<症 例>

劇 症 肝 炎 の 2 症 例

——Au 抗原および抗体の動きと交換輸血を中心に——

房 本 英 之 鎌 田 武 信 末 松 俊 彦 明 山 燿 久
 益 沢 学 平 松 紘 一 小 山 亮 奥 田 萩 憲
 野 口 正 彦 林 紀 夫 飛 松 良 和 馬 場 徹 夫**

はじめに

我国における劇症肝炎の発生頻度は急性肝炎 4,699 例中 181 例 (3.85%)¹⁾ と決して稀な疾患ではなく、その生存率は 10% 前後と非常に低く、たとえ救命できたとしても早晚壊死後性肝硬変へ移行するものと考えられている。

最近交換輸血による治療経験の報告が増加してきており、その有効性に関して種々論議されているがまだ賛否相半ばしている。また劇症肝炎におけるオーストラリア抗原 (Au 抗原) および抗体の意義も明らかでない。

我々は交換輸血を行い、幸いにも救命しえた劇症肝炎で特異な抗原および抗体の動きを示した症例と交通事故後に発症し死亡した劇症肝炎と思われる興味ある症例を経験したので報告し、あわせて交換輸血の意義について若干の考察を加えてみた。

症 例

症例 1. 24 才、女性、看護婦

主訴：意識障害および黄疸。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：昭和 43 年子宮外妊娠手術、昭和 45 年自然流産、輸血の既往はない。

現病歴：昭和 46 年 8 月切迫流産で掻爬を行ったが胎児なくフリードマン反応 1,000 単位陽性、chorioepithelioma の疑いで阪大産婦人科に入院した。同年 10 月

methotrexate 計 140 mg 使用し、いったん退院したが human chorionic gonadotropin 1,000 IU/ml に増加したため昭和 47 年 2 月再入院し、2 月 25 日より 9 日間 methotrexate 計 180 mg、つづいて 3 月 5 日より 4 日間 actinomycin D 計 2 mg 使用したが、白血球減少のため 3 月 10 日新鮮血 200 ml の輸血が行われた。3 月 20 日眼球軽度黄染を認めたが、23 日、24 日とそれぞれ 200 ml の輸血を行った。3 月 27 日夜半より精神状態が不安定となり異常行動や奇声を発し、漸次意識混濁し 3 月 28 日内科共観となった。

共観時現症：昏睡Ⅲ度 (Adams & Foley) 体格、栄養ともに中等度、皮膚黄染、脈拍 102/分 血圧 106/60、瞳孔正円同大、やや散瞳気味、対光反射遅延、心音清、呼吸音異常なし、肺肝境界第 5 肋間、打診上第 6 肋間以下鼓音を呈し肝濁音界縮小、脾濁音界正常、膝蓋腱反射、アキレス腱反射ともに亢進、病的反射なし、肝性口臭なし、羽ばたき振戦不明、表面的出血傾向なし。

共観時検査成績：検尿；蛋白 (－)、糖 (－)、ビリルビン (＋)、ウロビリノーゲン (正常)、沈渣赤血球多数、末梢血 赤血球 $485 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血色素 14.7 g/dl、白血球 $4900/\text{mm}^3$ 、血液化学；Na 142 mEq/l、K 3.8 mEq/l、Cl 105 mEq/l、血清尿素窒素 5 mg/dl、コレステロール 162 mg/dl、血糖 138 mg/dl、血中アンモニア 218 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、肝機能検査；総蛋白 6.8 g/dl、アルブミン 4.0 g/dl、グロブリン 2.8 g/dl、総ビリルビン 11.9 mg/dl、GOT 1421 U、GPT 2040 U (3 月 27 日は GOT 9500 U、GPT 4700 U)。

共観後の経過：3 月 29 日朝、意識レベルは回復し人名、場所等の見当識、簡単な計算は可能になったが、同日昼すぎより再び昏迷状態になりただちに交換輸血を施行、計 7,600 ml の新鮮血交換を行った。意識は次第に

* 要旨は第 21 回日本消化器病学会近畿地方会で報告した。

**H. Fusamoto, T. Kamada, T. Suematsu, T. Akeyama, M. Masuzawa, K. Hiramatsu, M. Koyama, H. Okuda, M. Noguchi, N. Hayashi, Y. Tobimatsu, T. Baba: 大阪大学 第一内科

図 2. 症例 1. グリソン鞘の細胞浸潤と線維の増生

図 1. 症例 1 臨床経過と検査成績

回復し 4 月 1 日より話し方はゆっくりしているが、質問には正確に反応するようになり、4 月 8 日には肝は右乳線上で 1 横指触知可能となり、5 月には 2.5 横指と増大した。

