メチオニン及びビタミンK注射により一時軽快した小兒肝硬變症の3例

信州大学医学部小兒科学教室（主任　高津教授）

小林恒雄　小野　寛

The Three Cases of Children's Cirrhosis on the Liver Temporarily Improved with the Methionine Administration

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Shinshu University

Director : Prof. T. Takatsu

by Tsuneo Kobayashi, Hiroshi Ono

This report is on the 3 cases of children's cirrhosis of the liver who were treated with the methionine administration. The first case was a 9-years-old boy; the second, a 5-months-old girl; and the third, a 9-months-old girl. The clinical feature of these three cases was as follows: slight anemia, the tendency to haemorrhage, the enlargement and hardening of the liver, and the signs of liver desfunction. Erythema which appeared on the face of the first case was observed with special interest. The cause of the disease of the first case were thought to be pertussis, but the cause of the disease of the other 2 cases is unknown. The 2 of the above cases to whom menthionine was administered showed good effects temporanily.

1. 緒　　言

小児肝硬変症は比較的稀である。最近本症の治療に高蛋白食餌療法並にアミノ酸(メチオニン等)投与療法が提唱されて，我々は難治とされていた本症の治癒を望み得る様になつた。我々は最近乳児2例及び興味ある自家中毒性発疹を伴つた年長児1例の小児肝硬変症を経験し，乳児2例に対してはメチオニン注射療法を行つたので，その症例を報告する。

2. 文献的考察

本症の発生頻度は小関①及び田中・染谷②によれば，成人小児を含めた總剖検例数中に本症を見出す頻度は，欧米で 0.031～0.16%，本邦で 1.7～4.93% で，小児のみの場合は欧米で 0.024～0.003%，本邦で 0.03～0.05% である。Mitchel-Nelson ③ は病院收容患者数の 0.02～0.03%，Forbes ④ は 0.7% に当るという。

本邦の小児肝硬変症の報告は，田中・染谷② が第12，13例目を報告し，昭和24年加藤⑤ は更に17例を文献より見出し附加し30例に達するといつている。尙手許の文献によると，爾后森重⑥，金堀⑦，岩本⑧，齊藤⑨，大野⑩等の各々1例，二木⑪ の2例，小松の3例の10例が報告され，本報告を合せると 43 例となる。

3. 臨 牀 例

第1例　上○快○　9才6ヶ月　昭和24年10月15日入院。

主　訴　口唇肥厚と浮腫状顔貌

家族歴　特記すべきものはなかつた。

既往歴　患児は昨年7月麻疹に罹患したが，

生　后　他に著患を識らない。

現病歴　昭和22年12月20日頃より強い咳嗽あり，次第に痙攣性となり，レプリーゼを伴うようになつた。約一ケ月で次第に軽快し，翌年3月末に治癒した。其の后風邪を引易く，同23年12月非常に咳嗽が強く出て顔面も浮腫状となつた。約一週間位で恢復した。翌24年9月20日頃より，軽熱，鼻汁漏出あり，咳嗽強く，同月末日頃顔面に紅斑があらわれ，顔はむくみ，両眼は

共に開けていられない様になつた。次第に食思は衰え，倦怠を強く訴えて，本院を訪れた。

現症　体格栄養共に中等度，皮膚ツルゴール稍不良。口唇を中心として両頰部に粟粒大乃至豌豆大の紅斑が瀰漫性に見られた。その一部は湿疹様となり，顔貌は浮腫状，口唇特に上唇は著明に肥厚していた。顔部，前胸部に 2～3 個の粟粒大の紅斑を認めた。頰部口腔粘膜に 1～2 個の粘膜出血を見た。体温 37°C，脈搏 90 不整（3～4回に 1 回結代），心臓濁音界は左方に稍拡大，心音純，胸部著変なし。腹部は膨満し，上腹部に軽度静脈怒張あり。肝は季肋下 3 横指迄肥大し硬度増加，表面は顆粒状に触れた。脾は季肋下 2 横指迄肥大，硬度は正常，腹水は証明されなかつたが，脛骨稜上に軽度の浮腫が認められた。

臨牀検査成績　血液像は赤血球数 320万，血色素量 73%，白血球数 4300，その百分率は好酸球 8.5%，好中性球 32%，リンパ球 55.5%，単核球 4%，血小板数 48万，骨髄像も正常，血沈 27（1時間値），Hijmans van den Bergh 氏直接遅延反応は陽性，高田氏反応中等度陽性，ブロムサルフアレイン試験　陰性，「ツ」反応及び「ワ」氏反応は共に陰性，尿所見はウロビリン，ウロビリノーゲン反応陽性，その他の諸反応は陰性で，沈渣にも病的なものはなかつた。

