薬剤性肝障害の臨床的研究

久　野　秀　男

信州大学医学部小田内科学教室（主任：小田正幸教授）

Clinical Studies on Drug-induced Liver Injury

Hideo HISANO

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director : Prof. M. ODA)

I 緒　言

近年，Sulfa 剤，抗生剤，蛋白同化ホルモン，経口糖尿病治療剤など種々の薬剤の出現に伴い，それに附随する諸種の副作用についての報告も多くみられるようになってきた。就中，これら薬剤投与に由来する肝障害については枚挙に暇のないくらいの報告がある。即ち欧米においては，Hageman[1] Saphirstein[2] らの Sulfanilamide についての報告以来 Popper[3][4] Zimmerman[5] Martini[6][7] Schultz[8] Smetana[9] らが 100 種類以上もの薬剤について報告している。本邦でも，牛尾[10]，三辺[11][12]，脇坂[13]，市田[14]，吉利[15]，織田[16]，大菅[17]らの報告がある。広義の薬剤性肝障害の中には，工業用薬剤による偶発性ないしは故意による肝障害が含まれるが，医原性疾患としての薬剤性肝障害からは除外されるべきものである。薬剤による肝障害の発生機序については従来より，a）薬剤自身の肝に対する直接障害作用，b）間接的な肝障害作用ならびにc）アレルギー性の病因などがあげられている。しかしこれら各々の機序の明確な解明は必らずしもなされているわけでもなく，個々の薬剤についても上述のいずれの原因によるものかなども明らかにされているとはかぎらない。肝組織像においても同様で，薬剤による肝障害に特異的な病変はかならずしもえられるとはかぎらず，急性ビールス性肝炎との鑑別が問題となるところである。また各薬剤夫々の特異性もみ出しがたい現状であり，肝炎ビールスの同定がなされていない今日では，肝機能検査においても，ビールス性肝炎と鑑別しうる特殊な検査法は出現していない。したがって，これら薬剤性肝障害の早期発見，さらにはその予防についての対策は今後の研究に待つところが多い。今回，著者は，昭和40年から同43年前半期にかけて，信州大学小田内科ならびに，その関連病院において診断しえた薬剤性肝障害32例について，臨床像，肝機能，肝組織像，血液像について検討を加え，ビールス性肝炎との比較検討を行った。

II 臨床的研究

a）対象

今回，著者が集計した薬剤性肝障害例は32例であり，そのうち18例は小田内科において昭和40年から同43年前半期にかけて診断されたものであり，他の10例は松本市相沢病院でみられ，他の4例はその他の関連病院においてみられた症例である。その内訳は表1に示すごとくであって抗生物質による肝障害が圧倒的に多いことが注目される。またこの間に小田内科ならび

表 1　　薬剤性肝障害32例の内訳

1 抗生剤	
Triacetyloleandomycin	6 例
Tetracycline	5 例
Erythromycin propionate	2 例
Lincomycin hydrochloride	1 例
2 Sulfa 剤	
Slufamethizole	3 例
Sulfamethomidine	1 例
3 消炎鎮痛剤	
Oxyphenylbutzone	2 例
4 抗結核剤	
P. A, S.	
5 例蛋白同化ホルモン	
Methyltestosterone	3 例
Methandrostnolone	1 例
Stanozole	1 例
6 精神安定剤	
Chlorpromazine	
7 例抗糖尿病剤	
D 860	1 例
8 その他	
Cytochrome-c 製剤	1 例
チフスワクチン	1 例

に相沢病院にて入院治療をうけた急性ビールス性肝炎の患者は計124例である。したがって両診療機関における，いわゆる急性肝炎の症例は計152例であり，薬剤起因性のものの占める頻度は18.4％と高率であった。このように，薬剤性肝障害が多くみとめられる原因としては，とくにかかる症例が選択的に入院治療をうけていることによるものと考えられるが，一方において，いわゆる急性肝炎とされているものの中には，薬剤起因性の症例がかなり多く含まれていることも否定出来ず注目すべき点と考えられた。

b）薬剤投与量，投与日数，発症期間，初発症状について。（表2～1，2～2，表3）

薬剤投与量：著者の集計した32例中，精神安定剤を除いて1日投与量は大体常用量であり過量に服用したものはなかった。

薬剤投与日数：2週間以上の投与をうけているものが，抗生剤では7例，消炎鎮痛剤で2例，Sulfa剤で4例，蛋白同化ホルモンで5例，精神安定剤で3例，

表2の～1　　薬剤投与日数，発症期間，初発症状

症例	基礎疾患	使用薬剤	投与量	投与期間	発症迄の期間	初発症状
A. Y	腎盂炎	TAOM	2(g)	14(日)	14(日)	心窩部不快感，黄疸
M. S	右腕化膿症	TAOM	1	64	64	嘔気，食欲不振
F. S	膀胱炎	TAOM	2	13	16	黄疸，掻痒感
K. T	皮ふ疾患	TAOM	1.5	10	3	嘔気，食欲不振，発熱
K. M	皮ふ疾患	TAOM	1	36	8	心窩部不快感
K. S	上気道炎	TAOM	1	7	10	黄疸，食欲不振
I. S	肺化膿症	TAOM	0.9	61	61	食欲不振
M. Y	上気道炎	TAOM	1	11	14	嘔気，心窩部不快感
H. I	扁桃腺炎	T. C	1	42	15	食欲不振
K. M	膀胱炎	T. C	1	43	40	食欲不振
S. T	肺化膿症	T. C	1	84	74	嘔気，食欲不振
M. H	上気道炎	E. M	1.2	3	3	嘔気，発熱全身倦怠感
A. Y	咽頭炎	E. M	1.2	2	2	心窩部痛
H. K	扁桃腺炎	Lincomycin hydrochloride	1	69	69	食欲不振，倦怠感
O. Y	五十肩	Oxyphenylbutazone	1.8	60	70	嘔気，食欲不振
K. D	咽頭炎	Oxyphenylbutazone	1.8	20	25	全身倦怠感，心窩部痛

表2の～2　　薬剤投与日数，発症期間，初発症状

症例	基礎疾患	使用薬剤	投与量	投与日数	発症迄の期間	初発症状
N. N	大腸炎	Sulfamethomidine	1.5(g)	60	30	嘔気，心窩部不快感
T. N	尿路結核	Sulfamethizole	3	40	40	嘔気，心窩部不快感，掻痒感
M. Y	慢性腎盂炎	Sulfamethizole	3	40	30	全身掻痒感
T. F	尿路結核	Sulfamethizole	3	30	30	上腹部痛，食欲不振
A. U	骨そしよう症	Stanozole	6mg	162	148	黄疸
I. S	游走腎	Methenolone	15mg	17	17	黄疸
U. I	低蛋白血症	Methyltestostelone	30mg	14	14	黄疸
M. M	游走腎	Methyltestostelone	30mg	130	130	黄疸
W. Y	游走腎	Methyltestostelone	30mg	84	23	食欲不振
S. Y	うつ病	Chlorpromazine	75mg	230	210	全身倦怠感
H. T	うつ病	Chlorpromazine	100mg	24	24	黄疸
K. S	分裂症	Chlorpromazine	150mg	40	15	心窩部不快感，嘔気
O. H	糖尿病	D 860	2g	30	7	心窩部不快感
K. M	肺結核	PAS	10g	60	60	発疹
M. T	脳血管障害	Cytochrome-C	15mg	20	20	嘔気，食欲不振
A. K	梅毒	チフスワクチン	0.07cc	1	4	黄疸，発熱，全身倦怠感

表 3　　初発症状の薬剤別分類

		心窩部不快感	嘔気	食欲不振	全身倦怠感	黄疸	発疹	掻痒感
抗生剤	TAOM	3	3	4	0	3	0	1
	T.C	0	1	3	0	0	0	0
		4	5	7	2	3		1
	EM	1	1	0	1	0	0	0
	Lincomycin hydrochloride	0	0	1	1	0	0	0
Oxyphenylbutazone		1	1	1	1	0	0	2
Sulfa 剤		2	2	1	0	0	0	0
蛋白同化ホルモン		0	0	1	0	4	0	0
精神安定剤		1	1	0	1	1	0	0
その他		1	1	1	0	1	1	0
計		9	10	12	4	9	1	3

その他で3例，計24例であり，最も長期の投与を受けたものは Chlorpromazine による肝障害例で約7ケ月であった。

発症までの期間：抗生剤では14例中7例が2週間以内でありこのうちの2例は2～3日後に発症しており，ともに Erythromycin propionate によるものであった。他の7例中2例は約2ケ月であり，これらは，肺化膿症および右腕化膿症の例に Triacetyloleandomycin を投与したものである。消炎鎮痛剤では約1ケ月前後であり，蛋白同化ホルモンでは4例中2例は約4ケ月間を要し，他の2例は2週間ぐらいであり，これらはともに女性患者であった。精神安定剤では3例中2例は20日前後であり，1例は約7ケ月の長期にわたっている。また，今回の薬剤性肝障害32例中，発症後も薬剤投与をつづけられたと考えられるものが9例みとめられた。注目すべきことであろう。

初発症状：嘔気，食欲不振，黄疸など種々の症状があるがそのうちでも，食欲不振を訴えるものが多く12例にみとめられた。このうちの7例は抗生剤服用例である。嘔気が10例にみとめられ，そのうち5例は，抗生剤によるものであった。心窩部不快感は9例に認められ，そのうち4例は抗生剤によるものであり，2例は，Sulfa 剤服用例であった。黄疸も9例にみとめられ，4例が蛋白同化ホルモン例であり，3例が TAOM によるものであった。その他，掻痒感が3例，発疹が1例にそれぞれみとめられた。このことから，抗生剤では，食欲不振，嘔気，心窩部不快感，黄疸の愁訴の多いことがわかり，蛋白同化ホルモンでは，黄疸のみが初発症状としてみとめられることが明らかであり，実地診療上留意すべきことであろう。

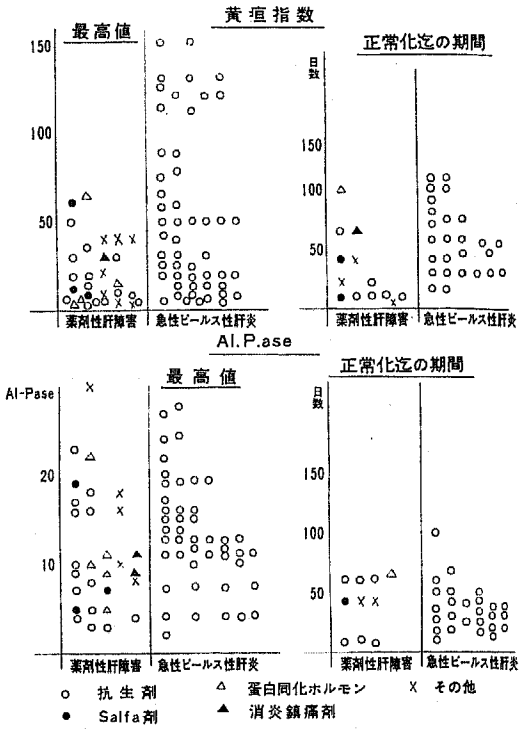

図 1.　薬剤性肝障害の肝機能（I）

c）肝機能検査所見－急性ビールス性肝炎との比較検討。

著者は両疾患についての肝機能ならびにその経過について検討を行った。（図1～図3）

黄疸指数：薬剤性肝障害と急性ビールス性肝炎との個々の例において，黄疸指数の最高値を比較してみると，図1に示した如く前者においては，後者のそれに比べて著しい高値を示すものはみられず，薬剤性肝障害の群の最高値は65単位であり，ビールス性肝炎の群のそれは200単位であった。次に黄疸指数の正常化迄の期間についてみると，薬剤性肝障害例においても3ケ月以上を要した例もみられたが，ビールス性肝炎例に比較して短期間のものが多かった。すなわち正常化迄の日数の平均値については，前者では約30日であり後者では約60日であった。（図1）

Al－P. ase（K. A. Unit）薬剤性肝障害と急性ビールス性肝炎における Al－P. ase の最高値を比較した。11単位（K. A）を正常の上限として調べると，異常値を示したものは32例中10例であり，その内訳は，TAOM 4例，EM 1例，蛋白同化ホルモン2例，Sulfa 剤1例，Chlorpromazine 2例，D 860 1例でありその

最高値は，30単位でD 860による肝障害例にみとめられたがこの例の黄疸指数は40単位であった。これに比較して，急性ビールス性肝炎では，異常値を示したものは46例中27例と過半数の症例にみとめられた。その最高値は24単位であった。又これら異常高値を示した症例の正常化迄の経過日数を調べると，薬剤性肝障害では最高50日であり，その平均は約25日であった。一方，急性ビールス性肝炎例では最高100日で平均31日間であった。Al－P. aseの遷延した例は3回にわたって再然を繰り返した例である。薬剤性肝障害の最高日数を示した例は蛋白同化ホルモンによるものであった。以上，Al－P. aseの異常高値は，急性ビールス性肝炎に多くみとめられ，経過日数でも急性肝炎例がより長期間を要する傾向を認めた。（図1）

血清トランスアミナーゼ：次に血清トランスアミナーゼについては，薬剤性肝障害例では，ビールス性肝炎のそれに比らべて著しい高値を示した例は少なく，全体についての最高値はGOT 780単位，GPT 650単位であり，後者ではGOT 2100単位，GPT 2780単位であった。又これらの正常化迄に要した日数については，前者では，GOTが43日GPTが44日であり，後者ではGOTが59日GPTが62日であっていづれも急性肝炎例が長期間を要する傾向をみとめた。（図2）

