ビールス肝炎の慢性化に関する臨床病理学的研究*

吉川潤一郎**

I. 緒 言

ビールス肝炎のなかにもかなり慢性化する例のあることは, Soffer (1934)¹⁾, Polack (1937)²⁾, Bloomfield (1938)³⁾ らによつて注目されてはいたが, これが肝生検法によつて確かめられたのは, Baker (1945)⁴⁾, Neefe (1946)⁵⁾, Mallory (1947)⁶⁾, Klatskin (1947)⁷⁾ らにより, また比較的最近では Kühn (1952)⁸⁾, Capps (1948)⁹⁾, Siede (1958)¹⁰⁾, Kalk & Wildhirt (1960)¹¹⁾ らの業績による。

わが国でも流行性肝炎の慢性化にかんする小坂ら¹²⁾の成績, さらに血清肝炎については, 吉利³²⁾, 上野ら¹³⁾, 織田ら¹⁴⁾, 小坂ら¹⁵⁾の報告がみられる。

ビールス肝炎が慢性化するのには, いかなる機序が働くかということについては, なお明らかでないところが多い。それには, この問題をとりあつかうさいに, 慢性肝炎という言葉が使用されるが, その概念がはなはだ曖昧であり, 人によつて, その内容にかなりの差があるということと, 臨床的に急性期のまつたく認められないで慢性肝炎の像を呈するもの (Wepler のいう *Primär-chronische hepatitis*)¹⁶⁾ の存在することなどが原因となつてゐる。そこで著者は, 今日慢性肝炎と呼ばれているものを, 種々の立場より分類し, 急性ビールス肝炎より慢性肝炎への移行ということを臨床病理学的に研究せんとした。

本研究の対象として選んだ慢性肝炎症例は, ビールス肝炎と考えられるもののみとし, それ以外

の原因によることが明らかなものはすべて除外した。また本研究を通じ肝炎慢性化の機序を考察する目的で, 血清糖たんぱくの動きと肝循環動態について, とくに注目し観察を行なつた。

II. 対象および方法

1. 対 象

1962 年 4 月より 1964 年 3 月までの 2 年間, 東大吉利内科外来および入院のビールス肝炎患者 289 例のうち, 肝生検まで行ない, 急性ビールス肝炎であることを確認しえたものは 65 例で, 慢性肝炎と診断しえたものは 90 例である。この 65 例の急性ビールス肝炎について肝機能の推移からみた予後について観察を行なつた。なお 65 例の内訳は流行性肝炎 (IH) 26 例, 血清肝炎 (SH) 39 例である。

この場合慢性肝炎の急性再燃および薬物による肝障害の疑いのあるものは, すべて除外し, 6 ヶ月以内に肝機能が正常化し, その後再燃のないものを遷延型, 1 年以上を経て肝機能が正常化したもの, およびそれでもなおかつ正常化しないものを慢性型とした。

一方, 臨床像, 肝機能検査, 腹腔鏡および肝生検などから確実に慢性肝炎と診断されたもの 90 例を対象とし, 後にのべる方法に従つて分類を行ない, そのおのおのについて肝組織像と肝機能検査成績との対比を行なつた。

また最近 10 年間における東大第 1 内科教室の肝硬変症の入院例のうち, 剖検ならびに肝生検により診断しえた 82 例について, ビールス肝炎より移行したと考えられる症例の検討を行なつた。

さらに, 著者は肝炎慢性化の機序を考察する目的でとくに血清糖たんぱくの動きと肝循環動態に注目し観察を行なつた。

血清糖たんぱくの定量は, 急性ビールス肝炎 15 例, 慢性肝炎 19 例, その他の肝疾患 34 例, 計 68 例について, またインドシアニンググリーン (ICG) の分画クリアランスは急性ビールス肝炎 11 例, 慢性肝炎 9 例, 肝硬変症 19 例, その他の肝疾患 22 例, 計 61 例について検討した。

* 要旨は第 7 回日本消化器病学会秋期大会, 第 1 回日本肝臓学会総会にて発表した。

** J. Yoshikawa: 東京大学吉利内科 (指導 吉利和教授)。

受稿: 昭和 41 年 4 月 19 日。

2. 検査および測定方法

肝機能検査としては、BSP、モイレングラハト値 (MG)、血清ビリルビン量、血清たんぱく量 (T. P.)、A/G 比、血清アルカリ性フォスファターゼ活性 (AlP)、血清トランスアミナーゼ活性 (GOT, GPT)、チモール混濁反応 (TTT)、硫酸亜鉛試験 (ZST)、血清コリンエステラーゼ活性 (ChE)、血清乳酸脱水素酵素活性 (LDH)、血清ロイシンアミノペプチダーゼ活性 (LAP)、5-スクレオチダーゼ活性 (5'N)、血清たんぱく分画 (濾紙電気泳動法)、および血清総コレステロール (TC) の測定を行なった。

血清糖たんぱくは次の方法によつて測定した。

たんぱく結合ヘキソース (PBH) の測定は、Lustig and Langer 法、ヘキソサミン (HA) は Elson-Morgan 法、シアール酸 (SA) は Seibert 法、*N*-acetyl- β -glucosaminidase 活性は Walker 法により、それぞれ測定した。さらに血清糖たんぱくについて、濾紙電気泳動を行ない、過ヨード酸、Schiff 試薬により呈色させ、糖たんぱく各分画の百分率を求めた。

また澱粉ブロック電気泳動 (ペロナール緩衝液、pH 8.6, μ 0.05, 2mA/cm², 20 時間, 2°C) を行ない、各たんぱく分画中のたんぱく結合糖成分について測定した。

また肝の循環動態については教室の田岡らの考案したインドシアニングリーン (ICG) の分画クリアランス法^{18, 19)}を用いて肝血流量の測定を行なった。

慢性肝炎の形態学的な診断基準は以下の所見によつた。

- 1) グ翰の細胞浸潤
- 2) 線維の伸展
- 3) その他 Kupffer 細胞の動員、肝細胞の壊死、境界板の破壊、細胆管の増殖、肝細胞の再生肥大、胆汁うつ滞、脂肪沈着、グ翰の浮腫、類洞、動静脈、リンパ管の変化など

