

総 説

劇症肝炎の集学的治療

内 藤 智 雄・森 脇 久 隆

岐阜大学医学部第一内科

Intensive Therapy for Fulminant Hepatitis

Tomoo Naito and Hisataka Moriwaki

First Department of Internal Medicine, Gifu University School of Medicine

Summary Fulminant hepatitis (FH) still remains to be a fatal disease, especially in subacute cases. The principle of medical therapy for FH is prevention of progressive liver necrosis and stimulation of liver regeneration. In FH patients, it is important to control general conditions carefully and to prevent complications, particularly including metabolic acidosis, renal failure, cerebral edema, and infection. To treat the underlying causes, antiviral and immunosuppressive agents are administered. Artificial liver support consists of combining plasma exchange and (continuous) hemodiafiltration and optimizes conditions for hepatic regeneration by maintenance of a near normal metabolic milieu through the removal of toxins and replenishment of coagulation factors. Living donor liver transplantation should be considered if a patient's prognosis is poor as predicted by the guidelines for liver transplantation. It has been reported that about 30% of the patients with severe acute hepatitis (AHS) progress to FH, but a therapeutic system has not yet been established to prevent progress from AHS to FH. Although we cannot find any single therapy that improves the prognosis of FH based on multivariate analysis, it is expected that appropriate intensive therapy in the early stage of AHS can prevent progression of the disease and contribute to improved prognosis.

Key words: fulminant hepatitis, intensive therapy, plasma exchange, artificial liver support

1. はじめに

わが国では、「劇症肝炎」は、肝炎のうち初発症状出現後8週間以内に高度の肝機能異常に基づいて昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症をきたし、プロトロンビン時間(PT)が40%以下を示すものとされており、症状出現後10日以内に脳症が発現する急性型と、11日以降に発現する亜急性型に分類されている。これは第12回犬山シンポジウム(1981年)で提唱された診断基準¹⁾であるが、それから20年が経過し改訂の必要性が最近論議されていた。こうした中、平成13年度の厚生労働省難治性の肝疾患に関する研究班で新たな成因分類が提唱され、続いて、除外診断を明文化した新しい劇症肝炎の診断基準が平成15年4月の日本消化器病学会総会で提案された(表1)。今回の改訂案ではっきりと除外された急性肝炎重症型や遅発性肝不全(late onset hepatic failure: LOHF)²⁾などの類縁疾患(表1,注5)をそれぞれ独立した存在としてとらえるのではなく、「重症肝炎」として一括して把握する

ことが重要である。こうした見地から、重症肝炎の概念(臨床病型)を模式的に提示すると図1のようになる。

我が国における劇症肝炎の発生頻度は、平成8年の全国疫学調査³⁾によれば、年間約1,000人であるとされている。輸血製剤に対する肝炎ウイルス(B型・C型)のスクリーニング検査やB型肝炎ウイルスの母児感染予防対策の確立、起因薬物の使用頻度の減少などから、劇症肝炎の発生頻度は最近では減少傾向にあると推定されていたが、平成元年の調査時と比較して大きな変化はなかった。

2. 症状・病態・検査所見

劇症肝炎急性型は意識障害から始まることもあり激しい経過をたどるが、劇症肝炎亜急性型や亜急性肝炎、LOHFといった亜急性の経過をたどる重症肝炎では食欲不振、嘔気、腹部膨満感などの症状が増悪することが多い。他覚的所見では、頰脈、頰呼吸や黄疸とともに、肝性口臭や肝濁音界の縮小がみられる。亜急性

表1 劇症肝炎の診断基準

劇症肝炎とは、肝炎のうち初発症状発現後8週間以内に高度の肝機能異常に基づいて昏睡II度以上の肝性脳症をきたし、プロトロンビン時間40%以下を示すものとする。そのうちには症状出現後10日以内に脳症が発現する急性型と、11日以降に発現する亜急性型がある。

(注1) 先行する慢性肝疾患が存在する場合は劇症肝炎から除外する。但し、B型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は劇症肝炎に含めて扱う。

(注2) 薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、Reye症候群など、肝炎を伴わない肝不全は劇症肝炎から除外する。

(注3) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類(1972年)に基づく。

(注4) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針(2002年)に基づく。(下記)

(注5) プロトロンビン時間が40%以下を示す症例のうち、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡I度以内の症例は急性肝炎重症型、初発症状出現から8週以降24週以内に昏睡II度以上の脳症を発現する症例は遅発性肝不全に分類する。これらは劇症肝炎の類縁疾患であるが、診断に際しては除外して扱う。

劇症肝炎の成因分類(難治性の肝疾患に関する研究班:2002年)

I. ウイルス性

1) A型 IgM-HA陽性

2) B型 HBs抗原, IgM-HBcまたはHBV-DNAの何れかが陽性

・急性感染 肝炎発症前にHBs抗原陰性が判明している症例

・急性感染(疑) 肝炎発症前後のウイルス指標は不明であるが、IgM-HBcが陽性かつHBc抗体が低力価(血清200倍希釈での測定が可能な場合は80%未満)の症例

・キャリア 肝炎発症前からHBs抗原陽性が判明している症例

・キャリア(疑) 肝炎発症前後のウイルス指標は不明であるが、IgM-HBcが陰性ないしHBc抗体が高力価(血清200倍希釈での測定が可能な場合は95%以上)の何れかを満たす症例

・判定不能 B型で上記の何れをも満たさない症例

3) C型 肝炎発症前はHCV抗体陰性で、経過中にHCV抗体ないしはHCV-RNAが陽性化した症例

肝炎発症前のHCV抗体は測定されていないが、HCVコア抗体が低力価でHCV-RNAが陽性の症例

4) E型 HEV-RNA陽性

5) その他(TTV, EBなど)

