

## 原 著

# 肝疾患における HB 抗原と免疫学的な関連性について

月 岡 寿 一 郎

信州大学医学部第二内科教室 (主任: 小田正幸教授)

## STUDIES ON THE HEPATITIS B ANTIGEN AND IMMUNOLOGICAL PHENOMENON IN THE LIVER DISEASE

Juichiro TSUKIOKA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
Shinshu University  
(Director: Prof. M. ODA)

Key words: オーストラリア抗原 (HB-Ag), 自己抗体 (autoantibodies)

### I. 緒 言

肝炎の慢性化の機序については種々の論議が行われている。すなわち, Mackay ら<sup>1)</sup>により Lupus 様の全身症状を伴う慢性肝炎について Lupoid hepatitis なる呼称が提唱され, それらの成因については自己免疫学的な機序の関与が強く示唆される種々の成績が報告された。以来一般にみられる肝炎例の慢性化についても同様の自己免疫学的な関与が問題とされて多くの研究が行われてきた<sup>2)-5)</sup>。一方肝炎ウイルスについては1965年 Blumberg ら<sup>6)</sup>によりオーストラリア抗原が発見され, 続いて, 1968年 Prince<sup>7)</sup>, 大河内ら<sup>8)</sup>によってこの抗原が輸血後肝炎と密接な関係があることが報告された。以来, 各種の肝疾患におけるオーストラリア抗原 (以下 HB-Ag) との関連性についての研究が多数報告されるようになった<sup>9)-18)</sup>。すなわち肝炎の慢性化, 肝硬変への進展における肝炎ウイルスの chronic viral infection の果す役割が重要視されるに至った。さらに最近では Sherlock ら<sup>19)</sup>により肝疾患における HB-Ag と自己免疫学的な関連性がとりあげられているが未だ明解な結論はえられていない。そこで著者は, 今回, 各種の肝疾患について HB-Ag と血中の自己抗体の測定を行って, 肝炎の慢性化におけるこれら両因子の関連性ならびにその臨床的意義について検討を行ったのでその成績を報告する。

### II. 対象および方法

#### 1. 対 象

信州大学第2内科および関連病院において入院または外来を訪ずれた肝疾患患者 419 名を対象とした。疾患別には表 1 に示したごとく, 急性肝炎 84 例, 慢性肝炎 124 例 (うち活動型 71 例, 非活動型 53 例), 肝硬変 64 例, 肝臓 39 例 (うち原発性肝臓 28 例, 続発性肝臓 11 例), アルコール性肝障害 51 例 (うち肝硬変を伴ったもの 27 例, 肝硬変を伴わないもの 24 例), 脂肪肝 21 例, その他の肝疾患 34 例である。なお, 肝疾患の診断は, 肝生検または剖検により組織学的に診断された症例を中心とし, 一部には腹腔鏡検査, 肝シンチグラム, 腹腔動脈撮影,  $\alpha$ -FP の測定, 生化学的検査結果および臨床症状などを参考に診断された例も含まれている。

#### 2. 材料および検査方法

##### A. 被検血清

入院または外来を訪ずれた患者の静脈より採血したもの, および剖検時に心穿刺により得た血液を, 室温に放置して凝固させたのち遠心にて血清を分離し, 約  $-20^{\circ}\text{C}$  の氷室に保存しておいたものを使用した。測定は採血後 1~2 カ月以内に検索するようにつとめたが, 症例により 1~2 年前より保存しておいたものを使用した例も含まれている。

表 1 肝疾患における HB-Ag・HB-Ab 出現頻度  
(IA 法, PHA 法, 螢光抗体直接法)

			血中 HB-Ag (IA 法)		血中 HB-Ab (PHA 法)		肝組織中 HB-Ag	
急	性	肝 炎	17/84	20.2 %	31/84	36.9 %	22/67	32.0 %
慢 性	肝 炎	活 動 型	24/71	33.8	30/71	42.3	32/64	50.0
		非 活 動 型	7/53	13.2	15/53	28.3	6/31	19.4
肝 硬 変 症		壊 死 後 性	25/48	52.1	8/48	16.7	22/36	61.1
		門 脈 性	9/18	50.0	2/18	11.1	8/10	80.0
肝 癌		原 発 性	11/28	39.3	3/28	10.7	12/24	50.0
		続 発 性	2/11	18.2	6/11	54.6	2/15	13.3
アルコール性肝障害		肝 硬 変 (－)	2/24	8.3	6/24	25.0	1/28	3.6
		肝 硬 変 (＋)	8/27	29.6	7/27	25.9	10/26	38.5
脂 肪 肝			0/21	0	6/21	28.6	0/17	0
そ の 他			7/34	20.6	9/34	26.1	3/37	8.1

#### B. 血中 HB-Ag および HB-Ab の検索法

血中 HB-Ag および血中オーストラリア抗体 (以下 HB-Ab) の検索は, 昭和46年は Immuno-electrophoresis 法<sup>20)21)</sup>を用いて行っていたが, 昭和47年6月より, より敏感な方法として HB-Ag は Immune adherence haemagglutination 法 (以下 IAHA 法<sup>22)</sup>) で, HB-Ab は passive haemagglutination 法 (以下 PHA 法<sup>23)</sup>) により検索を行った。血中 HB-Ag 検索に用いられた抗血清は信州大学第2内科にて約14年間にわたり, 週2回 400ml の交換輸血を受けている Sulfhemoglobinemia の患者血清で, PHA 法により約5000単位と抗体価の高いものを200倍に稀釈して用いた。

#### C. 組織中 HB-Ag の検索法

組織中 HB-Ag は以下のごとく螢光抗体直接法により検索した。すなわち肝生検あるいは剖検時に採取した肝組織片を可及的速かにアセトン加ドライアイス中に別容器に入れた N-ヘキサン約4ml 中に入れ, -72℃にて約1分間凍結した。続いてクリオスタット内で約4μm の凍結切片を作製した。この切片をアセトン固定 (5~10分) した後冷風乾燥し, 図1に示したごとき方法によって作製した FITC 標識抗 HB-Ag 抗体含有ヒト γ-globulin にて染色した。この際湿潤器内にて 37℃ 約1時間あるいは 4℃ にて一昼夜反応させた。ついで PBS (pH 7.2) で3回 (各々約15分間) 洗浄した後冷風乾燥し pH 9.0~9.5 の緩衝グリセリ

ンにて包埋し, 螢光顕微鏡下に検索した。(器種オリソンパス-FLM)。なお FITC 標識抗 HB-Ag 抗体含有ヒト γ-globulin の作製には PHA 法によって約5000単位の抗体価を示した前述の血清を用いた。またこの際に用いた FITC 標識抗体は HB-Ag に特異的であることはすでに報告した<sup>24)</sup>。

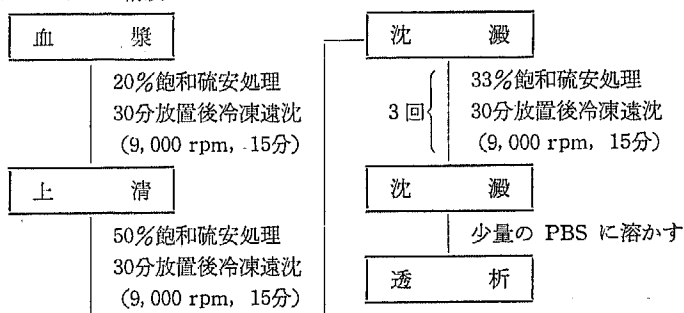
肝組織中 HB-Ag の検索は対象例419名中355名に行った。疾患別では表1に示したごとき, 急性肝炎67例, 慢性肝炎95例 (うち活動型64例, 非活動型31例), 肝硬変症46例, 肝癌39例 (うち原発性肝癌24例, 続発性肝癌15例), アルコール性肝障害54例 (うち肝硬変例26例, 非肝硬変例28例), 脂肪肝17例, その他の肝疾患37例である。

#### D. 血中自己抗体の検索法

Coons ら<sup>25)</sup>により施行された方法に準じ, 螢光抗体間接法によりラットの腎, 胃を用い, 抗核抗体 (以下抗N抗体), 抗ミトコンドリア抗体 (以下抗M抗体), ならびに抗平滑筋抗体 (以下抗SM抗体) について検索を行った。すなわち正常ラットの腎, 胃を採取しその一部を可及的速かにアセトン加ドライアイス中に別容器に入れた N-ヘキサン約4ml 中に入れ -72℃にて約1分間凍結した。凍結組織をクリオスタット内にて約4μm の凍結切片に作製した。この切片を5~10分間アセトン固定を行った後冷風乾燥し, 稀釈した被検者血清で被覆した後湿潤器内にて 37℃ 約1時間または 4℃ にて一昼夜反応させた。ついで PBS (pH 7.2)

肝疾患における HB 抗原と免疫学的な関連性について

1.  $\gamma$ -グロブリンの精製



2. FITC 標識

3. 未結合色素の除去

Sephadex G-25 Column )  
DEAE Cellulose Column )

を通して未結合色素を除去

4. 臓器粉末による吸収

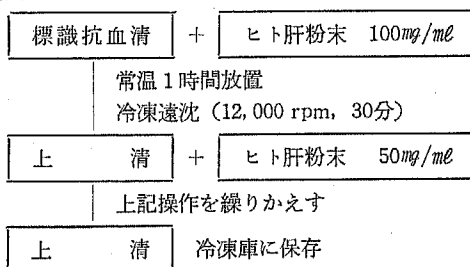


図 1 螢光標識抗体の作製法

で3回洗浄(各々約15分間)した後冷風乾燥し, FITC ラベル抗ヒト  $\gamma$ -globulin を同切片上に滴下被覆後, 湿潤器内にて  $37^{\circ}\text{C}$  約1時間あるいは  $4^{\circ}\text{C}$  にて一昼夜反応させた。ついで PBS (pH 7.2) で3回洗浄(各々15分間)した後冷風乾燥し, pH 9.0~9.5 の緩衝グリセリン液で包埋後螢光顕微鏡(オリンパス-FLM)を用い検索した。

判定は抗N抗体, 抗M抗体, 抗SM抗体とも被検者原血清の4倍稀釈以上で反応したものを陽性とした。なお, 螢光抗体間接法で使用した螢光標識抗体は, Behring Werke 社および Hyland 社の FITC ラベルヒツジ抗ヒト  $\gamma$ -globulin 抗血清を用いた。血中自己抗体は対象者419例中237例について検索を行った。そのうちわけは表2に示すごとく, 急性肝炎55例, 慢性肝炎78例(うち活動型55例, 非活動型23例), 肝硬変症47例(アルコール性例も含む), 原発性肝癌19例, アルコール性肝障害(肝硬変例を除く)および脂肪肝17例, その他の肝疾患21例である。

