

総 説

劇症肝炎に対する肝移植と血液浄化法

瀧之上 昌 平

東京女子医科大学第3外科

Liver Transplantation and Apheresis Treatment in Fulminant Hepatic Failure

Shohei Fuchinoue

Department of Surgery III, Tokyo Women's Medical University

Summary Recently apheresis treatments have been adapted for patients with fulminant hepatic failure, but outcomes have not been satisfactory, especially for subacute fulminant hepatitis. Living related liver transplantations have been performed for fulminant hepatic failure and proved to be an effective therapeutic modality. But the outcome of liver transplantation for more severe patients has not been satisfactory. A combination of high-flow plasmapheresis and continuous hemofiltration has proven to be somewhat effective to maintain patients in good condition until liver transplantation. In this paper, apheresis treatment and liver transplantation at the time of fulminant hepatic failure in cases at our hospital are reviewed and the problems with these treatments discussed.

Key words: living related liver transplantation, apheresis treatment, artificial liver support, chronic renal failure

1. は じ め に

劇症肝炎はその原因により、多少予後に差が見られるものの、一般に肝疾患の中でも極めて予後不良の疾患と認識されている。本症は、急性型と亜急性型の2つの病態に分類されているが、わが国における厚生省肝炎調査研究班のアンケート調査によれば、重篤な基礎疾患を有するものを除いた生存率は、急性型が54.1%、亜急性型が13.2%であり、急性型と亜急性型とには予後に大きな差異があるのが特徴である¹⁾。

わが国においては劇症肝炎の治療法として血漿交換を中心とした血液浄化法が普及してきており、本法により亜急性型における生存期間を延長できる傾向にあるが、残念ながら現状ではどの治療法も生命予後を著しく改善するには役立っていない。そこで、亜急性型に対しては、肝移植の良好な適応とされ、欧米では脳死肝移植が主に行われ、わが国においては生体肝移植が行われてきている。この急性肝不全に対する肝移植の成績は生存率で70%に達しており有効なものであるが、血液浄化療法だけで救命できる症例もあり、臓器提供者不足の観点からも、より慎重に肝移植の適応を考慮しなければならないし、また肝移植以外の治療法としての人工肝補助療法の確立も行わなければならない

い。現状では、血液浄化法だけでは急性肝不全の治療はできないが、本法の進歩により temporary hepatic support としての血液浄化法が見直されてきており、本法だけで救命できない症例に対してもより良い状態で肝移植につなげられることが期待される。本稿では我々の経験をもとにして、劇症肝炎に対する治療として肝移植と血液浄化療法の位置付けとその問題点について述べてみたい。

2. 劇症肝炎の定義

劇症肝炎の定義としては種々のものがあるが、一般には1981年犬山シンポジウムで提唱された「肝炎のうち症状発現後8週間以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡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型と、それ以降に発現する亜急性型がある」という定義が広く用いられ、診断や治療の目安として用いられている²⁾。

3. 劇症肝炎の治療の原則 (表1)

劇症肝炎を治療するにあたり留意すべきことは、1) 原因の除去と肝壊死の抑制、2) 合併症の予防、3) 肝再生の促進である。

表1 劇症肝炎の治療原則

・内科的治療
1. 原疾患対策と肝庇護療法
2. 全身管理
3. 合併症対策
(1) 消化管出血
(2) 腎不全
(3) 脳浮腫
(4) 感染症
(5) DIC
4. 人工肝補助療法
・肝移植

3.1 原因の除去と肝壊死の抑制

まずは肝炎発症の原因の除去が重要であるが、劇症肝炎では原因不明の場合が多い。ウイルス性肝炎が疑われるときにはインターフェロンなどが用いられる場合もある。劇症化には免疫反応が関与していると推測されているためコルチコステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制剤の投与が有効な場合がある。

3.2 合併症の予防

肝不全に伴う意識障害や出血傾向に対しては肝不全物質の除去や凝固因子の補充も兼ねて血漿交換や血液濾過透析が行われる。肝性脳症に対しては、消化管でのアンモニア合成を抑制するためにラクチュロースやカナマイシンの投与が、また体内のアンモニア合成を抑制するために分岐鎖アミノ酸の投与が行われる。脳浮腫の予防にはグリセオールや血液濾過透析が有効である。その他、DIC、感染症や腎不全対策も重要である。特に感染症対策は重要であり、定期的な培養検査やカテーテルの入れ替えなどが必要である。重症感染症を合併したときはPMXが有効な場合が多い。

