——〔シンポジウム〕“血漿蛋白質の臨床”——

1. 血清膠質反応—とくに肝疾患について—*

若 月 壽 之 助**

肝は分泌、排泄、諸種の物質代謝、解毒などさまざまな機能を営む臓器であるので、古くからこれら機能の状態を検索するため数多くの検査法が考案・研究されてきた。

肝は蛋白とくに alb 合成の場であるため、肝疾患時には肝組織の破壊、肝細胞内の蛋白合成障害、肝血流量の減少などの諸因子により、血清蛋白の組成が変化をうける。血清膠質反応はこの血清蛋白成分の変化の様相をみているもので、肝障害時惹起された血清 alb の減少にもとづく血清保護膠質能の低下、また一方膠質安定性の低い血清 glob の増加することを利用したものであり、未だその反応の正確な機序に関しては不明の点が多いけれども、肝が営む主要な機能である蛋白代謝に関する検査法のひとつとして過去より現在にいたるまで広くもちいられているものである。

今回私は肝疾患、とくに急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変を中心として血清膠質反応の成績を検討し、肝疾患の診断、病態、予後の判定にさいして、血清膠質反応のもつ 1, 2, の役割についてのべてみたいと思う。

対象とした症例は昭和 36 年 4 月より現在にいたるまで金沢大学第 1 内科に入院し、腹腔鏡検査および肝生検により診断した肝疾患々者であり、対照としては合併症のみとめられない心疾患、腎疾患、胃癌、肺癌、肺結核、糖尿病などの非肝疾患々者を選んだ。金沢大学医学部附属病院中央検査部においては、血清膠質反応として昭和 37 年 3 月までは血清コバルト反応、血清カドミウム反応、セファリン-コレステロール絮状反応、高田反応が採用され、昭和 37 年 4 月よりは硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応に切り換えられて現在にいたっている。したがって昭和 36 年 4 月より昭和 37 年 3 月までの肝疾患 41 例、非肝疾患 65 例には血清膠質反応として血清コバルト反応、血清カドミウム反応、セファリン-コレステロール絮状反応、高田反応が施行され、昭和 37 年 4 月以降の肝疾患 121 例、非肝疾患 250 例には血清膠質反応として硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応が実施されてい

る。なおその他の肝機能検査として黄疸指数・BSP 試験を行ない、さらに血清総蛋白濃度、血清蛋白分画、血清トランスアミナーゼ活性値 (S-GOT, S-GPT) を測定した。

血清膠質反応として実施された血清コバルト反応、血清カドミウム反応、セファリン-コレステロール絮状反応、高田反応、硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応と血清蛋白分画との関係をみると、肝疾患、非肝疾患を問わず総蛋白濃度、alb 濃度、 β -glob 濃度との間にはいずれも相関はみられなかった。硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応および高田反応と γ -glob 濃度との間にはいずれも相関がみられた。また血清コバルト反応についてみると、右側反応をしめすものでは γ -glob 濃度の増加がみられ、さらに α_2 -glob 濃度は右側反応をしめすものでは減少、左側反応をしめすものでは増加する傾向がみられた。

図 1 血清膠質反応 (ZTT, TTT) の異常率

つぎに肝疾患および非肝疾患における各血清膠質反応の異常率についてみると、硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応、およびその両者の異常を呈する頻度は急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変の順に高くなる (図 1)。血清コバルト反応については急性肝炎では一定の傾向はみられなかったが、慢性肝炎、肝硬変ではほとんどのものが右側反

* Studies on sero-flocculation tests, especially in liver diseases.

** Hisanosuke Wakatsuki, 金沢大学医学部第 1 内科

応を呈した。これに反し非肝疾患で異常をしめすものでは多くのものが左側反応を呈した。血清カドミウム反応で異常を呈する慢性肝炎、肝硬変では右側反応をしめすもの、左側反応をしめすものの両者がみられ一定の傾向がみられなかったが、非肝疾患では異常をしめすものの大部分が左側反応を呈した。高田反応では急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変の順に異常を呈する頻度が高くなるが、しかし非肝疾患においてもその頻度は低い異常を呈するものがみられた。セファリン-コレステロール絮状反応では急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変に高率に異常を呈するが、非肝疾患でもその半数以上が異常を呈した。これらのことから私達が実施してきた血清膠質反応のうち肝疾患をよく反映するものとして無条件に推せるものはないが、一応血清コバルト反応、硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応などは肝機能検査法として実施しうるものと考えられる。

