<座 談 会>

座談会

劇症肝炎・急性肝不全

坪内 博仁^{1)*} 三代 俊治²⁾ 持田 智³⁾
井上 和明⁴⁾ 滝川 康裕⁵⁾ 國土 典宏⁶⁾
(発言順, *司会 & corresponding author)

収録 2007. 7. 5, 18:00-20:00, 於センチュリーハイアット東京 Rm#1229

國土典宏／坪内博仁／井上和明（前列），三代俊治／持田智／滝川康裕（後列）

1) 鹿児島大学, 2) 東芝病院, 3) 埼玉医大, 4) 昭和大学藤が丘, 5) 岩手医大, 6) 東京大学

<Feature Article>

Round-table discussion: Fulminant hepatitis and/or acute liver failure

Hirohito Tsubouchi^{1)*}, Shunji Mishiro²⁾, Satoshi Mochida³⁾, Kazuaki Inoue⁴⁾, Yasuhiro Takikawa⁵⁾, Norihiro Kokudo⁶⁾

¹⁾ Kagoshima University, ²⁾ Toshiba General Hospital, ³⁾ Saitama Medical University, ⁴⁾ Showa University Fujigaoka,

⁵⁾ Iwate Medical University, ⁶⁾ University of Tokyo

(*corresponding author: htsubo@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp)

劇症肝炎全国集計例数の減少

坪内：三代編集長から御指名頂きまして、今日は劇症肝炎と肝不全というテーマで此の方面のエキスパートの先生方に御集りいただき、私の司会で色々とディスカッションして行く訳ですけれども、肝不全といっても今日は急性の肝不全に限って話を進めて参りたいと思います。慢性の肝不全につきましては、いずれまた三代先生から企画が出されるものと…

三代：今のところ全く予定しておりません。

坪内：あっそう？（笑）……では先ず、我国に於ける劇症肝炎の発生状況がどうなっているかということから話を始めたいと思いますが、印象としては患者数が随分減って来ている訳ですよ。印象ではなくデータとしてはどうなのか、そのあたりを先ず持田先生からお願いします。

持田：我国における劇症肝炎の年間発生数は、厚労省「疫学班」によると 1980 年台までは約 3,800 例であったのが、90 年台には約 1,000 例と減少しました。その後は暫く著変なかったのですが、2 年前の報告では約 400 例と大幅に減少しています。一方、厚労省の「難治性肝疾患に関する研究班」では日本肝臓学会と日本消化器病学会の理事と評議員の施設を中心に年次調査を実施していますが、その登録症例数は 1990 年台から 2003 年まではあまり変化しないのですが、2004 年を境に登録数が減少しているようです。確かにこの 2、3 年は劇症肝炎の患者さんが少ないと、私どもだけではなく、恐らく全国の先生方が感じられているのではないでしょう（Table 1）。

坪内：確かに、事務局が私のところに移ってからは年間 70 例とかで、持田先生達がおやりになっていた頃には 100 例以上集まっていた訳ですから、それに較べると明らかに減っています。

井上：私の印象でも明らかに減ってきております。減っただけではなくて成因もかなり変わってきたと思います。以前は B 型肝炎ウイルスの急性感染が多く A 型も結構いましたが、最近では 6 割以上が成因不明例です。そして、相変わらず問題なのは B 型のキャリアーからの発症で、所謂 acute on chronic ですが、この対策が現在の臨床上の大きな問題になってきております。

滝川：僕も、症例数が減っている印象は持っています。先ほど持田先生がおっしゃったのは、「劇症肝炎」

Table 1 我が国の劇症肝炎年間発生数の全国調査

調査年	年間発生数	文献
1972 年	3,700 人	松下 ⁴⁾
1989 年	1,000 人	武藤 ⁵⁾
1995 年	1,050 人	森 ⁶⁾
2003 年	429 人	森 ⁷⁾

ということでの公的な集計ですが、「昏睡を来す急性肝障害」即ち「急性肝不全」という括りで統計をとると必ずしも減っていないと思います。ですけれども、定義にあてはまる劇症肝炎は明らかに減ってきておりまして、正直に申し上げてこの 2 年間、私どもの施設では劇症肝炎を 1 例も経験しておりません。まあ、その背景には恐らく、母集団としての急性肝炎全体が減っているという現実があるかと思いますが、

坪内：私も同じ印象ですね。厳密な意味での劇症肝炎は年間に 1 例あるかないかですから。

何故減った？

三代：この 2～3 年でぐーんと減って来たんですか？それは 2004 年頃から？

持田：そう大体 2004 年頃から…

坪内：それ以前に減った状態が続いていたのが、数年前からまた減り始めたという感じですね。

三代：何が原因で減り始めたのですか？この 2～3 年前あるいは数年前からの減りは…

持田：可能性としては、ラミブジンが登場して、B 型の急性感染例、キャリア例とも従来は劇症化するような重症肝炎で、脳症出現を回避できたことが挙げられます。劇症肝炎を昔から専門としているものとしては嬉しいのですけど……。しかし、劇症肝炎の全国集計では、成因の中で B 型の比率が最近になって減少しているといった成績は得られていません。B 型に対する抗ウイルス薬の登場が劇症化を回避することに貢献しているかどうか、このことはもう少し長い眼で見てかなければならないと考えています。

三代：……（沈黙）

持田：基礎疾患として血液疾患を有する患者さんですね。最近では副腎皮質ステロイドのみならず、リツキシマブを投与している患者さんで、B 型の劇症肝炎を発症するケースが増加しています。血液