3.3 肝再生の促進

肝再生のためには門脈血流を保つことが重要であり、安静はもとよりプロスタグランディンの投与が有効である。また、免疫抑制薬であるシクロスポリンも肝再生能があるとされる。

4. 劇症肝炎に対する血液浄化法

劇症肝炎症例に対して人工肝補助療法(ALS)を施行しようとする場合問題となる点は、1) ALSとしての血液浄化法の選択、2) ALSの開始時期、3) 肝再生の予測方法などである。

4.1 血液浄化法の選択

Bridge useとしてALSに求められることは有害物質の除去、蛋白成分の補充、脳浮腫の進行防止、電解質異常の補正、腎補助などである(表2)。現在、人

表2 Bridge useとしてのALSにもとめられるもの

有害物質の除去	— PE, HDF, HF, PA, HA
蛋白成分の補充	— PE
脳浮腫の進行防止	— HDF, HF
電解質異常の補正	— HDF, HF, HD
腎補助	— HDF, HF, HD

PE: plasma exchange, HDF: hemodiafiltration, HF: hemofiltration, PA: plasmaadsorption, HA: hemoadsorption, HD: hemodialysis.

工肝補助療法はHDF(血液濾過透析)、PE(血漿交換)、PA(血液吸着)の3つの方法の組み合わせが用いられるが、ALSとしては主としてHDFとPEが用いられている。我々は、HDFは交換量が30~80 mL/kg/hrの置換液を用いている。PEは交換量を1回100 mL/kg以上にしないと効果が得られにくい。PAはPEにくらべ効率はかなり低下するが、ビリルビンだけを除去するのには有効である。ビリルビンだけを除去することの有効性には議論があるが、30 mg/dL以上の高ビリルビン血症では酵素活性が阻害されるとの報告もある。PAは簡単な装置で施行できるが、凝固障害のある症例では凝固因子も吸着され、出血傾向が助長される恐れがあるため個人的にはあまり評価をしていない。当院における人工肝補助装置の回路構成を図1に示す。補充液は効率が若干よいことよりpost dilution法を用いている。抗凝固剤はメシル酸ナファモスタット(FUT)を用い、A側から20 mg、V側から10 mgを補充する方法をとっている。抗凝固剤をV側より体内に戻す前にも補充する理由は、血漿交換直後は凝固能が亢進してカテーテルが詰まりやすくなり、それを予防するためである。特に小児では透析回路としてヒックマン・カテーテルなどを埋め込んであり、それが閉塞すると入れ替えがすぐにはできないためでもある。

透析液流量は千葉大の平澤らが提唱しているHigh flow dialysate法つまり500 mL/minの透析流量が有効とされている³⁾。

血液浄化法を選択する場合、その組み合わせとしてPEにHDF、CHD、CHDFのいずれかを組み合わせるものが基本となるが、問題は間歇的に行うか持続的に行うかである。これに関しては、一般的には持続的に行う方が有効であるとの意見が多いが、これに関する確立されたエビデンスはなく、聖マリアンナ医大の長屋らはCHDFをmodifyして8時間施行し、16時間休止を繰り返すExtended-HDFがHGFの上昇が得られるとしており注目できるものである。

