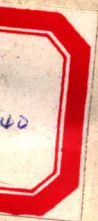


劇症肝炎の治療

—高率の救命を目指して—



一九九二年三月十六日



劇症肝炎の治療

—高率の救命を目指して—

昭和大学藤が丘病院
内科助教授

与 芝 真 著



株式会社 新興医学出版社

© 1990

第1版発行 1990年1月20日

劇症肝炎の治療

— 高率の救命を目指して —

定 3,090円

(本体2,000円・税90円)

検	印
省	略

著 者 芝 真

発行所 株式会社 新興医学出版社

発行者 服 部 秀 夫

〒113 東京都文京区本郷3-23-10-503

電 話 03 (816) 2853

印刷 明和印刷株式会社

郵便振替 東京2-191625

ISBN 4-88002-347-7 C3047

はじめに

今回、筆者が帝京大学溝口病院、J R 東京中央総合病院、ツムラ本社開発部の方々を前にして行なった講演を土台にして、「劇症肝炎の治療——高率の救命を目指して——」なる著書を上梓することとなった。その契機を作って下さった帝京大学溝口病院賀古真助教授、J R 東京中央総合病院片本哲郎消化器科主任医長、多大な後援を頂いた株式会社「ツムラ」、また、著者の個性の強い主張を内容とする著作にもかかわらず、快く出版を引き受けて下さった新興医学出版社服部秀夫社長に対し、まず深甚な謝意を表したい。

あらかじめおことわりしたいことは、本書は劇症肝炎という疾患について百科全書的に概説することを目的とするのでもなければ、これまでの本邦ならびに海外での劇症肝炎の治療の歴史やその具体的内容の紹介を目的とするのでもない。本書の目的は、筆者が劇症肝炎の治療を開始して15年間の間経験した基礎的ならびに臨床的研究の成果を紹介し、もし読者に受け入れて頂ければ明日からの臨床にも是非早急に生かして頂き、我が国の劇症肝炎の治療の向上に役立てて頂きたいという止むに止まれる心情を述べることにある。

もちろん、国内にも海外にも劇症肝炎の専門家は居られるし、筆者より経験も学識の深い学問上の先達も数多く居られることは承知している。その方々をさしおいて浅学非才の身でこのような著作をものすることが大それた事であることも承知している。

ただ、筆者の過去15年の劇症肝炎の研究の成果は相当重症の劇症肝炎や死亡率の高い非A非B型、亜急性型劇症肝炎を対象としても60%強という高い救命率の治療法の開発に結実しているし、恐らく、筆者が初めて劇症肝炎の治療にウイルス学的対策を体系的に導入したと思う。その点では、これまで劇症肝炎に興味のなかった多くの読者にも訴える内容はあると自負している。

劇症肝炎の臨床全般については、今後の治療技術の更なる発展やB型

肝炎はもちろん CHIRON 抗体測定を導入を始めとする非A非B肝炎の
解明の進展により、より理解が深まると考えられるので、近い将来より
体系的な著作を上梓する必要があると思うが、今回は先に述べた心情か
ら主として筆者の劇症肝炎の治療のこれまでの研究成果と今後の治療の
strategy について簡潔に述べることにする。本書が我が国の劇症肝炎
の治療の向上に少しでも寄与すれば望外の喜びである。

1989年10月

筆者しるす

目 次

I. 劇症肝炎と悪急性肝炎の診断基準の問題点	1
II. 劇症肝炎の原因と生存率	6
III. 現在の劇症肝炎の治療とその問題点	9
1. 血漿交換 (PE) の効果と限界	10
2. 各種昏睡起因物質とその理論的根拠	15
3. 活性炭血漿灌流の問題点	19
4. PMMA (polymethyl metacrylate) 膜血液濾過透析	23
IV. 最近3年間のわれわれの劇症肝炎治療とその成績	27
V. 強力な人工肝補助療法の確立	36
VI. 合併症について	42
VII. 劇症肝炎と原因ウイルス	44
VIII. 劇症肝炎に対するインターフェロン療法	50
IX. 劇症肝炎の早期診断と早期治療の必要性	59
X. 今後の劇症肝炎治療の strategy	64
質疑応答	66