内科の先生方もリツキシマブに対する緊急安全情報がでてから B 型肝炎の重要性に注目するようになり、HBs 抗原陰性の患者さんにも B 型肝炎に関連したウイルスマーカーを測定するようになっていす。その結果、B 型劇症肝炎が掘り起こされているのかもしれない。

三代：なるほど。相殺されて B が不変ってこと……

持田：ええ。私どもの施設でも本年度は 4 月以降に既に 4 例の劇症肝炎が入院していますが、この中には血液内科に入院時は HBs 抗原陰性でしたが、リツキシマブ投与後に HBs 抗原陽性となり劇症化した症例が含まれています。

坪内：血液疾患における劇症肝炎例ですが、これは血液疾患自体が最近変わったというよりは、リツキシサン等の新しい治療により HBV の再活性化という問題が起こって来ているのだと思います。これは急性肝不全研究会でも話題にされていたことですが、血液の先生達に HBV についての啓蒙活動を積極的に行う必要があると。例えば、HBV キャリアには必ず抗ウイルス剤を投与して HBV の増殖を抑えてから化学療法を行うということなどですね。それとは別に、もう一つの最近の注目点としては……

三代：一寸待ってください。その前に、減ってる減ってるっていう議論のベースになっているのは全国調査なんですけれども、それってホントに全国なんですか？

坪内：拠点病院ですよ。

三代：ああ、拠点ですか。……例えば、僕は、あのお、札幌に手稲溪仁会病院ってありますよね、あすことお付き合いがあるんですけど、あの病院ではしょっちゅう劇症肝炎が出てるような印象なんです。E 型の劇症だって既に 3 例出てますしね。あそこは全国集計の拠点の中に含まれてるんですか？

全員：……（沈黙）

三代：昔だったらですね、大学とか拠点となるような施設だけを対象としていれば全国の情勢を掴めたかもしれないです。症例が多かった時代はね。でも、もし拠点病院での症例数がうんと減って来たのであるとすればですよ、拠点として登録されていない施設でどうなのを見ないと全国のことは分らないですよ。

井上：溪仁会ってのは特殊なんです。何故かっていうと、北大で移植するような患者はまず溪仁会で

人工肝補助をしてから北大に行くんですよ。

三代：で、じゃあ、溪仁会の数字は全国集計に入ってるんですか？

持田：疫学班の状況はわかりませんが、難治性の肝疾患班の全国集計には入っています。

三代：あっそう。

持田：但し、以前とは患者さんの流れが変化しているのは確かです。最近では、肝臓の専門医のいる病院を経ないで、一般病院から移植外科の施設に直接患者さんが移動する場合も多くなっています。このような流れの違いが、全国集計の患者数に影響している可能性はあります。

三代：しつこいようですが、極端に減り始めたのは 2003 年から？ 2004 年から？

持田：2004 年ごろからだと思います。

滝川：私のところも 2 年前からもう殆ど来てないという印象ですね。

坪内：班のデータでは、2000 年は 113 例、2001 年が 101 例で、2002 年が 115 例で、2003 年が 82 例、2004 年が 68 例です。だからやっぱり 2003 年から減っている。班のアンケート調査では、対象施設は元々は肝臓学会の評議員がいる施設で、その後消化器病学会の評議員のいる施設も加わっているの、ほとんどの拠点施設は網羅しているはず。しかし、先生が危惧しているように、劇症肝炎の患者さんがいても、其處に評議員がいないために集計から漏れている可能性は否定できません。専門医はいるけども評議員はいない地域の中核病院はありますからね。

三代：でしうね。

坪内：すごく熱心に肝疾患の診療をしていて、劇症肝炎も診ているけど、専門医の資格もとってないし評議員にもなっていない先生がいて、どうしても漏れてしまいますね。

三代：……（後記：私は此處で沈黙してしまったが、それは時間節約の為に「議論が紛糾しそうな発言を敢えて我慢した」からである。しかし今は時間がタププリあるので追加発言の形で一つ問題提起させて頂く。消化器病学会のことは知らないが、肝臓学会の場合、評議員の選考基準が「臨床実績」よりは「論文乃至学会発表」の方を益々重視する方向へと変化して来ており、その為に、臨床に熱心な（特に地方在住の）先生方の比率が評議員集団の中で次第に減少し、それが（評議員施設を対

Table 2 我が国における劇症肝炎の成因の推移 (厚生労働省難治性の肝・胆道疾患研究班の全国集計による)^a

臨床病型	成因	'83-'87	'88-'92	'93-'97	'98-'02	'03-'05	計
急性型	HAV	17 (6.3)	32 (16.8)	36 (16.7)	37 (13.6)	4 (3.3)	126 (11.8)
	HBV ^b	72 (26.8)	74 (38.9)	96 (44.7)	147 (54.0)	77 (64.7)	466 (43.7)
	薬物性	27 (10.0)	14 (7.4)	15 (7.0)	18 (6.6)	14 (11.7)	88 (8.3)
	不明 ^c	153 (56.9)	70 (36.8)	68 (31.6)	70 (25.7)	25 (20.8)	386 (36.2)
	計	269	190	215	272	120	1066
亜急性型	HAV	3 (1.3)	7 (3.9)	7 (3.1)	6 (2.1)	0 (0.0)	23 (2.2)
	HBV ^b	30 (13.2)	15 (8.4)	24 (10.5)	73 (26.1)	31 (28.7)	173 (16.9)
	薬物性	25 (11.0)	12 (6.7)	30 (13.2)	30 (10.7)	20 (18.5)	117 (11.4)
	不明 ^c	170 (74.6)	145 (81.0)	167 (73.2)	161 (57.5)	57 (52.8)	700 (68.4)
	計	228	179	228	280	108	1023
計	HAV	20 (4.0)	39 (10.6)	43 (9.7)	43 (7.8)	4 (1.8)	149 (7.1)
	HBV ^b	102 (20.5)	89 (24.1)	120 (27.1)	220 (39.9)	108 (47.2)	639 (30.6)
	薬物性	52 (10.5)	26 (7.0)	45 (10.2)	48 (8.7)	34 (14.9)	205 (9.8)
	不明 ^c	323 (65.0)	215 (58.3)	235 (53.0)	241 (43.7)	82 (36.0)	1096 (52.1)
	計	497	369	443	552	228	2089

