オーストラリア抗原と輸血後肝障害に 関する研究 (第2報)

館 田 朗

(国立仙台病院外科)

(指導: 国立仙台病院外科部長 菊地 金男・東北大学細菌学教授 石田名香雄)

(受付: 昭和49年7月11日)

HEPATITIS INCIDENCE AMONG PATIENTS RECEIVING AUSTRALIA ANTIGEN NEGATIVE BLOOD

(Second Report)

by

Akira TATEDA

(Department of Surgery, Sendai National Hospital)

Directors: Kaneo Kikuchi

(Chief of Dept. of Surg., Sendai National Hospital)

and Nakao Ishida

(Prof. of Bacteriology, Tohoku University School of Medicine)

A total of 362 patients transfused one to 48 units of Australia (Au) antigen negative blood in an average of 8.9 units (1 unit = 200 ml) in the Department of Surgery, Sendai National Hospital from December '70 to October '72 were submitted in the present study.

Blood for transfusion was screened by SGOT level and immunoelectrosyneresis (IES) method for Au antigen. Au antigen or antibody by IES and passive hemagglutination test (PHA), together with routine liver function, were followed up in recipients for consecutive 3 months after transfusion at intervals of one or two weeks. The recipients with elevation over 50 Karmen units of SGPT for more than two weeks were suspected of post-transfusion hepatitis, among which the cases with 200 Karmen units were defined as authentic hepatitis and the cases with impaired laboratory findings for more than 6 months from onset were as protracted hepatitis, res-

pectively.

The results were as follows.

1) During the present survey, posttransfusion hepatitis was developed in 36 (9.9%) of 362 recipients. Twenty two (61.1%) of this 36 cases was suspicious of hepatitis and the remaining 14 (38.9%) including 5 jaundiced, was judged authentic hepatitis. Seven (19.4%) among them were protracted.

2) Since the screening test by IES for Au antigen carrier was introduced, incidence of posttransfusion hepatitis was decreased to 10% from the past annual incidence of 20% in author's clinic.

3) No case with Au antigenemia was found among the Au negative recipients after the Au antigen carrier screening. Antibody response to Au antigen, however, was positive in 75 (20.7%) out of 362 by IES method and in 123 (45.9%) out of 268 by PHA method.

4) Au antibody responder was divided

into 2 groups in the aspects of the time of antibody appearance and elevation of titer. In the first group, antibody was appeared between one week and two months after transfusion and its titer was rapidly elevated. The second group was that antibody undetectable during admission was found 4 to 12 months after transfusion and persisted at a low titer.

5) Out of 36 with posttransfusion hepatitis, 21 cases were revealed to have antibody response to Au antigen. Comparing the cases of pos-

itive Au antibody with the cases of negative Au antigen or antibody, no difference was observed from the points of protraction and becoming severe. So far as in the cases with positive Au antibody concerned, such matters as protraction and becoming severe were seemed to be influenced by the time of appearance and pattern in PHA titer.

6) In the cases with no blood transfusion, Au antibody detection rate of 20% on admission was increased up to 30% at their discharge.

緒言

オーストラリア抗原 (Au 抗原) は B型肝炎の病原ウイルスそのものではない, という考え方が現在支配的であるが^{1,2)}, 肝炎ウイルスの本態あるいは肝炎の発症機序を究明する上に極めて重要な指標と考えられ, 慢性肝炎, 肝硬変症, 肝癌, asymptomatic carrier などにおけるAu抗原の検出意義が各分野で追求されている. 一方輸血後肝炎の発生を防止するためB型肝炎ウイルス陽性血液を供血者血液から除去する目的で Au 抗原によるスクリーニングが実施され, その成果が期待されている.

著者は Au 抗原のスクリーニングを実施していない時代の Au 抗原と輸血後肝障害との関係について既に報告^{3,4)}したが, 本研究ではスクリーニング後, すなわち, 全て Au 抗原陰性血の輸血に切りかえてから後2年間にわたる輸血後肝障害の発生状況と, Au 抗原スクリーニングの有効性を検討し, 特に Au 抗体の出現態度と肝炎の病像の相関性を考察したのでここに報告する.

検索症例

検索症例は, 昭和45年12月から昭和47年10月までの約2年間にわたり, 国立仙台病院外科に入院し, 手術した患者で Au 抗原陰性血の輸血を受け, 少なくとも3カ月以上追跡できた 362症例である. 一方対照群として昭和47年3月以後に入院して, 無輸血手術を受けた 106例の入院患者を追跡した.

検索症例の原疾患別の分布は, 胃癌, 胃・十二指腸潰瘍, 結腸直腸癌などの消化器系の疾患が多く, 悪性の

表1 原疾患

胃悪性疾患	148
胃良性疾患	33
結腸直腸癌	37
肝胆道系良性疾患	24
肝胆道系悪性疾患	19
食道癌	12
腸閉塞症	9
その他: 悪性疾患	46
良性疾患	34
計	362
悪性疾患	262 (72.4%)
良性疾患	100 (27.6%)

表2 年齢分布と性別

	男	女	計
0~19	3	4	7
20~29	8	11	19
30~39	20	13	33
40~49	33	37	70
50~59	32	40	72
60~69	55	48	103
70~79	25	26	51
80~	5	2	7
計	181	181	362

疾患が70%以上を占めている(表1). 更に全例の80%が40才以上であり, 壮年および老年層における輸血後のAu抗原, 抗体の動態と肝炎の発生状況が本検索の主体を成している(表2).