I. 劇症肝炎と亜急性肝炎の 診断基準の問題点

表1に1981年の犬山シンポジウムにより提唱された劇症肝炎の診断基準を掲げたが、それによると劇症肝炎とは、肝炎のうち症状発現8週以内に高度の肝機能障害に基づいて、Ⅱ度以上の昏睡とプロトロンビン時間（PT）が40%に低下する症例と定義されている¹⁾。

肝臓は予備能の大きい臓器であるので、3割ぐら残ってれば普通は十分代償されている。しかし、それ以下になると肝不全といって肝臓の機能の不全の状態が起こってくる。

具体的には肝臓の機能は大きく物質を合成する機能と、物質を代謝する機能の2大機能に大別できる。その機能の不全状態が起こるために合成能低下の表現としてPTが低下する。PTは凝固因子のうちのⅠ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹの5つの凝固因子総体の機能を測る検査だが、その全てがともに肝臓でつくられている。その内、特に第Ⅶ因子は半減期が短く、大体数時間で半減する。すなわち合成能が低下すると第Ⅶ因子が初期から低下し、それを含むPT時間が低下する。PTの低下は日本しかない診断基準でその有用性が主張されている。もう一つは、解毒代謝機能の低下のため昏睡が発現する。Ⅱ度以上とした理由はⅠ度の場合には主

表1 劇症肝炎の診断基準（第12回犬山シンポジウム、
1981年8月）

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後に発現する亜急性型がある。

注：急性型には fulminant hepatitis (Lucké および Mallory, 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。 文献 1) による

表 2 亜急性性肝炎の定義

亜急性性肝炎とは、急性肝炎の症状が2～3週間程度に続き、しだいに精神神経症状、腹水、高度の黄疸、消化管出血などの症状が現れ、しばしば死の転帰をたどる予後のわるい病態を呼ぶ。このさい病理形態学的には、亜急性性肝萎縮を意識して診断する。

原因としては、ウイルス性肝炎および一部の薬物による肝炎が考えられるが、中毒性肝障害は除外する。

付記：上記の概念の周辺には多くの病像のあることを認め、本疾患の病因の究明とともにこれら病像の取り扱いについての研究を期待する。さらに病名そのものについてもなお問題があり、今後の検討に待つ。

(第10回 日本消化器病学会秋期大会、松本、1968)
文献 2) による

治医の主観が判定に入るためで、Ⅱ度以上を有意とされた。本診断基準の骨子は、発症8週以内に PT 時間が40%以下に低下し、急速にⅡ度以上の昏睡が出現するという肝不全症状を呈することにある。

その原因疾患は日本では肝炎が大半である。肝炎という言い方の場合通常ウイルス性を考えるが、もちろん薬剤性肝炎も含まれる。また、外国では劇症肝炎は急性肝炎の範ちゅうの疾患と考えているが、日本の場合 HBV キャリアが多数存在し、キャリアの劇症化もまれに見られる。キャリアの場合肝炎の発症時期が不明であり、ウイルス持っている限り慢性肝炎があり得るし、それが劇症化する事もある。そのため、本診断基準では慢性肝炎の劇症化も含めるという意味で、急性肝炎とせず肝炎ということにされたと聞く。

また我が国の診断基準のユニークな点だが、当時の岐阜大学の高橋教授が全国集計の結果で見出された劇症肝炎を10日以内に脳症が発現する急性型、それ以後に発現する亜急性型が分類している。このように定義を2病型に分けられた理由は後述する。

表2に我が国の亜急性性肝炎の定義を掲げた²⁾。それによると「亜急性性肝炎とは、急性肝炎の症状が2～3週間程度続き、しだいに精神神経症状、腹水、高度の黄疸、消化管出血を呈する予後不良の疾患とする。こ