である。

3. 慢性肝炎の病型分類

臨床像、肝機能検査、および組織所見を考慮し、慢性肝炎を次のとおり分類した¹⁷⁾。

I 型：急性発症 (黄疸の有無によらず) のあつた、ビールス肝炎が治癒せず、あるいは再燃をくりかえして、1年以上経過し、なお治癒しないもの。

II 型：ビールス肝炎と考えられる慢性肝炎のうちで急性発症の不明のものをいう。薬剤等による中毒性障

害、または他疾患 (糖尿病、甲状腺疾患、ショック、うつ血性心不全など) による二次的な肝障害はすべて IV 型とし慢性肝炎からは除外する (なお、Wepler のいう Primär-chronische Hepatitis の多くのものはこの中にはいるものと考えている)。

III 型：ビールスもしくはそれ以外のなんらかの因子によつて起こる慢性肝炎のうちで臨床像が特異なものを III 型とした。

このなかには active chronic hepatitis (Mackay), persistierende hepatitis (Smetana) などがはいる。

また肝機能検査、とくに血清トランスアミナーゼ値の増減により以下のとおり分類する。

A 型 (非活動型)：肝機能検査とくに血清 GOT, GPT によつて、肝細胞の壊死を思わせる所見がないか、あつてもかなり軽度と推定されるもの。

B 型 (活動型)：肝機能検査とくに GOT, GPT 値ともに 40 単位 (Reitman-Frankel 法) 以上、またはいずれか一方が 50 単位以上で、肝細胞の壊死を想像しうるもの。

細胆管性肝炎は I, II 型いずれにもみられるもので C 型とした。

また組織学的検査により、新鮮な肝細胞壊死を認め、しかもそのような変化がある程度以上持続するもの、とそうでないものとで、非活動型 (a 型)、活動型 (b 型) の 2 型に分類した。また主として Glisson 鞘 (グ翰) からの線維伸展の様式により、1, 2 両型に細分し、2 型を乙'型肝硬変 (三宅の乙'型肝硬変で慢性肝炎の一型とされているものに注目して) とし、乙'型肝硬変以外のものを 1 型としてまとめた。そして、たとえば I A-1 a と記載する (表 1)。

表 1. 慢性肝炎の分類

成 因	急性 発症	肝機能検査	生 検 組 織	
			肝細胞壊死	線 維 伸 展
肝に 炎よ びる ー ル ス	I (+)	A : 非活動型	a : 非活動型	1 : 非乙'型肝硬変
		B : 活動型	b : 活動型	2 : 乙'型肝硬変
	II (-)	C : 細胆管性肝炎		
		III : 特殊型		

なお慢性肝炎の分類上、III および IV 型に属するものは本研究の対象から除外した。

また、今回対象にえらんだ慢性肝炎 93 例中の I, II 中に C 型 (細胆管性肝炎) と思われるものは 1 例もなかった。

III. 成 績

1. 病型, 性および年齢

慢性肝炎各病型の症例数は I A 27 例, うち流行性肝炎 8 例, 血清肝炎 19 例で, I B 25 例中流行性肝炎 14 例, 血清肝炎 11 例であつた (図 1)。

図 1. 慢性肝炎各病型の症例数

I 型では A 型が 25 例, B 型が 13 例, I A : I B がほぼ 1 であるのに対し, I A : I B が 2 : 1 で II 型に活動型が少ない。

性別は男が女の 3 倍にみられる (図 2)。

図 2. 流行性肝炎と血清肝炎

各病型ではほとんど差はないが, I A に女がやや多い。また年齢については 30 才以上が全体の 82% を占めており, 圧倒的に高年齢者に多くみられるが, 病型のあいだには差がみられない。なお前述のごとく本症例中には II 型ならびに C 型は含まれていない。

表 2. ビールス肝炎の症例と病型

		症 例 数	%
I. H.	治 癒 型	20	77.0(63.0)
	遷 延 型	2	7.6(15.4)
	慢 性 型	4	15.4(21.6)
	計	26	
S. H.	治 癒 型	21	53.8(63.0)
	遷 延 型	8	20.5(15.4)
	慢 性 型	10	25.7(21.6)
	計	39	

2. ビールス肝炎の予後と慢性化率

肝生検を施行し, 急性ビールス肝炎であることを確認しえた 65 例のみについて慢性化と肝機能の推移について検討したところ, 表 2 のとおり, 治癒型が 65 例中 41 例 (64.0%), 遷延型 10 例 (15.4%), 慢性型 14 例 (21.6%) であつた。また流行性肝炎 (IH) のみでみると治癒型が 26 例中 20 例 (77.0%), 遷延型 2 例 (7.6%), 慢性型 4 例 (15.4%) であり, 血清肝炎 (SH) では 39 例中治癒型 21 例 (53.8%), 遷延型 8 例 (20.5%), 慢性型 10 例 (25.7%) であり, SH の方が IH に比べ, 治癒型が少なく遷延型, 慢性型が多く, 慢性化しやすいことがわかる。

次にビールス肝炎によつて障害された肝機能が発症後どのくらいの経過を経て正常化するかであるが, 治癒型では IH で 1 ヶ月後 40.0%, 2 ヶ月後 80.0%, 3 ヶ月後 100% であるのに対し, SH では 1 ヶ月後 52.4%, 2 ヶ月後 81.0%, 3 ヶ月後 90.5% であつた (表 3)。

また SH においては, IH よりも再燃するものが多

表 3. ビールス肝炎の経過と肝機能正常化率

		1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月
I. H.	治癒型	8/20 (40.0)	16/20 (80.0)	20/20 (100.0)	20/20 (100.0)
	遷延型	1/2 (50.0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)
	慢性型	0/4 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)
S. H.	治癒型	11/20 (52.4)	17/21 (81.0)	9/21 (42.9)	21/21 (100.0)
	遷延型	0/8 (0)	1/8 (12.5)	2/8 (25.0)	2/8 (25.0)
	慢性型	0/10 (0)	1/10 (10.0)	0/10 (0)	2/10 (20.0)

() %

いことが窺われる。

また発症後の経過月数による肝機能の推移を見ると(図3~6), GOT, GPT, TTT, ZSTともに発症後1ヵ月においては治療型でもなお異常値を示すものが多いが, 2ヵ月後ではわれわれの症例ではほとんどが正常範囲となる。

発症後2ヵ月の時点における肝機能(とくに血清トランスアミナーゼ値と膠質反応)の相互の関係はつぎのとおりである。

図 3. 急性ビールス肝炎の経過と GOT

図 4. 急性ビールス肝炎の経過と GPT

図 5. 急性ビールス肝炎の経過と TTT

TTT と GPT との関係を見ると, 両者とも正常のもの, すなわち $GPT < 50$, $TTT < 6$ のものでは 18 例中治療型 16 例 (88.9%), 遷延型および慢性型 2 例 (11.1%) であり, GPT, TTT のいずれか一方が異常のもの, たとえば $GPT < 50$, $TTT \geq 6$ のものでは 6 例中治療型 3 例 (50%), 遷延型および慢性型 3 例 (50%) となつた。