^a 成因分類や成因診断能の年代間での差を考慮して大まかな成因分類により集計^b HBV : 急性 HBV, HBV キャリア, 両者の判別不能例を含む.^c 不明 : いわゆる非 A 非 B, A 型, B 型肝炎ウイルス以外のウイルス, 自己免疫性, 判定不能例を含む

象とする集計での)「症例数減少」という結果を招いたという可能性はないのだろうか?…三代).

坪内: 次に移って, よろしいでせうか.

三代: はい.

痩せ薬, E 型, A 型

坪内: では, 次に, 最近の我国の劇症肝炎の特徴に話題を移したいと思います. まず, 成因ですが, 2002 年でしたか, 「痩せ薬による劇症肝炎」がありました. 肝臓移植になったケースもあって, 肝臓学会として調査もしました. その後, どうですか, 健康食品の類いに由来する劇症肝炎は.

持田: 薬物性は劇症肝炎, LOHF 全体では 10%, 病型別では急性型の 6%, 亜急性型の 11%, LOHF の 19% を占めています. この比率は年度ごとに著変ありませんが, 2000 年台になって原因となる薬物の種類が変化してきています. 2002 年以降は, 健康食品, サプリメントなどによる薬物性症例が多くなっています. 薬物性以外の成因では, 自己免疫性が 2000 年ごろから増加しましたが, 2002 年以降はむしろ減少傾向にあることと, 最近になって成因不明例が増加してきていることが大きな特徴ではないでしょうか (Table 2).

坪内: E 型肝炎も, 最近の特徴といえば特徴ですね, 三代先生.

三代: そうですね. まあ, 昔のことはよくわかんないですけど.

坪内: そもそも E 型肝炎は劇症化率が高いんですか?

三代: どうですかね. 一般的には E 型肝炎の方が A 型より重症化率が高いって話にはなってるんですけど, はっきりした数字の裏付けはないんです. ただ, この 4-5 年ぐらい一所懸命日本国内から症例を掻き集めて, 二百数十例位ですね, それを解析してみて驚いたことは, E 型の重症化率というのは HEV の genotype によって全然違うんですよ. 日本には genotype 3 と 4 という HEV が土着化してるんですけど, 4 型の方が 3 型よりも遥かに強く重症化と関係しています. 不顕性感染例の中では 20% 位しかいない 4 型が, 急性肝炎だと 40%, 急性肝炎重症型あるいは劇症肝炎だと 80% というぐあいですからね. だから, 一口に「E 型肝炎の重症化率は云々」とはいえない訳ですが, genotype 4 の HEV に限定して云うならば, 「E 型って結構重症化しますよ」ってことになります.

坪内: 北海道以外でも E 型の劇症肝炎が報告されていますね.

三代：そうですね。半数以上は北海道で genotype 4 なんですけれども、本州から報告された劇症の場合でも本州には珍しい genotype 4 であることが多くて、しかし、genotype 3 の劇症もなくはないです。現に、滝川先生、先生のところの劇症も genotype 3 が確か 2-3 例ぐらい……

滝川：2 例ありましたですね。

坪内：genotype 分布に地域差があるわけですから劇症肝炎の発生にも地域差があるという訳ですね。

三代：そのとおりです。

坪内：昨日、私のところに、HEV の重症肝炎患者が入院してきました。宮崎でも重症肝炎を経験したことがあります。今のところ、劇症化はしていないのですが……

三代：それは鹿児島？宮崎？

坪内：宮崎でもあって、今回鹿児島でも E 型の重症肝炎患者が入院してきたので、印象として E 型肝炎は重症化し易いのではと思って……

持田：A 型よりも高齢者の患者さんが多いことが、重症化し易いことの原因の一つではないでしょうか。

三代：ああ、それは重要な指摘です。

持田：劇症肝炎の全国調査でも、A 型は最近では高齢の患者さんが増えており、昔に比べると予後が悪くなってきているようです。肝不全でなく、合併症で死亡する患者さんが増加しています。昔と違って A 型の予後は必ずしも良好とは言っていない印象があります。

坪内：A 型は以前は periodical に流行していましたが、最近、それがありませんね。

持田：ないですねえ。

坪内：なんでなくなってきたのでせうね。

持田：急性肝炎の実態は、国立病院が協力して長崎医療センターで集計しているものがありますが、最近の成績を見ても A 型の流行した年というのは聞かないですよ。

三代：でもまあ A は忘れた頃にやって来る。例の、アメリカの、メキシコ産のネギによるアウトブレイクみたいに。

滝川：2000 年以降 A は減って来てますよね。2002 年に小さなピークはありましたけど。

持田：確かその年だったと思うのですが、A 型の救命率が極端に低かったですよ。60 歳以上の高齢者が 4 例登録されましたが、そのうち 3 例が死亡していました。

三代：ただ、年によって流行している A の株が違って可能性もあるんじゃないですかねえ。HAV はあんまり sequencing 等がやられてないから、やってみる価値はありますね。