表 2 各種肝疾患における血中自己抗体出現頻度

	例数	抗-M	抗-N	抗-SM	頻度(%)
急性肝炎	55	9	6	21	49.1
慢性肝炎 活動型	55	3	8	18	41.8
慢性肝炎 非活動型	23	0	1	2	13.0
肝硬変症	47	2	1	8	21.3
原発性肝癌	19	0	1	4	26.3
アルコール性肝障害及び脂肪肝	17	1	0	2	11.8
その他の肝疾患	21	1	0	4	19.1

Ⅲ. 成績

1. 血中 HB-Ag および HB-Ab の出現頻度

表1に疾患別の血中 HB-Ag および HB-Ab の出現頻度を示した。血中 HB-Ag に関しては, 急性肝炎84例中17例(20.2%)に, 慢性肝炎例では活動型で71例

中24例(33.8%)に、非活動型で53例中7例(13.2%)に陽性で、非活動型に比し活動型に有意に高率であった。肝硬変症では壊死後性48例中25例(52.1%)、門脈性18例中9例(50.0%)と壊死後性、門脈性にかゝらず高い陽性率を示した。すなわち急性肝炎から肝硬変へと病変が進展するにつれてその陽性頻度は増加した。肝癌例では続発性肝癌は11例中2例(18.2%)であるのに対して、原発性肝癌は28例中11例(39.3%)と高率にみとめられた。また、アルコール性肝障害例においては、肝硬変の伴わないもの24例中2例(8.3%)と血中 HB-Ag の検出頻度が低いものに対して、肝硬変を伴ったものでは27例中8例(29.6%)と高率であった。脂肪肝では21例全例が血中 HB-Ag は陰性であった。一方血中 HB-Ab に関しては急性肝炎84例中31例(36.9%)、慢性肝炎では活動型で71例中30例(42.3%)、非活動型で53例中15例(28.3%)、肝硬変症では壊死後性48例中8例(16.7%)、門脈性18例中2例(11.1%)であり、肝癌例でも原発性肝癌では28例中3例(10.7%)と病変の進展により逆に減少の傾向を示していた。なお肝癌例中続発性肝癌で11例中6例(54.6%)と高頻度に血中 HB-Ab が検出されたが、末期に輸血を受けているものが大多数であった点と関係あるものと思われた。

## 2. 肝組織中 HB-Ag 出現頻度

肝組織中 HB-Ag 出現頻度は表1に示したごとくである。すなわち疾患別にみると、急性肝炎では67例中22例(32.0%)に、慢性肝炎では活動型で64例中32例(50.0%)に、非活動型で31例中6例(19.4%)に陽性であった。肝硬変症では壊死後性36例中22例(61.1%)、門脈性10例中8例(80.0%)と高頻度に HB-Ag が検出された。肝癌例では続発性肝癌15例中2例(13.3%)に比し、原発性肝癌24例中12例(50.0%)と高頻度に検出された。アルコール性肝障害では血中 HB-Ag の

出現頻度と同様に肝硬変を伴っていないもの28例中1例(3.6%)に比し、肝硬変を伴っているものに26例中10例(38.5%)と高頻度に陽性であった。すなわちアルコール性肝障害例においても肝硬変への進展には HB-Ag が何らかの役割を果していることが示唆された。

## 3. 慢性肝炎活動型例における血中 HB-Ag、血中 HB-Ab と肝組織所見との関係

慢性肝炎活動型において、血中 HB-Ag および血中 HB-Ab を経過を追って検索した結果と肝組織所見とを対比し、その関係につき検討した成績を表3に示した。慢性肝炎活動型例をその組織所見の面より次の3型に分類して検討した。すなわち図2に示したときグサ周囲の円形細胞浸潤と線維化、限界層の破壊を示す定型的な活動型の例を活動型とし、これにリンパ濾胞様細胞浸潤を伴うものを活動型+リンパ濾胞様(図3)、ならびに活動型の慢性肝炎で小葉改築を伴うものを活動型+小葉改築傾向(図4)とした。すなわち血中 HB-Ag が持続的に陽性の例では、活動型+リンパ濾胞様例が15例中1例もないのに比し、活動型+小葉改築傾向例では15例中8例(53.3%)にみられた。すなわち血中 HB-Ag が持続的に陽性を示す慢性肝炎活動型の症例においては、肝硬変への進展が示唆される激しい病像を示す例が多い傾向がみとめられた。一方血中 HB-Ab について検討した結果、HB-Ab が持続的陽性例では活動型で15例中5例(45.4%)、活動型+リンパ濾胞様が11例中4例(36.4%)、活動型+小葉改築傾向が11例中2例(18.2%)で HB-Ag 持続的陽性例とは逆に病像の激しい症例ではむしろ陽性率が低い傾向がみられた。このことは先に述べたごとく肝硬変症例でむしろ HB-Ab 陽性率が低いことと一致していた。また血中 HB-Ag および HB-Ab の両者とも陰性例では、活動型が22例中14例(63.7%)であっ

表3 慢性肝炎活動型例における血中 HB-Ag (IA 法)・HB-Ab (PHA 法)と肝組織所見

組織所見 血中 HB-Ag・HB-Ab		活動型	活動型 + リンパ濾胞様	活動型 + 小葉改築傾向
抗原	持続的陽性 15例	7	0	8
	一過性陽性 8例	6	1	1
抗体	持続的陽性 11例	5	4	2
	一過性陽性 15例	12	2	1
陰	性 22例	14	5	3

図 2 慢性肝炎活動型  
(H. E. 染色 200×)



図 3 リンパ濾胞様細胞浸潤を伴う  
慢性肝炎活動型  
(H. E. 染色 200×)

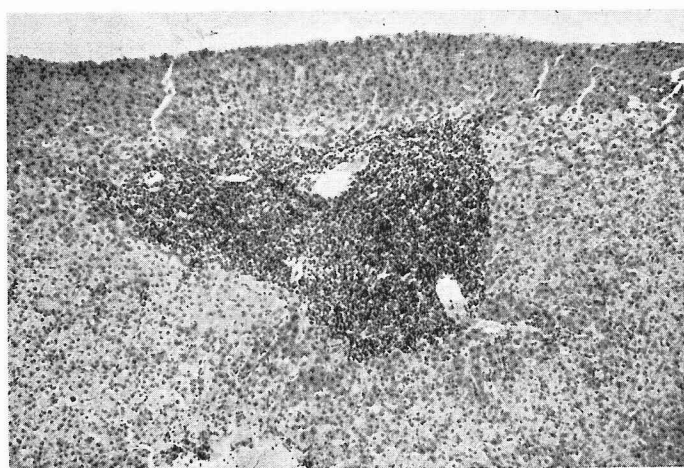
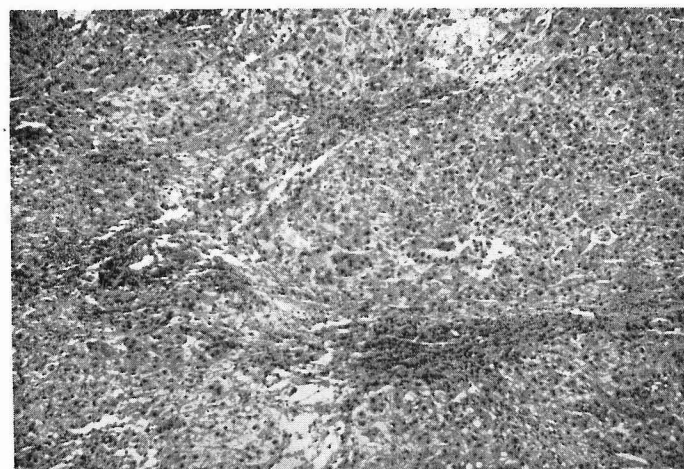


図 4 小葉改築傾向を伴う慢性肝炎  
活動型  
(H. E. 染色 200×)



たが、活動型+リンパ濾胞様例22例中5例(22.7%)、活動型+小葉改築傾向例22例中3例(13.6%)と後二者間に著しい差はみられなかった。

#### 4. 血中自己抗体出現頻度

各種肝疾患における血中自己抗体の出現頻度を表2に示した。血中各自己抗体の出現頻度については、急性肝炎では抗M抗体は55例中9例(16.4%)、抗N抗体は6例(10.9%)、抗SM抗体は21例(38.2%)にそれぞれ陽性であった。慢性肝炎では非活動型においては抗M抗体は23例中陽性は1例もみられなかったが、抗N抗体は1例(4.4%)、抗SM抗体は2例(8.7%)に陽性であり、一方活動型においては抗M抗体は55例中3例(5.5%)、抗N抗体は8例(14.6%)、抗SM抗体は18例(32.7%)にそれぞれ陽性であった。さらに、活動型における肝組織所見と血中自己抗体出現頻度を対比した成績を表6に示した。すなわち定型的活動型例では30例中11例(36.7%)にいずれかの自己抗体が検出され、活動型+リンパ濾胞様例では9例中4例(44.4%)、活動型+小葉改築傾向例では13例中7例(53.8%)にそれぞれいずれかの自己抗体が陽性であり、これら各型の間において血中自己抗体の出現率に著しい差はみられなかった。また肝硬変症では抗M抗体は47例中2例(4.3%)、抗SM抗体は8例(17.0%)、抗N抗体は1例(2.1%)にそれぞれ陽性であった。原発性肝癌では抗M抗体は19例中陽性は1例もみられなかったが、抗N抗体は1例(5.3%)、抗SM抗体は4例(21.1%)に陽性で、アルコール性肝障害および脂肪肝では17例中抗N抗体の陽性例はなかった

が、抗M抗体は1例(5.9%)、抗SM抗体は2例(11.8%)に陽性であった。すなわち全ての肝疾患群で抗SM抗体の陽性例が多かったが、急性肝炎例および慢性肝炎活動型において特に高率に検出された。なおこの表に記してある自己抗体陽性の数値は、数回の検索で1回でも陽性であったものを全て陽性例に含めた。また、抗M抗体、抗N抗体、抗SM抗体のいずれかが検出された頻度は急性肝炎で55例中27例(49.1%)、慢性肝炎では活動型で55例中24例(41.8%)、非活動型で23例中3例(13.0%)であった。肝硬変症では47例中10例(21.3%)、原発性肝癌で19例中5例(26.3%)、アルコール性肝障害および脂肪肝で17例中2例(11.8%)、その他の肝疾患で21例中4例(19.1%)に陽性であった。急性肝炎例、慢性肝炎活動型例について経過を追って血中自己抗体を検索すると、持続的に血中自己抗体の出現した例は1例もなく、典型的な急性肝炎例では急性期を過ぎ、快復期に入ると自己抗体が陰性化していく例が大多数であったが、組織学的に慢性化の傾向を示す症例および慢性肝炎活動型例においては血中自己抗体の出没する例が多くみとめられた。このような経過を呈した症例を2～3後述する。