また, $GPT \geq 50$, $TTT < 6$ のもの 14 例中治療型 4 例 (28.6%), 遷延型および慢性型 10 例 (71.4%) である。

これに反し, 両者とも異常値を示すもの, したがって $GPT \geq 50$, $TTT \geq 6$ のもの 7 例中では治療型 0 (0%), 遷延型および慢性型 7 例 (100%) であつた。つまり発症後2ヵ月における肝機能検査で, GPT, TTTともに異常 ($GPT > 50$, $TTT > 6$) を示したものは, 全例が遷延ないし慢性化したことになる(図7)。

図 6. 急性ビールス肝炎の経過と ZST

図 7. 急性ビールス肝炎の発症後2ヵ月の GPT と TTT

この関係を、GPT と ZST 値について、同じく発症後 2 ヶ月の肝機能についてしらべた成績は次のとおりである。

この場合両者ともに正常なもの (GPT < 50, ZST < 12) は 18 例で、うち治癒型 16 例 (88.9%), 遷延および慢性型 2 例 (11.1%) で、そのほとんどが治癒しているが、両者のうち、いずれか一方が異常値となるもの、たとえば GPT < 50, ZST ≥ 12 のものでは 15 例中治癒型 10 例 (66.7%), 遷延および慢性型は 5 例 (33.3%) であり、GPT ≥ 50, ZST < 12 のものでは、10 例中治癒型 2 例 (20%), 慢性および遷延型は 8 例 (80%) であつた。

これに反して、両者ともに異常なもの (GPT ≥ 50, ZST ≥ 12) 7 例では治癒型 0 (0%), 遷延および慢性型 7 例 (100%) であり、TTT の場合と同様な結果をえたことになる (図 8)。

図 8. 発症後 2 ヶ月の GPT と ZST

これらの成績から、発症後 2 ヶ月の時点において、GPT 50 以上、ZST 15 以上 (または TTT 6 以上) を示したものは、全例が遷延ないし慢性化しており、そのいずれか一方が異常なものも大部分が遷延ないし慢性化したことがわかる。

また GPT 値を縦軸の対数目盛にとり、その推移を片対数グラフに画いてみると、治癒型の大部分が相似の方向係数をもつて速やかに下降するのに、遷延ないし慢性型では、下降曲線は多彩で、方向係数も一般に緩やかである (図 9)。

図 9. 急性ビールス肝炎における GPT の推移

3. 肝機能検査成績

慢性肝炎における肝機能検査成績の異常率は表 4 に示すとおりである。

表 4. 慢性肝炎の肝機能検査

		A	B
肝機能検査正常		7	0
一陽性検査法のみ	TTT	0	0
	ZST	2	0
	BSP	12	0
	GOT または GPT	1	0
二検査法陽性		13	10
三検査法陽性		3	14
計		48	24

A: 活動性変化を伴わぬ慢性肝炎

B: 活動性変化を伴う慢性肝炎

B 型では全例が 2 つ以上の検査について陽性を示し、A 型では 2 種類以上の検査が陽性を示した例は 48 例中 26 例 (54%) にすぎない。

とくに 7 例 (15%) がいずれの肝機能検査にも異常を示さなかつた。また 1 つの検査法のみが陽性であつた例では、BSP が 12 例 (25%) で圧倒的に多い。

A 型 (非活動型) と B 型 (活動型) では B 型の方がいずれの肝機能検査の異常率も当然のことながら高かつた。とくに血清トランスアミナーゼ値は A, B 型の判定に使用しているところから、B 型での異常率が高く、BSP も トランスアミナーゼとほぼ同程度の異常率 (92

%) が認められた。TTT, ZST はそれぞれ 50 および 64% で半数以上に異常が認められた。

B型では, I型とII型のあいだに, 肝機能異常率はほとんど差がみられなかった。

A型では BSP が 75% の異常率でもつとも高く, 次に ZST の 50%, TTT, GOT, GPT の異常率は低かった。ただ GPT が 4% の異常率であるのに対して GOT が 21% で約 5 倍の高率に異常がみられたのが注目される。

表 5. 慢性肝炎の肝機能異常率

	A			B		
	I	II	計	I	II	計
MG	14/23 (58%)	10/22 (45%)	24/45 (53%)	14/21 (67%)	7/8 (88%)	12/29 (72%)
BST	17/20 (85)	12/19 (63)	29/39 (75)	17/18 (95)	7/8 (88)	24/26 (92)
TTT (5以上)	8/22 (36)	5/19 (26)	13/41 (32)	8/16 (50)	3/6 (50)	11/22 (50)
ZST (12以上)	14/21 (67)	5/17 (29)	19/38 (50)	13/19 (68)	3/6 (50)	16/25 (64)
GOT (40以上)	4/24 (17)	6/23 (26)	10/47 (21)	17/19 (90)	7/7 (100)	24/26 (72)
GPT (35以上)	1/25 (4)	1/22 (5)	2/47 (4)	18/19 (95)	8/8 (100)	26/27 (96)

また I型に比べて II型の異常率はいずれの検査法でも低値で, とくに ZST は I型が 67% であるのに, II型は 29% で 1/2 以下の異常が認められるにすぎなかった (表 5, 図 10~12)。

図 11. 慢性肝炎と GOT

図 10. 慢性肝炎と GOT

図 12. 慢性肝炎と BSP

4. 肝機能検査成績と組織所見との関係

GPT と肝生検像による肝細胞壊死の程度についてその相関をみると図 13 のとおりあきらかな相関が認められる。

図 13. GPT と肝細胞の変性・壊死の程度

肝細胞壊死のない例では、26 例中 2 例 (8%) に上昇がみられたのみで、その上昇の程度もすべて 50 単位以下であった。これに反し、肝細胞壊死の明らかに存在する例では 24 例中 4 例 (17%) に正常例があるのみで、それ以外はすべて上昇がみられた。この 4 例のうち、3 例はその経過をみると肝生検前 2～3 週にはすべてに GPT の上昇が認められた。

GPT 100 単位以上の上昇例では、程度の差はあれ肝細胞の変性壊死がみられた。

すなわち臨床検査上肝細胞壊死を思わせる所見と、生検による組織学的変化がかなりよく一致し、これを A, B と a, b で表現すれば表 6 のごとくなり、A は a に B は b によく対応することになる。

