骨折整復手術後、劇症肝炎をきたした1症例

佐藤 修・小野 富昭・石井 正俊・須田 有子*
徳田 康*

A case of fulminant hepatitis, occurred after the open reduction of fractures

Osamu SATO・Toaki ONO・Masatoshi ISHII・Yuko SUDA*・Yasushi TOKUDA*

Abstract: Fulminant hepatitis is defined as an acute and severe hepatic failure with encephalopathy. It develops most commonly as a complication of viral hepatitis, but may also result from exposure to drugs. The prognosis for patients with fulminant hepatitis is very poor.

A 50-year-old female was operated on under halothane anesthesia to reduce fractures of the mandible and zygomatic bone. On the 11th post operative day, she abruptly complained of high fever. Her condition deteriorated gradually and was not improved with treatment including plasma exchange. The patient died 22 days after the operation.

This case was diagnosed as a case of halothane-induced fulminant hepatitis.

Key word: fulminant hepatitis, halothane-induced hepatitis, reduction of fractures of the mandible and zygomatic bone

緒 言

全身麻酔下での長時間に及ぶ手術では、代謝、循環系に変動をもたらす、直接的にも間接的にも肝に悪い影響を与える。

麻酔薬、抗生物質などの薬剤や、輸血を介して感染するウイルスはさらに高度に肝を障害するおそれがある。ごくまれには、高熱を発生し昏睡におちいり、急激に重篤な肝不全の状態を呈する劇症肝炎を発症する 場 合 が あ る。

東京医科歯科大学歯学部第2口腔外科学教室
(主任：榎本昭二教授)

*焼津市立総合病院歯科口腔外科
(主任：徳田 康科長)

The Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. Shoji Enomoto)

*The Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yaizu Municipal Hospital (Chief: Yasushi Tokuda)

受付日：昭和63年7月11日

われわれは、GOF 全身麻酔下にて、左下顎骨体部、右関節頭頸部、および右頬骨弓骨折の観血的整復手術を行い、経過良好であったが、突然、術後11日目に劇症肝炎を発症し、22日目に死亡した症例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患 者：50歳 女性。

初 診：昭和60年2月

主 訴：顔面腫脹、開口障害、右側頭痛。

既往歴：23年前、胎状奇胎で子宮内容除去術をうけ、輸血されているが、肝炎には罹患しなかった。他に特記事項なし。

現病歴：昭和60年2月 午前、前からきた軽オートバイに接触して転倒。頭部および顔面を強打。受傷時、意識消失はなく疼痛も軽度であったので放置していたが、夕方から徐々に顔面の腫脹が増大し、口も開きにくくなったので、焼津市立総合病院口腔外科に来院した。

全身所見：体格は中等度(身長156cm、体重46kg)、栄養状態は良好で貧血、黄疸などの所見なし。右肘に擦過傷のほかは、体幹、四肢に外傷なし。

写真1 初診時の顔貌（正面）

写真2 初診時の顔貌（右側面）

写真3 初診時のX線写真（オルソパントモグラム）

写真4 初診時のX線写真（右頬骨弓撮影）

頭・顔面所見：左前額部，左下顎部に腫脹と皮下出血が認められ，右頬骨弓部には腫脹と裂傷があり，一部頬骨が露出していた（写真1，2）。開口時に右側頭部に痛みがあり，開口度は前歯部で22 mmであった。

口腔内所見：15は動揺（ m_3 ）し，歯頸部より微出血し，打診痛があった。他に特記事項なし。

X線所見：15根尖部より下顎下縁にわたり，やや斜め後方にむかって，骨体部に骨折線が認められる。さら

に，右関節頭頸部に，右下顎切痕より下顎上行枝後縁に向かい，斜め下方に走る骨折線が認められる（写真3）。右頬骨弓部は4か所骨折しており，中央部の骨片は側頭窩の側に陥没していた（写真4）。

臨床検査所見：一般血液検査では，ごく軽度の貧血状態であった。血清生化学検査では，肝機能，腎機能，電解質，栄養状態などに異常なく，HBs抗原，ワッセルマン反応はともに陰性であった（表1）。尿検査，呼吸機能検査，心電図も特に異常はなく，ABPCおよびCFXに対するアレルギー皮内テストも陰性であった。

初診時臨床診断：右頬骨弓部，右下顎関節頭頸部，左下顎骨体部骨折。

術前処置および経過：2月■より消炎治療を開始し，2月■には，顔面，下顎部の腫脹，咬合時の疼痛などの炎症状態もおさまってきたので，骨折線上の15

表 1 手術前後の血液検査成績

検査日 (術後日数)		■ (初診時)	■ (術 前)	■ (術後 1 日)	■ (術後 4 日)	■ (術後 8 日)
検査項目						
RBC	$\times 10^4/\text{mm}^3$	392	358	405	350	386
Hb	g/dl	11.2	10.8	11.6	10.2	11.1
Ht	%	34.1	31.7	34.8	32.0	35.1
Plt	$\times 10^3/\text{mm}^3$	302	230	216	209	228
WBC	$\times 10^3/\text{mm}^3$	9.2	3.6	7.9	6.6	3.7
Stab	%	20	—	—	14	—
Seg	%	40	—	—	51	—
Eos	%	0	—	—	0	—
GOT	KU	14	21	17	22	16
GPT	KU	8	8	7	17	14
LDH	IU/l	254	240	238	190	182
ALP	KAU	7.5	8.3	8.1	7.0	8.7
T. Bil	mg/dl	0.7	0.7	0.6	0.6	0.9
D. Bil	mg/dl	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
I. Bil	mg/dl	0.5	0.5	0.4	0.4	0.7
BUN	$\mu\text{g}/\text{dl}$	8	11	11	16	12
Creat.	mg/dl	0.8	0.7	0.8	0.6	0.6
Amylase	IU/l	212	264	391	154	210
HBs 抗原		(—)	—	—	—	—
Wassermann 反応		(—)	—	—	—	—

