

## 輸血歴のない術後肝障害について —S-GPT 高値例を中心として—

九州大学医学部第1外科

山内昌一郎 古賀 明俊 中山 文夫

### POSTOPERATIVE LIVER DYSFUNCTION WITHOUT HISTORY OF BLOOD TRANSFUSION

Shoichiro YAMAUCHI, Akitoshi KOGA and Fumio NAKAYAMA

The First Department of Surgery, School of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

輸血歴がなく、かつ術前の肝機能検査で異常を認めない1,952例の術後 S-GPT 値の変化を観察した。術後 S-GPT 値が50単位以上を示す例は169例8.7%であり、上腹部疾患、悪性疾患、ハロセン麻酔例に多くみられた。これらを S-GPT 値の術後変化の様相により4型に分類した。術直後より S-GPT 値が一過性に上昇するⅠ型は手術操作などによる一過性の肝障害とみなせる。Ⅱ型は術後一週以後に S-GPT 値が上昇し、好酸球増多症を高率に伴い薬物によるアレルギー性肝障害の可能性がある。Ⅲ型は術直後よりの S-GPT 値上昇が高度でしかも遷延化し、Ⅰ型に比し手術侵襲が大であると考えられる。Ⅳ型は S-GPT 値が術後二峰性を示し肝障害の原因も多元的であると推定される。

索引用語：術後肝障害，血清トランスアミナーゼ，ハロセン肝炎，薬物性肝障害

#### 緒 言

手術に際しいろいろの因子が肝臓に作用し、術後に肝障害を発生させる。このうち輸血後に発生する B 型肝炎はウィルスによる感染症であり、最近では HB 抗原を検出することによって供血者をスクリーニングし、その発生に対して予防的対策がとられている。しかし輸血歴がなくても術後に肝障害をおこしてくることはまれでなく、その病態について様々な議論がなされているが、いまだ十分に明らかにされているとはいえない。そこでわれわれは輸血歴のない術後肝障害について血清トランスアミナーゼ特に S-GPT 高値例を中心として観察し、若干の知見を得たので報告する。

#### 研究対象および方法

対象は1972年1月より1976年12月までに当教室において行われた輸血歴のない手術例のうち術前の肝機能検査で(血清総ビリルビン、血清トランスアミナーゼ、血清アルカリフォスファターゼ、血清乳酸脱水素酵素、チモール混濁試験の5項目)異常を認めない症例とした。こ

れらのうち術後肝障害を示すが、肝機能検査上閉塞性肝障害が疑われる胆道疾患例は除外した。このようにして得られた症例は男性954例、女性998例、計1,952例あり、その内訳は肝・膵を含む胆道疾患805例、胃十二指腸疾患261例、小腸・結腸、直腸など下部消化管疾患207例、頭頸部疾患194例、乳腺疾患62例、胸部疾患71例、その他352例であった。

術後肝障害の診断は S-GPT 値によった。九州大学医学部付属病院中央検査部では S-GPT 値の正常上限を40単位としているが、われわれは50単位以上を異常高値とした。S-GPT の測定方法は Wróblewski-Karmen 法に準じた紫外部分光光度法であり、テクニコン社の自動分析機 SMA 12-60を使用した。単位は国際単位 mU/ml である。また前述の閉塞性肝障害の診断は 亀谷ら<sup>1)</sup>の方法に準じて血清アルカリフォスファターゼ(以下 S-ALP) 値および S-ALP/S-GPT 比によって行った。すなわち、S-ALP 値が200国際単位以上かつ S-ALP/S-GPT 比が1.5以上を閉塞性肝障害例とした。なお当院中央検査部での

S-ALP 値の正常上限は成人で85国際単位である。  
成績

1) 年齢および性別発生頻度 (Fig. 1). S-GPT 高値例の年齢別発生頻度は20歳未満2例, 20~39歳37例, 40~59歳94例, 60歳以上36例であった。性別では男性68例, 女性101例で男女比は1:1.5で対象例に比して女性に多くみられた。

