HIM (Hepatitis-infectious-mononucleosis) 試験による肝疾患、

とくにウイルス性肝炎の臨床的検討*

前 田 耕 治 片 山 博 武 井 宏 夫
 野 本 修 平 柳 沢 弥太郎 江 良 建
 大 林 弘 幸 元 村 暁 幸 生 垣 賢
 林 修 中 村 重 美**

緒 言

1953 年 Findlay がカタル性黄疸のウイルス説を想定して以来、ヒト肝炎ウイルスの分離については多くの先人が努力を重ね、1956 年の Rightsel 以来ヒト肝炎候補ウイルスとしてすでに 10 数種以上が発表されている。1961 年 Bolin ら¹⁾ は混合黄疸患者ブール血清を接種した人体実験特志者から、ヒト胎児肺由来の培養細胞を用いて肝炎候補ウイルスを分離した。このウイルスをラテックスに吸着させ、これを抗原として患者血清と凝集させると、ウイルス性肝炎および伝染性単核症において特異的に凝集することが公表され、HIM (Hepatitis-infectious-mononucleosis) 試験の名称が用いられた²⁾。以後本邦でも市川³⁾、織田⁴⁾、奥富⁵⁾、高田⁶⁾ らの追試がみられている。私たちも今回 Bolin 研究所から HIM 抗原を入手する機会をえたので、HIM 試験がウイルス性肝炎に対してどのように特異的か否かを検討した。

対象ならびに方法

過去 1 年間に静岡県立中央病院に入院した 230 例に対して、延べ 367 回の HIM 試験を施行した(表 1)。このうち肝疾患 168 例は全例肝針生検、腹腔鏡、あるいは開腹によって形態学的に診断を確認した症例ばかりであり、ウイルス性肝炎の分類は市田⁷⁾ の形態学的基準に従った。また対照 62 例は全例肝炎の既往なく、現在肝機

表 1. Numbers of observed cases

	Blood Trans.(-)	Blood Trans.(+)	Total	230 (367)
Acute viral hepatitis	41 (74)	23 (42)	64 (116)	93 (179)
Chron.viral hepatitis	22 (55)	7 (8)	29 (63)	
Liver cirrhosis	16 (27)	6 (20)	22 (47)	54 (80)
Toxic hepatitis	12 (21)	0	12 (21)	
Fatty liver	6 (6)	0	6 (6)	
Cholangio- hepatitis	15 (21)	1 (2)	16 (23)	
Liver cancer	3 (3)	4 (5)	7 (8)	
Bile duct cancer	7 (9)	0 (2)	7 (11)	
Pancreas cancer	2 (4)	1 (3)	3 (7)	
Other hepa- tic diseases	2 (3)	1 (1)	3 (4)	
Control	58 (58)	4 (4)	62 (62)	

* 本論文の要旨は昭和43年6月22日、第4回日本肝臓学会総会にて発表した。

** K. Maeda, H. Katayama, H. Takei, S. Nomoto, Y. Yanagisawa, K. Era<消化器科>, H. Oobayashi, H. Motomura<臨床検査科>: 静岡県立中央病院(静岡市鷹匠町3-92), K. Ikegaki, O. Hayashi, S. Nakamura:(株)ミドリ十字。

能検査正常の非肝疾患例で、胃腸疾患 34 例、循環器疾患 9 例、生殖器疾患 4 例、呼吸器疾患 4 例、泌尿器疾患 3 例、内分泌疾患 1 例、筋疾患 1 例、敗血症 1 例、ドッ

ク検査正常者5例から成る。全症例を輸血の既往の有無によって分けたが、輸血の既往のある対照4例は、いずれも手術あるいは肝針生検によって肝炎所見のないことを確かめている。

