

肝疾患の治癒判定のための運動負荷試験に関する研究

第1編 肝障害時、運動負荷による肝機能検査の増悪、 とくに Transaminase の変動を中心として

昭和42年8月11日 受付

信州大学医学部第2内科教室

(指導：小田正幸教授)

荒井 武 浩

Studies on the Prognosis of Hepatitis with Reference to the Exercise Tolerance Test Part I. Effects of Exercise on the Liver Function Test, Especially on Serum Transaminase Values

Takehiro Arai

Department of II. Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director : Prof. Masayuki Oda)

緒 言

近年、肝機能検査法の進歩および腹腔鏡、肝生検法などの新しい検査法の普及につれて比較的軽度の肝障害例の発見、肝疾患の状態の把握、ひいては治療面においても格段の進歩がみられるようになった。しかし他方、肝機能検査成績と肝組織所見との間にかなり矛盾した隔差のみられる症例もしばしば経験されており^①、さらにまた肝炎慢性化の機序などについてはなお多くの未解決の問題が残されている。

すなわち急性肝炎の大多数例は数カ月以内にはほぼ完全に治癒するものとされているが、10%から20%の症例に遷延あるいは再燃をくり返して慢性化へ移行することが知られており^{②-④}、その誘因としては従来臨床的に急性期の不摂生、早期離床、不適当な食餌さらには各種の感染症や妊娠の合併などが挙げられている^⑤。また最近では肝炎 Virus の持続的活性や免疫などの因子の関与が問題とされている^⑥。とくに血清肝炎については報告者により多少の差はあるが、慢性化の頻度が高い^{⑦⑧}。したがって一般に急性肝炎はきわめて治癒しやすい疾患であるにもかかわらず、その治癒判定については十分慎重を期さねばならない。しかるに肝炎慢性化の予知に関する臨床的な方法については多くの努力がはらわれ、またさまざまな論議がなされているが^{⑨-⑫}、なお満足すべきものがない現状で、実地上でも退院の時期の決定などにしばしば困惑

を感ずる場合もある。もちろん肝炎の治癒判定は肝生検法による組織学的所見に基づいて行なわれることが理想的で、かつ確実な方法であるが、最近普及したとはいえなお限られた診療施設において行なわれているにすぎず、その検査回数にもおのずから制約がある。

ところで肝臓はきわめて複雑な機能を営んでおり、またその予備力も大であることは周知の事実である。したがって病理学的になおかなりの病変を残しながら安静時には肝機能検査の上で十分な代償性を示すことが想像される。事実かかる場合に何らかの肝に対する負荷、例えば運動などを与えることにより自覚症状の発現、他覚的に肝の腫大や肝機能検査の増悪などを示す症例に時折遭遇する。かかる点に着目して、著者はここ数年来、治癒期の肝炎患者を対象にある一定長期間の運動負荷試験を行ない、その際の肝機能検査の増悪の有無をもって肝炎治癒の判定基準としている^{⑬⑭}。その方法の詳細は後述するが、その主とする肝機能検査としては血清 Transaminase 値を用いている。

ここで、運動が肝におよぼす影響がいかなるものであり、運動により肝逸脱酵素の血中での上昇が生じた場合いかなる意義があるかという問題がある。また本試験が肝炎患者の遠隔予後および肝組織所見などと対比した時に、治癒判定基準として臨床的に十分なものかどうかを検討されなければならない。すなわち、

かかる運動負荷試験の意義と、その有効性を確める目的で以下の実験的および臨床的な検討を行なった。

第1章

基礎的研究 (I)

実験的肝障害動物の運動負荷時における Transaminase の変動

第1節 実験目的

まず運動による血清 Transaminase 値上昇の病態的な意義を知る目的で以下の実験を試みた。すなわち実験的肝障害動物の急性期より慢性期までの種々な過程において、運動によってひきおこされる血清 Transaminase 値の上昇の程度と、それに対する肝内酵素活性値の変動について検討した。

第2節 実験方法

(1) 実験材料

対象とする実験動物には体重150gr前後の成熟白鼠を用いた。すなわち正常白鼠を対照群とし、実験的肝障害の急性障害群として四塩化炭素を olive 油にとかして10倍溶液としたものを0.2ml/100gr あて1回筋注を行ない、その急性期としての3日後、回復期としての7日後および14日後を用いた。また慢性障害群としては同様の四塩化炭素0.05ml/100gr を週2回投与、8週間経過後に急性変化を除く意味で2週間の休養を行なったものを用いた。

(2) Transaminase の測定

ether 麻酔後、切頭によってえられた血清については Reitman-Frankel 法により S-GOT および S-GPT を測定した。また肝組織中の酵素活性値の測定についてはすでに報告されている方法に従って行なった¹⁰⁻²¹。すなわち瀉血屠殺した後に50gr前後の肝組織片を採取し、glass-homogenizer で氷冷下にて約2分間 homogenize した後、pH7.4リン酸緩衝液で

肝湿重量に対する1000倍の稀釈溶液を作成し、その0.2mlについて同様に Reitman-Frankel 法により測定を行なった。

(3) 運動負荷の方法

正常白鼠を対照群とし、急性障害の急性期群、その回復期群および慢性障害群など前述のごとき各群(1群10~20匹)について以上の方法により運動負荷時の S-GOT, S-GPT および肝-GOT, 肝-GPT の測定を行ない、変動の有無を検討した。運動負荷としては約15分間の水槽内の遊泳を強制的に行なわせた。また採取した肝の1部はその障害の程度を組織学的に検索するために用いた。

第3節 実験成績

(1) 肝組織所見

四塩化炭素投与後3日前後の急性期における肝組織像はすでに知られているごとく小葉の中心性壊死、脂肪変性および小葉全体におよぶ肝細胞の腫脹性変化である²²。かかる変化は投与後7日でかなり軽快しており、中心静脈の拡大とその周囲の軽度の肝細胞の腫脹および細胞浸潤のみとなり、14日後にはそれらはさらに軽度となっている。また慢性障害群では軽度より中等度までの線維化がみられるが、判然とした偽小葉の形成はなく、肝実質の変化も軽度であった。

(2) 血清 Transaminase 値の変動

前述のごとき各群について15分間強制遊泳の運動負荷を与えた場合の S-GOT および S-GPT の測定成績を、運動を与えない群と比較して表1、図1および図2に示した。

この成績についてみると5%の有意水準で有意差を示すものは急性障害3日の S-GOT ($t_s=3.12$) および S-GPT ($t_s=4.01$) であり、他はいずれも有意性がみとめられなかった。したがって正常対照群ではかかる運動負荷で血清 Transaminase 値の変動はみら

表 1 四塩化炭素肝障害白鼠の運動負荷前後の血清 Transaminase 値の変動
S-GOT

単位/ml	正常対照	急性障害 (3日)	急性障害 (7日)	急性障害 (14日)	慢性障害
非運動群	51.0±12.8*	570.0±94.3	93.1±11.4	63.4±15.8	147.7±22.8
運動負荷群	58.8±11.6	790.0±143.1	122.8±26.4	64.4±17.0	189.7±17.0

*: M±σ (以下同じ)

S-GPT

非運動群	20.0±5.6	355.0±54.7	84.6±20.0	29.9±9.7	39.7±7.7
運動負荷群	29.0±6.4	545.0±110.9	96.6±8.7	31.7±5.5	53.5±8.6

