

総 説

劇症肝炎治療とアフェレシスの役割

与 芝 真

昭和大学藤が丘病院消化器内科

Role of Apheresis in the Treatment of Fulminant Hepatitis

Makoto Yoshiba

Showa University Fujigaoka Hospital

Summary Although the term fulminant hepatic failure (FHF), which represents a group of symptoms or a syndrome of failure of liver functions during the course of any type of acute liver injury is popular in Western countries, the term fulminant hepatitis (FH), which represents acute hepatitis and is severe enough to show the symptoms of FHF, is popular in Japan. The logical treatment of FHF is symptomatic treatments. Because of failure in the development of a reliable artificial liver support (ALS), liver transplantation, the final symptomatic treatment, is regarded as the only reliable method of treatment of FHF in Western countries. In Asian countries, where viral FH forms more than 90% of the causes of FHF, treatments aiming at the resolution of severe viral hepatitis should be started immediately after the diagnosis has been made. We have shown that a rapid resolution of severe viral hepatitis is attained by combined antiviral and immunosuppressive treatments. ALS is a basis of such treatments for hepatitis. Our method of ALS, plasma exchange (PE) in combination with hemodiafiltration (HDF), has been recognized as being quite satisfactory for that purpose by leading hospitals in Japan.

Key words: fulminant hepatic failure, fulminant hepatitis, artificial liver support, acute severe hepatitis, liver transplantation

1. は じ め に

アフェレシス, この用語の意義はこれを治療手段として用いている専門家によって様々に異なるのではないかと思われるが, 多くの専門家においてはこの意味は血液内に存在するか, 蓄積する有害成分の除去の意味合いが強いのではないかと思われる。本特集の目次を見ても, 一部の例外を除けば血中に蓄積する有害血漿ないし血球成分の除去が主目的となっている。劇症肝炎治療の際は血漿交換により欠乏した血液凝固因子を始めとする血漿成分を供給すると共に血液濾過透析によって蓄積する昏睡起因物質を除去する。つまり除去と共に供給の役目を果たす。これが他の疾患の際のアフェレシスとまず異なる点である。

もう1つはアフェレシス治療が治療する疾患の原病治療, つまり疾患その物の治療となり得るか否かという点である。その点で, やはり目次を見てみると, 筆者は他疾患のアフェレシス療法の意義を通曉しないので, 十分理解し得ないが, これは様々であって, 中には原疾患治療を目的とする場合がある事が推定される。

劇症肝炎治療におけるアフェレシスは全くの対症療法である。多くの病院において機能分化の結果, 診断しか責任を持たない肝臓専門医や消化器科医からの依頼に基づいて治療の現場の中では実際には最も精力と時間を要求される人工肝補助治療を担当する医師や技師などのパラメディカルスタッフ, 本誌の読者であるアフェレシスの専門家にはお気の毒だが, それは事実である。現状ではこの対症療法も多くの病院では未だ完璧には行われていないので, そう断言してしまうのも酷なのだが, 少なくともアフェレシス治療だけでは治療上限界があることは知っておくべきだと思う。

何故そう言うかと言えば, アフェレシスの専門家, 救命救急医, 依頼する一般の消化器内科医(先進的な一部の肝臓医を除く)さえもが劇症肝炎という疾患の構造が未だ十分理解していないと思われるからである。傲慢な言い方を許して頂けるならば, その理解が浅い人々が患者の生命に責任を負って単なる対症療法であるアフェレシスを一生懸命にやっているというべきか, やらされている。我国の劇症肝炎治療の不毛がここにある。

本稿では、まず劇症肝炎という疾患の構造をなるべく単純にして説明する。これまで余にも精密に理論構成して病態を解り憎くしていた嫌いがある。

2. 劇症肝炎の疾患構造—FHF との差の重要性

我国では肝炎の経過中にプロトロンビン時間 (PT) <40%, II度以上の脳症を来した症例を「劇症肝炎 (表1)」と呼ぶ事が多いが、まずこの事自体が我国的文化 (東南アジア的文化でも良いのだが) であって、欧米的文化とは相反する内容である事を理解して頂きたい。欧米では急性肝疾患の過程で昏睡などの肝不全症状が出現した病態を表すのに fulminant hepatic failure (FHF, 劇症肝不全とでも訳す) という用語が広く用いられており、Trey の診断基準 (表2) が広く受け入れられている。劇症肝炎と FHF との一番大きい差は前者が病名ないし疾患名であるのに対して、後者が症候名である点にある。何故欧米が FHF という症候名を多用するかと言えば FHF の原因疾患は表3のように多様なのだが、欧米では原因としてパラセタモール中毒が圧倒的に多く (ロンドンでは60%, エジンバラでは80%), しかもこの疾患は肝炎ではない (肝細胞内のグルタチオン枯渇によって生ずる中毒性肝障害) からである。