II. 自己免疫性

1) 確診 AIH基準を満たす症例またはステロイドで改善し、減量、中止後に再燃した症例

2) 疑診 抗核抗体陽性またはIgG2,000mg/dl以上でウイルス性、薬剤性の否定された症例

III. 薬剤性 臨床経過またはD-LSTにより薬物が特性された症例

IV. 成因不明 十分な検査が実施されているが、I~IIIの何れにも属さない症例

V. 分類不能 十分な検査が実施されていない

(第89回日本消化器病学会総会 2003.4)

の経過をたどる場合には腹水や浮腫を認めることが多い。肝性脳症の昏睡II度以上では傾眠傾向、異常行動、指南力や計算力の障害が認められ、羽ばたき振戦もみられる。昏睡III度以上になると脳浮腫によると考えられる種々の神経学的特徴を伴うようになる。

一般肝機能検査ではトランスアミナーゼが下降しはじめても総ビリルビンは持続的に上昇する。また、直接ビリルビン/総ビリルビン比が0.6以下の症例は予後不良の場合が多い。重症度の指標としてPTやHPTの測定が不可欠であり、PTが40%以下、HPTが30%以下を示す場合には頻回に経過を追う必要がある。BUN値が極端に低値の場合、肝細胞の尿素サイクルにおける深刻な障害が示唆され予後不良の所見である。血漿アミノグラムの変動も特徴的で肝の広範な壊死と肝での代謝低下に基づき芳香族アミノ酸やメチオニンの増加が著明となる。血中ヒト肝細胞増殖因子(hHGF)は劇症肝炎ではほとんどが1.0

ng/ml以上の高値を示す。腹部超音波、腹部CTなどの画像診断においては、肝萎縮が高頻度に認められる。そのほか腹部超音波では肝内エコーパターンの不均一化、門脈拡張、肝静脈狭小化などの所見がみられる。亜急性の経過をたどる例ではしばしば腹部CTで壊死に一致して地図状の低吸収領域がみられる。また^{99m}Tc-アシアロシンチで肝壊死の程度と残存肝組織量を推定できる。

劇症化の症候をとらえた場合には、それだけで可及的速やかに、集中治療の可能な施設に搬送する必要がある。劇症肝炎の診断がつき、肝移植適応ガイドライン(表2)⁴⁾で死亡予測される場合には、肝移植可能施設との連携も必要になる。搬送にあたり、すでに深昏睡に陥っている患者の場合では、脳浮腫により突然の呼吸停止をきたす恐れがあるので、頭部を軽度挙上位とし、激しい体位変換を極力避けることに留意する。

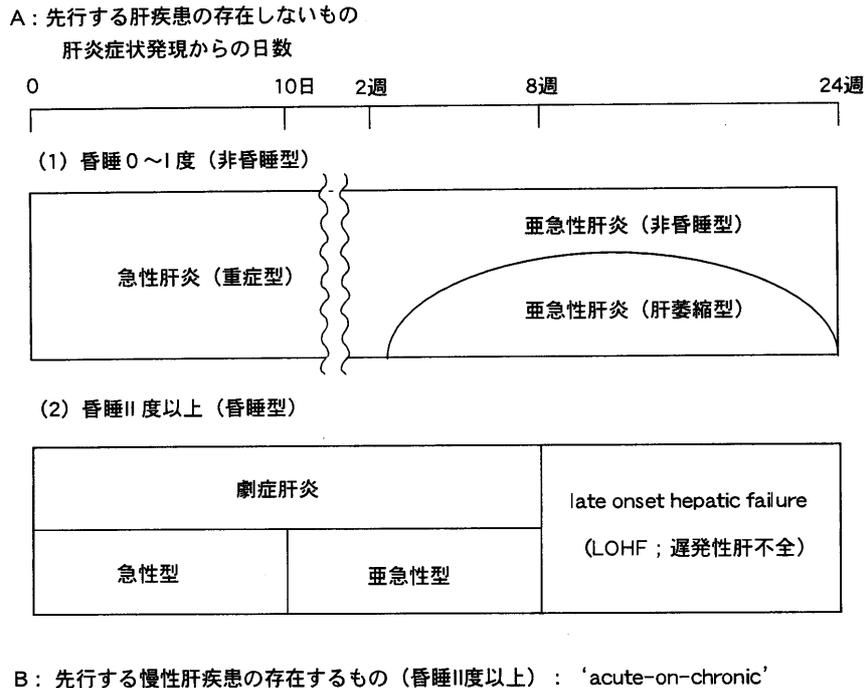


図1 重症肝炎の臨床病型分類 (岐阜大学第一内科)

表2 劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン

- I) 脳症発現時に次の5項目のうち2項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行う。
1. 年齢: ≥ 45 歳
 2. 初発症状から脳症発現までの日数: ≥ 11 日 (すなわち亜急性型)
 3. プロトロンビン時間: $< 10\%$
 4. 血清総ビリルビン濃度: ≥ 18.0 mg/dl
 5. 直接/総ビリルビン比: ≤ 0.67
- II) 治療開始 (脳症発現) から5日後における予後の再予測
1. 脳症がI度以内に覚醒, あるいは, 昏睡度でII度以上の改善
 2. プロトロンビン時間が50%以上に改善
- 以上の項目のうちで, 認められる項目数が
- 2項目の場合: 生存と予測して肝移植の登録を取り消す。
0または1項目の場合: 死亡と予測して肝移植の登録を継続する。

(第22回日本急性肝不全研究会 1996.4) 文献4)