次に性別および年代別に血中自己抗体の出現傾向を検討した成績を表4に示した。急性肝炎例において男性では26例中13例(50.0%)に血中自己抗体が陽性で、そのうちわけは20才代1例、30才代3例、40才代3例、60才代5例、70才代1例であり壮～高年令層に多く、一方自己抗体陰性例は20才代6例、30才代4例、40才代1例、50才代2例と若～壮年令層に多い傾

表4 急性肝炎および慢性肝炎(活動型)例における自己抗体の有無と年齢・性との関係

	急性肝炎				慢性肝炎 (活動型)			
	自己抗体(+)		自己抗体(-)		自己抗体(+)		自己抗体(-)	
	男	女	男	女	男	女	男	女
10才代	0	1	0	0	0	0	0	1
20才代	1	4	6	5(1)	3	1	4	0
30才代	3	4(1)	4	4	1	1	7	0
40才代	3	1	1	3(1)	6	0	9	3
50才代	0	0	2	3	6	0	2	1
60才代	5(2)	4(3)	0	0	4	0	5	0
70才代	1	0	0	0	0	0	1	0
計	13(2)	14(4)	13	15(2)	20	2	28	5

\* ( ) 内 死亡者

肝疾患における HB 抗原と免疫学的な関連性について

向がみられた。女性では29例中14例(48.3%)に血中自己抗体が陽性で、そのうちわけは10才代1例、20才代4例、30才代4例、40才代1例、60才代4例であり若年者層および高年令層に多く、自己抗体陰性者は20才代5例、30才代4例、40才代3例、50才代3例とほぼ全年令層にわたり出現していた。また死亡例は自己抗体陽性例のうち男性が60才代で5例中2例、女性が30才代で4例中1例、60才代で4例中3例であったのに対し、自己抗体陰性例では男性に1例もなく、女性に20才代で5例中1例、40才代で3例中1例にみられたにすぎず、男女とも自己抗体陽性の高年令層に死亡例が多い傾向がみられた。慢性肝炎活動型については血中自己抗体が男性では48例中20例(41.7%)に陽性で、そのうちわけは20才代3例、30才代1例、40才代6例、50才代6例、60才代4例と急性肝炎例と同様壮～高年令層に多い傾向にあった。一方自己抗体陰性者は20才代4例、30才代7例、40才代9例、50才代2例、60才代5例、70才代1例と比較的若～壮年者層に

多い傾向がみられた。女性については症例が少ないが7例中2例(28.6%)に自己抗体が陽性であった。陽性例は20才代、30才代に各1例ずつみられ、陰性例は10才代1例、40才代3例、50才代1例であった。すなわち急性肝炎例においては男女間に自己抗体出現の差はなく、慢性肝炎例においては男性がやゝ自己抗体陽性頻度が高い傾向がみられ、また年代別にみると急性肝炎、慢性肝炎例とも男性では自己抗体陽性例は壮～高年令層に、女性では急性肝炎例で比較的若年層および高年令層に、慢性肝炎例では比較的若年層に多い傾向がみられた。

5. 血中 HB-Ag, HB-Ab と血中自己抗体との関連性について

次に血中 HB-Ag, HB-Ab と血中自己抗体との関連性について検討した成績を表5に示した。すなわち急性肝炎例については血中 HB-Ag 陽性例では8例中抗N抗体1例、抗SM抗体3例が陽性で、自己抗体出現率は8例中3例37.5%であり、一方 HB-Ag 陰性例

表 5 血中 HB-Ag・HB-Ab と自己抗体との関係

		例数	抗-M	抗-N	抗-SM	出現頻度(%)
急性肝炎	HB-Ag (+)	8	0	1	3	3/8 (37.5)
	HB-Ab (+)	15	7	2	9	12/15 (80.0)
	両者 (-)	32	2	3	9	12/32 (37.5)
慢性肝炎活動型	HB-Ag (+)	16	0	3	5	5/16 (31.3)
	HB-Ab (+)	13	1	1	6	7/13 (53.9)
	両者 (-)	26	2	4	7	11/26 (42.3)
慢性肝炎非活動型	HB-Ag (+)	3	0	1	0	1/3 (33.3)
	HB-Ab (+)	6	0	0	1	1/6 (16.7)
	両者 (-)	14	0	0	1	1/14 (7.1)
肝硬変症	HB-Ag (+)	22	1	1	3	5/22 (22.7)
	HB-Ab (+)	5	1	0	1	1/5 (20.0)
	両者 (-)	20	0	0	4	4/20 (20.0)
原発性肝癌	HB-Ag (+)	9	0	0	1	1/9 (11.1)
	HB-Ab (+)	0	0	0	0	0 (0)
	両者 (-)	10	0	1	3	4/10 (40.0)
アルコール性肝障害及び脂肪肝	HB-Ag (+)	1	0	0	0	0/1 (0)
	HB-Ab (+)	1	1	0	1	1/1 (100)
	両者 (-)	15	0	0	1	1/15 (6.7)
その他の肝疾患	HB-Ag (+)	2	0	0	0	0/2 (0)
	HB-Ab (+)	2	0	0	0	0/2 (0)
	両者 (-)	17	1	0	4	4/17 (23.5)

でも32例中抗M抗体2例、抗N抗体3例、抗SM抗体9例が陽性で自己抗体出現率は32例中12例37.5%であり、両者間に差はみられなかった。しかし、HB-Ab陽性者例では15例中抗M抗体7例、抗N抗体2例、抗SM抗体9例が陽性で自己抗体出現率は15例中12例80.0%と高率を示していた。慢性肝炎例では活動型においてはHB-Ag陽性例では16例中抗N抗体3例、抗SM抗体5例が陽性で自己抗体出現率は16例中5例31.3%であり、HB-Ag陰性例では26例中抗M抗体2例、抗N抗体4例、抗SM抗体7例が陽性で自己抗体出現率は26例中11例42.3%でHB-Ag陰性例にやゝ高い傾向がみられた。一方HB-Ab陽性例では13例中抗M抗体1例、抗N抗体1例、抗SM抗体6例が陽性で自己抗体出現率は13例中7例、53.9%でHB-Ag陰性例よりさらに高い傾向がみられた。非活動型については症例数が少ないが、HB-Ag陽性例3例中1例に抗N抗体が、HB-Ag陰性例14例中1例に抗SM抗体が、HB-Ab陽性例6例中1例に抗SM抗体がそれぞれ検出された。肝硬変症についてはHB-Ag陽性例では22例中抗M抗体1例、抗N抗体1例、抗SM抗体3例が陽性で自己抗体出現率は22例中5例22.7%であり、HB-Ag、HB-Abとも陰性例では20例中抗N抗体のみ4例に陽性で自己抗体出現率は20例中4例20.0%、HB-Ab陽性例では5例中抗M抗体1例、抗SM抗体1例が陽性で自己抗体出現率は5例中1例20.0%であり三者間に有意の差はみられなかった。また、原発性肝癌例についてはHB-Ag陽性例では9例中1例にのみ抗SM抗体が陽性であり、HB-Ag、HB-Abとも陰性例では10例中抗N抗体1例、抗SM抗体3例が陽性で

自己抗体出現率は10例中4例40.0%であった。なお今回の対象とした原発性肝癌例中にはHB-Ab陽性者は1例もなかった。すなわち急性肝炎および慢性肝炎活動型例において、血中HB-Agの有無と血中自己抗体出現率との間に有意の差はみられなかったが、HB-Ab陽性例に高頻度に血中自己抗体が出現する傾向にあった。また自己抗体のうち抗SM抗体の出現頻度が高かった。

#### 6. 慢性肝炎活動型例における肝組織所見と血中HB-Ag、HB-Abの出現様式ならびに血中自己抗体出現様式との関係

慢性肝炎活動型例における肝組織所見と血中HB-Ag、HB-Abの出現様式ならびに血中自己抗体の出現様式について検討した成績を表6に示した。すなわち血中HB-Agが持続的に陽性な群においては、前述のいわゆる活動型では抗N抗体、抗SM抗体が7例中2例それぞれ陽性で、活動型+リンパ濾胞様では自己抗体の出現は1例もなく、活動型+小葉改築傾向では抗N抗体、抗SM抗体それぞれ7例中2例に出現していた。すなわち血中HB-Ag持続的陽性例12例中5例(42%)に自己抗体が陽性であった。血中HB-Agが一過性に陽性な群においては、6例中1例も自己抗体は検出されなかった。つぎに血中HB-Abが持続的に陽性な群においては、活動型では5例中抗M抗体1例、抗N抗体1例、抗SM抗体3例に自己抗体が陽性で、活動型+リンパ濾胞様では4例中抗M抗体および抗SM抗体それぞれ1例ずつ陽性で、活動型+小葉改築傾向では2例中2例に抗SM抗体のみ陽性であった。すなわち血中HB-Ab持続陽性11例中7例(64%)

表6 慢性肝炎活動型例における肝組織所見と血中HB-Ag、HB-Abおよび血中自己抗体

肝組織所見		活動型			活動型+リンパ濾胞様			活動型+小葉改築傾向			血中自己抗体出現頻度
血中自己抗体		抗-M	抗-N	抗-SM	抗-M	抗-N	抗-SM	抗-M	抗-N	抗-SM	
血中HB-Ag・HB-Ab											
抗原	持続的陽性	12例	2	2				2	2		5 (42%)
	一過性陽性	6例									0
抗体	持続的陽性	11例	1	1	3	1	1			2	7 (64%)
	一過性陽性	12例	2		2	1					5 (42%)
陰性		11例	1	2		1		1	1	2	5 (46%)
自己抗体出現頻度		11/30			4/9			7/13			