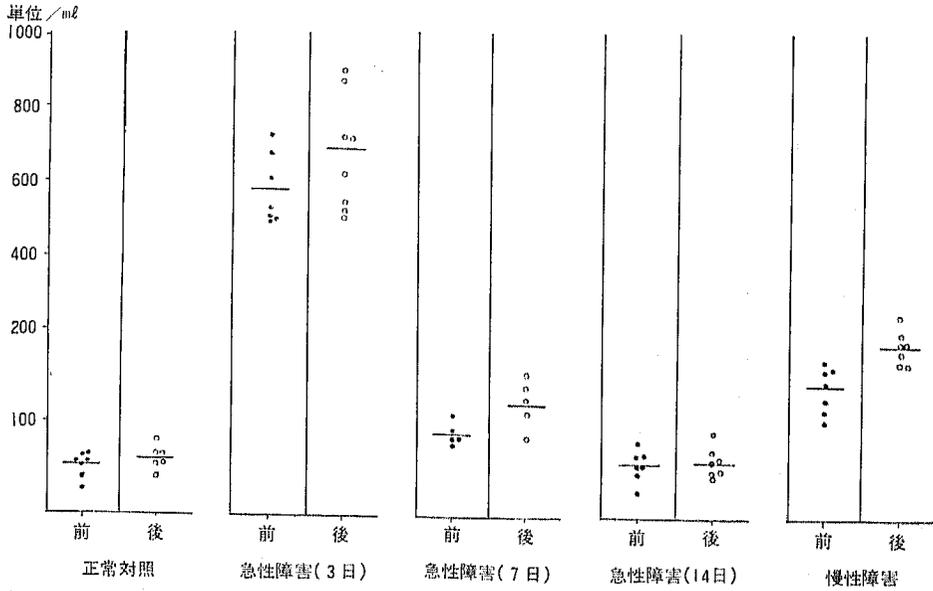


図 1 四塩化炭素肝障害白鼠の運動負荷前後のS-GOTの変動

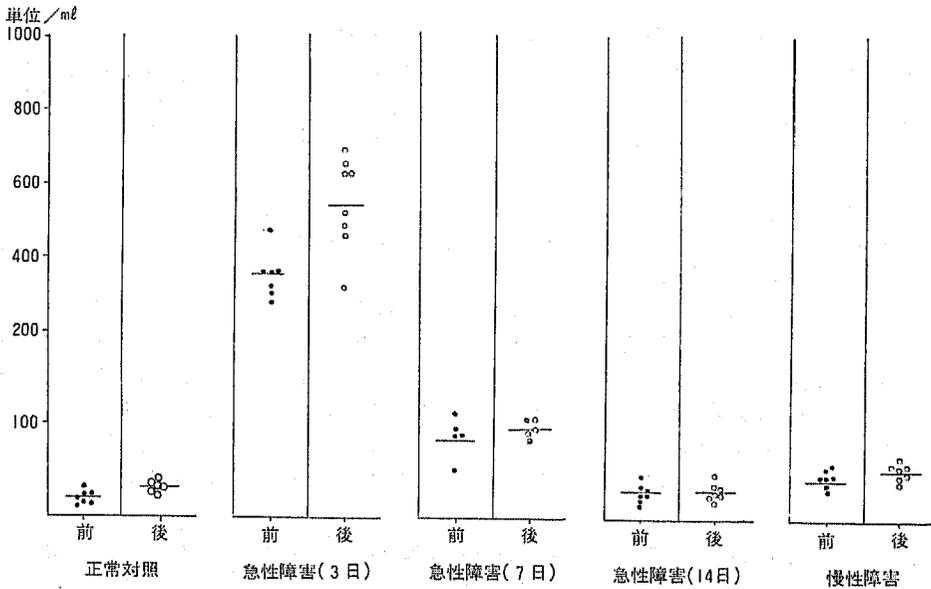


図 2 四塩化炭素肝障害白鼠の運動負荷前後のS-GPTの変動

れず、四塩化炭素投与後3日のごとき急性激症期において有意の上昇をみとめ、その程度はS-GOTでは220単位、S-GPTでは190単位であった。また急性障害の回復期としての7日では平均値で軽度の上昇がみられたが、統計学的に有意差がなく、同じく14日および慢性障害においても上昇はみとめられなかった。

(5) 肝組織 Transaminase 値の変動

一般に肝組織 Transaminase 値は血清のそれの上昇に対していわゆる鏡面像を呈して減少するとされている²⁾。ここで運動による酵素活性値の変動についてもかかる平行関係がみられるか否かについて検討した成績を表2、図3、図4に示した。

この成績では5%の有意水準で有意差を示すものは

表 2 四塩化炭素肝障害白鼠の運動負荷前後の肝組織 Transaminase 値の変動
肝-GOT

単位/ml	正常対照	急性障害 (3日)	急性障害 (7日)	急性障害 (14日)	慢性障害
非運動群	119.5±27.7*	45.9± 6.7	70.2±15.6	96.5±22.6	39.8± 7.8
運動負荷群	113.0± 5.2	30.5± 7.1	60.2± 6.9	85.8±17.6	35.5± 6.9

*: M±σ (以下同じ)

肝-GPT

非運動群	36.2± 3.9	11.7± 6.0	29.4± 3.6	40.0± 6.5	24.4± 6.2
運動負荷群	35.2± 5.8	9.0± 5.5	31.4± 5.7	40.6± 8.2	22.1± 3.8

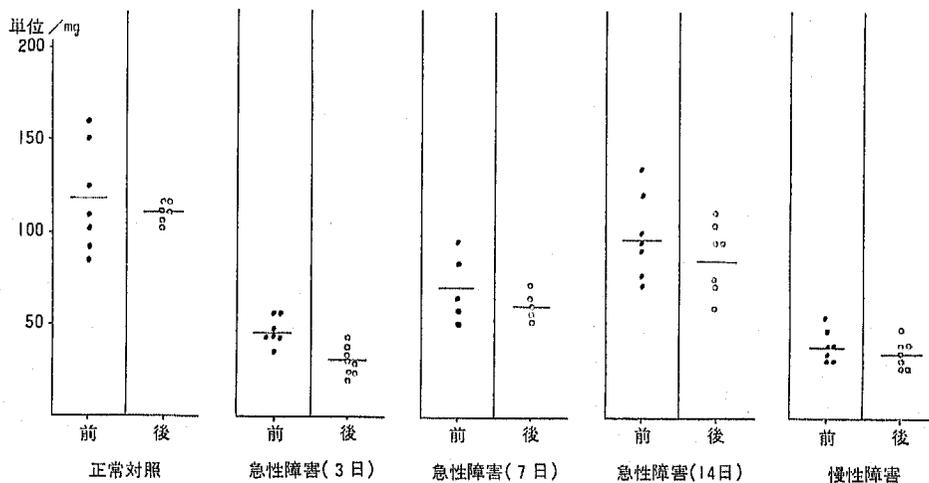


図 3 四塩化炭素肝障害白鼠の運動負荷前後の肝組織-GOTの変動

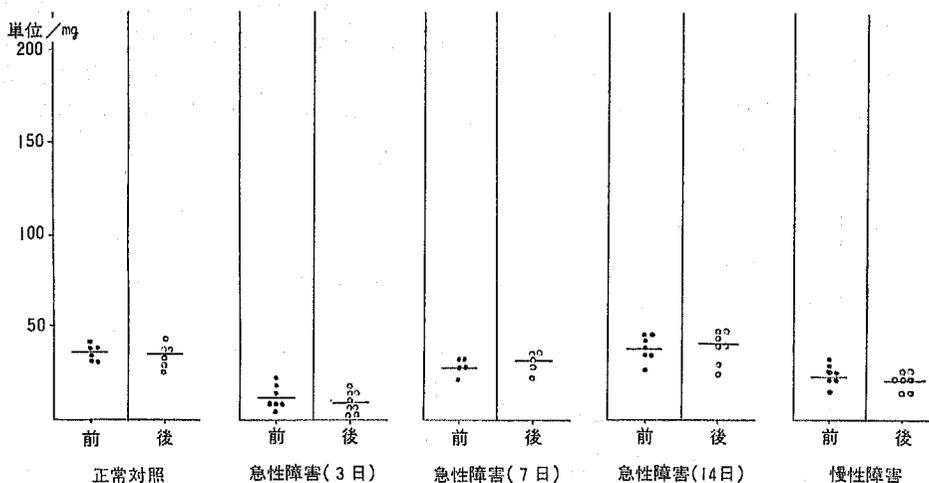


図 4 四塩化炭素肝障害白鼠の運動負荷前後の肝組織-GPTの変動

急性障害3日の肝-GOT ($t_s=3.46$)であり、他はすべて有意性がみとめられなかった。とくに肝-GPTに

ついては急性障害3日で、平均値で軽度の減少をみたが、その有意性は確められなかった。したがってこの

点に関する問題は残るが、一般に血清 Transaminase 値と肝組織酵素活性値とはかかる運動負荷においてほぼ平行する変動を示した。

第4節 小 括

以上の実験により急性期の肝障害では正常対照群で有意の変動をみない程度の運動によっても著明に血清 Transaminase 値の上昇をみとめ、また肝組織 Transaminase 値はそれとほぼ平行して減少を示した。したがって運動により上昇する血清 Transaminase の由来が肝であることが推定された。

第 2 章

基礎的研究 (II)

正常者および非肝疾患々者を対象として

第1節 実験目的

周知のごとく血清 Transaminase 値は肝疾患できわめて特異的な変動を示すが^{④⑤}、前述のごとくその回復期においてなお肝組織にかなりの病変を残しながら安静時には正常値を示し、いわゆる false negative の検査成績をとる場合があり、また逆に肝疾患以外にも正常値を軽度を超える値を示すことがしばしばみられている。かかる点からも血清 Transaminase 値の生理的な変動が検討されなければならない。

ここでは特に健康者および非肝疾患々者について種々の運動負荷時における血清 Transaminase 値の変動を検べて後述の臨床成績に対する対照とした。

第2節 実験方法

(1) まず非肝疾患々者で入院治療を行っているもの9例について後述の方法に従って運動負荷を行な

い、S-GOT および S-GPT を測定した。すなわち起床後1時間の歩行を行ない、1週間経続する。測定は第1日の前後、2日目、3日目、5日目および7日目の運動後に施行した。

(2) つぎに健康男子(18才より31才まで)約20名について起床直後および1時間運動後におけるS-GOT、S-GPT を測定した。この測定は日をかえて同様にして3回くり返している。

(3) 健康者において極度の運動負荷を与えた場合の血清 Transaminase 値の上昇の程度を求めた。対象はある訓練所の18才より24才までの健康男子10名であるが、運動負荷としては2日間にわたって行程36kmの行軍で、この間を水約1ℓ、カンパン2枚のみという限界と思われる極端なものであるが、その前後の血清 Transaminase 値の変動と回復を測定した。

第3節 実験成績

(1) 非肝疾患々者について行なった成績を図5に示した。これらの群については2日目前後にS-GOT、S-GPT とも軽度の上昇がみられ、とくにS-GOTについては40単位をわずかに越える例がみられたが、これらはいずれも7日目までにはほぼ正常化した。