3. 治療方針

劇症肝炎における内科的治療の基本理念は, 肝細胞壊死の進展防止と肝細胞の再生促進であり, 肝細胞壊死から肝再生が始まるまでの2~3週間, 合併症から患者の生命を守るために, 劇症肝炎の成因・臨床病型を念頭においた治療対策が不可欠である。以上のことを踏まえ, 劇症肝炎の治療についてまとめたものを表3に示した。このように, 劇症肝炎の治療は全身管理・合併症対策と特殊療法に大別される。劇症肝炎では肝だけでなく全身諸臓器にも障害が起き, 多臓器不全に陥っていることも少なくない。また最近の全国調査では基礎疾患が存在する症例が増加していることが

指摘されている⁵⁾。従って, 内科診療の総力をあげた集中治療体制が要求されることになる。

4. 全身管理

4.1 水・電解質管理

肝不全では循環血液量の低下をきたしておりその是正が重要であるが安易な補液は水分を third space に貯留させ, 脳浮腫などの進行を招くため, 慎重な輸液が求められる。また肝不全では低K血症などの電解質異常を伴った呼吸性アルカローシスを呈することが多く, その補正も大切であるが, 持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration: CHDF) を施行している場合には管理は比較的容易である。

表3 劇症肝炎の治療対策 (岐阜大学第一内科)

a. 全身管理・合併症対策	
1. エネルギー・ビタミンなどの補給：ブドウ糖を中心とした輸液 (1,200~1,600 kcal/日)。	ビタミン B1, B2, B6, C および K (ケイター N® 30~60 mg/日)。
2. 肝性脳症：低血糖の防止, 絶食, ラクツロース経口 (60 ml/日) または注腸 (100~200 ml/日)。	鎮静剤・麻薬禁止 (やむを得ないときのみ, ジアゼパム 5~10 mg 静注)。
	持続的血液濾過透析。
	特殊組成アミノ酸は発症早期は禁忌。
	硫酸ポリミキシン B 経口 (300 万単位/日) または塩酸バンコマイシン経口 (2.0 g/日)。
脳浮腫対策：外的刺激を避け, 頭部挙上 (30~45°)。	
	マンニトールまたはグリセオール静注 (200~300 ml/hr, 2~3 回/日)。
	持続的血液濾過透析。
3. 腎不全：水分制限, 血液透析, 持続的血液濾過透析。	
4. 酸・塩基, 電解質異常：代謝性アルカローシス；血清 K の監視。	代謝性アシドーシス；持続的血液濾過透析。
	低カリウム血症；K の補充。
5. 呼吸管理：気道の確保, 低酸素血症；酸素療法, 呼吸抑制；人工呼吸管理 (必要なら PEEP)。	
6. 循環管理：脱水；補液 (新鮮凍結血漿, アルブミン製剤), 低血圧；カテコラミンの投与。	
7. 出血対策：消化管出血；H ₂ ブロッカー, PPI。	必要に応じて新鮮凍結血漿 (5~10 単位/日), 血小板輸注, 輸血など。
	DIC；プロテアーゼ阻害剤 (FOY® 1,000~3,000 mg/日, フサン® 300 mg/日)。
	DIC 拮抗剤 (AT-III 1,500~3,000 U/日)。
8. 感染症対策：頻回の細菌培養, 抗生剤 (広域スペクトラム) の早期投与, γグロブリン製剤。	
b. 特殊療法	
1. 副腎皮質ステロイド療法：プレドニゾン 40~60 mg/日, 短期 (特に急性型)	またはメチルプレドニゾンパルス療法 (1,000~2,000 mg/日) 以後漸減。
2. グルカゴン-インスリン療法：	10%ブドウ糖液 200~500 ml 中にグルカゴン 1 mg+レギュラーインスリン 10 U
	2~3 時間で点滴静注, 1~2 回/日。
3. プロスタグランジン療法：PGE ₁ 200~500 μg/日。	
4. シクロスポリン療法：トラフ濃度 300~500 ng/ml (特に亜急性型)。	
5. 抗ウイルス療法：インターフェロン β 3 MU/日, ラミブジン (ゼフィックス®) 100 mg/日	(特に HB キャリアの劇症化)。
6. 肝補助療法：血漿交換；3~5 L/回, 4~6 時間。	持続的血液濾過透析, 血液濾過透析。
c. (生体部分) 肝移植	

4.2 栄養管理

肝炎の経過中に劇症化が疑われる場合には絶対安静とし, 経口摂取が不十分な際には早期より輸液療法を施行する。輸液内容はブドウ糖の持続投与を基本とし, 総合ビタミン剤を加えて 1日 1,200~1,600 kcal を投与するが, 肝不全では低血糖や高血糖をきたしやすいため, 血糖値を測定しながら投与エネルギー量を設定していくことが必要である。また動脈血ケトン体比 (AKBR) や間接カロリメーターも参考になる。急性肝不全時, 特に早い段階での特殊組成アミノ酸の投与はかえって血中アンモニア濃度の上昇を招く場合もあり, 病態・病期に即した慎重な投与が必要である。また低 PT 血症に対してはビタミン K の投与を行う。

4.3 高アンモニア血症対策

ラクツロースは腸管内容の酸性化によるアンモニア吸収阻止や緩下作用などにより効果を発揮する。通常

経口投与では 30~90 ml を数回に分けて内服させるが, 100 ml 前後のラクツロースを同量の微温湯で希釈し, 1日 1~2 回注腸する方法もある。このほか腸管内のウレアーゼ産生菌を抑える目的で硫酸ポリミキシン B (300 万単位/日) や塩酸バンコマイシン (2 g/日) の経口投与を行う。硫酸ポリミキシン B はエンドトキシンを破壊する作用も有しており合理的であるが保険適応外である。