写真 5 手術所見 (左下顎骨体部)

写真 6 手術所見 (右顎骨弓部)

を抜歯した。抗生物質は2月■から3月■日までセフ
ォキシチンを1日2g 計18gと、2月■日から3月■日
までクリンダマイシンを1日1.2g 計9.6g 点滴静注で
投与した。
この間に発熱その他不快事項はなく、脳神経学的にも
異常は認められず、全身状態は良好であった。
手術時所見：昭和60年3月■，GOF 全身麻酔下にて
骨折に対する観血的整復術を行った。下顎骨体部は整
復後、プレートにて固定し(写真5)，関節頭頸部骨折に

対しては、顎角部下縁よりキルシュナー鋼線を関節頭の
方向に刺入し、上行枝を固定した。頬骨骨折には、Al-
Kayat, Bramley の側頭切開によりアプローチし、骨折
を整復後、0.3mm 径の鋼線で固定した(写真6)。麻酔
時間5時間15分、手術時間3時間40分、出血量 177 ml
で、輸血は行わなかった。使用したハローセンは 80 ml
であった。
術後経過および処置：術後の経過は良好で、術創部の
治癒状態も良く、腫脹、疼痛はほとんどなかった(写真

写真7 手術後2日目の顔貌写真

写真8 手術後7日目のX線写真（オルソパントモグラム）

7). 術後7日目の時点で開口度は40 mm となり、顎運動もスムーズにできるようになった。X線所見でもキルシュナー鋼線の刺入状態、プレートの固定状態は良好であった（写真8）。

術後の感染予防のため、術当日より14日間投与する予定で、セフォキシチン1日2g、クリンダマイシン1日1.2gの点滴静注を開始した。3月■（術後1日目）、3月■日（術後4日目）、3月■（術後8日目）の一般血液検査および血清生化学検査で特に異常は認められず、患者の精神状態も良好であった。

肝炎発症後の処置および経過：3月■（術後11日目）午前10時、体熱感を訴えたので計測したところ38°Cあり、ジクロフェナクナトリウム 50mg 内服により解熱

した。術創部の状態は良好で、感染の兆候はみられなかった。投与中の抗生物質による肝障害を疑い、当日の夕方点滴から投与を中止し、様子を見ることにした。血液検査を行ったところ、白血球数は4,000/mm³と少なく、白血球分画はSt 11%, Seg 65%で、Eosも5%であったが、GOT 70, GPT 33と、軽度の肝機能障害を呈していた。■（術後12日目）は午前6時に38.3°C、午前11時に38.2°Cの発熱と全身倦怠感を生じ、夕食は嘔気のため摂取できなかった。■（術後13日目）は午後2時に39.1°Cの発熱をみたが、小康状態で嘔気も不快感もなく食事摂取し、落ち着いてきたようであった。しかし、■（術後14日目）には再び嘔気が始まり、数回嘔吐し、昼食と夕食は摂取できなかったが、熱は平熱にもどった。■（術後15日目）も平熱ではあったが、嘔気と嘔吐はいいかわらずで、全身倦怠感が強くなってきた。経過が思わしくないため、血液検査を行ったところ、GOT 17,640, GPT 5,440と驚異的にトランスアミナーゼ値が高く、総ビリルビンは5.6, LDHは16,400で、プロトロンビン時間は11%であっ