(2) つぎに健康男子に行なった成績については図6に示すごとく、1時間の労働後で軽度の上昇をみるのが、いずれも有意差はみとめられなかった。

(3) 極度の運動負荷の場合の成績は図7のごとくである。すなわち直後にS-GOT では10名中7名に、S-GPT は10名中9名に40単位以上、70単位以下の軽度の上昇をみとめたが、48時間の休息後には完全に正常値に回復している。参考までに直後に検尿を行なったところ4名に蛋白尿を、3名に尿糖をみている。ま

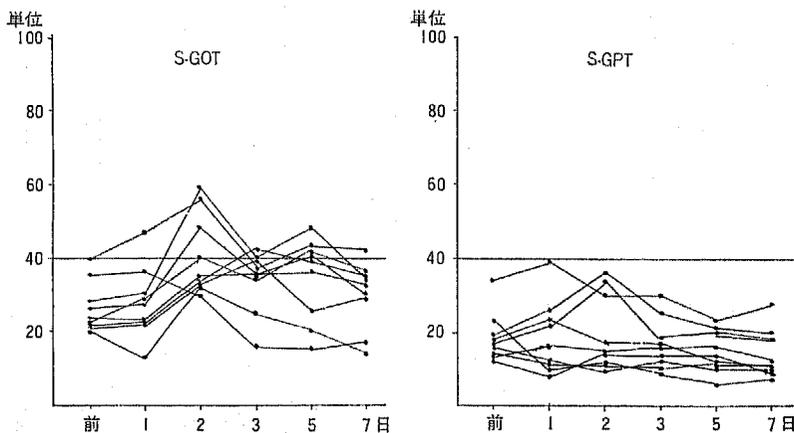


図 5 非肝疾患々者(入院中)の運動負荷試験による Transaminase の変動

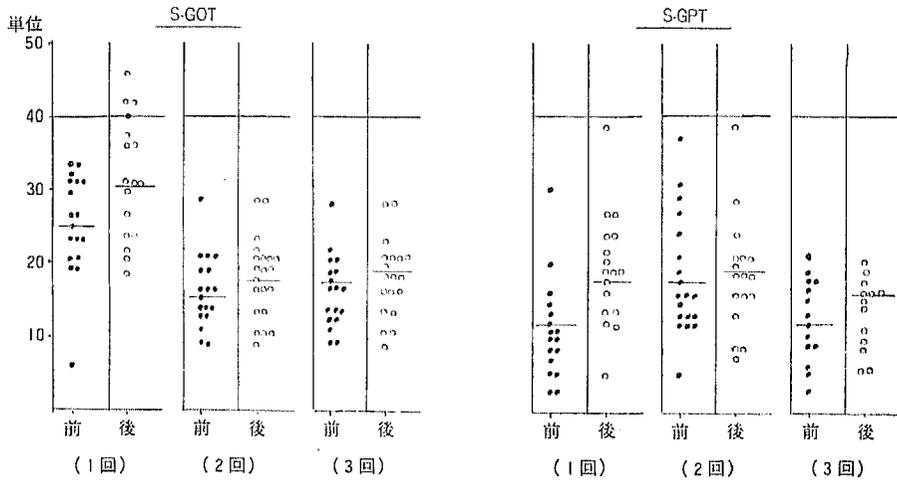


図 9 健康者の運動負荷による Transaminase の変動

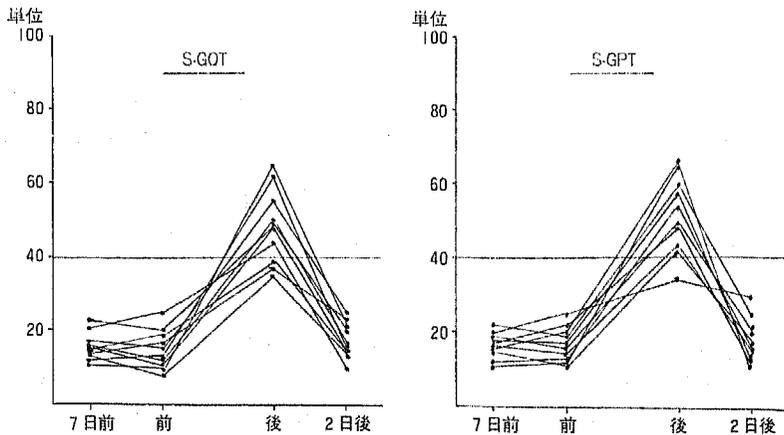


図 7 健康者の極度運動負荷による Transaminase の変動

た血沈値の亢進はなく、体重は最低3kg、最高6kgの減少があった。

第4節 小 括

以上の成績を小括すると、非肝疾患々者で入院安静を保っている場合には運動負荷により軽度の一過性の上昇があり、時に正常範囲をわずかに越えるが、5日、7日と継続して、運動になれると変動はみられなくなる。また健康者ではかなり極度の運動負荷でないかぎり変動はなく、体重減少、蛋白尿を来すごとき極度の場合でも100単位を越えるほどの上昇はみられず、その変動は軽度であった。

第 3 章

臨床的研究

肝炎治療判定基準としての
動運負荷試験について

第1節 目 的

臨床的研究として、著者らが行っている運動負荷試験について説明し、その成績について検討する。すなわち肝炎治療期において運動負荷試験を行なった時期における肝組織所見との対比、および遠隔予後との関係を検討してその有効性を確める。

第2節 方 法

肝炎患の治療判定のための運動負荷試験についてはすでにさまざまな試みがなされているが²²⁻²⁴、その

運動量、指標とする肝機能検査など、その判定基準はまちまちである。そこで著者は表3に示すごとき方法を使的に作成した。すなわち対象はすべて入院治療を行なった肝炎患者で、原則として入院中は安静を守らせているが、種々の肝機能検査がほぼ正常化してからさらに2~3週間の経過を観察し、それらが安定しているのを確かめる。ついで早朝起床後に第1日目の肝機能検査を行なってから、運動負荷として1時間の歩行を行ない、その直後にS-GOT、S-GPTおよびAl-Paseを測定する。以後同様にして2日、3日、5日に検査を行ない、7日目には歩行後にBSPを含めた肝機能検査を施行して終了とする。なおBSPについては試験前1週間のものを対照とした。

もちろんこの間の患者の自覚症状には十分に注意を向け、途中で結果不良となった場合は中止している。ただし易疲労感などの自覚症状のみで他覚所見あるいは肝機能検査の増悪のない場合は Posthepatic Neurastheniaなどを考慮して続行する。原則として以上の運動負荷試験終了後は肝生検を施行し、成績と肝の病理組織所見との対比を行なった。さらに退院後は外来にて経過観察を可能なかぎり行なって予後との関係を検討した。

肝機能検査は消化器病学会、肝機能研究班により設定された標準操作法試案^②に従って行なった。すなわちZTTはKunkel法(正常値4~12)、TTTはReinhold法(正常値5以下)、CCLFは北研製を用いた。またAl-PaseはKing-kind法(正常値3~11)、S-GOT、S-GPTはReitman-Frankel法(正常値40以下)により測定し、BSPは45分値を使用した。

第3節 判定基準

以上にのべたごとく、用いた肝機能検査はMG,SBP,

Al-Paseおよび膠質反応などであるが、主として血清Transaminase値の変動を指標とした。ここで急性肝炎の一部における運動負荷試験の成績を示すと図8、図9のごときである。すなわちBSPに多少の増悪がみられた以外に、ZTT、黄疸指数、Al-Paseにはほとんど変動がみられないのに対して、血清Transaminase値は図示のごとく著しい変動を示し、14例中8例に100単位以上の上昇、4例には40単位以上の軽度の上昇を示した。

したがって判定基準としては以下のごとき3群に分けて、それぞれについて検討を行なった。

1. 運動負荷試験成績良好例

(血清Transaminase値の不変例)

40単位以下の変動を示したもの。

2. 運動負荷試験成績軽度不良例

(血清Transaminase値の軽度上昇例)

40単位以上、100単位以下の軽度の上昇を示したもの。

3. 運動負荷試験成績不良例

(血清Transaminase値の上昇例)

100単位以上の高度の上昇を示したもの。

第4節 成績

(1) 肝組織所見との対比

急性肝炎例について個々の症例の運動負荷試験成績、速隔予後および同時期の肝組織所見を対比して、運動負荷試験成績良好例は表4に、同じく軽度不良例については表5に、また不良例は表6に示した。

運動負荷試験成績良好例においては、なお肝実質細胞の変性および星細胞動員などがみられたが、その程度は軽度で、組織学的に非活動性の所見を示したのに対して、不良例中肝生検を行ないえた6例ではこの時

表 3 運動負荷試験の方法

1週前	第1日		第2日	第3日	第5日	第6日
安静時	前	後*	後*	後*	後*	後*
BSP						BSP
	GOT	GOT	GOT	GOT	GOT	GOT
	GPT	GPT	GPT	GPT	GPT	GPT
	Al-P	Al-P	Al-P	Al-P	Al-P	Al-P
	TP					TP
	A/G					A/G
	MG					MG
	ZTT					ZTT
	TTT					TTT
	CCLF					CCLF

