

# 潜伏期を中心とした輸血後肝炎に関する研究

## 第二編

### 輸血後肝炎の発症と血球凝集反応

岡山大学医学部第一内科教室 (指導: 小坂淳夫教授)

浅野 純 生

[昭和51年2月25日受稿]

#### 緒 言

ウイルス肝炎の免疫血清学的診断法はオーストラリア抗原の発見を契機として最近飛躍的な進歩を遂げている。しかしこれはB型肝炎についてであってA型肝炎については未だ確定的な診断法は確立されていない。ところで、ウイルス感染症の血清学的診断法としては一般に血球凝集反応が応用され、ウイルス肝炎についても、Paul-Bunnell反応<sup>1)</sup>、Hoyt & Morrison<sup>2)</sup>によるアカゲザル血球凝集反応、Havens<sup>3)</sup>によるヒヨコ血球凝集反応、寒冷凝集反応などが知らべられ、報告されてきた。しかしながら、これらの諸成績をみると、主として発病後の変動についての調査成績であり、輸血後肝炎の長い潜伏期間中の動態については、Havens<sup>4)</sup>の接種実験におけるヒヨコ血球凝集反応以外に報告が少ない。

そこで著者は潜伏期の調査に重点を置き、対象として輸血後肝炎患者を選び、輸血前から発病後まで経日的に各種血球凝集反応を行い、発病との関連を比較検討して、2、3の知見をえたので報告し、若干の考察を加えることとする。

#### 研究対象および研究方法

肺結核として入院し胸部外科手術を受け、その時保存血輸血を受けた患者で、術後120日以上経過を追求しえた54例を対象とした。これはすべて第一編と同一の症例であり、従って第一編と同様に血清トランスアミナーゼ活性値(GPT, GOT)と、各種血球凝集反応との関連を比較検討した。

血球凝集反応(以下HAと略す)は肝機能検査(GPT, GOT, BSP)、血清たんぱくとその分画、血液像と同時に0.5、1、2、3、4週、以後隔週に行った。HA施行例および検査法は次のごとくである。

1. Paul-Bunnell反応(以下P-Bと略す)は全例54例に行った。方法は熊谷の方法に準拠<sup>5)</sup>して測定し1:28(以下28と略す)までを正常値、1:56(以下56と略す)以上を異常値とした。

2. 寒冷凝集反応(以下CHAと略す)は症例20、22および35以後の全対象例(症例38を除く)について合計26例について行った。方法はKolmer<sup>6)</sup>の方法に準拠し、1:16(以下16と略す)までを正常値、1:32(以下32と略す)以上を異常値とした。

3. ヒヨコ血球凝集反応(以下CCHAと略す)は症例9および27から57までの合計28例について行った。方法はMorris<sup>7)</sup>の方法に準拠したが、Havens<sup>8)</sup>が行ったようにアセトン・エーテル処理を行った。その際、再溶解の時に浮遊物を生じ、それに血球が附着したのか、凝集なのか判定に困難な場合があったので、1:6(以下6と略す)までを正常値、1:12(以下12と略す)以上を異常値とした。原著は6以上を異常としているが、後に述べるようにこの差が結果に影響しているとは思えない。

4. アカゲザル血球凝集反応(以下MCHAと略す)はCCHAと同様、症例9および27から57までの合計28例について行った。方法はMorrison<sup>9)</sup>の方法により、1:4(以下4と略す)までを正常値、1:8(以下8と略す)以上を異常値とした。

なお、P-BおよびCHAはその都度肝機能検査と同時にを行い、CCHAおよびMCHAはドライアイスボックスに凍結保存し、機会をみてまとめて溶解し、両反応を同時に行った。

#### 研究成績

長い臨床経過についての変動を克明に記載することは困難なので、第一編と同様症例別にHA価の経日的折線グラフを作成し、血清トランスアミナーゼ

(GPT, GOT)活性値のそれとともに記入して、比較検討した。各症例は第一編の基準による肝機能検査をもとに、自覚症、他覚症を参考に、全経過から総合判断して病型分類した。なお、肝炎例と正常例の中間に当たるわずかにGPT, GOTが上昇した(設定基準の1/2であるGPT50 $\gamma$ /ml, GOT30 $\gamma$ /ml, BSP5%以上)症例を肝障害例として取扱った。