HIM 試験施行法は原法に従った。すなわち被検血清 0.3 ml に pH 7.2 の 0.15 M 磷酸緩衝食塩水 1.2 ml を加えて5倍希釈液を作成、さらにこの5倍希釈液について倍数希釈を行って 320 倍までの希釈液を作成する。10×75 mm の試験管に各希釈液 0.5 ml と HIM 抗原液 0.05 ml を加えた後 37°C, 30 分間温浴する。3,400

rpm 15 分間遠心後 150 W の直接光線の下でラテックス粒子の凝集状態を観察する。凝集を示す最大希釈倍数をもって被検血清の HIM 抗体価とし、5 倍以上の抗体価を示すものを HIM 陽性とした。

一部の症例においては一元平板免疫拡散法²⁾による患者血清免疫グロブリンを測定し、HIM 抗体価と対比した。

成 績

1) 肝疾患患者および対照における初診時の HIM 抗

表 2. HIM titers on viral hepatitis

HIM Titer	Acute hep. Bl. Tr. (-) 41	Acute hep. Bl. Tr. (+) 23	Chron. hep. Bl. Tr. (-) 22	Chron. hep. Bl. Tr. (+) 7	Viral hep. Total 93
320	0	0	0	2 28.6%	2 2.2%
160	3 7.3%	4 17.4%	1 4.6%	0	8 8.6%
80	3 7.3%	7 30.4%	1 4.6%	0	11 11.8%
40	7 17.1%	2 8.7%	4 18.2%	0	13 14.0%
20	8 19.5%	2 8.7%	1 4.6%	2 28.6%	13 14.0%
10	3 7.3%	2 8.7%	2 9.1%	0	7 7.5%
5	3 7.3%	2 8.7%	2 9.1%	0	7 7.5%
0	14 34.2%	4 17.4%	11 50.0%	3 42.9%	32 34.4%

表 3. HIM titers on various hepatic disorders & controls

HIM Titer	Cirrhosis Bl. Tr. (-) 16	Cirrhosis Bl. Tr. (+) 6	Cirrhosis Total 22	Other hep. Bl. Tr. (-) 46	Other hep. Bl. Tr. (+) 7	Other hep. Total 53	Control Bl. Tr. (+) 4	Control Bl. Tr. (-) 58
320	1 6.3%	0	1 4.5%	0	0	0	0	0
160	1 6.3%	0	1 4.5%	0	0	0	0	0
80	2 12.5%	0	2 9.1%	3 6.5%	0	3 5.7%	1 25.0%	0
40	3 18.8%	2 33.3%	5 22.7%	4 8.7%	2 28.6%	6 11.3%	0	3 5.2%
20	0	1 16.7%	1 4.5%	5 10.9%	0	5 9.4%	1 25.0%	0
10	2 12.5%	1 16.7%	3 13.6%	5 10.9%	1 14.3%	6 11.3%	0	4 6.9%
5	3 18.8%	1 16.7%	4 18.2%	6 13.0%	2 28.6%	8 15.1%	0	4 6.9%
0	4 25.0%	1 16.7%	5 22.7%	23 50.0%	2 28.6%	23 47.2%	2 50.0%	47 81.0%

抗体価を表 2, 3 に示す。輸血の既往のある症例数が少ないので正確な比較は困難であるが、すべての肝疾患において、抗体価 0 の HIM 陰性群は輸血の既往のある症例においてより少ないように思えた。93 例のウイルス性肝炎においてもこの傾向は同様であり、また慢性肝炎よりも急性肝炎のほうに HIM 陰性群はより少ないように思えた。すなわち HIM 陽性群は急性輸血後肝炎、急性流行性肝炎、慢性輸血後肝炎、慢性流行性肝炎の順に多い傾向がみられた。ウイルス性肝炎における HIM 陽性率 65.6 % と比較して、既往に輸血歴のない真の対照 58 例における陽性率 19 %, 20 倍以上の抗体価を示す症例は 58 例中 5.2 % しかないという数字は注目に値する。ただ問題はウイルス性肝炎以外の肝疾患でも HIM 陽性群が案外多いことであり、とくに肝硬変症において肝炎後肝硬変症とは考えられない症例においても、80 倍、320 倍の高値を示したことは今後検討を要する点と思われる。

