＜原 著＞

肝傷害に及ぼす胎盤漿の影響について

安 部 明 郎 野 口 正 治 小 沢 靖*

はじめに

肝硬変症の治療は Patek¹⁾ の高蛋白、高カロリー、高ビタミン食の普及により、かなり改善されたが、本来不可逆性慢性進行性疾患である肝硬変の治療はきわめてむずかしく、現在なお実地上満足すべき方法というものはない。したがって種々多くの方法が試みられ検討されているのが現今の実情である。肝エキスを肝硬変に使用する治療法もその1つの方法と思われる。この肝エキスの使用はヨーロッパではかなり普及されているが、われわれは肝エキ스와 共通の実質因子 (Parenchymal factor)²⁾ をもつとともに、ステロイドホルモン³⁻⁶⁾ を含むといわれる胎盤漿⁷⁾ を用い、肝硬変および前硬変状態に及ぼす影響を観察した。

成 績

1. 臨 床 成 績

臨床的に治療傾向の認め難い肝硬変症数例を選び、胎盤漿を投与し、経過を観察したところ、ほとんど全例に全身状態の改善を認めたので、ここに代表例2例を選び報告する。

症例 1. 渡○誠○助, 45 歳, 男子

診 断 肝硬変症

昭和 35 年 5 月頃より発熱, 全身倦怠感を訴えていたが, 同年 6 月下旬, 腹部圧迫感, 緊張感を訴え 35 年 7 月 18 日入院。

入院時皮膚および球結膜に軽度の黄疸を認め, 肝を右肋弓下 2 横指触知し, やや硬く, 辺縁鋭, 軽度の圧痛が存在し, 脾は触知しなかつた。腹部には波動が認められ, 下腿にも軽度の浮腫があつた。

既往歴には 9 歳の時に黄疸の既往がある以外, 特記すべきものはない。なお飲酒はしない。

* A. Abe, M. Noguchi, Y. Ozawa: 東京慈恵会医科大学高橋内科。

写真 1. 胎盤漿使用前

写真 2. 胎盤漿 28 回投与後 (50×)

写真 3. 写真 2 の強拡大 (200×)

肝機能検査成績では BSP 25%, I. I. 16, A. P. 7.2, T. T. T. 5.5 と異常を示し, 肝生検にては肝硬変の所見を得ている。

8 月 17 日より胎盤漿を 1 回 2 cc, 筋肉内注射を行ない, 28 日間連続投与したところ図 1 のように尿量の増

加, 肝機能の改善および全身状態の改善をみた。

一方肝生検所見も写真(写真 1, 2, 3)に示すように, グラ周の細胞浸潤の減少および結合織と実質細胞の境界が明瞭となり, かなり改善がみられた。

図 1.

症例 2. 劉 ○菌, 40 歳, 男子

診 断 肝硬変症

昭和 34 年 7 月頃, 全身倦怠感および, 腹水貯留による腹部膨満感を訴え, 某医に肝硬変の診断のもとに約 40 日間の治療を受け, 腹水および自覚症状の消失をみたため, いったん退院した。しかし退院後もしばしば腹

水の出没をみ, 各種利尿剤の投与をうけていたが, 軽快せず, 全身状態も次第に悪化するので 35 年 4 月 1 日入院。

入院時黄疸は認められなかったが, 腹部所見として右肋弓下に肝を 4 横指硬く触知し, 軽度の圧痛を認めた。表面は粗顆粒状, 辺縁鋭, また腹壁に波動を認めた。

既往歴および家族歴には特記すべきものはなく, 酒も

〔症 例 2〕

I. I.	14	6	5	8	5
BSP	10	10	15	10	15
CCF	卅	卅	卅	卅	卅
Gros	卅	+	±	±	+
T. P.	8.4 8.4	8.3		8.3	8.2
Al	40.9	46		52	50
α_1 -G1	8.7	4		4.0	5
α_2 -G1		7		6.0	5
β -G1	14.4	11		9.0	11.0
γ -G1	36.6	32		29	29.0
A/G	0.7	0.9		1.0	1.0

図 2.

とくに飲む方ではない。

肝機能検査成績は BSP 10%, M.G 14, Gros (-), 尿中ウロビリノーゲン (卅), ビリルビン (+), A/G 比 0.7 で異常を示し, 肝底療法とともに各種利尿剤, 副腎皮質ホルモンを使用し, 一時腹水の消失, 全身状態の改善をみたが, 上記薬剤投与中止にてすぐ腹水の貯留をみた。

35 年 11 月 1 日より胎盤漿を 1 回 2 cc 筋肉内注射を行ない, 25 日間連続投与したところ, 図 2 のように尿量増加, 腹水消失, 全身状態の改善をみた。この症例では退院後 2 カ月半になるがまったく腹水の貯留をみず, 元気に活躍している。

2. 動物実験

体重 200 g 前後の雄ラットに 10% 黄変米を投与し, 3 週および 5 週傷害ラットから Noxe としての黄変米を除去し, 普通飼料に戻し, 生理的食塩水 0.1 cc/体重 100 g を毎日腎筋に注射した群と胎盤漿を 0.1 cc/体重 100 g を毎日腎筋にしたものとの 2 群について, 胎盤漿

