信州医誌，21(1)：15～24，1973

原　著

肝炎の慢性化におけるオーストラリア抗原・抗体の意義

清沢研道　古田精市　大森晶彦
月岡寿一郎　長田敦夫　高橋俊博
赤羽賢浩　小池ゆり子　小田正幸
信州大学医学部第二内科学教室

花岡脩三　長野赤十字病院内科
高山秀夫　諏訪赤十字病院内科
一条正芳　辰野病院内科
千葉恭　飯田病院内科
市川澄夫　県立須坂病院内科
相沢正樹　相沢病院内科

STUDIES ON THE ROLE OF AUSTRALIA ANTIGEN AND ANTIBODY IN CHRONICITY OF THE HEPATITIS

Kendo KIYOSAWA, Seiichi FURUTA, Akihiko ŌMORI, Juichiro TUKIOKA, Atuo NAGATA, Toshihiro TAKAHASHI, Yoshihiro AKAHANE, Yuriko KOIKE and Masayuki ODA
Depertment of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu Univercity

Shuzo HANAOKA　Nagano Red Cross Hospital
Hideo TAKAYAMA　Suwa Red Cross Hospital
Masayoshi ICHIJO　Tatuno Municipal Hospital
Kyo CHIBA　Iida Hospital
Sumio ICHIKAWA　Suzaka Prefectural Hospital
Masaki AIZAWA　Aizawa Hospital

Kye words：オーストラリア抗原 (Australia Antigen)，オーストラリア抗体 (Australia Antibody)，螢光抗体法 (Immunofluorescence)

1. はじめに

急性肝炎の発症初期において，散発性の流行性肝炎，血清肝炎のいずれの場合にも血中にオーストラリア抗原（以下 Au 抗原）が高頻度に検出されることより，Au 抗原が急性肝炎の起因ウイルスと密接な関係があるものと考えられている。血中 Au 抗原は急性肝炎の大多数例では1～2ヶ月以内に消失するが，一部の症例では持続的に認められ，このような症例に慢性肝炎への移行が高頻度であると報告されている[1)-3)]。一方慢性肝炎，肝硬変，肝癌の血中 Au 抗原の検出率は急性肝炎治癒期の場合に比べ高いことも報告されている[4)]。

今回著者らは肝炎の遷延～慢性化における Au 抗原の役割について検討する目的で，血中 Au 抗原とオーストラリア抗体（以下 Au 抗体）の経時的検索と同時に，肝組織中 Au 抗原を急性肝炎の治癒期を中心に，慢性肝炎，肝硬変，肝癌につき検索した。さらに血中自己抗体と Au 抗原との関連についても検討した成績をのべ，肝炎の慢性化における Au 抗原・抗体の臨床的意義につき考察を加えた。

2. 対象および方法

対象は1971年4月より1972年8月までの期間に，信州大学第2内科およびその関連病院を受診した肝疾患々者のうちで，血中 Au 抗原，抗体を検索できた242名である。このうち肝生検・剖検を施行し得た177名につき肝組織中 Au 抗原を検索した。

方法は，血中 Au 抗原は真弓ら[5]により報告された Immune Adherence Hemagglutination (IA 法)により行なった。この際用いた Au 抗体は，Sulfhemgolobinemia で過去15年間毎週 400mℓ の交換輸血を行っている患者より得られた抗 Au ヒト血清（Sasaki 血清）と，国立癌センターウイルス部関根博士より供与された抗 Au モルモット血清である。いずれも使用時150～200倍に希釈して用いた。補体はモルモット血清を使用しているが，力価に変動があるため，国立癌センターウイルス部より供与されたものを用いた。

血中 Au 抗体の検出は受身赤血球粘着反応 Passive Hemagglutination (PHA 法) によった。本法は Au 抗体検出法として感度がすぐれているが，ヒツジ赤血球を感作するに必要な Au 抗原を精製するのに多大の労力と施設を必要とするため現在国内では数ケ所でしか実施されておらず，著者らはそのうちの一つであるエーザイ社免疫研究室の御助力を頂いて行った。

組織中 Au 抗原の検出は螢光抗体直接法によった。FITC 標識抗体の作成には上記 Sasaki 血清を使用した。被検肝生検組織および剖検肝切片をドライアイス・アセトンで冷却したN・ヘキサン中に直接浸して凍結した後，クライオスタットで切片を作成し，冷アセトンで3分間固定後染色した。詳細はすでに報告したので省略する[6]。

