宿題報告

第69回日本内科学会講演会（1972年）

宿題報告

肝炎の臨床*

三重県立大学教授

高崎 浩

EPIDEMIOLOGIC SURVEY AND CLINICAL EVALUATION OF HEPATITIS OBSERVED IN MIE PREFECTURE DURING THE LAST DECADE

Hiroshi TAKASAKI, M.D.

Professor of the First Department of Internal Medicine, Mie Prefectural University,
School of Medicine

はじめに

当教室では過去15年間肝炎の研究に取り組み、数々の報告を行なつて来たが、今回はそれらの研究のうち三重県下の肝炎発生状況を報告するとともに、最近注目されている肝炎とオーストラリア抗原、劇症肝炎と交換輸血を特に取り上げ報告する。

県下の肝炎

三重県下においては、昭和33年尾鷲市輪内地区、39年員弁地区、40年二見地区、42年尾鷲市須賀利地区と四日市市日永地区、45年志摩半島鏡浦地区と各地に肝炎の多発をみている（図1）。

1. 輪内地区

昭和30年頃より、本地区において肝疾患が多発しているとの報告に接し、昭和33年夏、当教室ではこの地区の住民を対象に肝炎の集団検診を施行した。検索総数は523名であり、肝腫大、尿ウロビリノーゲンおよびグロス反応等の異常率は50%にのぼり、BSP45分値の異常は146例（28%）で

図1. 三重県下の肝炎検診地区

あつた（表1）。検診当時は血清トランスアミナーゼ等の検索方法もなく、かつ肝生検も施行し得なかつたため、この地区の肝炎をただちにビールス性肝炎と断定するには至らなかつた。

2. 員弁地区

員弁町は三重県北部の農林業を主体とする地域で、総人口は当時6,796名であつた。

*本講演は1972年4月6日名古屋市昭和区名古屋市公会堂にて行なわれた。

表1. 輪内地区の検診結果(昭33) 検索数 523名

調 査 項 目	異常者数	異常者率(%)
肝 臓 大	282	54
尿ウロビリノーゲン	277	53
肝機能検査		
C C F	167	32
高田反応	115	22
グロス反応	261	50
ルゴール反応	31	6
B S P 45分	146	28

表2. 員弁地区集団検診成績

正常者数	967例	81.2%
異常者数	224例	18.8%
膠質反応陽性群	194例	16.3%
T T T (+), Z S T (-) 群	77例	6.5%
T T T (-), Z S T (+) 群	40例	3.4%
T T T (+), Z S T (+) 群	65例	5.5%
T T T (+) od Z S T (+) 群	12例	1.0%
膠質反応陰性群	30例	2.5%
異常者群内訳:		
無既往・無愁訴群	131例	11.0%
無既往・有愁訴群	21例	1.8%
有既往群	66例	5.5%
有他疾患群	6例	0.5%

当地区ではかつて昭和26年から29年にかけて肝炎の流行をみたとの報告があつたが、その詳細は不明のまま放置されていた。ところが昭和39年9月突如19才の男子が発病3日にして劇症肝炎により死亡し、続いて同年内に4名、更に翌年6名と劇症肝炎による死亡者が続発し、また276名にもおよぶ急性肝炎の発症者をみたので、当教室では急遽この地区の住民を対象に検診を実施した。このことにかんしてはすでに昭和42年の第17回日本医学会総会シンポジウム、日本消化器病学会および日本伝染病学会において詳細に報告しているので、以下にその検診の概要を述べる。

対象人員5,729名のうちの1,191名には、問診、理学的所見、肝機能検査などを、また一部のものには肝生検を施行した。それらの検査結果では、肝機能検査の異常者は224名(18.8%)であつたが、このうち特に肝疾患の既往歴もなく、かつ自覚症状もないものが131名(11.0%)におよんでいた(表2)。このような潜在型の肝炎と思われる例を多数見出したことは肝炎流行地の一つの特

図2. 年齢別・性別の被調査者数および異常者数

表3. 検診例の肝組織診断

問診分類		無既往 無愁訴	有愁訴	有既往	計
組織診断					
正常又は非特異性反応性肝炎		20	5	12	37 (66.1%)
急性ビールス性肝炎		0	0	1	1
慢性肝炎	非活動型	4	0	5	9
	活動型	3	0	5	8
脂肪肝		0	0	1	1
計		27	5	24	56

色ではないかと考えている。また検診異常者では男女間には著しい差が認められず、年齢別では子供に少なく、青壮年層に多い傾向を認めた(図2)。

次に検診で肝機能異常を示した224名中の56名に肝生検を施行したところ、慢性肝炎患者が17名(30.4%)にもおよんでいた(表3)。なおこの慢性肝炎患者の中に肝炎の既往歴もなく、かつ自覚症状もないものが7名含まれていたことは、誠に注目すべき興味ある事実と考えた。また同時期にこの地区の員弁厚生病院に入院していた急性肝炎患者は46例であり、そのうちの31例に肝生検を施行し、いずれも急性ビールス性肝炎と診断した。

次に劇症肝炎で死亡し、剖検を施行し得た症例は3例で、これらの症例はいずれも急性赤色肝萎縮を呈し、組織学的には出血を伴う広範な肝実質の脱落壊死と多彩な炎症性細胞浸潤の像を示しており、ビールスによる劇症肝炎と診断した(表4)。

表4. 員弁町における劇症肝炎の3剖検例

症例	年令	性別	発病より死亡迄の 日数(日)	黄疸持続 期間(日)	昏睡 期間(日)	プレドニ ゾン使用 量(mg)	臓器重量 肝(g) 脾(g)	肝病理 所見
	22	♀	12	5	3	80	620 180	広壊死
	25	♀	9	8	3	120	1250 175	広壊死
	15	♀	4	3	2		1050 165	広壊死

