血清トランスアミナーゼ活性値の変動にかんする研究

第 1 報

肝炎及び肝硬変症の長期経過観察において

岡山大学医学部第一内科教室（主任 小坂淳夫教授）

網 岡 忠 武 田 和 久
氏 平 一 郎 滝 谷 泰 博

ALTERATIONS IN SERUM TRANSAMINASE ACTIVITIES IN VIRAL HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS I. A LONG TERM FOLLOW-UP STUDY

Tadashi AMIOKA, Kazuhisa TAKETA, Ichirō UJIHIRA
and Yasuhiro TAKITANI

The First Department of Internal Medicine, Okayama University,
School of Medicine

(Director: Prof. Kiyowo Kosaka)

概要 ビール性肝炎、肝硬変患者の多数例につき、血清トランスアミナーゼ活性値（GOT, GPT）を長期に亘って観察し、得られた変動型を臨床経過、肝組織像と比較検討した。その結果変動型を分け、変動を示さないもの、一峰性の上昇を示すもの、及び変動を繰返すものの3型に分類し、それぞれの型を活性値が正常に復するか否かによつて更に二分し得ることを確認した。急性肝炎例ではほとんどが一峰性の上昇を示すに止まつたが、輸血後肝炎例においては再上昇を来とし、変動を繰返す例が比較的多く見られた。慢性肝炎例では、肝組織所見において肝実質細胞の変化を主とするもの及びグラーゼ痕のみを認める例は変動を示すものは極く僅かであつた。グラーゼの炎症を主とする慢性肝炎例には変動を示す例が多く、中でも新旧のグラーゼを合併した例はその変動を繰返す傾向が見られた。前硬変においては更に変動を繰返す例が多くなつたが、肝硬変ではむしろ変動を示す例が減少した。肝硬変で変動を示す例は活動性の肝組織所見を呈した。なお、治療剤としての副腎皮質ホルモン製剤のこれら変動型に対する影響を検討した結果、慢性肝炎、肝硬変の半数例においてステロイドホルモン使用後活性値の上昇が見られ、これらの上昇は、慢性肝炎では高度のグラーゼを示す例に、肝硬変では活動性炎症像が強い例に見られた。

緒 言

血清トランスアミナーゼ活性値、特に glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) 及び glutamic pyruvic transaminase (GPT) の測定は、Wróblewski 等¹⁾が1955年肝炎患者の血清GOT活性値が上昇することを報告して以来、

各種肝疾患の臨床的研究に広く応用され、その診断的意義が確立されるに至っている。

著者等はビール性肝炎及び肝硬変患者の血清GOT及びGPT活性値の変動を長期に亘って観察した結果、興味ある変動所見をえたが、その際の臨床的経過とこれら酵素活性値の変動経過の

- Ia: GOT, GPT 共に 20γ 以内の変動幅を有し、それぞれの平均値が正常域内にあるもの。
 Ib: Iaと同様の型でいずれか一方の平均値が正常値をこえるもの。
 IIa: GOT 及び GPT 或はそのいずれか一方が 20γ 以上の一峰性の上昇を示し、その上昇極期から3ヵ月以内に両者共正常に復するもの。
 IIb: IIaと同様の型で、いずれか一方が正常に復さないもの。
 IIIa: GOT 及び GPT 或はそのいずれか一方が 20γ 以上の変動幅を有する上昇を2回以上繰返し両者の最低値が正常に復するもの。
 IIIb: IIIaと同様の型でいずれか一方の最低値が正常に復さないもの。

第1図. 血清トランスアミナーゼ活性値の変動型。

間の関係を解明し、更にその変動経過に及ぼす治療薬剤としての副腎皮質ホルモン製剤の影響をも併せ検討し、些か注目すべき結果を得たので報告する。

臨床的研究方法

当内科入院のビールス性肝炎及び肝硬変患者のうち、血清 GOT 及び GPT 活性値を10乃至15日の間隔で6ヵ月以上に亘つて測定した症例 172例を検討の対象とした。これらの症例のうち 148例については1回以上の肝生検による組織学的検査を行ない、教室の組織学的分類法によつて分類し