血中自己抗体の検出は，抗平滑筋抗体（抗 SM），抗細胞質抗体（抗 M），抗核抗体（抗 N）をラットの胃平滑筋，腎を用い，螢光抗体間接法により行なった。

3. 成　績

(1) 各種肝疾患における血中 Au 抗原出現率

表1に示したごとく，急性肝炎例では発症2週間以内の急性期に検索し得た26例中10例（38.5%）に Au 抗原が陽性であった。発症より種々の時期を含む急性肝炎全例については54例中11例（20.4%）に陽性であった。慢性肝炎については第1回犬山シンポジウム[7]において定義された組織学的な分類に従って，非活動型と活動型に分けて検討した。慢性肝炎非活動型では38例中7例（18.4%），活動型では55例中15例（27.3%）に Au 抗原が認められ，活動型群が非活動型群に比べ陽性率が高かった。肝硬変では78例中30例（38.5%），肝癌では17例中8例（47.1%）の高率に認められた。Au 抗原価は各種肝疾患により，またその発症よりの時間的な関係で変動が見られたが，一般的に急性肝炎初期に高く，1024倍以上のものが多くみられ，慢性肝炎，肝硬変，肝癌になるにつれて次第に低下する

表 1　各種肝疾患における Au 抗原・抗体の出現頻度

		血中 Au 抗原・抗体		血中 Au 抗原又は抗体の出現総数	組織中 Au 抗原
		抗　原 (IA 法)	抗体 (PHA 法)		
急性肝炎	全症例	11/54　20.4%	18/54　33.3%	23/54　42.6%	22/53　41.5%
	急性期例	10/26　38.5%	5/26　19.2%		
慢性肝炎	非活動型	7/38　18.4%	12/38　31.6%	17/38　44.7%	7/21　33.3%
	活動型	15/55　27.3%	16/55　29.1%	31/55　56.4%	22/45　48.9%
肝硬変症		30/78　38.5%	12/78　15.4%	40/78　51.3%	29/42　69.1%
肝癌		8/17　47.1%	0/17　0	9*/18　50.0%	9*/16　56.3%

* IEOP 法によったもの2例が含まれる

傾向があった。肝硬変，肝癌では128倍以下のものが多かった。さらにAu抗原持続期間は，急性肝炎では大多数例が1ケ月以内に陰性化したが，4例は8～12週間持続的に陽性を示し，うち1例は慢性肝炎に移行，他の1例は遷延傾向を示していた。また慢性肝疾患では長期間陽性を示すものが多く，中には陰性化後再び陽性化する現象をくり返す症例もみられた。

（2） 各種肝疾患における血中Au抗体出現率

急性肝炎では54例中18例（33.3%）に陽性を示した。このうち7例は急性肝炎発症初期よりAu抗体が出現し，他の11例は治癒期になって陽性を示した。11例中2例はAu抗原陽性例で陰性化後にAu抗体が出現した。

慢性肝炎のうち非活動型群では38例中12例（31.6%），活動型群では55例中16例（29.1%）に見られ，両群に有意の差はみられなかった。肝硬変では78例中12例（15.4%）に陽性であったが，肝癌では17例中全例がAu抗体陰性であった。以上の如く，血中Au抗体は急性肝炎～慢性肝炎～肝硬変と進行するにつれて出現率が減少し，肝癌では0%であった。Au抗体価については各種肝疾患で著しい相異は認められず，大多数例で128倍以下であった。ただ急性肝不全で死亡した1例に4096倍と高値を示した。血中Au抗体の出現期間は血中Au抗原に比し長期間持続する症例が多かった。

（3） 各種肝疾患における肝組織中Au抗原出現率

表1に示した如く，肝組織中Au抗原の出現率は，急性肝炎では主として治癒期の肝生検組織を対象としたが，53例中22例（41.5%）にみられた。慢性肝炎では非活動型群21例中7例（33.3%），活動型群45例中22例（48.9%）にみられ，後者に高率であった。肝硬変では42例中29例（69.1%）に，肝癌では16例中9例（56.3%）に陽性であった。肝癌で陽性を示した9例中5例は肝硬変を合併していた。すなわち急性肝炎～慢性肝炎活動型～肝硬変とすすむにつれて肝組織中Au抗原検出率が高くなる傾向が認められた。

血中Au抗原・抗体のいずれか，またはその両方が出現した頻度と肝組織中Au抗原の出現率を比較すると，表1に示した如く急性肝炎，慢性肝炎では前者にやや多く，肝硬変と肝癌では後者に多い傾向がみられたが，血中，肝組織中の陽性頻度はほぼ近似していた。

（4） 急性肝炎例の血中Au抗原・抗体と臨床経過

急性肝炎発症3ケ月経過後なお肝機能異常を示すか，または死亡例を異常経過例とした。経過良好例と異常例につき血中Au抗原・抗体の出現の有無を検討した。経過良好例は血中Au抗原陽性群が14例中11例（78.6%），陰性群16例中9例（56.3%）で，前者の方が多かった。しかし発症初期よりAu抗体陽性群では7例中5例が異常経過を示し，うち2例は急性肝不全で死亡している。これを肝機能検査正常化までの週数の平均値についてみると，表3に示した如く，黄疸指数ではAu抗原陽性群4.1週に対し，Au抗体陽性群は16.8週を要し，後者の方が長期にわたり黄疸が持続していた。同様にS-GOT，S-GPT，アルカリフオスファターゼ値においてもわずかではあるがAu抗体陽性群の方が正常化までにより長い期間を要していた。