(* : 起床後1時間歩行)

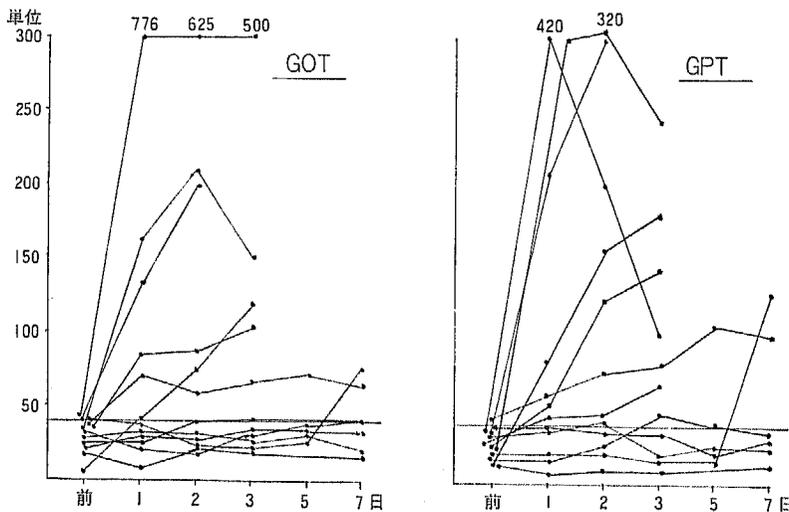


図 8 急性肝炎, 予後不良例における運動負荷試験成績 (S-GOT, S-GPT)

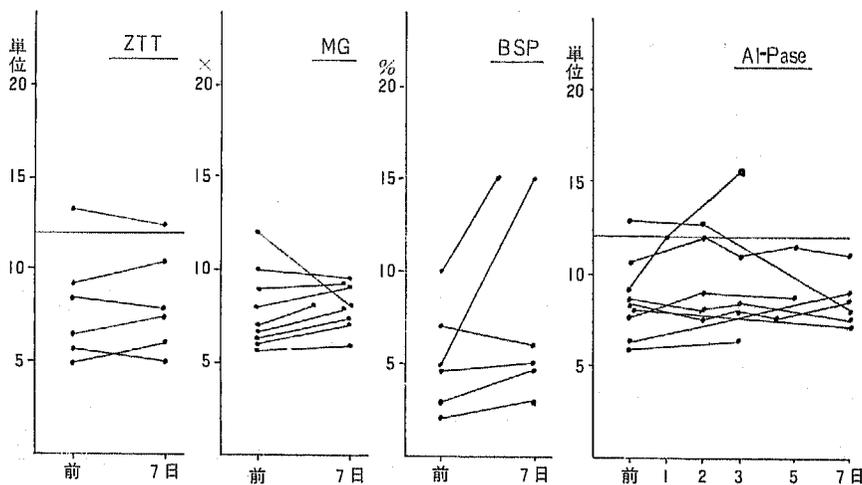


図 9 急性肝炎, 予後不良例における運動負荷試験成績 (ZTT, MG, BSP, AI-Pase)

期にお実質および間質に軽度から中等度の細胞浸潤を残しており、グ翰の線維化、肝細胞の壊死および水腫性腫脹をみとめ、未治癒の所見であった。また軽度不良例については、不良例の場合と同様の組織所見を示すものが多くみられ、これら2群の間に判然とした差はみとめられなかった。

以上より運動負荷試験成績と肝組織所見との間には軽度不良例という段階的な群をおいて比較的良好的な相関々係がみとめられた。

(2) 遠隔予後との関係

運動負荷試験終了後、運動負荷試験成績良好例、軽

度不良例については退院させて外来にて経過観察を行ない、不良例は入院を継続させているが、現在までに最高30カ月におよぶ遠隔予後成績をえている。表7に本試験成績と予後との関係を示した。

この成績では血清肝炎8例を含む47例の急性肝炎例について、運動負荷試験成績良好例31例のうち、予後良好29例(93.6%)、予後不良2例(6.4%)であったのに対して、運動負荷試験成績不良例8例は全例が2カ月より10カ月におよぶ遷延がみられ、予後不良を示した。また軽度不良例では12例中8例(66.7%)が予後良好、4例(33.3%)が予後不良であった。

第4節 症 例

(1) 運動負荷試験成績良好例 (予後良好)

症例 7: 60才, 男, 流行性肝炎

病歴は昭和40年1月初旬, 感冒様となり, その後より食思不振が続いていたが, 3日初旬に黄疸の出現に気付いてある病院に入院した。その後黄疸は消退の傾向となったが, 4月3日に当科へ転科した。当時なお球結膜に黄疸をみとめ, 肝は3横指触知した。肝機能検査では血清蛋白7.6, A/G 1.1, MG 35, ZTT 7.3,

TTT 3.8, CCLF (-), Al-Pase 13.0, Total-Cholesterol 200, BSP (45') 15%, S-GOT 130, S-GPT 210。4月15日に行なった第1回の肝生検像は写真1のごとく Diagnostic viral hepatitis^④の像を呈し, 他の検査所見も合せて前記の診断となった。

入院後の経過は表8, 図10に示すごとくで, 発病後約2カ月で肝機能検査が正常化した。さらに3週間の経過をみて規定通りに運動負荷試験を行ったところ, 図10のごとく試験前に S-GOT 38, S-GPT 22 に対して試験後にはむしろ低下の傾向を示し, 結果良好で

表 8 症例 7. 臨 床 経 過

	S. 40 6/IV	28/IV	4/V	11/V	16/VI	29/VI	24/XI	S. 41 19/I	18/V	S. 42 25/III
T. P.	7.6	8.0	7.4	7.7			7.6	7.7	7.6	7.0
A/G	1.1	1.1	1.3	1.2			1.5	1.5	1.2	1.2
M G	35	15	10	10	7	5	8	5	5	5
Z T T	7.3	7.5	7.5	7.3	17.5		4.5	4.5		4.5
T T T	3.8	3.5	3.3		5.8		1.5	2.0		2.2
C C L F	(-)	(-)	(-)				(+)	(-)		(-)
B S P %		15					3			
G O T	130	40	20	27	26	35	39	12	16	18
G P T	210	20	13	15	6	7	12	14	5	16
Al-Pase	13.0	9.4	8.2	9.0				3.6		
Total-Chol.	200									

↑入院
↑肝生検(1回)
↑運動負荷試験
↑肝生検(2回)
↑退院

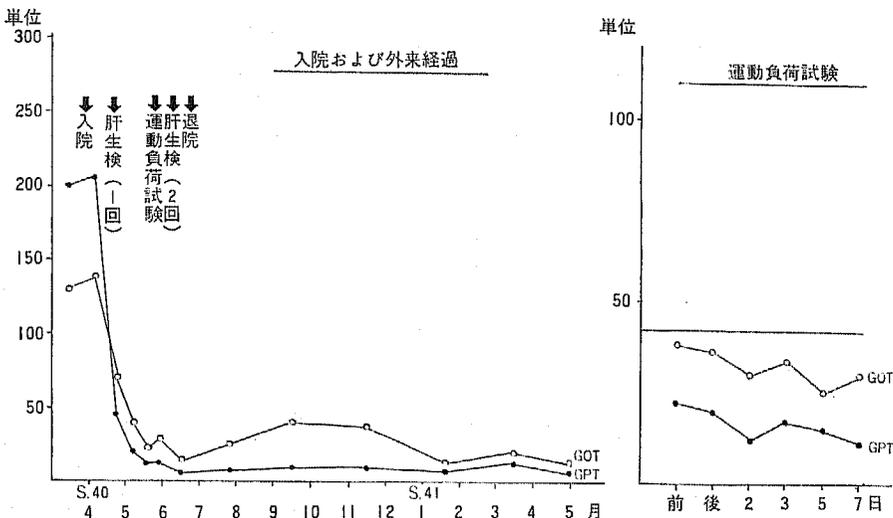


図 10 症例 7. 臨床経過と運動負荷試験成績

あった。その後に行った第2回目の肝生検による肝組織像は写真2に示すごとく、肝細胞の変性、実質および間質の細胞浸潤、結合織の増生などいずれも軽度で非活動性の所見であった。退院後約24か月間外来にて経過観察を行ないえたが再燃をみず正常生活を営んでいる。

本症例は運動負荷試験の結果が良好であり、しかもこれが肝組織所見および予後と一致する例であって、結果良好例の他の大多数は前述のごとくかかる成績であった。

(2) 運動負荷試験成績不良例 (予後不良)

症例 8: 43才, 男, 流行性肝炎

既往歴には特記すべきものはない。昭和39年9月に頭部外傷を受けてある病院に入院したところ、10月中旬より食思不振および全身倦怠感が目立って来た。11月14日球結膜の黄疸に気付き当科外来受診。11月17日に入院した。入院時には肝は約2横指触知し、軽度の圧痛をみとめた。当時の肝機能検査は血清蛋白 7.6, A/G 1.2, MG 20, ZTT 8.6, TTT 6.5, CCLF (-), Al-Pase 23.9, Total-Cholesterol 265, BSP