井上：岡本先生に見て貰ったことはあるんですよ。でも、タイプが違ってることではなかったですね。

三代：あつ、そうでしたか。

持田：その年はですね、A 型で死亡したのは全員が肝不全ではなくて感染症などの合併症が原因であったのですよ。肝不全の程度はあんまり重篤でないにもかかわらず。

井上：うちの症例も肝不全はたいしたことなくて、結局、急性腎不全や敗血症、合併症が問題になります。

病名の問題

坪内：話題を次に進めさせていただきますが、病名の問題があります。我々は「劇症肝炎」という病名で集計しています。先生達もよく御存知のように、我国には非常に明確な劇症肝炎の診断基準 (Table 3) があります。ウイルス、薬物、自己免疫が原因となって発症するもので、先行する肝障害があるものは外す。ところが、B 型の場合には検査が不十分でキャリアかどうかははっきりしない例やキャリアでは急性発症かどうかははっきりしないこともあります。1981 年に犬山シンポジウムで作られたこの診断基準は非常に優れた診断基準ですが、国際的な診断名との整合性がありません。欧米では、fulminant hepatic failure あるいは acute liver failure という用語を使っています。その中に種々の etiology のものが入っていて、就中ウイルス性のものだけを fulminant hepatitis と呼ぶのが一般的です (Fig. 1)。ところが、日本の場合、劇症肝炎 (fulminant hepatitis) の中に薬物や自己免疫も入っている。もちろん、Wilson 病や血液疾患の肝浸潤なんかは入っていない。

井上：でも先生、自己免疫なら hepatitis なんだから fulminant hepatitis に入ってきて問題ないでしょう。

持田：この問題は坪内先生の指導で、厚労省研究班にワーキンググループを立ち上げて、検討を進めています。問題点は幾つかありますが、第一は日本では肝炎像を伴う急性肝不全のみを劇症肝炎と診断し、肝炎像を呈しない肝不全を除外している点

Table 3 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 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、妊娠性脂肪肝、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。
- (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か、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 週以内に肝性昏睡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。

(第 12 回犬山シンポジウム, 1981 年 8 月, 第 89 回日本消化器病学会総会, 2003 年 4 月改訂)

成因	責任因子	劇症肝不全症候群	劇症肝炎(欧米)	劇症肝炎(日本)
ウイルス性肝炎	Hepatitis A, B, C, D, E virus 単純ヘルペスウイルス, 他		↑↓	↑↓
薬剤性肝障害	アセトアミノフェン含む中毒性 過敏反応			↑↓
自己免疫性肝炎 (急性発症)				↑↓
毒素	四塩化炭素 毒キノコ (テングタケ) リン化合物			
循環障害	虚血 中心静脈閉塞症 熱射病 悪性腫瘍の浸潤			
その他	ウィルソン病 急性妊娠性脂肪肝 ライ症候群			

Fig. 1 劇症肝不全, 劇症肝炎の概念と成因 (欧米との比較)

です。これは外国の定義との整合性の観点から問題になっています。第二は、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しているのですが、B 型キャリア例や自己免疫性の場合にはこれを厳密に行うのが困難であることです。それでは、先行する肝疾患のある症例も加えるとすると、どの程度まで進行した肝疾患であったら加えてよいのか、これが二番目の問題です。三番目の問題は、劇症肝炎の定義がプロトロンビン時間が 40% であるとか、発症から脳症出現までの期間が 10 日、11 日などの基準によって病型分類していますが、このままでよいのかということです。

坪内：はい。

持田：一番目の問題については、日本に肝炎以外の急性肝不全がどの位存在し、どのような特徴がある

のか明らかになっていませんから、現在、厚労省研究班のメンバーを中心に該当する症例の集計を行っています。「従来の劇症肝炎」と「劇症肝炎からは除外しているが同じ程度の肝不全を呈する症例」を比較して、どこが違うかを解析し、これを基に急性肝不全の概念を再構成したいと考えています。二番目の「先行肝疾患」については、これは非常に難しい問題で、なかなか回答は出せないと思います。三番目の劇症肝炎の定義に関しては、2001 年から 2002 年にかけて当時の症例を中心に予後との関係を詳細に検討したところ、吃驚したことに 1981 年に高橋善弥太先生がお作りになった基準が 20 年後の症例に当てはめても大変優れたものであることが分りました。発症から脳症出現までの期間は 10 日と 11 日を境に救命率が大きく低下

し、その他のどの日数を適応しても、これ以上うまく分類することはできません。また、56日を境として予後がさらに不良になることから、劇症肝炎急性型、亜急性型、LOHFの分類は変えることは不可能との結論に達しました。また、プロトロンビン時間40%を基準とすることも、血漿交換などの人工肝補助を開始すべき疾患単位を規定する基準として適切であり、これと脳症との組み合わせで作成した診断基準は、今日になっても大変優れたものであると思いました。しかし、最近では成因に対する治療の重要性が増してきています。核酸アナログ製剤による抗ウイルス療法やステロイドパルス投与など様々な治療が可能な今日では、これらを開始すべき状態を反映する疾患単位が必要となります。急性肝炎重症型はプロトロンビン時間40%以下を基準としていますが、これより軽度の肝不全で成因に関する治療を開始する基準となるような病型を規定する必要はあると考えます。