表 6. A, B 両型と a, b 両型との関係

	a	b
A	44	4
B	3	25

また慢性期におけるビールス肝炎で GOT と GPT の上昇の関係をみると図 14 に示すごとく、一般に GPT > GOT の例が多くみられる。このことは多くの人の認

図 14. 慢性肝炎の GOT と GPT の相関

図 15. ZST と Fibrosis の程度

めているところである²⁵⁾。

一方生検上での線維化の程度と肝機能上の ZST とのあいだにも B 型にはなんらの相関も認められないが、A 型ではある程度の相関が認められた (図 15)。

乙'型肝硬変を示したものについてみると、TTT, ZST などの膠質反応は、非乙'型のものに比して高値を示すものが多いが、GOT, GPT, BSP については非乙'型のものとのあいだには特別な差は認められなかった (図 16)。

図 16. ZST と 線 維 化 の 程 度

5. 肝硬変への移行

東大第1内科入院および外来の肝硬変症 82 例のうちビールス肝炎の既往の明らかなものは、21 例 (25.4%) で、うち流行性肝炎 15 例 (18.1%), 血清肝炎 6 例 (7.3%) であり、ビールス肝炎の既往の明かでないものは 61 例 (74.5%) であった。

このうち血清肝炎より肝硬変症に移行したと思われる 6 例と、のちに追加された 2 例を加え、計 8 例 (7.3%)

について検討したところ、年齢は全例 30 才以上で、
 含: 早=5:3 であった。

また輸血量とのあいだにはとくに相関はなく、さらに無黄疸性肝炎が 8 例中 2 例に認められた。またこのうち発病後肝硬変症と診断されるまでの期間は 1 例を除きすべて 3 年以内であった。

そしてこれらの例についての病理学的分類では全例が甲あるいは甲'型肝硬変症であった (表 7)。

表 7. 血清肝炎による肝硬変症例

氏 名	年 令	性	原 病 名	輸 血 量	発病までの 日数	黄疸持続 日 数	肝硬変診断 までの月数	備 考
S. T.	39	男	肺 結 核	1,200	100	330	11	1 年 10 カ月 目 死亡
S. N.	60	男	胃 潰 瘍	2,000	60	60	20	
A. E.	59	男	"	100	50	240	21	
S. K.	39	女	肺 結 核	1,000	120	60	24	2 年 8 カ月 目 死亡
T. S.	50	女	子宮筋腫	1,500	60	(-)	26	
K. S.	38	女	肺 結 核	1,300	60	(-)	31	
M. F.	33	男	"	2,500	60	80	36	5 年 8 カ月 目 死亡
T. S.	48	男	胃 潰 瘍	600	60	30	78	

6. 血清糖たんぱく

血清たんぱく結合ヘキソース (PBH) は正常人 (25 例) で 74~158 mg/dl (平均 113.2 mg/dl), 急性ビールス肝炎 (15 例) では 90~330 mg/dl (平均 129.9 mg/dl), 慢性ビールス肝炎 (19 例) では 60~268 mg/dl (平均 153.1 mg/dl) で肝疾患においては一般に増加している。

とくに, 肝硬変症, 肝癌において増加を示す (図 17)。

図 17. 肝疾患における血清たんぱく結合ヘキソース値

血清ヘキソサミン (HA) は正常人 (20 例) で 64~115 mg/dl (平均 90.7 mg/dl), 急性ビールス肝炎 (15 例) で 60~264 mg/dl (平均 132.1 mg/dl), 慢性ビールス肝炎 (24 例) で 50~225 mg/dl (平均 120.8 mg/dl) であり, 急性ビールス肝炎および慢性肝炎, 活動型 (B 型) においてはもつとも著明に増加しており, 慢性肝炎非活動型 (A 型), 肝硬変症, 閉塞性黄疸がこれに次ぐ, 肝癌においては常に著明に高値をとる (図 18)。

血清シアール酸 (SA) は正常人 (25 例) で 25~66 mg/dl (平均 41.3 mg/dl), 急性ビールス肝炎 (16 例) で 62~103 mg/dl (平均 56.3 mg/dl), 慢性肝炎 (20

図 18. 肝疾患における血清ヘキソサミン値

例) で 32~80 mg/dl (平均 53.6 mg/dl) であり, 肝疾患の種類における傾向は血清 HA と同様であつた (図 19)。

ヘキソサミンの代謝に関係のある *N*-acetyl- β -glucosaminidase 活性については, 正常人 (12 例) では 4.1~17.3 u/dl (平均 8.5 u/dl), 急性ビールス肝炎 (9 例) では 12.0~48.5 u/dl (平均 34.0 u/dl), 慢性肝炎 (11 例) では 11.8~43.1 u/dl (平均 24.0 u/dl) であり, 肝疾患においてこれらの値は一般に高く, 疾患別による増加の傾向は HA, SA に類似する (図 20)。

図 19. 肝疾患における血清シアール酸値

また HA と ZST, SA と GPT 値とのあいだにはかなり明瞭な正の相関がある (図 21, 22)。

血清糖たんぱくについて汚紙電気泳動を行ない, 次の知見をえた。

急性ビールス肝炎, 慢性肝炎 (活動型) においては α (とくに α_2) 糖たんぱくの増加が, 肝硬変においては γ 糖たんぱくの増加が認められた (表 8)。

澱粉ブロック電気泳動法を行ない, この点をさらに詳細に検討してみたが, ほぼ同じ成績をえた (図 23, 24, 25)。

図 20. 肝疾患における血清 *N*-acetyl- β -glucosaminidase 活性値

図 21. 血清ヘキササミン値と肝機能との相関

図 22. 血清シアル酸値と肝機能との相関

表 8. Paper electrophoresis of serum glycoproteins (in liver diseases)