まず4種類のHA値の折線全体からみて、それが抗体産生を示唆するようなものは1例として、また1種類としてみられなかった。

そこで一般の血清反応の判定に従って4倍上昇の時期があるのか、あればそれとトランスアミナーゼ活性値の変動との間に関連があるのかを検討することにした。上昇の程度については、CCHAおよび、MCHAについては、採血量の関係で隔週ではなく、4週ごとに行った時期もあるので、4週で4倍に上昇するか、2週ごとに2倍づつ連続して上昇する場合以上のものをまず選出し、これに該当する上昇がみられない症例では、他の小さい変動をとりあげた。

測定誤差による変動か、有意の上昇かを判別するために、次の9種類のパターンを作って分類を試みた。

- A. 正常値より、4倍以上上昇して異常値となる (CHAを例にとると4→32のように)
  - B. 正常値あるいは異常値からいったん正常値に低下して、そこから4倍以上上昇して異常値となる。ただし始めのHA値と終りのHA値は2倍以上後者が高い(16→8→32)
  - C. 異常値からいったん正常値に低下し、そこから4倍以上上昇して異常値となる。ただし始めと終りのHA値は1倍以下である(32→8→32)
  - D. 異常値から4倍以上上昇してさらに高い異常値となる(32→128)
  - E. 正常値から4倍以上上昇してより高い正常値となる。または正常値からいったんより低い正常値にさがり、そこから4倍以上上昇してより高い正常値となる(4→16あるいは8→4→16)
  - F. 正常値から2倍上昇して、異常値の下限に達する(16→32)
  - G. 異常値から逆に1/2以下に下降して正常値となる(32→16)
  - H. 2倍以内の変動で異常値を持続する(32→64)
  - I. 2倍以内の変動で正常値を持続する(4→8)
- 各症例が以上のいずれのパターンに該当するかを記入するに当たって、第1に最も急なこう配をとりあ

げたので、ゆるやかなこう配については重複して記入していない。しかしCHA以外では選出が困難なほど緩慢な動揺を示すものが多かった。第2に術前のHA値を重視し、術後すぐ下降して正常値を5週持続したあとで、4倍以上上昇しても、術前のHA値が高い場合にはAとせず、BあるいはCに記入した。第3に同じこう配がみられる場合にはより高い異常値に至るところをとった。

病型別に、上記の基準に従ってHA値の変動の大きいところを症例別に選出したが、肝炎発病例では潜伏期および発病後に分けて記載した。設定基準に到達するまでを潜伏期としたが、丁度その時期に上昇を示すものは潜伏期の方に記載し、発病後には重複してあげていない(表1)

ついで第2段階として、AよりEまでの4倍以上にHA値が上昇する時期と、血清トランスアミナーゼ活性値の上昇時期とを比較した。同じ時期であれば「同時」、HAの方がトランスアミナーゼ活性値より早く上昇する傾向を示す場合を「前」、遅く上昇する傾向を示す場合を「後」とし、それらの関係を認めがたい場合を「不明」とした。上記の傾向が著明な場合はとくに注目すべきものとして、その例数を括弧内に再度記載した(表2)

黄疸を伴う肝炎例についてみると、表1で明らかのように、CHAが潜伏期に3例とも有意の上昇を示しているのが注目され、他のHAは一定の傾向を示していない。そのCHAも発病後は例数も少ないが一定の傾向を認めがたい。

次にHAが4倍以上上昇する際のトランスアミナーゼ活性値との関連をしらべると、表2で明らかのように、CHAのみが3例中2例で、血清トランスアミナーゼ活性値と同時に上昇している。

黄疸のない肝炎例については、表3に示すように、各HAともほぼ全体に分布していて、潜伏期、発病後とも一定した傾向を認めがたい。しかし表4に示すように、黄疸を伴う例と同様に、CHAが潜伏期において血清トランスアミナーゼ活性値と関連した上昇を示す例が多い。

肝障害例については表5、正常例については表6に成績をまとめた。いずれにおいてもHA値が有意の上昇を示す場合があったが、血清トランスアミナーゼ活性値との関連はすべて不明であるため、第2段階の表をここにあげなかった。

以上表1から表6までに示した結果を要約すると

1. 4種のHAの中では、CHAが最もよく血清ト

表1. 黄疸を伴う肝炎例のHA上昇の程度とその時期

	CHA		P-B		CCHA		MCHA	
	潜伏期	発病後	潜伏期	発病後	潜伏期	発病後	潜伏期	発病後
A	3		3		2			
B		1	3	4	1	1		
C			2	1			2	
D								
E								
F				1		1	1	1
G				1				
H				1		1		2
I		2	1	1				
計	3		9		3		3	
未施行	6		0		6		6	

注 CHAについて例示. 16以下正常値. 32以上異常値.