表2 急性肝炎例の血中Au抗原・抗体と臨床経過

	例数	経過良好例		異常経過例		死亡例
		例数	%	例数	%	例数
Au抗原陽性	14	11	78.6	3	21.4	0
Au抗原陰性	16	9	56.3	7	43.7	2
発病初期よりAu抗体陽性	7	2	28.6	5	71.4	2

表3 急性肝炎例における血中Au抗原の有無と肝機能検査成績正常化までの週数

	血中Au抗原・Au抗体		
	Au抗原(+)	Au抗体(+)	Au抗原抗体(−)
黄疸指数	4.1	16.8	6.9
S-GOT	11.0	17.0	15.4
S-GPT	13.6	17.3	12.1
AL-Pase	4.1	5.0	4.0

表4は急性肝炎発症初期より血中Au抗体陽性を示した7症例の臨床的事項を要約したものである。年令は不定であるが，性別では女5例，男2例と女性に多かった。7例中6例は輸血後に発症した症例である。血中Au抗体価は症例2では4096倍，症例7は1024倍と高値を示していた。血中Au抗原は全例陰性であっ

表 4 発症初期より血中Au抗体陽性例

番号	症例	年令	性別	輸血	輸血↓発症	血中Au抗体価	血中Au抗原	組織中Au抗原	β_1C/β_1A	臨床経過	組織所見
1	三○志○子	29	♀	+	3 M	256〜32	−	−	120	発症1ヶ月前より血中Au抗体(+) 肝機能正常化. 2ヶ月	NRH
2	塚○助○	63	♂	+	1 M	4096〜256	−	+	47	発症88日目肝不全死	胆汁うつ滞
3	大○幸○	69	♀	+	1 M	+(IEOP)	−	+	21	激症肝炎. 死亡(4日目)	massive Necrosis
4	武○勘○	65	♂	+	1.5M	512	−	+	70	遷延化(6ヶ月)心疾患で死亡	AH
5	百○千○子	41	♀	+	1 M	64〜8	−	−	125	遷延化(5ヶ月)	AH
6	村○恵○子	15	♀	−		64〜4	−	−	105	2ヶ月後. 肝機能正常. その後, 再上昇	AH
7	上○さ○え	45	♀	+	2 M	1024〜256	−			肝機能正常化, 1ヶ月. 経過良好	−

たが，肝組織中では3例にみられた。血中補体価は症例2，3に著減を見，いずれも急性肝不全にて死亡している。症例4は6ヶ月間血中Au抗体持続した後心不全にて死亡，症例5は5ヶ月後もなお肝機能異常を示していた。

（5） 慢性肝炎活動型例における血中Au抗原・抗体と肝組織所見の対比

慢性肝炎活動型を組織学的に3型に分類した。すなわち門脈域の細胞浸潤と線維化が見られ，限界板の破壊があり，小葉内にも細胞浸潤が見られる定型的活動型（図1）と，これに加えるに門脈域にリンパ濾胞様に細胞浸潤が見られる型（図2）と，さらに小葉改築傾向を認める型（図3）である。この3型につき血中Au抗原・抗体の有無を検討した結果が表5である。

数ヶ月以上にわたって頻回の検索を行い，持続的に血中Au抗原が陽性であった14例では，定型的活動型の所見を示したもの5例（35.7%），活動型に小葉改築傾向を伴う型9例（64.3%）であった。これに対して頻回の検索にもかかわらず血中Au抗原が陰性であった11例では定型的活動型6例（54.5%），リンパ濾胞様細胞浸潤を伴う型4例（36.3%），小葉改築傾向を伴う型は1例であった。すなわち血中Au抗原持続的陽性群では一般に慢性肝炎活動型の中でも肝硬変への移行が示唆される小葉改築傾向を伴う激しい病変を示すものが多い傾向が見られた。

（6） 急性肝炎，慢性肝炎における血中Au抗原・抗体と自己抗体の検出頻度

急性肝炎全体についてみると，抗SMが36例中14例

表 5 慢性肝炎活動型例における血中Au抗原（IA法）・抗体（PHA法）と肝組織所見

血中Au抗原・抗体 ＼ 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
抗原	持続的陽性 14例	5	0	9
	陽性(測定回数少) 4例	2	0	2
	陰性 11例	6	4	1
抗体	持続的陽性 6例	3	1	2
	陽性(測定回数少) 8例	7	1	0