Fig. 1 Age distribution in 169 cases with postoperative elevation of S-GPT

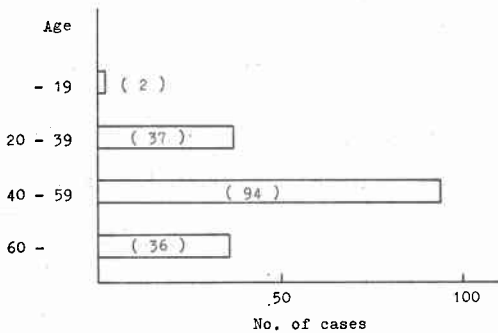


Table 1 Yearly changes in incidence of postoperative S-GPT elevation

Year	Incidence
1972	3.4% ( 12 / 358 )
1973	8.5% ( 34 / 401 )
1974	9.6% ( 37 / 387 )
1975	10.6% ( 48 / 451 )
1976	10.7% ( 38 / 355 )
Total	8.7% ( 169 / 1952 )

2) 年度別発生頻度 (Table 1). S-GPT 高値例は対象1,952例中169例8.7%であった。年度別にみると1972年は358例中12例3.4%, 1973年401例中34例8.5%, 1974年387例中37例9.6%, 1975年451例中48例10.6%, 1976年355例中38例10.7%であり, 1973年以後はほぼ10%内外の発生率であった。1972年は他の年度に比較して低率であったが, これは1972年には自動分析機 SMA の項目に S-GPT が採用されておらず, S-GPT の検査が行われなかった症例が相当数あるためだと思われる。

3) 疾患別発生頻度 (Table 2). 疾患別に S-GPT 高値例の発生頻度をみると胆道疾患では107例13.3%に発生し, 胃十二指腸疾患は34例13.0%, 下部消化管疾患9例4.3%, 乳腺疾患6例9.7%, 頭頸部疾患8例4.1%, 胸部疾患1例1.4%, その他4例1.1%であった。同じ消化管疾患でも胃十二指腸疾患と下部消化管疾患とではそ

Table 2 Incidence of S-GPT elevation in operative cases

Disease	No. of cases	S-GPT ≥ 50 units
Biliary tract	805	107 ( 13.3% )
Stomach & Duodenum	261	34 ( 13.0% )
Lower alimentary tract	207	9 ( 4.3% )*
Head & Neck	194	8 ( 4.1% )
Breast	62	6 ( 9.7% )
Chest	71	1 ( 1.4% )
Others	352	4 ( 1.1% )
Total	1952	169 ( 8.7% )

\* ; compared to Stomach & Duodenum p < 0.05

Table 3 Incidence of S-GPT elevation in gastroduodenal diseases

Disease	No. of cases	S-GPT ≥ 50 units
Benign	173	6 ( 3.5% )
Malignant	275	28 ( 10.3% )*

\* ; compared to Benign p < 0.01

の発生率に有意差があり (p < 0.01), 胆道疾患とともに上腹部疾患に高率に発生した。

良性疾患および悪性疾患における発生頻度を胃十二指腸疾患について比較すると Table 3 のように良性疾患では173例中6例3.5%, 悪性疾患では275例中28例10.3%であって悪性疾患例での発生率が有意に高かった (p < 0.01)。

4) 麻酔法別発生頻度 (Table 4). S-GPT 高値例を

Table 4 Incidence of S-GPT rise versus anesthesia

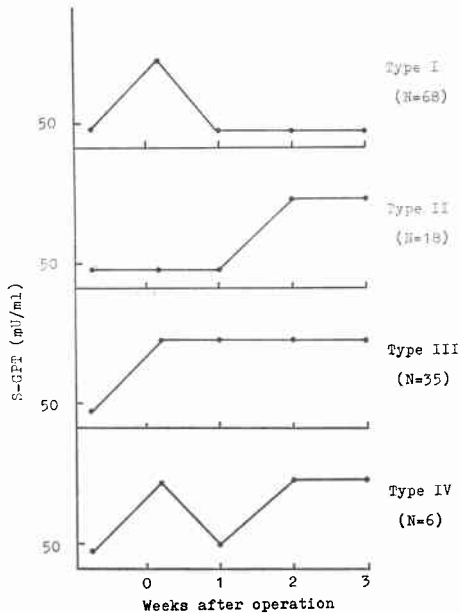
Anesthesia	No. of cases	S-GPT ≥ 50 units
Halothane	819	117 ( 14.2% )
Epidural	611	49 ( 8.0% )*
Others	522	3 ( 0.1% )