図1 手術後の熱型（PD: 血漿交換, HD: 人工透析）

表 2 肝炎発症後の血液検査成績

検査日 (術後日数)	検査項目 〔基準値〕	3/11 (11日)		3/16 (16日)		3/17 (17日)		3/18 (18日)		3/19 (19日)		3/20 (20日)		3/21 (21日)	
		3/11 (11日)	3/15 (15日)	PE 前	PE 後	PE 前	PE 後	PE 前	PE 後	PE 前	PE 後	PE 前	PE 後	PE 前	PE 後
RBC	× 10 ⁴ /mm ³ [380~500]	395	398	433	—	294	233	328	—	331	—	317	335	290	—
Hb	g/dl [11.5~15.5]	11.7	11.8	13.2	—	8.9	6.7	9.4	—	9.7	—	9.5	9.5	8.5	—
Ht	% [35~47]	34.2	34.0	36.9	—	25.7	20.5	28.1	—	28.3	—	27.5	29.3	25.2	—
Plt	× 10 ³ /mm ³ [110~350]	156	47	89	—	57	49	51	—	71	—	73	85	74	—
WBC	× 10 ³ /mm ³ [4.0~9.0]	4.0	8.8	18.3	—	25.1	20.3	17.6	—	12.8	—	20.1	26.8	42.5	—
Stab	% [2~13]	11	—	36	—	—	—	10	—	14	—	—	—	4	—
Seg	% [38~58]	65	—	27	—	—	—	37	—	51	—	—	—	78	—
Eos	% [0.5~7]	5	—	0	—	—	—	0	—	0	—	—	—	0	—
GOT	KU [34↓]	70	17,640	10,800	2,080	1,250	329	261	73	100	40	114	41	146	63
GPT	KU [29↓]	33	5,440	5,760	810	1,160	332	393	123	146	47	86	25	50	23
LDH	IU/l [50~400]	263	16,400	5,040	928	860	371	618	383	640	365	1,032	584	3,100	1,131
ALP	KAU [3~13]	9.8	41.3	55.8	15.1	14.0	7.8	16.1	8.5	16.2	8.5	14.6	17.8	27.6	20.9
T.Bil	mg/dl [0.2~1.0]	0.5	5.6	8.1	3.0	7.0	3.4	11.1	7.4	14.3	5.9	16.6	8.6	19.8	10.0
D.Bil	mg/dl [0~0.4]	0.2	3.2	5.5	—	—	—	4.1	—	5.9	—	7.7	—	10.1	—
I.Bil	mg/dl [0.2~0.6]	0.3	2.4	2.6	—	—	—	7.0	—	8.4	—	8.9	—	9.7	—
BUN	μg/dl [8~20]	9	61	81	58	60	41	52	40	42	36	38	27	37	29
Creat.	mg/dl [0.7~1.5]	0.8	3.4	4.7	3.8	2.0	2.7	3.4	2.8	3.2	2.8	3.2	2.6	4.4	3.6
Amylase	IU/l [130~400]	219	176	103	555	2,150	879	2,900	1,389	2,276	949	2,029	766	2,271	915
γ 窒素	mg/dl [30~110]	—	—	236	—	—	—	113	—	—	—	—	—	4	—
PT	% [70↑]	—	11	11	—	—	—	12	—	—	—	13	—	—	—
FDP	μg/ml [10↓]	—	—	10	—	—	—	40	—	—	—	40	—	—	—
α-FP	ng/ml [20↑]	—	—	2.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	72

表 3 肝炎ウイルス検査成績

検査項目	結 果	検 査 日
HBs 抗原	(－)	2/■, 3/■
HBs 抗体	(＋)	3/■
HBe 抗原	(－)	3/■
HBe 抗体	(－)	3/■
HBc 抗体	(－)	3/■
IgM, HA 抗体	(－)	3/■

た。劇症肝炎が疑われ、ただちに消化器内科に転科した。

転科後の経過および処置：3月■日（術後16日目）劇症肝炎の診断のもとに、新鮮凍結血漿を用いた。血漿交換を始めるとともに、ラクチュロース、アミノレバン、肝庇護剤、止血剤、胃粘膜保護剤、抗潰瘍剤、抗生剤、ステロイド剤などが投与された。血漿交換により、GOTは10,800から2,080に、GPTは5,760から810に、総ビリルビンは8.1から3.0に、LDHは5,040から928に改善した。肝性昏睡の原因となる毒性物質の指標とされる血中アンモニアは、血漿交換前の値で236と上昇していた。

腹部エコーの所見では肝の萎縮は認められず、触診にても、2横指触れた。眼球結膜はわずかに黄染し、黄疸が生じてきた。この日の午後より、指示には従えるが理解力が低下し、言動にやや不明な点が出始め、軽度の意識障害、すなわち肝性昏睡のⅡ度と診断された。■日（術後17日目）には、第2回目の血漿交換を行った。その結果 GOT は1,250から329に、GPT は1,160から332に、総ビリルビンは7.0から3.4に、LDH は860から371

に改善した。

肝再生を促すため、グルカゴンとインシュリンによるGI療法を追加した。

患者の精神状態は前日よりやや改善し、日常的な会話は十分に可能であった。

■日（術後18日目）には、第3回目の血漿交換を行い、GOTは261から73、GPTは393から123、総ビリルビンは11.1から7.4、LDHは618から383とビリルビン以外は著明な改善がみられた。しかし、アミラーゼが急激に上昇して2,900となり、血漿交換後も1,389であり急性膵炎の合併をみた。また、プロトロンビン時間12%、血小板51,000、FDP 40 ug/ml となり DIC の併発が疑われ、FOY の投与が開始された。

この日の早朝から意識状態は急激に悪化し、午前3時に羽ばたき振戦が出現し、呼名に対してわずかに開眼しうなずく程度となり、肝性昏睡Ⅲ度となった。脳波では三相波も認められた。午前8時頃には、刺激には反応するが呼名には全く応じなくなり、意識は完全に消失し、肝性昏睡Ⅳ度となった。さらに午前12時頃には疼痛刺激にも反応しなくなり、肝性昏睡Ⅴ度と診断された。呼吸は浅く頻回となり、酸素吸入を開始した。

■日（術後19日目）には、第4回目の血漿交換を行い、GOTは100から40、GPTは146から47、総ビリルビンは14.3から5.9、LDHは640から365となったが腎機能が悪化し、全身の浮腫が著明になってきた。

カテーテルの刺入部位、歯肉よりの出血がみられ、出血傾向がたかまり、DIC に対しヘパリン投与を追加した。

呼吸は下顎呼吸となり、39℃ 台の発熱がみられ、胸部X線でも肺炎の合併が確認されたので、LMOX、PIPC

表 4 免疫学的検査成績

検査項目	〔基準値〕	結 果	検査日
血清補体価	CH50U/ml [30.0～40.0]	28.8	3/26
免疫複合体	μg/ml [3.0 ↓]	6.9	3/26
IgG	mg/dl [800～1,800]	1,726	3/23
IgA	mg/dl [90～450]	295	3/23
IgM	mg/dl [70～280]	205	3/23
MAO	U [18～42]	32.2	3/26
抗ミトコンドリア抗体		(－)	3/26
抗平滑筋抗体		(－)	3/26
抗 DNA 抗体		(－)	3/26
抗核抗体		(－)	3/26
直接クームス		(－)	3/25
間接クームス		(－)	3/25
LE テスト		(－)	3/26
RA		(－)	2/22