我国や東南アジアでは90%以上のFHFがウイルス肝炎であるので、習慣的に劇症肝炎と呼んでいる。それではこの「肝炎」という術語はどのように定義されているであろうか? これは病理学的用語であり、単に肝細胞の壊死、変性のみでは病理学者は肝炎とは

表1 劇症肝炎の診断基準

劇症肝炎とは肝炎のうち症状発現後8週以内に高度の肝機能障害にもとづいて肝性昏睡II度以上の脳症をきたし、プロトロンビン時間40%以下を示すものとする。そのうちには発病後10日以内に脳症が発現する急性とそれ以後に発現する亜急性型がある。

[注] 急性型には fulminant hepatitis (Lucke と Malloy, 1946) が含まれ、亜急性型には亜急性肝炎 (日本消化器病学会, 1969) の一部が含まれる。

犬山シンポジウム 1984

表2 Fulminant hepatic failure (FHF) の定義 (Trey)

肝の広範な壊死,あるいは急激かつ高度な肝機能障害によって生ずる症候群であって、先行する肝疾患の証拠があつてはならず、かつ症状の発現から8週以内に肝性昏睡をはじめとする肝の機能不全にもとづく症状を示すもの

呼ばない。同時にリンパ球浸潤など生体側の示す「肝炎反応」を認めた時に初めて肝炎と診断する。しかし、肝生検が困難な FHF 下では病理学的診断はほとんど不可能である。この場合の肝炎の診断は劇症肝炎以外の急性肝炎や慢性肝炎などの時の肝生検所見,ないしは FHF で死亡した場合は剖検所見により肝炎という病理診断が確定する,そのような肝炎反応を起こす病因が FHF の原因と推定される場合は肝生検なしに劇症肝炎と診断する。具体的にはウイルス性,自己免疫性,薬剤性である。この場合の薬剤性とは上述のパラセタモール中毒とは異なる。パラセタモールの場合は四塩化炭素と同様薬剤その物に肝毒性があり,15g以上服用すれば誰にでも必ず肝障害を惹起する。これは単なる肝細胞壊死であるが,これはむしろ稀な肝障

表3 劇症肝不全の原因疾患

- | |
|-------------------------|
| [I] 劇症肝炎 |
| ウイルス性肝炎 |
| 急性 A 型肝炎 |
| HBV の再活性化 |
| 急性 D 型肝炎の重感染による B 型の重症化 |
| HBV キャリアの劇症化 |
| 急性非 A 非 B 型肝炎と急性 C 型肝炎 |
| 急性 E 型肝炎 |
| ヘルペスウイルス群による肝炎 |
| 単純性ヘルペス 1, 2 |
| 带状疱疹ウイルス |
| サイトメガロウイルス |
| EB ウイルス |
| アデノウイルス |
| 巨細胞肝炎 (パライクソウイルスによる) |
| 薬剤性肝炎 |
| 自己免疫性肝炎 |

- | |
|--------------------------|
| [II] その他 |
| 中毒性肝障害 |
| アセトアミノフェン過剰量服用 |
| アマト・マシュルーム中毒 |
| 工場用溶媒 (四塩化炭素など) |
| 虚血性肝障害 |
| 肝静脈閉塞 (バッド・キアリ症候群など) |
| 高体温 |
| 悪性細胞の肝侵潤 |
| ウイルソン病 |
| 小滴性脂肪肝 (妊娠性脂肪肝, ライ症候群など) |
| 肝移植 |
| 部分肝切除 |

(Oxford Textbook of Hepatology, 1991 により改変して引用)

劇症肝不全という「症候」を呈する「原因疾患」は多数ある。劇症肝炎はその「原因疾患」の1つである。

害に属する。一方日常しばしば見られる薬剤性肝炎は薬剤性自体には肝障害性はない。あらゆる薬剤が起因薬剤となり個々の特異体質に帰因するアレルギー反応であり、予測は不可能である。そして、この場合は肝生検をすると上記の肝炎反応が見られるが故に薬剤性肝炎である。