A: 4→32 B: 16→8→32 C: 32→8→32 D: 32→128 E: 4→16 F: 16→32  
G: 32→16 H: 32→64 I: 4→8

表2. 黄疸を伴う肝炎例においてHAが4倍以上上昇した時期とトランスアミナーゼ活性値が上昇した時期との関係

		潜伏期					発病後				
		前	同時	後	不明	計	前	同時	後	不明	計
C H A	A	1	2(2)			3					
	B						1				1
	C										
	D										
	E										
P B	A		1		2	3					
	B	1(1)	2			3	1			3	4
	C				2	2				1	1
	D										
	E										
C C H A	A	1		1		2					
	B		1			1				1	1
	C										
	D										
	E										
M C H A	A										
	B										
	C		1(1)		1	2					
	D										
	E										

注 CHAについて例示. 16以下正常値. 32以上異常値

A: 4→32 B: 16→8→32 C: 32→8→32 D: 32→128 E: 4→16

トランスアミナーゼ活性値と関連した有意の上昇を示しており、とくに潜伏期においてその傾向が強い。

2. P-Bの変動は潜伏期と発病後において、大差を認めがたい。

3. CCHAとMCHAはともにトランスアミナーゼ

活性値と関連した上昇を認めがたく、また両者の間に明りょうな優劣をつけがたい。

以下CHAにおいて興味ある経過を示した症例を提示する。

症例22. 男, 22歳。

表3. 黄疸のない肝炎例のHA上昇の程度とその時期

	CHA		P-B		CCHA		MCHA	
	潜伏期	発病後	潜伏期	発病後	潜伏期	発病後	潜伏期	発病後
A	4	2	4	5	2	2	1	
B	2		9	7	6	1	4	
C	3		3	4	1	1	1	2
D				1	1			
E	3	3	2					
F			2	3	3	5	3	2
G	1	3	1		2	2		1
H						1	1	6
I	2	7	2	3		1	5	2
計	15		23		15	13	15	13
未施行	8		0		8	10	8	10

注 CHAについて例示. 16以下正常値. 32以上異常値

A: 4→32 B: 16→8→32 C: 32→8→32 D: 32→128 E: 4→16 F: 16→32  
G: 32→16 H: 32→64 I: 4→8

表4. 黄疸のない肝炎例においてHAが4倍以上上昇した時期とトランスアミナーゼ活性値が上昇した時期との関係

		潜伏期					発病後				
		前	同時	後	不明	計	前	同時	後	不明	計
C	A	1	3(3)			4	1			1	2
	B	1			1	2					
H	C	3(1)				3					
	D										
A	E	1	1		1	3		1		2	3
P	A	1		1	2	4			2	3	5
	B	3	1(1)	1	4	9	1	2	1	3	7
B	C		3(2)			3				4	4
	D						1				1
C	E	1	1			2					
C	A		1(1)		1	2				2	2
	B	2	2		2	6				1	1
H	C				1	1				1	1
	D				1	1					
A	E										
M	A		1			1					
	B		1		3	4					
C	C				1	1				2	2
	D										
H	E										