表 5 薬剤によるリンパ球幼若化検査 (DLST)

薬剤名	測定値(CPM)	S.I (%)	検査日
ハローセン	1,605	126	3/■
コントロール	1,266	—	
ダラシン	1,454	237	3/■
マーキン	1,011	165	
コントロール	611	—	

の投与を開始した。

■日(術後20日目)には、第5回目の血漿交換を行い、GOT は114から41、GPT は86から25、総ビリルビンは16.6から8.6、LDH は1,032 から584となった。浮腫を改善させるため、血漿交換器を遠心分離型より膜型にかえ、さらに透析を併用した。

■日(術後21日目)には、第6回目の血漿交換および第2回目の透析を行い、GOT は146 から63、GPT は50から23と改善したが、深い昏睡状態で、右手の振戦が間断なく続き、39°C 台の高熱が続いた。呼吸状態は悪化し、気管内挿管を行った。呼吸停止もみられるようになり、人工呼吸器を接続した。血圧も収縮期圧が60台になり、尿量も減少して、危篤状態となった。

■日(術後22日目)には、血圧は30~40台と下降し、昇圧剤にも反応しなくなり、永眠された。

考 察

1. 術後肝障害

肝臓は、生体の物質代謝の中心であり、生命の維持に欠くことのできない重要な臓器である。長時間の手術侵襲により、生体は循環系の変動をきたすばかりでなく、代謝内分泌系にも大きな変動をうける。さらに術中に使用する麻酔薬、筋弛緩剤、止血剤、抗生物質などの各種薬剤や、輸液、輸血などにより肝臓は直接的にも間接的にも大きな影響をうける。また、主に輸血を経て感染するウイルスにより深刻な障害を被る場合もある。

術後の肝機能異常が発生する頻度は、手術の部位、方法、時間、麻酔法が各症例、各報告者により異なるばかりでなく、肝機能の評価基準もまちまちなので、一概にはいえないが、一般的には20%前後^{1,2)}と考えられているようである。

個々の報告をみると、肝機能異常の基準を黄疸指数10以上、GOT 26 以上、GPT 21 以上、ALP 11 以上とした佐藤ら³⁾の報告では術前に肝機能が正常であった124例のうち、60.5%と多くの患者に異常を認めている。輸血は70例に行われ、そのうち3例が血清肝炎に罹患したとのことである。中野ら⁴⁾は、全身麻酔下の開腹手術で、術前の肝機能が正常であった459例のうち、27.5%に術

後の肝機能異常(GPT 50 以上、ALP 10 以上、T. Bil 1.5 以上)を報告している。山内ら⁵⁾は九大外科で行われた、輸血歴がなく、かつ術前の肝機能が正常であった1,952例のうち8.7%に術後の肝機能異常(GPT 50以上)を報告しているが、そのうちハローセン麻酔下では14.2%、硬膜外麻酔では8.0%であったという。

一般的には、術後の肝機能異常の経過をトランスアミナーゼ値の変化でみると、術直後から3日目までに高値を示し⁶⁻⁸⁾、以後徐々に改善され、ほとんどの症例は術後1~3週で術前の値に戻る^{3,4)}ようであるが、さらに山内ら⁵⁾は術後肝障害をGPT の変化のパターンにより4型に分け、それぞれの障害の原因を考察している。I型は、術直後よりGPT の高値を示すが、1週間内外で軽快する手術操作などが原因と思われる一過性の肝障害型。II型は、術後1週間以降に肝障害が発現し、好酸球増多を伴うアレルギー性肝障害型。III型はI型と同様に術直後よりGPT の上昇をきたすが、遷延化し、肝障害もより高度で手術時間も長く、手術侵襲が高度であったと考えられる肝障害型。IV型は、GPT 値が術後二峰性を示し、原因が多元的な肝障害型と分類している。

われわれの報告例では初診時、手術前の2回の血液検査で肝機能は全く異常なく、手術後1日目、4日目、8日目の時点ではトランスアミナーゼ値に変化はなかったが、11日目にやや上昇(GOT 70、GPT 33)し、15日目に驚異的な上昇(GOT 17,640、GPT 5,440)を遂げた。臨床症状も11日目に38°C の発熱をみるまでは異常なかった。本例の経過を山内らの分類と比較してみると、好酸球の増多は認められなかったが、II型に類似している。したがって、本例の術後肝障害はアレルギー性であることが疑われる。

もっとも、あらかじめ肝機能に異常がある場合では手術による影響はかなり重大なものとなる。急性肝炎、肝硬変など術前よりすでに肝障害の認められている場合は、術後に肝炎が増悪し肝不全から死にいたる例が報告^{3,9,10)}されており、菅原ら¹¹⁾は、トランスアミナーゼ値が100 以上を示す場合は原因のいかんを問わず、37.5%死亡していることを指摘している。