2) 次に急性肝炎 33 例、慢性肝炎 11 例、肝硬変症 9 例、その他の肝疾患 18 例の計 71 例について、HIM

図 1. Alterations in HIM titer to time interval on viral hepatitis

図 2. Alterations in HIM titer to time interval on liver cirrhosis & other hepatic disorders

抗体価の経過による変動を最高 10 カ月 2 週間まで観察した (図 1, 図 2)。この場合急性肝炎については発病

図 3. HIM titer and GOT

図 4. HIM titer and GPT

図 5. HIM titer and IgA globulin

図 7. HIM titer and Ig M globulin

図 6. HIM titer and Ig G globulin

から1週間以内に測定した場合は第1日から記入し、慢性肝炎、その他の肝疾患では第1回観察日を第1日として記入した。ウイルス性肝炎については慢性よりも急性のほうにより抗体価の高い症例が多く、急性、慢性ともに始め抗体価が高くとも、経過と共に次第に低下する症例の方が多いように思えた。しかし肝硬変症においては抗体価の高い症例はほぼ終始高い傾向にあった。

3) 肝炎活動に対するもっとも鋭敏な指標とされてい

る GOT, GPT と HIM 抗体価との相関はまったくみられず、(図 3, 図 4) 強いていえば急性肝炎において、GOT, GPT 正常の回復期群では 40 倍以上の抗体価を示す症例が全くみられなかったという点のみであった。

4) 血清免疫グロブリン値と HIM 抗体価との関係を観察したところ、HIM 抗体価は IgA, IgG, IgM のいずれとも相関しなかった(図 5, 図 6, 図 7)。

考 按

現在までに公表された 10 数種のヒト肝炎候補ウイルスのなかでも、抗原性が強いとされている Bolin の候補ウイルスを用いた HIM 試験の、ウイルス性肝炎に対する特異性については、報告者によって見解が異なるようである。急性肝炎において Bolin ら⁹⁾、高田ら⁶⁾は 100 %、Weaver ら¹⁰⁾は 87 %、奥富⁵⁾は 64 %、織田ら⁴⁾は 50 %の陽性率をあげており、私たちの場合は急性ウイルス性肝炎 64 例中 46 例、71.8 %の陽性率を示した。慢性肝炎においても高田ら⁶⁾は 95 %、織田ら⁴⁾は 73 %、斎藤¹¹⁾は 54.5 %、奥富⁵⁾は 30 %の陽性率をあげているのに対し、私たちの場合は 29 例中 15 例、51.7 %の陽性率となった。高田ら⁶⁾は HIM 試験創始者の Bolin らと同様な高率の陽性率をえた理由として、形態学的基準を中心として診断に厳正を期したためとしているが、私たちの症例もすべて形態学的診断基準によるものである。むしろ母数となる症例数の多寡も成績を左右する一因となっていると思われる、ただ慢性肝炎より

も急性肝炎の方に HIM 陽性率が多いという点は、ほとんどすべての報告者に共通しているようである。また急性、慢性ともに流行性肝炎よりも輸血後肝炎の方に HIM 陽性群が多かった点は奥富⁵⁾の報告と一致した。

ウイルス性肝炎 93 例における HIM 陽性率 65.6 % と比較して、既往に輸血歴のない真の対照 58 例における HIM 陽性率 19 % という数字は、はっきりした有意の差と思えるが、一方また肝硬変症 22 例において 77.3 % の HIM 陽性群があり、その他の肝疾患 53 例においても 52.8 % の HIM 陽性率をみたことは注目値する。輸血の既往のある症例をのぞいても、肝硬変症 16 例中 75 %、その他の肝疾患 46 例中 50 % の陽性率となる。肝硬変症において織田⁴⁾は 70 %、奥富⁵⁾は 64 %、高田⁶⁾は 62.6 %、Weaver¹⁰⁾は 44.4 % の陽性率をあげているが、いずれにしても非肝疾患の対照例と比較して、非ウイルス性肝疾患におけるこれら高率の HIM 陽性率をいかに解釈すべきであろうか。とくに肝硬変症においては抗体価の高い症例も多く、非ウイルス性肝疾患におけるこの高抗体価を、単に既往の不感ウイルス感染のみによるものと断定するよりは、HIM 抗原作成に当って、培養に用いた臓器の共通抗原も反応に関与しているのではないかと推測され、今後検討を要する問題と思われる。

