616.36—002.—036.2：612.124

流行性肝炎に於ける血清蛋白代謝に関する研究

第　一　編

流行性肝炎に於けるケファリン・コレステロール絮状反応に関する研究

岡山大学医学部第一内科教室（主任：山岡教授）

副手　藤　岡　由　五

〔昭和31年10月10日受稿〕

I. はしがき

1939年 Hanger, F. M.[1)2)] は羊の脳から抽出した Cephalin を肝機能検査に応用して，血清絮状反応を行い，肝実質性障碍特に其の急性期に強く陽性に表われ，閉塞性黄疸に於いては陽性度が低く，此の点より両者の鑑別に有力な指針を与えるという事を提唱してより，Rosenberg[3)], Mateer[4)], Greene, H.[5)] 等[6)-12)] は之を追試して，肝炎，肝硬変症等の肝実質障碍の存在する時陽性度は強く，且つ高い事を確認した．一方 Popper, H.[13)], Ducci, H.[14)], Hoffbauer, F. W.[15)]，等は閉塞性黄疸の際には其の陽性度が低い事を確認した．更には Barile, A. W.[16)]，は肝生検所見と高度の相関々係を有していると述べている．又，Popper, H., Fauvert. R.[17)], Ducci, H., Franklin, M.[18)], Kuchmeister, H.[10)] 上田[19)]，北原[20)]，等は，血清蛋白像との関係に就いて研究し，Albumin の減少，γ-Globulin の増加と相関々係を有している事を明らかにし，反応の機転を血清蛋白分屑の面より攻究しようとしたが，結論に達する迄には至らなかつた．又 Louis, L. J.[21)], Ragazzoni, L.[22)], Wilson, A.[23)], はThymol 溷濁反応（以下 TTT と略す），血清高田反応（以下 Tr と略す），Weltmann-Band（以下 We-R. と略す），血清 Cholinesterase 値と平行した成績を示すと述べている．之等の諸家は Cephalin-Cholesterol 絮状反応（以下 CCF と略す）の成績が優秀である事，其の操作が簡便である事を以つて蛋白代謝に関する肝機能検査としては最良であると称揚している．処で岡山県に於いては昭和26年秋頃より流行性肝炎の著しい蔓延を見，我教室では臨床，病理の立場より本症に就いて綜合的な研究を続けているが，其の一部として本症に於ける血清蛋白像の変動に就いて詳細な検討を加え，CCF の本態が血清蛋白像と密接な関係にある事が明らかな点より，流行性肝炎を主体にし，肝硬変症，閉塞性黄疸，更に他の二三の疾患に就いて CCF を実施し，判定法，疾患に依る変化，経過に依る変化，更には予後との関係等に就いて追求してみた．

II. 実験方法

試薬：住友化学製 Hanger の Antigen を使用した．

実験材料：昭和27年より昭和29年迄，当科入院の流行性肝炎，肝硬変症，閉塞性黄疸，遷延性心内膜炎，胃潰瘍患者，並びに同時期に於いて流行性肝炎の広範な流行を見た岡山県赤磐郡熊山町，上房郡吉川村における集団検診時の被検者等より採血し，型の如く血清を分離し，実験材料として用いた．

実験方法：蒸溜水 15cc を沸騰しない程度に加温しつつ，1/15 単位の試薬を Aether 2cc に溶解し，之を1滴づつよく攪拌しつつ滴下し，内容 10cc に迄濃縮し，其の儘室温に放置，冷却して試験溷濁液とした．次に，試

験管に 0.85 Mol の生理的食塩水を 4cc 入れ，之に新鮮な被検患者血清0.2cc を加え，よく混和し，其の上に試験溷濁液 1cc を加え，18°C の室温に放置し，24時間，48時間後の変化を観察した．尚対照として，血清に代え生理的食塩水を添加したものを用いた．