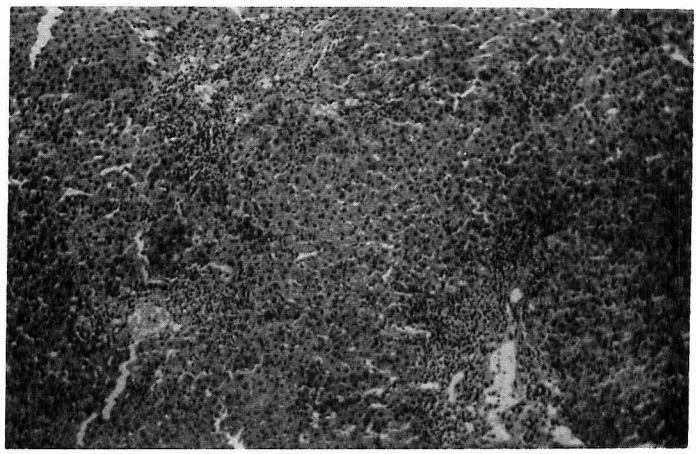


図 1　定型的慢性肝炎活動型

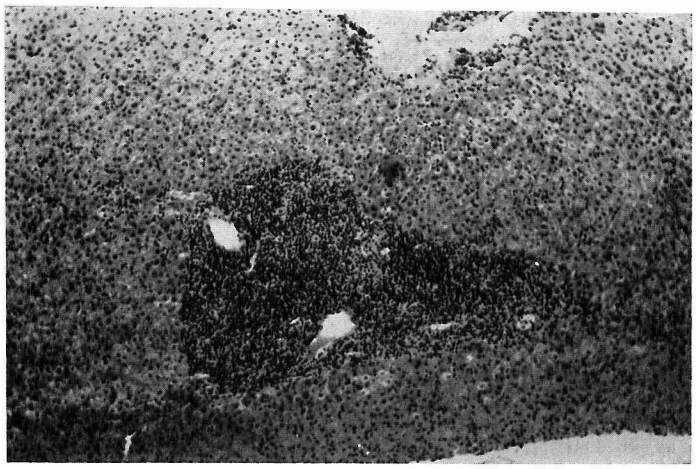


図 2　リンパ濾胞様細胞浸潤を伴う慢性肝炎活動型

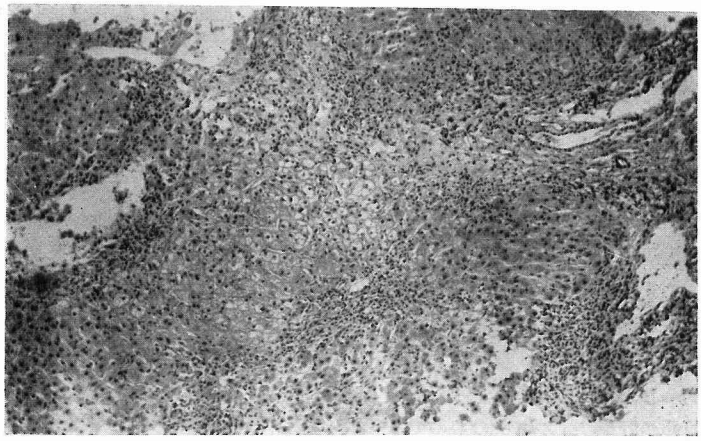


図 3　小葉改築傾向を伴う慢性肝炎活動型

表 6　急性肝炎における血中 Au 抗原・抗体と自己抗体との関係

	例数	自己抗体陽性例			
		抗SM	抗M	抗N	計
Au 抗原 ⊕	6	2	0	0	2 (33.3%)
Au 抗体 ⊕	10	6	1	1	8 (80.0%)
Au 抗原 ⊖ Au 抗体 ⊖	20	6	0	2	8 (40.0%)
計	36	14	1	3	18 (50.0%)

表 7　慢性肝炎における血中 Au 抗原・抗体と自己抗体との関係

		例数	自己抗体陽性例			
			抗－SM	抗－M	抗－N	計
活動型	Au 抗原 ⊕	11	3 (27.3)	0	1 (9.1)	3 (27.3)
	Au 抗体 ⊕	9	2 (22.2)	0	0	2 (22.2)
	Au 抗原 ⊖ Au 抗体 ⊖	18	4 (22.2)	2 (11.1)	2 (11.1)	6 (33.3)
非活動型	Au 抗原 ⊕	2	0	0	0	0
	Au 抗体 ⊕	3	0	0	0	0
	Au 抗原 ⊖ Au 抗体 ⊖	7	0	0	0	0

(38.9%) にみられた。抗Mは1例，抗Nは3例にみられたにすぎなかった。血中 Au 抗原・抗体の有無との関係についてみると，血中 Au 抗体陽性群では抗SM 6例，抗M 1例，抗N 1例計8例 (80.0%) に自己抗体が陽性に出現していた。