さてつぎに肝疾患、主として急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変における血清膠質反応についてのべる。ここでは血清コバルト反応、血清カドミウム反応・セファリン-コレステロール絮状反応、高田反応を施行した症例は例数が少なく、また経過を追及したものも少ないので、以後これらの症例を除き、血清膠質反応として硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応を行なった症例についてのべる。

図2 肝疾患の肝機能検査異常率

急性肝炎発症1カ月以内における肝機能検査の異常率は図2,3に示すごとであり、硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応の異常を呈する頻度は低い。急性肝炎の診断に関しては、黄疸指数、BSP試験、さらには血清トランスアミナーゼ活性値に比し、硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応がもつ診断面の価値ははるかに劣るものと考えられる。しかし急性肝炎発症後の硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応の異常頻度を経時的にみると、図3に示すごとく、6カ月以降に硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応がなお異常を呈する症例は再度の肝生検で遷延慢性化する組織像がみられた。これに反し6カ月以内に硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応が正常に復した症例の肝組織は治癒像をしめしていた。私は硫酸亜鉛試験、チモール混濁

図3 急性肝炎における血清膠質反応の時間的推移

反応のみ異常で、その他の肝機能検査では異常をしめさず、肝生検により慢性化の組織像がえられた症例を経験しているが、急性肝炎発症後6カ月以降に硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応がなお異常をしめす症例は、遷延・慢性化する可能性があるものとして注意する必要があると考えられる。

慢性肝炎においては、その診断は肝生検による形態学的所見が主要なものである。慢性肝炎の際の肝機能検査の異常率は図2に示すごとく、急性肝炎に比し黄疸指数、血清トランスアミナーゼ活性値の異常頻度は低くなり、硫酸亜鉛試験（他の例と同じ）、チモール混濁反応の異常頻度がやや高くなる。慢性肝炎の活動性についてみると、活動型のものは非活動型のものに比し、硫酸亜

図4 血清膠質反応と活動性との関係（慢性肝炎）

鉛試験、チモール混濁反応の異常を呈する頻度が高い（図4）。また肝の組織学的所見についてみると、肝細胞変化、線維化、細胞浸潤の程度の強いもののうち硫酸亜

図5 血清膠質反応と肝組織像 (慢性肝炎)

図6 慢性肝炎 (活動型) における血清膠質反応の時間的推移
(免疫抑制薬投与例)

鉛試験の高値をしめすものがみられる。

チモール混濁反応は肝細胞変化の程度が強いもののうちに高値をしめすものがみられるが、線維化の程度に関しては一定していない(図5)。免疫抑制薬を投与した活動型の慢性肝炎のうち経過を観察し、再度肝生検を施行しえたものは図6にしめすごとくで、線は再度の肝生検で活動型の組織像、実線は非活動型の組織像がえられた症例である。点線の肝組織像が活動型を持続する3例中2例は硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応が経過中動揺または漸増しつつ異常値をしめし、一方実線の活動型から非活動型に移行した症例では硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応の動揺が活動型を持続する症例に比し少なく、また異常の程度も低いものが多いようである。非活動型の慢性肝炎では、経過中の硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応の異常の程度・動揺性は活動型の慢性肝炎に比し少ない傾向がみとめられた。

肝硬変における肝機能検査の異常率は図2にしめすごとく、黄疸指数、血清トランスアミナーゼ活性値を除き、alb低下、硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応などの異常頻度が急性肝炎・慢性肝炎に比し高い。さらにいくつかの肝機能検査を組合わせその異常率を慢性肝炎、肝硬変につき検討すると、肝硬変では、これら検査の組合わせが同時に異常を呈する頻度が慢性肝炎に比し高く、このことは肝硬変の診断にあたり注意すべきことと思われる。活動性の肝硬変、腹水を伴う肝硬変、また上田・武内の分類によるB型すなわち多小葉性で間質の巾が比較的狭い肝硬変は、静止性の肝硬変、腹水を伴わない肝硬変、A型すなわち多小葉性で間質の巾が比較的広い肝硬変に比し、硫酸亜鉛試験、チモール混濁反応の異常を呈する頻度が高い傾向にあった(図7, 8)。

