血漿交換療法が有効であった A 型劇症肝炎に 急性腎不全を合併した 1 例

根 木 茂 雄 岡 本 昌 典* 長谷川 裕人* 大 橋 誠 治*
小 畑 拓 嗣* 児 玉 敏 宏* 阿 部 富 彌* 竹 中 成 之**
原 猛** 西 岡 新 吾**

社会保険紀南総合病院内科人工透析部 和歌山県立医科大学腎センター* 同第 2 内科**

key words: 血漿交換, A 型劇症肝炎, 急性腎不全

〈要旨〉

症例は 48 歳, 男性. 著明な肝障害 (GOT 31,560 U/l, GPT 9,330 U/l), 腎障害 (BUN 70 mg/dl, Cr 6.0 mg/dl) 指摘され, 和歌山県立医科大学紹介, 入院. 入院後の検査にて PT 11% と著明に低下しており, また, ウィルス マーカーと併せて A 型劇症肝炎と診断. 入院当日より 3 日連続血漿交換 (PE) 施行, また, 急性腎不全合併に対しては血液透析 (HD), 血液濾過透析 (HDF) を施行した. PE 施行により PT は改善し, 肝機能は正常に戻り, 急性腎不全についても HD より離脱することができた.

A 型肝炎は予後良好な疾患で保存的療法にて大部分は改善するが, 劇症化する症例もあり, その場合 PE を含めた積極的な治療が必要と考えられた.

Successful treatment of fulminant hepatitis A with acute renal failure by plasma exchange

Shigeo Negi, Masanori Okamoto*, Hirohito Hasegawa*, Seiji Ohashi*, Hirotsugu Kobata*, Toshihiro Kodama*, Tomiya Abe*, Shigeyuki Takenaka**, Takeshi Hara**, Shingo Nishioka**
Department of Artificial Kidney, Internal Medicine, Social Insurance Kinan General Hospital, and Kidney Center*, Second Department of Internal Medicine**, Wakayama Medical School

A 48-year-old male was admitted to Wakayama Medical School due to severe liver disorder (GOT 31,560 U/l, GPT 9,330 U/l) and renal failure (BUN 70 mg/dl, Cr 6.0 mg/dl). On laboratory examination, PT was as low as 11% and a virus marker showed acute hepatitis A. These findings indicated fulminant hepatitis A. Plasma exchange (PE) was performed 3 times, hemodialysis (HD) and hemodiafiltration (HDF) were performed for acute renal failure. PT improved by PE and liver and renal functions improved.

The vast majority of cases of hepatitis A require no specific therapy. However, the intensive liver support by PE must be performed when hepatitis A develops into fulminant hepatitis.

はじめに

劇症肝炎に対して血漿交換 (PE), 血液濾過透析 (HDF), 持続的血液濾過透析 (CHDF) など様々な血液浄化法に薬物療法を組み合わせた集中治療が施行されているが, その予後は必ずしも良好とはいえない.

また, 劇症肝炎に腎不全を合併することは以前よりよく知られており¹⁻⁵⁾, 腎不全合併症例は予後が悪いといわれている.

今回, 我々は A 型劇症肝炎に急性腎不全を合併した症例に対して PE, HDF, 血液透析 (HD) を施行し救命し得たので報告する.