%)に血中自己抗体が検出された。また血中 HB-Ab が一過性に陽性な群においては、活動型では10例中抗 M抗体、抗 SM抗体がそれぞれ2例ずつ、活動型+リンパ濾胞様では1例中1例に抗N抗体のみ陽性で、活動型+小葉改築傾向では1例中自己抗体の陽性例はなく、血中 HB-Ab 一過性陽性例12例中5例(42%)に自己抗体が検出された。つぎに血中 HB-Ag, HB-Abとも陰性な群においては、活動型では5例中抗N抗体1例、抗SM抗体2例が陽性で、活動型+リンパ濾胞様では4例中抗SM抗体のみ1例が陽性、活動型+小葉改築傾向では2例中抗M抗体、抗N抗体がそれぞれ1例、抗SM抗体が2例に陽性であり、血中 HB-Ag, HB-Ab 陰性例における自己抗体出現率は11例中5例(46%)であった。すなわち血中 HB-Ag 持続的陽性例、血中 HB-Ab 一過性陽性例、血中 HB-Ag, HB-Abとも陰性例の各群における血中自己抗体出現率にはほとんど差がみられなかったが、血中 HB-Ab 持続的陽性例にやゝ自己抗体の出現率が高い傾向がみとめられた。

#### 7. 血中 HB-Ag と免疫抑制剤治療の効果

慢性肝炎例において、血中 HB-Ag の有無による免疫抑制剤治療の効果を肝機能の面より検討した成績を表7に示した。免疫抑制剤としては、prednisolone, 6MP などであり約6ヵ月以上使用した症例を対象とした。これらの症例中には血中 HB-Ag 測定以前にこれら免疫抑制剤による治療をうけている症例も含まれている。血中 HB-Ag 陽性群17例と陰性群18例について比較検討した。免疫抑制剤使用前2ヵ月間の平均値

を治療前値として、免疫抑制剤使用6ヵ月後、1ヵ年後の減少率をS-GOT, S-GPT, ZTTについて比較した。血中 HB-Ag 陽性群では、S-GOT については治療前の134.5に対して治療6ヵ月後96.8で28.0%の減少率を、1ヵ年後125.1で7.0%の減少率を示した。またS-GPTについては治療前の211.7に対して治療6ヵ月後145.3で31.4%の減少率を、1ヵ年後129.6で38.7%の減少率をそれぞれ示した。ZTTについても治療前の17.3に対して治療6ヵ月後14.9で13.6%の減少率を、1ヵ年後16.9で2.3%の減少率を示した。一方血中 HB-Ag 陰性群では、S-GOT については治療前の117.8に対して治療6ヵ月後61.3で48.0%の減少率を、1ヵ年後76.5で35.1%の減少率を示した。またS-GPTについては治療前の127.2に対して治療6ヵ月後68.4で46.2%の減少率を、1ヵ年後80.7で36.7%の減少率を示した。同様にZTTについては治療前の14.6に対して治療6ヵ月後11.9で18.6%の減少率を、1ヵ年後13.0で11.0%の減少率を示した。すなわちHB-Ag 陽性群と陰性群との間で、S-GOT については陰性群が減少率の高い傾向にあったが、S-GPT, ZTT については両群の間に治療効果の面で有意の差はみられなかった。

#### 8. 血中自己抗体と免疫抑制剤治療効果

慢性肝炎例において、血中自己抗体の有無による免疫抑制剤治療の効果を肝機能の面より検討した成績を表7に示した。血中自己抗体陽性群13例、自己抗体陰性群22例を対象とし比較検討した。血中 HB-Ag の有無による治療効果判定と同様に免疫抑制剤使用前2ヵ

表 7 慢性肝炎例における HB-Ag および自己抗体の有無による免疫抑制剤治療効果の比較

HB-Ag 陽性群 17 例						HB-Ag 陰性群 18 例					
	治療前	6ヶ月後 平均値	減少率	1年後 平均値	減少率	治療前	6ヶ月後 平均値	減少率	1年後 平均値	減少率	
GOT	134.5	96.8	28.0%	125.1	7.0%	117.8	61.3	48.0%	76.5	35.1%	
GPT	211.7	145.3	31.4	129.6	38.7	127.2	68.4	46.2	80.7	36.7	
ZTT	17.3	14.9	13.6	16.9	2.3	14.6	11.9	18.6	13.0	11.0	
自己抗体陽性群 13 例						自己抗体陰性群 22 例					
	治療前	6ヶ月後 平均値	減少率	1年後 平均値	減少率	治療前	6ヶ月後 平均値	減少率	1年後 平均値	減少率	
GOT	124.5	80.0	35.8%	110.5	11.2%	126.8	78.7	37.9%	96.0	24.3%	
GPT	151.5	116.9	22.8	109.8	27.5	185.0	97.9	47.1	102.8	44.4	
ZTT	14.4	13.1	8.9	18.3	-27.2	16.3	13.3	18.5	13.3	18.5	

月間の平均値を治療前値として、免疫抑制剤使用6ヵ月後、1ヵ年後の減少率をS-GOT、S-GPT、ZTTについて比較した。血中自己抗体陽性群では、S-GOTについては治療前の124.5に対して治療6ヵ月後80.0で35.8%の減少率を、1ヶ年後110.5で11.2%の減少率を示した。またS-GPTについては治療前の151.5に対して治療6ヵ月後116.9で22.8%の減少率を、1ヶ年後109.8で27.5%の減少率を示した。同様にZTTについては治療前の14.4に対して治療6ヵ月後13.1で8.9%の減少率を、1ヶ年後18.3で-27.2%の減少率を示した。一方血中自己抗体陰性群では、S-GOTについては治療前の126.8に対して治療6ヵ月後78.7で37.9%の減少率を1ヶ年後96.0で24.3%の減少率を示した。またS-GPTについては治療前の185.0に対して治療6ヵ月後97.9で47.1%の減少率を、1ヶ年後102.8で44.4%の減少率を示した。同様にZTTについては治療前の16.4に対して治療6ヵ月後13.3で18.5%の減少率を、1ヶ年後も13.3で18.5%の減少率を示した。すなわち自己抗体の有無による免疫抑制剤治療効果は、自己抗体陽性群に比し自己抗体陰性群の方がやゝ減少率が高い傾向がみとめられたが有意の差とはいえなかった。

### 9. 症 例

急性肝炎例で血中HB-Ag、HB-Abとともに血中自己抗体の検索を経過を追い観察した症例ならびに慢性肝炎活動型例で同様に経過観察を行った症例を提示する。

#### 症例1 中○和○ 22才 男性

昭和47年8月10日頃より全身倦怠感、食欲不振、悪心など出現し、8月11日家人より黄疸を指摘され、8月16日の肝機能検査にてS-GOT 600 (Karmen単位、以下同じ)、S-GPT 369 (Karmen単位、以下同じ)、黄疸指数37、総コレステロール199 (mg/dl、以下同じ)、アルカリフォスファターゼ18.3 (KA単位、以下同じ)、ZTT 9.6 (Kunkel単位、以下同じ)で血中HB-Agは陽性、血中自己抗体は抗N抗体および抗SM抗体とも陽性であった。その後の経過は図5に示したごとくで、9月18日には血中HB-Agは陰性化し、血中自己抗体も陰性となった。また9月18日の肝機能検査もS-GOT 16、S-GPT 15、黄疸指数5、総コレステロール202、アルカリフォスファターゼ6.8、ZTT 11.0と正常化し、同年10月17日の肝生検組織所見はnonspecific reactive hepatitisの像を呈していた。良好な経過をとった典型的急性肝炎例であった。

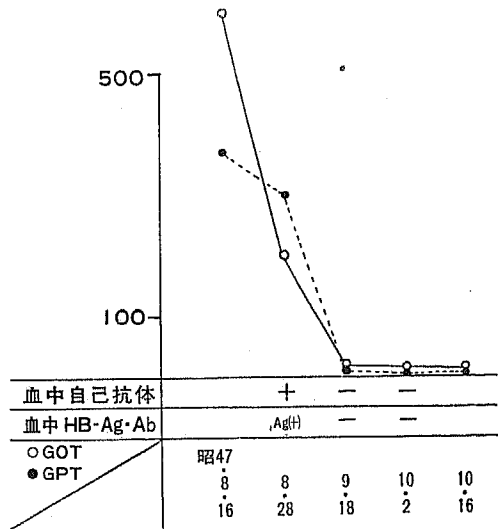


図5 症例1 中○和○ 22才 男

#### 症例2 藤○○子 31才 女性

昭和48年3月10日妊娠9ヵ月で性器出血があり、1000mlの輸血を受け、同年3月30日再び性器出血をおこしショック状態となり3800mlの輸血を受けた。同年4月2日頃より肝機能検査にて、S-GOT、S-GPTの上昇があり4月19日当科に転科入院した。入院時S-GOT 113、S-GPT 98、総ビリルビン0.5 (mg/dl、以下同じ)、アルカリフォスファターゼ17、総コレステロール170であり、血中HB-Ab陽性であったが血中自己抗体は陰性であった。その後の経過を図6に示した。すなわち肝機能検査では入院後も次第にS-GOT、S-GPTが上昇し、5月17日にはS-GOT 750、S-GPT 654、総ビリルビン5.1、アルカリフォスファターゼ26.5と最高値を示した。その後は次第に改善されたが、時々S-GOT、S-GPTの変動を示していた。血中HB-Abは入院以後持続的に陽性であった。一方血中自己抗体については、4月24日抗M抗体が陽性となりその後5月15日まで持続的に陽性であったが、5月24日以後は数回の検索で陰性化のまま経過し、7月25日再び一過性に陽性を示したが、その後の検索では陰性のみ経過している。7月25日肝生検を施行、その組織所見では肝実質内に細胞浸潤が残っており、グリソン鞘には円形細胞浸潤と線維の増殖がみられるやゝ慢性化の傾向を示す像を呈していた。この症例は肝機能検査の変動がしばしばみられ、血中自己抗体もその変動とともに出沒したやゝ慢性化の傾向を示す急性

肝炎例であった。

症例 3 飯○進 29才 男性

昭和44年1月軽度の肝機能異常を指摘されたが特に自覚症状なく放置，同年4月頃より全身倦怠感出現，同年7月症状が増強しその時の肝機能検査にてS-GOT 113，S-GPT 150であった。なおその当時は血中HB-Ag，HB-Abおよび血中自己抗体の検索はし

ていなかった。同年8月7日第1回肝生検を施行し、組織学的には慢性肝炎活動型の所見であった。その後肝機能の推移と昭和46年10月12日よりの血中 HB-Ag, HB-Ab ならびに血中自己抗体出現の有無を経過を追って検索した結果を図7に示した。すなわち肝機能の変動がみられ、血中 HB-Ag は昭和47年9月13日1回陰性化している以外現在まで持続的に陽性であった。