2. ウイルス性肝炎

肝炎の原因となるウイルスにはA型、B型、non A、non B 型の3型あるが、A型は主として経口感染し、潜伏期は28日前後で慢性化せず、急性肝炎として経過する。A型肝炎ウイルスは罹患者の糞便中に排出されるので、衛生環境の悪い地域でA型肝炎が流行することがある。

A型肝炎ウイルスに対する抗体は発症の頃よりIgM が、やや遅れてIgG が血中に認められる。したがってA型肝炎の診断はIgM のHA 抗体を測定することにより、可能である¹²⁾。

本例ではIgM、HA 抗体は陰性であり、A型肝炎ウ

イルスによる発症は否定された。

B型肝炎ウイルスは主として血液を介して感染するが、A型にくらべて多彩な病態を示し、感染様式も急性感染のほか持続感染がある。持続感染は感染後になんら症状がでずにキャリアーとなる場合で、疫学上大きな問題になっている。発症後の病態も急性肝炎ばかりでなく慢性肝炎、肝硬変、肝癌に移行する場合もある。B型肝炎ウイルスの関連抗原には、HBs 抗原、HBc 抗原、HBe抗原が知られており、それぞれに対して抗体が産生され、これらの抗原、抗体の消長により、肝炎の病期が診断されている。潜伏期の終わりから発病初期にかけて一過性にHBs 抗原と、これよりやや遅れてHBe 抗原が血中出现するが、いずれも急速に消失する。発病後1か月ごろからHBc 抗体が、続いてHBe 抗体が、かなり遅れてHBs 抗体が血中出现するが、HBs 抗体の非検出例も存在する。HBe 抗体の出現は一過性で、やがて消失するが、HBc 抗体およびHBs 抗体は長期間血中に証明される。したがって、持続感染者（キャリアー）が急性転化する場合は最初からHBs 抗体とともにHBc 抗体が存在する¹³⁾。

本例は術前検査でのHBs 抗原は陰性であり、劇症肝炎発症後の検査では、HBs 抗体は陽性であったが、HBs 抗原、HBe 抗原、HBe 抗体、HBc 抗体はそれぞれ陰性であった（表3）。

HBs 抗体が陽性であることから、23年前の子宮内容除去術の際に受けた輸血によりB型肝炎ウイルスに感染したと思われる。しかし、HBc 抗体が陰性であり持続感染者（キャリアー）の状態から急性転化したとは考えにくい。

今回の手術では輸血は行わず、術後の検査でもHBs 抗原、HBe 抗原、HBc 抗原すべてが陰性であり、B型肝炎ウイルスの感染により肝炎を発症した可能性はない。

non A, non B 型ウイルスによる発症も輸血を行っていないことから考えにくい。したがって、本例はウイルス性の肝炎ではないと思われる。

3. 薬剤性肝炎

薬剤性肝障害は中毒性肝障害とアレルギー性肝障害の2つに大きく分けられる。

中毒性肝障害は薬剤が直接の原因になって肝に障害を与えるもので、肝障害の程度は投与された薬剤の量に比例し、投与されたすべての対象に何らかの変化が認められ、その障害された肝組織の変化は薬剤により一定している。これはさらに肝細胞障害型、肝炎型、胆汁うっ滞型などに分類され、クロロフォルム、サルファ剤、蛋白同化ホルモンなどがそれぞれの原因薬剤として知られている。この型の肝障害は、薬効量と中毒量の検定が十分に行われ、薬剤の安全性が十分に管理されるようになった現在では少なくなっている。

アレルギー性肝障害は、薬剤の毒性とはまったく関係

表 6 薬剤性肝障害の判定基準¹⁵⁾

- 1) 薬剤の服用開始後（1～4週）*に肝機能障害の出現を認める。
- 2) 初発症状としての熱・発疹・皮膚掻痒・黄疸などを認める（2項目以上を陽性とする）。
- 3) 末梢血液像に好酸球増加（6%以上）、または、白血球増加を認める**。
- 4) 薬剤感受性試験（リンパ球培養試験・皮膚試験）が陽性である。
- 5) 偶然の再投与により、肝障害の発現を認める。

*1) の期間についてはとくに限定しない。

**2) の末梢血液像については、初期における検索が望ましい。

確診：1, 4) または1, 5) をみたとすもの

疑診：1, 2) または1, 3) をみたとすもの

なく発症する。投与された薬剤の量と障害の程度は比例せず、ごくわずかな量で重篤になる場合もある。また、その薬剤を投与してもすべての対象が変化を起こすとは限らず、その変化した肝組織像も薬剤によって一定していない。一般にアレルギー反応は、即時型と遅延型に分けられるが、薬剤アレルギー性肝障害の大部分は遅延型と考えられ、浪久ら¹⁴⁾は次のような作用機序を提唱している。すなわち、低分子化合物である薬剤もしくはその代謝産物は単独では抗原性を示さないが、不完全抗原（ハプテン）としてキャリア蛋白と結合し、アレルギー反応を起こす。そのキャリア蛋白として、肝特異抗原（liver specific protein, LSP）などの肝特異蛋白が想定され、このために臓器特異的な反応が起こると考えられる。このハプテン・キャリア複合体はマクロファージに取り込まれ、修飾を受けて、抗原として認識され、T細胞に伝達され、種々のリンフォカインが産生されて肝細胞を障害するとともに、肝細胞を破壊するキラーT細胞（cytotoxic T cell）が誘導される。免疫反応がさらにすすむと、リンフォカインやヘルパーT細胞を介して、B細胞が肝細胞に対する特異抗体を産生し、その抗体を仲立ちとして肝細胞を破壊するK細胞が誘導される（antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC）。このような破壊により、細胞成分は血中に放出され、それに対する抗体（抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体その他の自己抗体）が産生され免疫複合体が形成され、それに補体が関与して肝障害はさらに進行する。

