輸血後肝炎に対するリゾチームの予防効果*

加地 正郎 平山 千里 大里 敬一
池田 恵一 高橋 英樹 石沢 靖之
早田 武 永富 裕文 田代 英雄
竹光 義治 太田 満夫 斧田 太公望**

輸血の普及とともに、輸血後肝炎の多発は深刻な問題となつて、社会的にもとりあげられるにいたり、売血制度は廃止され、献血・予血制度が推進され、輸血後肝炎の対策はかなり前進したといえる¹⁾。

しかし、献血・予血による輸血後にも、本症の発生は依然として多く²⁾、しかもその対策として、的確な方法と考えられるものはまだない現状である。

わたくしどもは、本症に対して、リゾチームの予防内服を行ない、その効果を検討し、有効性を認めたので、その成績を報告する。

実験方法

1. 対象

昭和 42 年 2 月から同年 10 月までの期間、九州大学医学部付属病院の各科および本学胸部疾患研究所に入院した各種疾患患者（15才以上の成人）で、手術のさいに輸血をうけた症例を対象とした。

2. 薬剤および投与法

リゾチームとしてはノイチーム錠（1錠中 30 mg 含有）を用い、投与量は1日量 90mg とし、1日3回毎食後分服、原則として、手術（輸血）予定日の3日前から 21 日間、総計 1,890mg を内服させた。輸血日が確定していないばあい、あるいは輸血日まで3日間の余裕がないばあいでも、予防という立場から、とにかく輸血前からリゾチームの投与を開始した。また、手術直後の内服不可能な期間は休業し、その期間だけ順延して、投与総日数が 21 日間、投与総量 1,890mg となるようにした。注射によるリゾチーム投与は行なわなかった。対照群には、ノイチーム錠と区別しがたいプラセボを、リ

ゾチーム投与群と同様に投与した。

この実験は二重盲検法によって行なつた。すなわち、ノイチームおよびプラセボはそれぞれ1瓶 65 錠（実際の投与錠数は 63 錠）を入れ、これを乱数表によってランダムに配置して一連番号を付し、実験担当の各科に送付した。この操作は研究班のうちの1人（斧田）のみで行ない、どの番号がどちらの薬剤であるかは、最終的な統計処理のときまで、他の共同研究者には伏せておかれた。

投与症例は、入院の順に、薬剤番号に従ってこの薬剤を投与された。なお、原疾患の治療、処置、肝底護療法などは適宜行ない、また輸血後肝炎に罹患したと診断された症例は、この実験とは別に、ただちにその治療を開始した。

3. 経過観察および輸血後肝炎診断規準

輸血後肝炎の診断のため、肝機能検査を行なうこととしたが、手術（輸血）前にはこの肝機能検査はルーチンに行なわれており、これに加えて、入院期間中は最終輸血後2週間ごとに、また退院後は1ヵ月ごとに採血して検査し、最終輸血後6ヵ月まで調査した。

このような経過観察には、一定様式のパンチカードを用い、原疾患、手術術式、輸血量および回数、併用薬剤、肝機能検査成績などについて調査、記入して集計した。

輸血後肝炎の診断基準には、肝機能検査のうち、GO-T, GPT および黄疸指数をとりあげ、輸血前にはこれらの値が正常範囲にあるもので、最終輸血後4週から6ヵ月までの期間に、GOT および GPT あるいはそのいずれかが100単位またはそれ以上の値を1回でも示したばあいを輸血後肝炎と診断し、これらの症例のうち、黄疸指数が10単位またはそれ以上の値を示したものを過ビルビン血症とした。

なお、以上の基準にあてはまるばあいでも、原疾患の悪化による異常値とも考えうる症例では、輸血後肝炎の

* 要旨は昭和 43 年 6 月日本肝臓学会第 4 回総会にて発表。

** M. Kaji S. Hirayama, K. Ohsato, K. Ikeda, H. Takahashi, Y. Ishizawa, T. Hayata, H. Nagatomi, H. Tashiro, Y. Takemitsu, M. Ohta: 九州大学血清肝炎研究班; T. Onoda: 立教大学社会学部。