患者1人あたりの輸血量は1単位から最高48単位までの広い範囲に分布し, 3単位にピークをつくり, 3~4

単位と10単位を中心にモードを形成，平均 8.9単位である（図1）。

検索方法

受血者に対しては，輸血前および輸血後の Au 抗原および抗体の検出と肝機能検査は原則として毎週実施し，退院後は外来にて2週ごとに追跡した。また対照群においても前記と同様の追跡を行なった。

輸血後肝炎の判定基準は，血清肝炎吉利研究班の判定基準を参考とし，肝機能障害が6カ月以上持続した症例を慢性化と判定した。

Au 抗原は免疫電気向流法（Immunoelectrosyneresis: IES）を用い，抗体は，IES法と受身赤血球凝集反応（Passive hemagglutination: PHA）で検出した。検出の手技は第1報⁹⁾と同様である。

図1 輸血量の分布

検索成績

IES法で Au 抗原スクリーニング実施後は，受血者に Au 抗原血症が認められた症例は現在まで1例もないが，IES法で抗体を検出したものは受血者群中の75例（20.7％）であった。これをPHA法で調べると123例（45.9％）が Au 抗体陽性であった。なお，この中で輸血後肝炎ないし肝炎疑いと判定されたものは36例（9.9％）であった。

1) IES法による Au 抗体検出ヒン度（表3）

輸血前 Au 抗体陽性者は3例（1.1％）にすぎなかったが，輸血後新たに72例（20.1％）の抗体産生者が認められた。言い換えればIES法で Au 抗原をスクリーニングし，陰性と判定された

血液を輸注すると，約20％の受血者がIES法で検出される程度の Au 抗体を産生する結果を得た。Au 抗原陽性血を輸注した場合は18例中5例（27.8％）に抗体が陽転しているの⁸⁾，陰性血を輸血しても陽性血を輸血した場合に匹敵する Au 抗体が検出されることが認められた。さらに対照群においても入院時1例であった抗体陽性者が退院時には7例（6.7％）となり，言い換え

表3 IES法による Au 抗体検出状況

輸注血液	術前 Au 抗体	術後 Au 抗体
Au 抗原陰性血	(-) : 359	72 (20.1)
	(+) : 3	3 (100)
Au 抗原陽性血	(-) : 18	5 (27.8)
対照群	(-) : 105	7 (6.7)
	(+) : 1	0

() 内は％

表4 PHA法による Au 抗体検出状況

輸注血液	術前 Au 抗体	術後 Au 抗体
Au 抗原陰性血	(-) 234	89 (38.0)
	(+) 34 (12.7)	↗ : 19 (55.9) → : 15 (44.1)
	計 268	123 (45.9)
Au 抗原陽性血	(-) 18	7 (38.9)
対照群	(-) 70	11 (15.7)
	(+) 18 (20.5)	↗ : 6 (33.3) → : 12 (66.6)
	計 88	29 (33.0)

() 内は％

ば入院時1％程度であった Au 抗体保有率は外科病棟に入院し，手術を受けただけで抗体保有率は7％程度にまで上昇したことを示すものである。

2) PHA法による Au 抗体検出ヒン度(表4)
前記と同様の血清材料について，IES法より敏感なPHA法を用いて Au 抗体の追跡を行なうと268例中34例(12.7％)は入院時より抗体が検出された。一方，対照群は88例追跡し得たが，その

うち18例(20.5%)が入院時抗体陽性者であった。これらの Au 抗体保有率は宮城県における同年令層における保有率(16~20%)と有意差を示さない。

これらの患者が輸血を受けると、新たに89例の抗体陰性者が Au 抗体陽性者となり、さらに抗体保有者であった34例中19例(55.9%)は PHA 抗体価の有意の上昇が認められた。すなわち 268例中 108例(40.3%)に Au 抗体の出現あるいは抗体価の上昇があり、全体として、12.7%の Au 抗体保有集団が輸血により45.9%の高い抗体保有集団となったが、既報の如く Au 抗原陽性血受血者群では PHA 法で18例中7例(38.9%)に Au 抗体陽性者を認めているので、Au 抗原陰性血を輸血

表5 年令・性別と Au 抗体出現状況

	男	女	計
0~19	0 (3)	2 (4)	2 [28.6]
20~29	3 (8)	4 (11)	7 [36.8]
30~39	3 (20)	6 (13)	9 [27.3]
40~49	13 (33)	9 (37)	22 [31.4]
50~59	13 (32)	12 (40)	25 [34.7]
60~69	25 (55)	16 (48)	41 [39.8]
70~79	11 (25)	8 (26)	19 [37.3]
80~	1 (5)	1 (2)	2 [28.6]
計	69 (181) [38.1]	58 (181) [32.0]	127 (362) [35.1]

() 内は受血者数, [] 内は%

しても PHA 抗体リスponsで見える限り差異はなかった。対照群では入院時 Au 抗体陰性者70例中11例(15.1%)に抗体が出現し、入院時 Au 抗体保有者18例中6例(33.3%)に抗体価の上昇があり、全体として17例(19.3%)に抗体価の変動が認められた。結局入院時に88例中18例(20%)の Au 抗体保有集団であったものが輸血を受けなくとも手術・入院を経過した後に、33%の Au 抗体保有集団に変ったことになる。

年令・性別による Au 抗体出現ヒン度をみると、多少男が高率を示すようであるが有意差はなく、また、年令層別による差異もみとめられない(表5)。

輸血量による Au 抗体出現および抗体価上昇のヒン度は5単位以下で30.3%, 6単位から10単位までで32.0%, 11単位から15単位まででは35.0%で殆んど同じヒン度である。しかし、16単位以上では60.5%と高率を示し、輸血量が多いほど Au 抗体の出現ヒン度は上昇するようであるが顕著な差はない(表6)。