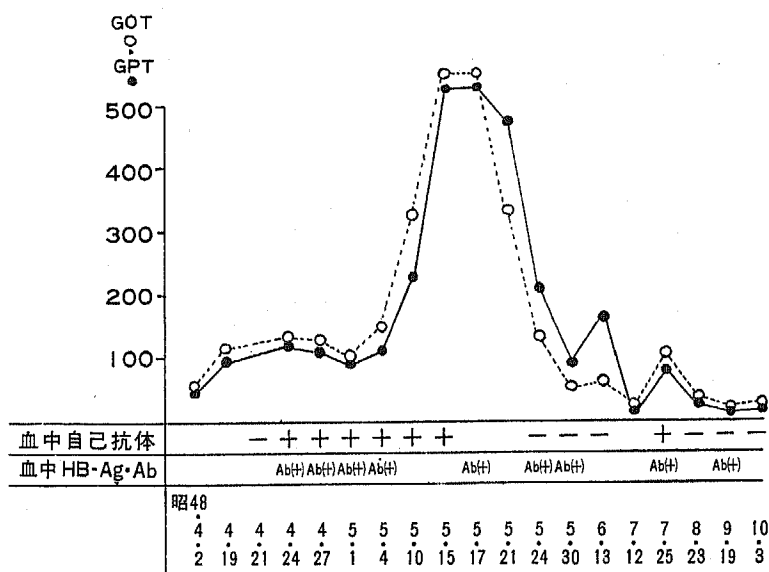


图 6 症例 2 藤〇〇子 31才 女

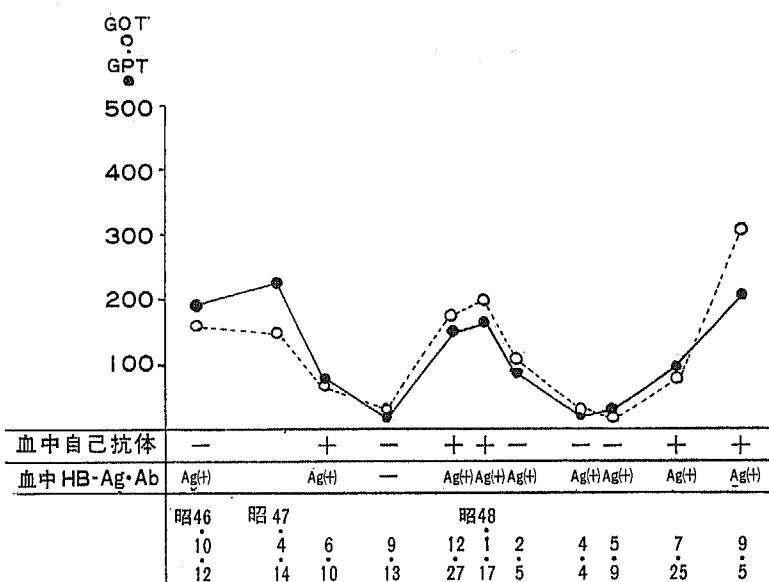


図 7 症例 3 飯〇進 29才 ♂

血中自己抗体は昭和47年6月10日抗SM抗体が一過性に陽性になり、その後昭和47年12月27日、昭和48年1月17日と同じく抗SM抗体が陽性であった。その後は陰性を示していたが、昭和48年7月25日、9月5日と抗SM抗体、抗N抗体の両者が陽性であった。肝機能検査との関係について検討すると、その変動とともに血中自己抗体も出没する傾向にあった。なお昭和46年10月22日の第2回肝生検組織所見も慢性肝炎活動型の病像を示していた。またこの症例においてはSteroid、Immunanなど免疫抑制剤の使用にもかかわらず血中自己抗体が出現していた症例である。

#### Ⅳ. 考 按

肝炎の慢性化、肝硬変への進展の成因に関してはさきにも述べたごとく、自己免疫学的な機序、肝炎ウイルスの持続的感染、肝内血液循環動態、栄養等多くの問題がとりあげられている。とくに近年HB-Agの発見以後、各種肝疾患において本抗原がかなりの頻度で検出され、一部の例では長年月にわたって陽性であることがみとめられており、肝炎ウイルスの持続的感染の果す役割が重要視されている。しかし他方HB-Ag陰性の慢性ないしは進行性の肝疾患も高頻度にとめられ、これらの症例については自己免疫学的な機序の関与も疑われている。しかしながらKrugmanら<sup>20)</sup>～<sup>28)</sup>の一連の報告、Sherlockら<sup>29)</sup>の報告により肝炎ウイルスにはA型、B型の2型存在することはほぼ疑いのないものとされており、A型ウイルスに関して現在これを検出する何等の方法も発見されていない。このことはHB-Ag陰性の肝疾患においてA型のそれによる感染を否定することは現段階では全く不可能であり、肝炎の慢性化の機序に関しても自己免疫学的な検討を行う場合に、HB-Ag陰性例についてはつねに念頭に入れられるべき問題であると考えられる。

著者は今回B型肝炎ウイルスのマーカーとしてのHB-Agを血中、肝組織中につき検索し、肝疾患における本抗原の意義、ならびに免疫学的な現象とのかゝりあいについて検討を行ったのでその成績を諸家の報告と併せて考察を加えてみたい。

血中のHB-Ag、HB-Abの検出方法に関しては、micro-Ouchterlony法<sup>30)</sup><sup>31)</sup>、single radial immunodiffusion法<sup>32)</sup>、Immunoelectro-osmophoresis法<sup>21)</sup>などの方法に比して最近ではきわめて感度の高いIAHA法<sup>22)</sup>、Radioimmunoassay法<sup>33)</sup><sup>34)</sup>、PHA法<sup>23)</sup>等が開発されており、したがって各種肝疾患における

その陽性率に関してもこれらの方法の差異により大きな開きが生ずると同時にまた地理病理学的な差異のみとめられることも報告されている<sup>13)</sup><sup>35)</sup>～<sup>37)</sup>。血中HB-Agの頻度に関しては、著者の成績では急性肝炎例20.2%で、これらの大多数例が発症後1～2か月以内に陰性化している。しかし、慢性肝炎例ではとくに活動型において33.8%と再びより高頻度にとめられ、さらに肝硬変症例では壊死後性52.1%、門脈性50.0%とさらに高頻度に検出された。すなわち病変が急性肝炎より肝硬変に進展するにつれて血中のHB-Agの検出率も次第に高率にみられることは、HB-Agが肝炎の慢性化、肝硬変への進展に大きな役割を果していることを示唆している。このことは、肝炎が一旦治癒後にも肝炎ウイルスがなお存在しており、何等かの機転で肝病変を再燃させる引き金になっている可能性を示唆する成績であるが、他方慢性肝炎例では急性発症が不明の例の多いことを考慮すれば、これらの症例ではinsidiousな発症を示しHB-Ag陽性例で慢性化し易い傾向を示している可能性も考慮されなければならない。この点に関して大林ら<sup>38)</sup>～<sup>40)</sup>は、同一家系内に肝疾患患者が多発する症例の多くがHB-Agと関連していることを報告しており、同様な成績がその後多数報告され<sup>41)</sup>～<sup>43)</sup>、著者ら<sup>44)</sup>もHB-Ag陽性の家族性肝硬変家系について報告してきた。すなわちこれらの家系内の症例においては家系中2～3代にわたってHB-Agが検出されており、それらのうちのかなりのメンバーに肝硬変、肝臓がみとめられている。このことは、これらの病変とHB-Agが密接な関連のあることを物語っている。同様な現象については、著者が慢性肝炎活動型例についてその組織病型と血中HB-Agとの関係について検討した成績でもみとめられた。すなわち、小葉改築傾向を伴い肝硬変への移行が示唆される激しい病変を示す症例においては、血中HB-Agが持続的に陽性を示す症例が多かった。小坂ら<sup>9)</sup>は亜小葉壊死を伴う慢性肝炎例において85%の高率にHB-Agが陽性であったと報告している成績も著者の成績にほぼ類似の現象であると考えられた。原発性肝癌例における血中HB-Agのtiterは一般に低いことが知られており<sup>45)</sup>、とくに欧米での報告においてはHB-Agの検出頻度が比較的低率であるが、このように低いtiterの症例においては特に検出法が問題となる。著者の成績ではIAHA法で28例中11例39.3%にみられており、本邦における報告とほぼ一致している。一方、血中HB-Abに関してはHB-Agのそれと逆に急性肝炎例

の36.9%から肝硬変, 原発性肝癌に進展すると16~10%と低率になるが, このことはこれらの病変を示す症例においては抗体産生能が低下していることを示している。肝組織中の HB-Ag に関してはすでに Coyne ら<sup>46)</sup>, Millman ら<sup>47)</sup>, Brzosko, Nowoslawski ら<sup>48)</sup>, 辻ら<sup>49)</sup>, 志方ら<sup>50)</sup>, Edgington ら<sup>51)</sup>, Hadziyannis ら<sup>52)</sup>, 古田ら<sup>24)</sup>の報告が行われておりその局在については核内とするもの<sup>46)~49)</sup>, 細胞質内とするもの<sup>50)~52)</sup>などがある。これらの相異については, 一つには用いられた抗血清の差異によることが考えられるが, 著者は古田らと共にすでに報告したごとく, 10数年間にわたって大量の交換輸血を受けた一患者血清より分離した  $\gamma$ -globulin 分画に FITC を標識したものをを用いた。その存在については細胞質内にみとめられ, 核内には特異蛍光はみとめられなかった<sup>24)</sup>。各種肝疾患について肝内 HB-Ag の検出率はすでに成績の項で述べたごとく, 血中のそれと同様に急性肝炎より慢性肝炎, 肝硬変へと病変の進展するにつれて次第に高頻度にみとめられた。とくに血中の HB-Ag 陰性の症例においても肝組織中に陽性の症例がみとめられたことは興味ある成績であり, Coyne ら<sup>46)</sup>も同様の成績を報告している。すなわち彼等は血中 HB-Ag 陰性例35例中15例に肝組織中に HB-Ag が検出されたのに対して, 血中 HB-Ag 陽性例26例の全例が肝内にも陽性にみとめられたと報告している。このことは Apostolov, Sherlock ら<sup>53)</sup>が血中 HB-Ag 陰性の慢性肝障害例13例中4例の尿中に HB-Ag が検出されたとする成績, Ross ら<sup>54)55)</sup>が血中陰性例の血清を85°Cの熱処理により HB-Ag が陽性化することをみとめた報告, および Brzosko ら<sup>56)</sup>が急性肝炎例で血中に50%の HB-Ag をみとめ, これらの時期に抗原, 抗体の complex を80~100%にみとめ, 慢性肝炎例においては血中に25%の HB-Ag をみとめたにすぎない時期に complex を100%にみとめているなどの成績を併せ考えると, 血中 HB-Ag 陰性例においても complex の形成のための false negative の可能性が考えられ, 肝内で検出されうことは十分考えられ著者の成績がそれを示している。このような成績を考慮すれば急性肝炎例の大多数例が1~2カ月で血中 HB-Ag が陰性化した後においてもなお肝組織中には残存している可能性があり, さきにものべたごとくその持続的な存在が何等かの機序を介して肝炎の慢性化における成因の1つとして重要な役割を果たしている可能性も否定出来ないように思われる。