\* ; compared to Halothane p < 0.01

麻酔方法についてみるとハロセン麻酔群では819例中117例14.2%に発生し, これに対して硬膜外麻酔群では611例中49例8.0%であり, ハロセン麻酔群に発生率が有意に高かった (p < 0.01)。

5) S-GPT 高値例の型別分類。以上のような S-GPT 高値例のうち S-GPT 値の術後変化が追跡されている127例についてはその変化のパターンにより Fig. 2 のように4型に分類することができた。すなわちⅠ型は S-GPT 値が術直後より上昇するが, 術後1週間内外で軽快する型, Ⅱ型は術直後には異常を示さないが, 術後1週間を過ぎる頃より高値をとる型, Ⅲ型は術直後の異常

Fig. 2 Classification of 127 cases with S-GPT elevation



高値が軽快することなく上昇し、術後1週間以後に最高値を示す型、IV型は術直後に異常高値をとるが、術後1週間目にはむしろ軽快し、その後再び上昇し、S-GPT値のピークが二峰性を示す型である。このように分類するとI型には68例、II型には18例、III型には35例、IV型には6例が含まれた。またこのような分類は沼野<sup>9)</sup>によってもなされているが、われわれはこの型別分類と疾患、好酸球増多症、手術時間およびS-GPTの最高値などとの関係についてさらに検討を加えた。

a. 型別分類と疾患 (Table 5). 型別分類と疾患との関連をみると胆道疾患ではI型の占める割合が胃十二指腸疾患に比して有意に高く (p<0.05), またI型はII型, III型に比して胆道疾患の占める割合が有意に高かった (p<0.01, p<0.05).

Table 5 Types of postoperative S-GPT elevation versus diseases

Disease	No. of cases	Type			
		I	II	III	IV
Biliary tract	85	53	7	20	5
Stomach & Duodenum	22	8*	8	5	1
Lower alimentary tract	8	0	2	6	0
Head & Neck	5	1	1	3	0
Breast	3	2	0	1	0
Chest	1	1	0	0	0
Others	3	3	0	0	0
Total	127	68	18	35	6

\* ; compared to Biliary tract p < 0.05

Table 6 Incidence of eosinophilia in each type

Type	Incidence
I	7.4% ( 5 / 68 )
II	33.3% ( 6 / 18 )*
III	25.7% ( 9 / 35 )*
IV	0

\* ; compared to Type I p < 0.01

た (p<0.01, p<0.05).

b. 型別分類と好酸球増多症 (Table 6). 白血球分類で5%以上を好酸球増多症とするとI型では5例7.4%, II型6例33.3%, III型9例25.7%に好酸球増多症を伴っていた。II型, III型では好酸球増多症を伴う頻度がI型に比して有意に高かった (p<0.01, p<0.01).

c. 型別分類と手術時間 (Table 7). 手術時間と型別

Table 7 Duration of operation in each type

Duration (minutes)	No. of cases	Type			
		I	II	III	IV
< 180	91	58	9	20	4
180 <	36	10	9	15	2
Mean (minutes)		138	169	175*	163
±		±	±	±	±
SE		6	13	10	25

\* ; compared to Type I p < 0.05

分類との関係をみるとI型では3時間以内の症例が多く、68例中58例85.3%であるのに対し、III型は35例中20例57.1%であり、両者の割合を比較するとI型の方が有意に高かった (p<0.01). また平均手術時間はI型2時間18分±6分, II型2時間49分±13分, III型2時間55分±10分, IV型2時間48分±25分 (平均値±標準偏差) であり, I型とIII型とではI型の方が有意に短かった (p<0.05).

