シンポジウム 血清肝炎

(5) 血清肝炎とくに先行性潜在性肝障害の意義について

東北大学医学部山形内科助教授

海 藤 勇

SYMPOSIUM ON SERUM HEPATITIS.

5) SERUM HEPATITIS WITH SPECIAL REFERENCE TO THE SIGNIFICANCE OF PRE-EXISTING LIVER DAMAGE

Isamu KAITO

Medical Department of Prof. Dr. S. Yamagata, Tohoku University

School of Medicine

I. 緒 言

手術時に輸血を施行した、主として消化器疾患の手術前にみられる潜在性肝障害を機能と形態の両面から検討し、手術直後から経過を追って検査を行なった症例について、手術前の肝障害が血清肝炎の発症ならびに診断に対していかなる意義をもつかを検討し、さらに、血清肝炎の予後と、先行性肝障害がこれにおよぼす影響について検討した。また、ビールス性肝炎に対するアカゲザル赤血球凝集反応の診断的意義と本態についてのべる。

II. 先行性肝機能障害と術後の経過

1) 手術前の肝機能

肝疾患の既往歴を有するものを除外した消化器疾患の諸種肝機能検査による障害の頻度をみると、第1表に示す如く、BSP試験（以下BSPと略す）で23.2%（30分値10%以上）、TTTで15.2%、その他の検査法はそれぞれ数%前後の障害を示す。これらの検査成績のうち1種の障害を軽度、2種以上の障害を高度として、以下のべる先行性肝障害を検討した。

2) 手術直後の肝機能の変動

手術直後BSP、血清GOT、GPT（以下それぞれGOT、GPTと略す）、血清蛋白分画のうち、 α_1 、 β グロブリンは術後3、4日後に一過性に上昇し、7~14日で正常に復す傾向をみる。手術のみ施行の症例で検討したBSP、GPTの変動は輸血施行の症例に比して少ない。

3) 手術後2週間の血清GOT、GPTの変動
輸血施行の手術例（以下手術例と略す）につき、2週以内のGOTの変動は92例 135回の検索では異常を示すもの37例（40.2%）で、1例を除きすべて100単位以下を示し、この上昇例は有意の差で先行性肝障害の強度のものに多い。GPT

第1表. 消化器疾患の術前肝機能

		(太字は障害)									
疾患	検査法	TTT	ZTT	DBAT	ALP	GOT	GPT	BSP	肝機能障害	高度障害	
胃癌		46 7	46 1	43 2	43 3	42 1	42 1	43 8	12	5	
胃十二指腸潰瘍		25 5	25 2	18 2	22	25	25 2	23 4	4	5	
胆石		13 2	13 2	7	11 3	13 3	13 2	11 6	4	5	
胃ポリープ		5 2	5 3	5	3	5 1	5	4	1	2	
虫垂炎		4	4	4	2	3	3	0	0	0	
その他		19 1	19 2	18	16 1	19 2	19 1	18 5	4	2	
合計(例数)		112 17	112 10	95 4	97 7	107 7	107 6	99 23	25	19	
障害率(%)		15.2	8.9	4.2	7.2	6.5	5.6	23.2	22.3	17.0

先行性肝障害： ないもの○，軽度のもの◐，高度のもの●

第1図. 血清GPTの経過（黄疸例…A群）

は97例 137回の検査で，異常を示すものは24例（24.7%）で，2例を除きすべて70単位以下を示し，先行性肝障害を有するものはないものに比して約2倍の頻度を示す。

4) 手術後長期観察

手術後1～2週の間隔で諸種肝機能検査を行なった結果，最も顕著な変動を示すGOT，GPTのうちGPTの値と黄疸発生を基礎としてつぎの3群にわち先行性肝障害との関係を検討した。

i) A群： 黄疸の発生をみたもの13例をA群とし，GPTの変動を示すと第1図の如く，5週以後に著明な上昇を示し，最高値はすべて300単位以上で，2例を除いては500単位をこえ，最高値を示すまでの期間は5週より14週に及び，黄疸の出現はやゝこれよりおくれる。本群における先行性肝障害は軽度，高度それぞれ2例のみで，これと発症との間には特に関係を認めない。

本群の症例につき，黄疸期よりその直後にかけた肝組織像は急性肝炎に特徴的な所見がみられる。

ii) B群： GPTの最高が300単位以上を示し，黄疸を認めない19例をB群としたが，このうちGPT 200単位以上存続する期間が3週以上のものは14例である。その変動は第2図に示す如く，GPTの著明な上昇を開始する時期，最高値を示すまでの期間はA群と同様である。本群におい

第2図. 血清GPTの経過（高度上昇例…B群）

て，先行性肝障害の軽度，高度はそれぞれ6，3例で，他の群に比してやゝ多いが，特に有意の差はない。

本群においてGPTが異常に高値を示す時期に肝生検を行なった10例の肝組織所見はすべて急性肝炎の像を呈する。

iii) C群： A群，B群に属しないもの，すなわちGPT 100～250単位を示す10例，全経過を通じて正常範囲内で変動する33例を含む80例である。本群においても先行性肝障害の有無，程度との間に特に関係はみられない。本群においてGPTの高値を示すもののなかに肝生検により肝炎像を示すものがあるが，GPTの最高100単位以下のものはその所見に乏しい。