三代：外国のcriteriaでも此のPT 40%ってのは採用されてますか？

持田：外国の定義は脳症が中心で、プロトロンビン時間には必ずしも言及していませんが…

井上：犬山の前に出た論文が二つほどあって、それもPT 40%と書いていて…

三代：外国の論文？

井上：ええ。

持田：現在はプロトロンビン時間の表示で外国ではパーセントは使わないですからね。INRで表現しないと外国との比較ができません。

坪内：INRで1.5。

持田：だから、肝炎像を呈する肝不全に関しては、国内的には今の基準でも十分なのですが、外国との関連が問題になります。

坪内：結局は国際的な病名との整合性の問題なんで、診断基準の問題というよりは寧ろネーミングの問題ですね。InternationalなJournalにfulminant hepatitisと書いて、etiologyはdrugだとかAIHだとか書くと、なんでこれがfulminant hepatitisなんだ？！というコメントが来る訳ですね。Fulminant hepatic failureと書かないと。

井上：Drugが原因であっても病理学的に肝炎であれば一向に構わない訳ですけども、欧米の人達は結局パラセタモールによるものを多く見ているので、drugは肝炎ではないっていう思い込みがあるんで

しょう。でも、日本のdrugは肝炎がほとんどを占めます。ところで、先ほど持田先生の御意見で、先行する肝疾患云々っていう話があったんですけども、ちょっとこのデータを見て頂きたいのですが(data not shown here)、当科の與芝真彰が本年の日本肝移植研究会で発表するので作成したスライドなんですが、HBVのキャリアをですね、先行する肝病変の有り無しでストリクトに分けて較べてみると、どちらの群も同様に非常にインテンシブに治療するんですけども、予後が全然違うんですよ。

坪内：先行する肝病変が有る方が予後が悪い？

井上：そうです。

坪内：要するに、acute on chronicは予後が悪いということですね。

井上：そうです。結局、線維化が或る程度進行していると再生しないんですよ。肝補助を一所懸命やれば支えることはできるし、免疫抑制療法と抗ウイルス療法をやれば肝炎は止まってくれるんですけども、再生が起こらない。だから、その段階で再生促進因子なんか効くかもしれないんですけどね。今は未だそれが何處でも使えるようにはなっていません。D/T比も或るところまでで改善が止まってしまう。偶々そういうタイミングでドナーが現れればいいんですけども、そうでなければ内科治療による救命は極めて難しくなります。

坪内：うんうん。

滝川：疾患概念に話を戻しまして、「劇症肝炎」という一つの疾患として扱うのか「急性肝不全」という症候群として扱うのかということですけど……

坪内：欧米は症候群として扱ってる…

滝川：そうです。問題は、原因不明の症例を肝炎として扱えるかどうかなんです。昔は、non-A non-B hepatitisという言葉があって、原因不明の症例を肝炎と看做していた訳ですけども、そういう症例の全部が肝炎であるっていう証拠はない訳です。それで持田先生は「成因不明」という分類をお作りになった。

坪内：特に、予後の悪い亜急性型はその成因不明例が多いですね。

滝川：もう一つは保険の問題です。劇症肝炎だけが国の難病に指定されているものですから、同じような重症度で同じような治療を受けていても、劇症肝炎という病名がついていれば医療費が救済され

るのに、違う病名だとそれができないという大きな矛盾があります。

坪内：そうそう。ですから、厳密には劇症肝炎ではない症例でも、主治医が患者サイドに立って敢えて劇症肝炎という診断を付けて特定疾患の認定を受ける場合があると思いますね。PT が下がって且つ脳症が出ていれば、審査する側もそれ以上細かいところまでチェックしないでせうからね。

滝川：過去 20 年間に亘って日本が、劇症肝炎だけに絞ってやってきたということは、色々な法則性を見つかりたりするにはよかったんですけども、医療現場では今云ったような矛盾も出て来ますね。

坪内：そうですね。

持田：今日の此れまでの議論と全く同じようなことが、1981 年の犬山シンポジウムの議事録に書いてあるのですよね。ただ、当時の研究者は、わが国の劇症肝炎は 90% がウイルス性で、10% 位が薬物アレルギーであり、その他のものは殆どないであろうと考えていました。そのような中で作成された疾患概念であり、診断基準であったのですが、現在の症例に適用しても、劇症肝炎は症候群であると考えれば、あまり違和感はないのです。

三代：今と逆だ。

持田：そうなのです。全く逆で、現在では成因不明例はウイルス性以外の可能性も念頭におく必要があるのです。だから、1980 年の当時は劇症肝炎という疾患のみで不都合はなかったのですよ。しかし、今では矢張り症候群的な扱いで劇症肝炎を扱わないと現実にはそぐわないようになってきていると思いますね。先ほどの医療費の話にしても同様です。

滝川：はい。

持田：学問的な立場と、治療学的な立場と両方を考えて、疾患や症候群の概念、診断基準を再構成しなければならない時代になったと思います。

成因不明の急性肝不全

坪内：以前は、劇症肝炎の患者さんが多くて、1972 年頃には全国で 7,000-8,000 人位いた訳で、私自身、毎月 3 人位は診てたと思います。あの頃の劇症肝炎は圧倒的に B 型ですね。C 型の劇症肝炎は極めて少ない訳ですから。その後、なぜ患者数が減ったかという点、主な原因は矢張り HBV に対する感染予防対策が色々と講じられて、新規感染が減った。そういうことではないかと思います。で、そ

