第3章　調査研究業績

1　多房性エヒノコツクス病の血清診断としての補体結合反応について

北海道立衛生研究所　（所長　中村　豊）
技師　市川公穂
技師　飯田広夫

著者等は禮文島に地方病として流行している多房性エヒノコツクス病について調査研究し，これについて詳細な発表をした。[1]即ち再三禮文島の現地に出張し，島民健康者の血清と患者を観察してその血清を得る機会に恵まれ，他方，同島から札幌に出て北海道大学医学部病院に入院して病肝の切除手術をうけた患者の肝を得ている。

そこで病変肝のアルコール浸出液を作つて抗原とし，禮文島の患者血清について補体結合反応を行い，島民健康者の血清及び札幌市民の健康血清を対照として成績を比較した。

かような抗原を以てした血清反応としての補体結合反応は，未だ患者については少数しか試みられないが，一応優れた成績を示している。

それ故，茲に著者等の得たる結果について報告し，この反応が多房性エヒノコツクス病の血清診断として該病の早期診断或は潜在的感染の診断に役立つかどうか，他日多数例について検索の機会を期待するものである。

元来エヒノコツクス病については免疫学的診断法としては皮内反応が最も多く行われている。然し多房性エヒノコツクス病に関しては，その真価は未だ判然としない。又通常の単房性エヒノコツクス病について嚢胞液を以て抗原とする患者血清との沈降反応及び補体結合反応が行われている（これ等に関しては成書に記載されているから文献は省略する）。単房性エヒノコツクス病の沈降反応についてはある程度研究発表者は優れた反応であると云うが，著者等が，その得られた材料（多房性エヒノコツクス病の場合であるが）を以て施行した処では，あまり良好なる成績を示さなかつた。

そこで病肝の浸出液を以て補体結合反応を試みた。

従来多房性エヒノコツクス病についてはHiles[2](1926)がその頭節のアルコール抽出液を抗原として補体結合反応を行い，患者血清との間に陽性の成績を得ている外，皮内反応によつてこれを診断しようと云う試みもなされている。禮文島の包虫症患者については，三上，古河[3](1951)が，やはり皮内反応を試みているが，その反応の特異性或は鋭敏度について満足な結果を示さなかつた。

著者等は沈降反応を試みたが，著者等の使用し得た沈降原のためか一定の成績を得なかつたので補体結合反応を行つてみた。

然し第1実験では患者血清と陽性ではあるが，対照として試みた梅毒患者血清の多くとも陽性で

あるので失敗した。ところが，これは抗原の選択を誤つたことに気付き，第2実験では抗原の資料を選んだ。

その結果は確実なる患者血清の多数を得ることが至難なるため少数例にしか検査し得なかつたがそれでは優れた成績を得た。

第1実験　抗原Ⅰを以てした補体結合反應

この実験は梅毒患者血清にも陽性であるので，エヒノコツクス病の血清診断には役立たないが，第2実験を輝かせる一つの対照実験となるので述べることにした。即ち初めての実験としては致しかたがないが，成績が極めて悪いものである。

抗原Ⅰ：昭和27年北海道大学医学部第一外科（主任三上教授）にて手術をうけたエヒノコツクス病患者（禮文島出身）谷○（30歳♂）の肝病変部をとり，細挫してそのアルコール抽出液を作り，これにコレステリンを加えて抗原とした。

この抗原材料の肝について特に健康部を除くような注意を払わず，恐らく多分に健康な肝組織が含まれていたのではないかと推定される。

方　法：補体結合反応の術式は今日広く用いられているアメリカ軍医学校法に従つて，これを実施した。即ち，3単位の溶血素，2布単位の補体，2単位の抗原を用い，低温（4～8°c）で長時間（16～18時間）結合させる方法を採つた。なお，溶血系には綿羊赤血球及び溶血素を用いた。

血　清：Ⅰ．包虫症患者血清……抗原を得たと同一患者谷○の血清を用いた。

Ⅱ．梅毒患者血清……対照試験のためである（Ⅲ及びⅣも同じ）。当研究所に依頼された梅毒血清反応被検血清のうち，確実な梅毒陽性血清8本について同じ抗原を以て補体結合反応を実施した。

