. Exper. Med., 79, 539 (1944).
- 7) Havens, W. P., Gambescia, J. M. and Knowlton, M.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 67, 437 (1948).
- 8) 林康之: 日本内科学会誌, 43巻, 3号, 115 (昭29).
- 9) 石井深: 日本内科学会誌, 43巻, 3号, 170 (昭29).
- 10) Olitzki, L. and Bernkopf, H.: J. Infect. Dis., 77, 60 (1945).
- 11) 今野亀之介: 日本伝染病会誌, 26, 114, (昭27). 今野亀之介, 高山久郎, 滝上正: 日本伝染病会誌, 28, 178 (1955).
- 12) 長島: 日本臨床, 15, 45 (昭32).
- 13) 和泉正昭: 第42回日本消化機病学会総会発表, 第5回アレルギー学会総会発表.
- 14) 亀山一郎: 第42回日本消化機病学会総会発表.
- 15) Graves, R. J.: A System of clinical medicine, Dublin, Fannan and Co., 1843, 564.
- 16) Schwentker, F. F. and Comptoir, F. C.: J. Exper. Med., 70, 223 (1939).
- 17) Schwentker, F. F. and Rivers, T. M.: J. Exper. Med., 60, 559 (1934).
- 18) Burky, E. L.: J. Allergy, 5, 466 (1934).
- 19) Swift, H. F. and Schultz, M. P.: J. Exper. Med., 63, 703 (1936).
- 20) Hecht, R., Sulzberger, M. B. and Weil, H.: J. Exper. Med., 78, 59 (1943).
- 21) Delezenne: Compt. rend. de l'Acad. des Sciences., 141 (1900).
- 22) 馬杉復三: 腎炎其の他の研究, (昭23).
- 23) 長島秀夫: 第23回日本伝染病学会総会に追加発表.
- 24) 山本祐夫 最新医学, 11巻, 4号, 982 (昭31).

## Serological Studies on Hepatitis

### Part I Studies on the Auto-Liver Antibody in Acute Hepatitis by the Precipitation Test

By

Toshio Itano

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

The author made the precipitation test using the extracted solution of human liver with physiological salt solution as the antigen. And the results were as follows.

1. In cases of acute hepatitis, the antibody to the extracted antigen from human liver with physiological salt solution was identified by the precipitation test and it showed rather high positive rate than that of other diseases.

2. The close correlation among the appearance of it's antibody in precipitation test, the damaged grade of liver function and the damaged grade of pigment excreting function was observed.

3. The close correlation between the appearance of it's antibody in peripheral blood stream by precipitation test and the value of serum bilirubin was observed.

4. The correlation between the appearance of it's antibody in peripheral blood stream by the precipitation test and hepatomegalia was observed.

5. The close correlation between the appearance of it's antibody in peripheral blood stream by the precipitation test and the number of leucocyte was not observed, but the decreasing tendency of leukocyte count was observed on the appearance of it's antibody in peripheral blood stream, and lymphocytosis, monocytosis and the appearance of plasmoid cells were also observed on the percentage of leukocyte, in the cases with the the observation of clinical course.

6. The appearance of it's antibody in peripheral blood stream by the precipitation test was considerably well observed on the begin of disease and it disappeared from the blood stream with the convalescence of disease, but it was identified at the time of relapse and recurrence in chronic cases.

7. In epidemic hepatitis, the substance corresponding to the extracted antigen from the human liver was identified by the precipitation test, other than the complement fixation test, and the presence of both antibodies corresponding to the same antigen was clarified. And the both antibodies showed almost same vicissitude with the clinical course and it was clarified that they were the auto-liver antibody produced in the living body as the antigen, the substance produced from the primary liver damage by virus of hepatitis (i. e. the products by the degeneration, necrosis and distruction in liver).

---