

Recent Advances Series

肝 臟

'72

高橋忠雄 織田敏次

〈監修〉

出版者：株式会社　大日本報道社

Recent Advances Series

肝臓

'72

高橋忠雄 織田敏次

〈監修〉



中山書店

Recent Advances Series

肝 腎

本5回目

〔著者〕 泰田 土申 洋吉 三郎義大

肝腎の基礎と臨床
〔著者〕 泰田 土申 洋吉 三郎義大
〔翻訳〕 佐藤 順一
〔監修〕 高橋 忠雄
〔発行〕 中山書店
〔本文製版印刷〕 凸版印刷株式会社
〔製本〕 松岳社青木製本所

1972年10月31日 第1刷発行◎

Recent Advances Series '72

《肝 腎》

定価 ￥13,800.

監 修

たか 高 橋 忠 雄
お 織 だ 田 敏 次

発 行 者

中 山 三 郎 平

本文製版印刷

凸 版 印 刷 株 式 会 社

製 本

松 岳 社 青 木 製 本 所

發 行 株式会社 中 山 書 店

東京都文京区本郷3の14の10(泰生ビル)

TEL. 813-1101 (代表) 郵便番号 113

〔販 売〕 東京都文京区本郷3の43(シモムラビル)

TEL. 815-0677 (代表) 郵便番号 113

〔取 引〕 東京都千代田区神保町2の24 振替東京196565

TEL. 263-5511 (代表) 郵便番号 101

3347-200101-5612

序

学問のどの分野でもそうであるが、急速な進歩が見られる時には、それに関する情報もおびただしく増加する。それらの過多ともいえる情報を、もれなくとらえ、整理し消化吸収して、自己の明日の研究のための糧とすることは、至難のこととも思われる。

その対策のひとつとして、最近とくに多くの話題を生んでいる医学の領域について、正確によく整理された情報を伝えることを目的として、この Recent Advances Series が企画され、そのひとつとしての『肝臓学』の編集を、私どもがお世話することになった。

このようなシリーズに、まず必要な条件が二つある。それは内容がもっとも新しいということと、しかもそれができるだけ早く刊行されなければならないということである。これは当然のことではあるが、実際には矛盾したことでもあって、そのしわよせは、つまり、執筆から脱稿までの期日を極端にきりつめていただくということになる。しかも最適任者として各項の執筆をお願いした方々は、すべてそれぞれの分野において、第1線に活躍しておられる、きわめて多忙な方ばかりであることを考えあわせると、その困難さは一層大きくなる。

これらを十分に承知して御依頼したのであったが、御快諾いただいた先生方は、こちらでお願いした期日を厳守していただき、ここにほぼ予定通りにこの本が刊行されることになった。編者としては、初めの危惧が杞憂に終わったことをよろこぶとともに、各執筆者の方々に心から御礼を申し上げる次第である。

ここにとり上げられた 23 のテーマは、肝臓学の基礎と臨床のうちで、最近の学会等での主題として選ばれたもの、あるいはこの時点において、一応の整理された見解が得られたと考えられるものなどを中心として選定した。今その校正刷を通覧して、その内容の新鮮さと、充実した記述に、予期以上のものを感じている。これは十分に、1972年においての肝臓学の進歩を伝えるものといえるし、欧米においても、これに比肩するものは見当らないであろうという自負の念を禁じえない。