図3. 員弁町の肝疾患年度別推移

表5. 員弁町における肝疾患発生状況
(昭和39年6月～昭和46年9月)

疾患名	患者数
劇症肝炎	11
急性肝炎	342
慢性肝炎	54
肝硬変症	7
脂肪肝	6
計	420

次にその後における当地区の肝炎発生状況を年度別にみると、劇症肝炎、急性肝炎は昭和40年をピークとして41年以降にはほとんどその発症をみず、慢性肝炎は41年以後次第に増加する傾向を認めている(図3、表5)。

なお流行地における急性肝炎の経過は教室例に比べて肝機能所見および組織学的所見よりみても明らかに治癒遷延する傾向が認められた。すなわち教室例の遷延率が18.0%であるのに対し、当地区のそれは41.0%と2倍以上にも及ぶ遷延化率を

図4. 急性肝炎におけるS-GPTと肝組織所見の推移
(員弁肝炎と教室例の対比)表6. 員弁町における肝生検例
(昭和39. 6～46. 9)

組織診断	例数(%)
劇症肝炎	3※(2.9%)
急性肝炎	59(56.2%)
慢性肝炎	
活動型	26(24.8%)
非活動型	13(12.4%)
肝硬変症	1(1.0%)
脂肪肝	2(1.9%)
肝内胆汁うっ滞	1(1%)
計	105

※剖検例

示していた(図4)。

さらに慢性化率についても、教室例の8.9%に対し当地区のそれは24.6%と高率であつた。

他方昭和46年9月までに確認し得た当地区の肝疾患患者は420例であるが、この間に施行し得た肝生検例は105例で、その内訳は表の如くである(表6)。

なお次に昭和46年の追跡調査では、小・中学生を含めた一般住民1,258名にAu抗原検索を行なつたところ、その保有者は14名(1.1%)であつた。他方この地区の発病者のAu抗原陽性者は44例中わずかに1例(2.3%)であつた。

表7. 同一世帯内に肝機能異常者を有する戸数

	同一世帯内異常者数(人)									受検戸数
	0	1	2	3	4	5	6	7		
一世帯内受検者数(人)										
1	260(戸)	99(戸)								359
2	81	52	15							148
3	34	32	8	0						74
4	13	7	8	2	2					32
5	4	9	8	3	0	0				24
6	0	2	1	1	0	0	0			4
7	0	3	0	0	0	0	0	0		3

(検査対象戸数: 1563戸)

同一家族内患者発生例の
血液生化学検査所見同一井戸使用者
間の患者発生例

	T	P	A/G	Alb	Glob	LI	S-GOT	S-GPT	LDH	S-Fe	S-Cu	(例1)
夫: 24才												
20/3							450	840	550			
21/	7.2	1.1	3.7	2.6	14		420	740	580			
24/	6.0	1.3	3.4	2.4	10		175	460	350			
1/X	6.0	1.5	3.6	1.6	7		105	225	280			
4/	6.1	1.0				(5)	(43)	(110)		(328)	(85)	
8/	6.0	2.8	4.5	2.5	7		59	180	220			
女: 23才 (7ヶ月前死亡)												
4/8	8.0	1.1	4.2	3.8	40		3560	4390	3360			
5/							40	2640	3351			
5/	8.2	0.7				(46)	11840	19603		(243)	1103	
6/							2530	2780				

図 5

なお蛍光抗体法で検索し得た8例の肝組織内には、いずれもAu抗原陽性所見を見出すにはいたらなかった。

次に当地区の肝炎が流行性の様相を示していたので、患者家族およびその周辺の調査を実施した。すなわち同一世帯内における肝機能異常の有無を調査したところ、同一世帯内に2名以上の肝機能異常者を有する戸数は48世帯にのぼり(表7)、井戸を共有した隣接家屋ではほぼ時を同じくして患者の発生がみられており、他方発病者間に会食の機会の多かった事や、夫が急性肝炎に罹患し軽快退院後妻が劇症肝炎で死亡した夫婦間の発症例があつたことなどから、当地区における肝炎の流行は連鎖伝播形式と共通経路感染の混在した複雑な形の流行形式をとつたものと考えた(図5)。従つてわたくしたちの検索範囲内でのAu抗原の成績を考慮に入ると、当地区の肝炎はAu抗原の関与しないA型肝炎であると推察された。

3. 二見地区

当地区にかんしては山田赤十字病院、伊勢総合

表8. 須賀利地区の検診結果(昭和42)
対象人員1069名 検索数 263名

検査項目	異常者数	異常者率
II	5	1.9(%)
TTT	65	24.7
ZST	47	17.8
GPT	25	9.5
GOT	43	16.3
BSP (45分)	96	36.5
1項目以上の 異常者数	149	56.6

病院、二見町、伊勢保健所などが中心となつて検索を行なっているが、二見町は志摩半島の基部に位する人口8,081名の観光地であり、この地区で検索を行ない得たのは1,165名で、8.2%に異常者を発見している。当地区における流行の特徴の一つは員弁地区と同様劇症型による致命率が高く死亡者も9名で、その大多数が女性であつた。急性肝炎の入院患者は65名で、男女比は1:2と女性に多く、家族集積性は2家族に認められた。

感染経路については推定の域を出ないが、使用水の細菌検査が不良なことなどから水系感染が疑われ、ビールス性肝炎の疑いが濃厚であつた。

4. 須賀利地区

須賀利は尾鷲市の北端に位する人口1,069名の純漁村地帯であるが、昭和40年初め頃からこの地区の住民で尾鷲市民病院に急性肝炎で入院したものが57名にものぼつたので、42年当教室でこの地区の検診を実施した。

