急性肝炎の遷延ないし慢性化に関する臨床的研究*

——予後を左右する諸因子について——

滝野辰郎 高森成之 坂中俊男
長谷川弘之 小川大二 豊田栄一
田淵頌二 葛谷覚元 増田正典**

緒言

劇症肝炎や亜急性肝炎を除いて、急性肝炎ことに急性ウイルス性肝炎は、従来比較的予後のよい疾患と考えられていた。しかし最近では、急性肝炎は必ずしも予後良好ではなく、かなりの頻度で遷延し、遷延したものの大部分は慢性肝炎へ移行することが認められている。したがって比較的早期に急性肝炎の予後を予測することは、臨床上きわめて重要である。これまで急性肝炎の予後を支配する因子としては、病原であるウイルスの種類のほか、宿主に関する因子として、安静、栄養、合併症など種々の因子の関与することが報告されている。我々はさきにこれらの問題について報告した¹⁾が、今回過去10年間に経験した急性肝炎の中から、本研究の対象としての条件をみたす症例を厳選し、急性肝炎の遷延ないし慢性化に関与すると考えられる各種因子について検討した。

対象および方法

対象は急性肝炎の発症が明らかで、その後十分経過を観察し肝組織学的に診断の確定した流行性肝炎133例、輸血後肝炎78例である。治癒例は急性肝炎発症後6ヵ月以内に治癒したもの、遷延例は急性肝炎発症後6ヵ月以上肝機能の異常を認め1年以内に治癒したものである。慢性化例は急性肝炎発症後1年以上肝機能異常を示すもの、または急性肝炎の組織診断後再度の肝生検で慢性肝炎と診断したものである。検索した項目は、1) 流行性肝炎と輸血後肝炎の違い、2) 年令、3) 性、4) 急性肝炎発症後入院までの期間、5) 入院期間、6) 肝機能正常

化後の入院期間、7) 入院時の肥満、8) 入院から退院までの体重の推移、9) 既往の飲酒量、10) 合併症、11) 職業、12) 輸血量、13) 輸血例の原疾患である。各項目について、 $m \times n$ 分画表にてカイ二乗検定を行った。

成績

1. 流行性肝炎と輸血後肝炎の相違

肝炎の慢性化に関与したと考えられる合併症例を除外し、肝炎発症後1ヵ月以内に入院した症例について流行性肝炎と輸血後肝炎の遷延ないし慢性化を比較すると、輸血後肝炎が流行性肝炎に比し明らかに遷延ないし慢性化の頻度が高い ($p < 0.001$)。またこれらの症例を40才未満の群と40才以上の群に分けて流行性肝炎と輸血後肝炎を比較した場合、40才未満の群では輸血後肝炎が流行性肝炎に比し遷延ないし慢性化しやすく、40才以上の群においても同様の傾向がみられた ($0.05 < p < 0.1$) (表1)。

2. 年令

年令と急性肝炎の遷延ないし慢性化の関係をみたのが図1である。流行性肝炎、輸血後肝炎ともに、年令の増加とともに遷延ないし慢性化する率が高い。また年令を40才未満と40才以上の群に分けて検討すると、流行性肝炎、輸血後肝炎ともに、40才以上の例が40才未

図1. 年令 (合併症例除外, 1ヵ月以上入院例)

* 本論文の要旨は第6回日本肝臓学会西部会のシンポジウムにおいて発表した。

**T. Takino, S. Takamori, T. Sakanaka, H. Hasegawa, D. Ogawa, E. Toyoda, K. Tabuchi, K. Kuzuya, M. Masuda: 京都府立医科大学 第3内科。

表 1. 流行性肝炎と輸血後肝炎

(合併症例除外, 肝炎発症後1ヵ月以内入院例)

	例数	治癒例	遷延例	慢性化例	
流行性肝炎	99	76.8%	7.1	16.2	$\chi^2=21.04$
輸血後肝炎	45	37.8%	17.8	44.4	$p<0.001$

年 令 別

	例数	治癒例	遷延例	慢性化例	
40才未満	流行性肝炎	73	83.6%	5.5	$\chi^2=6.46$
	輸血後肝炎	13	61.5%	0	$p<0.05$
40才以上	流行性肝炎	26	57.7%	11.5	$\chi^2=4.73$
	輸血後肝炎	32	28.2%	25.0	$0.05< p<0.1$