編者は大きな喜びを以て、この本を世に送り、この本が肝臓学に関心を抱く多くの医家に愛読され、裨益するところが大きいことを冀念している。

1972年9月

高橋忠雄
織田敏次

1972

肝臓

執筆者

| | | |
|--------------|---------------|--------------|
| 東北大教授 石田名香雄 | 東北大第3内科 尾関 恒雄 | 岐大教授 高橋善弥太 |
| 岡大教授 小坂 淳夫 | 京大講師 山本 俊夫 | 東大第1内科 大菅 俊明 |
| 岡大第1内科 辻 孝夫 | 京大第1内科 足立 幸彦 | 千大教授 綿貫 重雄 |
| 徳大教授 勝沼 信彦 | 新大教授 市田 文弘 | 東大助教授 田坂 皓 |
| 徳大酵素研 木南 英紀 | 東大第1内科 鈴木 宏 | 慶大教授 三辺 謙 |
| 東大医科研 佐藤 茂秋 | 東大第1内科 塚 隆弘 | 岡大講師 太田 康幸 |
| 札幌医大教授 小野江為則 | 東大第1内科 飯野 四郎 | 東大助教授 杉浦 光雄 |
| 東大第1内科 遠藤 康夫 | 東大助教授 志方 俊夫 | 京大教授 本庄 一夫 |
| 東大助教授 織田 敏次 | 東大第1内科 兼高 達式 | 京大講師 水本 龍二 |
| 医歯大教授 森 豆 | 札幌医大講師 森 道夫 | 東大第2外科 三浦 健 |
| 医歯大病理 三宅 祥三 | 札幌医大小兒科 堀野 清孝 | 東大教授 石田 正統 |
| 東北大教授 吉沢 善作 | 慈大講師 藤沢 利 | (執筆順) |

目 次

| | | |
|--|---------------|----|
| 1. 肝炎ウイルス | 石田名香雄 | 1 |
| A. オーストラリア抗原 (Au 抗原) の本態観 | | 1 |
| B. いわゆる Au 抗原 (球形粒子) の物理化学的性状 | | 4 |
| 1. 形 態 | | |
| 2. 化学組成 | | |
| 3. 物理化学的性状 | | |
| C. われわれがいだく Au 抗原の本態観 | | 7 |
| D. "Icrons 仮説" | | 8 |
| E. 伝染性肝炎ウイルス (AHV) | | 9 |
| 1. ミラノ抗原 (Del Prete の EHAA) | | |
| 2. F 抗原 (Ferris の fecal antigen) | | |
| 3. Kirk ウィルス (Melnick) | | |
| 4. Deinhardt のマーモセット実験 | | |
| 2. ウィルス性肝炎とオーストラリア抗原 | 小坂 淳夫 辻 孝夫 | 13 |
| A. ウィルス性肝炎の歴史——"Willowbrook" 肝炎 (Krugmanら) まで | | 13 |
| B. 新しい肝炎の分類——Au 抗原陰性肝炎と Au 抗原陽性肝炎 | | 14 |
| C. Au 抗原陰性肝炎における特異的抗原 | | 14 |
| D. Au 抗原の本態 | | 16 |
| E. ウィルス性肝炎における Au 抗原検出法 | | 18 |
| F. Au 抗原と人種、地域性 | | 19 |
| G. ウィルス性肝炎の組織学的病型別 Au 抗原検出頻度と Au 抗原量 | | 20 |
| H. ウィルス性肝炎の予後と Au 抗原 | | 23 |
| I. ウィルス性肝炎患者の体内 Au 抗原の分布とその検出頻度 | | 24 |
| J. 慢性肝炎、肝硬変症の家族性の発生と Au 抗原 | | 26 |
| K. Au 抗原とウィルス性肝炎発症——肝細胞壊死に関して考えられる二つの可能性 | | 29 |
| L. Au 抗原の heterogeneity とウィルス性肝炎 | | 30 |
| M. 慢性ウィルス性肝炎にみられる自己免疫現象と Au 抗原による immune complex disease | | 31 |