住民検診の結果は、実施し得た263名中56.6%という高い異常率であつた(表8)。また尾鷲市民病院の患者に対して行なつた肝生検の結果では急性ビールス性肝炎および慢性肝炎活動型の所見を呈するものを多く認めた。なお、この地区には劇症肝炎による死亡者を認めていない。

5. 日永地区

当地区は四日市市の南部に位する二つの川にはさまれた排水の悪い湿地帯であるが、過去昭和12年と16年に肝炎の集団発生をみたとの報告がある。ところが昭和42年秋頃から再びこの地区に50

表9. 四日市市日永地区の検索結果
(昭和43)検索数 476名

検査項目	検索数	異常数	異常率 (%)
I I	476	18	3.8
T T T	476	30	6.3
Z S T	476	20	4.2
G P T	476	62	13.0
G O T	476	28	5.9
alk-P-ase	476	9	1.9
B S P	448	61	13.6
T P	476	6	1.3
7-gl	476	111	23.3
1項目以上 の異常	476	217	45.6

例に及ぶ急性肝炎の発生をみたので、当教室では名古屋大学山田内科と共同で同地区の検診を行なった。その検診総数は476名で異常率は45.6%という高い率であつた(表9)。なお本地区にも劇症肝炎による死亡者があり、死亡者の病歴は員弁肝炎のそれと類似し、肝生検所見もビールス性肝炎の像を呈し、他方では家族集積性も認められることなどから本地区の流行もビールスによる肝炎と考えた。

6. 上野地区

本地区は鈴鹿山系の西部に位する盆地であるが、昭和43年暮から44年にかけて、西北部にあたる佐奈具地区よりの患者に肝炎が多いとの報告があり、同地区を中心に検診を行なったが検診数111名の異常率は3.6%と低く、流行地としての範疇には入らないものと考えた。

7. 鏡浦地区

昭和45年5月本地区において小・中学生を中心とする肝炎の大流行がみられたが、その詳細については次項において述べる。

肝炎とAu抗原

1. 鏡浦肝炎

本地区は鳥羽市の南南東に位する海岸地帯で、石鏡、本浦、今浦の3部落よりなる漁業および農業を主体とする人口2,493名の人家の密集した地区である。

本地区の肝炎は、昭和45年3月末、石鏡部落に住む33才の婦人が急性肝炎に罹患し、次いで4月

23日小学校2年生の長男が、5月6日小学校5年生の長女が、さらに5月16日には夫と相次いで同一家族内に発病をみたことにより始まっている。他方、小学校内での流行は前述の長男が在籍していた2年生のクラスを中心に5月17日には始まり、5月20日、21日をピークに次々と肝炎症状を呈するものが現われたが、6月初旬に至り漸く患者数は減少の傾向をみせた。すなわちその流行は約25日にわたるゆるやかな曲線を呈した。

この小学校での流行が終息した頃、すなわち6月13日頃から、再び同地区の中学生間に患者の発生をみるに至り、6月16日には1日に16名にも及ぶ患者が発生し、この日をピークとしての急峻な流行曲線を呈した。しかしてこの間における主な学校行事は、5月4日の小・中学校の運動会、5月13日の小・中学校の遠足、5月14日の中学校におけるツベルクリン反応、5月19日の小学校のツベルクリン反応であつて、少なくとも6カ月以内には他の注射を集団的に施行した事実とはなかつた。なお、小・中学校在籍者総数458名中、4月から7月末までの間の肝炎罹患者総数は123名(26.9%)で、このうち96名が入院した。

本流行を疫学的立場からみてみると、小学校2年生患者の初発から小学校流行の始まりまでの期間は25日、小学校流行の始まりから終息までの期間も25日、中学校の流行がもし5月14日に行なわれたツベルクリン反応による一斉曝露によるものであると考えてみても、その流行の始まりまでの期間は30日で、小学校の流行の始まりからは34日となる。なお、小学校2年生の初発患者から中学校の最終患者の発病までは60日である。これらの事実から潜伏期は25日から60日の間にあるものと推定した(図6)。他方、山田赤十字病院小児科に入院した96名の成績は表の如く、臨床所見としては発熱、全身倦怠、頭痛、腹痛、食欲不振、悪心、嘔吐を主体とし、一部には麻疹様ないし蕁麻疹様発疹が認められた。血液生化学検査では、血清総ビリルビン値が2.0mg/dlを越えるものは67.4%、T T Tの異常者は17.7%、Z T Tの異常者は

図6. 鏡浦肝炎

表10. 臨床像

自覚症状

生化学検査

(入院患者96例)

症状	症例数	%	総ビリルビン	%
発熱	76	79.2	> 1.0 mg/dl	79.2%
全身倦怠	49	51.0	> 2.0 mg/dl	67.4%
頭痛	48	50.0	S G P T	
腹痛	46	47.9	> 500 u.	57.3%
食欲不振	41	42.7	> 1,000 u.	8.3%
悪心	31	32.3	異常期間	28日
嘔吐	15	16.6	T T T	
発疹	10	10.4	> 6.1 u.	17.7%
下痢	5	5.2	Z T T	
鼻出血	4	4.2	> 12.1 u.	30.2%
不眠	1	1.0	平均入院期間	31.6日

(山田赤十字病院小児科)

30.2%であった。なお、GPTが500単位を超えるものは57.3%でこれが正常に復するまでの期間は平均28日であった。肝腫は2 cmを超えるものが73.0%に達し、白血球減少が認められたものは66.7%であった(表10)。以上の種々の所見と一部に施行した肝生検所見から本流行を急性ウイルス性肝炎と診断した。