慢性肝炎例では非活動型には自己抗体は全くみられなかった。活動型全体では38例中抗SMは9例，抗Mは2例，抗Nは3例認められた。すなわち血中 Au 抗体陽性群では同時に各種の自己抗体を陽性に示す例が多い傾向にみられたが，血中 Au 抗原の有無と自己抗体出現との間には特定の関係はみられなかった（表7）。

4. 考　案

1965年 Blumberg ら[8]によって発見された Au 抗原が，その後 Prince[9]，大河内ら[10]によって血清肝炎の発症と密接な関係にあることが報告された。一方散発的にみられる流行性肝炎の症例においても高率に血中にAu 抗原が見出されるにおよんで，Au 抗原が肝炎起因ウイルスの一つであろうと考えられるに至った。しかし現時点では Au 抗原が肝炎ウイルスそのものであるとするには Józwiak ら[11]の報告の他には RNA の存在が証明されてはおらず，また Au 抗原を指標とした組織培養でも Krugman 一派[12][13]の報告以外には Au 抗原が組織内で増殖するという証明はなされていない。Au 抗原が肝炎ウイルス自体でなく，その一部にすぎないにしても，臨床的に肝炎の病態と肝炎ウイルスとの関係について研究する場合，Au 抗原は肝炎ウイルスのマーカーとして有効な手段であることは疑いはない。

肝炎の遷延ないしは慢性化の原因に関しては，従来他のウイルス感染症における生体の反応と同様に，炎症治癒後にはウイルスが生体から消滅して行くと考えられ，炎症の持続ないしは慢性化の機序として自己免疫学的要因が考えられ多くの研究がなされてきた。一方 Au 抗原の発見以後は検出法の進歩につれて慢性肝炎，肝硬変，肝癌にも血中 Au 抗原が高頻度に証明されるようになり，また急性肝炎例で血中 Au 抗原が持続し，数年後には肝硬変にまで進展した症例が報告されるにおよんで，肝炎の慢性化における Au 抗原の果す役割が大きな問題として取上げられるようになった。

急性肝炎例について著者らの成績では大多数例が発症1～2ヶ月以内には血中に Au 抗原は証明されなく

なり，また血中 Au 抗原陽性例と陰性例とではその予後は前者の方が良好である結果を得た。市田ら[14]も血中 Au 抗原の検索を行った47例の急性肝炎につき陽性16例では陰性例に比べ治癒の傾向が高いことを報告している。Au 抗原が８～12週間持続した４例中２例は遷延ないし慢性化の傾向を示した。Sutnick ら[1]，Nielsen ら[2]，Müller ら[3]の報告でも Au 抗原が長期間持続した急性肝炎は慢性化の傾向が高いとしている。すなわち急性肝炎で一過性に Au 抗原が出現したものは予後は良好な傾向にあるが，長期に亘り持続的に Au 抗原が出現したものは遷延・慢性化の傾向を示している。

慢性肝炎，肝硬変例については，血中 Au 抗原は急性肝炎の治癒期に比べてより高頻度に認められている。そして慢性肝炎において血中 Au 抗原出現率は活動型の方が非活動型より高く，また肝硬変では急性肝炎の治癒期と同程度の高頻度であった。原田ら[15]増田ら[16]も慢性肝炎の活動型が非活動型に比し血中 Au 抗原の出現頻度が高いことを報告している。また Sherlock ら[17]も血中 Au 抗原陽性の慢性肝炎はヨーロッパ分類の Chronic aggresive hepatitis に多いことを報告している。

辻ら[18]は，慢性肝炎のうち亜小葉性壊死を伴うものでは13例中11例84.6％の高率に血中 Au 抗原が陽性であったとしている。今回の著者らの成績でも数ケ月以上に亘って持続的に血中 Au 抗原が証明された慢性肝炎例では，小葉改築傾向を伴う型，すなわち肝硬変への移行が示唆される病変の激しい症例が多くみられた。このように慢性肝炎の遷延化，肝硬変への移行においても Au 抗原が大きな役割を果していることが示唆された。

急性肝炎の多くの症例で血中 Au 抗原が１～２ケ月以内に検出されなくなるが，慢性肝炎，肝硬変で再び高率に検出されることは，急性肝炎から慢性肝炎への移行の中間的時期における Au 抗原の存在様式が問題になる。著者らの成績では急性肝炎治癒期で血中 Au 抗原がほとんど証明されない時期においても，肝組織中 Au 抗原出現率は急性期の血中 Au 抗原出現率と同程度であったことは，肝炎治癒期においても肝組織中には Au 抗原が存在していることを示している。また肝硬変における肝組織中 Au 抗原出現率が血中出現率より高い値を示していた。Coyne ら[19]は，血中の Au 抗原陰性の肝炎35例中15例（42％）に肝組織中に Au 抗原を認めており，Edgington ら[20]も37例の急性肝炎のうち血中 Au 抗原陰性が20例あり，このうち７例に肝組織中 Au 抗原を検出した成績を報告している。以上の成績は Grob ら[21]が急性肝炎治癒期で血中 Au 抗原が陰性化した時期でも糞便中にはなお Au 抗原が検出されるという報告や，胆汁中に証明している Wright ら[22]や，Serpeau ら[23]の成績を裏書きしているものと考えられる。