の肝傷害に及ぼす影響を形態学的, 生化学的に観察した。

すなわち, 形態学的方法としては, ヘマトキシリン・エオジン染色, アザン・マローリー染色, パス染色を行なうとともに, 肝の結合組織の占める容積および肝細胞の大きさ, 数の推移を観察し, 生化学的にはヒドロキシプロリン含量, 血清蛋白像の変化を比較検討した。

肝結合組織の占める容積はアザン・マローリー染色標本の連続切片を 10 倍に拡大投影描記したものについて, 結合組織の占める面積をプランメーターで測定し³⁾, 結合組織/結合組織+実質の比を求めた。肝細胞の大小, 数の推移は一定倍率下の顕微鏡写真によつて, 実測算出した。ヒドロキシプロリン含量は Neuman & Rogar 改良法を用い, 血清蛋白像は寒天電気泳動法⁹⁾を使用した。

10% 黄変米による 3 週傷害肝では結合組織の増生が著明になり, 小葉中心部, 周辺部および実質内の壊死巣より線維の増生がみられ, 部分的に中心静脈, グラフ, それぞれの連絡がみられるようになる。5 週になると結合組織は

図 3. 傷害肝回復期の肝細胞の大きさに及ぼす胎盤漿の影響

さらに増加してくる。次にこの状態より Noxe としての黄変米を除去して、傷害肝の修復過程をみると、変性していた肝細胞は正常化の傾向を示すが、この過程に胎盤漿を使用した場合、図 3 に示すように、3 週傷害肝で

図 4. 肝結合織容量の推移

図 5. Hydroxyproline の推移

は肝細胞の正常化に及ぼす影響は明らかであつたが、傷害のさらに進んだ 5 週傷害肝の場合、胎盤漿投与群と対照群との間にとくに差を認めなかつた。

結合織 (アザン・マロリー青染部分) の容量の推移についてみると、図 4 のように、5 週傷害肝の場合は胎盤漿の投与したもの、投与しないものとの間に差は認められなかつたが、3 週傷害肝の場合では胎盤漿の影響を認めた (写真 4, 5)。他方 ハイドロキシプロリン含量を指標として結合織量を生化学に測定すると、図 5 のように 5 週傷害肝のもので

は、胎盤漿の影響は認められないが、3 週傷害肝の回復過程においては影響を認めることができた。すなわち胎盤漿を投与したものは投与しないものに較べて一定のところまで急速に減少することを認めた。

血清蛋白像の推移については、3 週傷害肝回復過程において胎盤漿投与群では非投与群に較べて、傷害時減少

写真 4. 3 週傷害後、黄変カビ米中止し 2 週経たもの

写真 5. 3 週傷害後、黄変カビ米中止して胎盤漿投与し 2 週を経たもの

図 6. 傷害肝回復期の血清蛋白分割に及ぼす胎盤漿の影響 (3週傷害)

ていたアルブミンの増加を認め、増加していたベータ+ガンマ・グロブリンの減少の傾向が認められた。一方5週傷害肝においては著しい差は認められなかった(図6, 7)。

考 察

終戦後ソ連の Filatov の冷蔵胎盤埋没療法の概念が導入され話題となったが、操作が面倒なのと、治療の徹底化の困難ということから次第に下火になってしまった。しかし、現在でもソ連や中国では行なわれているらしい。

もつとも胎盤は妊娠時、胎児の栄養、呼吸、排泄等新陳代謝に必要な臓器であるばかりでなく、ゴナドトロピン、エストロゲン、プロゲステロン、プロラクチン、アンドロゲン等の各種ホルモンを分泌する分泌臓器であり、胎盤埋没療法は少なくともこれら各種のホルモンの作用を期待してよいと考えられる。しかしこの方法は前にも述べたように、外科的操作が必要であり、治療を行なう上に難点がある。そこでこの欠点を除く冷蔵人胎盤の懸

図 7. 傷害肝回復期の血清蛋白分割に及ぼす胎盤漿の影響 (5週傷害)

濁液である胎盤漿が現われ、注射により連続投与が可能になった。

肝硬変のような慢性肝疾患では広汎な内分泌失調が存すると考えられるので、胎盤漿のように各種のステロイドホルモンをもっているものに肝硬変症の治療の期待をかけてよいのではないかと考えて、実際に胎盤漿を臨床的に使用すると、ほとんどの症例に全身状態の改善、すなわち食欲亢進、気分爽快、全身倦怠感の消失を認め、また腹水患者にも尿量増加、腹水の消失をみるものもあり、肝機能、肝生検像の改善をみるものもあつた。とくに血清蛋白像の改善は著明である。このことは Kalk¹⁰⁾ のいう肝エキスのもつ、血清アルブミン生成の亢進作用によるものかも知れない。また肝生検像でもグ翰周辺にみられた円形細胞浸潤の消失および肝細胞の再生像がみられたが、これはアルブミン生成の亢進を組織学的に裏づけているとみてよいのではないだろうか。