当教室では昭和45年6月に小・中・高校生ならびに一般住民に対してAu抗原の検索をも含めた集団検診を行なった。肝機能スクリーニングテストとしては黄疸指数、GPT、ZTT、アルカリフォスファターゼ(alk-P-aseと略)の4項目を選び、Au抗原の検索にはimmune adherence

表11

鏡浦小学校

(%)

学級	症例数	I I	G P T	Z T T	alk-P-ase	Au 抗原
1	36	0.	5.6	5.6	5.6	2.6
2	20	10.0	20.0	0.	20.0	11.8
3	39	0.	2.6	0.	17.9	1.8
4 松	24	0.	0.	0.	25.6	0.
4 竹	23	4.3	0.	0.	26.1	4.2
5	43	0.	0.	0.	41.2	4.4
6 松	26	3.8	3.8	0.	30.8	0.
6 竹	26	7.7	0.	0.	23.1	3.6
計	237	2.5	3.4	0.8	23.6	3.6

鏡浦中学校

(%)

学級	症例数	I I	G P T	Z T T	alk-P-ase	Au 抗原
1 A	29	13.8	10.3	0.	27.6	0.
1 B	31	3.2	3.2	3.2	22.6	8.8
2 A	25	8.0	4.3	0.	24.0	0.
2 B	19	10.5	5.3	0.	26.3	3.8
3 A	31	6.5	0.	0.	19.4	13.9
3 B	32	6.3	6.3	0.	9.4	8.3
計	167	7.8	4.8	0.6	21.0	6.2

haemagglutination (IA) 法ならびに電気泳動法を、抗体の検索にはpassive haemagglutination (PHA) 法を用いた。

さて小学校児童 264名中 237名に行なつた検診成績では、黄疸指数 2.5%, GPT 3.4%, ZTT 0.8%, alk-P-ase 23.6%の異常率を認め、Au抗原は 3.6%に陽性であった。特に患者の多発した2年生での異常率は黄疸指数10.0%, GPT 20.0%と高く、Au抗原も11.8%と高い陽性率を示した。

他方、中学生生徒 194名中の 167名に行なつた検診成績では、黄疸指数 7.8%, GPT 4.8%, ZTT 0.6%, alk-P-ase 21.0%という異常率のみでなく、Au抗原も 6.2%と高い陽性率を示した。これらの異常率は小学生よりも高率であったが、小学校の検診はすでに流行の末期に近い時期に行なわれたし、中学校では流行の最盛期に行なわれたものであるから、その時期的な差によるものかも知れない(表11)。

高校生、一般住民での肝機能スクリーニングテスト異常率は低く、高校生のAu抗原陽性率は 3.6%, 一般住民のそれは 2.9%であった。

図7. 鏡浦肝炎 部落別Au抗原陽性率

表12. 鏡浦地区のAu抗原

	発病者		非発病者	
	件数	Au Ag	件数	Au Ag
小学校	40	6 (15.00)	223	6 (2.69)
中学校	83	8 (9.64)	111	8 (7.21)
計	123	14 (11.38)	334	14 (4.19)

(%)

次にAu抗原の陽性率を部落別にみると、今浦は6.5%、石鏡は5.1%と高く、本浦では1.2%と他の二部落に比し低値を示していた(図7)。また発病者と非発病者のAu抗原陽性率を比較してみると、小学校では発病者においては15.0%と明らかに高率であつたが、中学校では発病者と非発病者との間にほとんど差がなかつた(表12)。

一方、鏡浦地区の小・中学生につき1年4カ月に亘り、その間4回、Au抗原の経過を観察してみたが、中学生では流行1カ月後に初回陽性を示したものは全例が陽性であつた。4カ月後には一旦陰性化したものがあつたが、これらの例もその後ほとんどが再び陽性化していた(図8)。

これに反し、当教室に入院したAu抗原陽性の急性ビールス性肝炎患者では、1～2週間ですべてが陰性化しており、当地区のものとは対照的な印

図8. Au抗原の経過

図9. 急性肝炎

図10. 慢性肝炎, 肝硬変症

象をうけた(図9)。ただし慢性肝炎、肝硬変症では出没しながら慢性に遷延するものが多いようである(図10)。なお、肝炎の慢性化とAu抗原の関係については注目されていながらも、現段階では未解決の点が多いように思われる。

本流行の初期と4カ月後の血清についてAu抗体の検索を行なつてみたところ、小学生では234名中22名(9.4%)、中学生では161名中26名(12.2%)にAu抗体が認められ、Au抗原陽性率の高かった中学生の方が高率であつた。また、Au抗体は全ての例で4カ月後にも証明された。これらのAu抗体が証明された48例についてはpair血清として抗体価変動を検索してみたが、低下していたものが10.4%、変動していなかったものが33.3%、軽度上昇していたものが25.0%、有意に上昇していたものが31.3%であつて、56.3%に抗体価の上昇を認めることが出来た(表13)。

他方、発病者と非発病者との間のAu抗体保有率の関係であるが、両者の間にほとんど差を認めなかつた(表14)。

以上のAu抗原、抗体にかんする成績から発病者の中のどれだけが確実にAu抗原に関与している

表13. Au抗体の変動

	検体数	AuAb	低下	不変	×2	>×4
小学校	234	22 (9.40)	0 (0.)	8 (36.36)	5 (22.73)	9 (40.91)
中学校	161	26 (16.15)	5 (19.23)	8 (30.77)	7 (26.92)	6 (23.08)
計	395	48 (12.16)	5 (10.42)	16 (33.33)	12 (25.00)	15 (31.25)