| | |
|---|-------------------------|
| N. Au 抗原の排泄と感染 | 32 |
| O. Au 抗体と予防, Au 抗原陽性肝炎の薬物療法ほか | 32 |
| 3. 肝における酵素誘導 | 勝沼信彦 41 木南英紀 |
| A. 酵素誘導の概念 | 41 |
| 1. 酵素誘導 | |
| 2. 酵素の安定化 | |
| 3. superinduction | |
| B. 誘導物質と誘導酵素 | 46 |
| C. 誘導の機序 | 48 |
| 1. transcription レベルでの調節 | |
| 2. post-transcriptional レベルにおける調節 | |
| D. 誘導と代謝 | 51 |
| E. 酵素誘導と個体発生, 系統発生および癌 | 53 |
| F. 肝以外の臓器における酵素誘導 | 54 |
| G. 誘導物質の特異性 | 55 |
| 4. 肝癌細胞の生化学 | 佐藤茂秋 61 |
| A. 肝癌細胞の一般的な生化学的性質 | 61 |
| B. 代謝調節異常について | 64 |
| C. 肝癌細胞にみられる異分化の例 | 65 |
| D. 肝癌細胞の注目すべき表現形質のマーカーについて | 67 |
| 1. 糖代謝に関する酵素 | |
| 2. アミノ酸代謝に関する酵素 | |
| 3. 核酸代謝に関する酵素 | |
| 4. その他の酵素 | |
| E. 肝癌細胞膜の問題点 | 70 |
| 5. 実験肝癌 | 小野江為則 77 |
| A. 実験肝癌の癌研究にしめる位置 | 78 |
| B. 肝癌原性物質の要件 | 79 |
| C. アゾ色素とラット肝 | 83 |
| D. 癌原化学物質による発癌の機序 | 86 |
| E. 前癌変化 | 89 |
| F. oval cell とその運命 | 91 |

| | | |
|--------------------------------------|----------------|-----|
| 6. α -フェトプロテイン | 遠藤 康夫 織田 敏次 | 99 |
| A. α -フェトプロテインとは | | 99 |
| B. 病的状態における α -フェトプロテイン | | 101 |
| 1. 悪性腫瘍 | | |
| 2. 各種肝疾患と α -フェトプロテイン | | |
| C. 血清 α -フェトプロテインの起原 | | 105 |
| D. α -フェトプロテインの検出法 | | 107 |
| 1. 二重拡散法および一元免疫拡散法 | | |
| 2. electrosyneresis | | |
| 3. 免疫電気泳動法 | | |
| 4. radioimmunoassay | | |
| 7. 慢性肝炎から肝硬変へ——その形態学的考察—— | 森 亘 三宅 祥三 | 117 |
| A. 慢性肝炎の定義 | | 117 |
| B. 慢性肝炎の予後 | | 118 |
| C. 慢性肝炎から肝硬変症への形態学 | | 119 |
| D. 肝硬変症の組織発生 | | 122 |
| E. 肝硬変症の分類 | | 124 |
| 8. 肝とムコ多糖 | 吉沢 善作 尾関 恒雄 | 127 |
| A. 肝の結合組織 | | 128 |
| B. 酸性ムコ多糖-蛋白複合体 | | 128 |
| C. ムコ多糖-蛋白複合体の合成 | | 129 |
| D. ムコ多糖-蛋白複合体の異化分解 | | 130 |
| E. 線維とその代謝 | | 131 |
| F. ムコ多糖とコラーゲンとの相互作用 | | 132 |
| G. 肝の酸性ムコ多糖と線維化 | | 133 |
| H. 肝疾患の反映、とくに血清のムコ多糖分解酵素の変動 | | 135 |
| I. 肝のムコ多糖と1,2のホルモンおよびビタミンとの関係 | | 135 |
| J. ムコ多糖代謝異常症と肝 | | 136 |
| K. ガラクトサミン肝炎 | | 138 |
| L. 胆石とムコ多糖 | | 139 |
| 9. 肝のビリルビン生成と輸送 | 山本 俊夫 足立 幸彦 | 143 |
| A. 生 成 | | 143 |