一方 Apostolov ら[24]は血中 Au 抗原陰性の慢性肝障害13例中２例に尿中に Au 抗原を認め，医療従事者で血中 Au 抗原陰性の７例中２例にもやはり尿中に Au 抗原を証明している。また，Ross ら[25]は血中 Au 抗原のかなりのものが抗体と結合していて，熱処理により抗体を破壊することによって血中 Au 抗原価が上昇した例を報告している。さらに Brzosko ら[26]は血中 Au 抗原による Immune Complex の測定を行ったところ，急性肝炎では発症１～３週目では血中 Au 抗原が50％に対し，血中 Immune complex は80～100％と約２倍の頻度にみとめ，慢性肝炎では血中 Au 抗原が25％に対し，血中 Immune Complex は100％に証明している成績を報告している。すなわちこれらの成績から急性肝炎で血中の Au 抗原が証明されない時点でも肝組織中になお存在し，さらに血中には Immune Complex の形で存在するため検出されないことを示唆している。今回の著者らの成績でも発症初期より血中 Au 抗体が検出された７例においてその全例に血中 Au 抗原が陰性であったが，肝組織中には３例に Au 抗原が検出された。すなわち血中の Au 抗原が抗体と複合物を形成して存在している可能性が推定された。この点に関しては今後かかる複合形の Au 抗原について検出を試み，検討を加えて行く予定である。

肝組織中 Au 抗原の意義については Bringhton ら[12]は螢光抗体法を用いて，胎児の肝細胞の培養を行い，これに Au 抗原を加えると，Au 抗原は肝細胞質内，核内に認められ肝細胞を破壊して行くことを証明した。一方慢性肝炎や肝硬変においては急性肝炎の病変と異なり，肝細胞質中に Au 抗原が証明されながらも，その肝細胞自体には形態学的異常がみられないこともある点，ウイルス感染そのものによる肝障害によって生じた病変とは考えにくい。Sherlock ら[27]はウイルス感染を受けた肝細胞が，その膜表面の抗原性に変化を生じ，リンパ球を介しての細胞性免疫現象による反応から炎症の持続，慢性化が生じる可能性を述べている。Prince ら[28]も同様の考えを報告しており，

ここに肝炎ウイルスの感染と自己免疫現象との関連性が生じてくる。この点に関して，臨床的にも自己免疫性疾患とされている結節性動脈周囲炎の患者血中にAu抗原が検出された報告や[29)-32)]，螢光抗体法によりかかる患者の血管壁にAu抗原の存在をみとめた報告[33)]もあり，また従来自己免疫学的肝疾患の代表とされていた原発性胆汁性肝硬変症にも血中Au抗原・抗体が，かなりの頻度に検出されたとする報告もみられている[34)-36)]。また辻ら[37)]はAu抗体陽性例の大部分の症例に抗Mが検出されたことを報告している。しかしVischerら[38)]，Bulkleyら[39)]の如くAu抗原陽性例と血中自己抗体陽性の慢性肝炎との間には全くoverlapがないとしている報告もある。著者らの成績では血中の自己抗体と血中Au抗原・抗体との間に一定の関係はみられなかった。肝炎の慢性化においてはAu抗原の存在の上に生体側の反応の如何が大きな役割を果していることが考えられるが，流血中の各種自己抗体の面からは，今回の著者らの成績よりこれらの問題に対して解明し得る成績は得られなかった。今後細胞性免疫との関係について検討して行く必要がある。

血中のAu抗体の意義に関しては，Almeidaら[40)]．志方ら[41)]は抗体過剰のもとでのImmune Complexが，激症肝炎の発症と密接な関係のあることを報告している。著者らの発症初期より血中Au抗体が検出された症例中2例が激症肝炎と亜急性肝炎で死亡している点はAlmeidaや志方らの考えに一致しているが，他方発症初期より比較的高い抗体価を示した2例が予後良好な経過を示していることから，抗体過剰が必ずしも肝炎の激症化と結びつかないことを示している。中和抗体としてのAu抗体の意義を強調している報告もある。Gockeら[42)]，Greenbergら[43)]，Redekerら[44)]は血中Au抗体陽性者にAu抗原陽性血を輸血したところ全例に肝炎の発症をみなかったと報告している。また大河内ら[45)]もAu抗原陽性血を受血した者のうち早期Au抗体産生者では明らかに肝炎の発生が少ないとした。