Name	Age	Sex	Diagnosis	Al	α_1	α_2	β	γ	%
K. A.	52	m	Acute hepatitis	11.4	10.4	16.7	27.0	34.5	
M. W.	42	f		18.1	13.6	18.1	28.2	22.0	
F. O.	70	f		17.2	17.2	8.2	27.6	29.8	
M. S.	21	f		24.5	14.4	17.8	18.8	24.5	
K. U.	23	f		8.4	5.4	11.2	15.0	60.0	
N. U.	28	f	Banti's synd.	15.9	18.6	9.0	27.4	30.1	
T. U.	31	f	Liver cirrhosis	7.9	7.3	5.3	16.5	63.0	
G. S.	32	m		9.2	12.0	14.8	19.0	45.0	
S. E.	72	m		9.9	5.5	13.7	12.1	58.9	
K. E.	44	m		11.6	5.4	4.3	16.8	61.9	
H. T.	35	f		6.8	7.2	6.8	28.8	50.4	
K. O.	64	f	Chronic h.	12.1	8.7	8.7	12.1	58.4	
Y. K.	62	m		14.0	8.6	12.4	21.0	44.0	
T. I.	52	m		27.5	23.5	17.2	9.9	21.9	
T. K.	35	m		12.3	7.9	23.6	19.1	37.1	
H. K.	33	m		20.0	15.0	26.6	10.0	28.4	
H. S.	67	f	Obst. jaundice	26.6	19.5	10.4	15.6	21.9	
T. I.	52	m		27.5	23.5	17.2	9.9	21.9	
U. S.	54	m		12.6	18.8	12.0	19.8	36.8	
R. S.	23	f		9.5	10.7	15.8	26.5	37.5	
K. N.	40	f		12.6	10.4	10.9	20.8	45.3	
T. T.	46	f	Cholelithiasis	17.5	10.3	8.7	15.1	48.4	
N. H.	73	m		25.0	13.6	11.9	18.3	31.2

図 23. 血清糖たんぱくの澱粉ブロック電気泳動パターン (急性ビールス肝炎) S.S. 15yr. m.

図 24. 血清糖たんぱくの澱粉ブロック電気泳動パターン (慢性肝炎) Y.S. 23 yr. f.

図 25. 血清糖たんぱくの澱粉ブロック電気泳動パターン (肝硬変症) U. Y. 53 yr. m.

7. 肝循環

教室の田岡が考案した ICG 分画クリアランス法による補正有効肝血漿流量 (EHPF) については、健常人では $369 \sim 710 \text{ cc/min/M}^2$ (平均 493 cc/min/M^2) であるが

図 26. ICG 分画クリアランス法による補正有効肝血漿流量 (EHPF) 値

ビールス肝炎にあつては、急性ビールス肝炎では $90 \sim 412 \text{ cc/min/M}^2$ (平均 289 cc/min/M^2)、慢性肝炎では $251 \sim 588 \text{ cc/min/M}^2$ (平均 413 cc/min/M^2) といずれも低い (図 26, 表 9, 10).

また、消失係数 $K_{21}^{18, 19}$, ICG 血中残留率 (20 分値) を求め図のような結果をえた.

消失係数 K_{21} は健常例では $0.15 \sim 0.25$ の範囲にあるが、ビールス肝炎では明らかに低下している。急性ビールス肝炎で黄疸がつよく、血清トランスアミナーゼの高い極期では 0.10 以上のことが多く、回復に向かうと次第に値が上昇してくる (図 27, 28).

急性ビールス肝炎で慢性化する症例では、たとえ血清トランスアミナーゼ値が正常に復しても、EHPF, K_{21}

表 9. I. C. G. Clearance in acute hepatitis

Cases			Type	C. P. V	K ₂₁	ICG(20')	EHPF	EHBF
				c. c.		%	c. c/min/M ²	c. c/min/M ²
T. T.	41	合	Virus B	2343	0.257	0	412	3
T. I.	54	♀	" A	1944	0.087	18.8	183	335
Y. H.	32	♀	" B	2600	0.090	21.5	234	308
T. H.	74	合	" B	1662	0.204	16.6	360	554
M. S.	28	♀	" B	2240	0.107	17.6	281	433
K. M.	38	♀	" B	2150	0.173	6.9	390	748
M. I.	24	合	" B	2965	0.138	9.3	290	660
S. I.	29	合	" B	2400	0.277	2.5	710	1200
C. H.	52	♀	" A	1922	0.039	48.5	90	143
N. O.	55	合	" A	1943	0.069	25.7	128	245
M. Y.	32	合	" A	1876	0.051	38.3	104	178

表 10. I. C. G. Clearance in chronic hepatitis

Cases			Type	C. P. V.	K ₂₁	I.C.G (20')	EHPF	EHBF
				c. c.		%	c. c/min/M ²	c. c/min/M ²
S. S.	28	合	Ⅱ	3300	0.138	6.4	400	668
K. H.	56	合	Cholangiolitis	2900	0.128	9.6	331	478
K. S.	22	合	Ⅱ	3380	0.173	5.0	530	980
T. S.	70	♀	Cholangiolitis	2370	0.093	17.6	251	375
K. M.	38	合	I	2190	0.239	0.5	437	810
J. H.	70	合	Ⅱ	2400	0.173	8.5	413	635
G. S.	42	合	I	1400	0.257	6.7	360	692
H. S.	38	合	Ⅱ	2450	0.158	5.8	385	700
K. T.	51	合	B' Fibrosis		0.076	19.0	558	785

図 27. ICG 分画クリアランス法による消失係数 (K₂₁) 値

がいつまでも、正常化しないまま低値をとるものが多い。

またビールス肝炎で慢性化した症例のうち、すでに肝硬変症に移行しているものでは EHPF, K₂₁ の値が異常

図 28. 分画クリアランス法による ICG 血中停滞率 (20 分)

に低い (0.07 以下のことが多い)。

ICG の血中停滞率については、20 分値を採った。著者らがしらべたところでは、BSP (45 分値) と ICG (20

分値)とのあいだにはかなりの相関がみられる。

BSP の場合と同様、ビールス肝炎では ICG の血中停滞があり、ICG (20 分値)は健常人では 5% 以下であるが、ビールス肝炎ではこれより明らかに高値を示す。

IV. 考 察

ビールス肝炎の慢性化については、わが国では小坂(1956)が岡山地方に集団的に発生した流行性肝炎の多数例について検討しており、その慢性化率が約 10~20% であるとのべているが諸外国の統計は一般にこれよりも低い。このような肝炎の慢性化の機序を考えるうえに、まず必要なのは的確な診断法でなければならない。それには形態学的方法に頼るのがよいのではあるが、まず最初には肝機能検査法による診断があげられねばならない。しかし、これには限界がある。肝機能検査のみから慢性肝炎を診断するにはかなりの困難が伴う。著者の成績でも 72 例中 7 例 (10%) に肝機能検査成績の異常をまったく認めていない。

A, B 両型と a, b 両型、つまり肝機能における活動型、非活動型と組織所見におけるそれとは比較的よく一致しているが、不一致のものが 9.2% あつた。このような不一致がなぜ起こるのか、このような点について症例を重ね検討していくならば、肝機能による慢性肝炎の診断にも今後さらに有力な手がかりをうることができるにちがいない。

つぎにビールス肝炎がどのくらいの期間遷延したら臨床慢性肝炎といつてよいかという問題であるが、この点についてはわが国においても、また諸外国においても必ずしも一致した見解がえられていない。