経過　入院后 4～5 日で，次第に食慾亢進し，元気になつた。其后偶々 38°C 前后まで発熱し，強い咳嗽をして，顔面に浮腫を見た。2～4 日で旧に復するが，10～14 日毎に同様繰返された。卵，肉類等蛋白質も制限せず，ビタミンB_1，K 等を投与した。上記の諸症状の繰返しが消失したので，肝腫，脾腫の著明な好転は見られなかつたが入院第 50 日目に退院せしめた。尚本患児は退院后，凡そ一年間は元気で通学していたが，翌25年12月中旬より，入院時と同様な症状となり，昭和26年 2 月23日，前記発病より凡そ 3 ケ年の経過にて死亡した。

第 2 例　飯○寛○　5ケ月　昭和26年 6 月23日入院

家族歴　特異な疾患は認めなかつた。

既往歴　患児は正常分娩で，生下時体重 870 匁，発育は順調であつた。

主訴　右頰部の無痛性の紫赤色の腫脹

現病歴　昭和26年 5 月17日脊部中央に小豆大の淡紫の斑点が見られたが機嫌は良かつた。翌々19日斑点は径 3 糎位になり，不機嫌となつた。同時に両腋窩部及び両下腿に新しく紫赤色の斑点が 2～3 個新くあらわれた。翌 20 日右頰部は一様に漸次腫れ，不機嫌となり，授乳が困難となつた。23日右眼内眥部に赤紫色の斑があらわれ，外来を訪た。

現症　体格，栄養共に中等度，顔貌蒼白で，右頰部は皮膚出血で一様に腫れ，表面は赤紫色を帯び，該部に圧痛はなかつた。該部に相当した口腔粘膜は汚穢黒褐色，僅の粘膜欠損を認めたが特異な口臭はなかつた。両膝膕部及び下腿に小豆大乃至鳩卵大の種々の大きさの皮膚出血があつた。平温，平脈，呼吸は安静で心肺共に著変はなかつた。腹部は平坦で，肝は季肋下 2 横指で，硬度は中等度増加，脾は触れなかつた。腹水も認られなかつた。

臨牀検査成績　血液像は赤血球数 331万，血色素量 67%，白色球数 10900，その百分率は好酸球 2%，好中性球 33%，リンパ球 65%，単核球及び好塩基球 0，血小板数 26万，出血時間10分，凝固時間は開始15分，終結25分，血液培養は陰性であつた。Hijmans van den Bergh 氏直接遅延反応陽性，モイレングラハト値 19，コバルト反応中等応陽性，グロス氏反応は正常域で，ブロムサルフアレイン試験中等度陽性，高田反応も陽性であつた。尿検査成績は凡て陰性であつた。

経過　入院翌日血液検査の際，耳朶穿刺孔よりの出血が容易に止らず，出血時間の延長を思はせたが爾后新しい皮膚出血はなかつた。食餌は母乳で，ビタミンB_1，P，C を与え又メチオニン（皮下注射連日 1cc 20 日間連続）及びビタミンK を投与した。皮膚出血は褪色し，全身状態は良好となつたので，肝脾両腫共に著明の変化はなかつたが退院せしめた。本患者は退院后の転帰は不明である。

第 2 例　西○千○子　7ケ月　昭和26年 6 月 4 日入院。

家族歴　特記するものは認めなかつた。

既往歴　正常分娩で，生下時体重 700匁，生后発育は順調であつた。

主訴　鼻出血

現病歴　昭和25年 5 月 1 日軽い咳嗽があつた。3 日夜に耳の周辺に触れると不気嫌となり，翌 4 日朝突然耳より出血した。実質臓器性出血を思はせる様な出血で，タンポンした綿栓から 2～3 時間后に滴り出る様な出血であつた。翌 5 日朝迄続いて自然に止つた。その日は哺乳も十分でなく，不気嫌だつた。翌 7 日朝突然鼻出血が始り，午后になつても止らなかつたので本院を訪れた。

現症　体格栄養共に中等度，皮膚は軽度黄染。右膝膕部に小指頭大の皮膚出血斑があつた。平温，脈搏稍頻，整。眼球結膜軽度黄染。心悸亢進，第二肺動脈音亢進肺部には著変がなかつた。腹部は膨満し，腹水は認められなかつた。肝は季肋下三横指迄肥大，硬度は著明に増加して，特に右葉の肥大が著しかつた。脾は肥大を認めなかつた。