先に成績に示した如く，急性肝炎から慢性肝炎，肝硬変へと病像の進むにつれて血中Au抗体出現頻度が低下し，肝癌には全例Au抗体の出現のなかったことは，少なくともかかる病変の進展においてAu抗体そのものが大きな役割を果している可能性は少いと考えられた。肝炎ウイルスに対する抗体としては最近Almeidaら[46)]が報告しているDaneの大型粒子の内部抗原に対する抗体が今後問題になるであろう。

5. 結　語

（1） 急性肝炎において発症初期に一時的に血中にAu抗原が出現したものは予後の良い傾向にあり，血中Au抗原が8～12週持続した4例中2例は遷延傾向を示した。

（2） 急性肝炎発症初期より血中Au抗体の出現したものは予後の悪い症例が多かった。

（3） 慢性肝炎では活動型に血中Au抗原陽性の症例が多くみられた。また活動型の中でも，小葉改築傾向のみられる症例に血中Au抗原陽性のものが多く，肝硬変への移行にAu抗原の関与が示唆された。

（4） 肝組織中Au抗原は急性肝炎～慢性肝炎～肝硬変・肝癌と病態がすすむにつれて高頻度にみられ，肝炎の慢性化に組織中Au抗原が何らかの役割を果していると思われた。

（5） 血中Au抗体は急性肝炎～慢性肝炎～肝硬変と進行するにつれ出現頻度は低下し，肝癌には全例にみられず，血中Au抗体そのものが肝炎の遷延・慢性化に直接影響を与えているようには思われなかった。

（6） 血中自己抗体は，急性肝炎においてはAu抗体陽性例に多く出現したが，Au抗原とは一定の関係はなかった。慢性肝炎においては，Au抗原・抗体との間に一定の関係はなかった。

稿を終るにあたり，補体を提供下さった国立癌センターウイルス部関根暉彬博士，およびPHA測定に協力を頂いたエーザイ社免疫部に深謝する。

文　献

1) Sutnick, A. I., Millman, I., London, W. T. and Blumberg, B. S.: The role of Australia antigen in viral hepatitis and other diseases, Ann. Rew. Med. 23; 161－176, 1972.
2) Nielsen, J. O., Dietrichson, O., Elling, P. and Christoffersen, P.: Incidence and meaning of persistence of Australia antigen in patients with acute viral hepatitis: Development of chronic hepatitis. New Engl. J. Med. 285; 1157, 1971.
3) Müller, R., Kreth, H. W. and Deicher, H.: Die Bedutung der Antigenämie für den Ver-

lauf der Australia-Antigen-positiven Hepatitis, Dtsch. med. Wsch. 31 ; 1268－1271, 1971.
4) 平山　雄，西岡久寿弥：オーストラリア抗原感染症の疫学．内科，30；263－273，1972.
5) Mayumi, M., Okochi, K. and Nishioka, K. : Detection of Australia antigen by means of immune adherence hemagglutination test, Vox Sang. 20 ; 178－181, 1971.
6) 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 Au 抗原について．肝臓，13；280－287，1972.
7) 慢性肝炎・第1回太山シンポジウム記録．日本肝臓学会，慢性肝炎委員会，1967.
8) Blumberg, B. S., Alter, H. J. and Vinisch, S. : A "new" antigen in leukemia sera. JAMA 191 ; 541－546, 1965.
9) Prince, A. M. : An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. Proc. Nat. Acad. Sci. 60; 814, 1968.
10) Okochi, K. and Murakami, S. : Observation on Australia antigen in Japanese. Vox Sang. 15 ; 374, 1968.
11) Jozwiak, W., Koscielak, J., Madalinski, K., Brzosko, W. J., Nowoslawski, A. and Kloczewiak, M. : RNA of Australia antigen, Nature New Biol. 229 ; 92－94, 1971.
12) Bringtton, W. D., Taylor, P. E. and Zuckerman, A. J. : Changes induced by hepatitis serum in cultured liver cells. Nature New Biol. 232 ; 57－58, 1971.
13) Zuckerman, A. J., Baines, P. M. and Almeida, J. D. : Australia antigen as a marker of propagation of the serum hepatitis virus in liver cultures. Nature, 236 ; 79－81, 1971.
14) 市田文弘，井上恭一，佐野正俊：肝炎の予後に影響する因子．形態学的特徴－急性肝炎，綜合臨牀，21；2353－2361，1972.
15) 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.
16) 増田正典，滝野辰郎，豊田栄一，高森成之，岡上武，結城武彦：肝炎の予後に影響する因子．Au 抗原－慢性肝炎，綜合臨牀，21；2380－2387，1972.
17) Sherlock, S., Fox, R. A., Niazi, S. P. and Scheurer, P. L. : Chronic liver disease and primary liver cell cancer with hepatitis associated (Australia) antigen in serum. Lancet 1 ; 1243－1247, 1970.
18) 辻　孝夫，内藤紘彦，野崎　肇，小坂淳夫：肝疾患の組織学病型的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.
19) Coyne, V. E., Millman, I., Cerda, J., Gerstley, B. J. S. : The localisation of Australia antigen by immunofluorescence. J. Exp. Med. 131 ; 307－315, 1970.
20) Edgington, T. S. and Ritt, D. J. : Intrahepatic expression of serum hepatitis virus-associated antigens. J. Exp. Med. 134 ; 871－885, 1971.
21) Grob, P. J. and Jemelka, H. : Faecal S-H (Australia) antigen in acute hepatitis. Lancet 1 ; 206－208, 1971.
22) Alp, M. H. and Wright, R. : Australia antigen and other viruslike particles in the bile and duodenal juice. Gastroenterology 62 ; 675, 1972.
23) Serpeau, D., Mannoni, P., Dhumeaux, D. and Berthelot, P. : Hepatitis-associated antigen in human bile. Lancet 2 ; 1266, 1971.
24) Apostolov. K., Bauer, D. J., Selway, J. W., Fox, R. A., Dudley, F. J. and Sherlock, S. : Australia antigen in urine. Lancet 1 ; 1274－1275, 1971.
25) Ross, R. C. and Prince, R. C. : Detection of bound hepatitis-associated antigen. Lancet 2 ; 434, 1971.
26) Brzosko, W. J., Madalinski, K., Krauczynski, K., Skwarska, H. and Nowoslawski, A. : Australia antigen immune complexes in patients with different forms of hepatitis. J. Infect. Dis. 123 ; 251－256, 1971.
27) Sherlock, S. : Long-incubation (Virus B HAA-associated) hepatitis. Gut 13 ; 297－307, 1972.
28) Prince, A. M. : Role of serum hepatitis viruses in chronic liver disease. Gastroenterology 60 ; 913－921, 1972.