表 2. 急性肝炎発症後入院までの期間 (合併症例除外)

		急性肝炎発症後入院までの期間					
		0~7日	8~14日	15~30日	31~60日	61日~	
流行性肝炎	例数	31	36	32	2	7	
	治癒例	90.3%	77.8%	62.5%	0%	0%	
	遷延例	3.2	11.1	6.3	0	0	$\chi^2=45.68$
	慢性化例	6.5	11.1	31.2	100	100	$p<0.001$
輸血後肝炎	例数	24	12	8	7	6	
	治癒例	45.8%	33.3%	25.0%	14.3%	0%	
	遷延例	16.7	25.0	12.5	71.4	16.7	$\chi^2=16.46$
	慢性化例	37.5	41.7	62.5	14.3	83.3	$p<0.05$

満の例に比し有意に遷延ないし慢性化する率が高かった ($p<0.05$).

3. 性 別

性別と急性肝炎の遷延ないし慢性化の関係については, 流行性肝炎では, 男性は遷延例 6.3%, 慢性化例 15.6%であり, 女性は遷延例 8.6%, 慢性化例 17.1%であり, 男女間にまったく差を認めなかった ($p>0.2$). 輸血後肝炎については, 男性は遷延例 16.1%, 慢性化例 48.4%, 女性は遷延例 21.4%, 慢性化例 35.7%であり, 男女間に有意な差を認めなかった.

4. 肝炎発症後入院までの期間

急性肝炎発症早期の安静と肝炎の遷延ないし慢性化との関係を検討するために, 急性肝炎発症後入院までの期間と肝炎の慢性化の関係を検討したのが表2である. 流行性肝炎および輸血後肝炎ともに, 肝炎発症後早期に入

院したものが治癒率が高く, 逆に肝炎発症後入院までの期間が長いほど遷延ないし慢性化しやすく, ことに肝炎発症1ヵ月以後の入院例では高頻度に遷延ないし慢性化を認めた. しかし, 輸血後肝炎については早期入院例でもかなりの頻度に遷延ないし慢性化を認めた.

5. 入院期間

肝炎の慢性化に関与したと考えられる合併症例を除外し, 肝炎発症後1ヵ月以内入院した例について, 入院期間と肝炎の慢性化との関係について検討した. 入院期間が3ヵ月以内のものは, 流行性肝炎では治癒例のうち 89.2% (66/74), 遷延例のうち 16.7% (1/6), 慢性化例のうち 35.3% (6/17)であり, 輸血後肝炎では治癒例のうち 81.3% (13/16), 遷延例のうち 50% (4/8), 慢性化例のうち 25% (4/16)であった. したがって, 流行性肝炎, 輸血後肝炎ともに遷延ないし慢性化したも

表 3. 肝機能検査正常化後の入院期間 (合併症例除外, 肝炎発症後1ヵ月以内入院)

		肝機能検査正常化後の入院期間					
		正常化せず	0～1週	1～2週	2～3週	3週～1ヵ月	1ヵ月～
流行性肝炎	例数	14	17	16	11	19	16
	治癒	0%	82.4%	87.4%	100%	94.7%	100%
	遷延	28.6	5.8	6.3	0	0	0
	慢性化	71.4	11.8	6.3	0	5.3	0
	平均入院期間	143日	68	61	65	69	78
		$\chi^2=61.57$ $p<0.001$					
輸血後肝炎	例数	13	8	10	1	3	6
	治癒	0%	12.5%	70%	0	3/3	83.3%
	遷延	0	62.5	10	0	0	16.7
	慢性化	100	25	20	1/1	0	0
	平均入院期間	146日	103	85	127	78	98
		$\chi^2=44.30$ $p<0.001$

△ ; 0.05 < P < 0.1 ○ ; P < 0.05 ● ; P < 0.01

図 2. 合併症 (肝炎発症後 1 ヶ月以内入院)