5. 合併症対策

5.1 DIC

急性肝不全に DIC を合併した場合には非常に予後が不良なため, 予防に重点をおいて治療せざるを得ない。劇症化が疑われる場合には早期よりメシル酸ガベキサートやメシル酸ナファモスタットを投与する。種々の凝固・線溶因子およびその阻害因子の補充のた

め新鮮凍結血漿 (FFP) の投与 (5~10 単位/日) やアンチトロンビンIII製剤の投与 (1,500~3,000 単位) が必要となる。重篤な症例では血漿交換 (PE) を行う。

5.2 消化管出血

消化管出血対策としては H₂ ブロッカー, プロトンポンプインヒビターのほか制酸剤, トロンビンなどの投与が有効である。もちろん全身の出血傾向のコントロールが不可欠である。

5.3 腎不全

全身的な水・電解質管理を行い予防することが重要である。劇症肝炎の際には BUN 値が低下するため, その診断は尿量の減少および血中クレアチニン値の上昇によることも多い。利尿剤でコントロールできない例では早期に血液透析, CHDF の導入を考慮する。

5.4 呼吸不全

劇症肝炎における tissue hypoxia を少しでも軽減し, 肝再生にとって有利な環境を整えるため, 血液ガス分析を頻回に行い, PaO₂ を正常よりやや高めに設定することが望ましい。肝性脳症が進行し, 舌根沈下や咽頭反射が低下する場合には, 呼吸器感染症予防の点からも早期の気管内挿管が勧められる。

5.5 脳圧亢進 (脳浮腫)

昏睡III度以上では頭部の挙上を保ちつつ, マンニトールないしグリセロールの点滴静注が従来より行われてきた。どちらも 1 回 200~300 ml を 1 時間以上かけて 1 日 2~3 回点滴静注する。深昏睡時にはマンニトールが脳内に取り込まれ無効のことがあり注意を要する。また腎不全時には使用できない。CHDF は後述の様に極めて有効である。

5.6 感染症

予防が第一であり, 部屋は個室, 準無菌室扱いとし, 処置全般に無菌的操作を心がける。また各種培養や胸部 X 線検査などを頻回に行い, 早期発見に努めることも大切である。急性肝不全では起炎菌としてグラム陽性球菌が多いため, それを念頭に抗生剤を選択する。重症感染症では γ グロブリン製剤も併用する。

6. 特殊療法

特殊療法として, 従来からステロイド療法, グルカゴン-インスリン (G-I) 療法, 特殊組成アミノ酸輸液が行われてきた。しかし欧米における controlled trial の成績によると, ステロイド療法や G-I 療法の効果は認められておらず, また, 特殊組成アミノ酸輸

液は特に劇症肝炎亜急性型において予後を悪くすることが報告されており⁶⁷⁾, 肝再生を促進する様な新しい治療薬の開発が望まれている。

6.1 プロスタグランディン E₁

プロスタグランディン E₁ の急性肝炎重症型に対する速やかなトランスアミナーゼの改善効果が認められており, 発症早期に投与すべきと考えられる。実際にはプロスタグランディン E₁ 200~500 μg/日を 24 時間持続で投与する。

6.2 免疫抑制療法

劇症肝炎の発症早期に増加するサイトカインの合成・分泌を抑制することによりそのネットワークを遮断し炎症を鎮静化させ, それ以上肝細胞が破壊されるのを防ぐことが目的として行われる。ステロイドパルス療法は, トランスアミナーゼの高値が続く場合や特に自己免疫性肝炎の場合は効果が期待される。亜急性型の場合にはシクロスポリンも用いられる。

6.3 抗ウイルス療法

HB キャリアからの発症の場合, ラミブジンやインターフェロンの投与が行われる。やはり発症早期からの投与が有効とされる。

6.4 血液浄化療法

当科で実施している PE+CHDF の回路構成を図 2 に示す。

血液浄化療法のブラッドアクセスには, 一般には鎖骨下静脈, 内頸静脈あるいは大腿静脈に flexible double lumen (FDL) catheter を留置する方法がとられることが多い。いずれの場合でも動脈を誤穿刺した場合, 劇症肝炎の病態上止血が困難となる場合もあり, 細心の注意が必要である。PE 単独であれば, 末梢の太い静脈を用いることもできる。

著明な出血傾向を有する劇症肝炎では抗凝固剤にヘパリンを使用するのは危険であり, 通常, 血中半減期が約 8 分と短いメシル酸ナファモスタットを用いる。この場合, 30 mg を加えた生理食塩水で回路内を充填した上で治療を開始し, 以後は 30~40 mg/hr を持続投与する。橈骨動脈血で凝固時間 (activated coagulation time: ACT) を随時モニターし ACT を 150 秒前後に投与量を調節する。劇症肝炎の急性期には過凝固を示す場合もあり, 時に 50 mg/hr 以上の投与が必要になった症例も経験している。PE と CHDF を直列で接続して治療を行う場合, 当施設では PE の前から 30 mg/hr を投与し, さらに CHDF の前から 10 mg/hr 程度を追加投与している。