診断は不能としてとりあつかった。

実験成績

1. 症例回収状況

昭和 42 年 2 月 21 日から同年 10 月 31 日までの期間に、9 教室から集められた症例は、総計 469 例に達した。

このうち、手術のさいに予定の輸血を行なわなかった例その他で、最終的に集計に加えられなかったものが 211 例あり、有効回収例数は 258 例となった。

症例回収状況および脱落例の理由とその症例数の詳細は表 1 に示すとおりである。

2. 有効回収例の内容および輸血後肝炎発症例数

有効回収例の 258 例はすべてが輸血後 6 ヶ月まで調査できたわけではなく、退院後連絡がとれず、輸血後種々の期間で調査を打ち切らざるをえなかった症例も多かった。その内訳の詳細は表 2 のとおりで、輸血後 3 ヶ月間以上調査できたものは 138 例、同じく 6 ヶ月以上のもの 33 例であった。

これらの回収例について、リゾチーム投与例と対照例との回収数を検定してみると、5% 有意水準以下で両者のあいだに有意差はなく、あらかじめ行なったランダム配置の効果により、両群の症例がほぼ同じように回収されたと考えられた。

輸血後肝炎の発症状況は同じく表 2 に示したが、肝機能検査で異常値を示したが、本症によるものか否かの診断が不能であった 7 例をのぞく 251 例のうち、46 例が輸血後肝炎、さらにそのうち 14 例が高ビリルビン血症と診断された。

3. リゾチームの輸血後肝炎発生予防効果についての検討

輸血後肝炎の潜伏期は、輸血後 1~6 ヶ月とされている。ここに調査した症例の中には輸血後 6 ヶ月に満たない期間で調査を中断した症例が含まれている。この 251 例について、リゾチーム投与群 (124 例) と対照群 (127 例) にわけて、調査期間別の輸血後肝炎発症状況をまとめると、表 3 のようである。

このように、ベースとなる調査期間が異なるので、そのままで両群に観察された輸血後肝炎症例の合計、リゾチーム投与群 18 例、対照群 28 例につきそれぞれの発生率を計算して、その両者を直接に比較するのは当をえていない。

まず、潜伏期の観点から、両投与群症例のうち、調査

期間 4 週以下のもの計 39 例を除外し、最終分析例 (調査済例) をリゾチーム投与群 101 例、対照群 111 例の計 212 例とした。

ここで詳細に調査期間別に分析例を整理すると、期間を追って脱落例が増加しており、もし、たとえば、両群とも調査期間が 1~2 ヶ月の症例が、脱落することなく 6 ヶ月間にわたって調査されておれば、1~2 ヶ月では輸血後肝炎に罹患していなくても、その後になって罹患してくる可能性があるので、調査症例の全例が、脱落なく 6 ヶ月間調査されておれば、輸血後肝炎の発症例数は、ここにあらわれた症例数より増加するといえよう! しかし、そのような調査が行なわれていない以上、勝手に推測することは許されない。

ただ、明らかに確かなことは、両群とも調査期間 1~2 ヶ月までに、それぞれ 101 例、111 例が調査済みで、輸血後肝炎発生が 10 例、14 例ということである。同様に調査期間 2~3 ヶ月までについては、両群において調査期間 1~2 ヶ月での 22 例、25 例が脱落し、調査済例は 79 例、86 例となったが、調査期間 1~2 ヶ月分の輸血後肝炎発症例の 4 例、7 例については以後不明でとおさざるをえないが、あらたにそれぞれ 5 例、7 例の発生が認められ、11 例および 14 例となった。

このようにして、調査期間によって、両群における対象となるべき症例標本群 (n_{A1} , n_{B1}) と当該発症例数 (x_{A1} , x_{B1}) を示せば、表 4 のようになる。