29) Gocke, D. J., Hsu, K., Morgan, C. L., Bombardieri, S., Lockshin, M. and Christian, C. L.: Polyarteritis and the australia antigen : A new association. J. Clin. Investigation 19 ; 35, 1970.

30) Sodman, C. P.: Panarteritis Nodosa und Australia-Antigen. Internist 12 ; 300－301, 1971.

31) Trepo, T., Thivolet, J. and Lambert, R.: Four cases of periarteritis nodosa associated with persistant australia antigen. Digestion 5 ; 100－107, 1972.

32) Prince, A. M. and Trepo, C.: Role of immune complexes involving SH-antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa. Lancet 1 ; 1309－1312, 1971.

33) Gocke, D. J., Hsu, K., Morgan, C., Bombardieri, S., Lockshin, M. and Christian, C. L.: Vascuritis in association with australia antigen. J. Exp. Med., 134 ; 330－336, 1971.

34) 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.

35) Alarcon-Segovia, D. and Fishbein, E.: Australia antigen in systemic lupus. New Engl. J. Med. 284 ; 448, 1971.

36) 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.

37) 辻　孝夫，野崎　肇：肝炎の遷延化に関する抗原とその抗体（体液性抗体と細胞性抗体）とのかかり合いについて．第14回日本消化器病学会秋季大会にて発表，於新潟，1972.

38) Vischer, T. L.: Australia antigen and autoantibodies in hepatitis. Brit. Med. J. 2 ; 695－698, 1970.

39) Bulkley, B. H., Heizer, W. D., Goldfinger, T. E., Isselbacher, K. J. and Schulman, N. R.: Distinctions in chronic active hepatitis based on circulating hepatitis-associated antigen. Lancet 2 ; 1323－1326, 1970.

40) Almeida, J. D. and Waterson, A. P.: Immune complexes in hepatitis. Lancet 2 ; 983－986, 1969.

41) 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.

42) Gocke, D. J., Greenberg, H. B. and Kavey. N. B.: Correlation of australia antigen with posttransfusion hepatitis. JAMA. 212 ; 877, 1970.

43) Greenberg. H. B. and Gocke, D. J.; An analysis of antibody responce to australia antigen in man. J. Infect. Dis., 123 ; 356－364, 1971.

44) Redeker, A. G., Carpio, N. M. and Gocke, D. J.: Increased anti-HB-Ag. titers after administration of human protein solution. New. Engl. J. Med., 287 ; 102－103, 1972.

45) 大河内一雄：Australia antigen －1968年末までの所見－．臨床免疫，1 ; 405－416，1969.

46) Almeida, J. D., Rubenstein, D. and Stott. E. J.: New Antigen-antibody system in australia antigen-positive hepatitis. Lancet 2 ; 1225－1227, 1971.

(1972. 10. 30 受稿)