3) 受血者における Au 抗体出現状況

Au 抗体の出現時期、あるいは抗体価の上昇の時期は輸血後1週前後から1年間にわたり分布している。すなわち、輸血直後より比較的順調に追跡できた症例の85例につき Au 抗体の出現時期を調べると、輸血後2週以内のものが85例中37

表6 輸血量と Au 抗体出現例

1 ^u	1 (6)	11 ^u	5 (12)
2	7 (29)	12	5 (21)
3	14 (46)	13	5 (11)
4	7 (35)	14	3 (10)
5	17 (36)	15	3 (5)
6	8 (23)	16	5 (7)
7	6 (15)	17	3 (5)
8	9 (21)	18	3 (3)
9	5 (20)	19	3 (5)
10	5 (24)	20~29	7 (13)
		30~	5 (10)
		不明例	1 (5)

() 内は受血者数

例(44%), 2週~1カ月は10例(12%), 1~2カ月は13例で、85例中60例(71%)が、輸血後2か月以内に Au 抗体を産生しているが2~4カ月の間には僅か1例の抗体産生者を認めたにすぎない。残り約30%の Au 抗体産生者は輸血後4か月から1年の間で初めて検出されたもので、その殆んどが PHA 抗体価の低い所に集積している。以上の Au 抗体の検索成績から抗体産生者は、早期抗体産生群と晚期抗体産生群に二大別される。なお再入院例の2例は晚期抗体産生群に入れたが、いずれも高い抗体価を示し、再入院後2週位で出現したものである。一方既報の Au 抗原陽性血受血者群の Au 抗体の出現時期と PHA 抗体価の分布は

図2 Au抗体出現時期とPHA抗体価

図3 輸血前PHA抗体価と出現時抗体価

症例数は少ないものの Au 抗原陰性血受血者群のそれらの分布と同じ傾向が見られる(図2)。

これらの Au 抗体の出現状況を輸血前の PHA 抗体価との関係から解析すると、輸血前 PHA 法で抗体が陰性の場合、輸血後の Au 抗体産生型は早期抗体産生群と晚期抗体産生群と両者が存在するが、輸血前 PHA 抗体価 2^3 以上の陽性例は、全例が早期抗体産生群の範テウに入る(図3)。しかし早期抗体産生群の PHA 抗体価の分布は輸血時の Au 抗体の有無に関係なくほぼ同じである。このような解析結果から早期抗体産生群は booster 効果に基づくものであり、晚期抗体産生群は、初

図4 Au抗体の出現時期と持続期間

感染群という印象を強くする。

つぎにこれら抗体陽性者について、Au 抗体の持続期間を見ると1週間後で消失するものから1年以上にわたって検出されるものもある。しかし一般的にいて図4から明らかなように早期抗体産生群ほど長期間持続して抗体が証明される傾向があり、晚期抗体産生群では抗体証明期間は1週間から3カ月間に止まっている。図4で Au 抗体の出現時期別に持続期間の平均値をとると、輸血後2週までの症例では5.2カ月間、1カ月までの症例は3.6カ月間、1.5カ月までの症例は3.7カ

月間, 2カ月までの症例は, 2.7カ月間, 4カ月の症例は 1.3カ月間, 5カ月の症例は 1.6カ月間, 6カ月の症例は, 1.2カ月間抗体証明期間が持続した。つまり早期抗体産生群において出現時期と持続期間とは負の相関が見られるが, 晩期抗体産生群ではこのような傾向は見られない(図4)。

Au 抗体産生群の出現時の PHA 抗体価と持続期間中における PHA 抗体価の最高値とを比較すると, その90%の症例では両者の PHA 抗体価に差が認められない。つまり大多数の症例は出現時より最高の抗体価をもって出現している(図5)。

図5 Au 抗体の出現時 PHA 抗体価と PHA 抗体価最高値

以上のように, オトナにおける Au 抗体産生は早期抗体産生群と晩期抗体産生群とに分けられ, 殆どの症例は出現時に最高の PHA 抗体価をもって出現している。また前者は全体の70%を占め, 輸血後2カ月以内に出現し, 早い時期に出現した者ほど長期間抗体の産生をしつづける。後者は残り30%を占め, 輸血後4カ月以上を経過してから出現, 抗体持続期間も短期間で, かつ PHA 抗体価の低値のものが殆んどで, しかも全例とも輸血前の Au 抗体は陰性であった。これらの Au 抗体

出現態度から類別を試みるに(図6), I: 輸血後早期に抗体出現があり, そのままの PHA 抗体価を長期間持続する群(35例)。II: これも早期抗体産生群で出現初期は I 群と同じであるが, 直ちに PHA 抗体価の下降が表われ, 低い抗体価の状態が3週程度持続し, 消失する。本群は2例のみであるが, 抗体上昇の時期や抗体価など初期においては I 群に極めて類似している。III群はいわゆる晩期抗体産生群である(21例)。最後のIV群は他の3群と比較して定型的なものでない。つまりIVa群は早期抗体産生群に入るものではあるが, 持続

図6 Au 抗体出現パターン

期間中の抗体価の変動が激しく, 一定のパターンを示さず, 波動型を示すが I 群の範チユウに入るか否か不明瞭な群である(17例)。この原因として後述の如く入院中に反復して HB ウイルスに感染したのか, 個体の免疫学的機構によるものか, または検出手技に原因するのか今後の検討が必要である。IVb群は輸血後1週前後で, 低い抗体価で出現, 次の週には抗体が検出されなくなるもので, 真実の抗体産生といえるか疑問であり, あるいは輸注血液中の Au 抗体を見ている疑いがある(4例)。