一方, 1965年 Mackay<sup>1)</sup>により Lupoid hepatitis の提唱がなされて以来肝疾患と血中自己抗体を中心免疫現象の研究が進められてきたが, 最近 HB-Ag の発見に伴い, HB-Ag と Lupoid hepatitis, active chronic hepatitis との関係についての報告も多々みられている。Vischer ら<sup>57)</sup>は HB-Ag 陽性群と血中自己抗体陽性群との間には overlap はないとし, Bulkley ら<sup>58)</sup>も血中 HB-Ag 陽性群, 血中抗 N 抗体陽性または LE 細胞陽性群, それに両者とも陰性の群の3群に分け, それぞれの群の間には互に overlap はなかったと述べており, 本邦でも伊藤ら<sup>59)</sup>は同様の報告をしている。急性肝炎例における血中自己抗体出現に関する報告は少いが, 1970年 Wright ら<sup>60)</sup>は78例の急性肝炎例中19例(24%)に血中自己抗体(特に抗 SM 抗体)が検出され, とくに subacute hepatic necrosis を伴った例では15例中9例(60%)に血中自己抗体のうち抗 SM 抗体が検出されたと報告している。また, Farrow ら<sup>61)</sup>によると39例の急性肝炎中34例(87%)に抗 SM 抗体が, 16例(41%)に抗 N 抗体が陽性であったと報告している。さらに Ajdukiewicz ら<sup>62)</sup>も急性肝炎72例中54例(74%)に血中自己抗体が陽性であったと報告している。本邦でも木村ら<sup>63)</sup>は急性肝炎例における自己抗体出現率について, 抗 SM 抗体は53%に, 抗 N 抗体は7%にみられたと報告しており, 加納ら<sup>64)</sup>は急性肝炎遷延型例で3例中1例に抗 SM 抗体が陽性であったと報告している。著者の成績でも急性肝炎55例中27例(49.1%)に血中自己抗体が検出され, 前述の報告者とはほぼ同様であった。他方急性肝炎例における血中 HB-Ag, HB-Ab と血中自己抗体との関係についての報告は少い。Farrow ら<sup>61)</sup>によると急性肝炎例においては発症4週以内では, 血中 HB-Ag 陽性例12例中9例(75%)に抗 SM 抗体が検出され, 逆に抗 SM 抗体陽性例28例中9例(32.2%)に血中 HB-Ag が陽性であったと報告している。さらに発症4週以上の例でも血中 HB-Ag 陽性例13例中7例(53.8%)に抗 SM 抗体が検出され, 抗 SM 抗体陽性例34例中11例(32.4%)に血中 HB-Ag が陽性であったと述べている。また他の血中自己抗体のうち抗 N 抗体についても血中 HB-Ag 陽性例13例中10例(76.9%)に陽性で, 抗 N 抗体陽性例16例中10例(62.5%)に血中 HB-Ag が陽性であったと報告している。また, Wright ら<sup>60)</sup>によると急性肝炎例では抗 SM 抗体陽性例9例中1例に HB-Ag が陽性であったと報告している。本邦においては加納ら<sup>64)</sup>が persistent Hep-

atitis 例において、血中自己抗体陽性例3例中1例に血中 HB-Ag が陽性であったと報告している。著者の成績においては Farrow らのそれと似ており、急性肝炎例で血中 HB-Ag 陽性例8例中3例 (37.5%) に血中自己抗体が検出され、血中 HB-Ab 陽性例については先に述べたごとく15例中12例 (80.0%) に血中自己抗体が検出された。すなわち Vischer, Bulkley らの述べているような互に排他的な関係はみとめられなかった。このことは HB-Ag 陰性例にも処理を加えると HB-Ag が陽性になる false negative 例があること<sup>54)</sup> および HB-Ag 陰性例には他の A 型ウイルスの感染も考えられ、A 型ウイルス感染と B 型ウイルス感染とで自己抗体の出現に差があることは考えにくいように思われる。急性肝炎における自己抗体は症例にも示したように経過を追い検索すると、急性期に出現し肝炎の軽快とともに消失する傾向にあり、持続的に陽性を示した症例はみられなかった。すなわち急性肝炎における自己抗体出現は一過性であり、しかも肝炎の急性期に出現する傾向のあることより、ウイルス感染等による肝組織の崩壊に伴う二次的現象であることが考えられた<sup>65)</sup>。著者の成績で HB-Ab 陽性例に高率に自己抗体の出現をみ、小坂らも同様の報告をしているが、これは HB-Ag 関連ウイルスにより発生した急性肝炎が生体反応として HB-Ab を産生し、その機序と同様に自己抗体の産生も引き起こしてきたと推論された。

一方慢性肝炎例においての血中自己抗体については、Mackay ら<sup>66)</sup>は抗 SM 抗体陽性でかつその血清中に腎糸球体の細胞質とも反応する抗体の存在する慢性肝炎例を autoimmune hepatitis と呼称し、かゝる症例を自己免疫疾患の範疇に含めて考えている。しかしながら血中自己抗体と HB-Ag との関係については、Vischer ら<sup>57)</sup>、Bulkley ら<sup>58)</sup>、Wright ら<sup>60)</sup>のごとく両者を同時にみとめる症例は全くないとする報告のみられるのに対して、両者の overlap がみとめられている症例が最近報告されるようになった。すなわち Kater ら<sup>67)</sup>は chronic active hepatitis の1例に血中 HB-Ag が陽性で血中抗 N 抗体陽性の症例を報告し、Urowitz ら<sup>68)</sup>も chronic active hepatitis で血中 HB-Ag と血中抗 N 抗体の両者が同時に陽性の症例を報告している他、Chaudhuri<sup>69)</sup>Sennenkamp<sup>70)</sup>らも同様の報告をしている。さらに Findor ら<sup>71)</sup>は chronic aggressive hepatitis 例において血中 HB-Ag 陽性例で血中自己抗体のうち抗 SM 抗体が62.5%に、抗

M 抗体が31.3%に、抗 N 抗体が6.2%に陽性であったと報告している。また Sherlock ら<sup>10)</sup>も急性肝炎、慢性肝炎、肝癌例において血中 HB-Ag の有無と抗 SM 抗体の出現率との間には差がみとめられなかったが、たゞ chronic aggressive hepatitis においては、その抗体価が HB-Ag 陽性例では40倍以下の症例が大多数であるのに対し、HB-Ag 陰性例では40倍以上の症例が多くみられることを報告している。著者の成績では慢性肝炎活動型においては血中 HB-Ag 陽性例中31.3%、血中 HB-Ab 陽性例中53.9%に血中自己抗体を検出し、非活動型においても血中 HB-Ag 陽性の3例中1例に、血中 HB-Ab 陽性の6例中1例に自己抗体が検出された。これら各研究者による成績の相異については、同一例について経過を追って自己抗体の検索を行った報告は少ないこと、および血中 HB-Ag あるいは HB-Ab の測定方法の差によることが考えられる。著者は方法の項でのべたごとく IAHA 法、PHA 法による高感度の検出方法を用いて検索を行ない、慢性肝炎例においても血中自己抗体と HB-Ag、HB-Ab とがかなりの高頻度で同時に検出されることを報告した。慢性肝炎におけるかゝる血中自己抗体出現の意義については、著者の成績からは小葉改築傾向を伴う実質細胞の変性、壊死像の著明な症例にむしろ多くみとめられたことより、急性肝炎の場合のそれと同様に肝組織壊死に対する二次的な反応として考えるのが妥当のように思われた。慢性肝炎、肝硬変例においては一般に RA 反応<sup>72)</sup>、ASLO、CRP などの非特異的な反応の陽性を示す例が多いことはすでにみとめられており、かかる症例においては一般に抗体産生能が亢進状態にあることが知られている<sup>73)-75)</sup>。他方種々の血中自己抗体については、臓器特異性ないしは種属特異性がみられず、かつこれらが組織障害性に作用するという成績がみられない点よりかゝる自己抗体に病因としての意義づけをすることは困難であり、したがってかゝる自己抗体の陽性例について特異な疾患としての位置づけをすることに意義をみだしえないように思われる。原発性肝癌において HB-Ag 陽性例9例中1例、HB-Ag、HB-Ab とも陰性の10例中4例に血中自己抗体が検出され、特に抗 SM 抗体が19例中4例にみられていた。これは Whitehouse ら<sup>76)</sup>が malignant disease 中67.5%に抗 SM 抗体が見られたと報告し、その出現は tumor cell membranes や necrosis と関係があると述べていることと類似している。すなわち肝疾患における血中自己抗体の出現には一つには肝

組織障害に対する二次的反応と他方慢性肝疾患においては抗体産生能の亢進によることが考えられた。

肝炎、肝硬変症に対して Steroid や 6 MP, azathioprine などの免疫抑制剤による治療が行われている<sup>77)-81)</sup>しかし急性肝炎例においてはその初期より Steroid 治療を行うことによりむしろその病像を遷延化させる傾向のあることがみとめられている<sup>82)-84)</sup>。慢性肝炎活動型についてはこれら Steroid 剤や免疫抑制剤によりかなりの効果がみとめられているが<sup>79)-81)</sup>、HB-Ag の発見以来、肝炎ウイルスの chronic viral infection との関連性が問題にされ、HB-Ag 陽性の慢性肝炎例については Steroid 剤が無効ないしは増悪させるとする報告もみられている<sup>84)-87)</sup>。すなわち Vorlaender ら<sup>88)</sup>は aggressiver chronischer Hepatitis で HB-Ag 陽性の場合免疫抑制剤の使用を禁忌とし、血中自己抗体陽性、IgG 増加、HB-Ag 陰性例をその適応としている。著者の成績では免疫抑制剤による慢性肝炎活動型の治療効果については、肝機能検査上 GOT は HB-Ag 陽性群で治療 6 カ月後 31.4%、1 年後 38.7% の減少率を、HB-Ag 陰性群で治療 6 カ月後 46.2%、1 年後 36.7% の減少率を示し、両群の間にこれらの治療による効果に差がみられなかった。一方血中自己抗体と慢性肝炎の治療との関係については、Mackay らは自己免疫性肝炎例においては Steroid 剤により著明な効果がみとめられることをかゝる疾患の診断基準の一つに加えており、また先述の Vorlaender らも自己抗体陽性の慢性肝炎を Steroid 剤治療の対象としている。しかしながら著者の成績では血中自己抗体陽性の慢性肝炎と陰性群との間に免疫抑制剤による治療効果にとくに有意の差がみとめられなかった。肝炎の慢性化におけるかゝる血中自己抗体の役割については現在なお多くの未解決の問題が残されており、とくにこれら自己抗体に病因としての意義づけをすることは困難で、むしろ著者は先にも述べたごとく二次的な反応と考えている。今回の著者の成績で自己抗体の有無と治療効果の間に有意の差がみられなかったことは、逆に慢性肝炎例におけるかゝる自己抗体の意義について先に述べたごとく考え方を支持する成績のように思われた。しかしながらかゝる自己抗体価の著しい高値を示す症例あるいは持続的に陽性を示す一部の慢性肝炎例については今後なお症例を重ねて検討を行う必要があるように思われる。