| | |
|---|--------------------------|
| 1. 早期ビリルビン非造血性成分の肝内生成 | |
| 2. ヘムからビリルビンへの経路 | |
| B. 肝のビリルビン輸送..... | 147 |
| 1. 肝細胞内ビリルビン受容体 | |
| 2. グルクロン酸抱合 | |
| 10. 肝内胆汁うっ滞症 | 市田文弘 157 |
| A. 肝内胆管系の名称とその特殊性..... | 157 |
| B. 肝内胆汁うっ滞症の分類..... | 158 |
| C. 急性肝内胆汁うっ滞症..... | 159 |
| D. 慢性肝内胆汁うっ滞症..... | 161 |
| 1. 原発性胆汁性肝硬変 | |
| 2. 原発性硬化性胆管炎 | |
| 3. 若年性小葉間胆管形成不全症 | |
| 4. その他の疾患 | |
| 11. 胆道系酵素 | 鈴木宏堺 隆弘 169 飯野四郎 織田敏次 |
| A. アルカリリフォスファターゼ (Al-P) | 169 |
| 1. Al-P ₁ および Al-P ₂ (肝性) | |
| 2. Al-P ₃ (骨性) | |
| 3. Al-P ₄ (胎盤性および癌性) | |
| 4. Al-P ₅ (小腸性および線維芽細胞性?) | |
| 5. Al-P ₆ (肝性) | |
| 6. Al-P アイソエンザイムの相互関係 | |
| B. 5'-ヌクレオチダーゼ (5'-N)..... | 174 |
| C. ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP) | 174 |
| 1. 肝・胆道疾患 | |
| 2. 妊 娠 | |
| 3. 尿 中 LAP | |
| D. γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP) | 176 |
| 1. 肝・胆道疾患 | |
| 2. アルコール摂取 | |
| E. 胆道系酵素と胆管閉塞..... | 177 |
| 12. 中毒性肝障害の形態 | 志方俊夫 183 |
| A. 薬物によるリン脂質肝..... | 184 |

| | |
|---|-------------------------------------|
| B. 薬物による肝内胆汁うっ滯 | 190 |
| C. 肝炎類似型の存在について | 196 |
| D. 細網内皮系に沈着する薬物 | 204 |
| 13. リピドーシスと肝 | 織田 敏次 兼高達式 森 道夫 堀野清孝 207 |
| A. 黄色腫症 (xanthomatoses) : コレステロールの蓄積 | 209 |
| 1. Wolman 病 | |
| 2. Tangier 病 | |
| B. スフィンゴリビド蓄積症 (sphingolipidoses) | 211 |
| 1. Gaucher 病 | |
| 2. Niemann-Pick 病 (sphingomyelinosis) | |
| 3. Tay-Sachs 病 | |
| 4. Pseudo-Hurler 症候群 (generalized gangliosidosis) | |
| 5. metachromatic leucodystrophy | |
| 6. Fabry 病 | |
| 7. Farber 病 | |
| C. ケファリン蓄積症 (cephalin-lipoidoses) | 217 |
| D. Refsum病 | 217 |
| E. ムコリビド蓄積症 (mucolipidoses) | 217 |
| F. ムコ多糖蓄積症 (mucopolysaccharidoses) | 218 |
| G. リン脂質脂肪肝 (phospholipid fatty liver) | 218 |
| 14. 過栄養性脂肪肝をめぐって | 藤沢 渕 233 |
| A. 肥満症とともにうつ脂肪肝 | 234 |
| 1. 肥満における脂質代謝 | |
| 2. 肥満と脂肪肝 | |
| B. 糖尿病性脂肪肝 | 236 |
| 1. 糖尿病肝の代謝動態 | |
| 2. 糖尿病における脂肪肝の合併 | |
| 3. 実験的糖尿病における脂肪肝 | |
| C. アルコール性脂肪肝 | 241 |
| 1. 肝とアルコール代謝 | |
| 2. 糖質代謝とアルコール | |
| 3. 脂質代謝とアルコール | |
| 4. 肝のアルコール代謝と食餌因子 | |
| 5. アルコール性脂肪肝の臨床 | |