d. 型別分類とS-GPT最高値 (Table 8). S-GPT最高値と型別分類との関連をみるとI型では99単位以下の軽度上昇例が多く、逆にIII型では100単位以上の高度上昇例が多かった。平均S-GPT最高値はI型90±6単位, II型177±72単位, III型182±27単位, IV型226±97単位

Table 8 Maximum values of S-GPT in each type

S-GPT (mU/ml)	No. of cases	Type			
		I	II	III	IV
50 - 99	74	50	10	14	0
100 - 199	39	16	5	14	4
200 -	14	2	3	7	2
Mean (mU/ml)		90	177	182*	226
±		±	±	±	±
SE		6	72	27	97

\* ; compared to Type I p < 0.05

(平均値±標準誤差)であり、I型とⅢ型とを比較するとⅢ型の方が有意に高かった ( $p < 0.05$ )。

e. その他. 以上の4型について型別にその年齢, 性, 麻酔方法および使用された抗生物質について比較検討したが, いずれの因子においても各型に有意性をもつ特有の性質は認められなかった。

### 考 察

1954年 LaDue ら<sup>3)</sup>が血清の GOT が心筋硬塞の際上昇することを認め, その後 Wróblewski ら<sup>4)</sup>が GOT の他 GPT も肝炎の際に上昇することを報告して以来血清トランスアミナーゼの測定は肝機能検査に不可欠のものとなり現在に至っている。GOT は肝以外にも心筋, 骨格筋, 腎, 脾, 脾にも含まれるが GPT は肝以外には腎に含有されるほかは他の臓器の含有量は低く<sup>4)</sup>肝に臓器特異性をもっている。したがってわれわれは肝障害の指標として GPT を用いた。

術後肝障害をおこす因子としては麻酔剤, 抗生物質など薬剤の投与, 術中の循環動態の変化, 細菌やウイルスなどの感染, 手術操作などをあげることができ, その範囲は多岐にわたっている。今回のわれわれの研究ではこれらのうち輸血による影響を除外するため全血および血液製剤の投与を受けた症例は対象より除外した。また胆道疾患では遺残結石, 術後乳頭部浮腫, 胆管ドレーンの挿入などの機械的因子により術後閉塞性肝障害を示してることがあるが, これは他の因子による肝障害とはその機序を異にするため前記の閉塞性肝障害の診断基準を満たす胆道疾患例も除外した。

われわれの成績では術後 S-GPT 高値例は1,952例中169例8.7%であった。輸血のない症例に限って術後肝障害の発生頻度をみた報告は少ないが, 杉浦ら<sup>5)</sup>はわれわれとはほぼ同じ診断基準で179例中23例12.8%, また張ら<sup>6)</sup>は1,294例中57例4.4%の発生頻度を報告している。

疾患との関連でみると胆道疾患, 胃十二指腸疾患など上腹部疾患に多く発生し, 佐藤ら<sup>7)</sup>および張ら<sup>6)</sup>の報告と一致する。胆道疾患群と胃十二指腸疾患群との間にはその発生頻度に有意差はないが, われわれの型別分類によりさらに検討すると胆道疾患群では胃十二指腸疾患群に比してI型の占める割合が有意に高い値になっている。I型は S-GPT 値の変動経過により, 術後に発生する一過性の肝障害とみなされるところから, 胆道疾患時の手術操作, すなわち術中胆管造影, 肝生検, 鉤による肝への圧排, 肝動脈, 門脈の圧迫による肝血流量の変化などが肝細胞に影響を及ぼしている可能性がある。事

実, 清水<sup>8)</sup>は開腹手術169例についてその肝血流量を測定し, 術後3日目には低下するが, 経過のよいものでは一週間で回復するとしており, また Siler<sup>9)</sup>は上腹部手術20例で肺動脈血酸素較差を測定し, 他の部位の手術例よりも回復が遅く, 術後6日目で術前値に戻ったとしている。このような肝血流量の術後変化はI型の S-GPT 値の術後変化に相似しており, I型の肝障害の発生と手術侵襲による肝血流量の低下との関係が疑われる。