事実各種肝疾患における HIM 抗体価の臨床経過による推移をみると、ウイルス性肝炎の場合は経過とともに次第に抗体価の低下する症例が多く、GOT、GPT 正常の回復期群ではすべて 20 倍以下に低下したのに比べ、肝硬変症においては抗体価の高い症例はほぼ終始高い傾向にあり、ウイルス性肝炎とは HIM 発現機序が異なるものと思われる。

急性肝炎がウイルス性感染であるかぎり、増加した IgG が抗ウイルス抗体である可能性は大きいと考えられ、また慢性肝炎における IgM の増量もいわれているので、HIM 抗体価と免疫グロブリンとの相関を観察したのであるが、織田⁴⁾の指摘どおり両者に相関はみられなかった。

結 語

1) Bolin 研究所から入手した HIM 抗原を用いて、230 例に延べ 367 回の HIM 試験を施行し、うち 168 例の肝疾患は全例形態学的根拠によって診断した。

2) ウイルス性肝炎 93 例中 HIM 陽性率は 65.6 % を示した。すなわち急性肝炎 64 例中 HIM 陽性率は

71.8 %、慢性肝炎 29 例中 HIM 陽性率は 51.7 % を示し、慢性肝炎よりも急性肝炎に陽性率が多かった。また急性、慢性ともに流行性肝炎よりも輸血後肝炎の方に HIM 陽性群が多かった。また既往に輸血歴のない対照 58 例における HIM 陽性率は 19 % で、ウイルス性肝炎と有意の差を示した。

3) 一方肝硬変症 22 例の HIM 陽性率は 77.3 %、その他の肝疾患 53 例のそれも 52.8 % を示した。輸血の既往歴のある症例をのぞいても、肝硬変症 16 例中 75 %、その他の肝疾患 46 例中 50 % の HIM 陽性率となり、とくに肝硬変症においては高い抗体価を示す症例も多かった。

4) 71 例について最高 10 カ月 2 週間まで経過による HIM 抗体価の変動を観察したところ、ウイルス性肝炎 44 例については、始め抗体価が高くとも経過とともに次第に低下する症例が多く、GOT、GPT 正常の回復期群ではすべて抗体価 20 倍以下に低下した。一方肝硬変症 9 例については抗体価の高い症例はほぼ終始高い傾向にあり、ウイルス性肝炎とは HIM 発現機序が異なるものと考えられた。

5) 血清 IgA、IgG、IgM と HIM 抗体価との相関を観察したところ、まったく相関がみられなかった。

文 献 1) Bolin, V. S., Alsever, J. B., Barger, J. B. & Jarvis, T. B.: Transfusion 1, 360, 1961. 2) Bolin, V. S., Chase, B. S., Alsever, J. B., & Mann, F. D.: Fed. Proc. 24, 159, 1965. 3) 市川洋一、斎藤晴一、林修、松尾昭夫: Med. Postgraduates 6, 442, 1968. 4) 織田敏次、鈴木秀郎、江藤澄哉: 日本臨床 24, 1606, 1966. 5) 奥富善吉: 岡山医学会誌 80, 1, 1968.

6) 高田昭、蓮村靖、奥村芳郎、池上文昭、武内重五郎: Med. Postgraduates 6, 229, 1968. 7) 市田文弘: 最新医学 20, 1299, 1965. 8) Mancini, G., Carbonara, A. O. & Heremans, J. F.: Immunochem. 2, 235, 1965. 9) Bolin, V. S., Chase, R. S. & Alsever, J. B.: Amer. J. Clin. Path. 49, 635, 1968. 10) Weaver, D. R., King, J. W. & Brown, C. H.: Cleveland Clinic Quarterly 33, 153, 1966.

11) 斎藤晴一: 最新医学 22, 307, 1967.