表 入院時検査成績

検尿		凝固系		D. Bil	5.3 mg/dl
PH	6	PT	11%	ALP	344 U/l
蛋白	(2+)	APTT	38.4 sec.	γ -GTP	420 U/l
糖	(±)	Fib	165 mg/dl	ChE	380 U/l
潜血	(+)	FDP	18.4 μ g/ml	CPK	208 U/l
ウロビリノーゲン	(+)	血液生化学		NH ₃	110 μ g/dl
沈渣		Na	134 mEq/l	AFP	3.5 ng/ml
RBC	3-4/HPF	K	3.8 mEq/l	血清学	
WBC	2-3/HPF	Cl	92 mEq/l	CRP	77.2 mg/l
		BUN	79 mg/dl		
尿中 Na	65 mEq/l	Cr	9.3 mg/dl	ウィルスマーカー	
		UA	20 mg/dl	HA Ab (EIA)	(+)
一般検血		Ca	7.2 mg/dl	IgM-HA Ab (EIA)	(+)
WBC	14,500/ μ l	P	3.8 mg/dl	HBsAg (RIA)	(-)
RBC	438 $\times$ 10 ⁴ / μ l	TP	5.4 g/dl	HBsAb (RIA)	(+)
Hb	15.1 g/dl	Alb	3.4 g/dl	HBcAb (RIA)	(+)
Ht	40.6%	GOT	8,260 U/l	IgM-HBcAb (RIA)	(-)
Plt	13.9 $\times$ 10 ⁴ / μ l	GPT	536 U/l	HBeAg (RIA)	(-)
		LDH	9,400 U/l	HBeAb (RIA)	(±)
		T. Bil	7.7 mg/dl	HCV-RNA (PCR/AMP)	(-)

I. 症 例

患者：48歳，男性。

主訴：全身倦怠感。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1995年6月に胃潰瘍からの出血にて和歌山県立医科大学第2内科入院。輸血歴はない。

嗜好：酒を一日一合20年間。また生ガキが好物で、入院前にも何回か食べていた。

現病歴：1996年4月20日より悪寒、食欲不振、全身倦怠感出現し、同23日夕方より全身倦怠感増強、嘔吐も伴い、39.9℃の発熱が生じたため、近医受診し、感冒の診断にて、解熱剤の投与を受けた。しかし、症状改善しないため、4月25日他院受診、入院となった。入院時の血液検査にてGOT 31,560 U/l、GPT 9,330 U/lと著明な肝障害を認め、また、BUN 70 mg/dl、Cr 6.0 mg/dlと高度の腎障害も認めたため、4月26日、和歌山県立医科大学第2内科紹介、同日入院となり、劇症肝炎疑いにて、PE目的で腎センター紹介となった。

入院時現症：身長166 cm、体重65 kg、体温36.0℃、意識はほぼ清明、血圧150/90 mmHg、脈拍66、整。眼瞼結膜に貧血認めず、皮膚および眼球結膜に黄染認めた。心肺に異常を認めず、腹部では肝を右季肋下に一横指触知するも、脾、腎は触知しなかった。腹水および下腿に浮腫は認めず。神経学的には羽ばたき振戦は認めず、異常所見は認めなかった。

入院時検査成績（表）：一般検血では白血球が14,500と増加しており、凝固系検査に関してはPTが

11%と著明に低下していた。fibrinogenは165 mg/dlと軽度低下を認め、FDPは18.4 μ g/dlと増加していた。生化学検査においてはGOT 8,260 U/l、GPT 536 U/l、LDH 9,400 U/lと著明な増加を認め、T. Bilも7.7 mg/dlと増加していた。アンモニアは110 μ g/dl、 α -フェトプロテイン（AFP）も3.5 ng/dlと正常であった。またBUN 79 mg/dl、Cr 9.3 mg/dlと高度の腎不全が認められ、UAも20 mg/dlと著明に増加していた。

ウィルスマーカーについては、A型に関しては、HA抗体、IgM-HA抗体ともに陽性、B型に関してはHBs抗原は陰性でHBs抗体、HBc抗体陽性、HBe抗原陰性、HBe抗体（±）であった。またC型に関してはHCV-RNAは陰性であった。その他、単純ヘルペス、サイトメガロ、EBウィルスの抗体価はいずれも上昇が認められなかった。以上の検査結果よりA型劇症肝炎に急性腎不全を合併したものと判断した。A型劇症肝炎の原因としては生ガキの可能性が強いと思われた。

II. 入院後経過

入院時（4/26）の腹部CTでは肝臓の萎縮は認められず、5月8日にも腹部CT撮影したが、肝の萎縮は認められなかった（図1）。意識レベルは入院時はほぼ清明であったが、翌日から見当識障害、幻覚出現、またflapping tremorも伴い肝性昏睡II度と悪化した。それ以上には進行せず、幻覚はすぐに消失し、5月5日には意識清明となった。