() %

表14. 鏡浦地区のAu抗体

	発病者		非発病者	
	検査数	AuAb	検査数	AuAb
小学校	40	3 (7.50)	223	20 (8.97)
中学校	83	13 (15.66)	111	19 (17.12)
計	123	16 (13.01)	334	39 (11.68)

() %

表15. 発病者のAu抗原, Au抗体

	在籍数	発病者	AuAg	AuAb	計
小学校	263	40 (15.20)	6 (15.00)	3 (7.50)	9 (22.50)
中学校	194	83 (42.78)	8 (9.64)	13 (15.66)	21 (25.30)
計	457	123 (26.91)	14 (11.38)	16 (13.01)	3 (24.39)

() %

かを検討してみると、小学校では22.5%、中学校では25.3%であつた(表15)。

上述の諸成績のもとに鏡浦地区の肝炎を小括すると、

1) 鏡浦地区では患者発生は5月から7月末に集中し、小・中学生、一般住民ともAu抗原の陽性率は高く、Au抗体の陽性率は成人におけるその正常範囲内にあるが、抗体陽性者のうち56%では抗体価の上昇が認められる点より、当地区に流行した急性ウイルス性肝炎はAu抗原が関与している可能性が強いと思う。

2) 鏡浦肝炎は臨床像からはA型、B型のいずれとも決定し難いが、Au抗原が高率に証明された点から言えば、B型肝炎の可能性が強いように思われる。

3) 鏡浦地区で1年4カ月に亘りAu抗原の経過を観察してみたところ、この期間中には遷延する症例が多く、当教室入院の成人急性肝炎が一過性で陰性化するのとその態度が対照的であるという印象をうけた。

4) 本流行1年後に行なつた肝機能スクリーニングテストでは、発病者も含めて異常者を認めなかつた。

5) Au抗体は本流行の症例では少なくとも4カ月以上持続することを経験した。

2. 三重県下のAu抗原分布

1) 肝炎流行地における集団検診成績

前述のごとく、鏡浦地区のAu抗原保有率は小学生 3.6%、中学生 6.7%、高校生 3.6%、一般

表16. 階層別・地区別Au抗原保有率

	地区	症例数	GPT	ZTT	Au抗原
小学生	鏡浦 (2年生)	237 (20)	3.4% (20.0)	0.8% (0.)	3.6% (11.8)
	員弁	363	3.9	0.	1.4
中学生	鏡浦 (3年A組)	167 (31)	4.8 (0.)	0.6 (0.)	6.7 (13.9)
	和具	504	0.6	0.	1.4
高校生	員弁	344	0.9	0.3	1.5
	鏡浦	56	0.	0.	3.6
一般住民	鏡浦	241	4.6	0.8	2.1
	員弁	118	12.7	5.9	0.9

住民 2.1%であつて、同じ志摩半島にある和具地区の中学生 1.4%, 員弁地区の小学生 1.4%, 中学生 1.5%, 一般住民 0.9%に比べて高率であつた(表16).

2) 県下医療機関から無選択に提供された1,706検体についてのAu抗原陽性率は0.7%であつた.

3) 当内科の患者を含めた当大学病院における1,526検体の成績では2.6%と比較的高率であつたが、これは肝炎患者が集中しているための影響があるものと考えた. なお、以上の成績はいずれも免疫電気泳動法によるものである.

4) 三重県日赤血液センターにおいて、一次元免疫拡散法により検索した献血4,788検体の成績は0.7%であつた.

以上、三重県下におけるAu抗原の保有率は、前述の二つの方法によるものを合わせると12,697検体中1.3%となつた(図11).

3. Au抗原と家族性肝硬変症

近時、Au抗原と肝硬変症との関連についての研究が盛んになりつつあるが、当教室でもAu抗原が集積している家族性肝硬変症の3家系を経験したので、そのうちの代表的な一家系をとりあげ

図11. 三重県におけるAu抗原分布

てみたいと思う.

すなわち、この家系では腹腔鏡により肝硬変症を確認し得た37才の女子を発端者としている. この母家系の40名に対してAu抗原、抗体の検索を行なつたところ発端者の同期5名を含む12名がAu抗原陽性であつたが、このAu抗原陽性者のうちの3名ではその配偶者ならびに子供4名にAu抗体の出現を認めた. なお、Au抗原陽性者12名中の7名(58.3%)は発病し、Au抗体陽性者およびAu抗原、抗体がともに陰性であつた者からは発病者も肝機能異常者も発見できなかった(図12, 表17).

図12. 肝硬変症家系検索結果

表17. オーストラリア抗原・抗体と肝機能異常

	症例数	肝機能異常者数
オーストラリア抗原 +	12	7
オーストラリア抗体 +	7	0
オーストラリア抗原・抗体 -	20	0

肝機能検査異常者内訳

症例No	診断名	診断方法
9	肝硬変症	腹腔鏡・肝生検
11	慢性肝炎	臨床経過
12	肝硬変症	肝生検
13	慢性肝炎	腹腔鏡・肝生検
15	肝硬変症	腹腔鏡
16	肝硬変症	臨床経過
31	急性肝炎	臨床経過

Au抗原の集積性にかんしてはautosomal recessive inheritance, maternal transmission, contact infectionなどの考え方があるが、現在ではcontact infection説が有力視されている。本症例もcontact infectionで説明するのが妥当と考えられる。