臨床的な薬物アレルギー性肝障害の診断基準が表6のように「薬物と肝」研究会によって定められている¹⁵⁾。

この診断基準と本例の臨床経過を比較してみると、抗生物質投与開始（2月■日）から肝炎発症（3月■）まで25日間、ハローセン投与（3月■）から肝炎発症までは11日間の経過であり、どちらかが肝炎の原因とす

表 7 劇症肝炎の原因と予後²⁶⁾

	急性型		亜急性型	
	頻度	生存	頻度	生存
ウイルス	115 (56.9%)	21 (18.3%)	60 (46.9%)	4 (6.7%)
ハローセン	12 (5.9%)	3 (25.0%)	3 (2.3%)	1 (33.3%)
薬物	2 (1.0%)	1 (50.0%)	4 (3.1%)	1 (25.0%)
自己免疫	0	0	1 (0.8%)	0 (0%)
不明	73 (36.1%)	20 (27.4%)	60 (46.9%)	6 (10.0%)
	202 (100%)	45 (22.3%)	128 (100%)	12 (9.4%)

〔全体の生存率 57/330=17.3%〕
昭和49～52年全国集計

るならば、診断基準の 1. にあてはまる。初発症状は発熱、嘔気、全身倦怠感などであり、2. の診断基準の“熱”しか満足していない。“黄疸”は肝炎発症後 5 日目（3 月■）に観察されている。診断基準 3. の末梢血液像では、肝炎発症（3 月■）時の好酸球は 5%と、若干の増加が認められたが、それ以降は 0%であった。白血球数は肝炎発症後 5 日目（3 月■日）より著明に増加しており、この診断基準は満足していた。診断基準 4. の薬剤感受性試験では、肝炎発症後 7 日目（3 月■日）と 8 日目（3 月■日）の DLST（表 5）でハローセン、ダラシン（クリンダマイシン）、マーキシ（セフォキシチン）の Stimulation Index は軽度上昇していたが、CPM をみても分かるように、強い反応ではない。皮膚試験は行わず、再投与も危険性を考えて行わなかった。以上より本例はこの基準で診断すれば、薬剤性肝障害の疑診ということになる。

薬剤性肝障害を起こす原因薬剤としては、1911 年より 70 年間の日本における薬剤性肝障害の報告例 8,156 例を集計した鮫島らの報告¹⁶⁾によると、薬効別では抗生物質が最多であり、ついで中枢神経系用薬、化学療法剤、循環器官用薬であった。そのうち死亡例は 395 例あり、原因薬剤は Thorium dioxide（血管造影剤）153 例、ハローセン 28 例、Pyrazinamide（抗結核剤）22 例、有機砒素剤 21 例といった順であった。Thorium dioxide は長い年月をへて肝腫瘍で死亡することがあるので現在は使用されていない。

さらに、リンパ球培養法により薬剤アレルギー性肝障害と診断された、溝口¹⁵⁾の 216 例の集計での原因薬剤の薬効別では、抗生物質、化学療法剤、中枢神経作用薬、循環器作用薬の順であった。起因薬物としてはハローセンが最も多く 17 例、ついでアジマリン（抗不整脈剤）14 例、INHA（抗結核剤）13 例であった。

本例で肝障害の原因と成りうる主な薬剤は、手術前後に投与した抗生物質、クリンダマイシンおよびセフォキシチンと、術中の麻酔薬ハローセンが疑われるが、劇症

化という経過をたどったことより、ハローセンが肝炎の原因になった可能性が高い。

4. ハローセン肝炎

ハローセンは導入、覚醒がスムーズで、麻酔深度も安定しやすいため、吸入麻酔薬として広く使われているが、1958 年に Burnap¹⁷⁾ がハローセン麻酔後に肝障害を起こして死亡した 1 例を報告して以来、肝障害に対する関心もたれている。アメリカでは 1957 年から 1962 年の 5 年間に行われた全身麻酔例 85 万例をもとにハローセン肝炎を組織的に研究した National Halothane Study¹⁸⁾ の成績が報告されている。それによると、34 の病院で 856,515 例の全身麻酔が行われ、そのうちの 254,896 人にハローセン麻酔が行われ、その死亡率は 1.87%で、他の麻酔薬による死亡率より低いとしている。広汎性肝壊死の発生率はハローセン麻酔 1 回目の場合は、1 万人につき 1.02 人 (0.012%) だが、2 回以上の場合は 7.1 人 (0.071%) となり、麻酔回数が増すごとに、肝炎の発症率は高まるようである。橋本¹⁹⁾によれば 1972 年から 1978 年までの間に順天堂大学で行われたハローセン麻酔 13,539 例のうち肝障害を発症したのは 16 例 (0.118%) で、死亡は 4 例 (0.03%) であった。白石²⁰⁾は 3,000 例のうち 4 例 (0.13%)、相吉²¹⁾は 701 例のうち 17 例 (2.43%) と、それぞれハローセン麻酔後の肝障害発症率を報告している。