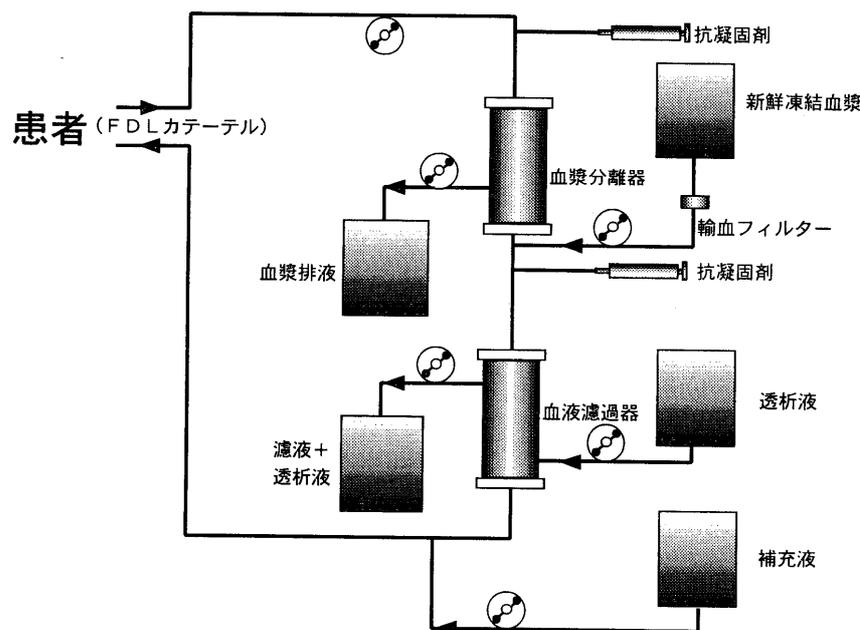


図2 PE+CHDF (直接続) の回路図 (岐阜大学第一内科)

6.4.1 血漿交換 (PE)

劇症肝炎の治療におけるPEの役割は、各種毒性物質の除去と肝臓で合成される様々な物質の補充にある。中分子量以下の除去効率は、HDやHDF、CHDFに劣るとはいえ、分子量の大きなサイトカインやエンドトキシン、蛋白と結合しているビリルビンなど様々な毒性物質を除去することができる。また、凝固因子の補充効果により、劇症肝炎の重大な合併症の一つである出血傾向からの回避も可能である。

血漿を分離する方法には、膜分離法と遠心分離法がある。膜分離法の利点は、監視装置が小型で軽量のためベッドサイドでの治療が容易なこと、濾過器や吸着器などのon lineの接続が可能なことなどが挙げられる。一方遠心分離法の利点は、血流量が少なくても血漿分離が可能なこと、血液有形成分の損傷がないことが最大の特徴である。現在、血漿分離膜の質的改善とあいまって、プライミングボリュームが小さく、装置が比較的安価で取り扱いが容易であること、連続的操作が可能でHDFやCHDFも併用できることなどから、膜分離法が一般的に行われているようである。

膜型血漿分離器は、人工腎臓用ダイアライザー、フィルターと同様に中空糸 (hollow fiber) が主流であり、素材はpolyethylene, polysulfoneなどの合成高分子が用いられている。膜孔径は $0.2\sim 0.6\ \mu\text{m}$ で分子量20万 dalton程度以下の物質であればふるい係数 (sieving coefficient: SC) は1近くで透過することができる。膜面積は $0.2\sim 0.8\ \text{m}^2$ までであり患者の体重

などに応じて選択するが、一般成人であれば $0.5\ \text{m}^2$ 前後の分離器を使用することが多い⁹⁾。

置換液には原則としてFFPを用いる。通常一回に40単位~50単位 (3.6~4.5 L) 使用するが、保険では40単位程度までは認められる様である。使用にあたっては、常温では時間とともに失活してしまう因子もあるため、溶解後速やかに使用することが重要である。従ってPE開始前に一度に全て溶解するのではなく、数回に分けて使用直前にその都度溶解する方が理にかなっている。また、当施設ではFFPで置換する際に、肺炎や肺水腫の原因となり得るFFP中の凝集物を除去するため輸血用フィルターを使用している。

PEを行う装置は、専用器がいくつかのメーカーから市販されている。これらは、血液ポンプ、廃棄・補充血漿用ポンプ、各部の圧モニター、血液流量不足や気泡のセンサーなどから構成されており、二重膜濾過法や各種吸着療法など他の血液浄化療法にも対応している。しかし、専用器がなくても低流量での制御が可能な血液ポンプと同軸ポンプが各1台と監視用のメーター類があれば基本的には施行可能である。最近の装置はプライミングから返血に至るまで自動化されているものもあり、透析技術に慣れているものであれば容易にPEを行うことができるようになった。

PEの血流量、施行時間についてであるが、当施設では、80 ml/分程度の血流量で一回のPEを概ね4時間程度かけて行っている。血液流量に関しては、PEに併用するHDFあるいはCHDFの施行方法により

影響を受ける。また除去効率や体内環境の定常的維持の観点から施行時間を6~8時間に延長したり、あるいは24時間持続で行う持続的血漿交換 (continuous plasma exchange: CPE) といった手法も行われている⁹⁾。

6.4.2 血液濾過透析 (HDF)・持続的血液濾過透析 (CHDF)

劇症肝炎の治療の上でPE単独では、脳症起因物質をはじめとした種々の毒性物質の解毒機能への補償が不十分であり、特に肝性脳症の改善という点では十分な成績が得られない。またPE自体の問題点として、大量のFFPを置換液として用いるために、FFPに添加されているクエン酸ナトリウムも負荷となり、低カルシウム血症や高ナトリウム血症を引き起こし、代謝性アルカローシスも助長される。また、急激な浸透圧の変化から肺水腫や脳浮腫をきたすこともある。これらPEの欠点を補うためにHDFあるいはCHDFを併用する方法が考案された。このPE+HDFあるいはPE+CHDFにより昏睡状態からの覚醒率が飛躍的に改善された。また、劇症肝炎では高率に腎不全を合併することが知られており、この点からもHDFあるいはCHDFを併用することが必要とされる場面も少なくない¹⁰⁾。