以上のように Au 抗体産生者を抗体の出現形式により4種類に分類してみたが、その出現機転における差異については、今後さらに追究しなければならない問題である。

4) 対照群における Au 抗体出現状況

対照群、すなわち、無輸血群では手術後に Au 抗体の出現、または PHA 抗体価の上昇を来したものは約20%発見され、全体として30%の抗体保有率となる。これらの入院期間と Au 抗体出現率

表7 対照群の入院期間による Au 抗体の検出状況 (PHA法)

入院期間	例数	Au抗体検出例	%
～2カ月	53	7*	13.2
2～3	16	3	18.8
3～4	11	4	36.4
4～5	4	1	25.0
5カ月以上	2	2	100.0
計	88	17	19.3

* Au 抗体価上昇例も含む

図7 Au 抗体出現時期と PHA 抗体価 (対照群)

を比較すると、入院期間が長期にわたるほど漸次出現率が上昇する傾向が見られる(表7)。これら17例の Au 抗体出現時期と PHA 抗体価を比較するに11例(64.7%)が1カ月以内に、4例(23.5%)が1カ月から2カ月までに出現し、その後3カ月と4カ月後に各1例ずつ発見されている(図7)。また、出現時の PHA 抗体価は入院後早期に出現した症例に高値を呈した症例が多い。さらに、Au 抗体出現例と入院時 PHA 抗体価別に分ける

と、Au 抗体陽性例 (PHA 抗体価 $\geq 2^3$) では全例が2カ月以内に出現しているが、3・4カ月後の抗体出現例はすべてが Au 抗体陰性例である(図8)。以上のように対照群における Au 抗体の出現態度は輸血例における抗体産生状況と類似している。しかし抗体価の上昇率は輸血症例ほど強くないようである。入院期間、および手術時期と抗体出現時期との関連性を検討するに手術後早期に抗体が出現した症例と、手術後2カ月以上経過してから、あるいは入院後抗体出現までに長期間

図8 入院時 PHA 抗体価と出現時抗体価 (対照群)

要した症例とが見られる。前者は、観血的操作が重大な意味をもつと考えられるが、後者は観血的操作時の影響に加え、その後の入院中に HB ウイルスの感染を受けた可能性も考えられる(図9)。つまり、早期の抗体出現者では観血的操作が Au 抗体産生の主体をなしていると考えられるが入院期間が長期間になればなるほど、その他の因子が加味されてくるのではないかと推測される。

5) 輸血後肝炎の発生状況と Au 抗体出現について

図9 対照例の入院期間と Au 抗体出現時期

図10 当科における輸血後肝炎の年度別発生傾向

表8 Au 抗体検出と輸血後肝炎

	Au 抗体	輸血後肝炎	%
受血者群	(+) 127	21	16.5
	(-) 235	15	6.4
	計 362	36	9.9
対照群	(+) 31	1	3.2
	(-) 75	1	1.3
	計 106	2	1.9

吉利班血清肝炎判定基準による

吉利研究班の基準による輸血後肝炎ないし肝炎疑いの発生状況は、当科における逐年の画一した調査方法での成績によれば献血制度の開始された昭和43年にピークをもち、以後2年間は20%前後の発生率を示した(図10)。これは日本輸血学会などによる全国的な輸血後肝炎の発生傾向とほぼ同じである。しかしAu 抗原による供血者のスクリーニングが行なわれた2年間は、ともに10%前後の発生率を示すに過ぎないが、昭和47年は前年より多少増加傾向が見られる。S G P T値が200単位以上のいわゆる血清肝炎も、同じ傾向を示めている。

本検索における輸血後肝炎、ないし肝炎疑いの発症は36例(9.9%)であり、うち21例(58.3%)がAu 抗体の産生を伴うものである。Au 抗体

表9 輸血後肝炎の病型

	Au 抗体	輸血後肝炎例	肝炎疑い	肝炎	肝炎・発黄
受血者群	+	21 (4)	13 (2)	6 (2)	2
	-	15 (3)	9 (2)	3 (1)	3
	計	36 (7)	22 (4)	9 (3)	5
対照群	+	1	1	0	0
	-	1	1	0	0
	計	2	2	0	0

() 内は肝機能障害6ヵ月以上持続例数

陽性群における肝炎の発生率は16.5%で、Au 陰性群における発生率(6.4%)よりやや高率であった。一方、対照群においても、2例(1.9%)が吉利研究班判定基準にしたがい肝炎と判定された(表8)。

36例について吉利研究班判定基準による病状の分布を見ると肝炎疑いは22例(61.1%)、肝炎は14例(38.9%)で、うち5例が発黄を伴っている。また肝機能障害が6ヵ月以上持続したものは7例(19.4%)である。Au 抗体陽性肝炎とAu 陰性肝炎の病状の分布状態を見ると、肝炎疑いと肝炎との比率、更に発黄例の分布は抗体陽性群13:6:2、陰性群9:3:3で、両者の間に差は認められない。また遷延例の出現はAu 抗体の