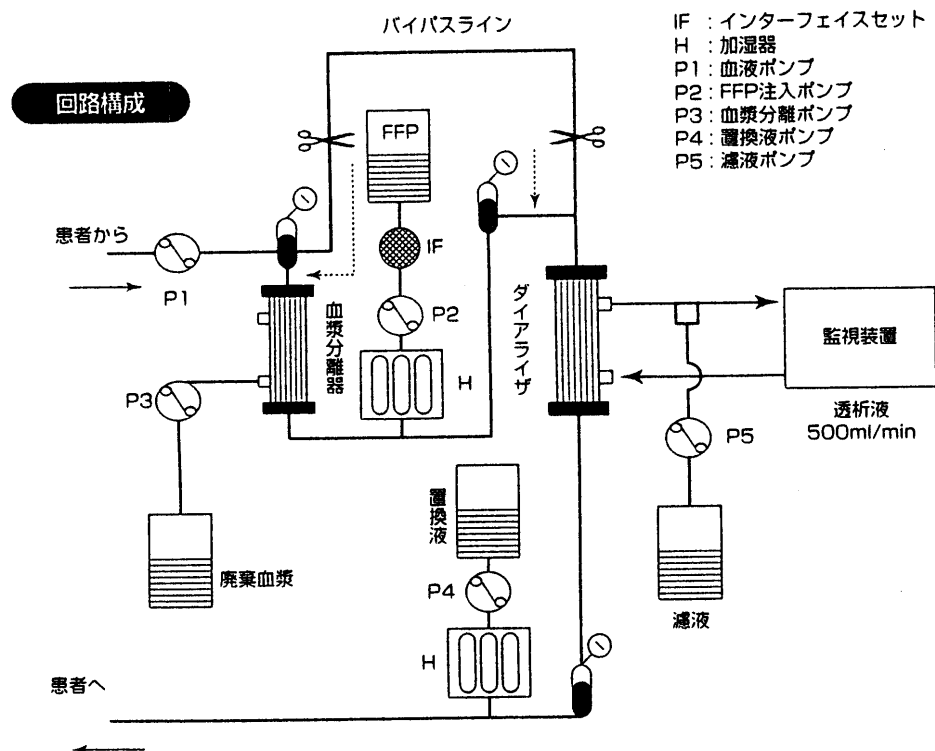


図1 人工肝補助療法のシステム

表3 ALSの開始時期と脳症の改善度

No	発症～脳症 (日)	脳症～ALS (日)	脳症～HDF (日)	昏睡度の 変化
8	18	7	25	Ⅳ－Ⅰ
9	8	1	3	Ⅴ－Ⅴ
16	16	0	7	Ⅳ－Ⅰ
35	31	0	16	Ⅱ－Ⅱ
40	31	0	0	Ⅱ－Ⅰ
12	18	－6	5	Ⅳ－Ⅱ
17	15	5	5	Ⅳ－Ⅳ
30	5	0	0	Ⅱ－Ⅱ
44	20	0	0	Ⅳ－Ⅰ

表4に劇症肝炎児に対するPE+HDF療法の実際例を示す。これらは生体肝移植の術前に血液浄化法を施行した症例であるが、いずれも意識障害が認められたものであり、意識障害の改善には大量の血漿交換が必要であった⁴⁾。

4.2 血液浄化法の開始基準

血液浄化法の開始基準としては、脳症発現時期との関連でどの時点で開始すればよいかという問題がある。表3に我々がALSを施行した症例の予後を示すが、ALSの開始時期と予後には特に相関はなく、おおむね昏睡度Ⅱ度をALS開始の時期とするのが妥当と思われた。従って我々は表5のような基準で血液浄化法を行っている。しかし劇症肝炎の合併症と予後との関

表4 劇症肝炎に対するALSの条件

症例	体重 (kg)	施行日数 (day)	血漿交換量 (mL/kg)	濾過交換量 (mL/kg/hr)	QB (mL/kg/min)
1	9.6	6	83.2	33～48	2.1～3.1
2	35.0	3	66.3	55～57	2.3
3	33.0	3	97.0	51～60	3.0～3.6
4	17.0	5	127.2	49～73	3.5～4.7
5	8.6	3	140.0	51～85	2.9～3.5
6	13.6	5	94	15～25	1.5～1.8
7	22.0	6	102.4	29～3-	2.7

表5 劇症肝炎に対するALSの開始基準

- * HPT<30%
- * T-Bil>5 mg/dl
- * PT<40%
- * 肝性昏睡度Ⅱ度以上

注) 基本的には肝性脳症がないものに対してALSは施行しないが、肝性脳症のないものでもPT<10%の症例や腎不全を合併している症例にはALSを考慮する。

参) 劇症化予知式(厚生省重症肝炎登録システム)

$$\lambda = \text{logit}(P) = -2.7469 + 0.0914 \times \text{Age} + 0.1255 \times \text{T. Bil} - 0.1534 \times \text{PT} (\%)$$

係をみると、腎不全を合併する症例は多く、また合併症数の増加に伴い救命率は低下するため(表6)腎不全合併症例では早めの血液浄化法の施行が必要となる。

また、厚生省重症肝炎登録システムなどの劇症化予知式などを参考にすると良いと思われる。

4.3 劇症肝炎のモニタリング

劇症肝炎は進行の早い病態であるので、肝移植が必要かどうかを見分けるためにも各種のモニタリングが必要である。脳浮腫のモニタリングとしては頭部CTやICPセンサーによる直接的な脳圧測定が有効であるとされている。また肝再生の予測も重要である。ALSを長期に行っても肝再生が認められない症例は予後不良であり、感染症などの併発により肝移植のタイミングを逸してしまう場合もある。肝再生の予測法としては、AFP、HGF、AKBR、画像診断などが用いられてきた。我々は肝移植を行った症例での摘出肝の病理組織を見た結果、ほとんどの症例で massive hepatic necrosis あるいは submassive hepatic ne-

crosis で残存組織は1%以下の小さなものになっていた。これらの症例で術前の画像所見を見ると、ほとんどの症例で肝萎縮や内部 density 不均一が観察され、また脈管系の増強が認められるなどの所見があった(表7)。