臨枠検査成績　血液像は赤血球数 377万，血色素量 64%，白血球数 15500，その百分率は好酸球 2%，

好中性球 54%，(左方移動を示す)，リンパ球 41%，単核球 3%，血小板数 15万，出血時間 13分30秒，凝固時間は開始 3分，終結 5分，Hijmans van den Bergh 氏急速直接反応陽性，モイレングラハト値 40，ブロムサルフアレイン試験 強陽性，グロス氏反応も強陽性であつた。赤血球抵抗試験は正常域。「ツ」反応及び「ワ」氏反応共に陰性，赤沈 18（平均値）であつた。尿検査では，ビリルビン及びウロビリノーゲン反応は陽性であつたが，他に病的反応は認められなかつた。

経過　入院中は母乳を与え，内2回だけを2%ガラクトサン加牛乳 180ccを与えた。その總蛋白量は1日体重毎瓩約 3.5g 与えた。更にビタミン B_1, K 及びメチオニン 2cc 宛皮下注射した。次第に黄疸は消褪し，全身状態も旧に復したので，肝肥腫の大さ，硬度には余り変化は見られなかつたが退院せしめた。尚本患児は同年6月28日連鎖状球菌性脳膜炎を併発したが7月18日治癒した。退院后も入院時の如くガラクトサン加牛乳及びメチオニン投与を続け，同年11月中旬黄疸は全く消失し，体重も月毎に増加して，治癒を思はせた。12月30日夕，突如襲来した頻回の嘔吐，之に引続いて意識溷濁し，翌31日死亡した。

4. 総括及考按

こゝに報告した3例はいずれも出血傾向，軽度の貧血を示し赤沈速度は速進し，モイレングラハト値は高値を示した。Hijmans van den Bugh 氏直接反応は陽性で，諸肝臓機能検査では，夫々差はあつたが，3例共に機能の低下が見られた。肝臓はいずれも季肋下3横指迄肥大し，硬度も増加していた。以上現病歴と考え合せて，いずれも肝硬変症と考えた。

本症の原因として②⑬，先天性と思はれるものに，ウイルソン氏病型，胎児赤芽球症或は Cystic fibrosis of pancreas 等を伴うもの，膵管，膵道の閉塞に因るもの等がある。後天性の原因として伝染病或は寄生虫症（急性伝染病，梅毒，結核，マラリア，カラアザール，日本住血吸虫症⑭）に続発するもの，循環障碍により鬱血肝の長く持続した時，有毒性の種々の無機及び有機物質（砒素，マンガン，銅，燐，鉛，四塩化炭素，クロルフオルム，タール，キニーネ及びアルコール等）の中毒があげられている。特に急性伝染病に続発するもの，梅毒並に結核，鬱血肝及びアルコール飲料の過剰摂取時，砒素中毒等が重視されている。3例中2例の乳児は全く原因と思はれるものを証明出来なかつた。第1例は百日咳に引続き発病し，その経過は顔面の発疹の消褪が幾度となく繰返えされ，その都度強い百日咳様の咳嗽があらわれた。百日咳に続発した肝硬変症の報告は未だ見られないが，百日咳菌体内毒素は種々動物実験に於いて，全身臓器の充血を惹起し，血管内皮細胞に作用して，出血し易くするという。⑮ 臨牀症状とこれらを考え合せ，第1例は百日咳に続発したとも考えられた。

本症の臨牀症状は多様性を示すといわれている。3例共にその症状は本症の普通の症状の域を脱しないが，第1例の顔面発疹は興味あるものと考えられた。患児は顔面特に口唇を中心として頰部に亘り，瀰漫性の粟粒大乃至小指頭の紅斑が見られ，自家中毒性発疹と診断された。(本院皮膚科の診断)。最近二木は之と全く一致した紅斑を1乳児に見たと報告して，その詳細を述べている。二木⑪の例では，皮膚毛細管抵抗試験に於て一般に抵抗の低下が認められるが，発赤の強い部分に於て尚著明であつたという。大人の肝硬変症では星芒状毫細管拡張としてあらわれるべきものだが，乳幼児の肝硬変症では，この様な上半身の紅斑としてあらわれるのではないかと言つている。

経過は一般に小児では急性型で，予后は不良である。田中・染谷は，短きは15日長きは2年であるという。第1例は3ケ年で死亡，第2例は不明で，第3例は入院加療により治癒を期待されたが，突然肝臓性昏睡を思はせた症状で死亡，発病来約7ケ月の経過であつた。