表10 輸血後肝炎と Au 抗体出現状況

Au 抗体パターン	症例	年齢・性	輸血量	潜伏期	肝障害期間	Au 抗体出現より肝障害まで	Au 抗体消失より肝機能正常化まで	S G P T 最高値	I I 最高値	T T T 最高値	臨床診断
I	H. M	29 男	8	53	33	40	— 7 ↑	130	6	2.7	肝炎疑い
	Y. A	43 女	13	123	33	103	— 7 ↑	140	6	5.5	肝炎疑い
	T. H	49 男	22	59	150	7	?	96	6	6.8	肝炎疑い
II	U. K	36 女	3	110	100	100	140	1250	34	17.4	肝炎・発黄
	T. N	61 男	16	91	180 ↑	85	210 ↑	175	8	10.9	肝炎疑い・慢性
III	S. D	60 女	5	21	92	— 365	— 240	420	38	8.3	肝炎・発黄
	H. N	55 男	12	22	23	— 180	— 180	210	5	2.3	肝炎
	Y. S	55 男	8	24	300 ↑	— 100	50 ↑	150	6	5.3	肝炎疑い・慢性
	A. A	65 女	3	166	38	— 20	0	65	6	4.6	肝炎疑い

図11 輸血後肝炎と Au 抗体パターン

産生を伴うものと、そうでないものとも差はなく、更に肝炎疑いと肝炎との間でも差異が認められない。一方、対照群では2例とも肝炎疑いの範チユウに入るものであった(表9)。

つぎに Au 抗体陽性例について、肝炎の発症と抗体出現状況との関連性を検索してみた。21例中2例は両者の関係は十分把握できなかったのて残り19例の Au 抗体パターンと S G P T 値の動態

とを比較すると、Au 抗体出現パターン I に属するものは3例、II は2例中2例、III は4例である(図11)。その他の例は前3群ほど明瞭に対比されないが、IVa群は8例、IVb群は2例であった。前3群について肝炎の病態との関連性を比較してみると、I 群は Au 抗体出現後、ある期間を経過して S G P T 値の上昇が認められるものの、全例が肝炎疑いの範チユウに入る軽度障害例である。なお S G P T 値正常化後も Au 抗体の検出が見られたものである。II 群の2症例は共に Au 抗体価のピーク時より1週後に軽度の S G P T 値上昇があり、更に抗体消失後約7週後に再び S G P T 値の上昇がみられた。かつ、1例は本検索症例中最も重症例であり、他の1例は慢性化し、また2例とも T T T 値は異常を呈した。III 群は肝機能障害軽快後に Au 抗体の出現が見られたもので、S G P T 値の正常化と抗体出現との時間的關係で2つに分けられる。S.D.、H.N. の2例は S G P T 値正常化後1年あるいは半年後に Au 抗体の出現があり、比較的重症例である。更に2例とも S G P T 値上昇期に Radioimmunoassay 法により Au 抗原が検出されている。他の2例は S G P T 値正常化と Au 抗体出現とが、overlap しているもので、比較的軽度障害例である(表10)。

このように、Au 抗体陽性肝炎においては Au 抗体出現状況と肝機能障害の推移との間に密接な関係が認められるものの、輸血後肝炎の大半を占

める Au 陰性肝炎については肝機能検査以外その病態を知る術がない。もし Au 陰性肝炎が A 型肝炎と密接な関係があるならば A 型肝炎の季節的流行が輸血後肝炎に反映される可能性が考えられる。よって、輸血される時期によってその発生ヒン度が影響されているか否かを調査した(図12)。すなわち、昭和46年4月から6月、11月から47年1月、および47年6月以後に集中的に輸血後肝炎が発生していた。これらを Au 抗体の陽性、陰性に分類してみると、46年4月から6月のピークは Au 陰性肝炎がやや多数を占めているが、一方47年の6月以後は Au 抗体陽性肝炎が主役を演じ、かつ対照群の2例は集中的な肝炎発生時期に

図12 輸血日による輸血後肝炎の発生分布

相前後して入院・発症している。

考案

1) Au 抗原スクリーニングの効果

いわゆる血清肝炎と Au 抗原との関連性が、明かにされて以来、Au 抗原による供血者のスクリーニングの有効性が検討されていたが^{5,6)}、わが国においても漸く昭和46年頃から Au 抗原スクリーニングが行なわれるようになった。また Au 抗原スクリーニングの効果について、村上⁷⁾は30~50%、小島⁸⁾は約1/4程度の、輸血後肝炎の減少を推定している。Au 抗原スクリーニングが肝炎の発生をせいぜい50%程度減少させるに止まる理由として輸血後肝炎の中に A 型肝炎ウイルスによる肝炎

が含まれることや、現在の検出法の感度と特異性などから A 型肝炎ウイルスはもちろんのこと B 型肝炎ウイルスも完全に除去できないことなどがあげられる。また生体における Au 抗原と肝炎発病との関係については Sutnick⁹⁾、石田¹⁰⁾、Dudley¹¹⁾らなどにより論議されているように供血者血液に肝炎発生全ての原因があるとはいいい難く、受血者の免疫学的生体反応も大きな因子となっていることは否定できない。従って、Au 抗原スクリーニングの意義、あるいは有効性を判定する基準を明確に定めることは困難である。また追跡状況によっても異なった様相を呈する可能性も強く、更に肝炎の判定基準にしても一定していないことは一層この問題を困難なものにしている。一方 Au 抗原についても、検出方法の違いにより検出感度および特異性などの問題があり、また Au 抗体出現、その他、種々の因子についても検討されなければならないが一応輸血後肝炎の発生ヒン度と Au 抗原・抗体の検出状況についての著者の成績から判断すると輸血後肝炎は約半数に減少し、Au 抗原血症の出現は防止された。

当科における逐年の画一された追跡方法によると、血清トランスアミラーゼ値を指標 (SGOT 値40単位以下) にスクリーニングされていた時代は預血制度にしる、献血制度にしる、輸血後肝炎の発生ヒン度は、20%前後の高率を示していたが¹²⁻¹⁴⁾、Au 抗原のスクリーニングが行なわれてからは2年間共10%前後の成績を示している。この減少傾向をスクリーニングの効果に帰するべきか、HBウイルスの流行がなかったことに原因を求めるべきかは、今後の検索にまたなければならない。