の際、病理学的に、亜急性肝萎縮を意識して診断する」を骨子とする。この診断でもっとも理解が困難な点は、「病理形態学的に亜急性肝炎萎縮を意識する」という点にある、もし本当にそのような病理学的所見によって診断しようと思うと、肝不全下に肝生検という非常に危険な手技を行わなければならない。またどのようにすれば患者を診察する事によって病理的な亜急性肝炎萎縮を意識できるかという具体的方法も明示されていない。

また、この亜急性肝萎縮という病理概念自体も一定しておらず、通常の急性肝炎より壊死が広範な bridging necrosis や submassive necrosis の病理像を根拠にする考えと、壊死像の中に再生を見る場合とする考えに分かれている。「亜急性」という時間的変化を一時点の病理所見で推定する事がもともと無理な話であり、このように議論の混乱する原因となっている。

さらに現在問題な点は亜急性肝炎の定義が拡大解釈されており、全く意識障害のない、場合によっては経過の遷延する急性肝炎をも亜急性肝炎と呼ぶ人もおり、亜急性肝炎の定義は混乱しているといわざるを得ない。むしろ亜急性という時間の定義を尊重するならば、8週までに PT < 40 %, 脳症Ⅱ度を劇症肝炎とするのだから8週以降に PT < 40 %, 脳症Ⅱ度以上を亜急性肝炎とすれば良いと思われる。ただし、この場合も、脳症発現までの時期をどのように呼ぶか問題は残る。

表 3 筆者の整理した劇症肝炎・亜急性肝炎の定義

ウイルス感染や薬剤服用を契機に急激かつ広範な肝細胞の破壊・炎症が起こり、急速な肝不全状態を呈する病態で、我が国ではプロトロンビン時間 40 % 以下、昏睡Ⅱ度以上を診断基準とする。

発症から昏睡発現まで 10 日間内を劇症肝炎急性型、10～8 週を亜急性型、8 週以降を亜急性肝炎と呼ぶ、この順に予後が不良である。

※ 慢性肝炎の急性増悪は含める。

※ 肝硬変を基礎に持つ場合は除く。

(この際は acute on chronic と分類する)

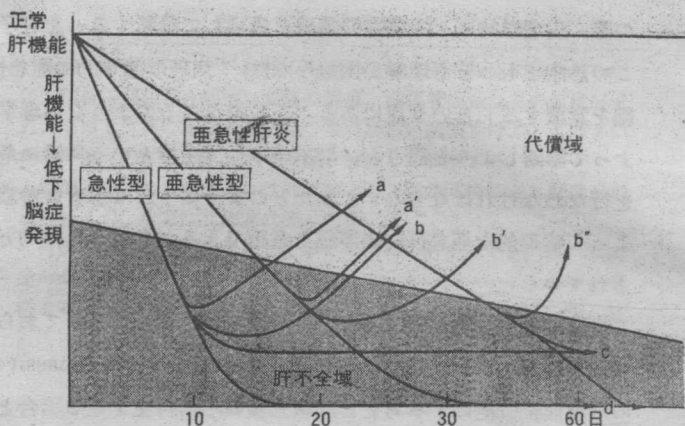


図1 劇症肝炎，亜急性肝炎の病型と進展

表3は筆者の整理した現行の診断基準である。今後この定義により話を進める。なぜこのように急性型，亜急性型，亜急性肝炎に分けるかといえば，この順に予後が不良だからである。つまり，急性型の場合は30%，施設によってはそれ以上が救命されるが，亜急性型は大体10%，筆者のいう亜急性肝炎はほとんど死亡する。つまり，劇症肝炎では肝細胞破壊のスピードが緩徐なほど予後が悪いといえる。ただし，このように分類しただけでは全然治療の展望には結びつかない。唯一このことが意味を持つ点は，受持医が劇症肝炎の患者を初めて見た際に脳症の発現が遅い亜急性型や，より遅く脳症が出る亜急性肝炎例だった場合，家族に「残念ながら予後不良」と医者というより運命論者的な予測ができるという点しかない。