検査成績の推移は図 1 に示すごとく、トランスアミナーゼ値は GOT 9500 U と GPT 4700 U の約 2 倍の活性を示したが以後急速に低下し、GPT 値が常に GOT 値を上まわっていた。トランスアミナーゼの低下にもかかわらず、ビリルビン値は覚醒後も上昇し 4 月 10 日には 17.2 mg/dl となり以後ゆっくりと低下し 5 月下旬に正常化するまで、約 2 ヶ月間高値が持続した。プロトロンビン活性は意識障害前日にすでに最低 14% を示したが、交換輸血とともに急速に活性上昇し 4 月 3 日には 97% と回復、血小板の低下も 4 月 7 日には回復した。

5 月 19 日 (発黄 60 日目) に腹腔鏡施行。肝は両葉とも腫大し、やや白色調で表面には所々に浅い陥凹が認

図 3. 症例 1 Au 抗原および抗体の推移

められ、組織学的にはグリソン鞘に強い単核球の細胞浸潤と中等度の線維の増生があり、好酸体が散見され、肝細胞内の胆汁色素沈着、胆栓形成が認められ、慢性肝炎活動型の像を呈していた (図 2)。

Au 抗原および抗体の動き: Au 抗原は 3 月 29 日の交換輸血開始時すでに 2,326 cpm であり、図 3 のごとく翌日には 4,000 cpm をこえ、4 月 2 日に再びその titer が増加したが 4 月 3 日以降は検出しえなかった。なお 3 月 30 日の交換輸血時 200 ml の Au 抗原陽性血液が輸血された。Au 抗原の消失とともに Au 抗体が検出されはじめ、4 月 4 日より 20 日間は PHA にて 4,096 倍以上の値を示し、以後漸減したが、5 ヶ月にわたり検出しえた (図 3)。

α -フェトプロテインの動き: 図 4 は RI 法による α -フェトプロテインの動きである。血清トランスアミナーゼの低下および意識障害をはじめとする臨床症状の改善

図 4. 症例 1 α -フェトプロテインの推移

とともに、その血中濃度は上昇し、最高 400 ng/ml に達し、その後漸減し約 2 ヶ月後には正常値に復した。

症例 2. 54 才、女性。

現病歴：昭和 45 年 7 月 14 日、道路を横断中、タクシーにとばされ、阪大病院特殊救急部に入院した。

入院時現症：意識清明、脈拍 62/分、整緊張良、血圧 94/68、眼瞼結膜貧血状、眼球結膜黄疸なし、瞳孔正円同大、対光反射迅速、胸部異常なし、左下腹部やや膨隆し皮下出血斑あり。

入院時検査成績：末梢血；赤血球 $213 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血色素 7.0 g/dl、白血球 $12,600/\text{mm}^3$ 、血液化学；Na 142 mEq/l、K 3.0 mEq/l、Cl 109 mEq/l、血清尿素窒素 22 mg/dl、血糖 117 mg/dl、肝機能検査；総蛋白 4.9 g/dl、アルブミン 3.0 g/dl、グロブリン 1.9 g/dl、A/G 1.6、硫酸亜鉛反応 5、GOT 46 U、GPT 32 U、アルカリフォスファターゼ 7.5 K-AU。

レントゲン所見：

- 1) 左側頭骨に淡い線状の骨折線
- 2) 胸部、腹部 X 線 異常なし
- 3) 左下腿骨折
- 4) 骨盤恥骨弓骨折

入院後経過：入院後試験開腹を行い、後腹膜に著明な血腫を認め、3 日間で 5,200 ml の輸血を行った。入院後 8 日目より黒色便、9 日目より黄疸、血尿が出現し黄疸は急速に増悪し、12 日目（発黄 4 日目）より傾眠状態に陥り、15 日目に皮膚に出血斑が現われ、18 日目（発黄 10 日目）に死亡した。

検査成績は図 5 に示すごとく、トランスアミナーゼは入院時正常範囲にあったが、翌日には GOT 1200 U、

図 5. 症例 2 検査成績

図 6. 症例 2 うっ血による sinusoid の拡大とグリソン鞘の軽度の細胞浸潤と線維の増生

GPT 640 U と著増し、その後漸次減少し、入院 12 日目には GOT 70 U、GPT 84 U となった。一方黄疸はトランスアミナーゼの低下とは逆に、入院 12 日目より急速に増悪し、最高総ビリルビン 47.6 mg/dl、直接型 25.5 mg/dl、間接型 22.1 mg/dl に達した。また日を追うごとに A/G の低下 (γ -グロブリンの著増)、硫酸亜鉛反応およびアルカリフォスファターゼの上昇がみられた。