劇症肝炎に対してHDFやCHDFを行う場合、膜の透水性が良く、生体適合性が良好で、脳症起因物質として想定されている中分子量物質 (分子量500~5,000) の除去に優れた膜が必要である。現在のところHDFやCHDFの専用の膜がないので、持続的血液濾過 (continuous hemofiltration: CHF) 用の膜やHD用のハイパフォーマンス膜が用いられている。CHDFの場合、膜面積は1.0 m²程度が一般的だが、30 L/回の大量の置換液を用いて比較的短時間でHDFを行う場合、膜面積の大きいものが選ばれている。

置換液については、従来は乳酸あるいは酢酸緩衝液であったため、これらの代謝障害のある肝不全患者には高度のアシドーシスを起こす危険性があり不相当であったが、重炭酸緩衝液を用いた置換液が開発されている。この置換液は、重炭酸が35 mEq/L含まれているためアルカローシスに傾く可能性があり、またカリウム濃度が低い (2 mEq/L) という問題があるため、血液pHやカリウム値のモニタリングと必要に応じて補正が必要である。肝性昏睡からの早期覚醒をめざすためには、置換液量を30 L/回を目標にHDFを

施行することが推奨されているが、保険で認められているのはおよそ15 L/回までの様である。置換液の補充方法としては一般的に後希釈法がとられることが多い。

CHDFでは、置換液をそのまま透析液に用いることが多い。しかし深昏睡 (肝性昏睡IV度以上) からの覚醒が得られない場合や早期覚醒をめざして、昏睡起因物質の除去効率を上げるため一般の個人用透析液供給装置を用いて透析液を500 ml/分で灌流させる方法がとられる。この場合、血液流量は一般のHDに準じた量が必要である。

CHDF用にはPEと同様に複数のポンプと各種モニター、センサーが一体化した小型の装置が市販されている。これに前述のように一般の個人用透析液供給装置を組み合わせることにより除去効果を上げることもできる。

6.4.3 PEとHDF、CHDFの組み合わせ方

当初、PEを実施した後に引き続いてCHDF (またはHDF) が行われていたが、最近ではPEの回路の後ろに直列にCHDF (またはHDF) の回路をつなぐ方式が用いられている。この方法だと、回路が長くなりプライミングの量が増えるものの、PEによって生じた電解質などの異常がすぐにCHDF (またはHDF) によって是正される利点があり、PEによる合併症を起こしにくくすることができ腎不全合併時にはより有用である。PEが終了した時点でPEの回路のみをはずし、その後はCHDF (またはHDF) のみを続行する。一方、24時間のCPEを行っている施設では、CPEとCHDFの回路を三方活栓を用い、並列でFDL catheterに接続して実施している。この場合、仮にどちらかの回路にトラブルが起きても問題の回路のみを交換すれば対処できる。HDFとCHDFのどちらを選択すべきかという問題についてはまだ結論は出ていない。大量の置換液と透析器を用いるHDFは脳症からの覚醒という点で非常に魅力的であるが、循環動態に不安のある患者では負担がかかりすぎる恐れがあり、保険上の制約も考えて、比較的高齢者の頻度の多い当施設では主にPE+CHDFで治療を開始している。

6.4.4 血液浄化療法の適応、開始時期

劇症肝炎における血液浄化療法の開始時期については明確な基準はないが、PEは蛋白結合性物質やエンドトキシン等の高分子量物質を含む毒性物質、病因物質の除去のみではなく不足したアルブミンや凝固因子

などを大量に補充でき、免疫複合体も除去可能であるから、細胞性免疫に対する修復も期待できる。当施設でPEの施行前後での患者の血中エンドトキシン、IL-6、TNF α 濃度を測定したところ、PE施行前に比し施行後には有意に低下していた。これらの因子は肝壊死や肝再生抑制、MOFの発症との関連が取りざたされており、これらを除去するために早期からPEを施行する意義があると考えられる。同様に、CHDF（またはHDF）も肝性脳症の進行が認められる場合には早期から実施すべきであると考えている。また、初回のPE施行時には、膠質浸透圧の急激な変化がもたらされることも多く合併症が起きやすいため、PEと同時にCHDFをスタートさせる方が安全であろう。現実的には、劇症肝炎の診断基準を満たした時が血液浄化療法の開始時期としているが、高度の黄疸（総ビリルビン値30 mg/dl以上）と大量の腹水を伴う亜急性肝炎では、肝性脳症がI度以内であってもPT値が40%を下回っていれば、劇症化切迫状態と考えて血液浄化療法をスタートさせることもある。これは、II度以上の脳症が出現して劇症化した場合、劇症肝炎亜急性型あるいは遅発性肝不全となり内科的治療のみによる救命が極めて困難と考えられるからである。

血液浄化療法を中止する目安であるが、我々の施設では劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン

（表2）を参考に、PEに関しては、PE終了後12時間経過した時のPT値が50%を越えていればその日のPEは行わずFFPの補充のみにとどめ、CHDFに関しては、脳症がI度以内に改善した場合に腎不全の合併がなければ中止して様子を見ることにしている。こうした一連の流れを図3に示した。

7. 集学的治療の必要性

急性肝炎重症型について劇症化予知に関する prospective study が全国規模で進められているが、これまでの登録症例の解析によれば約30%が劇症肝炎ないしLOHFに移行したことが明らかにされている¹¹⁾。急性肝炎重症型では、血液浄化療法の適応となる症例は少ないが、それ以外の内科的治療を開始することで劇症化を回避したり、劇症化した場合でも内科的治療により救命される可能性は高くなると我々は考えている。具体的には、AST、ALTが高値の状態でのステロイドパルス療法やシクロスポリンによる免疫抑制療法とプロスタグランジンE₁の投与、血小板減少を示す場合の蛋白分解酵素阻害剤・アンチトロンビンIII製剤の投与、HBVキャリアの場合のラミブジン・インターフェロンの投与が推奨される。最近の全国調査の結果⁵⁾ではHBVキャリアからの劇症化が増加しており、その救命率が低い。HBVキャリアに対するラ