## V. 結 語

肝炎の慢性化、肝硬変への進展の成因に関して、経時的な血中 HB-Ag、HB-Ab の検索ならびに肝組織中 HB-Ag の検索を行い、それらと肝生検組織所見とを対比検討した。他方免疫学的な面より、血中自己抗体の検索を経時的に行い、それと血中 HB-Ag、HB-Ab との関係ならびに肝生検組織との対比を行った。さらに免疫抑制剤治療による血中 HB-Ag 陽性群と陰性群、血中自己抗体陽性群と陰性群との間での差違を比較検討した結果、次のような結論をえた。

1. 血中 HB-Ag および肝組織中 HB-Ag は、急性肝炎、慢性肝炎活動型、肝硬変症と病像が進展するにつれ高い陽性率を示した。また慢性肝炎活動型においては血中 HB-Ag が持続的に陽性な症例に組織学的に小葉改築傾向を伴う激しい病像を呈するものが多く、血中 HB-Ab 陽性例および HB-Ag、HB-Ab とともに陰性の症例にリンパ濾胞様細胞浸潤を伴う例が比較的多くみられ、HB-Ag が肝炎の慢性化、肝硬変への進展に何らかの役割を演じていることが示唆された。

2. 血中自己抗体に関しては、急性肝炎例では予後の良好なものには最初一過性に、慢性化傾向を示す例においては自己抗体が出没し、慢性肝炎活動型では血中自己抗体は肝機能検査の変動とともに出没する傾向がみとめられた。

3. 血中自己抗体と血中 HB-Ag、HB-Ab との関連については両者の共存している症例が多数みとめられ、また急性肝炎例、慢性肝炎例では血中 HB-Ab 陽性例に血中自己抗体出現頻度が高い傾向がみられた。

4. 慢性肝炎活動型においては血中 HB-Ag の有無あるいは自己抗体の有無により免疫抑制剤治療効果に有意の差がみとめられなかった。

5. これらの成績より肝疾患における血中の各種自己抗体出現の意義については肝組織障害に対する二次的な反応ならびに慢性肝炎患例における抗体産生能の亢進によることが考えられた。

本論文の要旨は、第 59 回日本消化器病学会総会において発表した。

稿を終るにあたり御指導ならびに御校閲を賜った小田正幸教授に深甚なる謝意を表するとともに、本研究に終始御助言、御教示いただきました古田精市助教授に深謝し、御協力いただいた信大第二内科肝胆研究班の諸氏に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Mackay, I. R., Taft, L. I. and Cowling, D. C. : Lupoid hepatitis. *Lancet*, 2 : 1323-1326, 1956
- 2) Johnson, G. O., Holborow, E. J. and Glynn, L. E. : Antibody to smooth muscle in patients with liver disease. *Lancet*, 2 : 878-879, 1965
- 3) Doniach, D., Roitt, I. M., Walker, J. G. and Sherlock, S. : Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (Lupoid) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications. *Clin. exp. Immunol.*, 1 : 237-262, 1966
- 4) Holborow, E. J., Johnson, G. O., Asherson, G. L., Barnes, R. D. S. and Carmichael, D. S. : Antinuclear factor and other antibodies in blood and liver diseases. *Brit. med. J.*, 1 : 656-658, 1963
- 5) Paronetto, F., Schaffner, F. and Popper, H. : Antibodies to cytoplasmic antigen in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis. *J. Lab. clin. Med.*, 69 : 979-988, 1967
- 6) Blumberg, B. S., Alter, H. J. and Visnich, S. : A new antigen in leukemia sera. *J. Amer. med. Ass.*, 191 : 541-546, 1965
- 7) Prince, A. M. : An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 60 : 814-821, 1968
- 8) Okochi, K. and Murakami, S. : Observations on Australia antigen in the Japanese. *Vox Sang. (Basel)*, 19 : 332-336, 1968
- 9) 辻 孝夫, 内藤紘彦, 野崎 肇, 小坂淳夫 : 肝疾患の組織学的病型分類に基づくオーストラリア抗原の出現頻度—とくに慢性肝炎を中心に—. *医学のあゆみ*, 78 : 417-419, 1971
- 10) Sutnick, A. I., London, W. T., Millman, I., Coyne, V. E. and Blumberg, B. S. : Viral hepatitis. Revised concepts as a result of the study of Australia antigen. *Med. Clin. N. Amer.*, 54 : 805-817, 1970
- 11) Wright, P., McCollum, R. W. and Klatskin, G. : Australia antigen in acute and chronic liver disease. *Lancet*, 2 : 117-121, 1969
- 12) Prince, A. M. : Role of serum hepatitis virus in chronic liver disease, *Gastroenterology*. 60 : 913-921, 1971
- 13) Vogel, C. L., Anthony, P. P., Mody, N. and Barken, L. F. : Hepatitis-associated antigen in Ugandan patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2 : 621-624, 1970
- 14) Popper, H. and Mackay, I. R. : Relation between Australia antigen and autoimmune hepatitis. *Lancet*, 1 : 1161-1164, 1972
- 15) Krohn, K., Finlayson, N. D. C., Jokelainen, P. T., Anderson, K. E. and Prince, A. M. : Electron microscopical and immunological observations on the serum-hepatitis (S·H) antigen in primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 2 : 379-383, 1970
- 16) Nicole, S., Doris, M., Saimot, G. and Payet, M. : Hepatitis associated antigen and  $\alpha$ -feto protein in primary hepatocellular carcinoma. *Digestion*, 6 : 302, 1972
- 17) Simons, M. J. : Australia antigen in hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2 : 1089-1090, 1972
- 18) Kaplan, M. M. and Grady, G. : Serum-hepatitis antigen in chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 1 : 159-161, 1971
- 19) Dudley, F. J., O'Shea, M. J., Ajdukiewicz, A. and Sherlock, S. : Serum autoantibodies and immunoglobulins in hepatitis-associated antigen (HAA)-positive and -negative liver disease. *Gut*, 14 : 360-364, 1963
- 20) Pesendorfer, F., Krassnitzky, O. und We-walka, F. : Immunelektrophoretischer Nachweis von "Hepatitis-Associated-Antigen" (Au/SH Antigen). *Klin. Wschr.*, 48 : 58-59, 1970
- 21) Prince, A. M. and Burke, K. : Serum hepatitis antigen (SH) : rapid detection by high voltage immunoelectroosmophoresis. *Science*, 169 : 593-595, 1970
- 22) Mayumi, M., Okochi, K. and Nishioka, K. : Detection of Australia antigen by means of immune adherence hemagglutination test. *Vox Sang. (Basel)*, 20 : 178-181, 1971



- 23) Juji, T. and Yokochi, T. : Hemagglutination technique with erythrocyte coated with specific antibody for detection of Australia antigen. *Jap. J. exp. Med.*, 39 : 615-620, 1969
- 24) 古田精市, 花岡脩三, 大森晶彦, 千葉 恭, 月岡寿一郎, 長田敦夫, 高橋俊博, 清沢研道, 赤羽賢浩, 小田正幸 : 肝疾患における血中および肝組織中オーストラリア抗原について. *肝臓*, 13 : 280-287, 1970
- 25) Coons, A. H. and Kaplan, M. H. : Localization of antigen in tissue cells. 11. Improvement in a method for detection of antigen by means of a fluorescent antibody. *J. exp. Med.*, 91 : 1-13, 1954
- 26) Krugman, S., Giles, J. P. and Hammond, J. : Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *J. Amer. med. Ass.*, 200 : 365-373, 1967
- 27) Giles, J. P., McCollum, R. W., Berndtson, L. W. and Krugman, S. : Viral hepatitis : Relationship of Australia/SH antigen to the Wil-  
lowbrook MS-2 strain. *New Engl. J. Med.*, 281 : 119-122, 1969
- 28) Krugman, S. and Giles, J. P. : Viral hepatitis. New light on an old disease. *J. Amer. med. Ass.*, 212 : 1019-1029, 1970
- 29) Sherlock, S. : Progress report. Long-incubation (virus B, HAA-associated) hepatitis. *Gut*, 13 : 297-307, 1972
- 30) Ouchterlony, Ö. : In vitro method for testing the toxin-producing capacity of Diphtheria. *Acta path. microbiol. scand.*, 25 : 186-191, 1948
- 31) 関根暉彬 : オーストラリア抗原検出法. *総合臨牀*, 20 : 709-717, 1971
- 32) Mancini, G., Carbonara, A. D. and Heremans, J. F. : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 2 : 235-254, 1965
- 33) Walsh, J. H., Yalow, R. and Berson, S. A. : Detection of Australia antigen and antibody by means of radioimmunoassay techniques. *J. infect. Dis.*, 121 : 550-554, 1970
- 34) Lander, J. J., Alter, H. J. and Purcell, R. H. : Frequency of antibody to hepatitis-associated antigen as measured by a new radioimmunoassay technique. *J. Immunol.*, 106 : 1166-1171, 1971
- 35) Mathews, J. D. and Mackay, I. R. : Australia antigen in chronic hepatitis in Australia. *Brit. med. J.*, 1 : 259-261, 1970
- 36) Saidi, S., Farrohi, K. H., McCollum, R. W. and L. E. Bauvier, G. L. : Hepatitis-B antigen in IRAN. *Lancet*, 2 : 1377, 1972
- 37) Heathcote, J. and Sherlock, S. : Spread of acute type-B hepatitis in London. *Lancet*, 1 : 1468, 1973
- 38) 大林 明, 中村泰清, 田崎晴彦, 秋岡 寿 : 肝硬変家系にみられる活動型慢性肝炎について—とくに臨牀的ならびに形態学的所見と免疫学的検討および家族についての Australia 抗原検索結果—. *肝臓*, 12 : 57-59, 1971
- 39) 大林 明, 中村泰清, 田崎晴彦 : 肝硬変家系におけるオーストラリア抗原. *総合臨牀*, 20 : 774-777, 1971
- 40) 大林 明, 中村泰清, 青木重久 : オーストラリア抗原と家族性肝硬変症. *内科*, 30 : 257-262, 1972
- 41) Bancroft, W. H., Warkel, R. L. and Talbert, A. A. : Family with hepatitis-associated antigen. *J. Amer. med. Ass.*, 217 : 1817-1820, 1971
- 42) Denison, E. K., Peter, R. L. and Raynold, T. B. : Familial hepatoma with hepatitis-associated antigen. *Ann. Intern. Med.*, 74 : 391-394, 1972
- 43) Joske, R. A., Laurence, B. H. and Matz, L. R. : Familial active chronic hepatitis with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 62 : 441-444, 1972
- 44) 清沢研道, 赤羽賢浩, 高橋俊博, 長田敦夫, 月岡寿一郎, 千葉 恭, 大森晶彦, 花岡脩三, 古田精市, 小田正幸 : 家族性肝硬変症の3家系. *治療*, 55 : 2117-2122, 1973
- 45) 西岡久寿弥, 平山 雄, 関根暉彬, 真弓 忠, 大河内一雄, 宋 瑞 楼, 劉 禎 輝, 林 東明 : 肝がんと Australia 抗原の関連性について. *日本臨*