肝組織所見：死後 Silvermann 針で数ヶ所より採取した組織片は図 6 のごとく、明らかな肝実質細胞の壊死は認められず、グリソン鞘に軽度の細胞浸潤と線維の増生がみられた。またうっ血による sinusoid の拡大と、肝細胞および Kupffer 細胞内に胆汁色素の沈着があった。

考 察

報告した2症例はいずれも臨床的には劇症肝炎の範疇に入るものであり、症例1は後述のごとく Au 抗原陽性肝炎と考えられるが、血中 Au 抗原ならびに Au 抗体の興味ある推移を示し、また2症例とも肝の組織所見と機能異常とが著しく解離を示していた。以下これらの点につき考察したい。

1) 血中 Au 抗原および抗体の動きについて

交換輸血が行われる直前の Au 抗原は 2,326 cpm であり第一回の交換輸血施行後、その titer は 4,117 cpm と約2倍になっている。この際 200 ml の Au 抗原陽性血が輸血された。この増加は病勢の一経過とも考えられるし、また 200 ml の Au 抗原陽性血が輸血されたためとも考えられる。後者については輸血された Au 抗原が全組織に均等にばらまかれたとすると、体液量より考えて約150倍にうすめられることになる。表1に示すごとく、Au 抗原陽性血を正常人血清で希釈すると100倍希釈で cpm が半減している。この成績よりみて 5,000~6,000 cpm の Au 抗原を含む血液 200 ml が体内に入れば 2,000 cpm 前後の増加がおこりうると考えられる。また前者の可能性については表2のごとく、Au 抗原陽性肝炎の例について、連日その titer を RI 法で測定すると、1病日の差で大きく変動している。この間、抗体は PH A 法ですべて陰性であった。生体における Au 抗原増殖の程度は不明であるが、血中の titer がかなり大きな変動を示すことは確かである。

Greenberg ら²⁾ は Au 抗原陽性血の輸血をうけ 抗体を認めた例について、その抗体価を補体結合反応で測定し次の2つの型に分けている。すなわち

1) Primary response type

受血後3週~3ヵ月で抗体価がゆっくり上昇しはじめ、しかもあまり高くないもの

2) Secondary response type (Amnestic immune response)

受血後3~20日で抗体価が急速かつ高度に上昇するものである。本症例は明らかに後者に属するものであり、当初 PHA 法では検出しえなかったとはいえ、恐らく低濃度 Au の抗体が一次反応で生成されており、交換輸血の際の Au 抗原陽性血がブースターの役割を果たしたものであろう。ただこのブースターが肝炎の経過により影響を与えたか否かについては今後の問題である。

2) 臨床症状と組織所見の解離および交換輸血について

表 1 Au 抗原の希釈による変動

	cpm
原 血 清	5,482
× 10	4,497
× 100	2,221
× 1,000	231
× 10,000	215
正 常 人 血 清	218

表 2 Au 抗原の経日的変化

	10 月 7 日 輸血 11 月 27 日 発黄
	cpm
12 月 4 日	6,091
5	6,347
7	5,849
8	5,229
9	5,493
10	707
11	3,812
12	661
14	3,471
15	6,220

て

劇症肝炎に対する適切な治療法がない現在、内科医でも容易に行いうる交換輸血による救命例の報告が最近増加してきている。

Trey³⁾ は劇症肝炎の予後を左右する因子として、意識障害の程度、合併症、年齢、病因、治療法の5つの parameter をあげ、交換輸血に関しては、施行しなかったものの生存率は約10%、施行したものでは約20%と交換輸血の有効性を主張している。また Au 抗原-抗体複合物形成の危険性はあるが、Au 抗体を含む血清が投与された8例の劇症肝炎のうち、5例が救命されたという成績⁴⁾ や劇的な臨床症状の改善が認められたという報告⁵⁾、さらに実験的にも、fulminating infectious canine hepatitis (ICH) に anti-ICH antibody を含む血液での交換輸血が、抗体を含まない血液での交換輸血より有効であったという成績もある⁶⁾。このようなことより、症例1においても高い血中 Au 抗体の持続が患者の臨床経過に好影響を与えた可能性が推測される。しかし一方劇症肝炎28例に対する controlled trial では交換輸血に