Ⅲ．肝臓疾患患者血清……道衛生部予防課の厚意により市内各病院から採取した肝臓疾患患者血清6本について実施した。内訳はカタル性黄疸1，肝硬変1，肝臓肉腫1，肝臓癌1，胃癌の肝転移症2である。

Ⅳ．健康血清……当研究所に依頼された梅毒血清反応被検血清中，梅毒反応陰性の血清8本について実施した。

以上の血清は，すべて56°C30分間加熱非働性後検査に使用した。

第1表　**抗原Ⅰを用いた補体結合反応**

被検血清＼血清稀釈		10×	20×	40×	80×	160×	対	抗体価
包虫症患者血清		4	4	4	3	0	0	80×
梅毒患者血清	1	4	4	3	0	0	0	40
	2	4	4	4	4	1	0	80
	3	4	4	4	3	0	0	80
	4	0	0	0	0	0	0	-
	5	4	4	4	3	0	0	80
	6	4	4	3	0	0	0	40
	7	0	0	0	0	0	0	-
	8	4	4	4	2	0	0	40

肝臓疾患々者血清	1	0	0	0	0	0	0	-
	2	0	0	0	0	0	0	-
	3	0	0	0	0	0	0	-
	4	0	0	0	0	0	0	-
	5	0	0	0	0	0	0	-
	6	0	0	0	0	0	0	-
健　康　血　清	1	0	0	0	0	0	0	-
	2	0	0	0	0	0	0	-
	3	0	0	0	0	0	0	-
	4	0	0	0	0	0	0	-
	5	0	0	0	0	0	0	-
	6	0	0	0	0	0	0	-
	7	0	0	0	0	0	0	-
	8	0	0	0	0	0	0	-

これ等の血清について実施した補体結合反応の**成績**は第1表の如くである。

第1表に見られる通り，抗原Ⅰは多房性エヒノコツクス患者血清と強く反応するが，他の肝臓疾患の患者血清とは反応しない。然し梅毒患者血清とは強い反応を示す。

これは恐らく抗原を作製する際，健康肝臓組織を完全に除去し得なかつたゝめ，これが梅毒患者血清と反応を呈したものと考えられる。

肝臓組織のアルコール抽出液が梅毒血清と反応を呈することは周知の事実であり，また実際この抗原を作つた肝臓の健康部をとり，アルコール抽出液を作つて，これを抗原として補体結合反応を実施して見たが，梅毒患者血清とは強い陽性反応を呈した。

以上の成績から見て，この抗原Ⅰは非特異的であるが，その原因が判つている。又エヒノコツクス患者血清に強く反応するところから考えて，多房性エヒノコツクス病の補体結合反応は抗原さえ吟味すれば望みなきにあらずである。

そこで，抗原Ⅱを作つて同反応を試みた。

抗原Ⅱを以てせる補体結合反應

多房性エヒノコツクス患者の病変肝について出来るだけ健康組織の部分を注意して除いたものをとり，アルコール抽出液を作つて抗原Ⅱを得た。

抗原Ⅱ：昭和27年北大第一外科にて手術を受けたエヒノコツクス病患者中○キ○（45才♀）の病変を起している肝から，出来るだけ丁寧に病変部のみを取出し，これを細挫してそのアルコール抽出液を作り，これにコレステリンを加えて抗原とした。この抗原は殆ど梅毒患者血清と反応せず，エヒノコツクス病患者血清とは明らかに反応を示すので，これを用いて以下述べる試験を行つた。

實　　施

この抗原Ⅱは予備実験において，この病変肝の持主の患者及び抗原Ⅰの肝をもつた患者の血清と強く陽性反応を呈し，而も梅毒血清とは悉く陰性であつた——血清稀釈10倍で陽性を呈するものもあるが，20倍以上では8例中1例もなかつた——ので，これを用いて禮文島住民の多数の血清について補体

結合反応を実施して見た。

その結果，もし陽性なるものを見出したならば，その血清を試供した人はエヒノコツクス病患者であるかどうかを，あとから調べることとした。即ち患者であつて且つそのすべてが該当しているとすれば，この抗原Ⅱを以てする補体結合反応は依頼性があることになる。殊に抗原Ⅰでも試みた1例のエヒノコツクス患者血清が陽性であつたことを考えると，かような病変肝（これは用に臨んで入手が可能である）から抗原を作つて，補体結合反応を行えば，或は該疾患の血清診断が行い得ることになるわけである。