表 9 症例 8. 臨床経過

	S. 40 26/XI	8/XII	14/XII	S. 41 5/I	17/II	10/III	8/IV	8/X	17/XI	S. 42 7/II
T. P.	7.6	8.0	7.2	7.0	7.0	7.3		7.0	7.0	7.1
A/G	1.2	1.5	1.5	1.7	1.7	1.6		1.5	1.5	1.6
M G	20	10	9	7	8	7	9	3	5	6
Z T T	8.6	8.0	6.0		6.5	11.0	8.5	4.3	3.5	5.5
T T T	6.5	6.5	4.5		3.5	6.5	4.0	1.5	1.0	1.5
C C L F	(-)	(-)	(-)				(-)	(-)	(-)	
B S P %		30	3		5		2		2	0
G O T	225	23	20	133	137	25	9	40	100	20
G P T	594	83	18	310	432	27	22	16	98	25
Al-Pase	23.9	19.3	11.5	15.6	15.1	9.7	7.0	9.0	9.9	9.4
Total-Chol.	265	255	265	250	275					

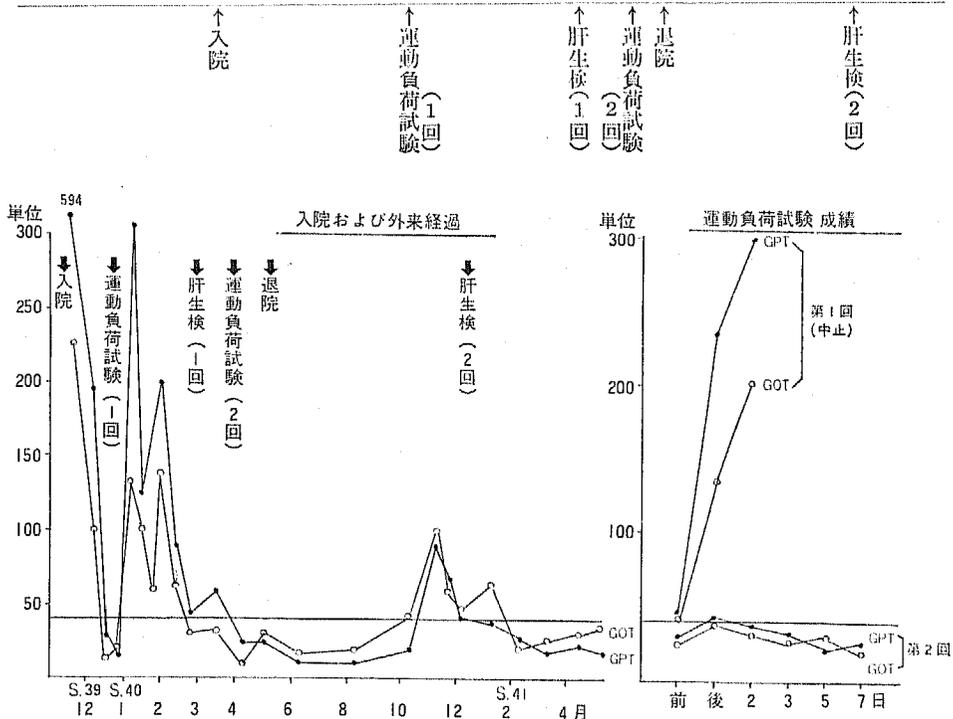


図 11 症例 8. 臨床経過および運動負荷試験成績

(45') 30%, S-GOT 225, S-GPT 594 であった。

入院後は安静および一般肝庇護療法のみで経過をみたところ、表9、図11に示すごとく約6週間で肝機能検査がいったん正常化したので、なお2週間の経過をみて運動負荷試験を行なったが、図11のごとく2日目にS-GOT 200, S-GPT 300と著明な増悪をみたので中止した。その後遷延の状態が続き、約3カ月後に再度肝機能検査が正常化したので、同様の試験を行なったところ、施行前S-GOT 25, S-GPT 27に対

して、直後にS-GOT 35, S-GPT 40と軽度の上昇をみた。この時期の肝組織像(1第回肝生検時)は写真3にみるごとくなお肝細胞の腫脹、実質および間質の細胞浸潤をみとめ、活動性の病変を残している。

退院後外来にて慎重に経過を観察したところ、9カ月後にS-GOT 100, S-GPT 64と上昇があり、この時期の肝組織所見(第2回肝生検時)は写真4に示すごとく活動性病変がみられ、肝炎の再燃がみとめられた。

表 10 症例12. 臨床経過

	S. 40 10/V	19/V	2/IV	25/IV	7/VII	13/VIII	22/XII	S. 41 10/III	7/X	S. 42 29/VI
T. P.	7.4	7.0	7.0	6.7	7.0	8.4	7.2		7.5	7.0
A/G	1.3	1.2	1.4	1.2	1.2	1.3	1.4		1.0	1.3
Z T T	5.8	5.0	4.5		7.8	6.5	6.3	7.5	5.5	5.8
T T T	1.3				4.2	1.3	1.5	1.0		
C C L F	(-)		(-)		(-)	(+)				
B S P %		25		2	5	0	2	0		0
G O T	450	205	25	31	32	20	22	21	14	16
G P T	1200	400	20	10	11	10	5	5	12	7
M G	30	13	11	4	9	8	7		6	7
Al-Pase	13.8	10.4	9.0	13.0		8.4				4.8
Total-Chol.	168					193				

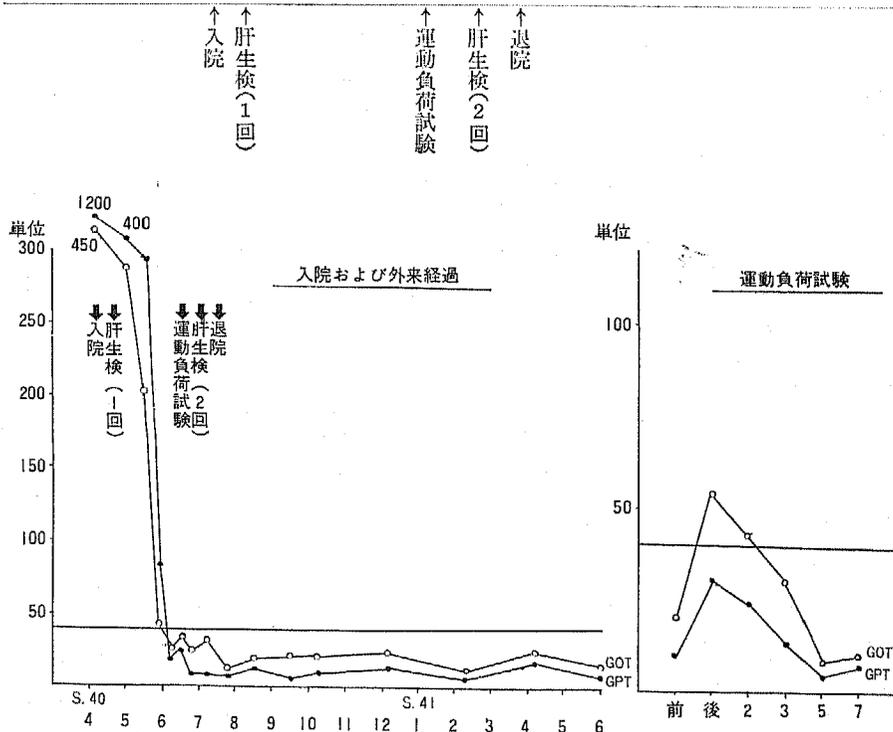


図 12 症例12. 臨床経過および運動負荷試験成績

かかる症例については本試験によりなお数カ月の遷延が予知されて、入院治療を継続させることができた。

(3) 運動負荷試験成績軽度不良例
(予後良好)

症例12: 29才, 女, 流行性肝炎

病歴は昭和40年4月下旬より食思不振が現われ、5月8日、球結膜の黄疸に気付いて当科外来を受診、5月14日に入院した。入院時には軽度の黄疸と肝2横

指触知し、肝機能検査では血清蛋白 7.4, A/G 1.3, MG 30, ZTT 5.8, TTT 1.3, CCLF (-), Al-Pase 13.8, Total-Cholesterol 168, BSP (45') 25%, S-GOT 450, S-GPT 1200 であった。またこの時期の第1回肝生検による肝組織所見は肝細胞の壊死および実質、間質の細胞浸潤が強く、急性肝炎像を呈していた(写真5)。

入院後の経過は表10, 図12のごとく、安静および一般肝庇護療法のみで発病後約2ヵ月で肝機能検査が正

表 11 症例31. 臨 床 経 過

	S.41 20/IV	9/V	6/VI	4/VII	22/VII	19/VIII	11/XI	30/XI	15/XII	S.42 24/III
T. P.	7.6	8.0		7.4	7.3			7.2		7.6
A/G	1.0	1.2		1.1	1.1			1.2		0.8
M G	35	10	6	6	6			9		9
Z T T	8.5	7.5	8.5	9.3	8.0			16.4		12.6
T T T	2.8		2.8	2.3	2.0			3.3		5.0
C C L F	(-)		(-)	(-)						
B S P %	50		18	3		8	8			
G O T	610	60	37	16	50	40	76	148	190	180
G P T	700	180	22	18	48	26	45	194	44	360
Al-Pase	26.5	16.4	8.3	6.3	5.5					11.9
Total-Chol.	168							154		