よる生存率の増加はみられないという報告もあり⁷⁾, 交換輸血の有効性に関してはまだ意見の一致をみていない状態である。

症例1は意識障害出現前に GCT 9,500 U, GPT 4,700 U と著増し, GOT/GPT > 2 であり, プロトロンビン活性は 14% と低下し, またビリルビンの著増, 血中アンモニア, アミノ N, pyruvate, lactate などの上昇, コレステロールおよび尿素窒素の低下, 血小板の減少, 線溶現象の出現など肝実質細胞の高度の障害を疑わせるにもかかわらず, 意識障害発現後 53 日に目行った腹腔鏡所見では肝は浅い陥凹を示してはいるが結節形成は認められず, 組織学的には慢性肝炎活動型の像であった。また症例2も, トランスアミナーゼの低下とは逆に黄疸の急速な増悪がみられ, A/G の低下, γ グロブリンの増加, 硫酸亜鉛反応の上昇およびアルカリフォスファターゼの増加, さらに出血傾向, 意識障害の出現などから臨床的には劇症肝炎あるいは亜急性肝炎が疑われるにもかかわらず, 肝組織の変化は軽微であり, 両症例とも肝機能検査と組織学的所見の解離が認められる。もちろんかなり広汎な肝壊死も大きな瘢痕形成を残さず, 再生結節も作らずに治癒する可能性も考えられるが, 最近報告されている救命例の多くは, その後の腹腔鏡, 肝生検で以前にそれほど大きな壊死巣があったことを推測させる組織所見を欠いている⁸⁻¹⁴⁾。確かに我々の経験する劇症肝炎死亡例は肝細胞の広範囲の壊死を伴っており, 逆にこのような症例こそ劇症肝炎と呼ぶべきであろうが, 症例2のごとく死亡例の中にも組織変化の軽微な症例も存在するようである。これら2症例および前述した多くの救命例の文献的考察より臨床的に劇症肝炎と考えられる症例には従来考えられているごとく急激におこる肝広汎壊死に基づいて, 急速に肝不全症状の現われるものと, 肝にはそれほど強い壊死が認められないにもかかわらず, 肝不全症状が高度のものがあるのではなかろうか。そしてこれら2群はそれぞれ異なった自然経過をとり, 前者は現在行われているあらゆる治療が無効で短期間に死亡する群であり, 後者は交換輸血を含む特別な治療を施さなくても回復する可能性のある群であり, 交換輸血がこの群の生存率のみを上昇させるのではないかと推測される。そういう意味から著者らは症例2は交換輸血をはじめ, より積極的な治療を行っていたならば救命でき

たのではないかと考えている。上野¹⁵⁾も交換輸血によって救命可能な劇症肝炎とそうでないものとの間に質的差異があることを推測している。しかしこのような2群に分けることは現在の臨床的, 検査上の parameter をもってしてもきわめて困難であることはいうまでもなく, 肝生検法以外の肝実質障害の程度を量的に表現しうる指標の開発が望まれる。

むすび

最近経験した劇症肝炎の2症例を報告した。その1例は交換輸血により状態が改善したが, 興味ある Au 抗原および Au 抗体の動きを示した。また両症例を通じて臨床症状と組織像の解離がみられ, これらの点と交換輸血の有効性について考察を加えた。

ご指導, ご校閲頂いた阿部裕教授に感謝する。また貴重な症例のご呈示を頂いた本院災害外科杉本侃講師はじめご協力頂いた諸先生方に深謝の意を表する。

- 文 献 1) 小坂淳夫: 日消会誌, **68**: 855, 1971.
 2) Greenberg, H. B. & Gocke, D. J.: J. Inf. Dis. **123**: 356, 1971. 3) Trey, C., Lipworth, L. & Davidson, C. S.: Gastroenterology **58**: 306, 1970. 4) Gocke, D. J.: New Engl. J. Med. **16**: 284, 1971. 5) Lepore, M. J., McKenna, P. J., Martinez, D. B., Stutman, L. J., Bonnano, C. A., Conklin, E. F. & Robilotti, Jr. J. G.: Amer. J. Gastroent. **58**: 381, 1972.
 6) Morris, T. Q., Gocke, D. J., Macarol, V., Sardi, G. F. & Bradley, S. E.: Gastroenterology **61**: 885, 1971.
 7) Redeker, A. D. & Yamahiro, H. S.: Lancet **1**: 3, 1972.
 8) 井内正彦, 平賀良彦, 早川操子, 岩垂信: 肝臓 **13**: 682, 1972. 9) 藤中新生: 肝臓 **13**: 684, 1972.
 10) 小泉富美朝: 肝臓 **13**: 685, 1972. 11) 岩垂信, 井内正彦: 肝臓 **14**: 163, 1973. 12) 楠本征夫, 萩野隆章, 近藤洋, 倉恒宏正, 小路敏彦: 日内会誌 **61**: 1229, 1972. 13) 山本俊夫, 永田格, 坂本克己, 藤井正博, 桑原一郎, 岡田芳明, 脇坂行一, 松岡龍典: 日消会誌 **68**: 767, 1971. 14) 植田昌敏, 横井理, 遠藤浩, 糸島達也, 佐藤公身, 山本武彦: 日内会誌 **59**: 644, 1970. 15) 上野幸久: Medicina **9**: 14, 1972.