このような臨床成績にもとづいて、これをうらづけるための基礎実験を行なった。今回の実験は雄ラッテに黄

変米投与により肝傷害を起し、前硬変状態の3週傷害肝、さらに傷害をつづけ結合織の増生程度が強く、小葉の改築が認められる5週傷害肝との回復過程に及ぼす胎盤漿の効果を観察した。

肝硬変が高度になると、肝臓の実質量は減少するものであるが⁹⁾、個々の肝細胞では腫脹し実際より大きく、したがって肝細胞数は正常に較べきわめて著明に減少するものである¹¹⁾。

したがって実質傷害の修復過程の観察の一助に肝細胞の数と個々の肝細胞の大きさの推移に注目したところ、成績に示したように3週傷害肝の場合は明らかに胎盤漿の影響を認めることができた。しかし5週傷害肝では、われわれの観察した期間中、ほとんど影響はみられなかった。このことは細胞傷害が高度な5週傷害肝では軽度な3週傷害肝よりも回復が遅延していることを示しているといえよう。

また肝硬変の治療には本症の著明な病像の1つである結合織増生状態についての考慮をする必要がある。われわれが形態学的に観察した結合織の容量は成績に示したように Noxe としての黄変米除去後胎盤漿投与の有無にかかわらず、結合織容量は次第に減少を示す。とくに3週傷害肝ではかなりの結合織の容量の減少を示すが、これに反して5週傷害肝では、われわれの観察した範囲ではこの減少程度が少なかった。また一方生化学的にみたハイドロキシプロリン含量の推移も同様の变化を示した。このことはさきに1960年国際肝臓病学会で報告¹²⁾したように、結合織の増生過程において、はじめヘキサミン合成酵素活性、次いで肝ヘキサミン量、やや遅れてハイドロキシプロリン量の増量する事実からハイドロキシプロリン量の著明に増量する時期以前の傷害肝ではかなり結合織が回復すること、およびハイドロキシプロリンの増量著明になる段階の傷害肝では回復が難しいということによつて説明されよう。

しかし3週傷害肝でもハイドロキシプロリンが正常肝に較べ増大している以上、ある一定限度以上には回復しない。すなわちハイドロキシプロリンが増量し、結合織が完成した時期では胎盤漿投与の有無にかかわらず、従来いわれていたように結合織の消失は認められ難い。

また回復肝では結合織容積の減少、中心静脈およびグ翰の偏位がみられる。この事実は結合織の収縮を意味しよう。

次いで3週胎盤漿投与群では対照に比し結合織容積ならびにハイドロキシプロリン含量がきわめて著明かつ急

速に減少を示すとともに、実質の容積比の増大がみられ、2週後には Noxe 除去対照群の5週回復後の間質ならびに実質と同様の状態になり、その後一定の状態となつた。このことは胎盤漿を投与した場合、肝細胞の再生と結合織の瘢痕修復機構を促進したものと考えられる。さらに臨症例および実験例における胎盤漿投与群の血清蛋白像が著明に改善されたことはこの事実を裏づけているものといえる。このように胎盤漿は肝細胞の再生を著明に賦活し、実質を正常化することより結合織容積を減少せしめるように思われる。

結 語

臨床的に胎盤漿を肝硬変症患者に使用したところ多くの症例に、自覚症状および肝機能の改善、生検像の改善を認めた。また黄変米により起こしたラッテ傷害肝の回復過程に及ぼす胎盤漿の影響を観察した結果肝細胞の再生を著明に賦活し、実質を正常化する作用を認めた。胎盤漿は肝傷害の治療に期待をかけることができるものと思われる。

稿を終るに当りご校閲を賜つた高橋教授ならびに黄変米を提供して下さった食糧研究所角田博士、および絶えず指導して下さった堀口正晴助教授、吉田崇春博士、吉村昭一郎博士、清川昇学士に深謝いたします。

文 献

- 1) Patek & Post: Treatment of cirrhosis of the liver by a nutrition diet and supplement rich in Vitamin B complex., J. Clin. Investigation, 20: 481, 1941.
- 2) 平山, 岸川, 久米, 多田: 日新医学, 45: 528, 1958.
- 3) Evans, H. M. & Simon, M. E.: The Hormones, II. N. Y. Academic Press, 1950.
- 4) Dorfman, R. I. & Ungar, F.: Metabolism of Steroid Hormones, Mineapolis, Burgess Publishing Co., 1953.
- 5) Opsal, J. C. & Long, C. N. H.: Yale J. Biol. & Med., 24: 199, 1951.
- 6) Johnson, R. H. & Haines, W. G.: Science, 116: 456, 1952.
- 7) Hiyeda, K. et al.: On the method to prepare the placenta-plasma, Kurume med. J., 4: 94, 1957.
- 8) 林: 慈恵会誌, 76: 519, 1960.
- 9) 島尾和男: 日本臨床, 17: 568, 1959.
- 10) Kalk, H. & Wildhirt, E.: Dtsh. med. Wschr., 77: 1930, 1952.
- 11) Daoust, R. & Cantero, A.: Canc. Res., 19: 757~762, 1959.
- 12) 高橋忠雄ほか: 肝臓, 2: 206, 1960.