判定： Hanger は羊の脳から抽出した純度の高い Antigen を使用しているが，本邦にて入手出来るのは稍々純度の劣る牛の脳より抽出作成した Antigen である．吉田[11] は純化精製が過ぎると鋭敏に過ぎて正常血清にても陽性に表われると述べ，又木谷等[12]は日本人は欧米人に比し，血清 γ-Globulin 量が高い関係上，Hanger の原法通りに判定の基準を定めると鋭敏に出過ぎると述べている．Hanger の原法に於いては反応進行に依る絮状乃至沈澱を以つて判定の基準を設定したが，住友化学製の試薬を用いて，その判定基準通りに実施すると正常人でも其の不純物に依ると思われる沈澱が生じ易く，為に反応進行に依る沈澱と紛れ易い．それ故に絮状，沈澱と共に上層の澄明度を判定の目標に加え，次の如き判定基準を設けた．即ち24時間，48時間後の変化で絮状反応を認めないものを（－），絮状反応に依る溷濁，浮遊物中等度で澄明度は対照に較べて殆んど変化のないもの（＋），上層に尚溷濁浮遊物を多少認めるが，澄明度が対照に較べて可成り進行しているもの（＋＋），溷濁，浮遊物全くなく管底に沈澱のみがあつて，上清全く澄明なものを（＋＋＋），とし，之を組合せて

24時間値（－）（＋）（＋＋）（＋＋＋）
48時間値（＋）（＋＋）（＋＋＋）（＋＋＋）
判　　定（－）（＋）（＋＋）（＋＋＋）

とした．

この判定基準に依る成績，及び Hanger の原法の判定基準に依る成績とを，同一血清に就いて施行した Tr, Gros 反応（以下 Gr と略す），Cobalt-Chlorid 反応（以下 Co と略す），TTT の成績を参考に比較検討すると，

i） CCF と他の諸検査の陽性一致率は表1の通りで明らかに当教室法が Hanger の原法に比し，高度の陽性一致率を示す事を確認した．

Table 1. Comparison between original Hanger's and author's methods regarding the rate of agreement in the result of CCF and other hepatic functional tests.

Hepatic functional test \ Method	Hanger's Method	Author's Method
Takata R.	65.4%	90.5%
Gros R.	65.6	90.5
Cobalt-Chloride R.	71.4	95.8
T. T. T.	66.7	90.5

ii） 次に CCF と他の諸検査の陰性一致率は表2の通りとなり，陰性一致率に於いては両者に其の差違を見なかつた．故に爾後，当教室法基準に従い判定を行つた．

Table 2. Comparison between original Hanger's and author's methods regarding the rate of agreement in the result of CCF and other hepatic functional tests.

Hepatic functional test \ Method	Hanger's Method	Author's Method
Takata R.	86.9%	92.9%
Gros R.	90.9	96.3
Cobalt-Chloride R.	87.5	85.7
T. T. T.	95.9	93.1

II. 実験成績並びに考按

a） 健康人に於ける CCF 検査成績

当教室の医局員，看護婦の内，肝疾患の既往症無く，且現在全く健康と思われる者，男子9名，女子10名を選び，更に此等 Tr, Gr, Co, TTT, の血清膠質反応を行つて，各々陰性なる事を認めて後，本反応を行つた所，表3の如く，女子1名に疑陽性を認めた他は全く陰性であつた．

b） 急性肝炎の各病週に於ける CCF 検査成績の観察

実質性肝障碍，特に急性期にCCFが高い陽性度を示す事は既に諸家に依り明らかにされている．更に Neefe, J. R.[24] 等は急性肝炎に於いては，2病週の終り迄高い値を示し，

Table 3. Normal CCF results.

Man				Woman			
Name \ Judgment	CCF after 24 hours	CCF after 48 hours	Judgment	Name \ Judgment	CCF after 24 hours	CCF after 48 hours	Judgment
case	±	+	(−)	case	±	+	(−)
T.○	±	+	(−)	N.○	−	+	(−)
T.○	−	+	(−)	S.○	±	+	(−)
A.○	−〜±	±〜+	(−)	H.○	±	+	(−)
U.○	−	+	(−)	T.○	±	+〜++	(±)
M.○	±	+	(−)	T.○	−	+	(−)
T.○	(−)	+	(−)	H.○	−	+	(−)
M.○	−	+	(−)	I.○	±	+	(−)
H.○	±	+	(−)	Y.○	±	+	(−)
				N.○	−	+	(−)