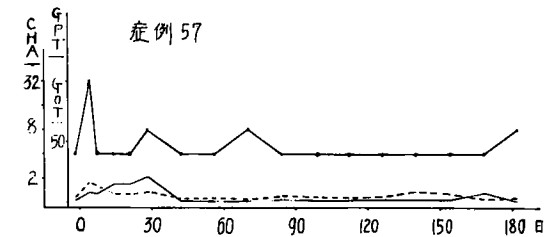
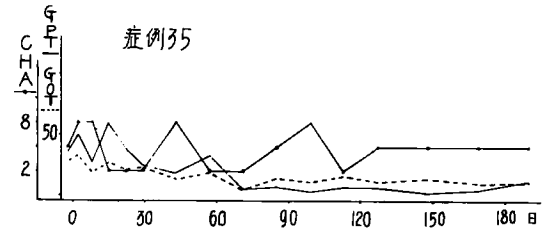
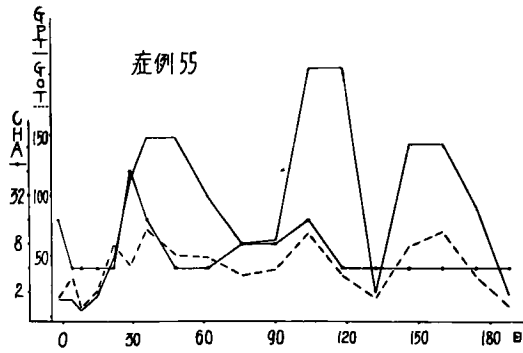
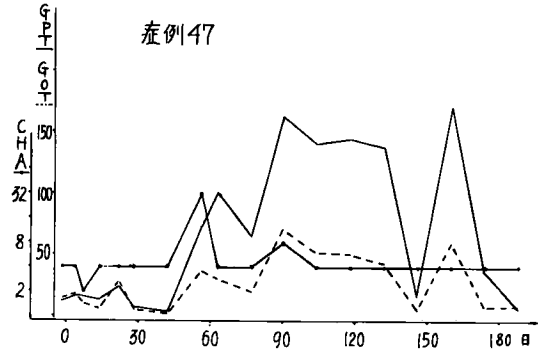
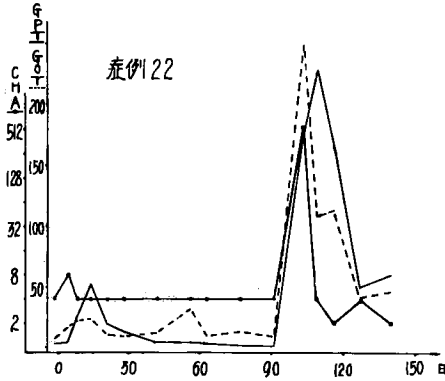
注 CHAについて例示. 16以下正常値. 32以上異常値

A: 4→32 B: 16→8→32 C: 32→8→32 D: 32→128 E: 4→16

肺切除時600mlの輸血を受けた。14病日臍部の膨満感を訴え、2週でGPT52, GOT23と軽度上昇していた。100病日よりけん怠感, 悪心, 102病日38.8℃に発熱し, 16週より食欲不振が著明。108病日より黄疸が出現。肝機能検査は15週GPT174, GOT248

と急上昇したが, この時同時にCHAも4から512に急上昇した。肝機能検査値はゆっくり正常値に向かって下降したが, CHAは6日後に正常値4に復した。症例47. 男, 29歳。

肺切除時1800mlの輸血を受けた。6週より食欲不



振が出現しはじめ、とくに油物が食べられなくなった。7週より肝硬度が増強したが、黄疸はその後も出現せず、肝機能検査は8週でGPT72, GOT37, 9週でGPT101, GOT30と上昇しはじめた時、CHAも8週で32と一過性の上昇を示した。

症例55. 男, 23歳.

肺切除時1600mlの輸血を受けた。5週より心窩部痛を訴え、けん怠感が出現。肝は5週よりやや腫脹して、硬度が増強したが、その後も黄疸は認めなかった。肝機能検査は3週でGPT48, GOT60, 4週で

表5. 肝障害例のHA上昇の程度

	CHA	P-B	CCHA	MCHA
A		2		
B		4	2	1
C		4		1
D				
E	1			
F				
G			1	
H				1
I				
計	3	10	3	3
未施行	7	0	7	7

注 CHAについて例示. 16以下正常値. 32以上異常値

A: 4→32 B: 16→8→32 C: 32→8→32  
D: 32→128 E: 4→16 F: 16→32  
G: 32→16 H: 32→64 I: 4→8

表6. 正常例のHA上昇の程度

	CHA	P-B	CCHA	MCHA
A	1		2	1
B		6	3	1
C		3		1
D		2	1	
E	1			
F	1	1	1	2
G				
H				2
I	2			
計	5	12	7	7
未施行	7	0	5	5

注 CHAについて例示. 16以下正常値. 32以上異常値

A: 4→32 B: 16→8→32 C: 32→8→32  
D: 32→128 E: 4→16 F: 16→32  
G: 32→16 H: 32→64 I: 4→8

GPT114, GOT42と上昇しはじめた時, CHAは64と一過性の上昇を示した. しかし本症例では術前の値が正常値の上限の16とやや高かった.