原因の推定は完全とは言えないがそれぞれ根拠があり、ウイルス性はウイルス・マーカー、自己免疫性は自己抗体、薬剤性は病歴から推定する。しかし、困った問題として成人の場合もそうだが特に小児では既知のウイルス・マーカー陰性の場合が多い。信州大学の小児部分肝移植例では80%で原因不明とされている。この場合肝炎とは診断できないはずなのに、堂々と非A～非G型劇症肝炎と診断する専門医が居て驚かされる。この場合は原因の推定の根拠も病理所見もないので、単にそう信じているだけである。更にウイルス性と信じるなら治療でウイルス対策をするのかと思えばそれは無視する。この矛盾に平然としていられる神経が治療の進歩を阻んでいる。

表3でFHFの原因を劇症肝炎とそれ以外に分けたが、その区別は概念以上の重要な意義がある。それはFHFの原因のうち肝炎以外の原因はパラセタモールと同様原因それ自体に肝障害性がある事である。例えば、虚血性肝障害であれば酸素欠乏、Wilson病であれば銅沈着、またReye症候群や妊娠性脂肪肝など原因不明のものもある。そして最も適切な治療は原因の除去である。例えばパラセタモールならその排除、Wilson病であればキレート剤による銅の除去、虚血性肝障害であれば酸素供給の確保などが最も適切な肝障害対策となる。尤もパラセタモールは自然に代謝されて消失するのでその間患者の生命を維持していれば自然に回復する。

一方、ウイルス肝炎の場合は原因ウイルスその物に肝障害性はない。肝臓を破壊するのは標的細胞中に巣くっている原因ウイルスを排除するための免疫反応であり、具体的には細胞障害性Tリンパ球(CTL)がウイルスが作らせ肝細胞表面に表出したウイルス関連蛋白(B型肝炎であればHBc抗原とされる)をターゲットとして肝細胞を破壊する。A型やC型での標的抗原は未だ不明である。一方自己免疫性肝炎の標的抗原は肝細胞膜の構成成分、薬剤性肝炎では薬剤代謝の過程で変性して抗原性を獲得した肝細胞膜と考えられている。

このようにFHFと劇症肝炎との差は単に概念上の

問題でなく、原因自体の肝障害性によるのか宿主の側の免疫性破壊反応かという肝細胞破壊機序の差を示すという点で更に重要な意味を持つ。

3. 自然回復傾向の強い劇症肝炎とそうでない劇症肝炎

FHFの中でもパラセタモール中毒のように原因薬物が解毒され自然排除されるものからBudd-Chiari症候群のように肝静脈が不可逆に閉塞して手術以外の方法では容易に血流の再構築が達成できない場合もある。この場合当然前者の方が救命率が高いはずである。現在英国でパラセタモール中毒の救命率が必ずしも高くなくて肝移植に頼らざるを得ないのは本稿の目的である優秀なアフエリシス治療の開発に失敗したから¹⁾である。

劇症肝炎でも当然同様な経過の差が存在する。自然回復し易いものとそうでないものである。ウイルス肝炎を例に取ると解り易い。急性肝炎の場合でも自然回復傾向の強いタイプと遷延するタイプがある。前者はA型と成人で感染のB型であり、後者はC型を含む非A非B型とHBVキャリアの急性発症である。このような予後に差がある理由は簡単で、前者では劇症肝炎における旺盛な宿主の免疫反応により原因ウイルスが自然にかつ急速に排除されるのに反し、後者では排除されずに増殖を続けるからである。原因ウイルスが排除されれば肝炎は当然鎮静化する。これらの急性肝炎が劇症化すると予後に差が出る。つまり、前者では早期にウイルスが排除されて肝炎が鎮静化する。如何に劇症肝炎と言えども肝細胞破壊の終息と共に肝再生が起こり予後良好となる。後者では肝炎もまた遷延し、肝細胞破壊も終息しない。この場合いかに再生力に富む肝臓でも肝再生が起こらない。よって予後不良となる²⁾。

我国の劇症肝炎の診断基準においては急性型(発症10日以内に脳症発現)と亜急性型(11日から8週までに脳症発現)に病型が分けられている。これは故高橋善弥先生一派の優れた業績であるが、この分類の臨床的意義は急性型は比較的予後が良好であるのに対し、亜急性型は予後不良という点にある。つまり、初診時に予後をある程度推定できるという点にある。しかし、この分類では治療には役立たない。表7, 8で示すように原因で分類すると急性型とは大半がA型か急性感染のB型、亜急性型はHBVキャリアの劇症化がC型を含む非A非B型という事になる。特にBで急性型と言えればまず急性感染、亜急性型と言え