8. 既往の飲酒量

既往の飲酒量と肝炎の予後については一定の関係はみられず、急性肝炎罹患前飲酒量の多かったものに遷延ないし慢性化しやすいという傾向はみられなかった。

9. 合併症

合併症と急性肝炎の慢性化の関係を検討したのが図 2 である。急性肝炎罹患時なんらかの合併症のあるものが、ないものに比し遷延ないし慢性化しやすかった。また個々の合併症については、胆道疾患、糖尿病の遺伝負荷を有しかつ耐糖能正常な糖尿病前症、および糖尿病などは、合併症のないものに比し有意に遷延ないし慢性化しやすかった。またリウマチ様関節炎や甲状腺機能亢進症を有する例に遷延ないし慢性化しやすい傾向がみられた。しかし胃腸疾患、脳血管疾患、妊娠、肺結核および感染症については、とくに遷延ないし慢性化しやすいという傾向はみられなかった。このほか合併症ではないが、放射線療法を受けたものは高頻度に遷延ないし慢性化を認めた。

10. 職業

職業を、肉体労働者、商業、医療従事者、公務員およ

表 5. 輸血の原疾患

(合併症例除外。肝炎発症後 1 ヶ月以内入院)

原 疾 患		例 数	急 性 肝 炎		
			治 癒	遷 延	慢性化
手 術 例	胃腸疾患	21	38.1%	19.0	42.9
	胆道疾患	7	28.6	0	71.4
	肺結核	6	50.0	33.3	16.7
	女性器疾患	7	28.6	42.9	28.6
	泌尿器疾患	5	40.0	20.0	40.0
	耳鼻科疾患	1	0	0	1/1
	外傷その他	3	33.3	33.3	33.3
非手術例		7	42.9	14.3	42.9
合 計		57	36.8	21.1	42.1
手術例	非腫瘍性疾患	39	35.9	23.2	41.0
	腫瘍性疾患	11	36.4	18.2	45.5

び会社員 (事務職)、主婦、学生、無職に分けて急性肝炎の慢性化との関係をみた。これらの職業と急性肝炎の予後との間には一定の関係がなく、とくに肉体労働者に慢性化しやすいという傾向はみられなかった。

11. 輸血量および輸血例の原疾患

輸血後肝炎について、40 才未満の群と 40 才以上の群に分けて輸血量と肝炎の遷延ないし慢性化との関係をみた。いずれの群においても、輸血量の多いものに遷延ないし慢性化しやすいという傾向はみられなかった。次に輸血例の原疾患について、肝炎の慢性化との関係をみたのが表 5 である。例数は少ないが、非手術例と手術例との間に肝炎の治癒ないし慢性化に関して差を認めなかった。また各疾患についても、全輸血例の遷延化慢性化の頻度と比べてとくに差を認めなかった。さらに手術例について、非腫瘍性疾患と腫瘍性疾患に分けて肝炎の慢性化との関係を検討したが両者の間に差を認めなかった。

考 案

急性肝炎の慢性化に関与する因子については、Kalk の報告²⁾をはじめ多くの報告がなされている。ことに肝炎ウイルスに関しては、血清肝炎が流行性肝炎に比し遷延ないし慢性化しやすいとの報告³⁻⁸⁾が多い。しかしなかには、血清肝炎の予後が悪いのは高令者が多いことを一因子としてあげている人もある^{9,10)}。著者らの成績では、40 才未満の若年者で明らかに輸血後肝炎が流行性肝炎に比し慢性化しやすく、また 40 才以上の高令者に

ついても同様の傾向がみられた。したがって、輸血後肝炎が流行性肝炎に比し慢性化しやすいのは、一部年令の因子はあるにしてもやはりウイルスの種類の相違によることが重要な因子と思われる。このことは近年オーストラリア抗原が発見され、輸血後肝炎にオーストラリア抗原陽性例が多いとの報告¹¹⁾からも説明できるかもしれない。

年令については、流行性肝炎および輸血後肝炎ともに、高令者は若年者に比し遷延ないし慢性化しやすいことはすでに多くの報告^{4,6,8-10,12-17)}があり、異論のないところである。著者らの成績も、これらの報告を支持する結果をえている。このことは、加齢による個体の抵抗力の減弱により肝炎の治癒を妨げていること、および肝炎罹患時の肝障害が若年者に比し強いことなどが考えられる。このほか女性については、閉経期以後の性ホルモンの変化も無視できない大きな要因^{10,14)}と考えられる。