以上典型例を示したが, 表2, 表4のように発病例では潜伏期に4倍に上昇するものが多いが, 発病後は上昇が余りみられなかった.

次に, 肝障害例および正常例でCHAの上昇が最も著明であったものを1例づつ提示する.

症例35. 女, 30歳.

肺切除時1200mlの輸血を受けた. 4週に右季肋部重圧感を訴えた. 2週に肝腫脹を軽度に認めた. 肝機能検査は2週でGPT59, GOT27, BSP8%と軽度上昇している. CHAは4週2から4倍上昇して, 6週8となり, 表5のEに該当した.

症例57. 女, 19歳.

肺切除時600mlの輸血を受けた. 自覚的には5週から6週に食欲不振を訴えたが, 他覚的には常に著変はなかった. 肝機能検査も常に正常値を維持したが, CHAは術前は4, 4病日で32と8倍の上昇を示して, 表6のAに該当した.

### 考 案

輸血後肝炎の患者について, ヒト, ヒツジ, ヒヨコ, アカゲザルの4種類の血球凝集反応について, 輸血直後より発病に至るあいだの変動と, 同時に測定した血清トランスアミナーゼ活性値との関連を検討すると, 手術の直接的な影響とは関係なく寒冷凝集反応が有意の上昇を示しているものが認められ発病との関連が推定された.

さて, この際血球凝集を起す原因については, Morrison<sup>8</sup>も述べているように, 感染ウイルスの作用によるもの, ウィルスにたいする抗体の作用によるもの, 疾病中に現われる異常物質によるものをあげることができる. これらのうち, CHA上昇の原因と考えられるものは, 発病とほぼ同時の上昇が認められること, 持続期間が短いことから抗体あるいは疾病中に現われる異常物質を考えることは困難で, ウィルスそのものが最もその原因として考えられる. B型肝炎のみについていえば, HBウィルスと関連が深いHB<sub>e</sub>抗原, HB<sub>s</sub>抗原ともにGOT上昇の直前にピークがあり,<sup>9</sup>従ってCHA上昇時はウィルス血症が起っている時期に一致しているとみてよいと思われる.

この想定は, 血液像においても推測される. すなわち黄疸を伴った症例(症例22および44)ではCHAが上昇して発病した際, 白血球数はやや減少し, リ

ンパ球および単球が相対的に増加しており, 2例ともに桿状核好中球の増加傾向を認めた. 症例49の2週では白血球数が軽度に減少し, 好中球は比較的増多し, リンパ球は比較的減少を示していたが, 10週, 11週の発病時期では, 前記の2例と同様の血液像傾向を認めた.

黄疸のない症例について同様にCHA上昇時の血液像をみると, 白血球数はすべてほぼ正常値であるが, 症例51はリンパ球増加, 症例47と57では単球増加, 症例55では好酸球増加を認めれば同様の傾向を示し, ウィルス感染の影響が示唆された.

ところでCHAについては, 最初肝硬変患者に陽性を示すことが見出され, その凝集素がグロブリン分画と関連していることが北本<sup>10</sup>によって記載された. さらに美甘<sup>11</sup>はCHA陽性の機序をβ-グロブリンに求めており, ウィルス肝炎でのCHA陽性例についても注目した.

著者の検索では, 血清トランスアミナーゼ活性値の上昇と関連してCHAの一過性上昇を示した症例では, CHA上昇時の血清たんぱく, とくにβ-グロブリンは, 症例44および51で軽度の増加を認めたが, 他には著明な増加を認めなかった. すなわち輸血後に発生するウィルス肝炎でのCHA上昇を裏付けるほどのたんぱく像の異常を明確に認めることは困難であった.

一方, 発病後ではCHAが有意に上昇を示す症例は少なく, その経過中に血清トランスアミナーゼ活性値が上昇し, 再燃と診定される時期でもCHAの上昇は軽度であった. その力価はすべて潜伏期よりも低く, それは恐らく中和抗体の産生によって血中のウィルスが捕捉され, 免疫学的に処理された結果ではないかと考えられた.

なお, CHAが正常値を持続して発病した症例が3例あること, 潜伏期中にCHAの一過性上昇が3回認められた症例があったことなどはウィルス感染との関連で今後検討する必要があるといえよう.