キャリアというように比較的明確に区別できる。何故それぞれの病因によって病型に差が生ずるかと言えば、A型肝炎ウイルス（HAV）やB型肝炎ウイルス（HBV）は元来免疫応答を強く刺激し、排除の速いウイルスであるので、感染後急速に肝細胞破壊（肝炎）が進行するが、ウイルス排除に伴って急速に鎮静化する。A型が劇症化し憎く予後が良いのは、HAVは感染後余りに急激に宿主の免疫応答を惹起するので、感染が拡大しないうちに、つまり破壊の対象となる肝細胞量が極端に増大しないうちに肝細胞破壊が終わってしまうからである。だから再生の開始と共に急速に回復する。一時HBe抗原を分泌しないprecore mutant HBVがB型劇症肝炎の原因ウイルスとして注目されたが³⁾、このウイルスは元来HBe抗原を分泌する野生株に比して宿主の免疫応答により排除され憎い（HBe抗原が陰性化しても残存する）事で見出された⁴⁾ウイルスである。とすれば宿主の免疫を逃れて感染が拡大する事が可能である。このために劇症化の条件を備え易い事になる。一方、C型を含む非A非B型はHBVキャリアでは強い宿主の免疫応答を惹起し憎いので肝細胞破壊の進行も緩やかであるが、一旦劇症化するとウイルスの排除も悪いために肝細胞破壊の進行も自然には終息しない。これが亜急性型劇症肝炎が予後不良である事の最大の理由である。つまり急性、亜急性の差は原因の差を反映していたものに他ならない。

尤も、我国の診断基準では「肝炎のうち」とあって欧米のように急性疾患と限定するの可否か不明である。我国特有の曖昧さである。多くの識者がHBVキャリアの急性発症は含めているが、慢性肝炎の重症化は入っていないようである。このあたりの混乱の原因となっている。

4. 劇症肝炎の治療戦略

欧米ではFHFの治療の第一選択は肝移植となっている。欧米ではFHFと症候名によってこの疾患をとらえている。とすれば最も適切な治療は対症療法である。欧米は活性炭による血流灌流が惨めな失敗に終わり¹⁾、しかもHIV汚染の恐れから血漿が大量には使用できないという事情もあって選択は「究極の対症療法」である肝移植となる。その意味では合理的である（表4）。一方、我国では折角劇症肝炎として疾患として捉えていながら、肝炎を治療するという観点がなかった。肝炎の治療という観点から見ればその治療は肝

炎の原因まで遡って考えるべきであろう（表5）。欧米と同様に肝移植を主張する意見はまだしも、我国の固有の現象としてGI療法、プロスタグランディン製剤など科学的根拠も曖昧な治療や特殊組成アミノ酸製剤など明かに患者の昏睡を悪化させる⁵⁾治療（大塚製薬すらアミノレバン[®]の急性肝不全への適応を自ら降している事に注意）が大手を振って罷り通っている。GIやプロスタグランディンが肝細胞破壊阻止にそれ程有効なら、より危険の少ない慢性肝炎でコントロール・スタディを行って、より危険な劇症肝炎に導入すべきであるが、筆者は寡聞にしてそのような成績は目にした事がない。

劇症肝炎とは肝炎を治す病気である。まず、この理解を徹底して頂きたいと思う。ただし、劇症肝炎では重篤な肝不全症状を呈し、それが直接死因となるため、この肝不全症状から患者の生命を守れなければ肝炎治療が覚束ない事がアフェレシスによる肝補助治療の必要性の根拠である。また、疾患構造として先述からの自然治癒傾向の強い劇症肝炎では肝補助治療だけで治癒してしまう。つまり肝炎治療を意識せずに疾患が治癒してしまう。しばしば「亜急性型は肝移植でしか助からない」という性急な意見が聞かれるが、これなど肝炎治療を無視した素人的議論の典型である。欧米ではB型劇症肝炎と言えば急性感染しかなく、HBVキャリアの劇症化はほとんどない。またC型劇症肝炎