性別については、平山¹⁰⁾は、血清肝炎例について、男性は女性に比し遷延治癒例が多く、慢性化例では男女間に差を認めていない。しかし三浦^{16,18)}や恒成¹⁷⁾は、男性が女性に比し慢性化率が高いと報告している。一方、我々¹⁾や小坂¹³⁾、岩村^{14,15)}は、急性肝炎の慢性化について男女間に差を認めていない。また男女間に差を認めた報告例では、肝炎の慢性化に関与すると考えられるその他の因子がはいっているために、男女間に差がみられる可能性もある。著者らは、輸血後肝炎と流行性肝炎に分け、年令、安静および合併症という慢性化に関与する大きな因子を除外して検討しても、とくに男女間に有意な差を認めなかった。したがって、男女間のホルモン分泌の相違は、急性肝炎の遷延ないし慢性化にはそれほど明確な因子とは思われない。

急性肝炎罹患時の安静が予後に大きな影響をおよぼすことは、Kalk²⁾の報告²⁾以来、これを支持する多くの報告^{1,12-15,19)}がある。著者らの肝炎発症から入院までの期間と肝炎慢性化の関係についての成績でも、肝炎発症後1ヵ月以内の入院例が予後がよく、1ヵ月以後の入院例では高頻度に慢性化を認めている。さらに肝機能が正常化しないで退院した例や、肝機能正常化後早期に（ことに2週間以内）退院した例に慢性化例が多いという成績からも、急性肝炎の予後に安静が大きな役割をはたしていることを支持するものである。しかし、輸血後肝炎では早期入院例にもかなりの頻度に慢性化を認めることは、岩村¹⁴⁾も報告しているところであり、輸血後肝炎の治療に際して留意すべきである。このほか早期入院例で遷

延ないし慢性化を認めた例は、治癒例に比しきわめて長期間入院し安静加療を行っていることを考えると、安静のみが肝炎治癒の絶対的因子でないことを示すものである。

急性肝炎罹患時の栄養状態については、小坂²⁰⁾は電撃性肝炎の流行地での調査で、平均熱量の低下、蛋白質の低値、無機質やビタミン B₁、B₂ の不足を示したと報告している。また Kalk²⁾も、急性肝炎の予後を悪化させる因子の一つとして、蛋白質やビタミンなどの欠乏による栄養の低下をあげている。著者らも、栄養低下の一つの指標として肥満度を調べ、やせ型のもの、すなわち栄養状態のあまりよくないと考えられるものが、そうでない人に比し遷延ないし慢性化しやすい傾向をみた。このことは肝炎治療に関して栄養状態がかなり重要な因子であることを示唆するものと考ええる。

次に飲酒と急性肝炎の遷延ないし慢性化との関係については、我々¹⁾や岩村¹⁴⁾は既往の飲酒と肝炎の遷延ないし慢性化の間に一定の関係を認めず、今回の調査でも同様の成績をえた。しかし一般に大酒家が予後が悪く肝硬変合併例が多いのは、肝炎罹患後の飲酒が関係しているものと考えられ、アルコールに直接肝障害作用のあることから、肝炎罹患前の飲酒と肝炎の予後は関係ないが、肝炎罹患後の飲酒は肝炎を遷延ないし慢性化させるものと考えられる。

次に肝炎の予後を支配する因子として、合併症が重要な問題とされている。Kalk²⁾は胆石症や胆嚢炎などの胆道疾患合併時には先行性肝障害があり、予後を悪化させるものと報告している。本邦においても、海藤²¹⁾は、先行性肝障害を有する例はない例に比し慢性化の傾向が強いと報告し、三浦^{16,18)}や市田²²⁾も、胆道疾患合併例で慢性化率が高いことを報告し、著者らも同様の成績を示した。

また糖尿病合併例が慢性化しやすいことは、我々¹⁾、Kalk²⁾、三浦^{16,18)}、市田²²⁾がすでに報告しているところであり、今回の成績もこれらの報告を支持するものであった。また著者らの成績で、明らかに糖尿病の遺伝負荷があり耐糖能正常な糖尿病前症と考えられる症例で、いずれも早期入院の若年者が遷延ないし慢性化率が高かったことは、糖尿病そのものによる代謝障害が肝炎の慢性化に大きな役割をはたしていることを否定できないものと考ええる。