図1 腹部CT：肝臓の萎縮は認められない。
(上図 4月26日，下図 5月8日)

劇症肝炎に対して入院日より3日連続でPEを施行した。PEは血漿分離器に旭メディカル社製のplasmaflo OP-5を使用し、同時にHDあるいはHDFを併用した。血液透析器としてニプロ社製のFB-130Uを使用し、置換液には新鮮凍結血漿50単位を使用した。ブラッドアクセスとして右内頸静脈に留置したWルーメンカテーテルを使用した。また、脳浮腫予防目的でPE施行中にはグリセオールの持続注入を行った。PE施行後よりPTは11%，38%，74%，79%と順調に改善し、またGOT，GPT，T. Bilも低下をきたした。AFPについては最高447.8 ng/mlまで上昇を認めた。

PE以外にはステロイドを60 mgより開始し漸減した。またGI療法，特殊アミノ酸補液，PGE₁，メシル酸ガベキセートなどの薬物療法を併用した（図2）。

急性腎不全に対してはHD，HDFを施行した。入院当初尿量は200～300 mlと少なく，BUNは長期にわたり高値が持続したが，尿量が2,000 ml以上に増加しはじめた頃より徐々に低下し，5月31日を最後にHDから離脱することができた。腎機能は最終的には6月14日で24 hr，Ccr 81.4 l/dayまで改善した（図3）。

図2 臨床経過（肝機能）

図3 臨床経過（腎機能）

III. 考 察

本症例は劇症肝炎に急性腎不全を合併しており，劇症肝炎の原因としてはIgM-HA抗体が陽性，HBs抗原，HCV-RNAが陰性であったことからA型肝炎と考えられた。薬剤（解熱剤）性の可能性も完全には否定できないが，血液検査にて好酸球増多やIgE増加が認められなかったことより否定的であると考えられた。

劇症肝炎は急激で広範な肝細胞壊死に基づく肝不全状態を呈する予後不良な疾患である。その予後を決定する因子としては，肝炎ウィルスのタイプ，発症のタイプ（急性型か亜急性型か），意識障害の程度などいくつかあげられる。

ウィルス性であれば，予後はA型が60～70%と最も良好で，次いでB型が30%台であり，C型が10%台と一番予後不良といわれている⁶⁾。発症のタイプで分けると，明らかに亜急性型の予後が不良というのが一般的な見解である。また，昏睡の程度の重症な症例ほど予後不良という報告もあるが，昏睡の程度は単に肝不全の進行の速さに関係するだけで，昏睡度と肝不全の重症度とは関連がないとする専門家もいる⁷⁾。今回我々の症例はA型劇症肝炎であり，肝性昏睡の程度も

II度と比較的予後良好な要素がそろっていたため救命し得たものと考えられる。

劇症肝炎の治療としては肝移植が普及していないわが国においてはPEを含めた血液浄化療法に薬物療法を組み合わせた治療が必要となる。PEに関しては議論が分かれ、否定的な考えも出されている。しかし、劇症肝炎治療の原則が、残存肝細胞が再生し肝機能の回復が認められるまで、生命を維持することである以上、PEにて肝の代行を行い、全身状態を良好に保つことは理にかなっており、PEが劇症肝炎治療の中心であると考えられる。問題はPE治療の限界をどこに設置するかである。つまりPE中止の時期をいつにするかが問題となってくる。PEを5、6回施行して救命し得なければ、それ以上続行してもほとんど意味がないという経験から5、6回を限度としている施設もある。しかし、その反面PEを20～40回施行して救命し得た報告⁸⁻¹¹⁾もあり、PE施行に際して劇症肝炎の予後を推定しうるパラメータが重要となってくる。現時点において確定的なパラメータはないが、動脈血ケトン体比(AKBR)、PE後のプロトロンビン時間、血清AFP、などが用いられている。AKBRに関しては0.25以下に低下した症例ではあらゆる治療によっても救命不能であったこと^{12,13)}から、0.25以下の症例ではPEを断念している施設もある¹⁴⁾。また、血漿交換後のプロトロンビン時間が50%以上の症例は予後良好であり¹⁵⁾、血清AFPが肝再生の指標となるともいわれている^{16,17)}。今回の症例でもプロトロンビン時間が3回のPE後には11%から79%へと回復しており、意識レベルも改善したことからPEが効果的であったと考えられる。また血清AFPも入院時3.5 ng/mlであったのが、4日後には447.8 ng/mlと高い値を示していた。