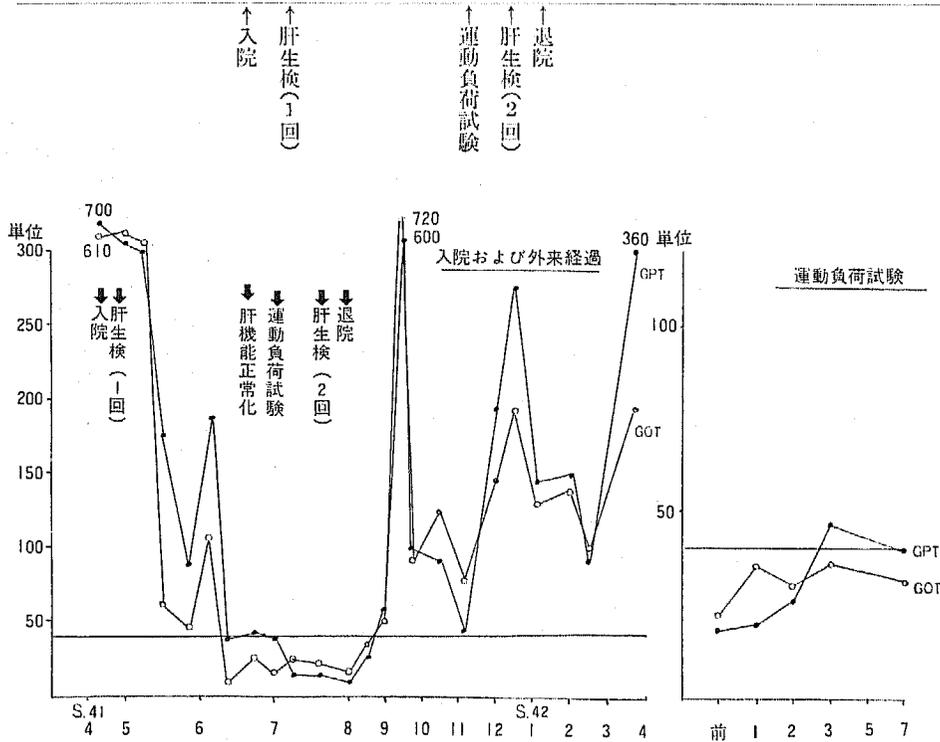


図 13 症例31. 臨床経過および運動負荷試験成績

常化した。その後約2週間の経過をみて運動負荷試験を行なったところ、直後より2日目にかけて図12のごとく、S-GOT 54, S-GPT 32と軽度の上昇を示した。なお続行させているうちに7日目にはS-GOT 25, S-GPT 20と正常にもどっている。第2回目の肝生検による肝組織像は写真6にみるごとく、なお肝細胞の変性、腫脹および細胞浸潤をみとめ、活動性の所見であった。

以上のごとく組織学的にはなお未治癒の状態で退院しており、その後外来にて慎重に経過をみたが、24ヵ月後にも悪化をみとめず、正常生活を営んでいる。

(5) 運動負荷試験成績軽度不良例

(予後不良)

症例31: 31才, 女, 流行性肝炎

本症例は既往歴に特記すべきものはないが、かなりの飲酒家である。昭和41年1月初旬より全身倦怠、感食思不振が目立つようになり、4月上旬当科を受診して黄疸を指摘され、4月30日に入院した。入院時の肝機能検査は血清蛋白 7.6, A/G 1.0, MG 35, ZTT 8.5, TTT 2.8, CCLF (-), Al-Pase 26.5, Total-Cholesterol 168, BSP (45') 50%, S-GOT 610, S-GPT 700であった。同時期の肝組織所見(第1回肝生検時)およびその他の検査所見より急性流行性肝炎と診断された(写真7)。

入院後の経過は表11, 図13に示すごとく、発病後8週間で肝機能検査が正常化したので運動負荷試験を行なったところ、3日目ではS-GOT 36, S-GPT 47と軽度不良を示し、7日目にはS-GOT 35, S-GPT 40であった。その直後には第2回目の肝生検を施行しているが、その組織像は写真8に示すごとく、グラーの細胞浸潤が著明で、実質内の細胞浸潤、肝細胞の変性も軽度ながらみとめられ、後結節(Büchner)が所々に散在し、活動性の所見であった。

退院後外来にて経過をみたところ、2ヵ月後にS-GOT 720, S-GPT 600と悪化し、以後慢性化の経過をとっている。本症例は¹⁹⁹Au-Colloidを用いた肝血流量の測定でも運動により著明な減少がみられたが、その詳細は報告中の第2編において述べる。

前述の症例12および本症例は運動負荷試験で血清Transaminase値が40単位以上、100単位以下の範囲の上昇を示した軽度不良例であり、症例12は予後良好であったが、かかる症例はこの時期においては組織学的にはなお未治癒であり、またその遠隔予後が1/3は不良である点は注意すべきことであろう。

考 按

肝炎慢性化の要因としては前述のごとく、すでにさまざまなものが指摘されているが、その1因子として以前より回復期の不適当な労働が挙げられている。しかしながら最近安静療法をそれほど重要視しない意見があり^{⑩⑪⑫}、例えば朝鮮戦争の際に罹患した集団的な急性Virus性肝炎患者について、厳重に安静を守らせた群と自由にふるまわせた群とで疾病持続期間に差がなく^⑬、10年後の予後についても慢性化率に有意の差がなかったとしている^⑭。またさらに回復期の肝炎患者について、血清Bilirubin値が3.0mg/dl以下では激しい運動を行っても悪影響がみられないという報告がある^⑮。しかし、これらは対象がいずれも20才代の兵士であって、一般的には高令者ほど慢性化の傾向が著しく^{⑯⑰}、とくに40才代以上の女性では予後がきわめて悪いとされている^⑱。また入院患者に比して外来患者でより慢性化の頻度が大であるという最近の報告もあり^⑲、これには食餌などの要因も加わるが、肝炎の治療として安静療法はなお無視できないことであって、一般的にもそれを重視して慎重にとりあつたっている現状であり^{⑳㉑}、その意義は肝血流量との関係において論じられている^㉒。すなわち運動による肝血流量の減少が肝炎の回復に悪影響をおよぼすものと考えられるのであるが、この点に関しては報告中の第2編において論ずる。

したがって以上の点からも安静を保っていた肝炎患者の離床時期、さらには社会復帰の時期の決定については慎重を期さねばならないものと考ええる。またこの問題については肝炎の治療判定に確実を期することにより解決されるものと考ええる。

肝炎の治療判定についてはすでにさまざまな論議がなされている。急性肝炎のみについても肝機能検査の上からは大体の基準として血清Bilirubin値1.5mg/dl以下、BSP 5%以下、さらには膠質反応および血清Transaminase値の正常化とされているが、かかる肝機能検査が正常化してから2週間後に肝生検により肝の組織学的検索を行ってみると、なおかなり急性活動性病変を残しているものがあると報告されており^㉓、著者らもすでに多数かかる症例を経験している。かかる場合、退院後いかなる経過をとるかは問題で、症例によっては直後より悪化して慢性化へと移行する場合もあろう。この間げきをうずめて、いわゆる肝機能検査のfalse negativeの問題^㉔を解決し、治療判定をより確実とする目的で著者は前述のごとき方

法で運動負荷試験を試みた。

ここでその方法について検討すると、負荷する運動量およびその経続時間の問題、指標とする肝機能検査の問題などがある。

運動の程度としては15分間の Two step method のように比較的短時間の負荷による変動をみる報告もあり^②、また前述の兵士のごとく若年者を対象としている場合はかなり激しい運動を行わせている^③。また報告によっては比較的軽度の歩行から始めて10日間にわたって漸次進めて行く方法をとるものもあるが^④、運動量については対象の年齢、性別などの条件により多少の考慮を要するものとする。また長期間の変動をみることによってより確実な判定がなされることは当然であろう。かかる意味から著者は1日1時間の歩行を7日間経続するという前述のごとき方法を用いている。事実直後から変動するものもあるが、開始後5日から7日にかけて肝機能検査の悪化する症例をみとめており、運動負荷としてはこの程度が最も妥当であろうと考える。

もちろんこの間の自他覚症状の変化には十分な注意をはらう。判定基準としては運動負荷の影響が直接現われるという意味で Urobilinogen 尿排泄の程度をみるぐらいとするもの^⑤、血清 Bilirubin 値の変動をみるものなどがある^{⑥⑦}。この点について著者は他の種々なる肝機能検査も合わせて行なってみたところ、最も敏感に変動するのは血清 Transaminase 値であり、しかも前述のごとく肝組織所見および遠隔予後との間に良好な相関がみとめられた。すなわち血清 Transaminase 値の変動が40単位以下の運動負荷試験成績良好例では大多数が組織学的に非活動性であり、93.6%が予後良好であったのに対して、40単位以上、100単位以下の軽度不良例ではこの時期になお活動性の肝組織所見を示すものが多く、33.3%が予後不良であった。また100単位以上の上昇を示した運動負荷試験成績不良例では全例が慢性化の傾向を示した。かかる成績より一応血清 Transaminase 値を指標とした運動負荷試験が肝炎の治癒判定のための方法として有効であることが確められた。