膠質反応：肝機能検査としての血清膠質反応検査には数多くの方法が行われているが，著者らは日本消化器病学会肝機能研究班の基準に従って，硫酸亜鉛混濁試験（ZTT）とチモール混濁反応を行っている。急性肝炎例においては，血清膠質反応は，セファリンコレステロール（レシチン）絮状反応が初期に陽性を示すことがある他は一般には膠質反応の異常を示すものは少いと云われている。著者の例では，とくに薬剤性肝障害例では，慢性肝炎に中毒性肝障害が加ったと考えられる2例と他の1例に軽度の上昇をみとめ大部分は正常値を示した。急性ビールス性肝炎についても，ごく一部に上昇をみとめたにすぎなかった。（図3）

血液像：一般に，ビールス性疾患の大部分は，白血球減少をみるものが多く，ビールス性肝炎の場合においても初期には，白血球減少をみるものが多いと云われている。これに対して，薬剤性肝障害の場合にはこのような傾向はみとめず，白血球増多をみることがあると云われている。著者の症例について個々に検討してみると図4に示したごとく薬剤性肝障害の3例では，1.2×10^4（TAOM例），1.28×10^4（Sulfamethizole例），1.1×10^4（Cytochrome-c製剤）と高値を示した症例がみられた。また逆に4000以下の白血球減少を示すものが1例みとめられた。この症例はEM使用例で赤

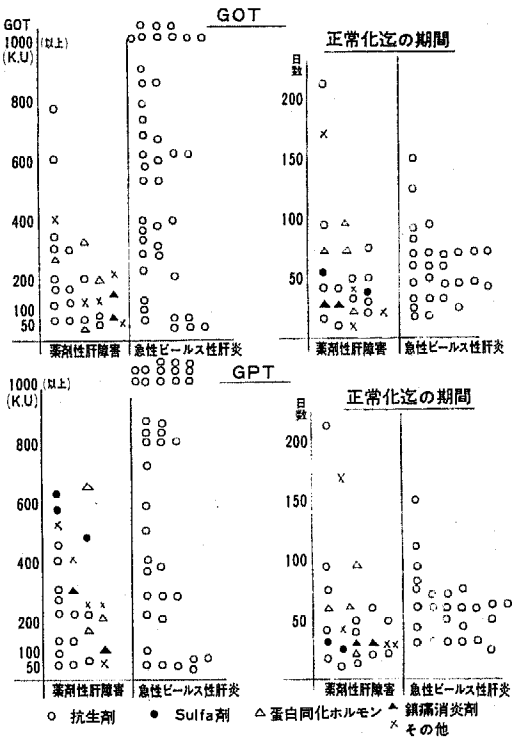

図 2.　薬剤性肝障害の肝機能（Ⅱ）

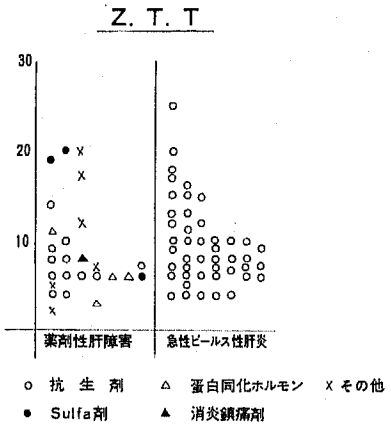

図 3.　薬剤性肝障害の肝機能（Ⅲ）

血球数460×10^4，Hb 105％と貧血はなく，末梢白血球数2700でその百分率では，後骨髄球3％，桿状核35％，分葉核40％，淋巴球17％，単球2％，好酸球3％で原疾患としては原因不明の発熱として，抗生剤投与をうけた例であった。EMの再投与（800mg）により，

GOTは26から71単位に，GPTは25から61単位と，血清トランスアミナーゼの急上昇をみとめ，また白血球数も肝機能の正常化した頃には4100と正常化し，EM再投与後 1.2×10^4 と著明な増多を示した。肝生検は施行しえなかった。つぎにビールス性肝炎については，7000以上の白血球増多を示したものが7例にみとめられたが，このうちの2例は急性扁桃腺炎の合併，1例は肝生検後の肋膜炎，1例は胆石胆嚢炎の合併，1例は劇症肝炎で死亡，他の2例は原因不明であった。しかし，この原因不明のうちの1例は高度の黄疸が比較的長期間持続しまた血清トランスアミナーゼもGOT 1100単位，GPT 2100単位と著しい高値を示したことから，かなり劇症な型を示したものと考えられ，したがって本例の白血球増多も広範な肝エ死によるものと推定された。本例は肝機能検査正常化後，退院直前に肝生検を行ったが組織学的にはとくにエ死後性の肝線維化をつよくみとめる所見はみられなかった。次に末梢血の好酸球について調べた。薬剤性肝障害の場合はとくにアレルギー性の発症機序との関連により，好酸球増多をみとめることが多いとする報告もみられる。著者の症例においては2例に著しい好酸球増多をみとめた。すなわち Cytochrome-C 製剤によるもの1例で20%，TAOM によるもの1例で16%であった。これらの2例を除いては，薬剤性肝障害例のそれはビールス性肝炎のそれにくらべてとくに好酸球増多はみとめられなかった。(図4)

e）肝組織所見

肝の組織像はすでに多くの人達の報告にもあるように，必ずしも一様でなく，同一薬剤によって同じような病変が生ずるとはかぎらず，その組織像から薬剤を推定することは困難である。著者は今回小田らの分類にしたがい（表4）6型に分け，組織学的検討をなしえた28症例について調べた。（表5－1，5－2）その内訳は，肝炎型9例，胆汁うっ滞型6例，脂肪肝型7例，中心性エ死型1例，特殊型として，肉芽腫型が1例，肝炎＋胆汁うっ滞型2例，慢性肝炎＋肝炎型1例，慢性肝炎＋脂肪肝型1例であった。（表6）表6からもうかがえるように一つの薬剤がかならずしも同一の組織学的表現をとらないことが明らかである。薬剤性肝障害の組織学的特徴については，三宅らは[18]，脂肪変性，間葉系細胞反応の欠如，グリコーゲン含有量の低下などをあげており，また実質，グ鞘などにおける好酸球の比較的多いことをあげている。著者の症例中，脂肪肝型を示した7例の他にも7例に，急性期よりすでに軽度から中等度の脂肪沈着をみとめている。ビールス性肝炎の急性期の症例においては，一般には殆んど脂肪沈着はみとめられていないのに比べ，薬剤性肝障害の場合にはこのようにかなりの例に脂肪沈着がみられることは両者の鑑別上大きな相違と云いうる。しかし，星細胞動員は27例中11例にはかなりの程度にみ

表 4　薬剤起因性肝障害の組織学的分類

1. 胆汁うっ滞型
2. 肝　炎　型
3. 中心性壊死型
4. 脂　肪　肝
5. 特殊型（肉芽腫型）
6. 不　定　型

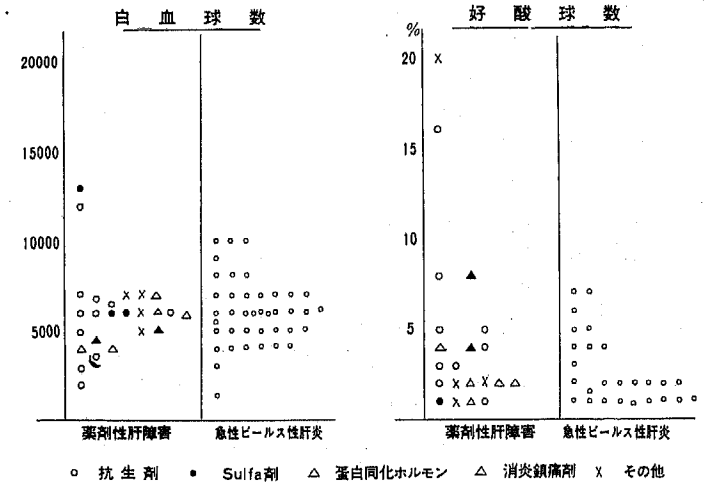

図 4.　薬剤性肝障害の血液所見

表5の～1　　薬剤性肝障害の組織所見

症例	薬剤	時期	小葉内の変化									ゲ鞘の変化					その他			分類
		発症後	脂肪変性	好酸性変性	エ死	細胞索の乱れ	細胞の大小不同	核の空胞化	好酸小体	星細胞動員	実質内細胞浸潤	線維化	境界層破壊	細胞浸潤	好酸球浸潤	形質細胞浸潤	胆管増生	胆栓	偽小葉形成	
A. Y	TAOM	7日	+	−	−	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	脂肝型
M. S	TAOM	7日	−	+	+	+	−	−	++	−	+	−	−	++	++	−	−	−	+	肝炎型
F. S	TAOM	15日	+	+++	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	胆汁うっ滞型
K. T	TAOM	10日	−	++	−	−	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	++	−	胆汁うっ滞型
K. S	TAOM	7日	−	++	+	+	++	−	−	+	+	−	−	+	+	−	−	+	−	肝炎＋胆汁うっ滞型
K. M	TAOM＋TC	7日	+	++	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	脂肝型
A. Y	EM	7日	++	+	−	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	++	−	胆汁うっ滞型
H. I	TC	14日	+++	−	−	++	+	+	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	脂肝型
S. T	TC	14日	+++	−	−	+	++	−	+	+	++	+	−	−	−	−	−	−	−	脂肝型
H. K	Lincomycin hydrochloride	14日	++	++	−	++	+	−	−	−	+	++	+	+	−	−	−	−	+	慢性脂肝型
U. I	Methyl-testostelone	7日	−	+	−	−	−	−	−	−	+	+	−	+	−	−	+	++	−	肝炎＋胆汁うっ滞型
W. Y	Methyl-testostelone	7日	+	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	+	−	−	−	−	−	肝炎型
M. M	Methyl-testostelone	10日	−	+	++	+	+	−	+	+	++	+	+	++	+	−	−	−	−	肝炎型
I. S	Methenolone	14日	−	−	−	+	+	+	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	肝炎型

表5の～2　　薬剤性肝障害の組織所見

症例	薬剤	時期	小葉内の変化									ゲ鞘の変化					その他			分類
		発症後	脂肪変性	好酸性変性	エ死	細胞索の乱れ	細胞の大小不同	核の空胞化	好酸小体	星細胞動員	実質内細胞浸潤	線維化	境界層破壊	細胞浸潤	好酸球浸潤	形質細胞浸潤	胆管増生	胆栓	偽小葉形成	
A. U	Stanozole	14日	−	+	−	−	−	−	−	−	+	+	−	+	+	−	−	++	−	肝炎型＋胆汁うっ滞型
M. Y	Sulfamethizole	7日	+	++	++	−	++	−	+	+	++	−	−	+	−	−	−	−	−	肝炎型
T. H	Sulfamethizole	7日	+	++	++	++	++	−	+	++	+	+++	+	++	−	−	++	−	−	慢肝＋中毒性肝炎型
T. N	Sulfamethizole	10日	−	+++	++	+	+	−	+	++	+	+	−	++	−	−	−	+	−	肝炎型
K. D	Oxyphenyl-butazone	7日	+++	+	−	+	+	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	脂肝型
O. Y	Oxyphenyl-butazone	7日	−	−	+++	−	++	+	+	+	+++	−	−	+++	+	−	−	−	−	中心性壊死型
S. Y	Chlorpromazine	7日	−	+++	++	+	++	−	−	++	+++	++	+	+++	−	−	−	+	−	肝炎型
H. T	Chlorpromazine	14日	+++	−	−	−	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	脂肝型
K. S	Chlorpromazine	10日	+++	−	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	脂肝型
O. H	D 860	7日	++	++	+++	+	++	−	+	++	++	−	−	−	+	−	−	+	−	肝炎型
M. T	Cytochrome-C	20日	+	+	−	+	+	+	−	−	++	−	−	++	++	+	−	−	−	肉芽腫型
A. K	チフスワクチン	10日	−	+	+	−	+	−	−	+	±	+	−	±	−	−	−	++	−	胆汁うっ滞型
K. M	P. A. S.	10日	−	−	+	+	++	+	−	++	+	−	−	±	−	−	−	+++	−	胆汁うっ滞型
N. N	Sulfa-methomidine	7日	−	−	++	+	−	+	+	+	++	−	−	+	−	−	−	−	−	肝炎型

表 6　組織像別分類

1. 胆汁うっ滞型　5例
TAOM（2）　EM（1）　P.A.S.（1）
チフスワクチン（1）
2. 肝炎型　9例
TAOM（1）　Methyltestostelone（2）
Sulfamethomidine(1) Methandrostelone(1)
Sulfamethizole（2）Chlorpromazine（1）
D860（1）
3. 中心性ヱ死型　1例
Oxyphenylbutazone（1）
4. 脂肪肝型　7例
TAOM（1）　T.C.（3）
Chlorpromazine(2) Oxyphenylbutazone(1)
5. 特殊型（肉芽腫型）　1例
Cytochrome-C（1）
6. 肝炎＋胆汁うっ滞型　3例
TAOM（1）　Methyltestostelone（1）
Stanozole（1）
7. 慢性肝炎＋脂肝型　1例
Lincomycin hydrochloride（1）
8. 慢性肝炎＋肝炎型　1例
Sulfamethizole（1）