患者の80%は疾病経過中一再ならず，病的反応を示すと述べている．

昭和27年より昭和29年迄の当教室入院の急性肝炎患者に就いて，CCF を実施し，其の成績を各病週に依り分類した結果は表4の通りである．即ち，2病週迄は全例陽性を示し，且大部分が強陽性を呈した．3病週迄に於いては91.7%が陽性を示し，陽性例の50%は強陽性を呈した．4〜5病週に於いては51.2%が陽性を示し，陽性例の23.8%が強陽性を示し，陰性例は17.1%であつた．6病週に入ると強陽性を示した例はなく，其の後漸次陽性率は低下して，陰性化した例が増加し，4病月に至ると陽性を呈した例は皆無となり，僅かに50%が疑陽性を示すに過ぎなかつた．

Table 4. CCF results at different stages of acute epidemic hepatitis.

Stage / Positive grade	W. 1	2	3	4	5	6	7	8	M. 3	4	6
++&+++	1	10	11	3	2	0	0	0	0	0	0
+	1	3	11	6	10	5	8	4	8	0	0
±	0	0	1	9	4	6	3	3	6	3	0
−	0	0	1	2	5	1	4	1	7	3	1
Total	2	13	24	20	21	12	15	8	21	6	1

Numerals indicate number of case

c) 慢性肝炎の各病週（月）に於けるCCF検査成績の観察

Victor, M.[25] は CCF を慢性肝炎に実施して，その陽性率は15%であつたと述べ，上田は同じく50%に陽性を認めた．又 Girard, M. はCCF は長く陽性に留まり，18病月にても尚陽性例を認めたと報告した．処で昭和27年より昭和29年に至る間の当科に入院した慢性肝炎患者に就いての成績は表5の通りであつた．（表中，3病月迄の例は再発後の期間を表わしたものである．）4病月にて3/14例に強陽性を見たが，之は孰れも再発に依るもので，6病月以後には強陽性を示す例を見なかつたが，尚相当数に陽性乃至疑陽性を見た．之は慢性肝炎の完全治癒と言う事が甚だ困難な事と思い合せて興味がある．慢性肝炎は屢

Table 5. CCF results at different stages of chronic epidemic hepatitis.

Stage / Positive grade	W. 2	3	4	5	6	M. 2	3	4	6	Y. 1	2
++&+++	1	1	1	1	0	3	5	3	0	0	0
+	0	0	2	1	1	1	4	2	0	3	1
±	0	0	0	0	3	1	3	6	1	2	2
−	0	0	2	0	0	1	4	3	5	1	1
Total	1	1	5	2	4	6	16	14	6	6	4

Numerals indicate number of case

々再発を繰り返すが，CCF 検査成績も急性肝炎と同様，再発初期程陽性度強く，漸次陰性化して行く．其の期間は再発後2病週迄に44.4%は陰性化し，9病週迄には全例陰性化した．陽性より陰性へ進む過程は大多数が強陽性→陽性→疑陽性→陰性と順調に階段的下降を示したのであるが，陽性→疑陽性→陽性→疑陽性→陰性→疑陽性と可逆的に下降した例も見られた．此の陰性化の順次と，臨床所見とは一致して進んだ例もあつたが，CCF検査成績が可逆的な進行を示していたのに臨床所見には何等の変化をも見出し得なかつた例もあつた．此等の所見より CCF は肝障碍の拡りの程度を示すというよりは寧ろ肝に於ける障碍の存在を示すものと思われた．