た。血清 GOT 及び GPT 活性値は新谷氏法²⁾³⁾の変法に従つて測定した。この際の血清 GOT 及び GPT の正常値はそれぞれ 20γ 及び 10γ 以下であつた。これら酵素の変動経過を研究上の便宜から第1図に示す如く6型に分類した。

副腎皮質ホルモン製剤の投与は以下に行なつた。すなわち急性中等症の症例に対しては、プレドニゾロンは初回量 30mg、総量 200mg、デキサメサゾン初回量 1.5mg、総量 12mg、パラメサゾンアセテートは初回量 3.0mg、総量 24mg を10日間漸減法に従つて使用した。慢性例に対してはプレドニゾロンは初回量 20mg、総量 500mg、デキサメサゾン初回量 1.5mg、総量 35mg、パラメサゾンアセテートは初回量 3mg、総量 70mg を1ヵ月間漸減法に従つて使用した。プレドニゾロンはプレドニン、デキサメサゾンはメタゾン、パラメサゾンアセテートはパラメゾンをそれぞれ使用した。

臨床成績

血清トランスアミナーゼ活性値の変動経過型と、肝炎の臨床経過との関係は第1表の通りである。すなわち急性肝炎においては、42例中35例(83.3%)がⅡ型を示した。そのうち輸血に関係のない20例中14例(70.0%)がⅡa型を示したのに反し、輸血後肝炎ではその22例中10例(45.5%)

第1表. 臨床診断による肝炎各種相と血清トランスアミナーゼ活性値変動経過との関係(症例 172例)

臨床経過	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	計
急性肝炎	1 (1/1) 5.8%	0	14 (9/1) 70.0%	3 (0/1) 15.0%	0	2 (0/1) 10.0%	20 (10)
慢性肝炎	0	0	10 (1/1) 45.5%	8 (0/1) 36.4%	2 (0/1) 9.1%	2 (0/1) 9.1%	22 (4)
再発性慢性肝炎	2 (0/1) 11.1%	0	8 (1/1) 44.4%	3 (1/1) 16.7%	2 (0/1) 11.1%	3 (0/1) 16.7%	18 (2)
肝硬変	0	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)
慢性肝炎	18 (1/1) 36.0%	6 (0/1) 12.0%	6 (1/1) 12.0%	2 (1/1) 4.0%	6 (0/1) 12.0%	12 (0/1) 24.0%	50 (7)
急性肝炎	7 (1/1) 38.9%	1 (0/1) 5.6%	1 (1/1) 5.6%	1 (1/1) 5.6%	2 (0/1) 11.1%	6 (0/1) 33.3%	18 (4)
慢性肝炎	1 (0/1) 20.0%	0	1 (0/1) 20.0%	0	0	3 (0/1) 60.0%	5 (0)
肝硬変	0	0	0	1 (1/1) 33.3%	0	2 (0/1) 66.7%	3 (1)
慢性肝炎	6 (1/1) 21.4%	9 (0/1) 32.2%	0	5 (1/1) 17.8%	0	8 (0/1) 28.6%	28 (8)
急性肝炎	2 (1/1) 50.0%	1 (0/1) 25.0%	0	0	1 (0/1) 25.0%	0	4 (1)
肝硬変	0	1 (0/1) 25.0%	0	0	0	3 (0/1) 75.0%	4 (0)

() 内分母はステロイド使用例、分子は使用後変動型が変化した例 (Ⅰ型がⅡ或はⅢ型に変化した場合及びⅡ型が更に一峰性の上昇を示した場合)