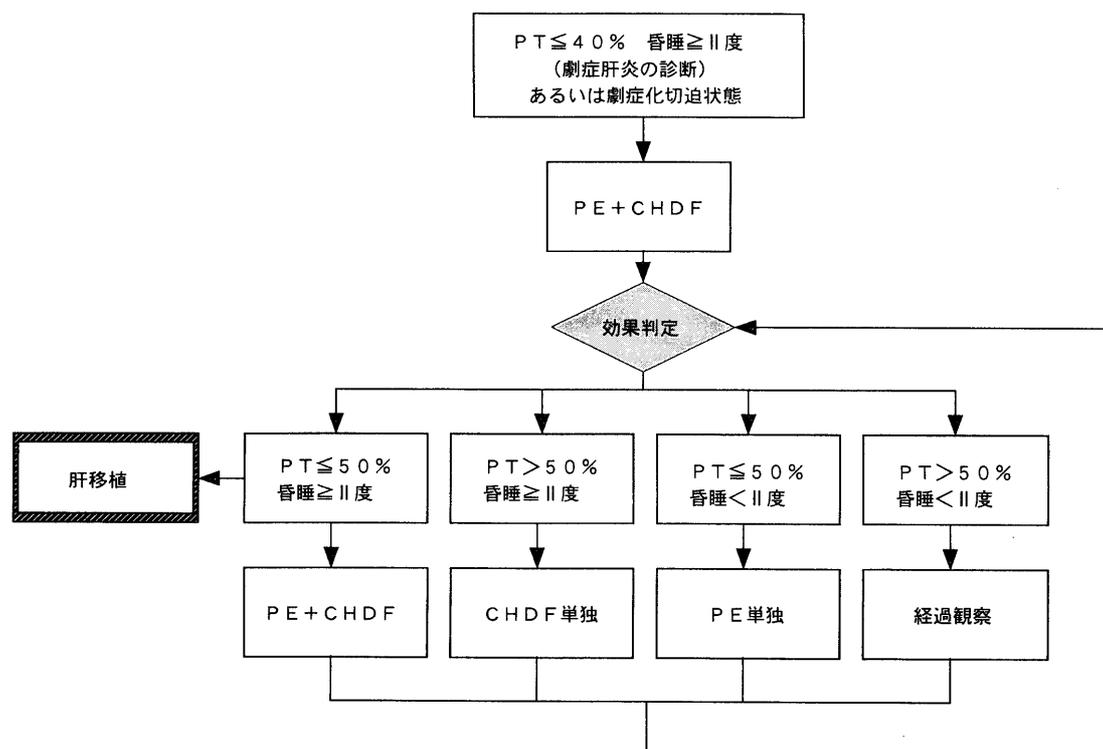


図3 血液浄化療法選択のフローチャート（岐阜大学第一内科）

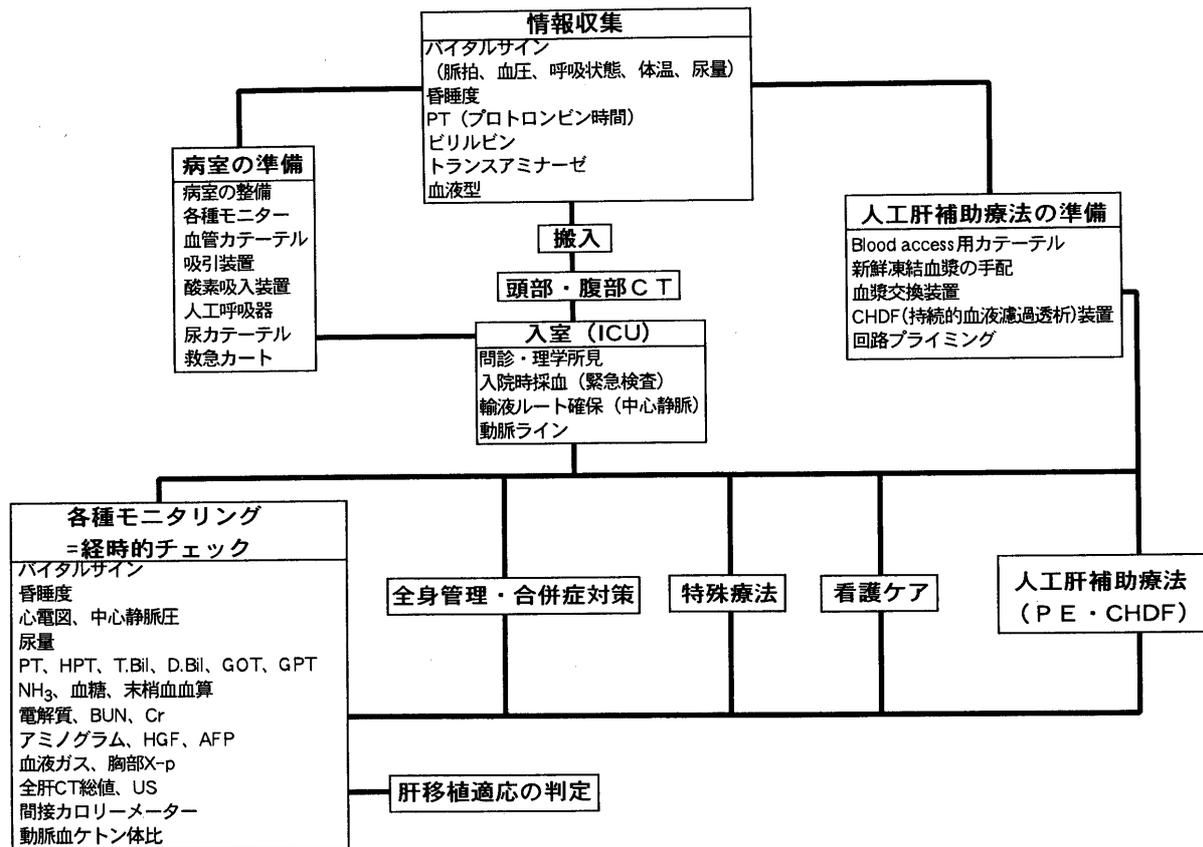


図4 集中治療システム (岐阜大学第一内科)

ミブジンの投与は、抗ウイルス効果発現までにある程度の時間が必要なこともありPTが極端に低下する前に投与を開始すべきであろう¹²⁾。

我々はこれまでの各種治療法の再評価の目的で、当施設において経験した劇症肝炎症例を対象に、多重ロジスティックモデルを用いて予後に影響を及ぼす因子の解析を行った。年齢、臨床病型、意識障害発現時の各検査成績 (PT, T. Bil, D/T. Bil 比), 合併症, 治療 (ステロイド, PE, CHDF, プロスタグランジン E₁, インターフェロン) を因子とした。なお, 1) 昏睡II度以内の特殊療法の開始, 2) 早期のIVH管理, 3) 早期の蛋白分解酵素阻害剤の投与開始, 4) 入院ないし診断から24時間以内のPEの開始, 5) 早期からの脳浮腫治療, の5項目中4項目以上のものを“早期集中治療”施行とした。その結果, D/T. Bil 比, 腎不全の合併, 早期集中治療の施行の3項目が予後に寄与する統計的に有意な因子であるという結果が得られ, 単独で予後を有意に改善させている内科的治療法は見出せなかった。全国調査の報告でも同様の結果であり, 内科的には集学的治療の重要性が明らかである。従って, 血液浄化療法は, こうした早期集中治療の中核をなす治療ではあるが, 一方で1つのパートにすぎない

ことも認識しておかなければならない。我々の行っている集中治療システムを図4に示した。

一方, 肝移植適応ガイドラインで死亡予測される場合には, 内科的治療効果を評価しながら移植の時期を逸さないように肝移植可能な施設と綿密な連絡をとりつつ最終的な決定を行う。脳死肝移植が実施できる可能性は極めて低く, ほとんどの場合生体部分肝移植が選択されることになるが, この際家族へのインフォームド・コンセントが極めて重要であることは言うまでもない。劇症肝炎に対する生体部分肝移植の最近の治療成績は80%前後であり内科治療に比べ高い。しかし, ドナーの確保が困難な場合も少なくなく, また内科的に救命可能と思われる症例に移植が行われていることも指摘されている。現在のわが国の様々な状況を考えると, 欧米のように劇症肝炎治療の第一選択を「移植」とするのは時期早尚と思われる。

8. 予 後

劇症肝炎の予後は急性型と亜急性型の間で著しく異なり, 急性型の生存率は近年50%近くにまで改善されているが, 亜急性型では極めて低く10%程度である。肝性脳症が8週以降に出現するLOHFも劇症肝