表4 劇症肝不全（症候）の治療

肝不全による症候（出血や昏睡など）
の治療、つまり対症療法

↓
血漿交換や血漿浄化療法

↓
肝移植（究極の対症療法）

表5 劇症肝炎（原因疾患）の治療

症候に対する治療に加えて原因となっている肝炎の治療

- ↓
- ・ウイルス性 抗ウイルス療法（IFN, 3TC）
 - ・自己免疫性 免疫抑制療法（ステロイド、イムラン）
 - ・薬剤性 解毒剤、免疫抑制療法（NAC, ステロイド）

↓
宿主の旺盛な免疫応答が肝細胞破壊を引き起こしている場合は免疫抑制療法（サイクロスポリン持続投与、ステロイドパルス）

はつい最近市民権を得たばかりなので、欧米から劇症肝炎の肝炎治療という発想は生まれる事はない。とすれば我国が先頭に立って主張すべきだが、欧米追随型の多い我国の肝臓病専門医はそれには抵抗を示すか、無視する。

4.1 劇症肝炎におけるアフェレシス治療の意義と実際

先述のように劇症肝炎では重篤な肝不全症状により患者の生命が危くなり、より根本的な肝炎治療がその効果を発揮し得ない事になる。アフェレシス治療はその際患者の生命を補償し、肝炎治療を全うさせる事がその本来の意義である。先述のように自然回復傾向の強い急性型の劇症肝炎では肝補助のみでも回復するが、肝炎つまり肝細胞破壊が持続する亜急性型では漫然と肝補助を続けていても肝細胞破壊は持続する。つまり肝補助だけではいくら努力しても結局徒労に終わる事になる。骨折損のくたびれ儲けという事でそれが続くと治療に熱意を失い、亜急性型は手っ取り早い肝移植へとこの事になる。

しかも多くの病院で行われている人工肝補助治療は我々の行っている方法に比すると不完全なものと言わざるを得ない。完璧な肝補助であればたとえ肝機能が完全に廃絶した肝不全患者であっても生命を補償するだけでなく、意識清明下に摂食など自立した行動ができるはずである。それが肝不全におけるアフェレシス治療のゴールであるが、我々の施設ではほぼ完璧にそれができるようになっている⁶⁾。図1を見て頂きたい。既に色々な論文や総説に発表しているので目にした方はおられると思うが、この症例は42 kgと体重の軽い、

小柄な女性である事が幸いしたが、我々の肝補助下でIV度昏睡から完全覚醒し、摂食も可能となり、時に外泊しながら105日間生存した。この症例がどれ程重症の肝不全例であったかは、この症例の残存肝機能を見ればすぐに理解できる。

肝の残存予備能を見る方法は多数存在するが、多くは手間がかかるし、劇症肝炎のように連日回復に向かっているのか悪化しているのかを判断しなければならない状況下では使い物にならない。我々が長年の経験から最も信頼している指標が簡単に日常臨床に繁用されている直接ビリルビン/総ビリルビン比 (D/T) と BUN の値である。

ビリルビンは赤血球の崩壊によって放出されるヘモグロビンから RES 系で生成されるが、そのままでは非水溶性であり、体外に排泄できない。このため肝で抱合を受け水溶性となる。これが直接ビリルビンである。この機能は肝機能のうち最も基本的機能であるので軽い肝障害ではほとんど低下しない。例えば通常の急性肝炎ではたとえ高度黄疸があっても、この比は平均0.81であって0.7以下に低下する事はまずない。急性肝炎重症型(プロトロンビン時間<40%)でもこの比は有意に低下しない事から見てもD/T比の低下は重篤な肝機能の低下を反映すると考えて良い。劇症肝炎ではD/T比は70%以下に低下する。初期の昏睡のない時期でもD/T<0.7は重症化が予測し得る。またアフェレシス治療を開始すると水溶性の直接ビリルビンは洗い流されて、D/T比は更に低下する。3回位アフェレシス治療を行うとその症例のその時点での残存肝機能を示す「真のD/T」が明かとなる。BUNもウレアサイクルの最終産物であり、二分子のアンモニアから生成される。その低下はウレアサイクル機能の廃絶を意味する。このような症例に昏睡治療剤として喧伝されているBCAAに富む特殊組成アミノ酸輸液剤を投与するとBCAAのアミノ基からアンモニアが放出され昏睡を悪化させる。先述の女性ではD/T=0.05, BUN=0.6 mg/dlに低下(図1)、剖検肝重量は210 gで、肝細胞は全く見当たらなかった。この事実だけで我々の行っている肝補助の偉力が解るはずである。表6にD/T比の順で示した症例を示す。D/T比が低下する程昏睡死が増える。D/T=0.17が急性型の救命限界である。