この他I型に多い胆道疾患には肝病変を伴う例が多いことが知られており, Mateer<sup>10)</sup>は132例のうち94%に肝に何らかの病的所見があると報告し, 鋤塚<sup>11)</sup>は96例を観察し全例に異常所見を認めている。われわれの例でも肝生検が実施された胆道疾患102例についてその組織像をみると, グリソン鞘に中等度以上の細胞浸潤を認めるもの2例, グリソン鞘ならびに間質に結合組織の増生をみるもの3例, 胆汁うっ滞6例, 肝硬変3例の計14例13.7%に明らかな肝病変を伴っており, その他の例でもそのほとんどに慢性細胞浸潤を認めた。このことから, 胆道疾患では肝細胞がより傷害を受けやすい状態にあると考えられ, したがって胆道疾患の占める割合が多いI型ではその肝障害の発生に宿主側の因子をも考慮する必要がある。

同じ消化管疾患でも胃十二指腸疾患群と下部消化管疾患群との間にはその発生率に有意差があるが, 両群の手術時間, 麻酔法およびそれぞれの群における悪性疾患の占める割合などを比較検討したが, いずれも有意差はなかった。しかし両群を型別にみると胃十二指腸疾患群では下部消化管疾患群に比してI型の占める割合が高い傾向にあり(前者36%, 後者0%), ここでも上腹部疾患時の手術操作の影響を無視し得ない。

良性疾患群および悪性疾患群における発生頻度を胃十二指腸疾患についてみると悪性疾患群に有意に高く発生した。われわれの例ではこれら両群の術前血清蛋白値, 手術時間および麻酔方法にはいずれも有意差はなかったが, 手術範囲, 術後の抗痙攣剤の使用など悪性疾患群の方が侵襲因子が多く, 肝障害をおこしやすいことは十分考えられよう。

麻酔方法との関連では麻酔が肝障害をおこすには2種の病態が考えられる。1つは麻酔剤そのものによる影響, 他は麻酔の際の循環動態の変化が及ぼす影響である。ハロセンによる肝障害は1958年 Burnap ら<sup>12)</sup>や Virtue ら<sup>13)</sup>によって報告されて以来注目されるように

なり、1963年には United States National Halothane Study<sup>14)</sup> が設置されハロセンの影響を検討した。その後 Klion<sup>15)</sup> は42例のハロセン肝炎を集計し、本邦では市田<sup>16)</sup> が6例を報告するなどその報告例も多い。われわれの成績でもハロセン麻酔群では硬膜外麻酔群よりも有意に高率に発生しているが、ハロセン肝炎に比較的特徴的だとされる好酸球増多症の合併率は両群間に有意差を認めなかった。また激症型や著明な黄疸を伴った例はなく、Sherlock<sup>17)</sup> のいう典型的なハロセン肝炎は経験していない。しかしハロセン肝炎でもその肝障害の程度は軽症例から重症例まで多様であると考えられるので、われわれの例にハロセンの影響を否定することはできない。一方麻酔時の肝循環に関してはハロセンは心拍出量および内臓灌流圧の減少をおこし、肝血流量を減少させるとされており<sup>18)19)</sup>、また硬膜外麻酔では平均動脈圧の低下および心拍出量の低下が肝血流量の低下を招くとされている<sup>20)</sup>。奥田<sup>20)</sup>によればハロセン麻酔群で27.7%、硬膜外麻酔群で30.3%の肝血流量の減少があるという。このような肝血流量の低下が肝臓における低酸素状態、ひいては肝細胞障害をひきおこすことは十分に推定され得る。