がⅡa型を示し、逆にⅡb型及びⅢ型を示すものが多かった。再発性慢性肝炎ではⅡ型を示すものが18例中11例(61.1%)で最も多く、Ⅲ型5例(27.8%)がこれに続き、Ⅰ型を示すものも2例(11.1%)が見られる。慢性肝炎例では68例中32例(47.0%)がⅠ型を示し、その中でもⅠa型が多く見られた。Ⅲ型は26例(38.3%)に、Ⅱ型は10例(14.7%)に見られ比較的広い分布を示した。前硬変ではⅢ型、特にⅢb型が多く見られたが、肝硬変では逆にⅠ型を示すものが32例中18例(56.3%)で最も多く、次いでⅢ型9例(28.1%)、Ⅱ型5例(15.6%)の順であつた。それぞれの型のうち、肝硬変ではⅠaよりⅠbがやや多く、Ⅱa、ⅢaよりはⅡb、Ⅲbを示す例が圧倒的に多かった。胆汁性肝硬変では例数は少ないが、その内でもⅢb型を示す例が多かった。肝組織像とこれら変動型の関係は第2表に示す通りである。すなわち、急性肝炎例ではやはり大部分がⅡ型に属した。慢性肝炎例のうち、活動性の炎症像を認めない実質細胞型では85.0%、グロリア型では85.7%がⅠ型を示した。活動性病変の著明なグロリア型では50.9%がⅢ型を示し、次いでⅡ型、Ⅰ型の順であつた。前硬変ではⅢ型は62.5%と更に増加するが、肝硬変では逆にⅢ型は31.8%と減じ、Ⅰ型が

増加して45.4%を占めた。

第1表からステロイドホルモン使用前血清トランスアミナーゼ活性値変動型がⅠ型であつたものが、使用後Ⅱ型或はⅢ型に変つた場合及びⅡ型であつたものが使用後更に一峰性の上昇を示した場合をステロイド使用後変動型が変つたものとして、ステロイド使用例数10例以上の場合(各診断別にⅠ型及びⅡ型を示す()内分母の総数が10をこえる場合)について、その割合を検討した。この割合は急性肝炎14例中5例(35.7%)、慢性肝炎20例中11例(55.0%)、肝硬変17例中9例(52.9%)であつた。同様の基準において肝組織像の面から検討すると、急性肝炎例14例中5例(35.7%)、

第2表. 肝組織像の各型と血清トランスアミナーゼ活性値変動経過との関係(症例 148例)

肝組織像	Ⅰa	Ⅰb	Ⅱa	Ⅱb	Ⅲa	Ⅲb	計
急性肝炎	1 (1/1) 31.1%	0	19 (1/6) 59.4%	7 (3/1) 21.8%	2 (0/1) 6.3%	3 (0/2) 9.4%	32 (5/14) 100%
慢性肝炎	16 (0/3) 80.0%	1 (1/1) 5.0%	3 (0/1) 15.0%	0	0	0	20 (1/14) 100%
実質細胞型	16 (0/3) 85.0%	1 (1/1) 5.0%	3 (0/1) 15.0%	0	0	0	20 (1/14) 100%
グロリア型	5 (0/3) 21.4%	1 (0/0) 14.3%	0	0	0	1 (0/0) 14.3%	7 (0/14) 100%
前硬変	1 (0/1) 12.5%	0	1 (0/0) 12.5%	1 (1/1) 12.5%	0	5 (0/3) 62.5%	8 (1/14) 100%
肝硬変	5 (2/4) 22.7%	5 (2/4) 22.7%	0	5 (1/3) 22.7%	0	7 (0/4) 31.8%	22 (5/14) 100%

() 内分母はステロイド使用例、分子は使用後変動型が変化した例(Ⅰ型がⅡ或はⅢ型に変化した場合及びⅡ型が更に一峰性の上昇を示した場合)

第2図. 慢性肝炎の血清トランスアミナーゼ活性値の変動型(症例)

D: テキサメサゾン使用時期

第3図. 肝硬変症の血清トランスアミナーゼ活性値の変動型(症例)

D: デキサメサゾン使用時期

慢性肝炎の実質細胞型5例中1例, グラネー症型3例中0, グラネー症型15例中12例(80.0%), 前硬

変2例中1例, 肝硬変11例中5例(45.5%)であった。すなわち臨床診断の慢性肝炎例でステロイド使用後変動型が変る例は, 肝組織像においてグラネー症型を示すものがほとんどであることを示した。Ⅲ型を示す症例で, ステロイドホルモン使用後Ⅱ或はⅠ型に変った例は見られなかった。従つてⅢ型を示す例は, ステロイド使用後もⅢ型に留まる点で変動型が変わらないとして取扱つたが, 実際にはどの程度の変化が見られるかを次に個々の症例で示した(図2及び3)。慢性肝炎の症例1, 2はステロイドホルモン使用と時期的に無関係に血清トランスアミナーゼ活性値の変動が見られ, ステロイド使用後も変動型が変化しなかつたと考えられた症例である。症例3, 4は使用直後の変動がかなり大きい, その後もその使用と無関係の時期に同様の変動が見られ, ステロイド使用により変動型が変化したか否か不明の症例である。