図2に我々が行っている肝補助の回路図を示す。具体的方法としては血漿交換はFFP 40パック(約3.2 L)から開始して翌朝のPTが30%以上になるように

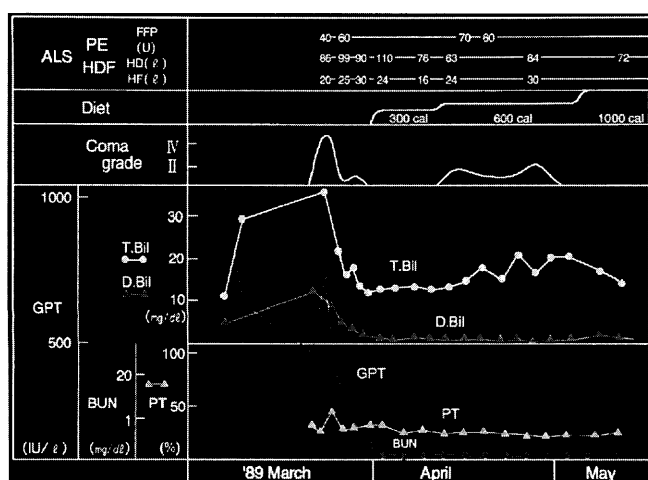


図1 A patient with type C fulminant hepatitis treated with the new artificial liver support (30 year-old female)

表 6 肝機能から見た劇症肝炎、亜急性肝炎の予後

No.	年齢, 性	原因 ウイルス	AST/ALT (IU)	HPT/PT (%)	T.Bil (mg/dl)	D/T	BUN (mg/dl)	昏睡度 /期間	転 帰	死 因
1	64 M	NANB	5,002/3,236	<10/13.1	9.4	0.72	6.5	II/ 4	生	
2	21 F	B	5,256/7,818	<10/13.1	7.8	0.69	3.6	I / 2	生	
3	43 M	B	3,360/1,613	-/40.0	19.5	0.62	8.4	II/ 2	生	
4	54 M	NANB	5,090/2,522	13.1/28.8	8.8	0.60	10.5	III/ 2	生	
5	56 M	NANB	1,742/2,346	ND/ND	29.8	0.57	15.0	II/ 8	死	合併症
6	47 M	B	8,993/8,363	<10/ 8.3	19.4	0.51	15.5	V/21	生	
7	54 M	B	11,680/4,461	<10/ 4.9	16.4	0.49	10.9	IV/ 9	生	
8	78 M	NANB	1,571/1,325	32.5/37.7	29.5	0.45	19.3	IV/32	死	合併症
9	38 F	NANB	329/189	28.0/34.6	23.9	0.41	4.1	II/75	生	
10	67 M	B	7,432/4,285	<10/ND	23.9	0.17	3.1	IV/90	生	
11	42 F	NANB	924/640	17.7/30.6	21.7	0.09	1.5	V/14	死	昏睡死
12	53 M	B	5,690/1,889	<10/ND	14.2	0.07	0.9	V/11	死	昏睡死
13	30 F	NANB	1,468/1,199	17.8/29.3	34.4	0.05	0.6	IV/50↑	死	昏睡死

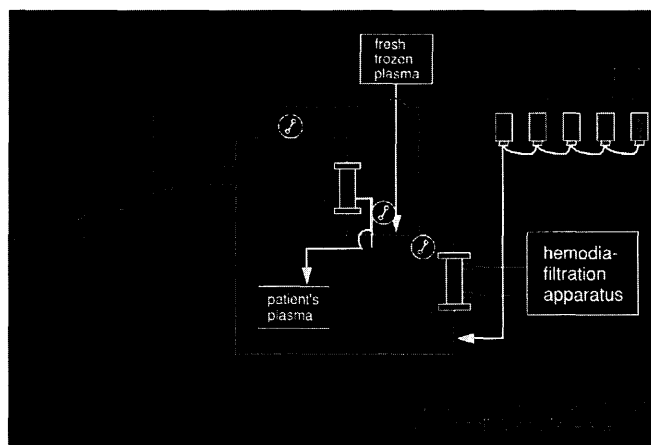


図 2

使用量を調節する。HDFは大孔径のCTA膜かPS膜を用い、急性型で、IV度程度であれば20Lの濾過液量、亜急性であればII度でも30Lからスタートする。Qbは毎分200mLとし、同時に1分間500mLの流速で血液透析を行う。この場合30Lの血液濾過を10時間で行うとすると全液量は330Lの大量となる。