4. 蛍光抗体法によるAu抗原の局在

最近、当教室および関連病院に入院し、肝生検により組織学的に診断が確定され、かつ免疫電気泳動法によつて血中Au抗原の検索を行ない得た各種肝疾患患者は百数十例であるが、このうちで蛍光抗体直接法によつて肝組織内のAu抗原を検索し得たものは84例である。この84例中血中Au抗原陽性者は8例で、1例のcarrierを含めた6例に肝細胞質内に存在するAu抗原を認めた。なお、血中Au抗原が陰性であった76例中にも、1例ではあるが肝細胞質内にAu抗原を認めている（表18）。

当教室ではAu抗原の組織内局在を確認する目的で以下の如き実験を試みた。すなわち、4～6カ月のヒト胎児肝をトリプシナイズして得た肝細胞をガラス板上に単層に植えこみ、その培養液中にAu抗原を添加した群と、添加しない群に分け、37℃で、一日おきに培養液の交換を行ないつつ10日間培養した。標本は48時間毎に順次冷アセトンによる固定を10分間行ない染色した。Au抗原添加培養標本では、細胞周囲にdeposit様ないしは線状の特異蛍光がみいだされたが、細胞内では僅かに培養5日目および6日目のものに細胞核の周囲に特異蛍光と思われる所見を認めた。以上のことは興味ある所見であるが、直ちにそれがAu抗原が増殖したものであるとは断定できない。最近Zuckermannらの、培養肝細胞を用いてのAu抗

原の局在を追求した報告はあるが、培養条件とかAu抗原の質の問題など今後に残された問題も多く、更に検討を要するものと考えている。

劇症肝炎

肝炎の臨床については今日まで数多くの研究が生まれ、すでに定説化している面も少なくないが、他方では現在なお研究の途上にあるものも少なくない。従つて、今回は当教室で今日までに経験したもののの中から、特に劇症肝炎とその周辺の問題に限局して報告する。

1. 診断

急性ビールス性肝炎は一般に予後良好な疾患と言われているが、なかには遷延する黄疸や、出血傾向などを伴つて重篤な臨床症状を呈し、肝性昏睡に陥り、早期に死の転帰をとるものも少なくない。また、たとえ死を免れても早晩壊死後性肝硬変症に移行する症例の多いこともよく知られている事実である。

かかる症状を呈する劇症肝炎を過去5年間に当教室では16例経験しており、これを中心に報告する。

さてその16例の内訳であるが、男子が2例、女子が14例で、その比は1:7である。年代別では40才台が最も多く、女子の平均年齢は44.9才でその大部分は閉経期前後のいわゆる更年期の女性である。また病因別にみると、ビールス性10例、薬物性6例で、ビールス性のものは10例中9例が、薬物性のものは6例中3例が死亡している（図13）。

かかる致命率の高い症例に遭遇した場合には、早期における適確な診断とそれに対する治療とが第一に要求される。そこで当教室ではそれらの問題を少しでも解決すべく、機会あるごとに臨床症状は言うに及ばず、血液生化学、血液凝固学、免疫学的な検索を試みてきた。すなわち血液生化学的所見では、アルブミン、コリンエステラーゼ、コレステロールなどの低下とγ-グロブリンの著明な増加を認め、血液凝固学検査ではプロトロンビン時身の延長ならびに活性の低下、栓弾図におけ

表18. 蛍光抗体法による肝組織内Au抗原

	急性肝炎		慢性肝炎		肝硬変	その他	計
	IH	SH	活動型	非活動型			
血清Au抗原(+)	0	0	5 (3)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	8 (6)
Au抗原(-)	13 (0)	4 (0)	17 (0)	5 (0)	21 (1)	16 (0)	76 (1)

() 肝組織Au抗原陽性例

図13. 劇症肝炎16例の内訳

図14. 各種肝疾患における凝血的検査

る r および $r+k$ の延長と ma の縮小が病態早期より著明に出現することを認めた(図14). また免疫グロブリンではIgAと β_1A/B はほとんど正常にとどまったが, IgGとIgMは著明に上昇し, 非代償性肝硬変症のそれに比して特異的であった(図15).

劇症肝炎の中でも比較的臨床経過が長いとされている亜急性肝炎と一般急性肝炎の病態の相異を, 発病早期よりの肝機能面からみると, 亜急性肝炎では発病早期よりビリルビン, トランスアミナーゼ, γ -グロブリンなどが急性肝炎と著明

図15. 各種肝疾患における免疫グロブリンと β_1A/β_2C 値 (mg/dl)

図16. 急性肝炎と亜急性肝炎による肝機能の推移

に異なつた態度を示し, アルブミンは2~3週間よりその態度を異にするようである(図16). またコレステロールやコリンエステラーゼなども発病早期より急性肝炎と著明な差をみせるようであった(図17).

従つて急性肝炎および劇症肝炎の発症時よりの

図17. 急性肝炎と亜急性肝炎にみる肝機能の推移

理学的ならびに前述の生化学的所見を的確に把握すれば、劇症肝炎の早期診断もさほど困難なものではないと言えよう。

2. 交換輸血

さて、たとえ劇症肝炎としての早期診断が下し得ても、その治療には従来から副腎皮質ホルモン薬を主軸としたいわゆる消極的な治療法に頼っていたとも言えよう。ところが、Leeらが1958年本症に対して交換輸血療法を施行し、その成功例を報告して以来数々の報告例をみるに至っている。しかし、その成功率は20%前後にとどまっている

表19. 非交換輸血症例

症例	年齢	性別	病 因	黄疸持続	昏睡期間	ブレドニソロン量	肝病理所見	転 帰
1.	36	♀	SH	6日	2日		亜広範壊死	死亡
2.	42	♀	I H	31日	6日	2220mg	亜広範壊死	死亡
3.	49	♀	I H	7日	2日	80mg	広範壊死	死亡
4.	61	♀	N-メチルカルバマゼート	71日	2日	680mg	亜広範壊死	生存
5.	25	♀	I H	8日	3日	120mg	広範壊死	死亡
6.	22	♀	I H	5日	3日	80mg	広範壊死	死亡
7.	47	♂	I H	25日	2日	40mg	広範壊死	死亡