の結果、今は「成因不明」の比率が大変大きくなった。さっきも話に出た血液疾患の肝浸潤とか、心不全時の重症肝障害とか急性肝不全を呈する病態がありますが、夫々の成因によって予後も違いますね。

滝川：アメリカからの position paper¹⁾によれば、病型分類には殆ど意味がない。それよりも成因の方が予後を見るのには役立つんだと書いています。それは今、坪内先生がおっしゃったように、成因が予後を左右するんだということだと思います。ただ、それは急性肝不全という症候群全体で見た場合であって、劇症肝炎だけに絞って云うと、急性型か亜急性型かっていう病型分類が非常によく予後と相関してる訳です (Fig. 2)。

井上：先程坪内先生から悪性腫瘍あるいは心不全のケースの話がありました。我々もその他に、重症の敗血症で凝固障害と意識障害があって、見掛上は劇症肝炎と良く似てるケースを経験しています。そういう「外（はず）れ」のケースがどれくらいあるかが 1 つの問題です。

滝川：私共は近隣 4 県から重症の肝炎を集めてるんですけども、40% 位が劇症肝炎からは外れます。

井上：でしょ。だから、症候群ってことで集めると相当の数になるんじゃないでせうか。

坪内：劇症肝炎から外れる急性肝不全が、劇症肝炎と同じ数位あるかもしれませんね。いや、もっと多いかもしれませんね。

滝川：で、そういう症例は、肝不全で亡くなるのではなく多臓器不全で亡くなることが多いので、予後にも関係して来る。

坪内：ええ。

滝川：だから、単純な予後予測するのは中々できない。

坪内：成因と関連することですが、アルコールによる acute on chronic は最近どうなってるんでせうか。

井上：私はあまり診たことないですね。アルコールによる慢性肝障害がベースにあってそこへ何か成因不明のものが重なって肝不全に陥ったものは何例か経験しております。

持田：私どもの施設でも、重症アルコール性肝炎が最近では女性で多くなっている印象があります。しかし、アルコール性肝炎は殆どがベースに肝硬変がありますから、acute-on-chronic であり、これは全く異なる病態ですね。だから、先行する慢性肝疾患の話に戻りますが、肝硬変があったものまで

Fig. 2 発症-昏睡期間と救命率との関連

急性肝不全の中に加えるのはかなり無理があり、これは別けて考えた方がよいと思います。治療学的にも全然違いますので。

坪内：成因不明が亜急性型では多い訳ですけど、これは一体何なんですかねえ？

井上：成因不明例の肝生検を結構沢山やったんですけども、肝生検で見える限り、hepatitis であることは間違いないだろうといえます。少なくとも、degenerative なものではない。しかし、原因がウイルス性であるかどうかはわかりません。インターフェロンが効く症例は、自験例では65% ぐらい。残りの症例は、インターフェロンをやっていますが、効果はありません。しかし hepatitis であることは間違いないです。

三代：2-5 OAS とか neopterin とか、そういう surrogate markers が血中で上昇しているなどの所見はないですか。RNA virus infection だったら上がっているようなマーカーが。

井上：見ておりません。

三代：あっそう。

持田：成因不明例は、高齢で女性に多いという特徴がありますから、一部には自己免疫性が含まれている可能性はあります。しかし、自己免疫性と診断された症例は急性型、亜急性型ともに予後が不良であるのに対して、成因不明例は急性型の救命率は高率で、予後の観点では成因不明例と自己免疫性例は大きく異なります。一方、最近の症例では

薬物服用歴が高率ですが、救命率のみを比較すると成因不明例と薬物性症例は似ています。このため成因不明例には、薬物性と自己免疫性、この二つが含まれていることを念頭に置く必要があると思います。

坪内：決して成因不明例の絶対数が増えてきたことではないですね。B 型とか原因のハッキリしたものが減って来たので成因不明の比率が高くなった、ということですね。昔も今と同じ位あったのではないかと思います。

持田：そうですね。

坪内：成因不明のうちウイルスの関与するものがあるとするなら、肝臓移植時に摘出した患者さんの肝臓の一部を例えば三代先生に御渡しして、ウイルスはいないかと調べて貰うという手もあるのではないかと思います。

三代：Transmissible な原因を想定するとすればですね、例えば輸血が関与した成因不明例があるならば、そういう解析に食指が動くんですけども、輸血後の成因不明劇症肝炎ってありますか？

坪内：殆どないと思いますね。どうですか持田先生。

持田：直前に輸血した症例はほとんどないと思います。古い輸血歴のある症例は多くありますが。

國土：クスリについてですが、そういう成因不明例で薬物性を完全に除外できるのでしょうか？

持田：薬物を除外するのは非常に難しいのです。実際、成因不明例には、特に亜急性型の場合ですと 45%

は薬物服用歴があるのです。ただ、全国集計の三次調査で主治医の先生に詳細を確認すると、かなり以前から内服している薬物が大部分を占めていて、経過から薬物性を断定できない。このため、成因不明に分類している症例が多くなるのが実情です。

國土：移植症例では6割位が成因不明例なんですよ。ところがよく聞いてみると、病歴中になんらかの薬が使われているケースが多い。本当に成因不明でいいのかなって思うことが多いのです。

持田：難しいです、薬物に関しては、最後まで否定は出来ないと思います。

井上：薬物とウイルスの境界ってものが僕はよく分らないです。両方絡んでいるものがあるのではないかと私は考えています。皮膚科では重症薬疹の1つにDIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome)という病気があるんですけども、これはHHV6のようなDNA virusが持続感染していると薬剤に対する免疫応答が亢進するのです。肝障害も必ず来ますから、DIHSを見ていると、肝臓に何かウイルスが持続感染している時に薬剤に対する一種の過剰な免疫応答により肝細胞破壊がおこる可能性もあるのかなと思います。