d) 他疾患に於ける CCF 検査成績

肝炎に於ける場合と対照する意味で他疾患，殊に肝硬変症，閉塞性黄疸，胆嚢症，血清肝炎，心内膜炎の患者に CCF を実施して得た成績は表6の通りであつた．肝硬変症に於いて CCF が強く陽性を呈する事は充分に考えられる事で，今更贅言を要しない．又前述の諸家も追試確認した．遷延性心内膜炎患者に於いて約50%の陽性率を見た事は興味があつた．CCF の本態に関し諸説あつて，未だ定説を見ないが，多くの人々は Albumin の減少，γ-Globulin の増加と関係があると言い，遷延性心内膜炎にてもかかる血清蛋白像の変化を伴い，其の為に CCF が陽性を呈したものと考えられる．又，Popper, H.[3], Ducci, H.[14], Hoffbauer, F. W.[15] は血液中に逆流した胆汁に依り，CCF は抑制されるので，閉塞性黄疸に於いては陰性を呈するとか，或はCCFは変性したγ-Globulinに依り強く陽性に表われるので，閉塞性黄疸の如く変性 γ-Globulin の増加を見ない疾患に於いては CCF は陽性を呈しないと報告した．併し吾々の例に於いては7例中1例は陽性，3例は疑陽性であつた．又，Green, P.[26], 遠藤[27], 木谷等は血清肝炎に於いては稀に陽性を呈した事はあるが，多くは陰性を示したと報告し，表6に於いても同様であつた．此の事は血清肝炎に於いては，肝障碍が比較的少ない事を予測させるもので，血清肝炎の良好を予後を示唆するものと思われた，

Table 6. CCF results in other diseases (Hepatic cirrhosis, obstructive icterus, cholecystitis, serum hepatitis, endocarditis lenta).

CCF Results / Diseases	++	+	±	−	Total
Hepatic cirrhosis	9	4	1	1	15
Obstructive icterus	0	1	2	4	7
Cholecystitis	0	0	5	6	11
Serum hepatitis	0	0	0	2	2
Endocarditis lenta	1	4	3	3	11

e) CCF と他の肝機能検査成績との比較

Intire, C. R. Louis, L. J. Kuchmeister, H., Orrhood, M., Neefe, J. R. 等は肝障碍に於ける CCF, Tr, TTT, We-R, Cholinesterase 活性度，Scarled-red 反応（以下 Sr と略す）等の成績を比較検討し，其の機転，鋭敏度は相似ると報告した．処で昭和27年より29年に亘り；当科入院の流行性肝炎患者，及び赤磐郡熊山町に於ける集団検診被検者（此の中には健康人の他，所謂不顕性感染及び潜在性肝炎患者を含む）に CCF, Tr, We-R., Gr, Co, TTT, Sr, Bromsulphalein（以下 BSP と略す）試験，Azorubin, S. 試験（以下 Az と略す），血清 Cholinesterase 活性度等の諸検査を行い，其の成績を比較して表7の如き結果を得た．即ち CCF 成績と各種肝機能検査成績の一致したものを合致数とし，一致しなかつたものを不合致数とし，合致数÷総数×100を合致率として急性肝炎，慢性肝炎，集団検診の成績を比較すると，Tr, Gr, Co, TTT, Sr, 血清Cholinesterase 活性値の各反応は80%以上の合致率を示し，急性，慢性肝炎に於いて，比較的合致率の稍々劣る We-R に於いても，集団検診では95.6%の高い合致率を示した．

Table 7. Comparison of results of CCF and other hepatic functional tests,

Diseases \ Hepatic funct. tests / Rate of agreement		Tr	We-R	Gr	Co	TTT	Sr	BSP	Az	cholin-esterase
Acute hepatitis	Cases that agree	86	26	84	85	81	43	28	2	5
	Cases not agreeing	15	8	16	14	15	9	8	0	0
	% Concidence cases	85.1%	76.5	84.0	94.4	84.4	82.7	77.8	100.0	100.0
Chronic hepatitis	Cases that agree	65	31	66	67	63	24	15	4	6
	Cases not agreeing	15	8	13	13	12	6	7	3	1
	% Concidence cases	81.3%	79.5	83.5	83.8	84.0	80.0	68.2	57.1	85.9
Group examination conducted at Akaiwa country	Casea that agree	261	265	137	170	173				
	Cases not agreeing	27	12	25	17	15				
	% Concidence cases	90.6%	95.6	84.6	90.0	92.0				

次に不合致率例に就いて此等各種肝機能検査を数週乃至月余に亘り反覆実施し，併せて臨床所見を観察し，各種肝機能検査成績，臨床所見の改善を見た例を経過良好として比較検討した結果は表8の通りであつた.