さらに、これら両投与群各 5 の症例標本群と当該発症例数については、いうまでもなく、両投与群同志は別々の症例で、互いに独立しているが、調査期間別にはそれぞれ重複症例を含んでおり、互いに独立とはいえない。しかし、背景となる症例集団は無限母集団と考えられ、そこから調査期間別に症例標本が無作為抽出されたものとしてさしつかえない。無限母集団においては、標本を抽出することが母集団構成に影響を与えないから、復元、非復元の区別をする必要がないので、同一症例標本を重複して抽出しているが、各調査期間別標本群も互いに独立なものとみなすことができる。

しかし、こうした手続きによってもまだ、両群における「調査期間別標本群 (n_{A1} , n_{B1}) に対する当該発症例数 (x_{A1} , x_{B1}) の割合」は、いわゆる「発生率」と規定するわけにはいかない。それは、輸血後肝炎の予防試験では、感染の機会という立場から考えると、たとえばインフルエンザ流行にさいしての予防試験のように対象は一応すべての例が病原ウイルスに曝露されたと考えて処

表 1. 症例回収状況

担 当 科 名		第一外科	第二外科	胸 研	泌尿器科	産婦人科	耳鼻科	脳外科	整形外科	口腔外科	計
予 定 数		160	200	40	40	40	20	40	20	20	580
回 収 数		133	173	40	40	34	20	21	5	3	469
脱 落 例 数		50	103	5	13	18	6	16			211
脱 落 の 内 訳	輸血施行せず	24	32	5	8	1		2			72
	投薬中止 (術後薬剤服用不可能)	11	27			3	2	5			48
	死亡 (当該疾患のため)	4	11				2	2			22
	術後薬剤を服用せず	4	14								18
	薬剤服用状況不明		5		3	3		1			16
	投与薬剤番号記入なし					9					9
	術後薬剤紛失		8								8
	術後肝機能検査結果不明					1		5			6
	薬剤を輸血後のみに投与		3								3
	転院, 転棟のため詳細不明		1				1	1			3
	薬剤を輸血前のみに投与		1				1				2
	日誌不明のため詳細不明				1	1					2
	輸血日不明 (ただし肝機能検査正常)		1		1						2
有 効 回 収 例 数		83	70	35	27	16	14	5	5	3	258

表 2. 有効回収例数の内訳

輸血後調査期間	有効回収数	診断できず	分析例	その内訳		正常	PH* (HBを含む)	HB**
				リゾチーム 投 与	プラセボ 投 与			
～4 週まで	41	2	39	23	16	39		
1 ～ 2 ヲ月	48	1	47	22	25	36	11	4
2 ～ 3 ヲ月	31		31	13	18	21	10	4
3 ～ 4 ヲ月	33	3	30	15	15	19	11	3
4 ～ 5 ヲ月	18		18	7	11	13	5	1
5 ～ 6 ヲ月	54	1	53	27	26	45	8	2
6 ～ 7 ヲ月	24		24	12	12	24		
7 ～ 8 ヲ月	5		5	3	2	4	1	
8 ～ 9 ヲ月	4		4	2	2	4		
合 計	258	7	251	124	127	205	46	14
(～4 週まで)をのぞく 調 査 済 計	217	5	212	101	111	166	46	14

*pH: 輸血後肝炎 **HB: 高ビリルビン血症

表 3. 調査期間別輸血後肝炎発生状況 (1)

調査期間	有効 回収 例数	正常	PH* (HBを含む)	HB**	1 M		2 M		3 M		4 M		5 M		6 M	
					~4 W	4 W	6 W	8 W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	22W	24W
リゾチーム投与群																
合 計	124															
4 週以下	23															
1~2 ヶ月	22	18	4	2		2	2(2)									
2~3 ヶ月	13	10	3	1					3(1)							
3~4 ヶ月	15	9	6	3		1(1)	2	1		1(1)	1(1)					
4~5 ヶ月	7	6	1			1										
5~6 ヶ月	27	23	4					1	1					2		
6~7 ヶ月	12	12														
7~8 ヶ月	3	3														
8~9 ヶ月	2	2														
調査済計	101	83	18	6		4(1)	4(2)	2	4(1)	1(1)	1(1)			2		
プラセボ投与群																
合 計	127															
4 週以下	16															
1~2 ヶ月	25	18	7	2		1	3	3(2)								
2~3 ヶ月	18	11	7	3		2(1)	1	2(1)	1(1)	1						
3~4 ヶ月	15	10	5				1					3	1			
4~5 ヶ月	11	7	4	1						2(1)				1	1	
5~6 ヶ月	26	22	4	2				1(1)	2(1)							1
6~7 ヶ月	12	12														
7~8 ヶ月	2	1	1						1							
8~9 ヶ月	2	2														
調査済計	111	83	28	8		3(1)	5	6(4)	4(2)	3(1)	3	1		1	1	1