つぎに輸血後の Au 抗原血症の出現について、著者の経験した Au 抗原陽性血液受血者では一時的ではあるが受血者の約45%に Au 抗原が認められた⁹⁾。現在オトナにおいて Au 抗原陽性血輸注後の Au 抗原血症は将来どのような態度をとるかは十分解明されていないが、コドモの場合は35%もが4カ月から13年にもわたり Au 抗原が持続的に検出されたり¹⁵⁾、Dudley ら¹¹⁾によれば宿主側

の細胞性免疫反応の程度によりcarrierになる可能性もあるといわれ、更に肝炎の慢性化への移行も考えられ¹⁶⁾、肝硬変症^{17,18)}、HepatomとAu抗原との関連性も指摘されているので¹⁹⁾、予後は重大であると考えられる。また院内感染や医療従事者の健康管理面からも受血者におけるAu抗原血症の駆逐は、重大な問題である。当科におけるAu抗原スクリーニング後現在までIES法によっては輸血後新たにAu抗原血症を呈したものは1例もないが、晩期抗体産生群で肝炎の症状を呈した2症例はRIA法によりAu抗原が検出されている。これはIES法と、RIA法に用いた抗体の特異性の違いによるものか、単に検出感度だけの問題なのか不明である。以上のような背景から、IES法によっては検出しえない程度のAu抗原陽性血液の輸注が行なわれている可能性は容易に考えられる。

B型肝炎ウイルス感染症における、血中抗体の意義づけはAu抗原の場合よりはるかに不明確である。Shulmanら²⁰⁾はAu抗原陽性肝炎の20%にPHA法によりAu抗体を検出し、Landerら²¹⁾はRadioimmunoprecipitation testにより大量受血者の83%にAu抗体を証明し、また、一過性にAu抗原が陽性を示した3例は全例に抗体が検出されAu抗原が持続的に証明された3例中1例に約18カ月間にわたり、持続するAu抗体を検出し、さらにMS-1肝炎では1例も検出されない事実からMS-1とMS-2肝炎ウイルスの血清学的鑑別はAu抗体により表示されるとしている²²⁾。また、血清肝炎発生が極めて希れとされている加熱人血漿タンパク液においても、Au抗体の出現があり、その動態は輸血によるものと類似しているとの報告²³⁾もみられる。Au抗原陰性血を輸血してもAu抗体が受血者血中に出現することは事実であるが^{24,25)}、輸血後のAu抗体産生はその特異性²⁶⁾、および免疫状態の個体差、あるいは検査法の違いによっても異なり、また、輸血直後より出現する抗体の殆んどがIgGであることや、その出現態度などから、輸注血液中の微量なAu抗原の刺激に基づく追加免疫効果が液性抗体に現われたも

の^{27,28)}とも考えられ、輸血後のAu抗体の出現は極めて複雑な様相を呈している。

このような観点からもAu抗原陰性血液輸血後のAu抗体についての成績は評価されなければならない。つまりAu抗体の出現状況がAu抗原陽性血受血者とAuスクリーニング後の受血者とは、IES法にしろ、PHA法にしろ全く同じ検出率を示し、更に輸血によりIES法では1%の抗体保有集団が20%に、PHA法では、15%の集団が45%の抗体保有率を示したことや、Au抗体陽性の肝炎が認められることから厳密な意味ではAu抗原スクリーニングは不完全であると思われる。

以上のように現時点におけるAu抗原スクリーニングは肝炎発生ヒン度を半減させる効果は認められるものの、それ以上の効果は期待し得ないであろう。それはAu抗原がHBウイルスの免疫学的指標にすぎないための限界なのか、あるいは、検出手技、および抗血清の特異性によるものか、今後さらに検討しなければならない問題である。

2) Au抗体出現状況と肝炎

Au抗原は血清肝炎と密接な関係があることは大方の認めるところであるが、その肝炎発症機序における役割については不明な点が多い。さらに抗原量の多寡により病像が異なるという考えよりもむしろ宿主側の免疫学的状態がある意味をもっているだろう、という推論が大勢を占め、その因子として体液性免疫の他に細胞性免疫や遺伝的背景の導入などが論議対象となっている。体液性免疫については肝炎の発病初期から経時的に観察されているものの、それ以外の因子についての検索はあまり行なわれていないのが現状である。

Barkerら²⁸⁾はAu抗原・抗体、および肝炎との関連性を観察、Au抗体産生を一次抗体産生反応と二次抗体産生反応とに分け前者はHBウイルス肝炎の75%を占めていると述べ、更に両者を臨床的にそれぞれ4型に分類している。またLanderら²²⁾のMS-2接種実験の成績や、市田ら²⁹⁾の臨床経験によりAu抗体の出現動態はAu抗原の何らかの反応型が存在するであろうと推測されている。志方ら³⁰⁾は血清中に高濃度にAu抗体を証明

した肝臓に蛍光抗原法により Au 抗体を、さらに血中に Au 抗原のみ存在する症例で、脾臓に Au 抗体を証明している。以上の如く Au 抗体の存在は Au 抗原の存在を推測せしめるものの、Au 抗体と Au 抗原の動態および輸血後肝炎の発病機転などとの相関性は十分解明されていない。