このほか Kalk²⁾ は、慢性化の因子として内分泌障害をあげているが、著者らも甲状腺機能亢進症で少数例な

がら遷延ないし慢性化例の多い傾向を認めた。このほか、リウマチ様関節炎合併例でも少数例ながら慢性化傾向が強いことを認めた。これらのことは、ホルモン環境の異常や免疫学的な異常の存在が肝炎の慢性化に関与しているものと考えられる。このほか、Kalk の報告²⁾にあるごとき肺結核や一般感染症については、上野ら⁷⁾、三浦ら^{16,18)}、市田ら²²⁾は、これらの合併例は高頻度に慢性化することをあげているが、著者らの成績では一定の関係はえられなかった。ただ胆嚢炎などの合併が慢性化する因子として注目されるが、早期に十分な処置をすることにより、肝炎への影響を予防できるのではないかと考える。

肝炎を慢性化させる因子として Kalk²⁾ は妊娠について報告している。一方小坂²⁴⁾は、妊娠時に肝炎に罹患しても早期に十分な加療を行えば、必ずしも予後は悪くないと報告した。著者らの成績でも、妊娠合併例に慢性化しやすいという結果はえられず、妊娠例でも早期の安静加療により十分治癒するものと思われる。したがって、妊娠時のホルモン環境の異常は急性肝炎の予後とはあまり関係がないものと考えられる。また放射線療法が予後を悪くすることは、上野ら⁷⁾ や小坂ら¹³⁾ が報告しているが、著者らの成績でも放射線療法を受けた例は高頻度に慢性化を認めた。このことは、放射線療法による個体の衰弱および個体の免疫機構の破壊によることが大きな因子と考えられる。

職業については、三浦ら¹⁶⁾ は肉體労働者に慢性化例が多いと報告し、我々¹⁾ は以前職業と肝炎の慢性化は関係がなかったと報告している。今回の成績でも職業と肝炎の予後との間に一定の関係を認めず、肉體労働者でも早期に入院加療を行えば予後はよいものと考えられる。

次に輸血量と肝炎の慢性化との関係については、我々¹⁾ や織田ら^{6,9)}、小坂ら¹³⁾ は輸血量と肝炎の慢性化との間に関係を認めず、今回も同様の成績をえた。したがって、輸血量は肝炎の発生には関係があるが、肝炎の予後との間にはとくに関係はないものと思われる。また輸血例の原疾患と予後との関係については、小坂ら¹³⁾ は、輸血の原疾患を臓器別にみても治癒例と遷延慢性化例との間に大差なく、さらに腫瘍性疾患、炎症性疾患、その他に分けて検討しても差異がなかったと報告し、我々¹⁾ も手術の原疾患と肝炎の慢性化との間に一定の関係を認めなかったと報告した。今回の成績からも、手術の原疾患と肝炎の慢性化との間に一定の関係を認めず、手術の原疾患は肝炎の予後とはとくに関係のないものと考えら

れる。

結 論

急性肝炎の発症が明らかで、その後十分経過を観察しえた流行性肝炎 133 例および輸血後肝炎 78 例について、肝炎の遷延ないし慢性化に関与する諸因子について検討し次の結果をえた。

1. 輸血後肝炎は、流行性肝炎に比し遷延ないし慢性化の頻度が高い。

2. 年齢については、高令者ほど遷延ないし慢性化しやすく、ことに 40 才以上のものは 40 才未満のものに比し明らかに慢性化率が高かった。

3. 急性肝炎発症後早期に入院したもののほど治癒しやすく、急性肝炎発症後 1 ヶ月以後に入院したものは高頻度に遷延ないし慢性化を認めた。

4. 肝炎発症後 3 ヶ月以内に肝機能が正常化したものについては、肝機能正常化後少なくとも 2 週間以上入院したものが治癒率が高かった。

5. 肝炎罹患時やせ型のものは、そうでないものに比し遷延ないし慢性化しやすい傾向がみられた。

6. 肝炎罹患時なんらかの合併症を有するものは、合併症のないものに比し慢性化しやすく、合併症のうちでも、胆道疾患、糖尿病、甲状腺機能亢進症およびリウマチ様関節炎などを合併したものは、遷延ないし慢性化しやすかった。