*PH: 輸血後肝炎 **高ビリルビン血症

置できるばあいとなり、輸血された血液がすべて病原ウイルスで汚染されていたわけではなく、むしろ、感染の機会があった症例は、輸血症例の一部にすぎないといえる。したがって、感染の機会がなかった輸血症例では輸血後肝炎の発生をみないのが当然である。この点から、対象症例において結果的に「正常」と判定されたも

のには、「当然正常」と「病原ウイルスにさらされたけれども正常」という2種が混合していることになる。この2種はあらかじめ分離することも、結果的に分離することも不可能である。

普通一般に行なわれている治療薬効試験のように、対象例があらかじめ定義づけられ、一定の疾患を有してい

表 4. 調査期間別輸血後肝炎発生状況(2)

調査期間	調査済数	PH* (HB** を含む)	1 M		2 M		3 M		4 M		5 M		6 M	
			～4 W	4 W	6 W	8 W	10W	12W	14W	16W	18W	20W	22W	24W
リゾチーム投与群														
1～2ヵ月	22	4	4											
2～3ヵ月	13	3					3							
3～4ヵ月	15	6	4				1		1					
4～5ヵ月	7	1	1											
5～6ヵ月	27	4	1				1				2			
6～7ヵ月	12													
7～8ヵ月	3													
8～9ヵ月	2													
調査済数	101	18	(x _{AI})	10			11		9		5		4	
標 本 群			(n _{AI})	101			79		66		51		44	
プラセボ投与群														
1～2ヵ月	25	7	7											
2～3ヵ月	18	7	5				2							
3～4ヵ月	15	5	1						4					
4～5ヵ月	11	4					2				2			
5～6ヵ月	26	4	1				2						1	
6～7ヵ月	12													
7～8ヵ月	2	1					1							
8～9ヵ月	2													
調査済数	111	28	(x _{PI})	14			14		11		8		5	
標 本 群			(n _{PI})	111			86		68		53		42	

*PH: 輸血後肝炎 **BH: 高ビリルビン血症

るならば、また前記のインフルエンザ流行で対象全員がほぼ感染の機会に曝露されていると前提できるようならば、それを分母とし「発生例」を分子とする「発生率」は妥当性と信頼性をもった数値となりうる。

しかし、本実験では、分母がここにのべたように2種混合で不安定であるため、一義的に対象各全体に対する「発生率」を云々することは当をえていないことになる。このように、一般的にいつて治療薬効試験と予防効果試

験とでは、その前提について異なる点を十分に考慮すべきである。

このことを推計学的にいいかえれば、「発生例」は『特性のあるもの』と考えたにせよ、「正常例」を一括して『特性のないもの』として、背景母集団分布を規定し、そこからの標本分布、つまり、二項分布にもとづき、一義的に「発生率」を比較検定できないことを示す。また、概念上では「発生例」「当然正常例」「病原ウイルスにさ

表 5. 調査期間別「発生率」 $\frac{x \cdot i}{n \cdot i \cdot p}$ の内訳および順位

調 査 期 間	リゾチーム投与群				プラセボ投与群			
	$n_{A1} \cdot p$	x_{A1}	$\frac{x_{A1}}{n_{A1} \cdot p}$	順位	$n_{p1} \cdot p$	x_{p1}	$\frac{x_{p1}}{n_{p1} \cdot p}$	順位
～2ヵ月	101 p	10	0.099/p	3	111 p	14	0.126/p	5
～3ヵ月	79 p	11	0.139/p	7	86 p	14	0.163/p	10
～4ヵ月	66 p	9	0.136/p	6	68 p	11	0.162/p	9
～5ヵ月	51 p	5	0.098/p	2	53 p	8	0.151/p	8
～6ヵ月	44 p	4	0.091/p	1	42 p	5	0.119/p	4