しかし、PEにより血漿中の有害物質が除去されるが、除去効率の点に限界がある。劇症肝炎の際問題になる芳香族アミノ酸は体内プールの大きいものがあり、PEだけでは充分な除去が期待できない。そのため、PMMA (polymethyl metacrylate) 膜あるいはCTA (cellulose triacetate) 膜を用いたHDFを併用することがより効果的に肝性昏睡より覚醒させることが可能といわれている¹⁸⁾。

本症例の急性腎不全の原因としては、発症時に食欲不振、嘔吐、発熱が続いており、循環血流量の低下による腎前性腎不全が生じ、これにWilkinsonらが報告¹⁻³⁾しているごとくendotoxinが関与し、急性尿細管壊死(ATN)が発症したのではないかと考えられる。また、脱水状態での解熱剤の関与も否定はできない。川原田¹⁹⁾や小坂ら²⁰⁾も劇症肝炎に合併した腎障害につ

いてはATN単独ではなく、機能的腎障害も関与していると報告している。今回の症例では残念ながら、腎生検は施行しておらず、組織学的な検索はできていないが、 FE_{Na} 2.5%、尿中Na 65 mEq/lということから考えてATN像を呈していたと予想された。一般的に劇症肝炎に腎不全が合併する頻度に関しては報告者により幅があるが、おおよそ50%前後と考えて良いものと思われる。

A型肝炎は一般的には、劇症化することは稀で、予後良好な疾患といわれていたが、なかには重篤な経過をとる例も報告されており²¹⁻²³⁾、その経過には十分注意が必要であると考えられる。また不幸にして劇症化した場合早期よりPEを含めた積極的な治療が不可欠であると考えられる。

ま と め

A型劇症肝炎に急性腎不全を合併した症例に対してPE、HDF、HDなどの血液浄化療法にステロイド療法、GI療法、特殊アミノ酸輸液療法、PGE₁療法を組み合わせた治療により救命した。

文献

- 1) Wilkinson SP, Blendis LM, Williams R : Frequency and type of renal and electrolyte disorders in fulminant hepatic failure. *Brit Med J* 1 : 186-189, 1974
- 2) Wilkinson SP, Arroyo V, Gazzard BG, Moodie H, Williams R : Relation of renal impairment and haemorrhagic diathesis to endotoxaemia in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1 : 521-524, 1974
- 3) Wilkinson SP, Arroyo VA, Moodie H, Blendis LM, Williams R : Abnormalities of sodium excretion and other disorders of renal function in fulminant hepatic failure. *Gut* 17 : 501-505, 1976
- 4) Ring-Larsen H, Palazzo U : Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis : a comparison between incidence, types, and prognosis. *Gut* 22 : 585-591, 1981
- 5) 小坂義種, 為田鞆彦, 藤本昌雄, 益田洋一 : 肝腎症候群—劇症肝炎に伴う腎障害—. *肝胆膵* 5 : 373-382, 1982
- 6) 佐々木博 : 【劇症肝炎のメカニズム】 臨床の立場から. *最新医学* 8 : 1573-1578, 1987
- 7) 与芝 真 : 肝不全には血液濾過(透析)が必要か. 血液浄化におけるコントロール—. 阿岸鉄三編, p 68-70, 金原出版, 東京, 1995
- 8) Buckner CD, Clift RA, Volwiler W, Donohue DM, Burnell JM, Saunders FC, Thomas ED : Plasma exchange in patients with fulminant hepatic failure.