炎亜急性型とほぼ同程度かそれ以下の生存率である⁵⁾。これらは内科的治療による予後であり、生体部分肝移植による救命率は60~80%とこれまでの内科的治療に比し高い。一方、昏睡をきたさない亜急性肝炎では、生命予後は良好で自験例では100%の生存率を得ている。

文 献

- 1) 犬山シンポジウム記録刊行会：劇症肝炎の診断基準。第12回犬山シンポジウム，中外医学社，東京，1982，p. 110
- 2) Gimson AES, O'Grady J, Ede RJ, et al: Late onset hepatic failure: Clinical, serological and histological features. *Hepatology* **6**: 288-294, 1986
- 3) 森 満：難治性肝疾患の全国疫学調査成績。厚生省特定疾患に関する疫学研究班平成8年度研究業績集，1997
- 4) 杉原潤一，内藤智雄，石木佳英，他：わが国における劇症肝炎の予後予測と肝移植の適応に関する多施設研究。 *肝臓* **42**: 543-557, 2001
- 5) 藤原研司，他：劇症肝炎，遅発性肝不全（LOHF: late onset hepatic failure）の全国集計。厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班平成14年度報告書，2003
- 6) 高橋善弥太：ウイルス性劇症肝炎の特殊治療法の評価—厚生省難治性の肝炎研究班資料の多変量解析—。 *日消誌* **92**: 7-18, 1995
- 7) 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増悪の危険性。 *肝臓* **36**: 401-407, 1995
- 8) 内藤秀宗，藤森 明：材料と手技。 *日アフエレシス会誌* **18**: 9, 1999
- 9) 今泉 均，佐藤守仁，七戸康夫，金子正光：急性肝不全に対する持続的血漿交換療法（CPE）の意義。 *集中治療* **9**: 735, 1997
- 10) 平澤博之，上野博一，織田成人，他：急性肝不全，劇症肝炎，CHDFの理論と実際—各種疾患応用編，平澤博之編，総合医学社，東京，1999，pp. 39
- 11) 鈴木一幸，他：急性肝炎の劇症化予知に関する prospective study。厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班平成13年度報告書，2002
- 12) 藤原研司，他：B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪例に対する lamivudine の有用性に関する prospective study。厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班平成14年度報告書，2003