| | |
|-------------------------|-----|
| D. 脂肪肝とスクレオチド代謝..... | 248 |
| 1. 脂肪肝とスクレオチド代謝 | |
| 15. 肝性昏睡と低級脂酸..... | 259 |
| 高橋善弥太 | |
| A. アンモニアの毒性..... | 260 |
| B. 先天的尿素サイクル酵素欠乏症..... | 260 |
| C. 低級脂酸..... | 261 |
| 1. 低級脂酸の麻酔作用 | |
| 2. 低級脂酸の代謝上の特徴 | |
| 3. 体液中の低級脂酸の測定 | |
| D. 脳波学的研究..... | 265 |
| E. 肝性昏睡と脳幹の機能..... | 266 |
| 16. 胆石の成因..... | 269 |
| 大菅俊明 | |
| A. 胆石の誘因..... | 269 |
| B. 胆石の種類..... | 270 |
| C. ビリルビン系石の成因..... | 271 |
| D. コレステロール系石の成因..... | 272 |
| 1. 胆汁のコレステロール溶存 | |
| 2. 胆汁脂質の代謝と相互関係 | |
| 3. 食餌によるモデル胆石症 | |
| 4. 胆石生成における肝と胆囊の役割 | |
| 5. 異常ミセルの生成とその分泌 | |
| 6. 胆囊の役割 | |
| E. 成因からみた胆石溶解の試み..... | 286 |
| 17. 胆道造影法..... | 299 |
| 綿貫重雄 | |
| A. 胆道のX線検査法 | 299 |
| 18. 肝動脈撮影..... | 307 |
| 田坂皓 | |
| A. 診断に必要な肝動脈のX線解剖 | 307 |
| 1. 肝外における肝動脈主幹の分岐形式 | |
| 2. 肝内の肝動脈分枝 | |
| B. 肝動脈撮影の方法..... | 309 |
| C. 肝動脈撮影の適応となる肝疾患..... | 311 |
| 1. 原発性肝癌 | |

| | |
|--------------------------|-----------|
| 2. 肝の転移性悪性腫瘍 | |
| 3. その他の肝腫瘍 | |
| 4. 肝 囊 胞 | |
| 5. 肝包虫症 | |
| 6. 肝の炎症性疾患 | |
| 7. 肝 の 外 傷 | |
| 8. 門脈圧亢進症 | |
| 19. 肝硬変症と腎——利尿剤の功罪 | 三辺 謙 321 |
| A. 肝硬変症の腎機能 | 321 |
| B. 肝硬変症末期にみられる腎不全 | 323 |
| C. 肝硬変症の腎病変 | 325 |
| D. 肝硬変症の腹水発生因子 | 326 |
| E. 非代償性肝硬変症の対策 | 327 |
| F. 利尿剤の功罪 | 328 |
| G. 利尿剤治療効果の評価 | 329 |
| 20. 劇症肝炎と交換輸血療法 | 太田 康幸 333 |
| A. 適 応 | 334 |
| B. 方 法 | 335 |
| C. 効果とそれを左右する諸因子 | 337 |
| D. 合 併 症 | 342 |
| 21. 門脈圧亢進症の外科的治療 | 杉浦 光雄 349 |
| A. 直達手術と減圧手術（血管吻合手術） | 350 |
| B. 血管吻合術 | 352 |
| 1. 門脈下大静脈吻合術 | |
| 2. 血管吻合開存への努力 | |
| 3. 選択的門脈減圧手術 | |
| 4. Eck 瘘症状群への治療 | |
| 5. 脾靜脈の認識と利用 | |
| C. 直 達 手 術 | 357 |
| D. 大量吐下血例の緊急手術 | 361 |
| E. 末期肝硬変症に対する手術 | 362 |
| F. 食道静脈瘤に対する予防的外科治療 | 363 |
| G. Budd-Chiari 症候群に対する治療 | 363 |