肝硬変例5, 6はステロイド使用後変動型が変った症例で, 7, 8はステロイド使用後の変化がかなり強く考えられるが, その後のその使用と無関係の時期にも同様の変動が見られるので, ステロイド使用により変動型が変ったか否か不明の症例である。以上の各症例の変動型からⅢ型を示す症例も, ステロイドホルモン使用後その変動型が多少修飾される例のあることが明らかとなつた。

更に血清トランスアミナーゼ活性値の変動型がステロイドホルモン使用により変化する割合の多い慢性肝炎及び肝硬変症につき, ステロイドホルモン使用前の肝組織像につき検討を加えた。その結果ステロイドホルモン使用例で使用後もⅠ型を示す症例, 使用後Ⅱ型を示す症例および使用後もⅢ型を示す症例につき肝組織像の比較を行なうと, 第4図及び5図の如くなる。すなわちグラネー症型を示す慢性肝炎においては, グラネー内の細胞浸潤結合組織線の粗化, 膨化, 増殖等は三者とも高度であるが, 著者らの教室でステロイド療法の適応を考える際の指標となる所見であるから, 当然と思われる。ステロイドホルモン使用後血清トランスアミナーゼ活性値が一峰性の上昇を示すグラネー症型

に属することが明らかとなつた。グ鞘炎を示す例のうちにもⅠ型、Ⅱ型を示す例が見られたが、この詳細については次の項で検討を加える。いずれにしても慢性肝炎のグ鞘炎型、前硬変に変動を繰返すⅢ型が多いことは Lindner の成績とよく一致する⁵⁾。

次に著者らの教室では治療の目的でプレドニゾン、デキサメサゾン、パラメサゾン アセテート等のステロイドホルモンを使用しているが、この際血清トランスアミナーゼ活性値に変動を起こす場合のあることを認めた。この影響については既に小坂ら⁴⁾¹⁶⁾も指摘しているが、その詳細についてはわかつていない。そこでどのような症例にステロイド使用後変動型に変化が見られるかを検討したところ、急性肝炎例よりも慢性肝炎、肝硬変に変動型が変る場合が多く、約その半数例に認められた。慢性肝炎ではグ鞘炎型を示すものに変動型が変る場合が多く、80.0%に認められた。このことから肝の組織学的変化と変動型がステロイド使用後変化することとの間に何らかの関連性が存在することがうかがわれたので、ステロイド使用例のグ鞘炎型を示す慢性肝炎及び肝硬変のステロイド使用前の組織像の面から検討した。この結果、ステロイド使用後変動型が変化する例、すなわちステロイド使用後血清トランスアミナーゼ活性値が一峰性に上昇する症例の肝の組織学的特徴は、肝細胞の壊死、実質内細胞浸潤、星細胞の増殖等の著明な変化を伴ない、グ鞘の変化も他の変動型が変らない例よりも更に著明な、いわゆるグ鞘炎の強いことであつた。ステロイド使用後も変動を繰返すⅢ型を示すものは、ステロイド使用後の変動型の変化は、個々の症例で検討を加えた結果からも明らかでなかつたが、組織学的には新旧のグ鞘炎が合併したものが多く、慢性肝炎再発型が特徴と考えられた。肝硬変例では、肝細胞の変性壊死が強く、星細胞反応が著明な例にステロイド使用後変動型の変化が見られた。ステロイド使用後も変動を繰返す肝硬変の組織学的特徴は、慢性肝炎例におけるような明らかな差異は認められな