Table 8. Concerning the diagnostic significance of the results of CCF and other hepatic functional examination.

Case \ Hepatic funct. tests / course			Tr	We-R	Gr	Co	TTT	Sr	BSP	As	Total
When CCF is negative and hepatic functional tests is positive	course	Cases improved	14	0	17	15	6	7	6	2	67
		Cases aggarated	3	2	3	4	1	0	0	0	13
	Total		17	2	20	19	7	7	6	2	
When CCF is positive and hepatic functional tests is negative	course	Cases improved	8	3	5	3	3	3	3	0	28
		cases aggarated	5	8	3	3	13	5	3	1	41
	Total		13	11	8	6	16	8	6	1	

Numerals indicate number of case

即ち CCF が陰性化しているのに他の肝機能検査が陰性を示さない場合に，臨床所見が改善し，良好な経過を辿つた例が，良好な経過を示さなかつた例に比して非常に多かつた. 又 CCF が陽性を示しているのに他の肝機能検査が陰性を示した例では其の経過の良好な例と良好でなかつた例では大差なく，僅かに TTT に比較して経過の悪化を正確に示したのみであつた. 従つて CCF が陰性化した場合，他の肝機能検査が未だ陰性化していなくても，或る程度其の予後の良好なる事を予見し得た.

IV. 結　　論

健康人，流行性肝炎，肝硬変症，閉塞性黄疸其の他の二，三の疾患に就いて CCF を実施した結果，

i) CCF は住友製 Hanger の Antigen を使用した場合，従来の Hanger の判定法を其の儘応用した時は鋭敏に表われ過ぎた.

ii) CCF は健康人にては略々陰性に表われた.

iii) CCF は既往に肝障碍を有し，多少共障碍の残存した時は数年に亘り陽性乃至疑陽

性を呈した.

iv) CCF は流行性肝炎, 肝硬変症に於いては, 早期に強く, 且高い頻度に陽性を呈し, 流行性肝炎急性期には遅くとも一ケ月余り迄強陽性を示し, 三ケ月迄陽性を示し, 漸次陰性化した. 閉塞性黄疸, 血清肝炎, 胆嚢症に於いては概ね陰性乃至疑陽性を示し, 流行性肝炎, 肝硬変症と閉塞性黄疸等との間の鑑別診断に重要な指針を与えた.

v) CCF は Tr, Gr, We-R, TTT, Co. BSP, Sr, 血清 Cholin-esterase 活性度の諸反応と略々平行した成績を示した.

vi) CCF が陰性化すれば, 他の肝機能諸検査が未だ陽性を示していても, 其の予後は比較的良好であつた. 即ち他の肝機能検査に比し, 比較的早期に其の予後の好転を表わした.