したがって、腹部CTや超音波検査での肝実質の観察も重要であると考えている。

5. 劇症肝炎に対する肝移植

欧米においては脳死肝移植が劇症肝炎に対して広く行われているが、わが国においてはドナー不足から生体部分肝移植が主に行われてきた。生体部分肝移植を施行するにあたり問題点としては、1) 術前のALSの方法、2) 移植適応基準、3) 移植術式、4) 肝移植後の合併症対策などがあげられる。

5.1 術前のALSの方法

術前のALSの方法は前述したごとくであるが、ここではALSの試行期間や回数が移植予後に影響を及ぼすかが問題となってくる。我々の施設での成績をみると(表8)それらの間には相関は認められなかった。しかし、ALSが長期に及ぶと感染症や腎不全などを合併しやすいとされ予後のみきわめが重要となってくる。

5.2 移植適応基準

劇症肝炎における肝移植の適応基準としては、1989年のKing's College Hospitalのものが標準的なものとして広く用いられてきている⁵⁾。本適応基準は脳死移植を前提としたものであり、わが国のように血液浄化法(ALS)を第一選択とする場合のように、ALS

表6 劇症肝炎の合併症と予後¹³⁾

a) 劇症肝炎の合併症

	急性型	亜急性型	全 体
感染	33.3	48.1	41.9
脳浮腫	50.0	34.3	4.15
消化管出血	37.5	30.2	33.3
腎不全	47.6	45.5	46.4
DIC	41.7	43.6	42.9

(%)

b) 合併症と予後

合併症数	急性型	亜急性型	全 体	救命率
0	14	18	32	40.6
1	11	15	26	30.8
2	7	15	22	13.6
3	6	6	12	8.3
4	5	7	12	8.3
計	43	61	104	25.0

(%)

(日本肝臓学会集計)

表7 摘出肝病理組織所見と術前画像所見

a) 摘出肝病理組織所見

病理組織診断	肝細胞の 壊死・脱落	偽胆管の 増生	細胞浸潤	残存肝組織
1 Massive hepatic necrosis	+	+	+	1%以下
2 Massive hepatic necrosis	+	+	+	1%以下
3 Submassive hepatic necrosis	+	+	+	φ7 cm 大, 変性強い
4 Massive hepatic necrosis	+	+	+	1%以下
5 Submassive hepatic necrosis	+	+	+	φ7 cm 大, 腫大あり

b) 術前画像所見

	腹部CT			腹部超音波		
	肝萎縮	内部 density	脾腫	肝萎縮	内部 density	脈管系の増強
1	+	不均一	—	+	不均一	+
2		施行せず		+	不均一	+
3	—	均一	+	±	低下	+
4	+	不均一	+	+	不均一	+
5	+	不均一	+	+	均一	—

表 8 ALS 施行期間と予後

No	脳症～ALS (日)	ALS (日)	CHDF (日)	PE (回)	昏睡度の変化
生存群	8	7	26	6	IV—I
	9	1	5	3	V—V
	16	0	9	3	IV—I
	35	0	16	16	II—II
	40	0	11	11	II—I
平均		13.4	7.8	14	
死亡群	12	—6	15	10	IV—II
	17	5	3	3	IV—IV
	30	0	14	2	II—II
	44	0	30	30	IV—I
平均		15.5	11.3	11.3	

による治療効果などは考慮されていない。わが国独自の肝移植適応基準としては、1990 年の日本肝移植研究会の適応基準⁶⁾、1996 年の日本急性肝不全研究会のガイドライン⁷⁾は内容こそ前者とほぼ同じであるが、より具体的になっており、治療開始から 5 日後に再判定することが重要なファクターになっている (表 9)。ただし、5 日以内に移植を行ってはいけないというものではない。どの基準も妥当であると思われるが、我々が経験した症例の一部がこれらの基準に当てはまるかを検討したのが表 11 である。適応がないとされ死亡した症例もあり、より緩い基準を採用すべきであると考えている。