治療として従来は操氏の報告の如く，①脂肪，蛋白質を制限し，含水炭素を与える ② 高張ブドウ糖療法 ③鉄剤，肝臓食餌，ビタミンP, K, C の投与，④止血及び利尿剤の使用，⑤ Tlama 氏手術による腹水の除去等が最良とされていた。1930年頃より各種アミノ酸の生理作用が次第に明らかになり，Patek は始めて肝硬変症に蛋白食餌療法が有効なりと提唱した。更に蛋白質中の有効成分は就中メチオニンとされ，その機序は之が体内でコリンを生成し，之による燐脂質の生成，燐脂質の肝臓内中性脂肪の交替度促進という手順による抗脂肝作用であるという。⑰ 更にビタミン複合体はこの機序の促進を助けると言はれている。かくして本症の療法に蛋白質の摂取が重視され，本療法による臨牀例に於ける良効果が漸次報告されている。⑨⑱⑲⑳ 第2例はメチオニンを 100宛20日間皮下注射し第3例は母乳と共にガラクトサン加牛乳及び卵等を与え（1日蛋白摂取量約 3.5～4.0g 体重毎瓩当），約100日に亘りメチオニンを 2cc宛皮下注射した。之により2例共一時全身状態次第に好転して，体重増加も著明なり，黄疸も消失して一時その治癒が期待されたが，第3例は結局は死亡した。

5. 結　　語

1) 5ケ月の女児，9ケ月の女児及び9才6ケ月の男子の小児肝硬変症の3例を報告した。

2) 臨牀症状はいずれも出血性傾向，軽度の貧血，肝臓の肥大，硬度の増加及び機能の低下等で，本症の通常の臨牀症状の域を出なかつたが，年長児に見られた顔面の発疹は本症との関係に於て興味深かつた。

3) 原因はいずれも不明であつたが，年長児の1例は百日咳に続発したのではないかと考えられた。

4) 転帰は2例は死亡，1例は不明であつた。

5) メチオニン注射療法をした2例の乳児に於いては良効果が認められた。

（擱筆に際し，恩師高津教授の御懇篤なる御指導御校閲に対して感謝を捧ぐ。）

6. 文　献

1. 小関：児科診療，4, 7；519，昭和13年.
2. 田中・染谷：児科雑誌，40, 11；55，昭和15年.
3. Mitchel-Nelson：Textbook of Pediatrics, 5. Edition；878, 1950.
4. Sheldon：Diseases of Iufancy and children, 5. Edition；1948.
5. 加藤：児科診療，12, 2；35，昭和24年.
6. 森重：医学中央雑誌，89；410，昭和23年.
7. 金堀：医学中央雑誌，94, 7；438，昭和21年.
8. 岩本：医学中央雑誌，94,7；438，昭和21年.
9. 齊藤：児科診療，14, 3；8，昭和26年.
10. 大野：児科診療，14, 2；28，昭和26年.
11. 二木：最新医学，6, 11；35，昭和26年.
12. 小松：児科診療，14. 2；31，昭和26年.
13. Holt：Holt's Diseases of infancy and childhood, 1940
14. 岡：治療，39, 3～4；132，昭和22年.
15. 久保：百日咳とその治療，30，昭和24年.
16. 操：医学中央雑誌，78；273，昭和17年.
17. 高橋：治療，33, 1；29，昭和26年.
18. 川井：最新医学，6, 6；85，昭和26年.
19. 王子：最新医学，11；26，昭和26年.
20. 三方：治療，32, 12；昭和25年.

尿膚科領域に於けるバンサインの効果

Effective Aplication of "Banthine" in Dermatology.

(Brown, C. S.：A. M. A. Arch. of Dermat. & Syph. 64, 431, March, 1951.)

著者は27例の皮膚疾患々者にバンサインを使用し著効を認めた。多汗症のみならず過度の発汗により増悪する皮膚症にも有効である事を証明している。

（1）手掌，足蹠，腋下等局所性の多汗を伴う交感神経系の機能異常。これ等は対照性に来る。

（2）接触性皮膚炎，水疱性発疹（発汗異常症），及び間擦疹。これ等は何れも過度の発汗を伴い，発汗により増悪する皮膚症である。

投薬方法：(1)(2) の症例に対し経口投与。第一週は25～50mgを1日3回。漸次増量して1日200～300mg とする。1日量の最高は 450mg であつた。なお軟膏として貼付し，経口投与と併用すれば単独投与より更に著効がある。副作用として口渇を訴える場合がある。

結　果：治療後8週目の結果は次の如し。多汗症，発汗異常を伴う接触性皮膚炎，間擦疹27例に対し全治 74%，中等度軽快 19%，僅かに効果あるもの 7% にして，今后皮膚科領域に於ける使用範囲も拡大されるものと信ずると述べている。

（信大皮膚泌尿器科　宮崎抄）