### 結 論

54例の胸部外科手術患者を対象に, Paul-Bunnell反応, 寒冷凝集反応, ヒヨコ血球凝集反応, アカゲザル血球凝集反応を輸血後120日以上にわたって経日的に肝機能検査とともにを行い, 凝集価の変動と血清トランスアミナーゼ活性値との関連を検討して, 次の結論をえた.

1. 主として潜伏期において, 血清トランスアミ

ナーゼ活性値の上昇の時期に一致して寒冷凝集反応が一過性の上昇を示した。発病後にも血清トランスアミナーゼ活性値と関連した上昇を示す症例が認められたが、潜伏期での最高力価より低かった。これらの上昇はその際推定されるウィル血症との関連が推定された。

2. Paul-Bunnell 反応の変動は潜伏期と発病後において大差を認めがたかった。

3. ヒヨコ血球凝集反応とアカゲザル血球凝集反

応はともに血清トランスアミナーゼ活性値と関連した上昇を認めがたく、また両者の間に明りょうな優劣をつけがたかった。

(本論文の要旨は第20回内科学会中国四国地方会で発表した。また、終始ご懇篤なご指導とご便宜を与えられた国立岩国病院長岩原定可先生に深甚の謝意を表すとともに、恩師小坂淳夫教授、太田康幸講師にご校閲いただきましたことを深謝します。)

## 文 献

- 1) 長島秀夫：流行性肝炎の血清反応と其の意義。日伝会誌，34：757—774，1960。
- 2) Hoyt, R. E. & Morrison, L. M. : Reaction of Viral Hepatitis Sera with *M. rhesus* Erythrocytes. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 93 : 547—549, 1956.
- 3) Havens, W. P. Jr. : Hemagglutination in viral hepatitis. New Engl. J. Med., 259 : 1202—1206, 1958.
- 4) Havens, W. P. Jr. : Viral Hepatitis, clinical patterns and diagnosis. Am. J. Med., 32 : 665—678, 1962.
- 5) 熊谷直秀 (鈴木鑑：臨床検査技術講座，第II輯，血清学，145—148，金原出版株式会社，東京，1960。より引用)
- 6) Kolmer, J. A. (鈴木鑑：臨床検査技術講座，第II輯，血清学，149—152，金原出版株式会社，東京，1960より引用)
- 7) Morris, J. A. & Nakamura, K. : Evaluation of the hemagglutination reaction as a diagnostic tool in infectious hepatitis. J. Lab. & Clin. Med., 55 : 726—732, 1960.
- 8) Morrison, L. M. : The hemagglutination reaction for viral hepatitis in the differential diagnosis of jaundice. Am. J. Gastroenterol., 34 : 152—155, 1960.
- 9) Prince, A. M. : An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. Proc. N. A. S., 60 : 814—821, 1968.
- 10) 北本治：ビールス肺炎. 152—160, 南江堂，東京，1955.
- 11) 美甘義夫，塩川優一：ビールス肺炎. 臨内小，8 : 1—5, 1953.

**Studies on post-transfusion hepatitis**  
**with special referance to the incubation period**  
**Part 2. The relation between the onset of post-transfusion**  
**hepatitis and the titers of the hemagglutination reaction**  
**Sumio ASANO**

First Department of Internal Medicine Okayama University Medical School

(Director : Prof. Kiyowo Kosaka)

With 54 cases receiving pneumonectomy as the subjects of study, observations were carried out over the period of 120 days after blood transfusion with lapse of time, for the purpose to determine the liver functions in those patients by means of Paul-Bunnell test, cold hemagglutination, chick cell hemagglutination, monkey cell (*Macaca rhesus erythrocytes*) hemagglutination, and the correlation between the each hemagglutination reaction and the serum transaminase level was studied. The results are briefly summarized as follows.

The transient rise of cold hemagglutination titer and the elevation of serum transaminase level occurred concomitantly especially in the incubation period. After the onset of the disease, the rise of cold hemagglutination titer was also observed in relation to the elevation of serum transaminase level. However, the rise of cold hemagglutination titer here which is due probably to viremia was less than that in the incubation period.

Paul-Bunnell reaction revealed no remarkable difference between the titers in the incubation period and after the onset.

Either chick cell hemagglutination reaction or monkey cell (*Macaca rhesus erythrocytes*) hemagglutination reaction showed no remarkable elevation in relation to serum transaminase.