薬物性肝障害も術後肝障害の原因となり得る。薬物による肝障害には薬物が肝細胞毒として直接作用する場合とアレルギー反応を介する場合との2種類あるが現実的に問題になるのは後者である。アレルギー反応には即時型と遅延型とがあるが即時型は全身反応が強し肝障害をおこすに至らないとされており、薬物性肝障害は主として遅延型であるという<sup>21)</sup>。このアレルギー性肝障害の際には好酸球増多症を伴うことが知られており、浪久<sup>22)</sup>や山本<sup>23)</sup>はその48~49%に好酸球増多症を認めている。ハロセン肝炎の際にも Klion<sup>15)</sup> はその47%に好酸球増多症の合併があることを報告している。われわれも好酸球増多症を薬物によるアレルギー性肝障害の指標として検討したが、型別にみてⅡ型、Ⅲ型には好酸球増多症を伴う例が多く、これらの型では肝障害の発症に薬物アレルギーの関与が疑われる。鮫島<sup>24)</sup>は本邦における30年間の薬物性肝障害例を集計しているが、それによれば肝障害をおこす薬剤としてはトランキライザー、解熱鎮痛剤、麻酔剤などの中枢神経作用薬、化学療法薬、抗生物質、循環器作用薬などが報告されている。これらのなかでも麻酔剤、抗生物質などは特に術後肝障害の原因となる可能性が多く、その使用に際しては十分な配慮が必要とされるであろう。

手術侵襲の程度と肝障害の程度との関連をわれわれは手術時間と S-GPT の最高値とを型別に比較することによって検討した。手術侵襲という肝細胞に対する直接的な因子が肝障害の一因になり得るとすれば肝障害は術直後より出現するはずであり、従って型別分類のなかでも特に S-GPT が術直後より異常値をとるⅠ型とⅢ型とを比較の対象とした。われわれの成績では手術時間がⅠ型に比して有意に長いⅢ型では S-GPT の最高値もまたⅠ型に比して有意に高い結果が得られている。これは手術侵襲が大きければ大きい程肝障害の程度も大きくなるためだと考えられる。

以上のように術後肝障害例を4型に分類して検討するとそこに一定の傾向を認めることができた。すなわちⅠ型は手術時間も短かく、肝障害も軽度であり、手術操作などによる一過性の肝障害とみなすことができる。Ⅱ型は肝障害の発現までに一定の期間があり、好酸球増多症を伴う例が多いことから、薬物によるアレルギー性肝障害がその因子として疑われる。佐藤<sup>25)</sup>は術後2~3週目より発生する一過性術後肝障害例を報告しているが、われわれのⅡ型とはほぼ同様の肝障害例であると思われる。Ⅲ型は術直後より肝障害が出現している点でⅠ型と共通しているが、肝障害がⅠ型に比して高度であり、かつ遷延傾向を示しており、Ⅰ型よりも手術侵襲が量的に大であることが考えられよう。またⅡ型と同様に好酸球増多症を伴う例はⅢ型にも多く、ここでも薬物によるアレルギー性肝障害の可能性を否定し得ないが、この場合にはすでに感作された宿主に抗原性を有する薬物が再投与された場合を考える必要がある。またⅠ型やⅢ型のように、術直後より肝障害の発生をみる例のなかには既存の肝疾患が手術侵襲により急性増悪をきたし顕在化した例が含まれている可能性もある。Ⅳ型は S-GPT 値が二峰性を示しており、その因子も多元的であることが予想されるが、われわれの研究では例数が少く特有の性質を認めることはできなかった。

今回のわれわれの調査では HB 抗原に関する検討は行っていないが、輸血歴がなくても B型肝炎の存在は否定し得ず、特に全国に200~300万人はいるとされる Healthy-Carrier の存在は術後肝障害を考える上で無視し得ないものであろう。また B型肝炎とならんで最近問題になってきた非 A 非 B型肝炎<sup>26)</sup>についても今後さらに検討していく必要がある。

#### 結 語

われわれは九州大学第一外科において行われた輸血歴

のない手術例についてその術後肝障害を術後 S-GPT 高値例を中心として観察し、次の結論を得た。

1. 術後 S-GPT 値が50単位以上を示した症例は1,952例中169例8.7%であった。
2. 疾患別発生頻度では胆道疾患および胃十二指腸疾患など上腹部疾患に高率に発生した。
3. 良性疾患群と悪性疾患群との発生率を胃十二指腸疾患についてみると悪性疾患群に高率に発生した。
4. 麻酔方法ではハロセン麻酔群と硬膜外麻酔群とを比較すると、ハロセン麻酔群に高率に発生した。
5. S-GPT 値の術後変化のパターンにより術後肝障害例を4型に分類した。I型は術直後より S-GPT 値が高値を示すが、一週間内外で軽快し、手術操作などによる一過性の肝障害とみなせる。II型は術後一週間以後に肝障害が発現し、好酸球増多症を伴う頻度が高く、薬物によるアレルギー性肝障害の可能性がある。III型はI型と同様術直後より S-GPT 値の上昇をきたすが、遷延化し、肝障害もより高度で手術時間も長いところから、I型に比して手術侵襲が大であることが考えられる。IV型は S-GPT 値が術後二峰性を示し、肝障害の原因も多元的であると推定される。