し、一部ではこの療法に対し批判的な立場をとる学者もある。そこで当教室では非交換輸血の7例を対照に、9例に交換輸血療法を試みその可否を検討してみた。

われわれの経験した非交換輸血例の内訳は、男子1例、女子6例で、ビールス性肝炎が6例、薬物性肝炎が1例であつた。このうち救命されたものは、わずか1例でその救命率は14.3%と低率であつた(表19)。

次に交換輸血9例の内訳は、男子が1例、女子が8例で、ビールス性肝炎の4例と薬物性肝炎の5例であつた。このうちの3例は幸いに救命することができたので、その救命率は33.3%となり、非交換輸血例の14.3%より明らかに高率であつた(表20)。

従つて交換輸血療法は従来の消極的療法に比べて明らかに高い救命率を示す治療法であるので、積極的に試みるべきものと考えている。さて、この交換輸血療法の適応症は急性肝障害のために昏睡あるいは昏睡に入ろうとしている症例に限定すべきであろう。すなわち、交換輸血が一種の人工

表20. 教室における交換輸血例

症例	年齢	病 因	昏睡期間(日)	発病より交換輸血迄の期間(日)	昏睡度の推移(Adams-Foley) 交換輸血回数			肝病理所見	転 帰
					1	2	3		
1.	56 ♀	N-メチルカルバマゼート	2	25	3→0	1→0	0→0	大斑紋肝	生存
2.	70 ♂	1314 TH	2	25	3→1	2→0		亜広範壊死	生存
3.	35 ♀	I H	1.5	4	3→1	4→2	2→0	大斑紋肝	生存
4.	44 ♀	フロセソ	2	14	4→1			大斑紋肝	生存
5.	35 ♀	フロセソ	1	2	4→4	4→3	4→3	大斑紋肝	死亡
6.	64 ♀	N-メチルカルバマゼート	2	20	4→4	4→4		広範壊死	死亡
7.	46 ♀	SH	1.5	14	4→3	4→3		広範壊死	死亡
8.	63 ♀	I H ?	3	20	4→1			広範壊死	死亡
9.	51 ♀	I H ?	1.5	12	4→3	4→4		広範壊死	死亡

肝の役割を果し、ある期間生命を維持できれば、この間に肝細胞は再生を起こし、肝の機能を回復せしめる可能性を生ずるからである。

次に、交換輸血を成功せしめるには、その開始時期が極めて重要な因子となる。すなわち開始時期の指標には昏睡度を選ぶのが適当と考えられているが、当教室でもAdams-Foleyの昏睡度を使用している。従来の報告例の多くは昏睡度4度に陥り入つて後、はじめて交換輸血を開始している場合が多いようであるが、われわれの生存の3例は全て3度の時期に開始したものである。このことからみても、交換輸血は劇症肝炎と診断され、昏睡度3度に入れば、直ちに実施すべきものであらうと考えている。

次にその代表の1例を紹介する。

症例は35才の主婦で、約2カ月半前第3児を出産し経過は良好であつたが、47年1月23日突然38℃の発熱とともに全身倦怠感を来し感冒の診断のもとに某医の治療を受けている。しかるに第4病日の朝黄疸、悪心、嘔吐を、第5病日には軽度の意識障害を呈して来たので、その翌日直ちに尾鷲市民病院へ入院している。入院時患者は苦悶状を呈し、皮膚および粘膜には強度の黄疸が認められ、肝濁音界は著明に縮小していた。入院時検査所見としては、白血球数が1,1800と増加、ビリルビン、トランスアミナーゼおよびγグロブリンが著明に上昇していた。また一般凝血学ではrおよびr+kが著明に延長し、maが強度に縮小し、さらに免疫グロブリンではIgGおよびIgMが著明に上昇していた。そこでわれわれは本症例を劇症肝炎と診断した。その後黄疸はさらに増強し、昏睡度3度の意識障害に陥りつたため、直ちに大量の副腎皮質ホルモン薬の投与にひきつゞき、新鮮血6,000mlの交換輸血を開始した。輸血後昏睡度は1度までに改善されたが、翌日には再び4度に陥りつたので更に5,800mlの交換輸血を行なつた。

その結果昏睡度は2度となり、肝機能も著明な改善傾向をみせたので、更に第8病日に第3回目

の交換輸血を行なつたところ意識は全く正常に復した。その後一般状態も好転し、肝濁音界も徐々に拡大し軽度の黄疸を認めるのみとなつた。第21病日に施行した腹腔鏡所見では、肝は両葉とも中等度萎縮し、白色調が強く、表面は平滑で一部に小陥凹が認められたが、左葉の一部には肝の実質の脱落壊死によつて生じたと思われる肝被膜の変化を認めた。肝組織所見では胆汁うつ滞像とともに一部出血を伴つた肝細胞の帯状壊死とその周囲に多数の巣状壊死がみられ、間葉系の反応も著明なことから、ビールスによる劇症肝炎が大量の副腎皮質ホルモン剤や交換輸血によつて修飾された像と診断した(図18)。

まとめ

1) 当教室で過去15年間に三重県下の肝炎多発地区の検診を行なつたのは6地区であり、員弁、二見、四日市地区においては劇症肝炎による死亡者をみている。特に臨床、疫学面の検討と、7年間の経過観察から員弁地区の肝炎はA型肝炎と考えている。これに対して鏡浦地区の肝炎が小・中学校に局限した流行で、Au抗原陽性率の高い肝炎であることから、わたくしたちはこの肝炎はB型肝炎と考えている。