5.3 移植術式

肝移植の術式としては、通常の脳死肝移植、生体部分肝移植と自己肝を温存する自己肝温存生体部分肝移植がある。自己肝温存生体部分肝移植 (Auxiliary partial orthotopic liver transplantation, APOLT) は通常の全肝摘出同所性肝移植と異なり、肝臓を一部分残して、移植肝が機能している間に残存自己肝の再生を期待するものであるが、自己肝が再生すれば免疫抑制剤を中止することができるので患者にとっては有用な術式である。しかし、術式が複雑なことや、自己肝門脈血流のスティール、自己肝よりサイトカインなどの物質による循環器系に対する悪影響などの欠点があげられている。我々も 1 例に対して本術式を採用したが、自己肝への門脈血流のスティールが起り移植肝の門脈血流が低下したため自己肝をやむなく摘出した症例を経験している。

本術式は自己肝の再生を期待するということで有望視されたが、欧米の成績をみると全肝移植と変わらないことから、APOLT の採用に関してより慎重になってきている⁸⁾。

5.4 肝移植後の合併症対策

我々はこれまでに 16 例の劇症肝炎例に対して生体部分肝移植を施行してきた (表 10)。このうちで死亡例は 5 例である。この死亡例を検討すると、成人例での死亡例は 2 例でいずれも術後の敗血症で死亡している。これらは術前より感染症を引きずってきたと思われる症例で、両者とも年末で感染症の検査が間に合わなかった症例である。

一方小児の死亡例は劇症肝炎再発 2 例、再生不良性貧血 1 例であった。これらは、劇症肝炎の肝移植後に稀ではあるが発症することが知られている。

一般に肝炎後に発症する再生不良性貧血の死亡率は 8.5% と極めて高く、劇症肝炎における肝移植後の再生不良性貧血の発症頻度は 0.7～33% と報告により発症頻度に差はあるものの、予後は極めて悪いというのは一致した意見である^{9～12)}。我々は 2 例に再生不良性貧血を経験したが、1 例目は前述したように感染症を併発し救命にはいたらなかった。しかし、2 例目は前述の経験より術前より骨髓生検を行い骨髓の状態を確認していたが (normo～hypercellular marrow)、術直後より hypocellular marrow となり大量のサイトカイン療法で救命できた。このように小児における術後の再生不良性貧血には十分注意する必要がある。

また劇症肝炎の再発も重篤な病態である。これは何の兆候もなく突然発症するので対策の予知がまったくない。元来小児の劇症肝炎の原因は不明である場合が多く、最近では Human herpes virus 6 が起因菌の場合には劇症肝炎再発が多いとの報告もあり、我々も同ウイルスの検索を行うようにしている。

6. おわりに

わが国においては劇症肝炎の治療にあたっては血液

表 9 劇症肝炎における肝移植の適応基準

a) 劇症肝炎（急性肝不全）における肝移植の適応基準
—King's College Hospital, 1989—

- I. 劇症肝炎（非パラセタモール群）
- (1) 昏睡度にかかわらずプロトロンビン時間(PT)>100秒または
 - (2) 昏睡度にかかわらず以下の3項目を満たす場合
 - ①年齢：<10歳または>40歳
 - ②成因：非A非B型，ハロタンまたは薬剤性
 - ③黄疸から昏睡Ⅱ度までの期間：>7日
 - ④PT：>50秒
 - ⑤血清総ビリルビン濃度：>300 μmol/L (≒17.5 mg/dL)
- II. パラセタモール中毒による急性肝不全
- (1) 昏睡度にかかわらず動脈血 pH<7.3
または
 - (2) 昏睡Ⅲ～Ⅳ度で PT>100 秒かつ血清クレアチニン濃度>300 μmol/L (≒3.4 mg/dL)

b) 劇症肝炎およびその周辺における肝移植の適応
—日本肝移植適応研究会，1990—

原則として重篤な基礎疾患がないもので，亜急性の経過を辿る劇症肝炎亜急性型ならびに遅発性肝不全（LOHF）を意識して肝移植の適応を決定する。

なおドナー肝入手までの期間が2週間前後と仮定し，次の適応基準に従って移植の登録を行うが，臨床経過の推移をみて登録を中止することができる。

I. 肝移植の適応基準 次の項目を満たすこと

- (1) 初発症状から肝性昏睡（Ⅱ度以上）の出現までの期間が11日以上，劇症肝炎亜急性型あるいはLOHF（ウイルス性，非A非B）であること
- (2) 肝性昏睡出現後5日間の経過観察によってもプロトロンビン時間が50%以上に改善しないか，もしくは覚醒の得られないもの