この方法の亜流としてCHF→CHDF→CHDF+HF (high flow) などが救命救急医学会を中心に主張されている。HDFの肝補助能力は結局置換液、透析液量に相関するので、上記の大量の液量に対応できればそれでも良いのだが現実是这样になっていないようである。昨年の厚生省の班会議で、ある大学病院が回復の傾向の強いHBVの急性感染による急性型劇症肝炎(既にHBs抗体陽性)を激しい脳浮腫と昏睡を理由に生体肝移植した事を報告した。この例のD/T比は0.4台と記憶する。班会議の席上私はこの早計な肝移

植を批判したのだが、その理由はその際の治療はCHDFであったのだが我々のHDFであれば覚醒させられ移植せずに救命できたと思ったからである。つまり、肝補助が微力だと昏睡や脳浮腫など「見かけ」の重症度に驚いて不必要な肝移植をする事になる。この大学病院ではその後CHDF+HFを行ってD/T=0.1の患者から肝移植のインフォームド・コンセントが取れた事でそれまでの肝補助の微力さに気づいている。こういう迂遠な方法より是非正統なHDFを学ぶべきである。徹底的血漿浄化により昏睡の他、脳浮腫(低分子量物質の方が血液脳関門を通過し易く、脳細胞の浸透圧を上げ易い、HDFではこれも除去する)、肝腎症候群の発症も予防する。

欧米でハイブリッド人工肝(ブタの肝細胞+活性炭)が開発され⁷⁾、市販されている。これははっきり言って全く実用性はない。せいぜい脳圧を多少下げる位の性能だが、HDFではブタ肝など使わなくても無限に水で洗えるし、合成能に取り柄でもあれば別だが、異種動物蛋白の流入の問題が解決しないので半透膜を使ってその流入を防いでいるのでは話にならない。この間米国人の業者が売り込みに来たが私の話を聞いてHDFを米国に輸入したいと言って帰っていった。国内でも追っかけて研究をしているようだが、欧米の開発だとすぐ真に受けて追随する後進国的発想からそろそろ脱却すべきだと思う。

4.2 肝炎の治療

この問題は本稿の直接の目的ではないので簡単に述べる。しかし、先述のように、これが劇症肝炎治療の本質であり、アフエリシス治療はその下支えに過ぎな

い、また未だに予後不良で一部の専門医や移植医が肝移植しか治療がないと声高に呼ぶ劇症肝炎亜急性型の本質的治療である。

劇症肝炎は通常急性肝炎として発症する。そのうちのほんの一部、全体で0.5% (B型で2%) 位が不幸にして劇症化する。我国の診断基準では脳症Ⅱ度 (傾眠傾向) 以上だから、急性肝炎の経過でこんな症状が出たら誰でもおかしいと思うに決まっている。ついで家族ならもっと早く異変に気付くであろう。折角採血してデータを見ている受持医が素人の家族より診断が遅れる。笑えぬ喜劇である。しかも亜急性型なら脳症が出る前に少なくとも10日以上余裕があるから劇症化に気付く十分な時間がある。また脳症が出る頃には相当ひどく肝が壊れているので、それだけ救命率が低下する。

だから劇症肝炎亜急性型の治療はアフェレシスではない。むしろ、脳症の出る前に進行する肝細胞破壊を止める事、これが我々の主張する劇症化の予知とその時点からの肝炎治療による劇症化阻止である。具体的にはウイルス増殖の持続が想定される場合 (C型、G型を含む非A非B型の大半とHBVキャリア) は抗ウイルス療法としてインターフェロン、HBVキャリアであればそれに加えてラミブジン、ファムシクロビルの三者の投与、宿主の免疫応答対策としてメチルプレドニソロン (ソルメドロール) のパルスから減量サ

イクロスポリンの漸増投与である。以上をトランスアミナーゼの高い時期に集中的に行ってトランスアミナーゼを可及的速やかに低下させる。つまり再生するだけの肝細胞量が残存するうちに肝細胞破壊を止める事である。このためにはこれらの薬剤の投与に習熟し、かつ嚴重な感染対策が必要である。

以上の治療は本誌の読者の責任ではなく、肝臓病医の責任であるが、我国の肝臓病医は慢性肝炎患は治療できてもこのような治療は恐がって手を出さない。しかし、患者を移植医に渡せば、移植後同様な治療をされるし、一生免疫抑制剤を服用し、感染や亜急性疾患を罹患する不安な毎日を送らなければならないのにその患者の痛みは無視する。これでは我国の劇症肝炎治療が向上するはずはないと思う。