滝川：Hepatologyに「急性B型肝炎の劇症化に肝炎発症後の薬物服用が関与する」という論文²⁾がありましたよね。

井上：Bだけではなくて、例えば皮膚科からコンサルテーションを頼まれて行ってみると、皮膚の病気と肝障害があって、薬剤が疑われてるんですけども、調べてみるとHHV-6がいる訳ですよ。だから、それはウイルス感染に薬剤がスーパー抗原的に働くのではないかと、これは私の勘ですが、成因不明には薬剤やウイルスに単純に割り切れないものがあります。

坪内：ヘルペスウイルスとかサイトメガロウイルスとか、肝炎ウイルス以外のウイルスでも劇症肝炎が起こる可能性があるということで、最近では、肝臓専門の先生方はそういうウイルスについてはしっかり調べていますね。

三代：Parvoなんかも含めてですか？

坪内：ええ、専門の施設ではですね。これまでに報告されているようなウイルスは調べられていますね。

内科治療

坪内：扱って、そろそろ治療の方に話を進めさせていただきます。先ず、これまでの内科的治療を総括するとどうなるのでしょうか？どなたでもよいのですが、先ず全般的な観点から持田先生。

持田：内科治療としては人工肝補助、即ち血漿交換と血液濾過透析を併用した治療法は現在では大部分の症例で実施されています。合併症があったり、高齢であったりして人工肝補助療法が実施できない例外を除けば、可能な症例では全例で実施されている現状にあります。その他で実施頻度が高いのは、ステロイドパルス療法が70%、抗凝固療法が60%程度の症例で行われています。ラミブジンを中心とした抗ウイルス療法に関しては、B型の場合にはキャリア例であろうと新規感染例であろうと90%以上で実施されています。昨年からラミブジンに代わってエンテカビルも使われるようになってはいます。今のところ、内科的治療で実施できることは全て実施しており、これによって急性型はかなりの症例を救命できるようになったと考えております。しかし、超急性型と云われているような症例や、再生不全の認められる亜急性型に関しては、これは後で井上先生からも御話があると思いますが、内科治療で覚醒には持ち込めても結局は肝移植を行わないと救命できないのが大部分です。

坪内：最近の調査結果では、年度ごとに若干のバラツキはありますが、急性型の救命率は約60%ですね。しかし、亜急性型の救命率は、一時ちょっとよくなってきたと思える時期もあったのですが、最近では30%を切る状況がずっと続いていますね。

持田：30%を越えた年もあったのですが、やはり3割の壁を越えるのは大変ですね。

滝川：それは分母から移植例を除いた数字でして、もし移植例を入れるならもっと低い数字になる。

持田：それはそうですね。

滝川：移植例イコール内科治療失敗例という考え方でいくべきで、分母から移植例を除外してはいけないと思います。

坪内：基本的に、内科的な治療で助からない患者さんが移植に持ち込まれるという流れになってますからね。

滝川：3割という数字が内科治療の実力とは言えないと思います。

持田：亜急性型の約 30% で肝移植を実施していますので、これも死亡例とすると内科的治療の救命率は 20% 未満になります。

坪内：ステロイドによる内科的治療は救命率の向上に寄与しますか？持田先生。

持田：これは未解決ですね。厚労省の研究班でも坪内先生の指導で治療法に関するワーキンググループができて検討を始めましたね。

坪内：難しいですね、この評価は。

滝川：ステロイドは劇症化の予防にはなるとは思いますが、劇症化した人に本当に効いているかどうかはちょっと判断に苦しむところですね。

持田：ステロイドから話は逸れるのですが、A 型や B 型の劇症肝炎では DIC と類似した病態を示す症例が多く、その場合には抗凝固療法が高率に実施されています。これは、急性型の場合ですが、内科治療の救命率向上に大きく寄与していると思います。

内科治療：人工肝補助

坪内：井上先生、人工肝補助について、お待たせしました（笑）

井上：では人工肝補助（笑）。今あちこちでやられているのは、與芝方式とか平澤方式とか色々なやりかたがあるんですよ。だけど、どっちの方式にもまだまだ改善の余地があると僕は考えています。全国に広げて行くには矢張り成る可く簡単に効率の良い物が望ましいと思います。回路とかカテテルとか。

三代：ヨシバ方式ってのは與芝眞彰先生のだって分るんですけども、ヒラサワ方式ってのは？

坪内：平澤博之先生です。

持田：千葉大の。

三代：有難うございます。

井上：結局ですね、與芝方式と平澤方式ってのは最初は随分と違うと思っていましたが、結局は同じなんですよ。

三代：え？

井上：先生のように一昔前に劇症肝炎のことをおやりになった方は御理解頂けると言うんですけども、昏睡惹起物質が何なのかってのを探る研究が 1970 年頃から行われていましたよね。與芝先生が大学を卒業した頃から。

三代：そうでしたかね。

井上：まず劇症肝炎に対する人工肝補助療法として、

コンベンショナルな透析が一所懸命行われましたが、結局患者は覚醒しませんでした。では昏睡を起こしてる物質は一体何なんだ？って訳です。日本人達は、もっと分子量の大きいものなんじゃないか、と。で、先生達の東大第一内科のグループは……