しかしながら肝疾患において Transaminase の変動する機序は必ずしも十分明確な説明がなされているわけではなく、したがって運動により生ずるこれらの肝逸脱酵素の変動が肝の病態とどのような関係にあるかについても明らかではない。また運動が肝におよぼす直接的な意義は肝血流量の減少であると考えられているが、かかる変化と Transaminase の変動との関

係も当然問題となるわけである。

対象が運動という漠然としたものであり、その強さや持続時間のちがいがあってもなかなか一定の結論には達し難いと思う。若年者では運動後に血清 Transaminase 値に有意の変動がないとする報告もあるが^⑧、一方激動後では正常者でも数倍の上昇を示し、8時間で回復するが、肝疾患者では回復もおくれて、最長12週間におよび、この際に副腎皮質製剤の投与により短縮されたとする研究がある^⑨。また動物実験でも同様の報告をみるが^⑩、他方それが減少の傾向を示し、しかも Adrenal ascorbic acid の減少と相関があることから副腎皮質の機能がその変動に関与するものと論じられている^{⑪⑫}。この点に関して著者は血清 Transaminase 値の運動による生理的な変動を知る目的で第2章で述べたごとき実験を試みたところ、安静を保っている入院中の非肝疾患患者については成績に示したごとく、初期に軽度の一過性の上昇を示したが、運動になれるに従って全く上昇がみられなくなった。この場合には肝障害は全く考えられないから、前述のごとき因子の関与も考慮する必要がありと考える。また正常健康者については多少の運動では全く変動がなく、体重減少や蛋白尿を来すごとき極度の運動負荷により始めて2~3倍の上昇がみられ、しかも休息により早期に回復した。

生体中の Transaminase の所在については肝が最大であるが、他に心、腎および筋などにもみとめられており^⑬、運動による血清酵素の上昇が肝に由来したものが否かが問題となる。報告によると正常白鼠に長時間の連続的な運動負荷を与えた場合、血清 Transaminase 値の上昇にともなって肝に脂肪変性および肝細胞壊死をみとめ、筋にはほとんど変化をみないことから、これが肝細胞より逸脱したものであるとしている^⑭。著者の行なった実験成績では第1章に示したごとく、肝障害白鼠で運動による血清 Transaminase 値の上昇と肝酵素活性値の減少はほぼ鏡面像をなすものであった。また正常対照群では変動を示さなかったのに対して、障害群ではかなりのばらつきを示しながらも、急性期より回復期に向うに従ってその上昇の程度が減じており、肝障害時に運動負荷が加わると、なんらかの機点により肝酵素が血中に移行しやすくなることがみとめられた。その機点としては肝血流量の減少が考えられるが、この点に関しては報告中の第2編において検討する。

結 論

肝炎慢性化の予防の対策としては肝炎の治癒判定を

確立することが必要であることはいうまでもない。かかる目的で著者はその1つの試みとして運動負荷試験を行なっているが、その詳細について報告した。この方法ではすでに述べたごとく血清 Transaminase 値の変動を指標としているが、本編においては運動によるこれら酵素の生理的な変動あるいは肝障害時の変動に関して報告した。

(1) 著者の行った運動負荷試験については成績に示したごとく、肝組織所見および遠隔予後と一致しており、実地上でも有効なものと考えた。ただし複雑な因子の関与が考えられている慢性肝炎についてはその有効性はすくなかった。

(2) 運動による血清 Transaminase 値の生理的な変動に関しては、体重減少や蛋白尿を来すほどの極度の運動により100単位以下の軽度の上昇を示すにすぎなかった。

(3) 実験的肝障害動物ではその急性期において運動により血清 Transaminase 値の上昇があり、肝組織の酵素活性値はその変動と鏡面像をなしていることから、この上昇が肝由来のものであることが推定された。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導を賜った恩師小田正幸教授に心から感謝の念を捧げます。また適切な御助言、御教示をいただいた古田精市講師および御協力をおしまれなかった教室肝胆道研究班各位に感謝いたします。

なお、本稿の要旨は第52回日本消化器病学会総会、第8回日本消化器病学会秋季大会において発表した。また本研究の費用の一部は文部省科学研究費(各個研究)によって行なわれた。

参考文献

- ①小田正幸・他：肝臓，2：61，1960 ②Barker, C. M. H. et al : J. A. M. A., 129 : 653, 1945
 ③Capps, R. B. : Gastroenterology, 11 : 680, 1948
 ④Post, T. et al : Ann. Int. Med., 33 : 1378, 1950
 ⑤Neefe, J. R. : "Diseases of the Liver", edited by L. Schiff, p. 437, J. B. Lippincott, Phil., U. S. A., 1963 ⑥Chung, W. K. et al : Arch. Int. Med., 113 : 536, 1964 ⑦小坂淳夫・他：総合臨牀，14：1417，1965 ⑧上野幸久：肝臓，4：234，1963 ⑨松永藤雄・他：総合臨牀，14：1448，1965 ⑩山本祐夫：最新医学，20：63，1965
 ⑪小田正幸・他：肝臓，5：151，1964 ⑫小坂淳夫：内科，14：37，1964 ⑬Swift, W. E. et al : Amer. J. Med., 8 : 614, 1950 ⑭楠井賢造・他：日本臨床，23：181，1965 ⑮中村 隆・他：日本臨

- 床，21：2057，1963 ⑯上野幸久：治療，47：1863，1965 ⑰小田正幸・他：日本臨床，24：2246，1966 ⑱小田正幸：日消誌，64：277，1967 ⑲Winawer, S. J. : Gastroenterology, 48 : 216, 1965 ⑳津保善次郎：日消誌，62：1337，1965 ㉑川口正光・他：日内誌，54：1138，1966 ㉒Popper, H. et al : "Liver : Structure and Function", edited by H. Popper, p. 391, The Blackiston Division, New York, U. S. A., 1957 ㉓Markoff, V. N. : Helvetica Medica Acta, 4 : 429, 1961 ㉔Iber, F. L. et al : Arch. Int. Med., 109 : 310, 1962 ㉕Massarrat, S. et al : Klin. Wochschr. 42 : 91, 91, 1964 ㉖Chalmers, T. C. : J. Clin. Invest., 34 : 1163, 1955 ㉗川島霞一・他：最新医学，18：2861，1963 ㉘Gardner, H. T. et al : Ann. Int. Med., 30 : 1009, 1949 ㉙Nefzger, M. D. et al : Amer. J. Med., 35 : 299, 1963 ㉚Allen, T. G. et al : J. A. M. A., 180 : 1079, 1962 ㉛Summerskill, W. H. : Gastroenterology, 39 : 510, 1960 ㉜上田英雄・他：内科，14：83，1964 ㉝三辺 謙：臨床と研究，43：1054，1966 ㉞三輪清三・他：総合臨牀，14：1517，1965 ㉟増田正典・他：総合臨牀，14：1440，1965 ㊱Barker, C. M. H. et al : J. A. M. A., 128 : 997, 1945 ㊲高橋忠雄：内科，9：1057，1962 ㊳山崎晴一郎：日本臨床，23：1112，1965 ㊴Altland, P. D. et al : Amer. J. physiol., 201 : 393, 1961 ㊵Critz, J. B. et al : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 109 : 603, 1962 ㊶Critz, J. B. et al : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 115 : 680, 1964 ㊷織田敏次：総合臨牀，13：1554，1961 ㊸O'Brien, E. N. et al : Lancet, 1 : 1245, 1958 ㊹Molander, D. W. et al : J. Lab. Clin. Med., 46 : 831, 1955

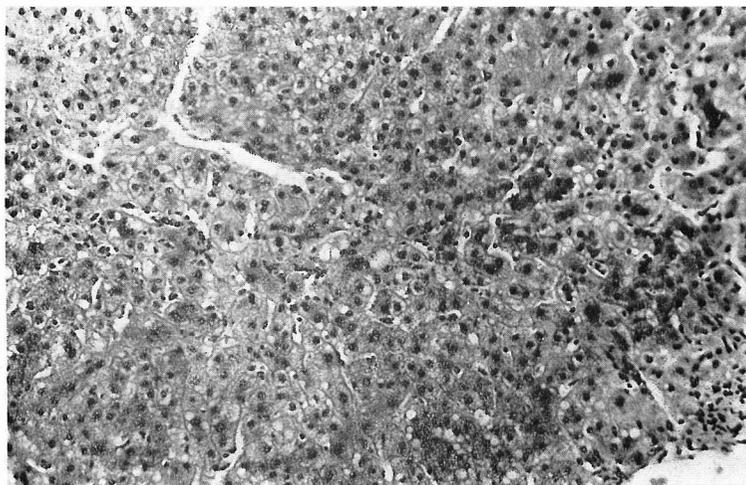


写真 1: 症例 7.
第1回肝生検時
中等度の肝実質内の細胞浸潤,
実質細胞変性
(H-E 200×)