#### 文 献

- 1) 亀谷麒与隆ほか：酵素診断—どう読むか—。総合臨床, 25: 1299—1307, 1977.
- 2) 沼野 徹：外科的疾患に於ける GOT, GPT 値, 殊に手術侵襲の GOT, GPT に及ぼす影響についての研究。日外会誌, 68: 1443—1476, 1967.
- 3) LaDue, J.S., et al.: Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. Science, 120: 497—499, 1955.
- 4) Wróblewski, F., et al.: Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease. Proc. Soc. Biol. Med. 91: 569—571, 1956.
- 5) 杉浦光雄ほか：外科と肝炎。外科診療, 18: 746—752, 1976.
- 6) 張 洛禹ほか：術後肝障害に関する研究。信州医誌, 20: 53—61, 1972.
- 7) 佐藤太郎ほか：術後の肝機能(第2報)。麻酔, 12: 1248—1254, 1973.
- 8) 清水淑文：消化管手術前後における肝循環動態の変動に関する研究。日外会誌, 70: 516—559, 1969.
- 9) Siler, J.N., et al.: Hypoxemia after upper abdominal surgery. Ann. Surg. 179: 149—155, 1974.
- 10) Mateer, J.C., et al.: Combined liver function study in 132 cases of cholelithiasis and 31 cases of peptic ulcer (operated cases). Gastroenterology 11: 284—302, 1948.
- 11) 鍛塚登喜郎：胆石症および胃十二指腸潰瘍の肝組織と肝機能について。日消会誌, 49: 19—19, 1952.
- 12) Burnap, T.K., et al.: Anesthetic, circulatory and respiratory effects of Fluothane. Anesthesiol. 19: 307—320, 1958.
- 13) Virtue, R.W., et al.: Postoperative death after Fluothane. Anesthesiol. 19: 562—563, 1958.
- 14) Subcommittee on the National Halothane Study of the Committee in Anesthesia, National Academy of Sciences-National Research Council.: Summary of the National Halothane Study. JAMA 197: 775—788, 1966.
- 15) Klion, F.M., et al.: Hepatitis after exposure to Halothane. Ann. Int. Med. 71: 467—477, 1969.
- 16) 市田文弘ほか：術後肝障害とその防止対策。臨外, 31: 174—179, 1976.
- 17) Sherlock, S.: Progress report. Halothane hepatitis. Gut 12: 324—329, 1971.
- 18) 川田克也ほか：麻酔と肝障害。臨外, 31: 180—185, 1976.
- 19) Epstein, R.M., et al.: Studies of the splanchnic circulation during Halothane anesthesia in man. Anesthesiol 26: 246—246, 1974.
- 20) 奥田千秋ほか：麻酔時の肝循環。麻酔, 11: 955—956, 1972.
- 21) 鮫島美子：薬物性肝障害。治療, 57: 901—911, 1975.
- 22) 浪久利彦ほか：Lymphocyte stimulation test が陽性を示した薬剤性肝障害30症例の臨床的観察。日消会誌, 71: 256—270, 1974.
- 23) 山本祐夫ほか：薬剤による肝障害。診断と治療, 62: 1567—1574, 1974.
- 24) 鮫島美子ほか：薬物性肝障害の臨床統計—日本における過去30年間の薬物性肝障害症例—。日消会誌, 71: 799—807, 1974.
- 25) 佐藤太郎ほか：上腹部手術における一過性術後肝障害について。外科, 38: 418—422, 1976.
- 26) Prince, A.M., et al.: Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B. Lancet II: 241—246, 1974.