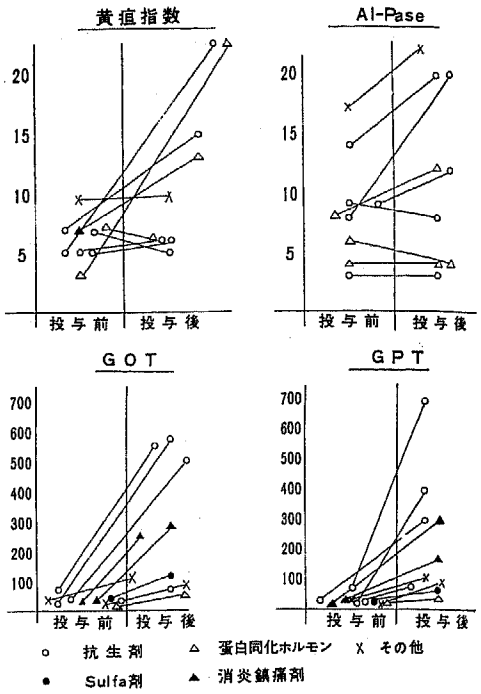

図 5.　Challenge 前後の肝機能

られている。細胞浸潤の種類については，好酸球浸潤の比較的多く目立っものは7例で他の21例では殆んどみとめられないかあるいは所々にごく僅かにみられるに過ぎなかった。また形質細胞浸潤については1例にやや多くみとめられたにすぎず，ピールス性肝炎例に比べて，薬剤性肝炎の場合は，形質細胞浸潤のみとめられない症例が多く，注目すべき点であろう。

f）再投与試験（Challenge Test）

薬剤性肝障害における Challenge test は，その全例に陽性を示すとは限らないが，起因薬剤を決定するのに重要な方法である。著者は起因薬剤と考えられるものを1日量で1日間から最高5日間を服用させて，その前後の肝機能検査を行い，異常高値の出現により陽性と決めている。Challenge test のさいの薬剤投与前後の肝機能を，黄疸指数，Al－P. ase，GOT，GPT についてみると図5の如くである。黄疸指数では，抗生剤，鎮痛消炎剤が著明な反応を示し，Al－P. ase でも，GOT，GPT でも同様の傾向がみられるが，個体の感受性の差もありこの際はっきりしたことは云えないように思われる。次に，Challenge test の実際を症例別に述べ，併せて興味ある症例について記述する。

症例　1：F. S　55才，男，公務員

基礎疾患：膀胱炎

使用薬剤：TAOM＋CM の合剤

主　訴：黄疸，皮膚掻痒感

家族歴：父　脳卒中，母　脳卒中

既往歴：10年前から高血圧

現病歴：昭和40年3月中旬，膀胱炎にて Sulfamethizole 1日4 g で7日間 TAOM＋CM の合剤1日2 g で3日間内服したところ，4月1日に至り心窩部痛が現れ同時に38.5°C の発熱があり，その後皮膚掻痒感が出現した。4月6日に黄疸を指摘されて内服を中止，同16日に小田内科を受診した。肝機能検査では，血清蛋白 8.7 g/dl，A/G 比 1.0，総コレステロール164 mg/dl，黄疸指数50単位，Al－P. ase 16単位と上昇している。ZTT6.3単位，TTT 4.5単位，CCLF(－)で膠質反応は正常，GOT 50単位GPT 56単位で軽度上昇を示した。4月22日には，黄疸指数30単位となったが，GOT 78単位，GPT 108単位，Al－P. ase 15.2単位であった。5月1日に当科へ入院した。

入院時所見：眼球結膜に軽度の黄疸を認め，肝は1横指を触れやや硬く軽度の圧痛を認めた。白血球数は4900で末梢好酸球はみあたらない。

肝機能検査：血清蛋白 7.8 g/dl，A/G 比 1.0，総コレステロール 303 mg/dl，黄疸指数20単位，Al－P. ase 12.3単位，GOT 54単位，GPT 50単位と軽度の増加を示した。膠質反応は正常である。入院後20日間で肝機

能は正常化した。

肝組織所見：発病後2週間目に行った第1回目の肝生検による組織所見は肝実質の好酸性変性がつよく認められ，軽度の脂肪沈着および細胞の大小不同，肝細胞索の乱れ，軽度の実質内の細胞浸潤などが認められたが，星細胞動員などはあまり著明ではなかった。グ鞘では細胞浸潤もなく胆管増生も認められなかった。著しい所見としては，中心静脈周辺の毛細胆管に多数の胆栓形成が認められた。すなわち比較的典型的な肝内胆汁うっ滞型の肝炎の像を示した。（図6 a，b）

Challenge test：肝機能の正常化をみた後，患者が発病前から服用していた抗生剤，TAOM＋CM の合剤2 g を1日3回に分けて投与したところ，夕方より嘔気，食欲不振を訴え翌日には37.8°C の発熱があり心窩部の不快感を訴えた。肝は1横指より2横指と腫大し，末梢血中の白血球数10900と増加し，好酸球は4％であった。以後投与を中止した。肝機能では，黄疸指数14単位，Al－P. ase 24.7単位，GOT 50単位，

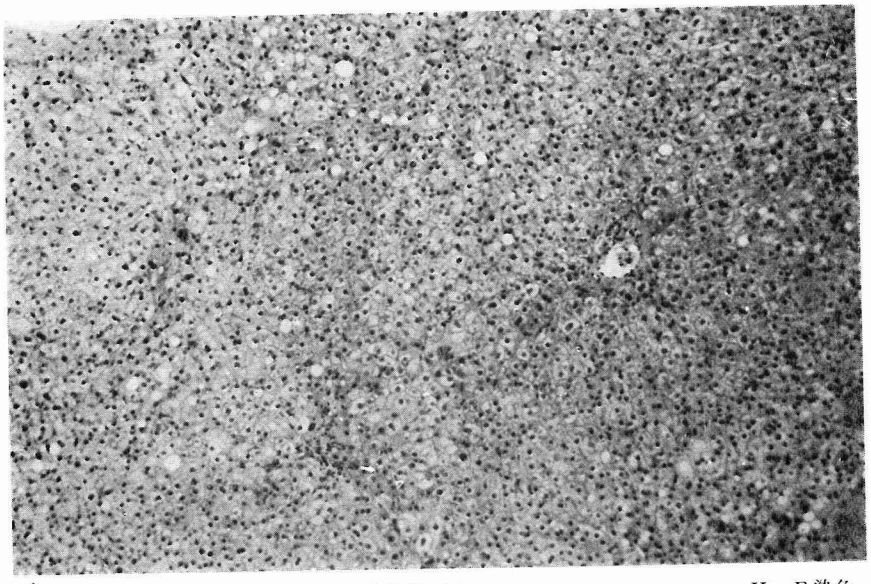

図 6. a　　症例1，第1回生検像 100×　　H，E染色

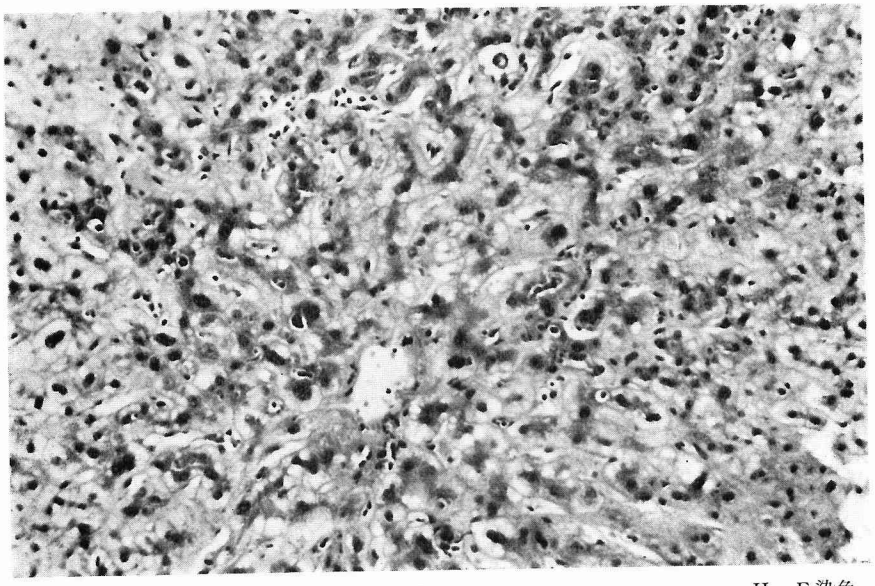

図 6. b　　症例1，第1回生検像 400×　　H，E染色

GPT 64単位といづれも増加したが，膠質反応は正常であった。3日後には自覚症状は軽快したが，肝機能は高値を示したので，prednisolone 1日20～30mgを投与したところ約20日後に肝機能の正常化をみた。(図7) Challenge 後7日目に行った第2回目の肝生検像では，胆栓形成はなおかなりつよくみとめられたが，肝細胞の好酸性変性および類洞の拡大はかなり改善されていた。また，グ鞘には線維の増生とごく軽度の円形細胞浸潤がみとめられたが，これらの所見はいわゆる非特異反応性肝炎の範ちゅうに入れられるべき所見であった。発症5ケ月半後，肝機能正常化後3.5ケ月目の第3回の肝生検像では，胆栓は全く消失し，実質細胞の中滴状の脂肪沈着がみとめられたのみであった。(図8 a，b)

症例　2：A. Y

基礎疾患：咽頭喉頭炎

使用薬剤：Erythromycin propionate

主　　訴：黄疸

家族歴：父　脳卒中，妹　肺結核

既往歴：マラリヤ，21才

肋膜炎，25才

虫垂炎，39才

現病歴：昭和42年1月末に，咽頭喉頭炎で，EM 1.2gr を1日量として4回に分服3日間服用したところ，第1日目の夜11.00時頃に上腹部痛が現れ，注射をうけたが2月1日に当科外来を受診し，黄疸を指摘され入院となった。食欲良好，倦怠感なく，上腹部痛および右季肋部痛もない。

入院時所見：球結膜に軽度の黄疸を認め，肝は2横指触れやや硬く，圧痛はない。末梢血液の白血球数は6500で，好酸球は3％であった。

肝機能検査：黄疸指数30単位，Al－P. ase 17.5単位と上昇，GOT 450単位，GPT 320単位と高値を示した。膠質反応は正常であった。

肝組織所見：入院後1週間目の肝生検による組織像では，肝実質の細胞に中等度の脂肪変性がみとめられ，またグ鞘および実質内の細胞浸潤はなく，線維化もみとめられなかった。中心静脈周辺の毛細胆管内にも胆汁の浸淫が著明であった。(図9 a) 入院後，安静，肝庇護剤投与により，黄疸は消失し各種肝機能検査は入院後約2週間で正常化した。

Challenge test：以上の臨床経過ならびに肝機能検査，肝生検像から一応本例は，EMによる薬剤性肝障害を疑い，同剤の再投与による Challenge test を行った。すなわち，EM 1.2gr を1日に4分服とし1日分の投与を行ったところ，昼頃より，右季肋部痛が出現し，ついで心窩部痛，食欲不振，嘔気が現れ，翌朝には球結膜の黄疸をみとめた。しかし白血球数7,500，好酸球3％で，白血球増多，エオジノフィリーはみとめられなかった。肝機能検査では，黄疸指数20単位，Al－P. ase 17.2単位，GOT 750単位，GPT 400単位といづれも増加したが，膠質反応は正常であった。(図10) Challenge 後の肝生検像では，脂肪変性は中等度であり，好酸性小体の出現および肝実質内，グ鞘の軽度の細胞浸潤を認め，全体に胆栓の増加をみとめたが胆管増生はなかった。すなわち，胆汁うっ滞型の像を