以上の点を図1により説明すると，急性型というのは10日以内に脳症発現するが，急速に改善するaのコースをたどる症例が多数を占めるため予後が良いといえる。つまり，肝不全に達しても急速に肝機能が回復する。劇症肝炎亜急性型でも，a'のように急速に回復する症例もちろん存在するが，むしろb'やより肝不全の重篤なcなどのコースをたどる症例が増える。さらに亜急性肝炎例でもやはり例外的にb''のこ

ースをたどる例など存在するが、むしろ肝細胞壊死が進行して完全破壊まで進展する。本図で肝不全域のラインを斜めにした理由は肝細胞破壊の進行が緩徐な場合、脳症が出現しにくい事を意味する。これは非常に重要な問題である。つまり、緩徐に肝細胞破壊が進行すると脳症が出現しにくいので、相当破壊が進むまで脳症が出現しないことを意味している。ここに劇症肝炎の亜急性型や亜急性肝炎が死亡率の高い理由の一つがある。つまり、これらの症例では、Ⅱ度以上の脳症で出現したころにはもう相当肝細胞破壊が進んでしまっているのです、その頃から治療しても回復しない。しかも、図1で説明したように経過から見てもゆっくり破壊が進む例では回復も悪いので、そのこともあって現在の診断基準の場合亜急性型や亜急性肝炎症例では治療開始が遅れ、救命率をみすみす低下させている事になると言える。

(a) 例	例 1	例 2	例 3
(b) 例 1	91	371	例 1
(c) 例 2	91	371	例 2
(d) 例 3	91	371	例 3
(e) 例 4	91	371	例 4
(f) 例 5	91	371	例 5

II. 劇症肝炎の原因と生存率

劇症肝炎の元来の死亡率を、十分な治療法のなかった時代に調べてみると約10.6%であり(表4)、やはりきわめて死亡率の高い疾患である事がわかる。その原因を44年から45年の全国の内科の研修指定病院で調べると、7割強がウイルス性であり、薬剤性は少ない。また、この頃は原因不明も結構多い。一方、外国、たとえばイギリスではウイルスが半分弱で半分強は薬剤性である。特にイギリスの場合にはパラセタモール、つまりアセトアミノフェンという鎮痛解熱剤を自殺目的で服用する事による劇症肝炎が多い。パラセタモールは15g服用するとまず必ず劇症肝炎を惹起する。容量依存性であるので、逆に服用後でも吸着法により薬を除去すると簡単に治る。薬剤による劇症肝炎が多い事から、欧米では劇症肝炎というと特にイギリス人は薬剤性を想起し易いだろう。

パラセタモールのように薬剤自体に肝毒性があり、用量依存的に肝毒性を発揮して肝障害が発現する場合を薬剤性肝障害のうちでも中毒性肝障害と呼んでいる。通常、臨床的に経験される薬剤性肝障害はむしろアレルギー性の肝炎が多く、この際は投与量も少なくとも肝障害が起こり、原因となる薬剤を除去しても既に炎症維持機転が作動しており、直ちに肝障害が終息するわけにはいかない。この代表がハロセンによる肝炎で、それを原因とする劇症肝炎の予後は必ずしも良好ではない。

表 4 劇症肝炎 264 例の原因と転帰
(全国内科教育指定 181 病院での昭和 44~45 年度症例)

	死 亡 例	生 存 例	計 (%)
ウイルス性肝炎	172	19	191(72.3)
薬 剤 性 肝 炎	21	6	27(10.2)
妊 娠、手 術 ほ か	7	2	9(3.5)
不 詳	36	1	37(14.0)
計	236	28	264(100.0)

表 5 劇症肝炎年度別生存率 () 内例数

	急性型	亜急性型	計
60年	21.1%(57)	10.9%(46)	16.5%(103)
59年	31.8%(44)	21.2%(52)	26.0%(96)
58年	34.8%(69)	18.8%(48)	28.2%(117)
57年	33.3%(42)	16.2%(37)	25.3%(79)
55, 56年	20.6%(63)	15.0%(68)	17.6%(131)
49~53年	20.4%(230)	10.4%(135)	16.7%(365)