注) 順位はそれぞれの測定回数の大きさの和 ($n_A + n_P$) つまり 10 個の測定値について、大きさの順に (小から大へ) に順序づけたもの。

x_{A1} , x_{p1} : リゾチーム, プラセボ投与群における輸血後肝炎発症例数

n_{A1} , n_{p1} : 同対象例数

: 調査期間別 (=1, 2, ……5)

らされたけれども正常の例」の 3 種による多項分布と考えられても、後 2 者の分離が不可能であるから、これも無意味となる。

つまり、本実験のような予防効果の検定では、t 検定、F 検定のような、背景母集団分布を前提とするパラメトリック検定は適用できないし、また、結果における分類基準があいまいなので、分類頻度分布にもとづく χ^2 検定も適用できないことになる。

ところで、病原ウイルスにさらされた機会については、一定の同期間ランダム配置したこと、全調査期間を通じて、両投与群とも同じ確率 (P) だと考えられる。したがって、調査期間別にウイルスにさらされた症例数 ($n_{A1} \cdot P$ または $n_{p1} \cdot P$) に対する発症例 (x_{A1} , x_{p1}) の割合は「発生率」と規定してさしつかえない。また、調査期間別標本群は互いに独立しているのであるから、両投与群においてそれぞれ 5 個の「発生率」が測定されたものと考えられる。これを調査期間別に示せば表 5 のとおりとなる。

ここで「発生率」 $\frac{x \cdot i}{n \cdot i \cdot p}$ について、「ウイルスにさらされた確率 P 」はあくまで不明であるから、計算確定値はえられず、それにもとづく発生率の差の検定はできないことになる。しかし P は不明であっても、この測定値は連続性をもっていることに着目すれば、測定値順位による Mann-Whitney の U 検定を適用することが可能となる。

U 検定では、まずリゾチーム投与群とプラセボ投与群の間に、発生率の差があるかどうかをみるため、リゾチーム投与群の測定値の個数 ($n_A = 5$) とプラセボ投与群

のそれ ($n_P = 5$) との合計箇 ($n_A + n_P = 10$) の測定値に順位をつけ、帰無仮説として「両投与群母集団の発生率は等しい、つまり両者は同一母集団からの測定値標本である」とおいて検定した。1～($n_A + n_P = 10$) 番目までのうち、リゾチーム投与群測定値につけられた順位の合計を T_A 、プラセボ投与群測定値につけられた順位の合計を T_P とすると、両投与群発生率間の差が大きければ、順位合計値平均間の差 $|T_A - T_P|$ も大きくなる。しかし、($n_A + n_P = 10$) 箇の順位合計値は等差数列の和の公式により一定であるから、 T_A がきまれば自動的に T_P がきまるので、 $T_A = n_A \cdot \bar{T}_A$ なり $T_P (= n_P \cdot \bar{T}_P)$ にもとづいて検定できる。ここで、

$$T_A + T_P = \frac{(n_A + n_P)(n_A + n_P + 1)}{2}$$

であり、次の式により統計量 U を考え、

$$U_A = n_A \cdot n_P + \frac{n_A(n_A + 1)}{2} - T_A$$

$$U_P = n_A \cdot n_P + \frac{n_P(n_P + 1)}{2} - T_P$$

$$\therefore U_A + U_P = n_A \cdot n_P$$

帰無仮説「両者は同一の母集団からの測定値標本である」のもとでは、この U_A (または U_P) がどのような標本分布を示すかをみる。

すでに、両測定値箇数がともに 8 以下については、Mann-Whitney により片側危険率 $\alpha = \text{Prob.}\{U \leq U_\alpha\}$ になるような α が U_α に対して計算され、数表となっている^{3,4)}。