なお対照の意味で，札幌市及びその近郊の住民の血清についても同反応を実施した。

血　清：Ⅰ．禮文島住民血清

昭和27年10月禮文島住民の梅毒血清検査が実施され，その被検血清が当研究所へ依頼された。この血清204例について包虫病の補体結合反応を実施した。

Ⅱ．札幌市及びその近郊の住民血清

当研究所に依頼された梅毒血清検査の被検血清290例について同様の反応を実施した。

禮文島住民についての成績

総件数204名中，血清稀釈10倍で不溶血を示したものが16名見出され，これについて血清を10倍，20倍，40倍，80倍，160倍まで稀釈し，定量的に補体結合反応を行つて見た。

その結果，血清稀釈20倍以上で陽性を呈したものは次の7名であつた（第2表）。この姓名は調査して明らかにしたのである。

第2表　**補体結合反応陽性者**

	血清番号	氏	名	性	年齢	血清稀釈 10×	20	40	80	160	対	抗体価
1	11	手○	宇○吉	♂	78	4	4	4	3	0	0	80×
2	13	小○	コ○	♀	58	4	4	4	3	3	0	160×
3	15	相○	勇	♂	48	4	4	3	3	0	0	80×
4	108	堀○	悌○	♂	24	4	4	4	4	2	0	80×
5	133	谷	○	♂	30	4	4	3	2	0	0	40×
6	142	柳○	ヒ○	♀	34	4	4	4	3	1	0	80×
7	204	吉○	千○	♀	32	4	4	3	1	0	0	40×

他に9名陽性に出たものがあつたが，これ等はすべて血清稀釈20倍以上では陰性であつたから，とりあげずに著者等の記録にとどめ，他日調査の機会を待つことにした。

補体結合反應陽性者の臨床所見

表に示した陽性者について採取当時の血清番号から，その人の姓名を調べ出して患者であるかどうか，又患者であるとすれば，その臨床所見はどうなのであるかを，患者記録から調査した。

1．血清番号11，手○字○吉……昭和27年採血当時の臨床所見としては，眼結膜，皮膚に軽い黄疸があり，肝腫（3横指）が證明される。脾腫及び腹水はない。血清の Meulengracht 7.5。自覚症状はないが，この患者は昭和23年武田教授等の調査時に肝腫（2横指）が證明されている。

2. 血清番号13, 小○コ○……採血当時の所見としては, 肝腫（5横指), 腹水があり, 黄疸はない。Meul. 6.5。臨床的にエヒノコツクス病と診断されている。昭和20年頃から腹部膨満感を訴え, 昭和23年武田教授等の調査時には肝腫（1横指）が見られている。

3. 血清番号15, 相○勇……採血当時眼結膜に軽度の黄疸があり, 上腹部に手拳大の腫瘤を触れる。これは硬く, 呼吸性に移動する。Meul. 13.0。脾腫及び腹水はない。また本人に自覚症状はない。

4. 血清番号108, 堀○悌○……採血時に診療を受けていないが, 本反応が強い陽性を示した点から現地の方へ問合せていたが不明であつた。然るに同人は昭28年北大第一外科において肝腫のため手術をうけ, その時の材料から病理組織学的に多房性包虫症と診断された。北大第一外科における手術前の所見としては, 肝腫（4横指)があり, 脾腫及び腹水はない。2～3年前から上腹部に腫瘤を触知し得たと云うが, 本人には自覚症状がなかつた。

5. 血清番号133, 谷　○……昭和26年から上腹部の膨隆, 疼痛があり, 昭27年北大第一外科において手術を受け, その材料につき病理組織的に多房性エヒノコツクス病と診断されたものである。手術前の所見は, 肝腫（5横指), 脾腫, 腹水が何れも證明されている。

6. 血清番号142, 柳○ヒ○……採血当時, 肝腫（2横指半）が證明されている。脾腫及び腹水はなく Meul. 8.0である。

7. 血清番号204, 吉○千○ ……採血当時, 黄疸, 肝腫（6横指), 脾腫もあり, 高度の腹水があつた。臨床的にエヒノコツクス病と診断されている。Meul. 45.0。