一方 Au 抗体産生については輸血後早期に出現する booster 効果によるものと Barker²⁹⁾らの一次抗体産生反応などの出現形式が報告されている。前者は輸血前すでに Au 抗原の感染経験があり、輸血により I E S 法のスクリーニングに洩れる程の微量抗原が注入され、その刺激による追加免疫効果が液性抗体に現れたものと考えられる。一方後者は Au 抗原が体内に注入され、その増殖の結果、Au 抗体が検出されるもので、Hoofnagle³¹⁾の報告のごとく、R I A 法により検出される H B 抗原が出現、それと相前後して肝炎の発症および Anti-Core が検出され、さらに Anti-Core の C F 抗体価の下降に対応して P H A 法で Anti-HB-Ag が検出されるというパターンと類似しているようである。著者の検索では、抗体出現者のうち 70% は輸血後比較的早期に出現、長期間持続する傾向が強いが、残りの 30% は輸血後 4 カ月以後に出現し、持続期間も短く、また全例が P H A 法で抗体陰性で、輸血前 Au 抗体の保有者いいかえれば以前に Au 抗原との接触が疑われる例は 1 例もなかった。更に輸血後 2～4 カ月の間で Au 抗体産生が認められた症例は極めて少数で、早期抗体産生群と晚期抗体産生群との間に抗体出現機構上の相異が感じられた。

さらに Au 抗体出現状況の違いが輸血後肝炎の臨床像の相異とどのような相関を呈するかは重大な問題である。よって Au 抗体産生状況と臨床所見との比較を試みると、早期抗体産生群と晚期抗体産生群とでは一般に後者に重篤例が多く、両者の間に差異が見られた。また晚期抗体産生群における肝炎の 2 例に R I A 法にて Au 抗原が検出されていることは Hoofnagle³¹⁾の経験と同じパターンではないかと思われる。一方早期抗体産生群においても booster 効果によると思われるものと、

そうでないものとに分けられるようであり、後者に重篤例が多く、この両者においても出現機序の相異が考えられる。しかし Au 抗原・抗体の共存や Core-Antigen の存在を確認していないので、なお推測の域を脱しえないが、Au 抗体を経時的に観察することにより予後、あるいは、重篤度を予測する一つの指標になるのではないかと思われる。

3) 無輸血手術例について

病院内における、肝炎の集団的発生についての報告は Krugman³²⁾の Willow-brock の施設での観察でも証明され、さらに今野³³⁾は施設における Au 抗原の水平伝播の可能性を強く示す成績を報告している。また一般病院においても医療従事者の Au 抗原・抗体の陽性率は健康供血者の分布状況とは異なり、特に外科系医師の Au 抗体陽性率は経験年数の増加に伴ない上昇し内科系医師の陽性率を大きく上回る傾向があると報告している³⁴⁾。このような事実からも観血的療法を主体とする外科系入院患者においても、Au 抗原の水平感染の可能性は強くまた周囲には輸血後の患者が多数おり、一般の社会生活とは比べものにならないほど high risk の Au 抗原の感染機会があると考えられる。従って無輸血手術例に対し院内伝播の状況を調査することは、施設収容児における調査と比較する意味でも重要である。もちろん、追跡期間も短く、かつ大変困難なので不完全な成績であることは否めない。本検索では 20% の Au 抗体保有集団が入院・無輸血手術を受けることにより退院時には 30% の抗体保有集団となり、かつその抗体産生状況は Au 抗原陰性血受血者における動態と類似している。しかし、これは手術時における観血的操作によるものか、または入院中の感染によるものか不明である。よって観血的操作のない病棟における同様の追跡を行ない、外科系病棟と内科系病棟、および精薄施設などの閉鎖社会との差異の究明は重大な問題であり、かつ院内感染の予防対策に有意義と考えられる。

Au 抗原陽性血受血者、陰性血受血者および無輸血例における Au 抗体の出現はそのヒン度は違

うものの、その産生過程はそれぞれ類似した点が多く、Au 抗体産生機序は抗原量に左右されるといよりはむしろ個体の免疫反応状況により決定されるのではないかとの感が強い。

まとめ

昭和45年12月より昭和47年10月までの約2年間に国立仙台病院外科に入院・手術を受けた患者で、Au 抗原陰性血の輸注を受けた362例と106例の無輸血例に対し経時的に肝機能検査およびAu 抗原と抗体の追跡をおこない、つぎのような成績が得られた。

1) 輸血後肝炎と判定された患者は、36例(10%)であり、Au 抗原スクリーニング開始前の当科における逐年の発生ヒン度に比べ、約半数であった。

2) Au 抗原血症が輸血後新たに出現したものは、1例もなかったが、Au 抗体はI E S法で20%、PHA法で45%に認められた。

3) Au 抗体出現には輸血後早期に出現、長期間持続するものと、輸血後4カ月以上を経過して出現し短期間で消失するものに分けられる。後者には輸血前 Au 抗体の陽性例は1例もなかった。

4) 輸血後肝炎のうち、Au 抗体陽性肝炎は約60%を占めるものの、Au 陰性肝炎と比べ、重症度・慢性化率などの分布には差異は認められなかった。

5) Au 抗体陽性肝炎の病像は抗体の産生状況により重篤度・発生ヒン度に差が見られた。

6) 無輸血手術例において、入院時20%のAu 抗体保有率であったものが退院時には30%に上昇した。

文献

- 1) 石田名香雄：オーストラリア抗原の性状。臨床科学，9 (3)：324，1973。
- 2) 鈴木司郎，三浦賢佑：ウイルス学からみたオーストラリア抗原。内科，30(2)：239，1972。
- 3) 館田 朗：オーストラリア抗原と輸血後肝障害に関する研究(第1報)。本誌，19 (2)：50，1972。
- 4) Tateda, A., Kikuchi, K., Shirachi, R., Umenai, T. & Ishida, N.: Seroepidemiological Studies of Transfusion-Associated Hepatitis. *Tohoku*