| | | |
|----------------------------|--------------|-----|
| 22. 広範肝切除 | 本庄一夫 水本龍二 | 369 |
| A. 肝区域と肝切除 | | 369 |
| B. 肝切除手技 | | 370 |
| C. 手術適応と成績 | | 373 |
| 1. 成人の原発性肝癌 | | |
| 2. 小児肝癌 | | |
| 3. 転移性肝癌 | | |
| 4. 良性腫瘍 | | |
| 5. 良性疾患 | | |
| 6. 禁忌 | | |
| D. 術後代謝の変化と術前術後の処置 | | 375 |
| E. 肝切除限界と肝硬変症の合併 | | 376 |
| F. 形態学的变化と肝再生 | | 378 |
| 23. 抗癌剤の肝動脈内持続注入による肝癌の化学療法 | 三浦健 石田正統 | 383 |
| A. 肝癌の局所化学療法 | | 384 |
| 1. 局所灌流療法 | | |
| 2. 肝動脈内注入療法 | | |
| 3. 門脈内注入療法 | | |
| B. 肝動脈内カテーテル挿入法 | | 385 |
| 1. Seldinger 法 | | |
| 2. 開腹直接挿入法 | | |
| C. 5-FU, MMC の注入法と注入ポンプ | | 389 |
| 1. MMC の間歇的 one shot 急速動注法 | | |
| 2. 5-FU の長期持続動注法 | | |
| 3. Watkins の持続動注ポンプ | | |
| D. 肝動脈内注入化学療法の適応 | | 390 |
| 1. 全身所見 | | |
| 2. 肝癌の進展度 | | |
| 3. 肝以外の転移 | | |
| 4. 肝機能検査 | | |
| 5. 黄疸 | | |
| 6. 腹水 | | |
| 7. 門脈圧亢進症 | | |
| 8. 肝硬変 | | |

| | |
|------------------------------------|-----|
| 9. 年 齢 | |
| E. 肝動脈内注入化学療法の治療成績 | 393 |
| 1. 肝癌に対する従来の治療成績 | |
| 2. 肝癌に対する化学療法の効果判定基準 | |
| 3. 5-FU, FUDR, MTX 肝動脈内注入化学療法の成績 | |
| 4. われわれの 5-FU, MMC 併用肝動脈内注入化学療法の成績 | |
| 索 引 | 401 |

1. 肝炎 ヴ イ ル ス



石田名香雄*

A. オーストラリア抗原 (Au 抗原) の本態観

すでに犬山シンポジウム (1971年8月17日) の記録に記載したように、¹⁾ ウィルス学者が Au 抗原の電顕写真をみて感することは、第1に大型粒子 (Dane particle)¹⁾と小型粒子の存在することである(図1). 第2に大型粒子は $42m\mu$ 直径の envelope にかこまれ、その内部にビコルナウイルスとおなじ直径の $27m\mu$ の hexagon (立体的に考えれば正二十面体) を内蔵してドーナツ型を呈し、しかも negative 染色でこの hexagon は核酸をふくむことが Jokelainen によって証明されている。²⁾

第3に、いわゆる Au 抗原粒子とよばれる小型粒子は、多形態 (spherical and ovoid) で、その直径の不偏分散が大きく、とてもこれが小型のウィルスとは思われないし、またこれを精製してみると核酸は証明されない。そのほかに管状粒子 (tubular form) も球形粒子とおなじ密度分画 ($\rho=1.20 \sim 1.23$) に見いだされる(図1-2).^{3), 4)}

このような三つの実験成績を根拠に、犬山では Au 抗原の本態観についてウィルス学的に三つの可能性が考えられることを主張した。⁵⁾

(1) ウィルス粒子の遺伝情報は大型粒子の内部

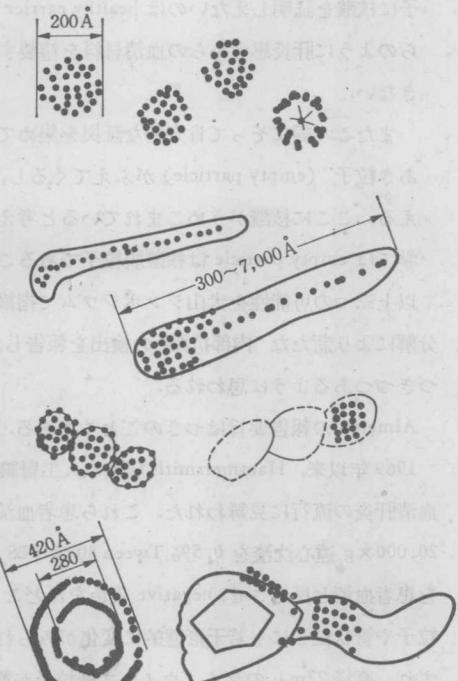


図 1 多彩な Au 抗原粒子の模型図

* 東北大学医学部細菌学教室

Nakao Ishida : Hepatitis virus.