以上のように本反応で強い陽性を示したものは悉くエヒノコツクス病が濃く疑われる患者である。採血可能であつた204名中, 確実に肝腫を呈し, 臨床的にエヒノコツクス病と思われる患者及び病理組織的に本病の診断を下された患者は, すべてこのうちに含まれている。この外に肝腫のある者が9名見出されているが, 中2名は2横指, 他の7名は1～2横指の程度である。然しこの9名はすべて本反応が血清稀釈10倍で陰性であつた。これ等についての解釈は更に例数を加えてから観察しなければ不可能である。

なお, 梅毒陽性者に於ける本反応の陽性率であるが, 204名中梅毒の陽性者は14名であつて, この14名は血清稀釈10倍で, すべて本反応陰性であつた。

札幌市及びその近郊の住民についての成績

総件数290名中, 血清稀釈10倍で不溶血を示したものが14名であり, このうち4名が梅毒陽性であつた。更に血清を20倍以上に稀釈して同反応を実施したが, 14名中13名は20倍以上陰性, 1名のみが20倍で陽性, 40倍で陰性であつた。この1名は梅毒陰性で, 目下その既往歴その他について調査中である。

290名中梅毒陽性者は20名で, このうち4名が本反応に10倍陽性を示している。他の16名は10倍で全く陰性であつた。また梅毒陰性者は270名で, 中10名が10倍陽性, そのうち1名が20倍まで陽性を示している。他は10倍で全く陰性であつた。

全件数を通じて梅毒反応と本反応との関係を表示すれば, 第3表の如くになる。

第 3 表　**梅毒血清反応の成績と本反応との関係**

地　区	梅毒反応	検　数	包虫症補体結合反応					
			10×	20×	40×	80×	160×	陰　性
礼　文	陽　性	14	0	0	0	0	0	14
	陰　性	190	9	0	2	4	1	174
	計	204	9	0	2	4	1	188
札　幌	陽　性	20	4	0	0	0	0	16
	陰　性	270	9	1	0	0	0	260
	計	290	13	1	0	0	0	276
計	陽　性	34	4	0	0	0	0	30
	陰　性	460	18	1	2	4	1	434
	計	494	22	1	2	4	1	464

考案及び結論

以上の結果から吾々は，禮文島の住民についてその204名の血清のうち，本反応の強陽性者7名を発見した。これが肝腫の程度と一致しているること，及び病理組織的にエヒノコツクス病の診断を下された2名，臨床的に同症と考えられる者2名が，いずれもこのうちに含まれていることを確認し得た。対照として選んだ札幌市及びその近郊の住民の血清については，290名中1名のみが20倍まで陽性を示したが，他は悉く20倍以上陰性であつた。この1名については目下調査中である。

また本反応と梅毒反応との関連性を見るに，総件数494名中，梅毒陽性者は34名で中4名が（約12%）10倍で陽性を示し，梅毒陰性者は460名で中26名が（約6%）本反応に10倍以上の陽性を示している。然し本反応に於て20倍以上の陽性を示した血清中，梅毒陽性血清は1例も見られなかつた。

本反応に用いた抗原は既に述べた如く，包虫症患者の肝臓病変部のアルコール抽出液である。これは先に蒸溜水を以て同様の抽出液を作り，補体結合反応を試みたが結果が陰性に終つたため，アルコール抽出液を用いたのである。これが果してエヒノコツクス病に特異的な反応であるかどうかの断定は今後の研究に待つにしても，臨床所見及び病理組織所見によく一致した成績が得られたことは興味深い所見であつて，決して偶然の一致とは考えられない。

われわれは禮文島住民について更に広汎に本反応を実施すると共に，同島へ毎年出稼ぎに行く道南地方の労務者及び北千島からの引揚者等についても，出来るだけ多数本反応を実施して，その成績を見たいと考えている。

擱筆するに当り材料の入手に御配慮を戴いた北大医学部第一外科三上教授，古河幸道氏並に道衛生部予防課に深甚の謝意を表します。

文　　献

1. 安保，市川，飯田，阿部：礼文島の地方的寄生虫病“多房性エヒノコツクス病”について　北海道立衛生研究所報　昭和29年2月
2. Hiles, J : Serological studies on hydatid. Jour. of helmithol. 1926. Ⅳ. 143
3. 三上，古河：礼文島に於けるエヒノコツクス病について　北海道立衛生研究所報第2集　昭26　20