以上主として急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変につき血清膠質反応の成績を検討した。急性肝炎ではその診断面で

図7 血清膠質反応と活動性との関係
(肝硬変)

図8 血清膠質反応と肝硬変の型との関係

の値は低いが、急性肝炎の治癒判定および遷延、慢性化の1指標として、慢性肝炎、肝硬変ではその診断、病態および予後判定の1指標として有用であろうと考えられる。さらに閉塞性黄疸の診断、肝癌の原発性、続発性の鑑別にも血清膠質反応はかなり有用であろう。しかし血清膠質反応のみで、肝障害を断定することはできない。また近年酵素学の進歩に伴い酵素による検査法が肝疾患の分野においても大きな地位をしめるにいたったが、これのみで肝疾患の診断・病態・予後の判断に十分ことたりとすることはできない。血清膠質反応は酵素学的診断と異なる面も持っているので、肝疾患における肝機能検査の1つとしてその必要性は依然存在するものと思われる。

(追加) 九大・医・3内 福田 勉

只今肝疾患における血清膠質反応の意義についてのお話しがあったが、我々は血清 γ -glob を更に、IgG, A 及

び M に分けて定量し、これら γ -glob 亜分画と TTT, ZTT との関係について検討したので追加する。

まず肝疾患患者 36 例(急性肝炎 4 例, 慢性肝炎非活動型 10 例, 慢性肝炎活動型 10 例, 肝硬変症 12 例)について、各免疫 glob 量と TTT との関係をみても、IgG 及び IgM は夫々 $r=+0.63$ 及び $r=+0.45$ と、いずれも有意 ($p<0.01$) の相関を示すが、IgA とはあまり相関がみられなかった。

又 ZTT との間にも、IgG は $r=+0.66$ ($p<0.01$)、IgM は $r=+0.38$ ($p>0.05$) と、有意の相関が認められたが、IgA とは殆んど相関を示さなかった。

即ち、IgG は TTT, ZTT のいずれとも同程度のつよい相関を示し、IgA は両者ともあまり相関がみられなかった。又 IgM は TTT, ZTT ととも相関を示すが、TTT の方によりつよい相関を認めた。

次に肝疾患を更に、肝炎 (24 例)、肝硬変症 (12 例) に分け、夫々について IgM と TTT 又は ZTT との関係をみても、TTT との間には、肝炎ではつよい相関 ($p<0.01$) がみられるが、肝硬変症では殆んど相関が認められなかった。一方 ZTT については、肝炎、肝硬変症の間で、TTT ほど明らかな差を示さなかった。

以上の成績より、肝炎でまだ IgG があまり増加していない時期に、すでに IgM の増加により TTT が陽性を示すので、肝における炎症過程の指標として、TTT がより重要な意義を有するものと考えられる。

(質問) 慈恵医大・阿部内科 阿部 正和

血清蛋白分画法をルーティン検査としてとり入れた場合にも、なお、血清膠質反応を行なう必要があるのかという問題について御意見をうかがいたい。

(答) 金沢大・医・1内 若月 寿之助

ZTT は γ -glob, TTT は γ -glob, β -リボ蛋白、およびコレステロールと強い相関関係をもつが、血清蛋白分画値を用いて表現することのできない臨床検査としての意味をもつので、血清蛋白分画法をとりいれても膠質反応を行なうのが望ましいと考える。

(追加及び質問) 千大・医・1内 小藤田 和郎
若月氏の意見に賛成である。

なお、我々は急性肝炎では、病初に TTT, Kunkel 等の陽性であったものは、経過が長びくと、これらの検査が一旦陰性化したものが再び陽性化することが多いことをみているが、病初の検査によって経過が長びくか否かを判定できれば臨床的意義が大きいと考える。この可能

性についての意見を承りたい。

〔答〕 金沢大・医・1内 若 月 寿之助

我々もそのような事実をみているが、現状では病初の膠質反応から予後を判定することは困難であると考え

〔司会〕 京大・医・中検 富 田 仁

30 数種の血清蛋白分画のそれぞれが正確に定量されるようになるまでは、血清膠質反応はスクリーニングテストとして、また、血清蛋白分画の質的な変化の指標として行なわれることが必要であり、血清蛋白分画法で代用することは困難であると考え。