ちなみに、この U 検定は順位にもとづくので、背景母集団分布を前提としないノンパラメトリック検定に属し、検定力もかなり高く、計算確定値のえられる通常の

平均値の差・百分率の差の検定 (t 検定) に相当する。

本実験のように、リゾチームとプラセボが別々の独立した症例に投与されるのではなく、たとえば同一症例にあっておいてなされた別々の処置を比較するときは、結果同志に「対応がある」ので Wilcoxon のサイン・ランク検定を行なう。

この実験のばあい、 $n_A=5$, $n_P=5$ であり、発生率の大きさの順にならべて、リゾチーム投与群における順位合計 T_A 、プラセボ投与群における順位合計 T_P および U_A , U_P 値などを計算すれば次のとおりとなる。

$$T_A = 1+2+3+6+7=19$$

$$T_P = 4+5+8+9+10=36$$

$$(\text{検算}) T_A + T_P = \frac{(5+5)(5+5+1)}{2} = 55$$

$$U_A = 5 \times 5 + \frac{5(5+1)}{2} - 19 = 21$$

$$U_P = 5 \times 5 + \frac{5(5+1)}{2} - 36 = 4$$

$$(\text{検算}) U_A + U_P = 21 + 4 = 25$$

U の分布は左右対称で、Mann-Whitney の「 U の表」には求めた U が表の値またはそれ以下の出現確率 (片側) が示されており、このばあい $U < \frac{n_A \cdot n_P}{2}$ である。

$$U_P = 4 < \frac{5 \times 5}{2} = 12.5$$

なので、数表において

$$n_2 = 5 \quad (=n_A)$$

$$n_1 = 5 \quad (=n_P)$$

$$U = 4 \quad (=U_P)$$

をみれば、Prob. $\{U \leq 4\} = 0.048$ がえられる。これは、帰無仮説「両投与群の発生率は等しい、同一母集団からの測定値標本である」したばあい、実際の両群順位の並び方の出現確率は、たかだか片側 4.8% しかないことを示す。

U の表は片側検定のときのものであるが、今回の実際では、リゾチーム投与群の輸血後肝炎発生率は、プラセボ投与群のそれにくらべて少ないといえるかどうか、という大小の問題を論じているのだから、片側検定時の出現確率値そのまゝが採用される。

したがって、 U 検定の結論として、5% 有意水準 (片側危険率) 以下で、リゾチーム投与群はプラセボ投与群に比べて、輸血後肝炎の発生率が低いといえる。つまり、輸血後肝炎の予防において、リゾチームの効果が認められたと結論できる。

考 案

輸血後肝炎は、黄疸を呈せず、肝機能検査によって初めて診断しうる例までを含めると、その発生数は非常に多く、誠に憂慮すべき問題である。

その対策としてまずとりあげられた売血制度の廃止は、当初期待されたほどの効果をあげえず、また供血者についてあらかじめ肝機能検査を行ない、異常値を示すものを除外するスクリーニング、赤血球浮游液注入法、 β -グロピオラクトン添加、あるいは輸血をうける例に γ -グロブリン、ABOB、イノシン酸ソーダなどを予防的に投与するなど、本症に対して種々の予防対策がこころみられており¹⁵⁾、わたくしどもの研究班でも、これらの方法について、2~3 の検討を行なってきた。

しかし、現在までにははっきりと効果の認められた方法がなく、輸血をうける症例は、常に本症発生の危険にさらされているわけである。

一方、本症の病因については、ウイルスがあげられ、伝染性肝炎の A ウイルスに対して、本症は B ウイルスによっておくとされている。この両ウイルスは、いずれも人接種試験によって確認されているが、まだその分離には成功せず、これらウイルスについての詳細、たとえば A, B ウイルスの異同などについての知識はきわめて乏しい¹⁶⁾。また、本症では潜伏期が他のウイルス感染症に比べて非常に長いので、発病機序に関連して、最近関心をあつめはじめた slow virus infection のカテゴリーにはいるものではないかという考え方もとりあげられたりしているが¹⁷⁾、いずれにしても本症については不明の点が多く、その対策を研究する上の隘路となっている。