5) 検査別にみた先行性肝障害の経過と各群との関係

上記3群においてTTT，ZTTの術後の変動を術前と比較してみると，その障害化，正常化は一定せず，GPTの如く著明な変動をみない。BSPは術後1～2カ月の検査値を術前値と比較するとB群は先行性肝障害の有無と関係なく著明な障害を示し，C群はこの傾向は極めて少ない。

つぎに，検査別にみた先行性肝障害と各群との関係をみると，第2表に示す如く，ZTTの障害がA群に，TTTの障害がB群に，BSPの障害はC群に多い傾向を示しているが，特に有意の差

第2表. 先行性肝障害との関係(検査別)

	TTT	ZTT	DBAT	ALP	GOT	GPT	BSP
A群 数	132	132	110	111	131	130	91
A群 %	15.4	15.4	0	9.1	7.8	0	11.1
B群 数	174	171	150	131	193	191	132
B群 %	23.5	5.9	0	7.7	16.0	5.3	15.4
C群 数	8713	875	652	615	737	836	5311
C群 %	16.3	5.7	3.1	8.2	7.6	7.2	20.8

第3表. 消化器疾患の肝組織所見

	検査例数	脂肪変性 中心 木橋	好酸性壊死	細胞脱落	微小肉芽腫	実質内線維増殖	線維性肥厚	線細胞浸潤
胃癌	22	0	0	1	3	0	0	5
胃十二指腸潰瘍	7	2	0	0	0	1	1	2
胆石症	11	2	2	0	1	0	1	6
その他	15	1	1	0	1	0	0	4
計(例数)	55	4	3	0	2	5	1	17
陽性率(%)		9.1	0	3.6	9.1	1.8	3.6	30.9

はない。

以上の点から肝機能の面からみた先行性肝障害は発症との間に関係なく、診断上GPT, BSPの推移をみる事が重要である。

III. 先行性肝組織像の変化と意義

上記調査の消化器疾患について術前または術中に検査した55例の肝組織像をみると、第3表に示す如く、最も多い所見は細胞浸潤で30.9%、ついで脂肪変性および微小肉芽腫がそれぞれ9.1%、グリの線維性肥厚が3.6%などで、実質内線維増生を認めた十二指腸潰瘍の1例は偽小葉形成を思わせる所見を呈している。これらの所見は原疾患のみによるものでなく種々の因子が考えられる。

GPTが著明に上昇する時期に、黄疸の有無と無関係に、極めて多彩な炎症性変化、例えば好酸性壊死、門脈域の多彩な細胞浸潤、星細胞動員などを示すときには診断は比較的容易であるが、急性期を経過した時期には術前にも諸変化のあることを十分に念頭に入れるべきである。

IV. 先行性肝障害と血清肝炎の予後

1) 血清肝炎の予後

急性期から入院観察の出来た182例のビールス

第3図. 急性肝炎の予後(年令別)

性肝炎のうち、肝機能の面から経過を追った流行性肝炎(IH)91例、血清肝炎(SH)52例の結果をみると、6カ月以上障害の存続するものはSHの19.2%、IHの11.0%で、SHは遷延化の傾向がつよい。しかるに、6カ月以内に正常化した症例のうち再燃をきたしたものはIHおよびSHそれぞれ5例で、これらを含めた急性肝炎の慢性化はIHの16.5%、SHの28.8%である。なお上記調査群のほかに中途退院した症例のうち予後調査を行ないえたIHの9例、SHの6例のうち慢性化したものはそれぞれ2例で、その頻度は上記調査群より高い。

つぎに年令別にみると、第3図に示す如く、遷延化を示すものは高令者に多い。

急性肝炎より観察して肝硬変に移行した症例は現在までIH103例中4例(3.9%)、SH61例中2例(3.6%)であり、死亡例はIH、SHそれぞれ3例で、その頻度は各2.9%、4.8%であり、発病後比較的短期間に死亡している。

2) 先行性肝障害と予後

術前肝機能検査を施行した血清肝炎の入院例につき、予後を検索できた24例についてみると、先行性肝障害のあるものはないものに比較して慢性化が強い傾向を示す。肝機能からみた先行性肝障

○ 正常 → 正常
● 正常 → 異常
⊙ 異常 → 異常
⊗ 異常 → 正常

症例	性	年令	基礎疾患	観察期間	肝機能試験の推移					
					T T	Z T	D B A T	G O T	G P T	B S P
1	女	32	西腸癌	6ヶ月	⊙	○	○	○	○	○
2	女	35	胃潰瘍	1年3ヶ月	⊗	○	○	○	●	○
3	女	41	肺炎	2年6ヶ月	⊙	○	○	○	●	○
4	女	58	結核	2年	⊙	○	○	○	○	○
5	女	62	胃がん	1年	○	○	○	○	○	○
6	男	39	胆石	2年	⊗	○	○	○	○	○
7	男	43	胃がん	1年1ヶ月	⊙	○	○	○	○	○
8	男	53	胃潰瘍	1年	⊗	○	○	○	○	○
9	男	54	胃癌	1年6ヶ月	⊗	○	○	○	○	○
10	男	55	胃癌	9ヶ月	○	○	○	○	○	○
11	男	56	胃癌	7ヶ月	○	○	○	○	○	○
12	男	67	胃潰瘍	2年2ヶ月	○	○	○	○	○	○
13	男	68	胃癌	7ヶ月	○	○	○	○	○	○
14	男	70	胃潰瘍	3年2ヶ月	○	○	○	○	○	○