Neefe²⁰⁾ はビールス肝炎について、prolonged hepatitis は 4~18 ヶ月、chronic hepatitis は 1 年以上遷延するものとしている。

Spellberg²¹⁾ は急性肝炎が 6 ヶ月以上治癒しないものを chronic hepatitis とよんでいる。

Popper および Schaffner²²⁾ は 3~12 ヶ月遷延したものを肝炎の subacute stage とし、1 年以上遷延するものを chronic hepatitis とよんでいる。わが国では 3~12 ヶ月のあいだ、ことに 6 ヶ月ぐらいのところに慢性肝炎の診断の線を引いている人が多いようである²³⁾。

われわれは慢性肝炎を考えるにあたって、慢性という概念のうちには、経過が長いということのほかは治りにくいという意味を加味したいと考えている。発病後 1 年

以上経つても治癒しないものを慢性肝炎として経過を観察し、急性肝炎の遷延型と区別しているのもそのためである。

ビールス肝炎の治癒までの期間は多くのものは 3 ヶ月以内で、遅くとも 3~12 ヶ月以上経過してもなお治癒しないものは多分 10% 以下にすぎないであろう。

また、血清肝炎の遠隔予後は流行性肝炎より明らかに悪い。現在までに報告されている血清肝炎の慢性化率をみると 24% から 69% までかなり広い範囲にあるが、血清肝炎の予後が流行性肝炎に比べて悪いことは明らかである。とくに黄疸の発現しない無黄疸性肝炎にむしろ慢性化例が多くみられるという報告のあることは注意を要する。

ビールス肝炎の慢性化の原因には、ビールスの毒力、個体の抵抗力(血清肝炎では輸血を受けなければならない原病および手術侵襲などもこの中にはいる)、年令および発病時の安静の程度などがあげられよう。発病時の症状の重いもの、たとえば黄疸がつよくトランスアミナーゼ活性値の上昇が著しい症例に慢性化する例が多いとは限らない。前述のとおり、無黄疸性肝炎に慢性化例が少なくないということも、このことに関係があるろう。また発病時の安静が急性肝炎の増悪と関係があるにしても、慢性化の要因としてどれほどの意味をもっているかは問題である。

輸血量の多寡は、血清肝炎の発病率とのあいだにはたしかに関係があるようであるが、慢性化率とのあいだには関係が薄く、むしろ年令とのあいだにかなりはつきりした相関が認められた。つまり高年者ほど慢性化例が多い。Allen ら (1962)²⁴⁾ も同じような成績を報告し、血清肝炎の予後を左右する因子として年令の重要性を指摘している。

著者の成績では 40 才以上の症例で半数以上に慢性化例を認めているので、高年者に対する輸血は相当慎重に考慮されねばならない。

次に、ビールス肝炎の発症後の肝機能の推移と予後であるが、ビールス肝炎の発病後 2 ヶ月の肝機能検査成績がその慢性化を予測するのにかなり役に立つことは、さきにのべたとおりである。

しかし、著者の成績からもわかるように、肝生検によつて慢性肝炎の像がたしかめられた症例のなかにも肝機能検査のいずれもが異常を示さない、このような例が 10% もあり、ここに検査法の限界を感じさせる²⁵⁾。また、非活動型には肝機能検査の陽性率がさらに低い。

また、慢性肝炎の診断は一時点の所見のみで決定することは困難であつて、これは形態学的診断においても同様である。典型的なものを除けば、1回の肝生検の所見で診断することは危険である。また、つねに臨床経過を参考にすることが必要である。ことに形態学的所見のみから、薬物による肝障害あるいは他の疾患によつて二次的に起こつた肝障害と慢性肝炎とを鑑別することは困難な場合がしばしばある。したがつて詳細な臨床像その他を参考にしなければ診断を下すことは不可能な場合が少なくない。

慢性肝炎の肝機能検査成績と形態学的所見との関連性であるが、トランスアミナーゼとくに GPT は肝細胞の変性、壊死と比較的よく相関する。著者のさきにあげた成績もそうであつて、肝細胞壊死のない例では 8% に GPT の上昇がみられるにすぎず、上昇の程度も 50 単位以下であつた。しかし肝細胞壊死の明らかに認められるもののなかに 17% (4 例) の正常例があつたが、このうちの 3 例は肝生検の 2~3 週間前にはたしかに GPT の上昇が認められており、GPT が正常化してもなお組織像は異常を示しており、正常化の速さに差があると解することができる。

一般に肝疾患においては、 $GOT > GPT$ のことが多い³⁸⁾のに反し、ビールス肝炎では $GOT < GPT$ のことが多い。

次に、慢性肝炎の線維増生であるが、肝細胞の変性壊死のないばあいにはこの線維化の程度と ZST にはかなりつよい相関が認められる。したがつて慢性肝炎においてトランスアミナーゼ値が上昇していないのに ZST が上昇しているばあいには肝の線維化が起こっている可能性が高い。

一般に慢性肝炎においては、GOT, GPT で肝実質の活動性病変の有無を、ZST または γ グロブリン量によつて肝線維化の程度を知り、それぞれの予後を推定することがある程度可能である。

また、ビールス肝炎から肝硬変症への移行についてもいくつかの報告がある。われわれの成績では肝硬変症のうちビールス肝炎の既往のあるものは 25.4%、うち流行性肝炎 18.1%、血清肝炎 7.3% であつた。

血清肝炎より肝硬変症に移行したと思われるもの 7.3% については、年齢は全例が 30 才以上、男女比は 5:3 で、輸血量とのあいだには相関が認められず、黄疸のない肝炎が 2 例認められた。

著者らの成績では、肝硬変症と診断されるまでの期間

は 1 例をのぞきすべてが 3 年以内であり、血清肝炎から肝硬変に移行する期間は比較的短期間であるといえる。そしてこれらは全例が甲あるいは甲'型肝硬変症であつた。慢性肝炎より壊死後性肝硬変への道ということができる。

この経路については、かなり十分に理解されており、比較的問題は少ない。

今日なお、疑問とされているのは、乙型肝炎への過程である。われわれが慢性肝炎の分類に乙'型硬変の項を 1 つ設けているのも、そのためにほかならない。

乙'型肝硬変は、中結節性の肝線維症で肝細胞の壊死はなく、グザルから線維が伸びる型であるが、まだ乙型のように完全な偽小葉を作るにはいたらぬものをいう。乙'型肝硬変においては、TTT, ZST の膠質反応が高値を示すものが多く、GOT, GPT, BSP では慢性肝炎の他の型に比べて差がない。