構造 (hexagon) にのみ存在するという考え方：大型粒子のみ核酸をふくみ、小型粒子は核酸をふくまないが、その外被 (envelopeか?) の抗原性は両者同一であろう。これを outer coat とよぶも、surplus protein とよぶも勝手であるが、Dane 粒子がオタマジャクシ様にのびて管状 (tubular) にみえる部分のサブユニット構造も形態も $\rho = 1.21 \sim 1.23$ にみえる管状粒子のそれと一致し、しかも Almeida の仕事でこれら粒子 (Dane, tubular, spherical) の表面の抗原性は電顕下の凝集反応で同一と考えられている。

(2) 大型粒子にウイルスの遺伝情報を含む核酸が存在するが、そのほかにフリーの核酸も存在するという考え方：これは患者であれ、volunteer であれ、血清を Cohn のエタノール分画法で分画すると、フィブリノーゲン分画にヒトに対する感染力のあることは内外の輸血関係者のあいだで常識になっており、しかもカッター研究所の Schroeder の仕事でもわれわれが日本製薬と共同して行なっている研究でも、この分画の Au 抗原量はきわめて少量であるという知見にもとづいた考え方である。犯人は Dane particle のほかにもいる。

(3) 小型粒子にも核酸の存在するという考え方：これはポーランドの Józwiak などが提出したデータで、肝炎患者からえたほとんど小型粒子のみからなる Au 抗原に 5% の RNA が証明され、ほかに Blumberg もこの成績を肯定する独自の実験結果を学会で発表している。したがってわれわれや Le Bouvier が小型粒子に核酸を証明しないのは healthy carrier の Au 抗原を材料として精製を行なったからで、もし Józwiak らのように肝炎患者からの血清材料を精製すれば、精製法も異なるが、核酸を証明しうる可能性は否定できない。

またこの線にそって肯定的な証拠を集めていくと、われわれの精製が進むにつれ Au 抗原粒子には“穴あき粒子” (empty particle) がふえてくるし、Almeida の tubular form にも中心に管腔部らしきものがみえる。ここに核酸がうめこまれていると考える必然性はないが、従来のポリオウイルスを中心とした形態学では empty particle は核酸脱粒子であることが証明されている。

以上三つの可能性を大山シンポジウムで指摘したが、最近 Almeida が *Lancet* に Dane particle の Tween 80 分解により新たな“内部抗原”⁹⁾ の検出を報告したことは、筆者が予想した可能性のうち、第 1 の可能性に近づきつつあるように思われる。

Almeida の報告要旨はつぎのごとくである。

1969 年以来、Hammersmith 病院の人工腎臓単位で Au 抗原のチェックを続行していたが、その間 2 度血清肝炎の流行に見舞われた。これら患者血清中 Dane particle を多量にふくむ血清のみを出発材料とし、 $20,000 \times g$ 遠心沈渣を 0.5% Tween 80 含 PBS 中で室温で 30 分反応させたのち、 $20,000 \times g$ 1 時間遠心沈渣を患者血清と反応させ、negative 染色をほどこして電顕下に観察する。Tween 80 処理で沈渣に共存する球形粒子や管状粒子にも若干形態的に変化がみられるが（ことに後者は中空になる）、Dane particle は外被がはずれ、直径 27μ のライノウイルス様粒子が露出てくる。しかも、この 27μ の内部粒子はかつて血清肝炎患者の肝組織内に電顕で見いだされた形態と一致する。¹⁰⁾

血清学的にさらに重要な発見は、血清肝炎の回復期患者血清はこの 27μ の“内部抗原”とのみ沈降反応を呈していることである。ちなみに Almeida 女史は、イボウイルスの抗原抗体反応を電顕下に正確に観察し、抗体分子の長さや形態を正確に測定したこの方面的研究では第一人者であるから、たとえ *Lancet* に掲載された写真は不鮮明に仕上がっていても、彼女の主張は信頼できるものと思われる。ともかくここでし