ところで、リゾチームは現在ムコ多糖類代謝促進酵素剤として、臨床的に広く用いられているが、抗ウイルス作用^{8,9)}、抗炎症作用が証明されており、たとえば種々の呼吸器ウイルスによっておこっていると考えられる普通感冒に対しても、治療効果が認められている¹⁰⁾。

ウイルス性肝炎に対しても、リゾチームは治療的に用いられて効果が報告されており、とくに Rognonis ら¹¹⁾の大量のリゾチーム (1 日量として内服 1.0g および注射 250 mg) を用いて好結果がえられた成績は注目される。

血清肝炎の予防に関しては、ト部ら¹²⁾の報告がある。それによると、輸血前日から輸血終了 2 週間後まで、1 日量リゾチーム 150 mg (手術直後の内服不可能な期間は 1 日 200 mg の筋注) を連続投与した 32 例では本症

発生は1例(3%)であって、リゾチーム投与を行わなかった対照の317例で51例(16.9%)に発生したのに対して、明らかに「発生率」の減少を認めたとしている。

このような背景において、わたくしどもはリゾチームの輸血後肝炎予防に関する本格的な実験を行ない、その効果を確認しようとした。

この実験では、リゾチームおよびプラセボをランダムに配置し、厳密な二重盲検法を実施し、リゾチームの投与量および投与期間については、現在各種疾患の治療に用いられている用法から、1日量を90mgとし、予防という立場から、輸血時(病原ウイルス感染の可能性のある時期)よりも以前に投与を開始し、その後は、一般に退院後は確実に服用させることが困難な点も考慮して、輸血後およそ3週間服用とした。

輸血後肝炎の調査は輸血後6ヵ月間まで行ない、この間、肝機能検査(主として血清トランスアミナーゼ値および血清黄疸指数測定)によって、一定の規準をもうけて本症を診断した。いうまでもなく、このようにしてその発生が認められた肝炎あるいは肝障害の症例には、血清肝炎以外のものが含まれる可能性を除外できず、そのためここでは、これらの症例を、血清肝炎ではなく、輸血後肝炎としてとりあつかうこととした。これは、すでにのべたように、血清肝炎の病原学的診断がまだ不可能な現状ではやむをえないことである。

このようにして、総計469例が対象となったが、有効に回収されたものは258例で、当初から予想したように、脱落例がかなりの数にのぼった。この258例の内訳は、リゾチーム投与124例、プラセボ投与127例で、この両群の間で回収状況に有意の差はみとめられなかった。

この258例のうち、輸血後肝炎に関して、診断不能の7例をのぞいた251例から、46例に輸血後肝炎の発生が認められた。すなわち、リゾチーム投与群124例中18例、プラセボ投与群127例中28例であった。

この両群における輸血後肝炎の発生状況を比較するにあたっては、当初予定した6ヵ月間追求できず種々の期間で調査を打ちらざるをえなかった症例が多く、ベースとなる調査期間は同一でないため、簡単に「発生率」を比較できなかった。

また、輸血をうけた症例がすべて、病原ウイルス感染の機会に曝露されたものではない点は、一応対象例がすべて感染にさらされたとしてとりあつかえる他の感染症の予防実験とことなり特別の考慮を必要とする。

そこで、すでに検討の項でのべたような手順をふんで、背景母集団分布を前提としない、Mann-WhitneyのU検定を適用した。

これによって、5%有意水準以下で、リゾチーム投与群では、プラセボ投与群にくらべて、輸血後肝炎の発生率が低かったといえる結論がえられた。

なお、輸血量、原疾患、手術術式などの相違による影響については、それぞれの症例数があまりに少数となるため、統計的な検討は行なわなかった。

なお、市田ら¹³⁾によって、わたくしどもと同じ方法で行なわれた170例(リゾチーム投与84例、プラセボ投与86例)の成績でも、わたくしどもと同様の結果がえられており、輸血後肝炎予防におけるリゾチームの効果が認められている。