乙'型肝硬変の一部は甲'型肝硬変へ、一部は乙型肝炎へ移行することが推定されるが、乙型肝炎の成立過程を論ずるにはさらに長期の観察が必要であらう。

ビールス肝炎から肝硬変への移行過程を診断するために、コラーゲンの代謝活性を反映するものが血清に求められるならば、たしかにその診断価値は高いはずであるが、collagenase-like peptidase も線維肝には上昇をたしかめることができたが、血清にはこれを認めることができなかったという^{26, 27)}。Dunphy ら²⁸⁾は組織損傷の修復過程に、コラーゲンを主とする線維たんぱくの増加に先行して、組織内に酸法ムコ多糖体が増加してくることを認め、また Popper ら²⁹⁾もエチオニ 0.5% 含有餌料にて飼育した、肝硬変シロネズミにおいて、肝組織コラーゲン(ハイドロキシプロリン量)の増加に先行して、酸性ムコ多糖体(ヘキソサミン量)の増加することを認めている。

また、わが国においても、黄変米、 CCl_4 、DAB などを用いた慢性肝障害シロネズミの実験において、肝線維化(生化学的にはハイドロキシプロリン量の増加)に先立つて、組織内ヘキソサミン含量の増加を認め³⁰⁾、また組織化学的にコラーゲン、エラスチン、レチクリンの増加に先行して、肝組織内に PAS 陽性顆粒の出現を認めている報告が多い³¹⁾。

この場合組織内に出現する PAS 陽性物質はヘキソサミンなどを含む糖たんぱくであろうと推定される。

一般にヒトにおいても、ビールス肝炎が慢性化し肝硬変症に移行するさいにはこれと同様のことが起こつてい

るものと想像される。

このような事実が血清に反映されるならばその診断的価値は十分に評価されていいはずである。

尿中のムコ多糖体、あるいはコラーゲン様たんぱく質の排泄、および増加を指摘している成績もある。

著者の成績は肝疾患患者の血清中の糖たんぱく値は増加しているが、とくにヘキサミン (HA)、シアール酸 (SA)、*N*-acetyl- β -glucosaminidase 活性の増加を認めたものであり、ヘキサミンと ZST、シアール酸と GPT 値とのあいだには正の相関がある。

また、浮紙電気泳動、澱粉ブロック電気泳動を行なった結果、急性肝炎や慢性肝炎で活動性変化の強い症例では α (とくに α_2) 糖たんぱく質の、肝硬変においては γ 糖たんぱく質の増加が著明である。

以上、肝疾患の血清中の糖たんぱく質は増加しているが、ヘキサミン、シアール酸、*N*-acetyl- β -glucosaminidase 活性は増加しており、急性肝炎、慢性肝炎で強く、肝癌、肝硬変ではこれに次ぐ。

ヘキサミンと ZST、シアール酸と GPT 値とのあいだに正の相関が認められたが、シアール酸と GPT との関係からシアール酸は炎症性壊死から線維化にすすむ過程のより早い時期を反映し、ヘキサミンと ZST の相関性からみると、ヘキサミンは線維化への移行にならぬ関係があるものらしい。

また、 γ 糖たんぱく質が肝硬変症で増加することから、 γ 糖たんぱく質の増加は線維化の相当すんだ状態を表わすものと考えられる。

α (とくに α_2) 糖たんぱく質が急性および慢性肝炎で活動性変化の強い症例の血中に増加するのは、 γ 糖たんぱく質より早い時期において増加することをあらわし、線維化がまだ強くない状態を反映しているものと思われる。

慢性ビールス肝炎のさいの肝循環動態については、従来までに多くの報告がある。この場合肝細胞の変性、壊死ならびに線維増生に伴う肝内短絡形成によつて有効肝血流量は著明に減少するが、この場合全肝血流量も減少することが知られている。その理由としては、肝細胞が水腫変性をきたして類洞を圧迫するためであろうとか、肝炎に合併する血圧下降によるものであらうともいわれている³¹⁾。

著者の成績でも、有効肝血流量 (EHPF) はビールス肝炎においてはいずれも低下している。とくに急性ビールス肝炎において低下する。また慢性肝炎では一般に軽度の低下がみられるが、すでに肝硬変症に移行している

ものではその低下が著明である。

急性ビールス肝炎の極期では EHPF、 K_{21} とともに低下しているが、回復に向かうと次第に上昇してくる。

急性ビールス肝炎が慢性化した症例では、たとえ血清トランスアミナーゼが正常に復しても、EHPF、 K_{21} がいつまでも正常化しなくてそのまま低値をとるものも多く、ビールス肝炎の慢性化ないし予後判定する上の重要な指標となりうると考えられる。また BSP (45 分値) と ICG (20 分値) はわれわれがしらべたところではかなりの相関が認められた。

肝機能検査はトランスアミナーゼ値をはじめ肝炎の急性期、増悪期の判定には有用であるが、慢性化を含めて予後の判定には不十分である。血清膠質反応の異常や血清たんぱくグロブリンとくに γ グロブリンの増加は、ビールス肝炎の慢性化の指標としてこれまた重要であるが、ICG の分画クリアランス法もまた有用であり、とくに組織学的に線維束の狭細な形の乙'型硬変ないし甲'および乙型肝炎の診断に役立つものと思う。

活動性病変の少ない線維束の狭細な形のものを、したがって慢性肝炎 (A 型) より甲' (場合により乙型) 肝硬変への過程の診断に、ICG の分画クリアランスが有用な検査法であることをここに提唱したい。

V. 総 括

東大吉利内科の入院および外来例のビールス肝炎例 289 について、腹腔鏡、肝生検まで行ない、診断を確定しえた。急性ビールス肝炎 65 例、慢性肝炎 90 例について観察し、既報のわれわれの分類に従つてこれを検討するとともに各種肝機能検査法、血清糖たんぱく質、肝血流量等との関係について検討した。

1) 慢性肝炎においては、男は女の約 3 倍、年齢については 30 才以上が全症例の 82% を占めている。

2) ビールス肝炎の慢性化は、血清肝炎のほうに流行性肝炎に比べて明らかに遷延ないし慢性化しやすい。流行性肝炎では 6 カ月以上経つても肝機能が正常化しないもの (遷延性肝炎) 23%、1 年以上経つても正常化しないもの (慢性肝炎) は 15.4% であるのに対し、血清肝炎ではそれぞれ 41.2%、25.7% であつた。