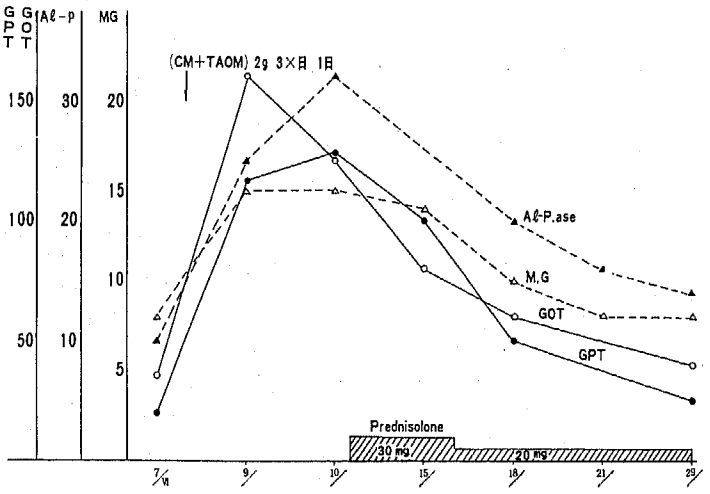

図 7.　　症例Ⅰの Challenge Test 成績

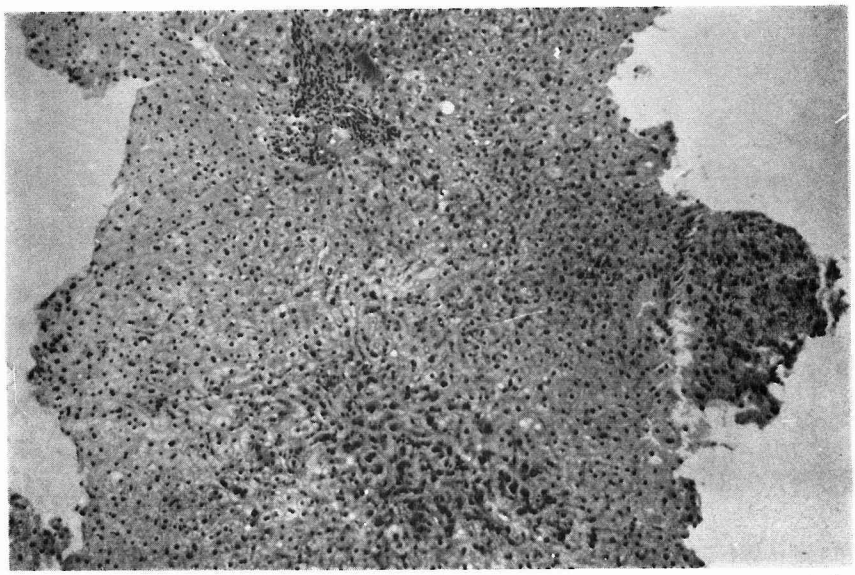

図 8. a　　症例1，第2回生検像 100×　　H，E色染

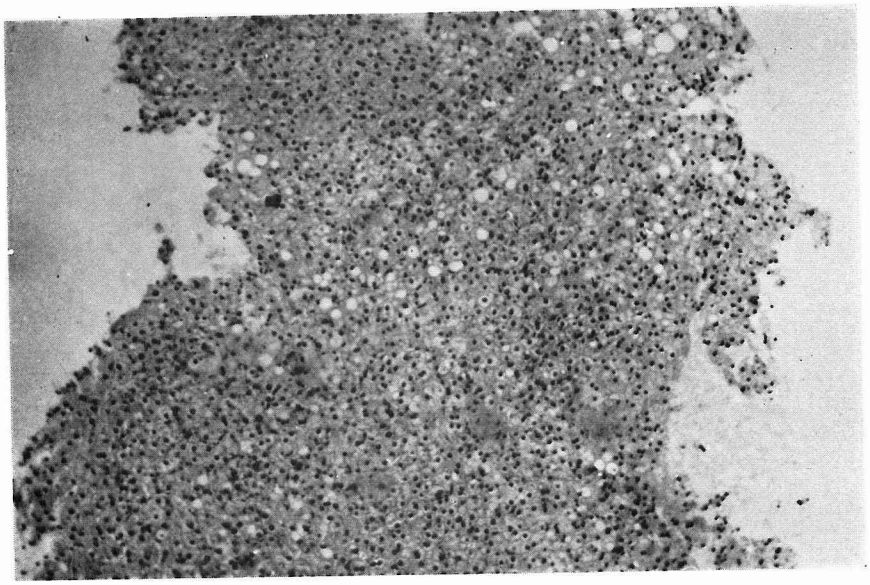

図 8. b　　症例1，第3回生検像 100×　　H，E染色

示した。（図9 b）肝機能は2週間で正常化した。

症例　3：O．Y　55才，男，公務員

基礎疾患：五十肩

使用薬剤：Oxyphenylbutazone, Chlorsoxazone, Aspirin の合剤

主　　訴：嘔気，食欲不振

家 族 歴：祖母，脳卒中

既 往 歴：肋膜炎，20才

現 病 歴：昭和40年9月頃より，両側の五十肩で治療をうけていたが，10月11日から，Oxyphenylbutazone 0.3gr Chlorsoxazone 1.2gr Aspirin 0.7gr の合剤を服用し11月27日迄続けたが，此頃から嘔気，食欲不振が現われて，肝機能検査により異常をみとめられ小田内科へ紹介された。

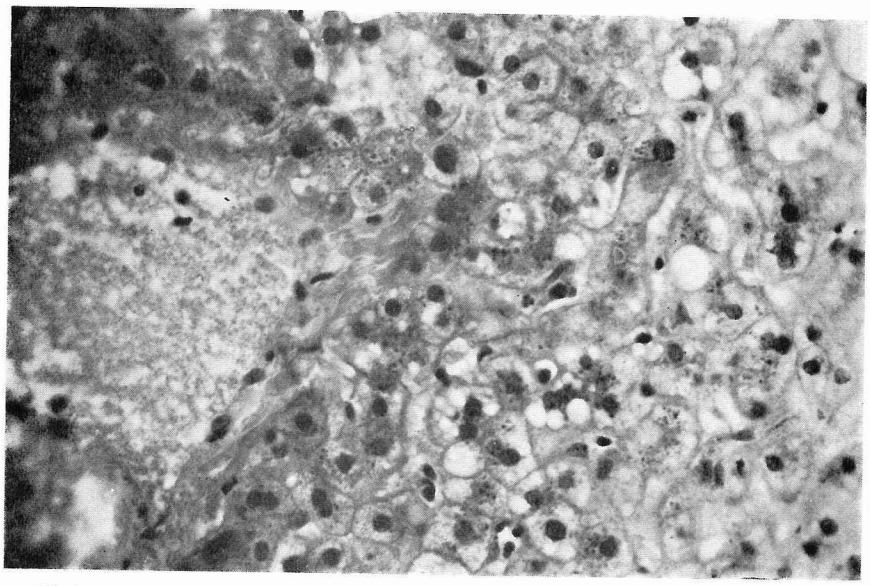

図 9. a　　症例2，第1回生検像 400×　　H. E染色

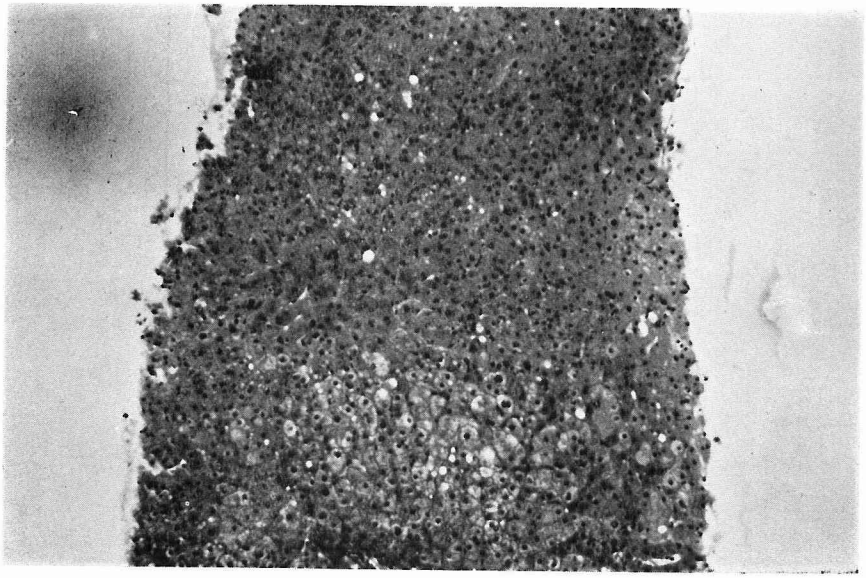

図 9. b　　症例2，第2回生検像 100×　　H. E染色

入院時所見：球結膜は亜黄疸性，肝は右乳線上で1横指触れ弾性軟である。圧痛はみとめない。末梢血の白血球数4,500で好酸球は3％であった。

肝機能検査：血清蛋白7.4gr/dl，A/G比1.1，黄疸指数8単位，Al－P. ase 15.2単位，GOT 152単位，GPT 294単位と高く，膠質反応は正常であった。当該薬剤の使用を中止し約1ケ月後には，黄疸指数11単位，Al－P. ase 13.2単位，GOT 56単位，GPT 64単位であった。約2ケ月後には，黄疸指数8単位，Al－P. ase 10.6単位，GOT 22単位，GPT 11単位と正常化した。

肝組織所見：入院時の肝生検による組織像では中心静脈周辺の広範なエ死とグ鞘の細胞浸潤がみとめられた。また肝実質内に好酸性小体，好中球もみとめられ

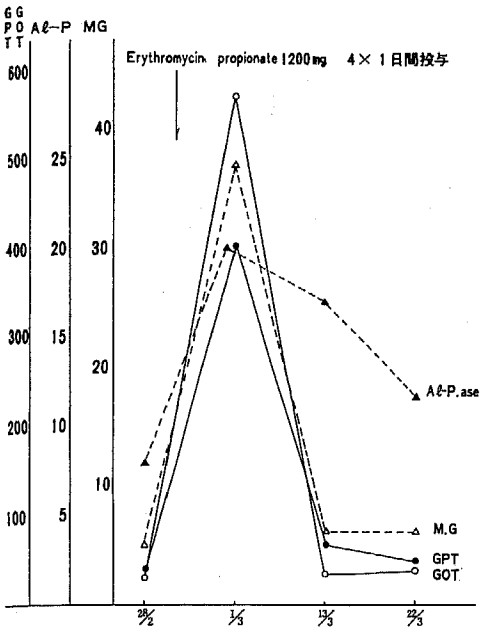

図 10.　症例2の Challenge Test 成績

た。（図11 a）入院後約1ケ月で肝機能が正常化した際の生検像では中心静脈はやや拡大し周囲にわづかの細胞浸潤を残すのみとなった。（図11 b）

Challenge test: 入院後約1ケ月より Oxyphenylbutazone 1日0.3gr で5日間の投与を行ったところ黄疸指数8から13単位に，AI－P. ase 8.4から 12.2単位と上昇し，GOT および GPT も軽度の上昇を示し，肝腫大，白血球増加および好酸球増加8％となり 37.2°C の発熱をみとめた。Chlorsoxazone 1.2gr/日で5日間の投与では，肝機能には異常を認めなかった。Aspirin については患者の都合で検討できなかった。本例は中心性壊死型の症例で，また Challenge test 陽性であったので，Oxyphenylbutazone による肝障害と診断した。（図12）

症例　4：O. H，48才，女，主婦

基礎疾患：糖尿病

使用薬剤：D 860

主　　訴：黄疸

家 族 歴：特記すべきことなし

既 往 歴：高血圧

現 病 歴：昭和42年10月20日外陰部湿疹で，飯山日赤産婦人科を受診したところ尿糖陽性であったので，精査のため同内科へ紹介された。血糖検査の結果，糖尿病と確定し10月末より，D 860 1日2gr の服用を始めたところ，約1週間後から，心窩部の不快感が現われ，食欲不振を訴えたがそのまま投薬を続けていた。約23日後から黄疸が出現したが，右季肋部痛なく肝腫脹もなかった。

肝機能検査：血清総蛋白 6.8g/dℓ，A/G 比 1.63，総コレステロール224mg/dℓ，Al－P. ase 30単位，黄疸指数40単位 GOT 393 単位，GPT 405 単位と高値を示し，ZTT 12.8 単位，TTT 8.4 単位であった。末梢血白血球数 5200，好酸球は1％であった。

肝組織所見：黄疸出現後約1週間目に行った肝生検による組織所見では，中心静脈の膨化および細胞浸潤はなく，肝実質の脂肪変性が中等度に認められ壊死もつよく，好酸性小体も認められ類洞での星細胞動員および細胞浸潤がつよく，好中球浸潤が比較的多くみられた。グ鞘の線維化や細胞浸潤は軽度で胆管の増生なく，偽小葉形成もなかったが，処々に胆栓がみとめられ，好酸球の浸潤も目立った。全体として肝炎型の像を示した。

経過：肝生検所見により，薬剤性肝障害を疑い，D 860 を中止したところ約2週間後に肝機能は正常化した。（図13）

Challenge test:肝機能正常化後に，D 860 1日2gr を2日間投与したところ，第1日目に4回の下痢が出現し以後約1週間つづいた。心窩部痛はみとめられなかった。肝機能検査では，Al－P. ase 7.4 単位，黄疸指数8単位，GOT 111 単位，GPT 102 単位と上昇した。白血球数は 7,000，好酸球3％であった。このことから Challenge test は陽性と認めた。Challenge test 後，肝機能はすみやかに改善され，43年1月29日に退院した。（図14）

症例　5：K. M，38才，男，会社員

基礎疾患：肺浸潤，腎結核

使用薬剤：P A S

主　　訴：発疹

家 族 歴：特記すべきことなし

既 往 歴：同上

現 病 歴：昭和41年5月8日に39°～40°C の発熱があり，5月14日に精査のため某病院へ入院。肺浸潤，腎結核と診断され，5月31日から，1日 PAS 10gr，INAH 0.4gr および SM 1回1gr 週2回の3者併用療法を始めた。2ケ月後の8月12日に至り右上腕に発疹が現われた。

肝機能検査で，BSP 2.5％，GOT 51単位，GPT 64 単位と軽度の上昇を認めた。肝は右乳線上1.5横指を触れたが圧痛はない。PAS 投与を中止し経過をみたところ8月20日には黄疸指数7単位，GOT 48 単位，GPT 126単位，ZTT 7.1単位，TTT 1.4単位であった

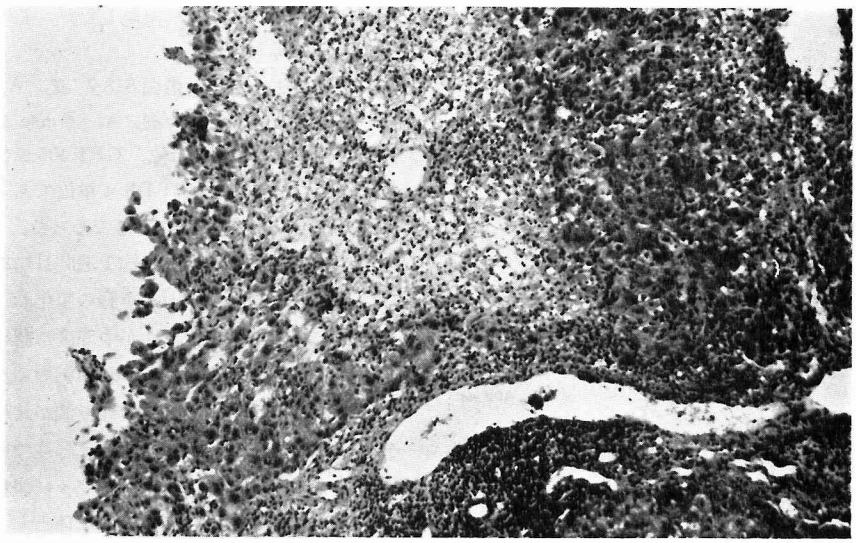

図 11. a　　症例3，第1回生検像 100×　　H. E染色

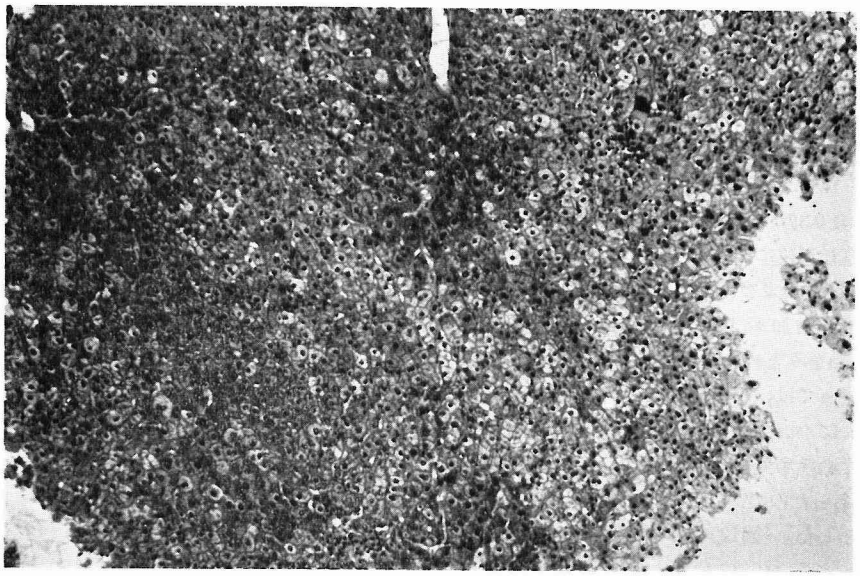

図 11. b　　症例3，第2回生検像 100×　　H. E染色

が，8月27日には，GOT 24単位，GPT 43単位と正常化した。

肝組織所見：PAS中止後約10病日目に肝生検を施行した。組織像では中心静脈周辺の軽度の脂肪変性とその周辺実質内にわずかの細胞浸潤をみとめた。グ鞘ならびにその周辺の実質には著変はみられなかった。(図15)