病原ウイルスがとらえられていない現在、実験的に病原に対するリゾチームの作用を検討することは不可能であり、また輸血後肝炎(あるいは血清肝炎)の発病機序も未知であるため、ここに認められたリゾチームの予防効果に関する作用機序については、不明というほかはなく、今後の輸血後肝炎研究の展開とともにその解明も行なわれるべきものと考えられる。

輸血後肝炎は依然として発生の多い、もっとも切実な問題となっているウイルス感染症の1つである。早急に、よりよい、より確実な対策を立てる必要に迫られているわたくしどもとしては、このリゾチームの予防内服は今後大いにころみらるべき方法と考える。

また、Rognonisらの治療実験報告¹⁴⁾から推論すれば、リゾチームのより大量を、より長期にわたって投与すれば、予防効果もまたより強力なものになると期待され、この方向での今後の研究が必要である。

結 論

輸血後肝炎の予防におけるリゾチームの効果を検討するため、昭和42年2月から同年10月までに、輸血症例469例について、二重盲検法により、リゾチーム1日量90mg、原則として輸血3日前から21日間の投与あるいはプラセボを同様に投与し、輸血後6ヵ月間、肝機能検査によって経過を追求した。

有効回収例数は258例で、うち輸血後肝炎か否かの診断不能の7例をのぞく251例中、輸血後肝炎の発生は、リゾチーム投与群で124例中18例、プラセボ投与群で127例中28例であった。

この両群について、Mann-WhitneyのU検定を行な

い、5%有意水準以下で、リゾチーム投与群では、プラセボ投与群にくらべて輸血後肝炎の発生率が低いという結論がえられ、輸血後肝炎の予防におけるリゾチームの効果が認められた。

この研究の実施にあたって、ご指導いただいた、本研究班長樋口謙太郎教授、井口潔教授、西村正也教授、古川哲二教授、永井諄爾助教授に感謝するとともに、終始ご援助いただいたエーザイ株式会社学術部長小西藤治博士、矢倉弘泰氏、安川桐子氏に謝意を捧げる。

文 献 1) 井口潔, 池尻泰二: 血清肝炎の実態と対策, VII 予防対策, 金原出版, 93, 1966. 2) 島田信勝: (血清肝炎の調査報告) 第 15 回および第 16 回日本輸血学会総会, 1967 および 1968. 3) Mann, H. B. & Whitney, D. R.: On the test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann. Math. Statist.* 1947. 4) 増山元三郎: 少数例のまとめ方(1), 竹内書店, 109, 1964. 5) 太田満夫, 広田暢雄, 児玉武子: 術後肝炎(血清肝炎)の予防: Inosine の予防効果について, 臨と研, 44: 1675 1967.

6) 市田文弘: 人肝炎ウイルス, 最新医学 23: 1156, 1968. 7) 甲野礼作: Slow virus 感染症, 小児医学 1: 134, 1967. 8) 2nd International symposium on Fleming's Lysozyme; 2nd section Lysozyme and viral Infections, Milan (Italy) 1961. 3rd International Symposium on Fleming's Lysozyme; 2nd session Lysozyme and viral Infections, Milan (Italy) 1964. 9) 加地正郎, 柏木征三郎: マウスインフルエンザに対するリゾチームの効果, 日本化学療法学会第 10 回西日本支部総会, 1967. 10) 加地正郎, 斧田太公望ほか: 普通感冒に対するリゾチームの効果について, 日伝染病会誌 40: 295, 1966. 11) Mössner, G. & Thomssen, R.: Der Vierte Internationale Kongress für Infections Krankheiten, F. K. Schattauer-verlag Stuttgart. W. G. 653, 1967. 12) ト部美代志, 瀬川安雄: 輸血後血清肝炎に対する Neuzym の予防効果, 第 15 回日本輸血学会総会, 1967. 13) 市田文弘ほか: 日本肝臓学会第 4 回総会における加地らの「ウイルス性肝炎に関する研究第 2 報輸血後肝炎の発生とその対策」に対する追加, 1967.

*

*

*

*

*

*

*

*

*