主要引用文献

1) Hanger, F. M.: J. Clin. Invest. **18**, (1939) 261
2) Hanger, F. M.: J. Clin. Invest. **24**, (1945) 292
3) Rosenberg,. Arch. Surg. **43**, (1941) 231
4) Mateer, et al.: J. A. M. A. **121**, (1943) 723
5) Greene, H.: Arch. int. Med. **86**, (1950) 743
6) Girard, M.: Arch. des Mal. Appar. digest. **39**, (1950) 133
7) Intire, C. R.. Gastroenterology, **17**, (1951) 231
8) Ruizy, M. V.. Arch. Med. exper. **15**, (1952) 7
9) Orrahood, M. D.: Amer. J. Med. Sci. **224**, (1952) 514
10) Kuchmeister, H. et al.: Aerztl. Forsch. **4**, I, (1950) 361
11) 吉田：生化学, **22**, 230 (昭25)
12) 木谷他：診断と治療, **40**, 40 (昭27)
13) Popper, H.: Amer. J. dig. Dis. **18**, (1951) 192
14) Ducci, H.: Gastroenterology, **15**, (1950) 628
15) Hoffbauer, F. W.: Acta path. scand. **27**, (1950) 929
16) Barile, A. W.. Gastroenterology, **19**, (1951) 755
17) Fauvert, R.: Acta gastroenterol. belg. **14**, (1951) 67
18) Franklin, M.: J. Clin. Invest. **30**, (1951) 718
19) 上田 日内会誌, **42**, 101 (昭28)
20) 北原：日血液会誌, **15**, 16 (昭27)
21) Louis, L. J.: Amer. J. Med. Sci. **221**, (1951) 140
22) Ragazzoni, L.. Giorn. Clin. Med. **32**, (1951) 815
23) Wilson, A.: J. Clin. Invest. **31**, (1952) 815
24) Neefe, J. R.. A. J. M. **8**, (1950) 600
25) Victor, M.: Gastroenterology, **19**, (1951) 424
26) Green, P.. Canad. Med. Assoc. J. **63**, (1950) 365
27) 遠藤：診断と治療, **43**, 71 (昭30)
28) Cruz, R. A. J. Lab. & Clin. Med. **39**, (1952) 4
29) Iutire, C. R. et al.: Gastroenterology, **17**, (1952) 2
30) Ricketts, W. E.: Amer. J. Med. Sci. **221**, (1951) 36
31) Ricketts, W. E.. Gastroenterology, **16**, (1950) 404
32) Saiferly, A.: Amer. J. Med. Sci. **291**, (1950) 597
33) Sinavely, J. R.: Med. Clin. N. Am. **36**, (1952) 2
34) Steigmann, F. & Popper, H.. Gastroenterology, **13**, (1949) 1
35) Vorhaus, L. J. et al.: A. M. J. Sci. **221**, (1951) 148

The Firrt Department of Medicine, Okayama University Medical School
(Director : Prof. K. Yamaoka)

Studies on Serum Protein Metabolism in Epidemic Hepatitis

Chapter I. On Cephalin-Cholesterol Flocculation Test in Epidemic Hepatitis

By

Yosiitu Hujioka

Since the outbreak of extensive epidemic of hepatitis in the fall of 1951 in Okayama Prefecture, the members of our Clinic have been conducting comprehensive studies from the clinical, pathological, and etiological angles. As a part of these investigation detailed studies on the changes in the serum protein were made. Since it has been proved that the nature of cephalin-cholesterol test (CCF) stands in a very intimate relationship to the conditions of the protein bodies in the serum, it has been made a series of CCF chiefly on epidemic hepatitis, but simultaneously also on hepatic cirrhosis, obstructive icterus, and a few other diseases in order to obtain informations regarding the methods of determination, various changes caused by diseases, variation in different stages of diseases, and on the possible significance CCF has in prognosis.

1) Hanger's antigen used was that supplied by Sumitomo Chemical Company which was somewhat inferior in chemical purity and reacted too sensitively and reading made often confusing by precipitation when the test was carried out in the standard fashion. For this reason the author made it his practice to read the degree of clarity in the upper layer as standard for decision. Carried out in this fashion CCF estimated his method on 19 healthy persons showed negative result in all but one.

2) CCF made weekly on epidemic hepatitis, hepatic cirrhosis, obstructive icterus, serum hepatitis, etc., give a strongly positive result for epidemic hepatitis which appeared mickly and remained positive as long as a trace of hepatic functional disturbance was present. In hepatic cirrhosis the test was also strangely positive but in cholecystitis, serum hepatitis, and obstructive jaundice the positive reaction was not strong.

3) The results of hepatic functional examinations by Takata's, cobalt-hydrochloride, Gros's, Weltmann's, thymol precipitation reactions, bromsulphalen test, scarlet-red reacton, and cholin-esterase actvity test performed simultaneously with the CCF were practically parallel with one another. In the cases which failed to show conformity of results, observations of the clinical course revealed the act that in cases in which CCF was negative in spite postive by other hepatic functional test the superven clinical course was improved in the majority. For this reason it was presumed that if the results CCF becomes negative the prognosis was considered probably favorable.