2) 員弁地区においての急性肝炎の経過は教室例に比べて肝機能所見および組織学的所見ともに明らかに治癒遷延する傾向があり、その慢性化率も高率であつた。

3) 三重県下におけるAu抗原保有率は平均1.3%であった。

4) Au抗原の集積を認めた肝硬変多発の3家系を経験したが、これらの家系では伝染形式としてはcontact infectionの可能性が強いように思われた。

5) 肝生検材料を用いて蛍光抗体法によりAu抗原の局在を検討してみたところ、肝細胞質内に存在するAu抗原を認めた。そこでさらにヒト胎児肝細胞培養液中にAu抗原を添加し、その細胞内への侵入およびその局在を検討してみた。現在までのところでは培養5日目および6日目のものの肝細胞質内に特異蛍光を思わせる所見を得ているが、これのみではいまだ満足すべきものとはいえない。

6) 当教室では過去5年間に16例の劇症肝炎を経験しているが、これらのうち9例に交換輸血療法を試み3例を救命し得た。

講演を終るに臨み、本講演の機会をお与え下さいました日比野進会頭ならびに御司会の労をとって下さいました青山進午座長に深甚なる謝意を表します。

また、これら一連の研究に多大なる御協力を賜りま

表21. 協力機関

員 弁 町	玉 城 病 院
員 弁 厚 生 病 院	武 内 病 院
伊 勢 総 合 病 院	鳥 羽 市
上 野 市 民 病 院	東 京 大 学 輸 血 部
尾 鷲 市	名 古 屋 大 学 第 三 内 科
尾 鷲 市 民 病 院	松 阪 中 央 病 院
岡 山 大 学 小 坂 内 科	三 重 県 立 大 学 病 理 学 教 室
日 下 外 科 病 院	三 重 県 立 大 学 塩 浜 病 院
桑 名 市 民 病 院	三 重 県 衛 生 部
県 立 志 摩 病 院	三 重 県 衛 生 研 究 所
国 立 が ん セ ン タ ー	三 重 県 日 赤 血 液 セ ン タ ー
国 立 公 衆 衛 生 院	山 田 赤 十 字 病 院
国 立 津 病 院	山 本 病 院
自 衛 隊 中 央 病 院	四 日 市 市 民 病 院
静 岡 県 立 中 央 病 院	四 日 市 医 師 会
大 安 病 院	四 日 市 市

(五十音順)

した諸機関各位、ならびに日夜労苦を惜しまなかつた教室の各員に対し心から御礼を申し上げます(表21)。

文 献

- 1) 高崎浩他：三重県南部(紀北)地方に多くみられる肝疾患の疫学的研究(第1, 2報)日消誌, 56: 1014, 1959. —2) 高崎浩他：三重県員弁地区における流行性肝炎の臨床的研究(第1, 2, 3報), 日消誌 63: 1367, 1966. —3) 高崎浩他：三重県員弁地区における流行性肝炎の臨床的研究(第4, 5報), 日伝誌, 40: 230, 1966. —4) 高崎浩他：三重県員弁地区における流行性肝炎の臨床的研究(第6, 7報)肝臓 9: 150, 1968. —5) 高崎浩他：急性肝炎の病態と予後, 日内会誌 55: 43, 1966. —6) 小坂義種他：三重県員弁地区に発生した劇症型流行性肝炎の3剖検例, 三重医学 10: 225, 1967. —7) 高崎浩：慢性肝炎(流行地における潜在型を中心として), 第17回日本医学会総会学術講演集, V巻, 297, 1967. —8) 高崎浩他：三重県須賀利地区における流行性肝炎の臨床的研究(第1, 2報), 日消誌 65: 1346, 1968. —9) 高崎浩他：三重県四日市日永地区に多発する肝炎について, 日消誌, 65: 712, 1968. —10) 高崎浩他：当大学における剖検886例並びに当教室の肝生検360例にみられたNSRLについての検討, 肝臓, 10: 323, 1969. —11) 高崎浩他：亜急性肝炎の9例, 日消誌 66: 759, 1969. —12) 高崎浩他：発症後40日で死亡した亜急性肝炎の1剖検例, 肝臓 11: 491, 1970. —13) 高崎浩, 小坂義種：亜急性肝炎に関する諸問題(臨床症例を中心とした本症の位置づけ), 日消誌 67: 484, 1970. —14) 金丸正泰他：各種肝疾患時の凝血学的検査成績の検討, 三重医学 14: 269, 1970. —15) 松田雄次：肝炎の潜在型に関する研究, 三重医学 14: 136, 1970. —16) 田川新生他：早期に急性肝炎より肝硬変症に移行した1症例, 臨床成人病 1: 315, 1971. —17) 高崎浩他：急性ウイルス性肝炎流行時にみられたオーストラリア抗原総合臨床, 20: 778, 1971. —18) 寺田誠他：一肝硬変家系におけるオーストラリア抗原, 三重医学, 15: 177, 1971. —19) 高崎浩, 小坂義種：肝臓病学における最近の二, 三の話題, 臨床と研究 48: 18, 1971. —20) 高崎浩他：定型的な亜急性肝炎の臨床像を呈さなかつた興味ある症例の経過観察, 肝臓 12: 515, 1971. —21) 高崎浩他：交換輸血により救命し得たと思われる亜急性肝炎の1例, 肝臓 12: 683, 1971. —22) 金丸正泰他：流行性肝炎とAustralia抗原, 肝臓 13: 81, 1972.