5. 終 わ り に

表8が過去3年間の当院の治療成績である。肝補助が完成した13年前頃から急性型の救命率は既に80%前後で推移している。20%の死亡例は高齢者 (83才)

表8 劇症肝炎亜急性型の治療成績 (救命率71%)

症令	年齢/性別	原因	PE	HDF	原病治療	転帰
1	40/M	HBcarrier	17	17	SP, IFN, CsA	生存
2	31/M	HBcarrier	0	0	SP, IFN, CsA	生存
3	25/M	B (acute)	7	8	SP, IFN, CsA	生存
4	65/M	HBcarrier	5	3	SP, IFN, CsA	死亡
5	33/M	HBcarrier	11	15	SP, IFN, CsA	生存
6	21/M	HBcarrier	12	12	SP, IFN, CsA	生存
7	52/F	HBcarrier	17	18	SP, IFN, CsA	死亡
8	23/M	HBcarrier	33	40	SP, IFN, CsA	生存
9	41/M	HBcarrier	6	6	SP, IFN, CsA	死亡
10	60/F	GBV-C	11	13	SP, IFN, CsA	死亡
11	24/F	GBV-C	0	3	SP, IFN, CsA	生存
12	21/F	NANBNCNG	3	5	SP	生存
13	30/F	NANBNCNG	4	5	SP, IFN, CsA	生存
14	66/F	NANBNCNG	5	5	SP, IFN, CsA	生存

表7 劇症肝炎急性型 (14/18 77.8%)

	PE	HDF	etiology	outcome
1. 60/F	6	6	HBV	生存
2. 65/M	7	7	HBV	生存
3. 57/F	6	8	HBV	生存
4. 39/F	1	3	HBV	生存
5. 48/M	2	3	HAV	生存
6. 49/F	3	3	drug	生存
7. 49/M	5	8	HAV	生存
8. 70/M	6	6	drug	生存
9. 38/M	10	10	NANBNC	生存
10. 28/M	2	2	HAV	生存
11. 55/M	3	3	HAV	生存
12. 49/F	2	2	HAV	生存
13. 27/F	2	2	HAV	生存
14. 18/F	3	3	HBV	生存
15. 49/F	15	15	HBV	死亡
16. 28/F	1	1	HBV	死亡
17. 22/F	7	7	HBV	死亡
18. 83/M	3	3	HBV	死亡

HBV: 全て急性感染。

の他 B 型の一部に「超急性」と言われる瞬時に全肝臓が破壊される（増殖力の激しい precore mutant を原因とする）病型があり，入院時には D/T が 0.5 を切っていて肝補助後 0.1 程度迄低下する．再生しようにも種がないので再生しない．肝移植の絶対適応だがそれすら間に合わないこともある．これは治療の絶対限界例である．

5 年前から肝炎治療が確立して亜急性型の成績が大幅に向上した．つまり，急性型は肝補助，亜急性は肝炎対策，それらなるべく早期に強かに開始するのがそれぞれの病型の治療の決め手である事が判って頂けると思う．

文 献

- 1) O'Grady JG, Gimson AES, O'Brien CJ, et al: Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* **94**: 1186-1192, 1988
- 2) Inoue K, Yoshida M, Sekiyama K, et al: Clinical and molecular differences between fulminant hepatic failures following acute and chronic infection with hepatitis B virus. *J Med Virol* **55**: 35-41, 1998
- 3) Liang TJ, Hasegawa K, Rimmon N, et al: A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* **324**: 1705-1709, 1991
- 4) Bonino F, Rosina F, Rizzetto M, et al: Chronic hepatitis in HBs Ag carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe. *Gastroenterology* **90**: 1268-1273, 1986
- 5) 井上和明, 与芝 真, 関山和彦, 他: 急性肝不全患者における特殊組成アミノ酸製剤投与による肝性脳症憎悪の危険性. *肝臓* **36**: 401-407, 1995
- 6) Yoshida M, Inoue K, Sekiyama K, Koh I: Favorable effect of new artificial liver support on survival of patients with fulminant hepatic failure. *Artif Organs* **20**: 1169-1172, 1996
- 7) Demetriou A, Chowdhury N, Michalski S, et al: New method of hepatocyte transplantation and extracorporeal liver support. *Ann Surg* **204**: 259-271, 1986