Challenge test：血清トランスアミナーゼ値の正常化後に，PAS 0.8gr を投与し肝機能を調べたところ，GOT 66 単位，GPT 42 単位と軽度の上昇を示した。INAH 投与では肝機能に異常を示さなかった。(図16)

次に，薬剤服用中に実際上，Challenge test を行ったのと同様の結果となった症例ならびに，特殊な組織学的表現をとった2症例について述べる。

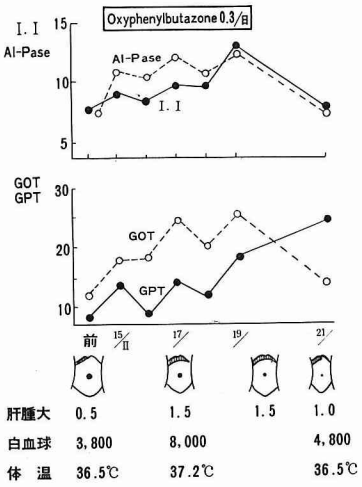

図 12. 症例3の Challenge Test 成績

症例　6：T. N，38才，女，主婦
基礎疾患：右腎結核
使用薬剤：Sulfamethizole
主　　訴：黄疸，皮ふ掻痒感
家 族 歴：父　高血圧症
既 往 歴：左子宮外妊娠（生血1200ccを輸血）32才
　　右子宮外妊娠，腸閉塞，35才
現 病 歴：昭和39年12月25日から，右腎臓結核で，PAS 10gr，INAH 0.5gr，Sulfamethizole 3 grを服用中，昭和40年2月5日頃嘔気，心窩部痛が現れ，皮膚掻痒感があり某医から黄疸を指摘されて小田内科へ紹介された。

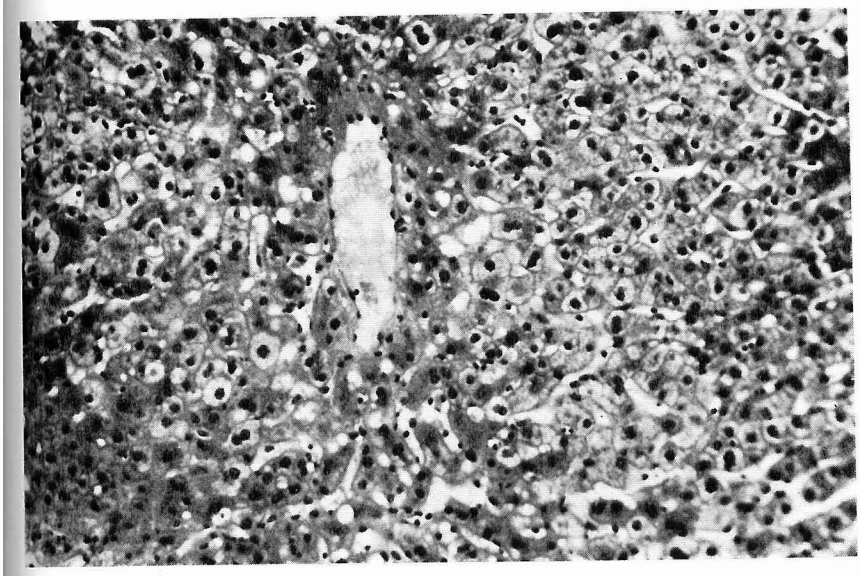

図 13.
症例4，生検像
200×H. E 染色

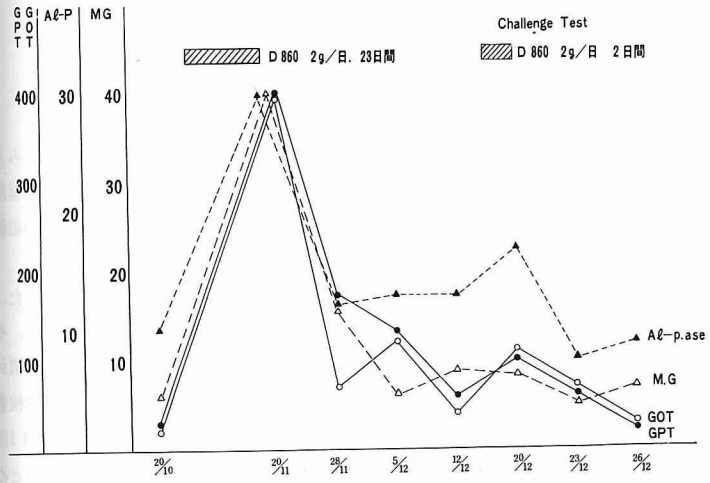

図 14. 症例4の肝機能経過及び Challenge Test 成績

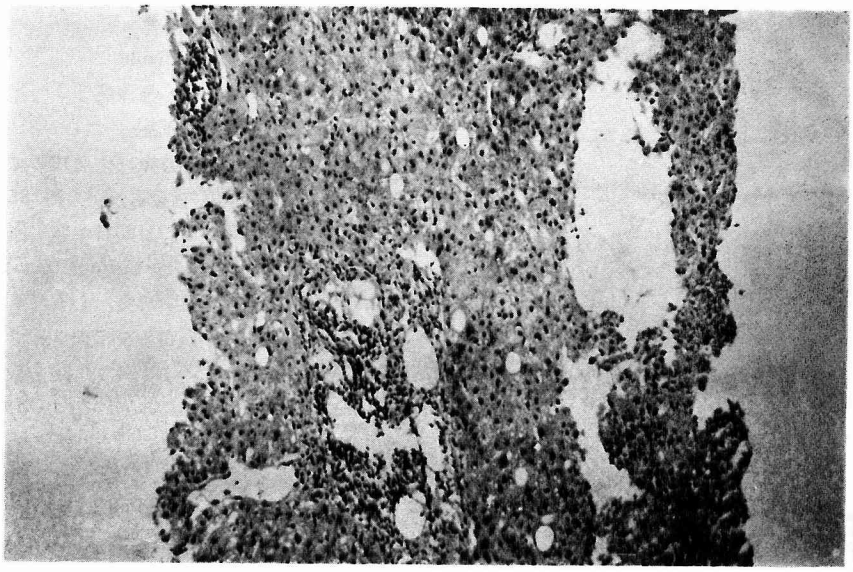

図 15.　症例5，肝生検像 100×　H．E染色

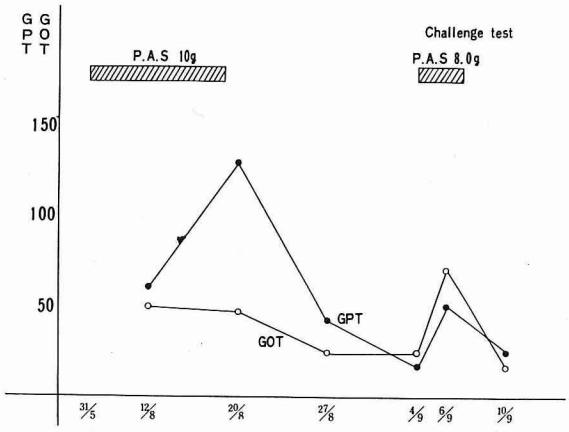

図 16. 症例5の肝機能経過及び Challenge Test 成績

入院時所見：眼球結膜に黄疸をみとめ，肝は1横指を触れ，脾は触れない。末梢血の白血球数は6,100で，好酸球増多はない。

肝機能検査：血清蛋白 8.2$gr/d\ell$，A/G 比 0.8，総コレステロール190$mg/d\ell$，Al－P. ase 5.4単位，黄疸指数60単位，GOT·770単位，GPT 470単位と上昇しており，ZTT 18.5単位と高く，γ-globuline は 28.02％であった。

肝組織所見：入院後1週目の肝生検による組織像では，肝実質の好酸性変性がつよく，ヱ死も中等度にみとめられ，星細胞動員著明で実質内の細胞浸潤もみとめられ，胆栓がみとめられた。グ鞘では線維化が軽度にみとめられ，細胞浸潤がつよかった。肝炎型の組織像であった。（図17 a）

経過：本例は入院後，泌尿器科での投薬であった，PAS，INAH，Sulfamethizole を中止しているが，その後の肝機能は順調に正常化し，入院後約20病日頃から，INAH 0.4grの投与を再開しているが，肝機能検査は正常であった。また40病日頃から，SM 1gr 1日1回で週2回の投与を開始したが，肝機能の異常はみとめ

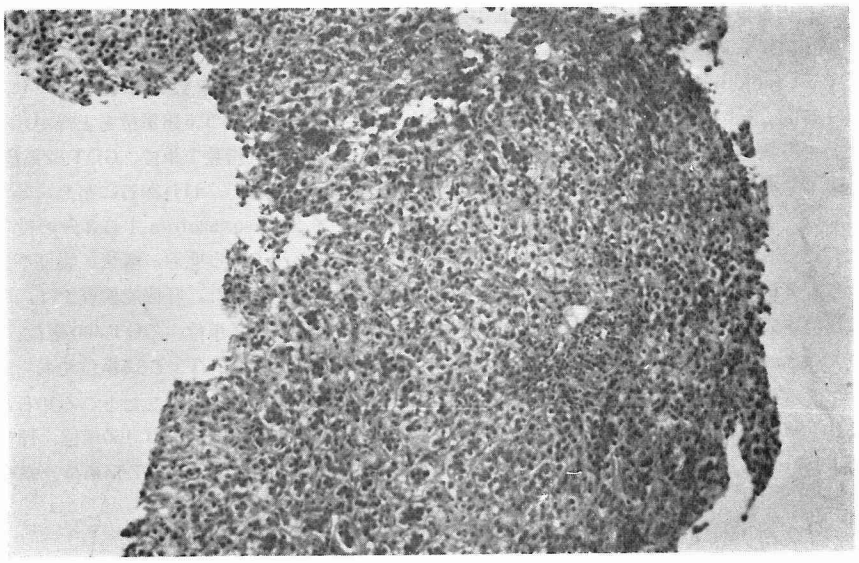

図 17. a　　症例6，第1回生検像　　H. E 染色

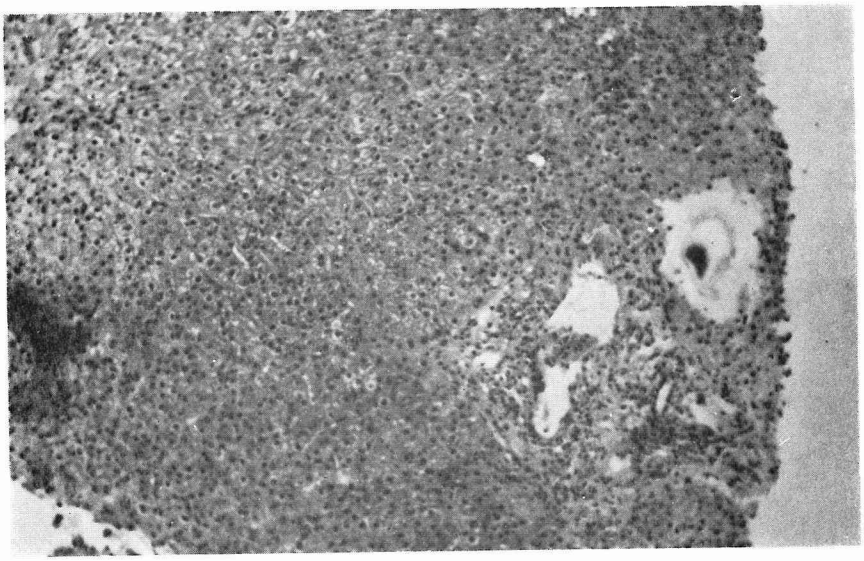

図 17. b　　症例6，第2回生検像　　H. E 染色

なかった。入院約4ケ月後で肝機能正常化後約3ケ月目に，抗結核剤の耐性予防と，膀胱炎の治療の目的で，Sulfamethizole 1日3 *gr* を再投与したところ，当日夕方から悪寒，嘔吐が出現し，その翌日から倦怠感，食欲不振，皮膚掻痒感が出現し2日後には眼球結膜に黄疸をみとめた。この時の肝機能検査では，黄疸指数25単位，Al－P. ase 17.5 単位，GOT 250 単位，GPT 200単位であった。直ちに，INAH，Sulfamethizole を中止したところ，約1週間後に肝機能は正常化の方向に向ってきた。ところが尿中に，E Colli 多数をみとめ白血球増多もみとめられたので，主治医は7月1日から Sulfamethizole 4 *gr* を投与したが前腕および右足に紅斑が現れ，嘔気，嘔吐，食欲不振が現われた。眼球結膜に黄疸をみとめた。肝機能検査では，黄疸指数25単位，Al－P. ase 7.5単位，GOT 280単位，GPT 310単位，ZTT 21.5単位，TTT 7.8単位，CCLF