- 肝臓, 30 : 1154-1158, 1972
- 46) Coyne, V. E., Millman, I., Cerda, J., Gerstley, B. J. S., London, T., Sutnick, A. and Blumberg, B. S. : The localization of Australia antigen by immunofluorescence. *J. exp. Med.*, 131 : 307-319, 1970
- 47) Millman, I., Zavatore, V., Gerstley, B. J. S. and Blumberg, B. S. : Australia antigen detected in the nuclei of liver cells of patients with viral hepatitis by the fluorescent antibody technique. *Nature*, 222 : 181-184, 1969
- 48) Nowoslawski, A., Brzosko, W., Medalinski, K. and Krawczyuski, K. : Cellular localization of Australia antigen in the liver of patients with lymphoproliferative disorders. *Lancet*, 1, 494-498, 1970
- 49) 辻 孝夫, 内藤絃彦, 野崎 肇, 小坂敦夫 : グルターアルデヒド処理による nonsoluble 抗原の作製とその応用—蛍光抗体法による慢性肝炎患者の肝組織内オーストラリア抗原の局在. *医学のあゆみ*, 77 : 567-569, 1971
- 50) 志方俊夫, 大河内一雄, 真弓 忠, 榊原耕子, 吉崎千穂 : オーストラリア抗原の組織, 細胞内分布とその形態. *肝臓*, 13 : 29-39, 1972
- 51) Edgington, T. S. and Ritt, D. J. : Intrahepatic expression of serum hepatitis virus-associated antigens. *J. exp. Med.*, 134 : 871-885, 1971
- 52) Hadziyannis, S., Vissoulis, C., Moussouros, A. and Afroudakis, A. : Cytoplasmic localization of Australia antigen in the liver. *Lancet*, 1 : 976-979, 1972
- 53) Apostolov, K., Bauer, D. J., Selway, J. W. T., Fox, R. A., Dudley, F. J. and Sherlock, S. : Australia antigen in urine. *Lancet*, 1 : 1274-1275, 1971
- 54) Ross, C. A. C. and Pringle, R. C. : Detection of hepatitis-associated antigen. *Lancet*, 2 : 434, 1971
- 55) Shorey, J. and Pringle, R. C. : Selective heat inactivation of hepatitis B antibody (HBAb) in sera containing both hepatitis B antigen (HBAG) and HBAb. *Gastroenterology*, 64 : 174, 1973
- 56) Brzosko, W. J., Madalinski, K., Krawczynski, K., Skwarska, H. and Nowoslawski, A. : Australia antigen immune complexes in patients with different forms of hepatitis. *J. infect. Dis.*, 123 : 251-256, 1971
- 57) Vischer, T. L. : Australia antigen and auto-antibodies in chronic hepatitis. *Brit. med. J.* 2 : 695-697, 1970
- 58) Bulkley, B. H., Heizer, W. D., Goldfinger, S. E., Isselbacher, K. J. and Shulman, N. P. : Distinctions in chronic active hepatitis based on circulating hepatitis-associated antigen. *Lancet*, 2 : 1323-1326, 1970
- 59) 伊藤憲一, 中川 潤 : 慢性肝障害における Au 抗原と血中自己抗体及び細胞性抗体. *日消誌*, 69 : 432-433, 1972
- 60) Wright, P. : Australia antigen and smooth-muscle antibody in acute and chronic hepatitis. *Lancet*, 1 : 521-522, 1970
- 61) Farrow, L. J., Holborow, E. J., Johnson, G. D., Lamb, S. G., Stewart, J. S., Taylor, P. E. and Zuckerman, A. J. : Autoantibodies and the hepatitis-associated antigen in acute infective hepatitis. *Brit. med. J.*, 20 : 693-695, 1970
- 62) Ajdukiewicz, A. B., Dudley, F. J., Fox, R. A., Doniach, D. and Sherlock, S. : Immunological studies in an epidemic of infective, short-incubation hepatitis. *Lancet*, 1 : 803-806, 1972
- 63) 木村八重子, 伊藤 進, 遠藤幸男, 坂田晃康, 塚田悦男, 奥田邦男 : 諸種肝疾患における各種血中抗体の検出率および抗体価について (蛍光抗体法による). *肝臓*, 14 : 342, 1973
- 64) 加納英行, 平野勝久, 荻野真孝, 青木重久 : オーストラリア抗原陽性肝疾患—肝炎慢性化を中心に—. *肝臓*, 14 : 210, 1973
- 65) Wannagat, L. : In "Die akute Hepatitis", pp. 152-164, Georg Thieme Verlag. Stuttgart, Deutschland, 1971
- 66) Mackay, I. R., Weiden, S. and Hasker, J. : Autoimmune hepatitis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 124 : 767-780, 1965
- 67) Kater, L., Tweel, J. G., Lourens, J., Borst-

- Eilers, E. and Mul, N. A. J.: H. A. A. and A. N. A. in chronic active hepatitis. *Lancet*, 1: 598, 1971
- 68) Urowitz, M. B. and Koehler, B. E.: Lupoid hepatitis and H. A. A. *Lancet*, 1: 1014-1015, 1971
- 69) Chaudhuri, A. K. R. and McKenzie, P.: Australia antigen and smooth-muscle antibody in chronic active hepatitis. *Lancet*, 1: 1184, 1971
- 70) Sennekamp, J., Eggeling, B., Otten, H., Egli, H. and Ricken, D.: Australia-Antigen und antinukleäre Faktoren: gemeinsames Vorkommen bei einem Leberkranken und einem Blutspender. *Dtsch. med. Wschr.*, 39: 1540-1541, 1971
- 71) Findor, J., Igartua, E. B., Alonso, A., Domecq, R. and Bozzola, C.: Australia antigen and circulating antibodies in chronic aggressive hepatitis. *Acta Hepato-Gastroenterol.*, 20: 98-102, 1973
- 72) Dresner, E. and Trombly, P.: The Latex-fixation reaction in nonrheumatic diseases. *New Eng. J. Med.*, 261: 981-988, 1959
- 73) 平山千里, 福田 勉, 村井直樹: 肝疾患と血漿蛋白. *最新医学*, 23: 1598-1606, 1968
- 74) 鈴木秀郎, 江藤澄哉: 慢性肝疾患と免疫グロブリン. *内科*, 23: 270-278, 1969
- 75) 花岡脩三: 肝疾患における免疫グロブリンの研究. *信州医誌*, 18: 770-797, 1969
- 76) Whitehouse, J. M. A. and Holborow, E. J.: Smooth muscle antibody in malignant disease. *Brit. med. J.*, 27: 511-513, 1971
- 77) 小田正幸, 古田精市, 大森晶彦, 本間達二, 高山秀夫, 高山博臣, 荒井武浩, 一条正芳, 千葉 恭, 花岡脩三, 久野秀男: 慢性肝炎の治療—ことに 6-MP およびステロイドを中心として. *臨床科学*, 3: 56-68, 1967
- 78) Page, A. R., Good, R. A. and Pollara, B.: Long-term results of therapy in patients with chronic liver disease associated with hypergamma globulinemia. *Amr. J. Med.*, 47: 765-774, 1969
- 79) 市田文弘, 佐々木博: ステロイド長期使用における投与と離脱. *診断と治療*, 57: 237-245, 1969
- 80) 太田康幸: 肝疾患の免疫抑制療法最近の進歩. *診療*, 2: 278-286, 1970
- 81) 小田正幸, 古田精市, 大森晶彦, 長田敦夫, 月岡寿一郎, 高橋俊博, 清沢研道, 赤羽賢浩, 小池ゆり子: 肝炎と免疫抑制療法. *臨床免疫*, 5: 35-42, 1973
- 82) 佐藤俊一, 石井 隆, 千葉 勤, 金田文衛, 小野寺久勝, 有末太郎, 中沢一臣: リハビリテーション—社会活動への復帰の時期—. *治療*, 52: 2095-2103, 1970
- 83) Dudley, F. J., Fox, R. A. and Sherlock, S.: Relationship of hepatitis-associated antigen to acute and chronic liver injury. *Lancet*, 2: 1-3, 1971
- 84) 原田 尚, 広田喜代市, 本木達也, 神坂和明: 肝疾患におけるオーストラリア抗原の意義. *日消誌*, 67: 1133-1141, 1970
- 85) 久保保彦, 大津山泰, 都田梅司, 谷口英之輔, 安倍弘彦, 薬師寺英邦, 谷川久一, 奥田邦雄: 肝疾患とオーストラリア抗原 (その臨床的観察). *肝臓*, 12: 434-441, 1971
- 86) 中島正男: 慢性肝疾患における血中および肝組織内オーストラリア抗原と血中抗オーストラリア抗体について. *肝臓*, 14: 241-248, 1973
- 87) 荒川泰行, 長谷 克, 結束敬基, 桑名 斉, 具島正倫, 龍美弥子, 大久保仁, 加藤 昭, 日野邦彦, 大野康則, 伊藤 新, 臼井亮平: 肝疾患における Au 抗原の意義. *肝臓*, 14: 355-363, 1973
- 88) Vorlaender, K. O.: Die Indikation zur Immunsuppression bei der aggressiven-chronischen Hepatitis. *Klin. Wschr.*, 49: 666-667, 1971

(1974. 10. 1 受稿)