らべた回復期患者血清は Dane 粒子の内部粒子 (internal component) とのみ反応し、外皮とは反応していないし、Au 抗原とも反応していないと彼女は記載している。そして血清肝炎に 2 年前罹患した患者血清は、病気の直後もいまもこの“内部抗原”にのみ抗体を証明し、Au 抗体を証明せず、他方、血友病患者はこの“内部抗原”にも、Au 抗原にも抗体を証明するという (図 2)。したがって主役は Au 抗体から“内部抗原”抗体にとってかわった。

Almeida はロンドンの Royal Postgraduate Medical School に属しているが、おなじロンドンの Central Public Health Laboratory の Field & Cossart は電子顕微鏡下の凝集反応を長年にわたって追究しつづけており、1971 年 7 月の *Lancet* でつぎの事実に注目している。¹¹⁾

① 患者血清は一般に球形粒子のみならず多彩な粒子形態をふくむが、血清中にたぶん抗体が共存するため、抗原抗体複合物をあらかじめつぶっているさい、その沈降物には tubular form と Dane 粒子を圧倒的に多数ふくんでいる。② しかしこういう患者血清でも抗 Au 血清を加えて沈降物をつくらせると、従来知られた Au 抗原球形粒子が圧倒的に電顕下に見いだされる。

この所見から、Field らは回復期直後には“狭スペクトル”抗体が出現し、時間がたつと hyper immune の状態で“広スペクトル”抗体が出現するものと考えた。しかし内容的には Almeida とおなじことをみていた可能性があり、回復期患者に特有な抗体の存在は電子顕微鏡を武器とする研究者のみが指摘したことになる。

血清肝炎患者血清中に見いだされる Au 抗原サイトと抗体サイトの多様性はすでに多くの研究者によって指摘されている。その代表的なものを列挙すればつぎのごとくである。

(1) Le Bouvier の寒天ゲル内沈降反応で見いだされる D, Y 抗原： 2 種類の抗原サブタイプ D および Y が存在する。D(=d+y-), Y(=y+d-)。したがってウイルスを二つのサブタイプ BHV-D および BHV-Y に分類することが提唱されている。ここにいたるまでのくわしい経過は省略する (別報の予定)。現在われわれも Le Bouvier の手許に日本の抗原抗体の各種組合せをつくって送付し、同定を依頼中であるが、Le Bouvier が病気のため結果がまだでそろっていない。

(2) $\rho = 1.28$ 分画： われわれが東大保存血清中に見いだした抗原で CFT でのみ検出され、沈降反応で検出されない (図 1-5)。¹²⁾ 粒子は Au 抗原よりさらに小さく、サブユニットを思わせる。

(3) $\rho = 1.39$ 分画： Gerin らの Chanork グループが Au 抗原の Tween 80 分解で証明。Au 抗原陽性血清を凍結融解しても本抗原が証明されるようになるので、われわれはわれわれの $\rho = 1.28$ 分画とおなじサブユニットではあるまいかと考えていたが、Almeida はこれも内部構造 (ピコルナウイルスと同様 $\rho = 1.39$) が Tween 80 分解で放出されたものという解釈をとっている。¹³⁾

(4) 西岡の hepatoma 患者抗原： シンガポールの Simons が、はじめ hepatoma 患者には Au 抗原が

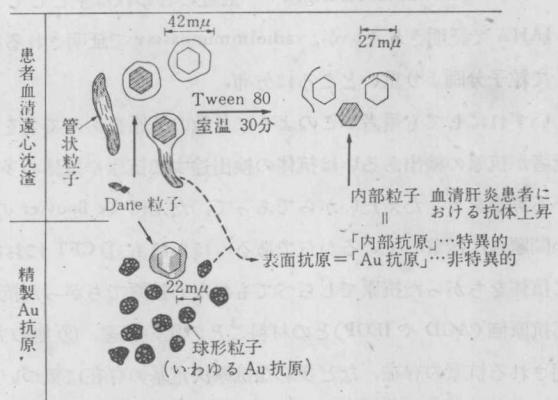


図 2 大型粒子 (Dane particle) の Tween 80 分解によつてピコルナウイルス様粒子と“内部抗原”が露出する (Almeida)