文献 4) による

つまり、パラセタモール中毒のように薬剤を短期間のうちに排除すれば容易に回復する。基本的に予後良好な疾患を高率に治癒したとしても行なった治療が有効とは容易には結論できない。

さらに、欧米では薬剤性の劇症肝炎、その中でも中毒性肝障害が多い点から、我が国のようにこれを劇症肝炎 (fulminant hepatitis) という病名のように必ずしも炎症性疾患として把握せず、fulminant hepatic failure (劇症肝不全とでも訳すべきか) と病態名に総称している。ここに欧米の劇症肝炎に対する理解の限界がある。

つまり、我が国のように圧倒的多数の症例がウイルス肝炎を原因とする劇症肝炎の場合は肝不全に対する対策と同時に原因となっているウイルス感染も治療の対象として考慮する必要があり、劇症肝炎専門医としても十分な肝炎ウイルスに対する理解が要求される。しかし、fulminant hepatic failure (FHF) としてしか理解していない欧米では、その対策は肝不全対策、せんじつめれば肝移植をもってゴールとなるのである。

ここに筆者の主張がある。劇症肝炎はそれ自体で独立した存在ではなく、多くは破壊の激しいウイルス性肝炎なのである。よって、A型、B型、非A非B型、それぞれの原因ウイルスによりそれぞれの特徴的臨床症状を示し、その対策もウイルスにより異なるはずである。

さて、先述の昭和 44~45 年度以降の生存率の推移を見てみる。表 5

は厚生省の班会議により、生存率を年次別にまとめたものだが³⁾、昭和49年から53年の間は16.7%でそれが徐々に向上して、58年に28%まで上昇した。この間に普及した治療法があるため、この成績は、その間に発達した治療法が有効だったとの一つの傍証になった。しかし、60年になると、また16.5%と再び低下してしまった。さらに、61年はまた25%台と多少上昇したが、62年は史上最低の16.2%に低下してしまった。つまり、この間一見進歩したように見えたものの、結局うたかたの夢となってしまったように見える。その原因は明かではないが、筆者の施設での平成元年度の劇症肝炎症例数は10月までで16例だが、その原因ウイルス別の頻度はA型1 (HCV 抗体陽性)、B型2 (うちHCV 抗体陽性1)、非A非B型13 (うちHCV 抗体陽性7)と、圧倒的に予後不良の非A非B型が増加している。恐らく、これまで劇症肝炎の主たる原因となっていたB型が減少による非A非B型の相対的増加によるものと思われるが、恐らく、この点が最近の救命率低下の主たる原因と思われる。

現在の劇症肝炎の 治療とその問題点

この間に普及した治療法を同じく班会議による昭和60年度の全国集計で見ると(表6)³⁾, まず血漿交換については全例108名のうち施行している人が86名, すなわち約80%で施行されている。しかし, 施行群と非施行群の間にほとんど生存率の差は認められない。またGI療法も90例で施行されているが, 施行群と非施行群間にあまり生存率の差はない。特殊組成性アミノ酸投与もほとんどの例で施行されているが, ほとんど両群間に生存率の差はない。つまり, この間8割の症例が我が国において代表的な治療法である血漿交換, GI, 特殊組成アミノ酸療法が施行されていながら(おそらく今年はさらに施行例数が増えていると思われるが), そのような治療が行なわれる前に比べてほとんど生存率が上がっていないということになり, その効果について非常に懐疑的にならざるを得ない。今後何とかしてこの頭打ち状態を突破しなく

表 6 治療法別生存率% () 内一症例数

	施 行	非 施 行
血漿交換	17.4%(86)	18.2%(22)
ALS	6.3%(16)	19.6%(92)
GO-80	18.7%(91)	11.8%(17)
G-1 療法	17.4%(92)	18.8%(16)
H ₂ -antagonist	17.6%(85)	17.4%(23)