(卅) であった。直ちに投薬を中止して肝機能の推移を観察したが，約10日後の7月19日には食欲良好で倦怠感もなく，眼球結膜に黄疸をみとめなかった。7月20日からまたもSulfamethizole 1日3grを投与したところ，投与後1時間ぐらいで悪寒がおこり発熱37.3°Cとなった。翌日の肝機能検査では，黄疸指数45単位，Al－P. ase 11単位，GOT 920単位，GPT 750単位と著明に上昇しており，ZTT 17.5単位，TTT 5.0単位，CCLF (＋) であった。投薬を中止して経過をみると，黄疸指数が5日目35単位，10日目25単位，20日目14単位，30日目12単位と順次低下して約40日目では，黄疸指数8単位，Al－P. ase 7.0単位，GOT 90単位，GPT 64単位となり，ほぼ正常となった。9月3日からINAH 0.4gr，SM 1日1grで週2回の投与を再開したが肝機能は正常であった。10月18日にまたまたSulfamethizole 1日3grを投与したところ，夕方から嘔吐，下痢をおこし，ここで初めて主治医はSulfamethizoleの副作用であることに気付き，直ちに中止したが，肝機能検査では，黄疸指数11単位，Al－P. ase 8単位，GOT 600単位，GPT 648単位と上昇を示した。中止后約10日間で黄疸指数7単位，GOT 82単位，GPT 61単位と軽快したが，11月20日に至り，Sulfamethizoleに代えてSulfisoxazolum 1日3grの投与を始めたところ，その夕方から悪寒，嘔気，腹部不快感を訴え翌日から下痢が始った。肝機能検査では，Al－P. ase 7.7単位，黄疸指数7単位，GOT 400単位，GPT 600単位，ZTT 12.3単位，TTT 3.5単位であった。Sulfisoxazolumの投与を中止したところ10日後の12月1日には，GOT 100単位，GPT 160単位，16日目の12月6日にはGOT 84単位，GPT 74単位と軽快してきた。

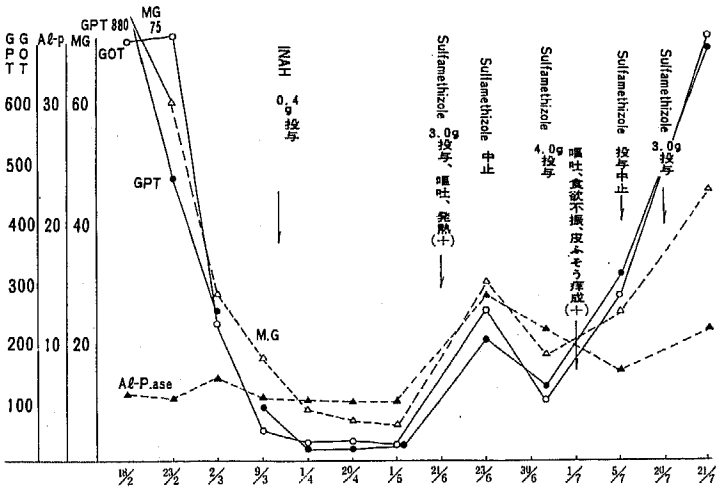

図 18. a
症例6の肝機能経過(Ⅰ)

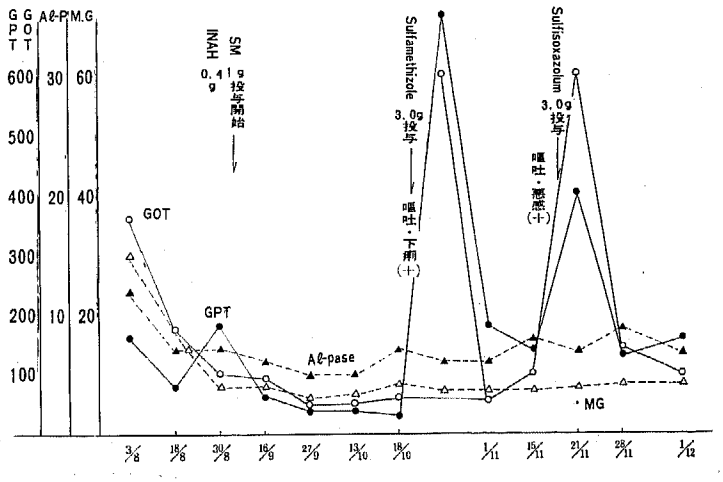

図 18. b
症例6の肝機能経過(Ⅱ)

（図18a，b）Sulfisoxazolum の投与後10日目の肝生検による組織像では，胆栓はなく脂肪変性もなくエ死もみとめられなかった。細胞浸潤はグ鞘に軽度みとめるのみであり，肝実質内には認めず，星細胞動員もみとめなかった。グ鞘の線維化が中等度にみられたが肝細胞索の乱れはみられなかった。（図17b）以上，本例は当初，抗結核剤による肝障害に気をとられ，同時に使用していた，Sulfamethizole による肝障害に気付かないままに，発症後再度にわたり，Sulfamethizole を使用し実際上 Challenge test を行ったのと同様の成績を示している。また最後に，Sulfisoxazolum を投与しても肝機能障害がみとめられている。両薬剤の構造式は図19に示したごとくであり，本例のように異った種類の Sulfa 剤によってもやはり同様な肝機能障害が発現すること，ならびに投与後短時間に肝機能の異常を示すことなどから，構造式上のいづれかの部分に共通の抗原性による交叉過敏症を示すものと考えられ興味深い。

症例　7：M. T，49才，女，家婦

基礎疾患：高血圧性脳症

使用薬剤：Cytochrome-C 製剤

主　訴：嘔気，食欲不振

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：子宮筋腫，42才

現病歴：昭和42年12月に，高血圧性脳症で某病院に入院。Cytochrome-C 製剤の感受性テストを皮内反応で施行し陰性であることを確めて後，1日15mgを静注することにし，昭和41年1月11日迄約22日間続行し中止した。この頃から嘔気，食欲不振が現れたが，胃レ線検査，胆のう造影法では異常はみとめられなかった。当時，肝臓は1横指を触れ弾性軟で圧痛をみとめた。眼球結膜には黄疸はみとめなかった。肝機能は入院時は正常であったが1月13日の所見では，Al－P. ase 8単位，黄疸指数8単位とそれぞれ正常値を示したが，血清トランスアミナーゼでは，GOT 220単位，GPT 254単位と高値を示し，総コレステロールも 300 mg/dl と増加していた。1月下旬には，肝はやや腫大し白血球増多および，好酸球20％と著明なエオジノフィリーを示した。Cytochrome-C 製剤中止後約3週間で肝機能は正常化し，2月7日には黄疸指数4単位，GOT 20単位，GPT 60単位となったが，好酸球は10％でエオジノフィリーは残っていた。Cytochrome-C 製剤中止後約1ケ月目には肝は触知せず，エオジノフィリーは消失した。（表7）

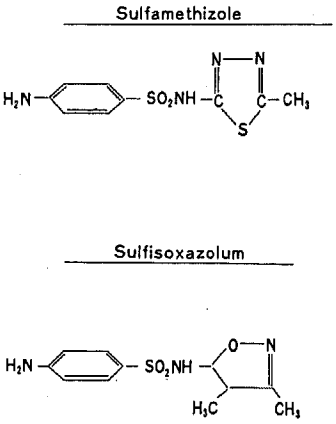

図 19. 交叉過敏症を考えさせる両 Sulfa 剤の構造式

表 7　　症例10の肝機能検査成績

	'65 18/XII	'66 13/I	19/	23/	29/	7/II	14/	5/III	11/	29/	19/IV	17/V
黄疸指数	4	8			6	4	4			6		5
ビリルビン					1.9 {1.8 / 0.1}							
血清蛋白	0.8				0.8			7.0				8.0
γ－グロブリン	23.1				21.7			23.7				24.2
A/G	1.1				0.8			1.1				0.7
TTT		3.7		4.8		2.3		4.6		4.0	3.8	5.6
ZTT	19.4	15.1		14.5		11.8		14.9		15.6		18.6
BSP	2			24			2	3				
Al－P. ase		8					6			4		
GOT	28	220	98	290		20	25	18	21	27		20
GPT	13	254	174	400		60	18	9	11	16		15
総コレステロール	170	300					300					
好酸球（％）	I				20 (WBC11.000)	10	16	14		2	2	

肝組織所見：Cytochrome-C 製剤中止後約20日目の肝生検による組織像では小葉構造はよくたもたれており，肝細胞変性もあまりみられなかった。最も特徴的所見は，門脈周囲の好酸球浸潤が著しく，線維芽細胞の増殖がみとめられ，好酸球性肉芽腫を想わせる像を示した。Cytochrome-C 製剤中止後約１ケ月目の肝生検による組織像では好酸球は著明に減少し，淋巴球の浸潤がこれに代り，門脈周囲の線維化もやや進んでいた。(図20ａ，ｂ)

Cytochrome-C 製剤による肝障害は未だ報告されていないので，本症例が，Cytochrome-C 製剤によるものかどうかを検討してみた。まづ本患者の服用した薬剤について調べると（図21）エガリン，アプレゾリン，ルミナール，パパベリン，ヘキサニシット，アリナミンＦ，ペルサンチン，フェナセチン，ガスタミン，プレドニゾロンである。この中でアプレゾリンは発症後に与えられたものであり，ペルサンチン，フェセチン，ガスタミン，ルミナールは全経過を通じて投与さ

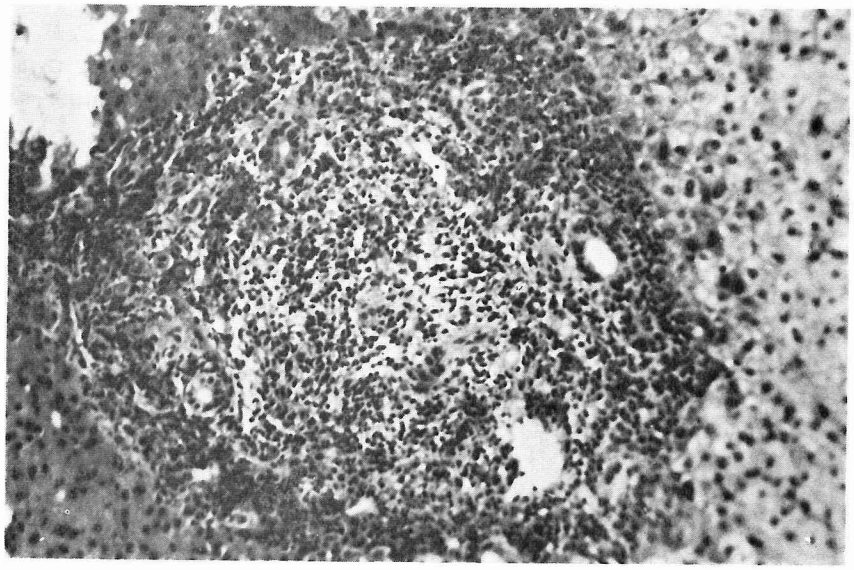

図 20. a　　症例７，第１回生検像　　H．E染色

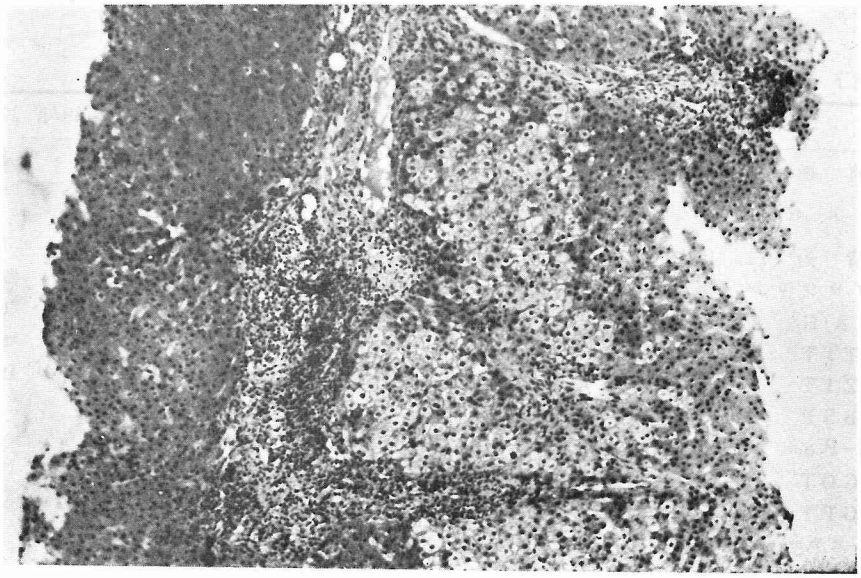

図 30. b　　症例７，第２回生検像　　H．E染色

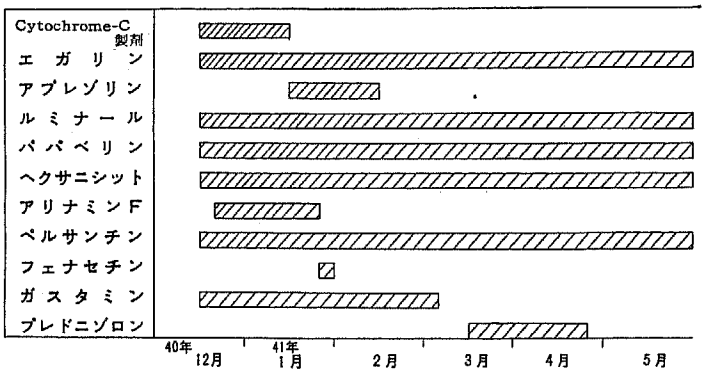

図 21.　　患者が服用した薬剤

表 8　　対照例の Cytochrome－c 製剤投与に於ける肝機能検査

症例	1			2			3			4			5			6			7			8		
年令	53			56			70			56			61			66			61			50		
性別	男			女			男			男			男			男			男			男		
基礎疾患	脳卒中			脳卒中＋糖尿病			脳卒中＋梅毒			脳卒中＋糖尿病			脳卒中＋心筋硬塞			脳卒中			脳卒中			脳卒中		
投薬日数	22			20			49			12			20			51			20			20		
肝機能検査	B：投薬前						M：投薬中						A：投薬後											
	B	M	A	B	M	A	B	M	A	B	M	A	B	M	A	B	M	A	B	M	A	B	M	A
疸黄指数			4	4		5			7			4						5			7	6		4
GOT	55	16	39	17	33	20	14	15	24		20	19			20			20		21	17	15	13	15
GPT	60	14	28	17	19	20	13	13	25		24	24			12			8		21	8	9	13	20
ZTT		14	17				10		9			6			8			12			11		4	4
TTT	23		25			2			1			1			2			1		1	1			
Al－P. ase (BU)	4		6				4		3														2	2
総コレステロール	156		160	300			160			150			170			150			230			170		