II. 肝移植登録中止の基準

- (1) 生命予後にかかわる重篤な合併症が出現した場合
- (2) その他主治医の判断による場合

c) 劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン
—日本急性肝不全研究会，1996—

I. 脳症発現時に次の5項目のうち2項目以上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) 亜急性型
- (3) PT：<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) PTが50%以上に改善
- 以上の2項目のうち，認められる項目数が
1 or 2 → 生存と再予測して肝移植の登録を取り消す
0 → 死亡と再予測して肝移植の登録を継続する

浄化法や肝移植が行われてきているが，まだ血液浄化法単独では救命率を上げるまでにいたっていないのが現状である。今後はハイブリッド型人工肝が臨床応用されてくれば救命率の改善をもたらすかもしれない。

表 10 劇症肝炎症例（肝移植）

症例	年齢	病型	主な合併症	転帰
1	9 m	NANBNC		生存
2	11 y 1 m	NANBNC	胸腔内血腫	生存
3	12 y 11 m	NANBNC	再生不良性貧血	死亡
4	5 y 0 m	NANBNC	劇症肝炎再発	死亡
5	33 y 5 m	NANBNC	MRSA 敗血症	死亡
6	10 m	NANBNC	再生不良性貧血	生存
7	2 y 10 m	NANBNC		生存
8	7 y 7 m	NANBNC		生存
9	53 y 2 m	NANBNC	腎不全，敗血症	死亡
10	54 y 0 m	NANBNC		生存
11	2 y 11 m	NANBNC		生存
12	2 y 10 m	NANBNC		生存
13	11 m	NANBNC	肝炎再発	死亡
14	25 y 0 m	NANBNC		生存
15	25 y 0 m	NANBNC		生存
16	2 m	HB		生存

表 11 肝移植適応基準の検討

No	病型	KCH	肝移植適応委員会	急性肝不全研究会	転帰
1	亜急性	○	○	○	生存
2	急性	○	×	×	生存
3	亜急性	○	○	○	死亡
4	亜急性	○	○	○	生存
5	亜急性	○	○	○	死亡
6	急性	○	×	×	死亡
7	亜急性	○	○	○	生存
8	亜急性	○	○	○	生存
9	亜急性	○	○	○	死亡

しかし現状では血液浄化法と肝移植を組み合わせた治療体系を確立すべきものであろうと考えるが，それにあたっては移植の適応基準なども見直していかなければならないであろう。

文 献

- 1) 与芝 真：劇症肝炎のアフェレシス治療. 日アフェレシス会誌 **16**(3)：431-438, 1997
- 2) 第12回犬山シンポジウム. A型肝炎，劇症肝炎. 中外医学社，1982, p. 110-125
- 3) 平澤博之，菅井桂雄，大竹喜雄，他：持続的血漿交換（CPE）および持続的血液濾過透析（CHDF）併用による人工肝補助療法（ALS）の検討. 人工臓器 **23** (Suppl)：s 5, 1994
- 4) 洲之上昌平：肝移植前後の血液浄化法. 集中治療 **11**(7)：690-696, 1999
- 5) O'Grady JG, Alexander GJM, Hallyar KM, et al: Early indicator of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology **97**: 439-445, 1989
- 6) 武藤泰敏：劇症肝炎における肝移植適応. 肝移植適応基準. 日本肝移植適応基準研究会記録（市田文弘，谷川久一・編），国際医書出版，1991
- 7) 石木佳英，杉原潤一，内藤智雄，他：「劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン(案)」のアンケート調査結果. 肝臓 **73**: 760-761, 1996

- 8) 猪俣裕紀洋, 阿曾沼克弘: 劇症肝不全の治療. 今日の移植 **16**(2): 135-143, 2003
- 9) Stock PG, Steiner ME, Freese DK, et al: Hepatitis-associated aplastic anemia after liver transplantation. Transplantation **43**: 595, 1987
- 10) John AG, et al: Aplastic anemia complicating orthotopic liver transplantation. Hepatology **26**(4): 865, 1997
- 11) Tzakis AG, et al: Aplastic anemia complicating orthotopic liver transplantation for non-A, non-B hepatitis. New Engl J Med **319**: 393, 1982
- 12) Cattral MS, et al: Aplastic anemia after liver transplantation for fulminant liver failure. Hepatology **20**: 813, 1994
- 13) 藤原研司, 持田 智, 松井 淳: 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (1999年). 厚生科学研究費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 12 年度報告書, 2001