かつたが、実質の変性、壊死は他の例よりも強度であつた。以上の結果からステロイド使用後血清トランスアミナーゼ活性値の上昇を来たす要因としては、使用前の肝組織の実質細胞の障害が関与していることは明らかであつたが、急性肝炎例及び慢性肝炎の実質細胞型ではステロイド使用後も血清トランスアミナーゼ活性値の上昇を来たす場合が少ないので、実質の変化からのみでは充分説明されず、この点については更に検討が必要と考えられた。

結 論

ビールス性肝炎、肝硬変 172例につき、血清トランスアミナーゼ活性値(GOT, GPT)を長期に亘つて測定観察し、その変動型を6型に分類し、臨床経過、肝組織像とそれら各型を比較検討した。更に治療薬剤としてのステロイドホルモンのこれら変動型に及ぼす影響についても併せ検討を加え、以下の結果を得た。

1) 急性肝炎例ではその83.3%が一峰性の上昇に留まつたが、輸血後肝炎においては一峰性の上昇を示し、正常に復したものは45.5%で残りのものは更に上昇ないしは変動を繰返し、慢性化への移行がうかがわれた。

2) 慢性肝炎例では変動を繰返すものが多くなり38.3%に認められ、更に前¹⁷⁾変では62.5%と増加したが、肝硬変では逆に28.1%と減少し、変動を示さない例が多く見られた。

3) 慢性肝炎の変動を繰返す型を示す症例31例中、30例の多くがグ鞘炎型に属したが、グ鞘炎型を示す症例の内では50.9%に変動を繰返す例が見られた。この変動を繰返す症例の肝の組織学的所見としては、再発型の慢性肝炎が多く、進行性の病変を示した。肝硬変の変動を繰返す症例においては活動性炎症像の強いことが組織学的な特徴であつた。なお、実質細胞型、グ鞘瘢痕型の慢性肝炎では、それぞれ85.0及び85.7%が変動を示さず、上昇ないし変動を繰返したものは僅かであつた。

4) ステロイドホルモン使用後変動型が変化する

る割合は急性肝炎例35.7%, 慢性肝炎例55.0%, 肝硬変例52.9%であつた。慢性肝炎のグ鞘炎型を示す例では80.0%の割でステロイド使用後変動型が変化した。実質細胞型, グ鞘癒痕型では使用後もほとんど変化が見られなかつた。なおステロイド使用後変動の繰返しが停止した例は1例も見られなかつた。

5) ステロイド使用後変動型が変化する慢性肝炎は, 実質細胞の高度の障害を伴う活動性炎症像が強いグ鞘炎型であり, 同様の肝硬変はやはり肝実質の変性, 壊死が強く, 活動性の炎症像を示す症例であつた。

参考文献

1) Wróblewski, F., and La Due, J.S.: *Ann. Int. Med.* 43 : 345, 1955. —2) 新谷和夫 : 臨床病

理, 5 : 254, 1957. —3) 新谷和夫 : 臨床病理, 6 : 188, 1958. —4) 武田和久 : 日本消化機病学会雑誌, 57 : 112, 1960. —5) Lindner, H.: *Klin. Wschr.* 36 : 877, 1958. —6) Wróblewski, F., Tarvis, G., and La Due, J.S.: *Ann. Int. Med.* 45 : 782, 1956. —7) Wróblewski, F., and La Due, J.S.: *Ann. Int. Med.* 45 : 801, 1956. —8) Wróblewski, F., and La Due, J.S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 91 : 569, 1956. —9) Horn, H.D.: *Dtsch. Med. Wschr.* 82 : 619, 1957. —10) 常岡健二, 原田尚, 青柳利雄 : 内科, 1 : 825, 1958. —11) 常岡健二, 原田尚 : 最新医学, 13 : 191, 1958. —12) Madsen, S., Bang, N.U., and Iversen, K.: *Brit. M.J.* 1 : 543, 1958. —13) Weissmann, Ch.: *Schweiz. Med. Wschr.* 30 : 777, 1959. —14) 坂田泰昭 : 日本消化機病学会雑誌, 57 : 121, 1960. —15) Leipold, H., Wüst, H., und Schön, H.: *Dtsch. Med. Wschr.* 28 : 1341, 1961. —16) 小坂淳夫 : 最新医学, 15 : 1017, 1960.