れている。他にアリナミンFがあるが，このような反応を惹起する可能性は少い。Cytochrome-C 製剤は皮内反応では陰性であったが，次の理由から一応の根拠が考えられる。すなわち，1）肝障害の発生と本薬剤投与時期との関連性，2）本薬剤中止後急速に肝障害は改善をみたこと，3）本製品の説明にもある如くアレルギー反応をおこしやすいことである。次に本患者の肝障害が全く稀なものであるかどうかを検討するために，Cytochrome-C 製剤を8人の患者に投与し，3回にわたり肝機能を調べたが，これらの症例では肝機能異常はみとめられなかった。（表8）本症例は Cytochrome-C 製剤の投与前後の2回にわたり皮内反応を行っているがいづれも陰性であり，臓器のアレルギーと皮内反応との間には，必らずしも関連性のみられないことが知られているが，本症例は，それを示す好例と考えられた。

III 考　按

以上，著者は種々の薬剤による肝障害においての臨床症状，肝機能，血液所見，肝組織所見などについて急性ビールス性肝炎のそれらと比較しながら，これら両疾患の鑑別診断上の問題などについて述べた。薬剤性肝障害の予後は一般には良好な経過をとるものが多い。著者の症例においても，慢性化例あるいは死亡例はみとめられなかった。しかし，文献では薬剤の中止にもかかわらず病変が進行し，あるいは高度の肝細胞壊死にひきつづいて肝硬変症に至る場合のあることも報告されている[19)20)21)]。また一方，劇症の経過をとり

死亡する症例もかなり多く報告されており[22)23)]，本症の予後については，必らずしも楽観できない場合もある。したがって，このような薬剤性肝障害例では，早期に起因薬剤を中止することが予後を良好にするうえに最も大切である。しかし，肝炎ビールスが今日なお同定されず，ビールス性肝炎と薬剤性肝障害または他の原因による急性肝炎様症状を示す疾患を鑑別することは容易ではない。著者は臨床的にこれらの問題について研究を行った。薬剤性肝障害の多くの例では，投与中に種々の胃腸症状，とくに食欲不振，嘔気などを訴え，あるいは黄疸をともなう場合もあるが，一部の症例については，投与中止後ある期間を経て発症し，とくに黄疸の出現迄には1週間ないしは10日ぐらいの間隔のあることもみられるので，患者自身が薬剤服用の既往を忘れている場合があり，注意深い問診が必要である。薬剤服用と発症までの期間については，成績の項で述べたごとく，薬剤の種類によって相違があり，短いものでは，EMによる2日と云う場合もみられたが，この症例では以前に同剤を服用した経験があり，したがって今回の発症には再投与試験と同じような機序のためにこのような短期間の発症をみたと考えられた。一般に抗生剤によるものでは大部分が2週間以内の発症をみていた。一方長いものでは，蛋白同化ホルモン剤の症例のように4ケ月間の服用後に発症しているものがみられた。ここでとくに問題としているような狭義の薬剤性肝障害（医原病としての薬剤性肝障害）の場合には通常，投与2～3日後のような短期間の発症は考えられず，ビールス性肝炎の発症ないしは，注射器などを介して，以前に血清肝炎ビールスに罹患していることによる場合も考えなければならない。しかし患者が以前に同じ薬剤を服用していることを忘れている場合，あるいは化学構造式が類似した薬剤が用いられている場合には交叉過敏症による発症の可能性も否定できない[31)]。著者の症例6においても，初回 Sulfamethizole による発症をみとめ，次いで Sulfisoxazolum の投与によってもやはり肝機能に異常をみとめたことは上述のような発症機序を示唆するものとして興味がある。つぎに，薬剤性肝障害の発生時には，肝障害のそれによるものの他に，しばしば腎障害，発疹，関節痛などの過敏症による症状の出現，または造血器障害としてとくに顆粒球減少症，再生不良性貧血などの病態を示すものがあることが報告されている。[32)-40)]しかしながら，このような全身症状を伴うことはそれほど多くなく，著者の例においても，白血球の著減および再生不良性貧血などを示した例はみとめられなかった。白血球数については，10,000以上の白血球増多を示したものが3例みられ，とくに再投与試験時には比較的このような現像を示す症例が多かった。しかし，数日後には正常化するものが多く，したがって外来等における診療などの場合には数日経過したものが多いために白血球増多の時期をつかみにくいと考えられた。一般にビールス性疾患時にはむしろ白血球減少をみるものが多いが，ビールス性肝炎の場合においても同様なことが云われており，他の炎症性病巣のみられない肝炎時の白血球増多を示す例については薬剤起因性のものを考える必要がある。好酸球については，薬剤性肝障害が，アレルギー性の機序を考える一つの根拠とされている[41)]。肝組織所見においても，グ鞘の好酸性肉芽腫様の像を示す多数の好酸球浸潤のみられた例もあった。その他にも5％以上の好酸球を示したものは6例みられたことは，血液像上，ビールス性のものと鑑別上有用な所見と考えられた。

肝機能検査所見では黄疸指数ならびに血清トランスアミナーゼは，ビールス性肝炎のそれに比べて，一般に著しい高値を示すものは少なく，著者の症例では，夫々の最高値は黄疸指数65単位，GOT 780単位，GPT 650単位であった。ビールス性肝炎の場合には黄疸指数 100単位以上，GOT，GPT は1000単位以上を示すものがかなりみられた。またこれら肝機能の正常化までの日数についてみると，とくに黄疸指数の改善はビールス性のものに比べて薬剤性のものが短期間であった。Al-P. ase については，組織所見の項でも述べたごとく，薬剤性のものでは胆汁うっ滞型を示すものが多くみられ，したがって，Al－P. ase も比較的高値を示すものがあり，両者の間に明らかな相違がみられなかった。

薬剤性肝障害の組織所見については，研究者により，種々の分類が行われている。例えば，Popper[4)]らは表9に示すように6群に分類しており，吉利，大菅[15)17)]らは，1）cytotoxic type，2）hepatitic type，3）cholestatic type の3群に分類し，さらに市田[42)]は，中毒性肝炎を，1）肝細胞性中毒性肝炎，2）胆細管性中毒性肝炎の2群に分類している。著者は小田

表 9　Popper の分類

1. Zonal Injury
2. Uncomplicated Cholestasis
3. A Nonspecific Druginduced Hepatitis without Cholestasis
3. B Nonspecific Druginduced Hepatitis with Cholestasis
4. Reactions stimulating Viral Hepatitis
5. Nonspecific reactive Hepatitis
6. Drug-induced Steatosis

彼らの分数にしたがって，先述のごとく主な病変を中心に6型に分類した。このうち特殊型としたものは，Cytochrome-C 製剤の症例（症例7）のごとく好酸球の多数の浸潤と線維芽細胞の増生からなる好酸性肉芽腫の像を示した症例を経験しており，薬剤による肝障害発生の機序の1つにアレルギー反応の関係がとりあげられている点を考えると，かかる場合に肝において，いわゆる allergic hepatitis としての肝障害の他に allergic granuloma のような型の病変のおこる可能性は充分考えられるからである。薬剤性肝障害の組織像については，三宅らのあげた特徴のごとく，一般に間葉系反応に乏しいとされている。また Steigman[40]らは，ビールス性肝炎と中毒性肝炎との組織学的相違として，前者には，グ鞘および静脈洞周辺の細胞浸潤は円形細胞浸潤が多く，星細胞動員が著明であり，脂肪変性がほとんどみられないのに対し後者では，細胞浸潤が少ないかまたは，好中球浸潤を主にし，Disse 腔の拡大，脂肪変性がみられると述べている。しかし，Sulfa 剤などによる定型的肝炎型の病変を示す薬剤性肝障害の場合には組織学的所見上より，ビールス性肝炎との鑑別はきわめて困難であると思われる。薬剤性肝障害時に肝はしばしば脂肪沈着をみることは先述のとおりであるが，抗生剤とくに，Tetracycline 系のものについては脂肪肝をおこす代表的なものとされている。TC 投与時の脂肪肝発生の機序は不明な点が多いとされているが，真下[45]は，Rat の実験的 TC 投与により，肝中性脂肪の増加，肝コレステロール，肝燐脂質の減少をみとめ，また肝における蛋白合成との関連については，TC 投与時，肝内の Tryptophan peroxidase 活性の低下をみとめている。すなわち肝の蛋白代謝を介しての脂肪の処理能の低下による脂肪肝の発生を示唆している。

薬剤性肝障害の診断については，臨床症状，肝機能，肝組織所見などにビールス性のものとの間に種々の相違のみられる場合のあることは先にも述べたごとくであるが，しかし最終的には再投与試験によってはじめて確認されうる。塩田[46]らは Challenge test では G-6-P. ase および ICD が早期かつ著明な異常を示すことから，これら酵素の測定は，GOT GPT などよりすぐれた方法であると述べている。

薬剤による肝障害の発生の機序については，緒言にも述べたごとく，薬剤による肝への直接または間接的中毒作用と，薬剤によるアレルギー反応に大別して考えられる[47][48]。肝細胞に直接に中毒作用を有するものは，工業用薬剤である。$CHCl_3$，CCl_4 あるいは重金属などでこれらは狭義の薬剤性肝障害から除外される。CCl_4については，mitochondria の酸化酵素を阻害し[49][50][51]，あるいはリポ蛋白の合成障害による脂肪変性[52]さらには交感神経を介しての作用[53]などがあげられている。間接的に肝障害をおこすものとしては，肝における重要な代謝機構を阻害ないしは競合することにより肝細胞エ死におちいるもの，あるいはエ死をおこすことなく単に肝における分泌排泄機構を阻害し黄疸などをひきおこすものなどがあげられている，例えば，monoaminoxidase inhibitor である Iproniazid による肝障害については多数の報告がみられており，[3][54]－[57] alkylated anabolic steroid による肝の胆汁うっ滞症については，[58]－[66] dosis dependent の関係がみられている。Ticktin[5]らおよび Frisch[67]は TAOM が肝細胞に親和性を有し，薬剤自身が肝細胞に toxic に働くと推定しているが，CCl_4やPの場合のような直接作用とはやや異なると云う意味で indirect toxicity を主唱している。すなわち，彼らの報告では，被投薬者の50％以上に肝障害の出現をみており，病理発生上，アレルギーによっては到底説明しえないと述べている。また奥村ら[68]は Aspirin による肝障害は，既往に何らかの肝障害のあったものに多くみとめられ，健康者には，Aspirin 投与によっても肝機能に異常を示すものが殆どないことから，Aspirin による肝障害の発生は，後天的な Aspirin esterase の異常にもとづくものと考えており，また Brodies[69]らも特定の薬剤に対する個体の反応の相違を，薬剤不活性化酵素の異常にもとずくものであろうとしている。蛋白同化ホルモンによる肝内胆汁うっ滞については従来，Testosterone 系のものについては，その α 位の 17-alkyl 基に大きな因子を求めていたが，Schaffner[70]は多数の蛋白同化ホルモンについて，電顕的に検索し，細胆管の異常出現頻度をみると，17 α-ethyl-19 nortestosteroneでは50％に異常を認め，17-phenpripionate-19 NT 43％，3, 17-dipropionate-19 NT 44％で α 位と β 位のそれとの間にほとんど差がないことを指摘している。このように高い異常率をみることは，これら薬剤による障害が肝に対して特殊な個体の反応の差，すなわちアレルギー反応などによって説明することは困難であり，やはりかかる薬剤の直接ないしは間接的な中毒性障害作用を考えなければならないものと思われる。また蛋白同化ホルモンと同系統に属し排卵抑制作用をもっている経口避妊薬による肝障害が最近注目されており，[71]－[73]本邦においても今後かかる症例の増加が問題となるものと想像される。一方，薬剤による肝障害発生機序についてはアレルギー説によって説明しようとする報告も多い。Waitzkin[74]は，特定の薬剤が