Steroid		文献 3) による
非使用	20.9%(43)	
>60 mg	16.7 (54)	
60<	9.1 (11)	

てはならない。欧米ではすでに予後が悪い非A非B型には肝移植を行っている。手術できれば大体60%ぐらいは救命し得るとされる⁴⁾。日本でも外科が中心に劇症肝炎に対する肝移植が主張されている。ただし、劇症肝炎は救急疾患としての特殊性がある。日本人も最近海外へ行って肝移植を受け、成功しているが、そのほとんどは小児の胆道閉塞か慢性肝疾患である。劇症肝炎は救急疾患なのでいくら欧米が肝臓入手のためのネットワークを作り上げているとしても、それほど簡単には適合する肝臓は見つかるわけではない。そのため手術を待っているうちに死んでいるかなりな人がいるようである。事実、1988年ピッツバーグの移植センターから *Hepatology* に発表された成績では適応症例29例のうち実に16人が手術を待つ間に死亡している。手術可能が13人で、13人のうち7人しか生存していない⁵⁾。よって、日本でも肝移植早期待望論もあるが、それほど肝移植が劇症肝炎の決定的な治療法になるとは思えない。

1. 血漿交換 (PE) の効果と限界

我が国では、昭和53年以来東大—国立王子病院の治療チームが劇症肝炎の治療に血漿交換 (PE, plasma exchange) を本格的に導入し、我が国で血漿交換が普及する契機となった。それ以来我が国では血漿交換が劇症肝炎の標準的治療に多用されており、それなりに経験の蓄積がある。にもかかわらず救命率が低い理由は、その経験が生かしきれていないからである。

血漿交換は、周知のように患者の血漿を正常人の血漿、つまり新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma) と交換する。表7は、われわれが国立王子病院と共に行なった初期の53年から56年ぐらいまでの成績を示している。症例1～4が生存例であり、症例5～13は死亡している。さらにいえることは、大体PE6回ぐらいまでに救命されないと生存し得ない事で、それ以上長期に血漿交換を施行した例もいるが結局死亡している。たとえば、症例5のように29回も行なった例もいるが、結局

表 7 昭和 53 年から昭和 56 年の間の血漿交換療法の成績

(東大—王子チーム)

age/sex	coma grade	number of plasma exchange	exchange volume	outcome	bleeding	thrombocytopenia
1. 25/M	IV	6	29,800 ml	recovered		
2. 62/F	IV	1	6,300	recovered		
3. 69/M	IV	1	5,010	recovered		
4. 25/F	III	3	14,000	recovered		
5. 43/M	IV	29	139,200	died renal failure	(+)	
6. 60/F	IV	16	78,600	died brain death	(+)	(+)
7. 47/F	IV	5	23,800	died brain death	(+)	
8. 43/F	IV	3	14,400	died bleeding	(+)	
9. 15/F	IV	8	38,400	died brain death		
10. 27/F	IV	8	38,800	died brain death		
11. 45/M	III	2	9,600	died brain death	(+)	
12. 37/M	III	3	12,400	died brain death		
13. 23/F	III	9	43,200	died brain death	(+)	

死亡している。このことでいえる事は、先述の図 1 において急性型で急激に肝不全に陥るがまた直ぐに回復する例、つまり、肝不全期間の短い例が助かっており、長期の例、つまり 6 回以上の施行を必要とする例は結局死亡すると言える。だから、PE は 6 回以上施行すべきではないといっている人もいる。健保のほうでも大量に血漿を使われると医療費がかさむため、なるべく 6 回ぐらいまでに中止するように指導しているとの事である。その場合は結局症例 5～13 は全部見切り発車で見捨てられる事になる。

さらに重要なことは死亡原因である。6 回以上は死亡するなどのような皮相的な議論しかしてないとこの点がわからないが、表から明らかにように症例 5 の死因は腎不全だが、あとの例は brain death、要するに