3) 急性ビールス肝炎の発病 2 カ月後の肝機能で GPT > 50, ZST > 15 を示すものは、全例遷延しないし慢性化しており、ビールス肝炎の予後を推定するのに 1 つの指標となりうる。

4) 慢性ビールス肝炎の肝機能は、急性発症の既往のないものに比べて、既往のあるものの異常率は高く、また非活動型にくらべて活動型の異常率は高い。

5) 肝機能検査所見と生検による組織所見との対比を行なうと、GOT, GPT と肝細胞の変性、壊死とのあいだには明らかな相関がある。

ZST と肝線維化の程度との関係については、A 型、すなわち活動性変化のないばあいには、かなりの相関がみられる。

6) ビールス肝炎により肝硬変症へ移行した症例は、明らかに血清肝炎より移行したと思われる 6 例の症例の全例が 30 才以上であり、しかも 1 例を除き、他の 5 例はいずれも 3 年以内に移行したものであつた。

7) 慢性ビールス肝炎患者の血清中のたんぱく結合ヘキソース、ヘキソサミン、シアール酸はともに増加しており、N-acetyl- β -glucosaminidase 活性も上昇を認めた。

8) 肝機能と血清たんぱく結合糖との関係については、シアール酸と GPT、ヘキソサミンと ZST には正の相関がみられる。シアール酸の変動はヘキソサミンよりも変化する時期が早い。

9) 浮紙電気泳動法、澱粉ブロック電気泳動法を行ない、検討したところ、急性ビールス肝炎ならびに慢性ビールス肝炎の活動型にあつては、 α (とくに α_2) 糖たんぱくの増加が、またすでに肝硬変に移行した症例においては、 γ 糖たんぱくの増加が著明である。

10) インドシアニングリーン分画クリアランス法により、慢性ビールス肝炎の肝循環動態について検討した。慢性ビールス肝炎においては、肝血漿流量 (EHPF)、消失係数 (K_{21}) はともに軽度低下することを認めた。

終りに臨みご懇篤なるご指導、ご校閲を賜った恩師吉

利和教授に深甚の謝意を捧げます。また直接、ご指導ご協力を賜った織田敏次助教授、鈴木宏博士、田岡賢雄博士に深く感謝致します。またご助言とご協力いただいた吉利内科肝研究グループの各位、研究の便宜を与えられた教室員の各位に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) Soffer, L. J. & Paulson, M.: Arch. Int. Med., 53: 809, 1934.
- 2) Polack E.: Acta. Med. Scand., 93: 314, 1937.
- 3) Bloomfield, A. L.: Am. J. Med. Sc., 195: 429, 1938.
- 4) Barker, M. H., Capps, R. B., & Allen, F. W.: JAMA, 128: 997, 1945.
- 5) Neeffe, J. R.: Gastroenterology, 7: 1, 1946.
- 6) Mallory, T. B.: JAMA, 134: 655, 1947.
- 7) Klatskin, G. & Rappaport, E. M.: Ann. Int. Med., 26: 13, 1947.
- 8) Kühn, H. A., & Hitzelberger, A.: Dtsch. Med. Wsch., 77: 1562, 1952.
- 9) Capps, R. B., Sborov, V. & Scheiffley, C. S.: JAMA, 136: 819, 1948.
- 10) Siede, W.: Virushepatitis und Folgezustände, Barth Verlag, Leipzig, 1958.
- 11) Kalk, H. & Wildhirt, E.: Internist, 1: 141, 1960.
- 12) 小坂淳夫: 最新医学, 16: 2026, 1961.
- 13) 上野幸久ほか: 肝臓, 4: 243, 1963.
- 14) 織田敏次, 鈴木宏: 内科, 14: 59, 1964.
- 15) 小坂淳夫: 肝臓, 2: 26, 1960.
- 16) Wepler, W.: Die pathologische Anatomie der chronischen Hepatitis; Wildhirt, E.: Fortschritte der Gastroenterologie, Urban & Schwarzenberg. München Berlin 1960.
- 17) 織田敏次ほか: 最新医学, 20: 49, 1965.
- 18) 田岡賢雄ほか: 日消誌, 61: 1008, 1964.
- 19) 吉利和, 田岡賢雄: 呼吸と循環, 12: 753, 1964.
- 20) Neeffe, J. R.: Vival hepatitis; Schiff, L.: Diseases of the liver, J. B. Lippincott, Philadelphia Montreal, 1963.
- 21) Spellberg, M. A.: Diseases of the liver, Grune & Stratton, New York, 1954.
- 22) Popper, H. & Schaffner, F.: Liver-Structure and function, McGraw Hill, New York, 1957.
- 23) 国際肝臓研究会日本支部第 5 回総会公開討論会: 肝臓, 5: 145, 1964.
- 24) Allen, J. G. & Sayman, W. A.: JAMA, 180: 1079, 1962.
- 25) 織田敏次ほか: 総合臨床, 13: 2165, 1964.
- 26) 堺隆弘: 東京医学雑誌, 69: 300, 1961.
- 27) 横野靖: 日内誌, 53: 840, 1964.
- 28) Dunphy, J. E. & Udup, K. N.: New Eng. J. Med., 253: 847, 1955.
- 29) Popper, H. & Schaffner, F.: Ann. N. Y. Acad. Sc.,

- 84: 1075, 1960. 30) 王子喜一ほか: 肝臓, 3: 192, 1962. 31) Neumayr, A.: Wien. Z. inn. Med., 37: 1, 1956. 32) 吉利和: 日内誌, 54: 1009, 1965. 33) 織田敏次, 田岡賢雄: 診断と治療, 52: 71, 1964. 34) 田岡賢雄ほか: 第2回日本肝臓学会総会報告.

写真 1. 好酸小体 (強拡大)

写真 2. 好酸小体 (強拡大)

写真 3. 限界板の破壊 (中拡大)

写真 4. 限界板の破壊 (中拡大)

写真 5. 門脈域の細胞浸潤 (中拡大)

写真 6. 門脈域の細胞浸潤 (中拡大)

写真 7. 肝小葉内周辺部の巣状壊死 (強拡大)

写真 8. 肝小葉内周辺部の巣状壊死 (強拡大)

写真 9. 活動性病変を伴う乙'型肝硬変 (弱拡大)

写真 10. 活動性病変を伴う乙'型肝硬変 (弱拡大)

写真 11. 門脈域の細胞浸潤と線維進展 (弱拡大)

写真 12. 門脈域の細胞浸潤と線維伸展 (弱拡大)

写真 13. 非活動性の乙型肝炎硬変（弱拡大）

写真 14. リンパ球の存在が著明（中拡大）