第4図(1). 先行性肝機能障害のある症例の予後

○ 正常 → 正常
● 正常 → 異常
⊙ 異常 → 異常
⊗ 異常 → 正常

症例	性	年令	基礎疾患	観察期間	肝機能試験の推移					
					T T	Z T	D B A T	G O T	G P T	B S P
1	女	44	胃癌	7ヶ月	○	○	○	○	○	○
2	男	10	腸肉腫	7ヶ月	○	○	○	○	○	○
3	男	12	大腸炎	6ヶ月	○	○	○	○	○	○
4	男	27	胃潰瘍	6ヶ月	○	○	○	○	○	○
5	男	47	胃潰瘍	8ヶ月	○	○	○	○	○	○
6	男	51	十二指腸潰瘍	7ヶ月	○	○	○	○	○	○
7	男	53	胃癌	1年2ヶ月	○	○	○	○	○	○
8	男	58	胃癌	6ヶ月	○	○	○	○	○	○
9	男	68	胃癌	8ヶ月	○	○	○	○	○	○
10	男	66	胃癌	9ヶ月	○	○	○	○	○	○

第4図(2). 先行性肝機能障害のない症例の予後

害の有無と予後との関係は第4図に示した。

なお、この点にかんしてマウスにマウス肝炎ウイルス EHF120 ($LD_{50}: 10^{-4.5}$) 10^{-6} を投与して 1, 3, 5, 7 日後の肝組織像を対照とし, CCl_4 を毎kg0.05, 0.1, 0.2ccを週2回, 2週間投与後1週を経過した各群に同様ウイルス感染をおこさせた時の肝組織像を検討中であるがいまのところ有意の差はみられない。

V. 赤血球凝集反応の診断的意義

1956年Hoyt, Morrisonにより, 急性肝炎患者の

第5図. 肝炎の赤血球凝集反応値の百分率

泳動条件

medium: starch
Buffer: $M/30$ Na_2HPO_4 Solution
cell: $7 \times 1.5 \times 40$ cm 原液 $\odot$ No. 20
40mA total (3.8 mA/cm²), 440 ~ 330 volt 17 hours.

溶出条件

40 Fraction (2分画) $\odot$ No. 1 ~ 40 (1.40%)
Eluent: $M/100$ PBS (pH 7.2) 4ml/Fraction

第6図. 血清Zone-Electrophoresisによる各FractionについてのHemagglutination, Sample 針 $\odot$ 敏 $\odot$ 22/1 —65, 5ml

血清中にアカゲザル赤血球に対する凝集素の存在することが報告されている。その本態についてはいまだ充分の検討がなされていないのでこの面についても検索を加えた。

本反応の追試成績は第5図に示す如く、健康者132例中1:4以下は82%を占め、1:32以上のものはない。急性、慢性肝炎においては1:4のものが最も多く、1:32は以上を示すものが認められ、肝硬変でも高値を示すものがある。

本反応の本態を検討する目的で、血清の超遠心分離, density gradient超遠心分離およびzone electrophoresisによる各Fractionの凝集反応の成績を総合すると、凝集素はほぼγグロブリンに一致するものである(第6図)。また、70°C30'加熱処理試験では凝集はみられず、2-メルカプトエタノール処理試験でも凝集価の著明な低下が認め

られる。以上の点から、その本態はγグロブリンで、19S抗体と推定される。

従つて本反応は急性肝炎に必ずしも特異的でなく、ビールス性肝炎の診断法としての意義はいまのところ少ないと考える。

VI. 結 語

先行性潜在性肝障害は血清肝炎の発症とは特に関係なく、診断に対しては血清GOT、GPTの著明な上昇とBSP試験の著明な悪化に注目すべきである。肝組織像は先行性に種々の変化がみられるので、診断に対しては血清GPTの高値を示す時期の肝組織像をみることが重要で、急性期をすぎた時期の肝組織所見の診断には一応先行性変

化のありうることを念頭に入れるべきである。血清肝炎は流行性肝炎に比して慢性化の傾向がつよいが、先行性肝機能障害のあるものはないものに比して慢性化するものがやゝ多い傾向を示す。

なお、ビールス性肝炎に対する赤血球凝集反応の診断的意義とその本態についてのべた。

(最後に御指導を頂いた恩師山形教授および司会小坂教授に深謝を捧げ、教室の協同研究者諸氏に感謝いたします。本研究は外科学教室、細菌学教室、病理学教室、抗がん治療、県立山形病院、磐城共立病院、日赤仙台病院、刈田病院、深谷病院の御協力をいただいたことを記し、厚く御礼を申し上げます。)