ハローセン肝炎の臨床的な特徴としては麻酔後 10～15 日の原因不明の発熱^{19～23)}、全身倦怠感^{20,21)}、食欲不振^{20,21)}、嘔気²²⁾などがあげられる。本例の初発症状も麻酔後 11 日目の発熱から始まり翌日から嘔気、食欲不振、全身倦怠感などを発症していった。

ハローセン肝炎の発生機序は、薬剤性肝障害の項で述べたように、中毒性とアレルギー性にわけて考える必要がある。ハローセン自体の肝に対する直接的な毒性は否定的であり、その代謝産物である Trifluoroacetic acid と臭化物、塩化物にも毒性はないが、嫌気的な代謝では毒性をもつ中間代謝産物が産生され、軽度の肝障害を起

こす可能性がある^{20,22~24)}。それに対し、高度の肝障害を引き起こす機序はアレルギー性が考えられている。ハローセンやその中間代謝産物が肝の細胞膜と結合し、その細胞に対する抗体ができ、ADCCなどの免疫反応により破壊される場合や、変性、破壊された肝細胞の破片に対し、抗原抗体反応が起こり、さらに正常細胞に対する自己免疫反応がすすみ広範な肝障害が起こる^{20,22)}。したがって、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体が出現し、好酸球増多、ハローセンに対するリンパ球幼若化反応などがみられる^{20,22)}。また、麻酔回数をますごとに肝障害の頻度や重症度がある¹⁸⁾こともハローセン肝炎は免疫学的な機序で起こることが推測される。

本例の場合は免疫学的な検査をした時期が発症後数日を経ており、免疫寛容の状態に陥っていたためか、血清補体価はやや低下し、免疫複合体は上昇していたが、免疫グロブリンは正常域内で各種の自己抗体は検出されなかった(表4)。

5. 劇症肝炎

劇症肝炎は、症状発現後8週間以内に高度の肝機能障害に基づいて、肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症をきたし、プロトロンビン時間40%以下を示す肝炎で、さらに発病後10日以内に脳症を発現する急性型とそれ以後に発現する亜急性型がある²⁵⁾と定義されている。

本例をこの診断基準²⁵⁾にあてはめると、38°Cの発熱をみ、GOTが70であった、3月■日を発病日とすると、それから4日目の3月■日にGOT 17,640, GPT 5,440、プロトロンビン時間11%という高度の肝障害が発見され、さらに5日目の■日には肝性昏睡Ⅱ度と診断されており、10日目以内に脳症まで進行しているの、劇症肝炎のなかでも急性型ということになる。

昭和49年から52年までの4年間の劇症肝炎の全国集計²⁶⁾(表7)の結果では、急性型の生存率は22.3%、亜急性型は9.4%であった。原因別でみると、ウイルスが最も多く、急性型、亜急性型それぞれ56.9%、46.9%であった。しかし原因が不明とされた症例も多くはウイルス性であることが示唆されているとのことなので、それらを加えると、両者とも90%以上がウイルスが原因ということになる。ウイルスについて頻度の高いのがハローセンである。ハローセンによる肝障害は、前述したようにアレルギー反応なので、2回目以上の麻酔では反応が強くなり¹⁸⁾、劇症化する例^{27,28)}が報告されている。

本例の場合、過去に1度手術を受けており、それがハローセンによるものか否かは不明であるが、可能性は考えられる。

劇症肝炎は、肝実質の急激かつ広範な壊死による肝不全であり、それに伴って肝臓以外にも腎臓、消化管、呼吸器、中枢神経その他全身の臓器の異常を連鎖的にもたらし、腎不全、消化管出血、肺出血、昏睡、DIC、代謝異常など重篤な合併症を併発する。劇症肝炎の治療は、

これらの合併症に対する治療を行い、代謝を改善して蓄積している毒性因子を除去しつつ肝の再生を待つ方針で行う^{29,30)}。血液中の毒性物質を除去し、不足する物質を補う意味で、交換輸血³¹⁾や血漿交換²⁹⁾が主に行われる。血漿交換は交換輸血に比べて、血球成分を交換しないので免疫学的な問題が少なく、新鮮血より新鮮凍結血漿のほうが大量に入手しやすいので、広く行われている。消化管由来の毒性物質の発生を抑えるために、アンモニア吸収阻害剤であるラクチュロースが経口ないし注腸投与される。また、代謝を改善し肝の再生を促すため、グルカゴン-インシュリン療法が行われ、免疫反応を抑制し肝性脳症の場合の脳浮腫の治療のためステロイドが投与される。

DIC に対しては FOY やヘパリン療法が行われる。

本例でも上記の治療法はすべて試みられ、血漿交換は1回に6lの血液を遠心分離して凍結血漿40バック(3.4l)と交換する治療を6回行い、血清生化学的には改善がみられたが、肝が再生されるまでもちこたえられなかった。

本例に行われた手術は、下顎骨、頬骨骨折の整復術で、手術時間3時間40分、麻酔時間5時間15分であり口腔外科手術としては中規模で特に大きな侵襲は加わっていない。術前の状態は健康で肝機能に異常はなく、術創の治癒状態も良好であった。術後の血液検査も1日目、4日目、8日目と定期的に行われて異常はなく、順調な経過をたどることが予想された。それにもかかわらず、突然11日に劇症肝炎を発症した。発症後の処置も遅滞なく適切に行われたが救命できず、不幸な転機をたどった。