文 献 1) 増田正典, 葛谷寛元, 森克己, 田淵頌二, 井上光, 高橋示人, 高山三男, 小笠原惟道: 肝炎の慢性化に関する臨床的検討, 肝臓 7: 83, 1966. 2) Kalk, H.: Über die Prognose der Virushepatitis, Dtsch. Med. Wschr. 75: 1317, 1950. 3) 小坂淳夫, 太田康幸, 清藤一郎: 急性肝炎の予後, 臨消 7: 529, 1959. 4) 北本治, 今野亀之介, 高山久郎, 清水純孝, 野村孝義, 阿部定生, 川島明: ビールス肝炎の遠隔予後, とくに肝機能検査成績を中心として, 肝臓 3: 27, 1961. 5) 市田文弘, 今井幸雄, 舟橋甫, 中川忠幸, 馬庭薫: 流行性肝炎と血清肝炎の臨床像と組織像の対比, 日臨 21: 1989, 1963.

6) 織田敏次, 鈴木宏: 血清肝炎の臨床—主としてその予後および予防対策について, 治療 45: 2119, 1963.

7) 上野幸久, 広瀬茂和, 芳賀稔, 笹村義一, 北村勇, 石引昭, 佐藤源一郎, 安岡正輝: 血清肝炎—とくに発生率, 転帰と予防対策について, 肝臓 4: 243, 1963.

8) 山形敏一, 佐藤俊一, 伊藤清, 熊田博克, 山家令史: 慢性肝炎のリハビリテーション, 日臨 24: 1632, 1966.

9) 織田敏次, 鈴木宏: 血清肝炎の予後, 内科 14: 59, 1964. 10) 平山千里: ウイルス性肝炎の転帰一年令および性因子の分析一, 日臨 22: 2005, 1964.

11) Krugman, S., Giles, J. P. & Hammond, J.: Infectious Hepatitis, JAMA 200: 365, 1967. 12) 奥村英正, 市川勉: ウイルス肝炎慢性化の要因と対策—臨床的立場より一, 日臨 21: 1962, 1963.

13) 小坂淳夫, 太田康幸: 血清肝炎の予後, 日内会誌 54: 1038, 1965. 14) 岩村健一郎: 肝炎の遷延化に關与する因子について, 肝臓 7: 117, 1966.

15) 岩村健一郎: 慢性肝炎の診断から生活指導まで—慢性化の要因とその対策, 治療 52: 2051, 1970.

16) 三浦清美, 涌井和夫: 肝炎慢性化の時期ならびに要因について, 慢性肝炎, 第1回大山シンポジウム記録, 日本肝臓学会, 慢性肝炎委員会: 69, 1967.

17) 恒

成政生: 肝炎慢性化の問題—肝炎の経過と代謝動態について一, 肝臓 9: 322, 1968. 18) 三浦清美, 涌井和夫: 肝炎慢性化の問題—臨床面より一, 肝臓 9: 316, 1968.

19) 高橋忠雄, 井上十四郎, 堀口正晴, 武田誠夫, 吉田崇春, 吉村昭一郎, 鶴田重樹, 安田修一, 丸山祐二, 村井俊介, 肥田秀: ビールス肝炎の予後調査, とくに慢性化に關する臨床的考察, 肝臓 3: 26, 1961.

20) 小坂淳夫, 瀬戸桂太郎, 森本嘉一, 岩原定可, 石田立夫: 悪性肝炎について, 診療 7: 425, 1954.

21) 海藤勇: 血清肝炎とくに先行性潜在性肝障害の意義について, 日内会誌 54: 1031, 1965. 22) 市田文弘: 慢性肝炎の臨床, 金原出版株式会社, 東京, 1968.

23) 上野幸久, 広瀬茂和, 芳賀稔, 北村勇, 笹村義一, 小野塚清一, 金子顯雄, 石引昭: ビールス性肝炎の長期予後, 肝臓 3: 30, 1961.

24) 小坂淳夫: 急性肝炎, 診療 13: 315, 1960.

* * * * *