- Arch Intern Med 132:487-492, 1973
- 9) 松田 隆, 山田一仁, 谷本 要, 笠木正明, 中井拳子, 白木和夫, 花本啓一, 松本秀憲: 血漿交換により救命後, 肝内胆汁うっ滞を呈した劇症肝炎の7歳女児例. 小児科臨床 39:1974-1979, 1986
 - 10) 荻原嘉洋, 片山 章, 田中 清, 長田郁夫, 宇都宮靖, 河野由美, 松田 隆, 笠木正明, 白木和夫, 西川健一, 渡辺淳子, 林原 博: 44回の血漿交換により救命しえた劇症肝炎(亜急性型)の1例. 小児科診療 50:1470-1473, 1986
 - 11) 磯辺英彦, 津田浩子, 奥村雄三, 林 純, 土屋喜裕, 宮永 修, 石橋大海, 稲葉 一: 輸血後非A非B型急性肝炎の重複のため計35回の血漿交換を施行し, 救命し得た亜急性劇症肝炎の1症例. 肝胆脾 16:503-508, 1988
 - 12) 小澤和恵, 中谷寿男, 嵐原康行, 山岡義生: 肝臓と代謝. 臨床麻酔 10:425-433, 1986
 - 13) Ozawa K, Kamiyama Y, Kimura K, Ukikusa M, Kono Y, Yamamoto T, Shimahara Y, Nakatani T, Asano M, Irie R, Kawashima S, Uchida K, Ohtoshi M, Aoyama H, Hirai F, Yasuda K, Tobe T: The effect of heterologous liver cross-hemodialysis on adenylate energy charge of the remnant liver after major hepatic resection. Artif Organs 6:447-452, 1982
 - 14) 中谷寿男, 小林国男: 血漿交換—肝不全における適応と限界—. ICUとCCU 13:199-205, 1989
 - 15) 藤原研司, 井上 昇, 与芝 真, 堺 隆弘, 岡 博, 織田敏次: 劇症肝炎, 亜急性肝炎の生存例と死亡例にみられる血漿交換後のプロトロンビン時間の差. 肝臓 25:270, 1984
 - 16) Karvountzis GG, Redeker AG: Relation of alpha-fetoprotein in acute hepatitis to severity and prognosis. Ann Intern Med 80:156-160, 1974
 - 17) 三浦史博, 原田俊和, 勝屋弘忠, 藤山重俊: 治療—血漿交換療法. ICUとCCU 9:207-214, 1985
 - 18) 与芝 真: 劇症肝炎の血液浄化. ICUとCCU 14:803-809, 1990
 - 19) 川原田力也: 劇症肝炎に合併した腎障害についての臨床病理学的研究. 三重医学 25:123-138, 1981
 - 20) 小坂義種, 為田鞆彦, 川原田力也, 高瀬幸次郎, 大石明德, 伊藤信康, 益田洋一, 松尾幹雄, 塚本久和, 田中健二, 浜口浩一, 国吉幹夫, 伊藤敏秋, 荒岡保郎, 垣内佐十志, 小林道生, 松本久史: 劇症肝炎に合併した腎障害—39症例についての臨床病理学的検討—. 日消誌 78:864-872, 1981
 - 21) 管 充生, 柴田香織, 赤保内良和, 野村孝幸, 高井康博, 阿部 敬, 佐藤喜夫, 角本芳隆, 谷内 昭: 血漿交換にて救命し得た腎障害を伴ったA型劇症肝炎の1例. 肝臓 25:241-245, 1984
 - 22) O'Grady J: Management of acute and fulminant hepatitis A. Vaccine 10(Suppl 1):S21-S23, 1992
 - 23) 北村伸哉, 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 河邊統一: 重症および劇症A型肝炎症例の検討. 日救急医学会関東誌 14:578-580, 1993