劇症肝炎はきわめてまれな疾患であり、その発症を予知することは不可能であるが、全身麻酔下で手術をする場合には常に念頭におく必要がある。術前に、既往歴は当然ながら麻酔歴も確実に聴取し、肝機能を正確に評価するとともに、術後は定期的に肝機能を検査し、異常が発見されたら速やかに適切な治療ができる体制を整えておくことが、唯一の対処法であろう。

結 論

50歳女性で、GOF 全身麻酔下にて下顎骨および頬骨骨折に対する観血的整復術を行った後、劇症肝炎を発症した症例を経験したのでその概要を報告するとともに原因の考察を行った。

本論文の要旨は第132回日本口腔外科学会関東地方会にて発表した。

稿を終えるにあたり、ご指導並びにご校閲を賜った榎本昭二教授に深謝致します。

また、劇症肝炎の治療を担当され、本論文の作製にあたりましてご懇切なるご助言ご助力を頂きました、焼

津市立総合病院内科山田浩先生（現、小笠診療所）ならびに同院院長富山次郎博士に深甚なる感謝の意を表します。

引用文献

- 1) 菅原克彦：手術後の肝機能異状の出現頻度と予後。外科Mook 16: 15-27 1980.
- 2) 張 洛禹, 小池綏男, 他：術後肝障害に関する研究。信州医誌 20: 53-61 1972.
- 3) 佐藤寿雄, 小山研二, 他：術後肝障害とその防止対策。臨床外科 31: 165-173 1976.
- 4) 中野 哲, 蜂須賀喜多男, 他：肝障害と手術。第1版, 医歯薬出版, 東京, 1980, 91-95頁.
- 5) 山内昌一郎, 古賀明俊, 他：輸血歴のない術後肝障害について。日消外会誌 11: 834-839 1978.
- 6) 海藤 勇, 涌井和夫, 他：外科的手術と肝機能の変動。臨床外科 21: 1221-1227 1966.
- 7) 二杉和夫：肝機能検査の面より観た血清アルカリ性フォスファターゼ, トランスアミナーゼ測定の意味。外科の領域 8: 355-418 1960.
- 8) Person, D.A., Judge, R.A., et al.: Effect of operation on serum transaminase levels. Arch Surg 77: 892-897 1958.
- 9) Harville, D.D. and Summerskill, W.H.: Surgery in acute hepatitis. JAMA 184: 85-89 1963.
- 10) Lindenmuth, W.W. and Eisenberg, M.M.: The surgical risk in cirrhosis of the liver. Arch Surg 86: 235-242 1963.
- 11) 菅原克彦, 柏井昭良, 他：肝障害ある患者の一般外科手術。外科 34: 222-228 1972.
- 12) 織田敏次, 岡 博編：肝臓。第1版, 中外医学社, 東京, 1982, 389-401頁.
- 13) 阿部正和, 日野原重明, 他編：新臨床内科学。第4版, 医学書院, 東京, 1984, 361-369頁.
- 14) 浪久利彦, 宮村拓郎, 他：薬剤性肝障害。免疫と疾患 8: 359-367 1984.
- 15) 溝口靖紘：薬物アレルギー性肝障害の免疫学的発生機序について。麻酔と蘇生 21: 53-63 1985.
- 16) 鮫島美子, 塩崎安子, 他：日本における薬物性肝障害の実態。日消誌 81: 37-45 1984.
- 17) Burnap, T.K., Galla, S.J., et al.: Anesthetic, circulatory and respiratory effects of fluothane. Anesthesiology 19: 307-320 1958.
- 18) Subcommittee of the National Halothane Study of the Committee on Anesthesia, National Academy of Science National Research Council: Summary of the national halothane study. JAMA 197: 121-134 1966.
- 19) 橋本英明：リンパ球刺激試験によるハローセン肝障害の診断とその臨床像。肝臓 22: 195-202 1981.
- 20) 白石義人, 松田 功, 他：1回目のハローセン麻酔後肝炎をきたした4症例。麻酔 30: 1130-1137 1981.
- 21) 相吉悠治, 清沢智晴, 他：ハローセン肝炎17例の検討。外科 47: 942-946 1985.
- 22) 小坂義種, 為田毅彦, 他：Halothane 麻酔により惹起された急性肝不全10症例の臨床的検討。日消会誌 78: 47-54 1981.
- 23) 水入祐造, 陳 鴻章, 他：ハローセン肝障害10症例の臨床的検討。東邦医学会誌 30: 337-345 1983.
- 24) Widger, L.A., Gandolfi, A.J., et al.: Hypoxia and halothane metabolism in vivo. Anesthesiology 44: 197-201 1976.
- 25) 犬山シンポジウム記録刊行会：第12回犬山シンポジウム。第1版, 中外医学社, 東京, 1981, 110-125頁.
- 26) 高橋善弥太, 清水 勝, 他：劇症肝炎の予後。最新医学 34: 2285-2292 1979.
- 27) 浪久利彦, 山口毅一：ハローセン麻酔による劇症肝炎の1例。代謝 11: 83-88 1974.
- 28) 小坂義種, 田川新生, 他：2回以上のHalothane麻酔後に惹起された重症肝炎の3症例。肝臓 14: 650-656 1973.
- 29) 堺 隆弘：劇症肝炎の治療と予後。医学のあゆみ 118: 608-614 1981.
- 30) 小坂義種, 為田毅彦, 他：劇症肝炎に合併した腎障害。日消会誌 78: 864-873 1981.
- 31) Berger, R.L., Liversage, R.M., et al: Exchange transfusion in the treatment of fulminating hepatitis. New Eng J Med 274: 497-499.