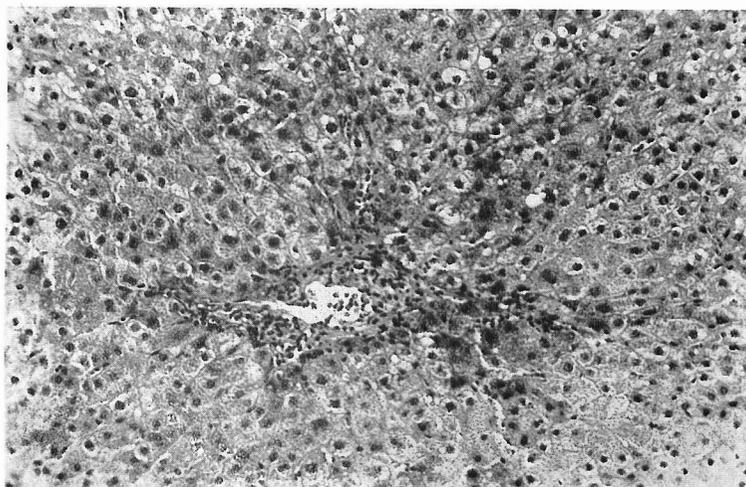


写真 2: 症例 7.
第1回肝生検時
軽度のグ鞣内のリンパ球浸潤,
肝実質の変化はきわめて
軽度である
(H-E 200×)

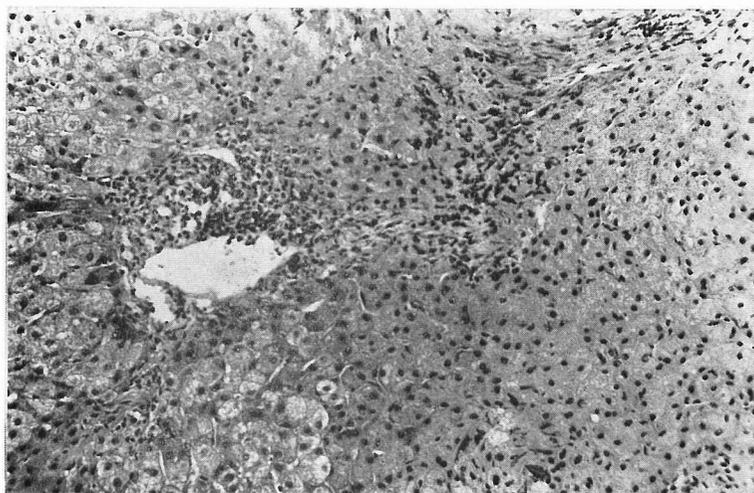


写真 3: 症例 8.
第1回肝生検時
実質, 間質の細胞浸潤, 結合
織の増生, 肝細胞変性を残す
(H-E 200×)

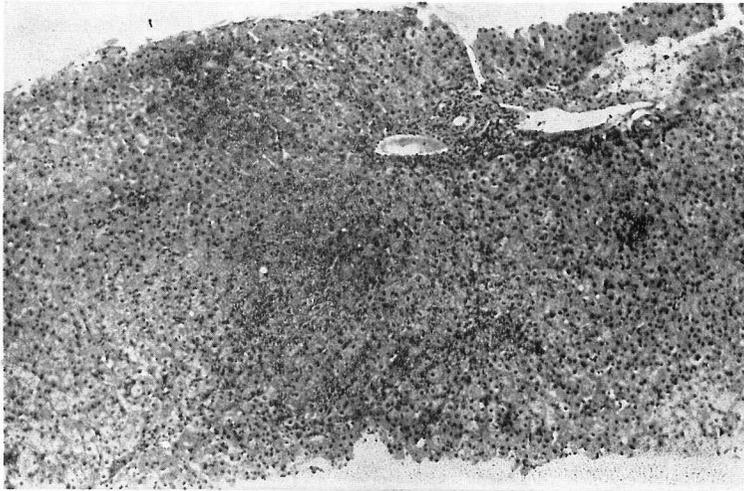


写真 4: 症例 8.
第 2 回肝生検時
中等度の実質内の細胞浸潤,
軽度の肝細胞変性
(H-E 100×)

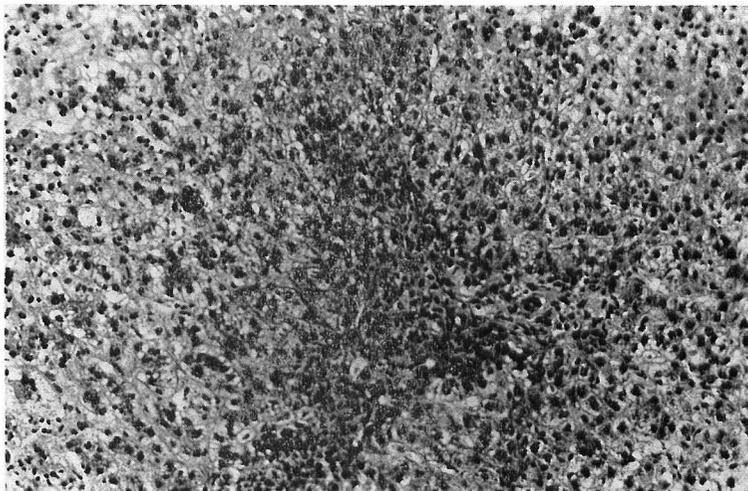


写真 5: 症例12.
第 1 回肝生検時
著明な細胞浸潤, 肝細胞壊死
(H-E 200×)

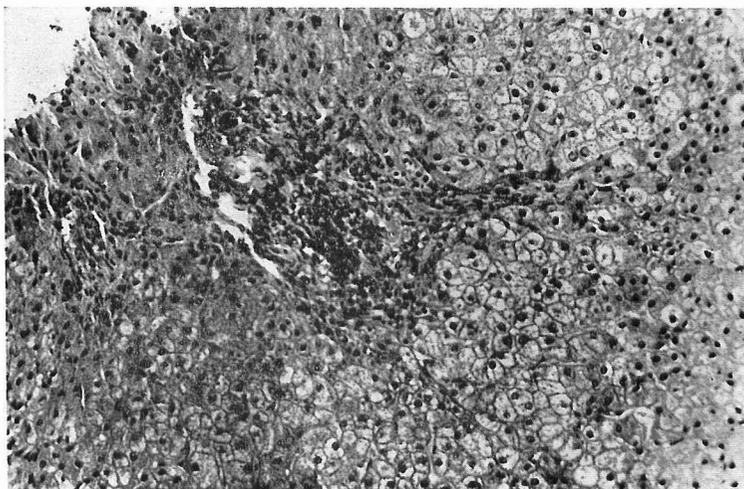


写真 6: 症例12.
第 2 回肝生検時
肝細胞の膨化, 変性を残す。
グ翰の細胞浸潤もおみられ
る
(H-E 200×)

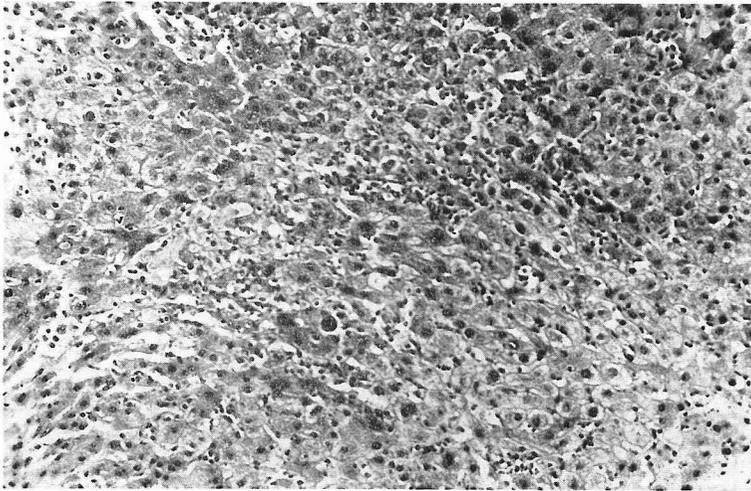


写真 7: 症例31.
第1回肝生検時
肝細胞壊死, 細胞浸潤が著しい
(H-E 200×)

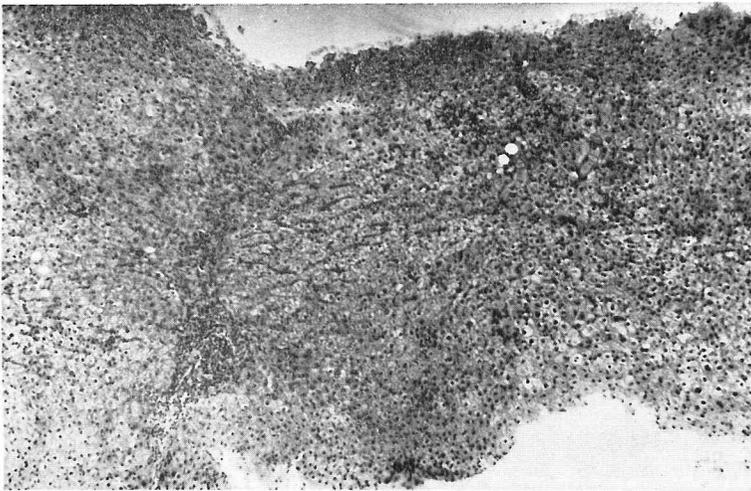


写真 8: 症例31.
第2回肝生検時
肝細胞変生, 細胞浸潤を残り、とくに後結節が散在する
(H-E 100×)