- J. exp. Med.*, **108**: 99, 1972.
- 5) National Research Council: Statement of Laboratory Screening Tests for Identifying Carriers of Viral Hepatitis in Blood-banking and Transfusion Services. *Transfusion.*, **10**: 1, 1970.
- 6) Alter, H.J., Holland, P.V. & Schmidt, P.J.: Hepatitis-Associated Antigen to Test or not to Test? *Lancet.*, **II**: 142, 1970.
- 7) 村上省三：輸血管理とAu抗原の問題，日本臨床，30 (5)：1164，1972。
- 8) 小島健一：オーストラリア 抗原輸血と肝炎，総合臨床，20 (4)：718，1971。
- 9) Sutnick, A.J., London, W.T. & Blumberg, B.S.: Australia Antigen: A Genetic Basis for Chronic Liver Disease and Hepatoma? *Ann. Intern. Med.*, **74**(3): 442, 1971.
- 10) 石田名香雄：肝炎への挑戦—オーストラリア抗原—。ファルマシア，7：582，1972。
- 11) Dudley, F.J., Fox, R.A. & Sherlock, S.: Cellular Immunity and Hepatitis-associated, Australia Antigen Liver Disease. *Lancet.*, **I**: 723, 1972.
- 12) 菊地金男，国井康男：最近における輸血後肝障害。医療，24 (6)：457，1970。
- 13) 菊地金男，館田 朗：昭和44年度における血清肝炎調査報告。医療，25 (2)：127，1971。
- 14) 菊地金男，大原宏夫，館田 朗：輸血後肝障害と肝生検所見。医療，26 (2)：109，1972。
- 15) Krugman, S. & Giles, J.P.: Viral Hepatitis New Light on an Old Disease. *JAMA.*, **212**(6): 1019, 1970.
- 16) 鎌田武信，明山耀久，小山 亮，阿部裕他：急性肝炎の遷延化とオーストラリア 抗原および抗体との関連について。日本消化器病学会雑誌，70 (4)：378，1973。
- 17) 伊藤憲一，中川 潤，清水達夫，ほか：肝炎の遷延に影響をおよぼす免疫学的要因，総合臨床，21 (10)：2388，1972。
- 18) 増田正典，滝野辰郎，豊田栄一，ほか：Au抗原・慢性肝炎。総合臨床，21(10)：2380，1972。
- 19) 西岡久寿弥，平山 雄，関根暉彬，ほか：肝がんとAustralia抗原の関連性について，日本臨床，30 (5)：1154，1972。
- 20) Shulman, N.P.: Hepatitis-associated Antigen. *Ame. J. Med.*, **49**: 669, 1970.
- 21) Lander, J.J., Alter, H.J. & Purcell, R.H.: Frequency of Antibody to Hepatitis-associated Antigen as Measured by a New Radioimmunoassay Technique. *J. Immunol.*, **106**(5): 1166, 1971.
- 22) Lander, J.J., Giles, J.P., Purcell, R.H. & Krugman, S.: Viral Hepatitis, Type B

- (MS-2 Strain) Detection of Antibody after Primary Infection. *New Eng. J.M.*, **285**: 303, 1971.
- 23) Mori, Y., Momose, M., Nakano, Y. & Ata, S.: Australia Antibody Production elicited by Heat-Treated Human Plasma Protein Solution. *Vox Sang.*, **25**: 235, 1973.
- 24) 森泰樹, 百瀬元大, 中野安二, 阿多実茂: オーストラリア抗原の本態に関する研究. 診断と治療, **59**: 2359, 1971.
- 25) 大河内一雄: オーストラリア抗原と輸血. 内科. **30** (2): 252, 1972.
- 26) 富岡 一, 豊島 滋: オーストラリア抗体の特異性. 総合臨床, **20** (4): 784, 1971.
- 27) Greenberg, H.B. & Gocke, D.J.: An analysis of Antibody Response to Australia Antigen in Man. *J. Infect. Dis.*, **123**(4): 356, 1971.
- 28) Barker, L.F., Peterson, M.R., Shulman, N.R. & Murray, R.: Antibody Responses in Viral Hepatitis Type B. *JAMA.*, **223** (9): 1005, 1973.
- 29) 市田文弘, 矢田盛泰, 関根輝夫: 肝炎とAu抗原, Au抗体 — 急性肝炎におけるAu抗原, Au抗体の動きとAu抗原の肝組織内局在について —. 日本臨床, **30** (5): 1147, 1972.
- 30) 志方俊夫, 賀古 真, 吉崎千穂: 蛍光抗原法による組織内Au抗体の証明, 医学のあゆみ, **85** (11): 655, 1973.
- 31) Hoofnagle, J.H., Geraty, R.J. & Barker, L.F.: Antibody to Hepatitis-B-Virus Core in Man. *Lancet.*, **II**: 869, 1973.
- 32) Krugman, S., Giles, J.P. & Hammond, J.: Infectious Hepatitis Evidence for two Distinctive Clinical, Epidemiological, and Immunological Types of Infection. *JAMA.*, **200**(5): 365, 1967.
- 33) Konno, T., Shirachi, R. & Ishida, N.: Serial Surveys for Hepatitis B Antigen in an Institution for the Mentally Retarded: A Detection of the Antigen in Saliva. *Tohoku J. exp. Med.*, **110**: 297, 1973.
- 34) 井戸健一, 垣内佐十志, 加藤憲司, ほか: 三重県下の医療従事者におけるオーストラリア抗原・抗体および肝機能検査を中心とした疫学的研究. 医学のあゆみ **85** (7): 414, 1973.
-