ごく限られた個体に肝障害をおこすこと，薬剤投与から発生までにしばしばかなりの期間があること，ごく少量の薬剤の再投与によって同じ病変が再現されること，脱感作が可能であることなどから，これらをアレルギーによって説明している。Robinson[75]は薬剤性肝障害時にしばしば好酸球の増すこと，投薬中止により肝障害はすみやかに回復すること，challenge により病状の再現が可能である点より，個体の側での hypersensitivity を考えており，Görcken[76]らは，PAS 肝障害患者血清中に正常人肝に対する補体結合型の自己抗体を証明し，やはりアレルギー性の肝障害を示唆している。また Shay[77]らは Chlorpromazine jaundice においては，その構造式上から（図22）Promazine に Cl 基を入れた場合に，hypersensitivity をおこす能力が生ずるとしている。また彼らは，Chlorpromazine Sulfoxide を投与しても黄疸の発生をみなかったとし，Cl 基以外の側鎖の影響も大きいことを推定している。Macrolide 系の抗生物質に属する Oleandomycin は，Sobel[78]らにより開発され副作用がきわめて少なく，本剤による肝障害の報告は見当らない。ところが，この抗生剤の血中濃度を高く維持するために（図23）に示すように，3つの acetyl 基を附加した Triacetyloleandomycin（TAOM）が用いられるようになり，これによる肝障害が多数報告されるようになった。[77)5)16)79)－83)]同じことは，Erythromycin の場合にもみられ，propionylation により肝障害の発症を多くみるようになった。[59)84－94)] Gilbert[59)]らは，このような triacetyl 化または propionyl 化による肝障害発生の原因として，かかる構造式の変化により薬剤が hapten としての性状を獲得することによるものと推定している。Popper[3)]らは，薬剤がアレルギー性の肝障害をおこす可能性として，1）薬剤自身が肝蛋白の変性をおこし，それが抗原となりうるかも知れないこと，2）薬剤が hapten として作用する可能性，3）肝内酵素と作用し胆汁分泌機構に障害を与える，などを推定している。小田ら[79)]は，TAOM を健康成人に投与した場合に何らの肝機能異常をみとめなかったのに対し，尿路感染症の治療に用いた場合に肝機能異常を比較的高頻度にみとめることを報告し，このような健康者と，感染症患者群とにおける反応の相違は，TAOM が直接に肝細胞に作用すると考えることは困難であって，アレルギーあるいは過敏症によって説明されると述べている。すなわち感染症の患者では，あらかじめ個体の側のいわゆる infectious allergy と云うべき状態が想定され，このような準備状態のさいに，TAOM が hapten 的な作用から drug

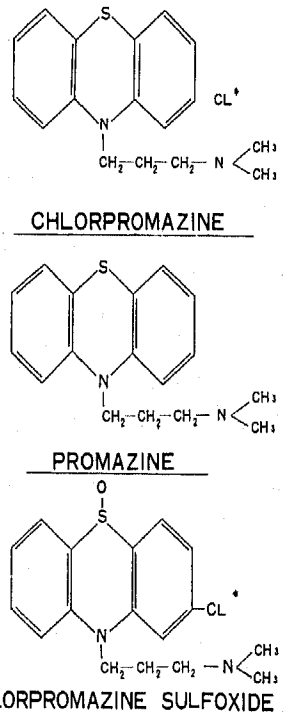

図 22. Promazine 系薬物の構造式

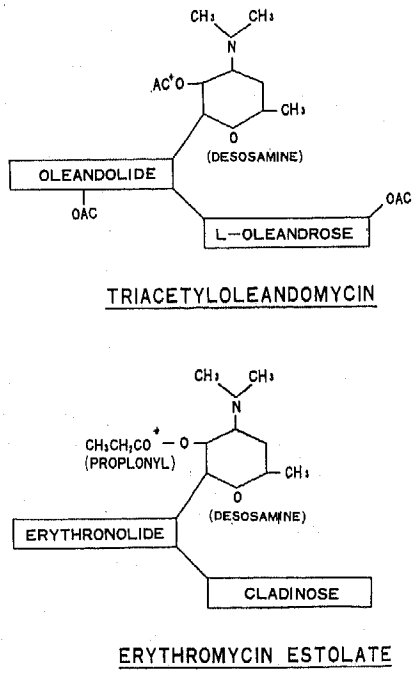

図 23. Macrolide 系薬物の構造式

allergy をひきおこすのではないかと考えている。TAOM の challenge test の際に，0.6gr ぐらいのごく少量の投与でも，腹痛，下痢，発熱，白血球増多，肝障害などの激しい症状のみられたことは，アレルギー説に理由を求めなければ説明しえない現象と考えられる。

IV 結　語

薬剤性肝障害32例について，初発症状，肝機能，血液所見，肝組織所見などについて，ビールス性肝炎のそれと比較検討を行った。

1．初発症状

食欲不振，嘔気，黄疸，心窩部不快感，全身倦怠感，皮膚掻痒感，発疹などがみとめられた。大部分の症状は，急性ビールス性肝炎のそれらと比べて特異的なものはみられなかった。

2．薬剤投与量

投与日数，発症期間，投与量は大体常用量であり，その期間は2週間から1ケ月前後が多かったが，精神安定剤，蛋白同化ホルモンでは長期投与の傾向がみとめられた。発症期間では，2週間前後の発症が30％ぐらいにみとめられ，そのほとんどが抗生剤によるものであった。このうちＥＭの2例では2～3日間で発症をみている。蛋白同化ホルモン，精神安定剤では発症期間も長く4ケ月から7ケ月を要しているものがみとめられた。また，初発症状発現後も薬剤投与をうけていたと考えられるものが9例みとめられ注目された。

3．肝機能検査所見

黄疸指数：薬剤性肝障害の最高値は65単位，ビールス性肝炎では200単位であり，正常化に要する期間は，前者では平均30日，後者では60日であった。

Al－P. ase：薬剤性肝障害32例中10例に異常をみとめ，その最高値は30単位であった。正常化までの期間は平均25日であり，ビールス性肝炎では31日であった。

血清トランスアミナーゼ：薬剤性肝障害例の最高値は，GOT 780単位，GPT 650単位であり，ビールス性肝炎の GOT 2,100単位，GPT 2,780単位と比べて，著しい高値を示したものは少なく，正常化までの期間では，前者で平均43日，後者で62日であった。

Z.T.T：薬剤性肝障害の大部分の症例では正常値を示した。

4．血液所見

著しい白血球増多を示したものが3例（TAOM, Sulfa 剤, Cytochrochrome-C 製剤）にみとめられた。好酸球増多は Cytochrome-C 製剤（20％）TAOM（16％）の2例にみとめられたが，その他の例では，ビールス性肝炎のそれに比べて差異がみとめられなかった。

5．肝組織所見

従来の，肝炎型，肝内胆汁うっ滞型，中心性ｴ死型の分類にくわえて，肉芽腫型（Cytochrome-C 製剤）をみとめた。薬剤の種別に特異的組織所見はみとめられなかった。

6．再投与試験（Challenge Test）

起因薬剤と考えられるものを½～1日量を1～5日間投与して前後の肝機能を調べた。抗生剤や鎮痛消炎剤では，著明な変動を示すものが多かった。個体の感受性の差もあり，はっきりしたことは云えないように考えられた。

7．薬剤性肝障害の発生機序について，文献的考察をくわえた。

（本論文の要旨の1部は第2回日本肝臓病学会において発表した。）

謝　辞

稿を終るにのぞみ，御指導，御校閲を賜った恩師小田正幸教授に深甚の謝意を表します。また直接，御指導，御鞭撻を頂いた，古田精市講師に厚く御礼申し上げると共に，御協力頂いた，小田内科肝臓研究班の諸先生方に深謝致します。また，本論文の症例の1部は次の診療機関より提供された。記して謝意を表します。

諏訪日赤病院，飯山日赤病院
鹿教湯療養所，松本市相沢病院

文　献

1) Hageman P. O. and Blake. F. G. : J. Amer. med. Ass. 109 : 642, 1937.
2) Saphirstein H, : Urol. Cutan. Rev. 42 : 101. 1938.
3) Popper H. et al. : Ann. intern. Med. 51 : 1230, 1959.
4) Popper H. et al. : Arch. intern. Med. 115 : 128, 1965.
5) Ticktin H. E. et al. : New. Engl. J. Med. 267 : 964, 1962.
6) Martini G. A. et al. : Acta hepato-splenol. 6 : 225, 1965.
7) Martini G. A. et al. : Acta hepato-splenol. 11 : 355, 1965.
8) Schultz J. G. : New. Engl. J. Med. 269 : 999, 1963.
9) Smetana H. F. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 104 :

821, 1963.
10) 牛尾耕一：消化器病の臨床，6：767，昭39.
11) 三辺謙：日内誌，51：755，昭37.
12) 三辺謙：綜合臨牀，14：1530，昭46.
13) 脇坂行一：日本臨牀，19：534，昭36.
14) 市田文弘：日本臨牀，15：1407，昭32.
15) 吉利和：肝臓，6：16，昭39.
16) 織田敏次：総合臨牀，14：2333，昭40.
17) 大菅俊明他：最新医学，20：36，1965.
18) 三宅仁他：最新医学，20：20，1965.
19) Reichle H. S.: Arch. intern. Med. 44: 281, 1929.
20) Weir J. F. et al.: Arch. intern. Med. 52: 685, 1933.
21) Walker C. O. et al.: Gastroenterology 51: 631, 1966.
22) Bordman R. H.: Brit. med. J. 2: 579, 1954.
23) Elliot R. N. et al.: Amer. J. Psychiat. 112: 940, 1955-1956.
24) Rodin A. E. et al.: Arch. Path. 66: 170, 1958.
25) Paine D.: J. Amer. med. Ass. 167: 285, 1958.
26) 島野毅八郎他：肝臓，2：343，昭36.
27) Waife O. et al.: Arch. intern. Med. 78: 42, 1946.
28) Hazlett B. et al.: Blood 10: 76, 1955.
29) Colwell A. R. et al.: J. Amer. med. 148: 639, 1952.
30) 田島達郎他：内科，20：579，昭42.
31) Herron G. et al.: Gastroenterology 38: 87, 1960.
32) Stifel J. L. et al.: H. Amer. med. Ass. 151: 555, 1953.
33) Hargraves M. M. et al.: J. Amer. med. Ass. 149: 1293, 1952.
34) Ravinovitch J. et al.: J. Amer. med. Ass. 138: 496, 1948.
35) Chaiken B. H. et al.: New. Engl. J. Med. 242: 897, 1950.
36) Gropper. A. L.: New Engl. J. Med. 254: 522, 1956.
37) Leard S. E. et al.: New Engl. J. Med. 240: 962, 1946.
38) Lichtenstein M. R. et al.: J. Amer. med. Ass. 152: 606, 1953.
39) Tisdale W. A.: New Engl. J. Med. 258: 687, 1958.
40) Flanagan J. F.: Arch. intern. Med. 96: 277, 1955.
41) 大菅俊明：肝臓，6：133，1964.
42) 市田文弘：診療，15：1698，1962.
43) 小田正幸・古田精市他：信州医誌，17：115，1968.
44) Steigman F. et al.: Amer. J. dig. Dis. 21: 314, 1954.
45) 真下啓明：日消誌，63：613，昭41.
46) 塩田発志雄他：日消誌，65：653，昭43.
47) Zimmerman H. J.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 104: 953, 1963.
48) Klatskin G.: Disease of Liver ed. by L. Schiff. 2nd. ed. P. 453, J. B. Lippincott. Co. 1963.
49) Bridgers W. F.: Fed. Proc. 16: 158, 1957.
50) Calvert D. N. et al.: J. Pharmacol. exp. Ther. 124: 273, 1958.
51) Recknagel R. O. et al.: Fed. Proc. 16: 105, 1957.
52) Harris P. M.: Biochem. J. 80: 352, 1961.
53) Brody T. M.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 104: 1065, 1963.
54) Smarr E. R. et al.: Amer. J. Psychiat. 114: 1115, 1958.
55) Biehl J. P. et al.: J. Amer. med. Ass. 156: 1549, 1954.
56) Felix A. et al.: Arch. intern. Med. 104: 88, 1959.
57) Zeller E. A. et al.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 81: 459, 1952.
58) Drill. V. A.: Gastroenterology 38: 786, 1960.
59) Gilbert S. G.: Arch. intern. Med. 116: 289, 1963.
60) Brick L. B. et al.: New Engl. J. Med. 246: 176, 1952.
61) Werner S. C. et al.: Amer. J. Med. 8: 325, 1950.
62) Foss G. L.: Brit. J. med. Hypnot. 1: 259, 1959.
63) Wood J. C.: J. Amer. med. Ass. 150: 1484, 1952.
64) Dunning M. F.: J. A, er. med. Ass. 167: 1242, 1958.
65) Schaffner et al.: Amer. J. Med. 26: 249, 1959.
66) Kory R. C. et al.: Amer. J. Med. 26: 243, 1959.

67) Frisch E. : New Engl. J. Med. 268 : 448, 1963.
68) 奥村英正他：日本医事新報，2166：19，昭40
69) Brodie B. B. et al. : Ann. Rev. Biochem. 27 : 427, 1958.
70) Schaffner F. : Therpeutic Agents and the Liver ed. by NcIntyre N. et al. : Blackwell Co. P. 61, 1965.
71) Baines G. F. : Lancet 1 : 108, 1965.
72) Larsson C. V. : Brit. med. J. 1 : 1290, 1965.
73) Oldershcusen V. et al. : Dtsch. med. Wschr. 90 : 1290, 1965.
74) Waitzkin L. : Ann. intern. Med. 54 : 116, 1960,
75) Robinson M. M. : Amer. J. med. Sci. 244 : 221, 1962.
76) Görcken M. : Gastoenterology 44 : 69, 1963.
77) Shay H. : Gastroenterology 32 : 571, 1957.
78) Sobel S. et al. : Amer. J. med. Sci. 243 : 341, 1962.
79) 小田正幸・古田精市他：治療，49，86，昭42.
80) 栗栖明他：日本臨牀，23：1077，1965.
81) 黒川伝太郎他，日内会誌，54：365，昭40.
82) 芳賀稔他：日内会誌，54：360，昭40.
83) 市田文弘：日内会誌，54：142，昭40.
84) Klatskin G. et al. : Bull. N. Y. Acad. Med. 37 : 767, 1961.
85) Johnson D. F. et al. : New Engl. J. Med. 265 : 200, 1961.
86) Kohlstadt K. G. : J. Amer. med. Ass. 178 : 89, 1961.
87) Havens W. P. : J. Amer. med. Ass. 180 : 30, 1962.
88) Robinson M. M. : Amer. J. med. Sci. 243 : 502, 1962.
89) Farmer M. D. : Gastroenterology 45 : 157, 1963.
90) 三辺謙他：最新医学，18：2668，1963.
91) 青木正一他：日内会誌，52：1268，1964.
92) 深谷一太他：内科，14：741，1964.
93) 石上隆一他：内科宝函，12：47，1965.
94) Popper H. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 104 : 988, 1963.

(昭和43年11月11日 受付)