三代：ホローファイバーとチャコールですね。低分子は濾過し、高分子は吸着除去しようという発想……

井上：そう。中分子昏睡起因物質説という考え方があり、與芝先生達はその考え方にもとづき、より分子量の大きなものを効率よく抜ける血液濾過透析を治療に採用されました。一方でヨーロッパのグループは蛋白結合性物質を抜こうという発想で、アルブミン吸着。今の MARS に繋がる方式ですね。そういう二つの大きな流れが出来た。

三代：うんうん。

井上：現在伝え聞くとところによると、MARS で十分な覚醒効果は得られていません。ところが、日本の方式でやると結構昏睡から覚醒します。日本のやり方の主流は、結局大量の水で血液をトコトン洗う。使っている膜の穴を大きくして分子量の大きなものも除去する。原理は簡単に云うとそういうことなんです。

三代：なんだか凄いな。

井上：問題はですね、それを誰でもやれる簡単なものに如何にして近づけるかってことなんです。もう少し容易で効率のいいやり方が広まれば、恐らくあと 10% 位は急性型の救命率があげられるのではないかと思います。具体的には、例えば以前の私達は「後希釈法」といって大量の水を体内に入れてそれを膜を介して抜いていたんですけども膜がつまりやすい欠点がありました。最近はこの「前希釈法」で online HDF という手法を用いてカラムの前から入れるように変えました。そうすることによって膜も目詰まりを起こし難くなりましたし、……そういうふうにしてもっと簡単に効果のある方法に改良して行くことによって、肝補助はもっと普及するし急性型の救命率も上がって行くと思います。つまり、肝補助によって、これまでは移植に持って行けなかったような症例が移植に持って行けるようになればいいなと。で、多分、こういうことがやれるのは日本だけなんですよ。

坪内：要するに、移植までの bridging としての肝補助……

井上：そうです。それがこれからは絶対必要になってきますから。しかし、それだけではなくてですね、これまでは支えきれずに死んでしまっていた人達を、再生が起こるまで支え切るってことが可能になる。超急性型でどうしようもないってケースを除けば、急性型ってのはマネージメントさえよければそう簡単には死なないですから。

持田：そういう意味では、病診連携による患者さんの流れが確立していないと救命率は上がりませんね。

國土：何もしないで直接外科に来るってケースよりは one cushion あった方がいい。

井上：そうなんです。オベの前の日まで肝補助を回してから外科に持ち込むって方がいいですよ。そういう意味で、最初にちょっと話が出ましたけれども、北大なんかは、手稲溪仁会病院でずーっと肝補助を回しておいてから持って行くっていう、いいシステムが出来てる訳です。

國土：大学によっては救急部で一旦受けてから移植医に依頼するシステムのところもあるようですが、東大の場合は移植外科で直接受けるようになっていきます。色々な施設から紹介される訳ですけど、何處から来るかで患者の状態がかなり違います。

坪内：血液浄化部とか消化器内科で一旦受け入れてからではなくですか？

國土：ええ。移植科に直接です。肝臓内科とか救急部とかを経由してではなく。実は昨夜も一例来たんですけどもね。血漿交換ぐらいいし出来ない施設から、いきなり「受けてくれ」と。

坪内：一般的な問題として、消化器内科との連携に問題あり、ということでしょうか。

國土：いや、そういう意味じゃないんですけど。

坪内：與芝方式の HDF がもっと普及すればいいんですが、うちでは劇症肝炎の HDF は血液浄化部でして貰っているの、そのシステムにしたがっています。しかし、HDF の細かい方法が患者さんの予後にクリティカルに影響するのであれば、いろいろ相談しないといけないですね。

井上：我々のところは、そもそも血液浄化法の確立が劇症肝炎治療の出発点だった訳ですから、今でも自分たちの手で、あれこれ工夫しながらやっています。

坪内：普及させようと思ったら簡単にできるんですか？

井上：私はできると思います。透析のちゃんとした設備と水の浄化装置さえあれば何處でも出来ると思

います。

滝川：我々のところでは実際は透析室にお願いしていますけれども、メニューは全部自分たちが決めて、その通りをやってくれます。6 時間 HDF をやった後、残りの 18 時間を CHDF で維持する。そして、その 6 時間に合わせて血漿交換を併用する、そういう形ですね。こういうシステムになってからは随分救命率は上がったと思います。ただ、急性型は上がったんですけども、亜急性型はなかなか上がらないですね。井上先生がおっしゃったように、意識は醒めるんですけども救命できない。それは、再生が伴わないからだと思いますけども、急性型の場合には、覚醒させれば助けられる。ですから、今後の課題としては、再生を促進させる治療法。それがないと亜急性型の救命率を上げられない。

持田：覚醒効果っていう点では人工肝補助療法の進歩は行けるとこまで行ったという感があるのですが、あとはやっぱり普及、どの施設でも井上先生と同じことができるようにならないと。

坪内：問題はですね、肝臓専門の施設でも、この劇症肝炎の治療に関心のあるところが最近少なくなっていますから…

持田：そうですね。

坪内：患者さんが多ければ、どの施設でもどれが優れた肝補助システムか検討して導入するのでせうが、現状は年に 1 例か 2 例かという状況だと、真剣に検討することにならないですね。

三代：やるべきところでやりさえすれば、術前のマネージメントがちゃんと出来るようになってる。しかも症例数は少ない。だとすれば、こういう病氣こそセンター化すべきじゃないですか？

國土：そのとおりですね。

三代：北海道のような良い前例がある訳だから。

坪内：あそこに運べ！という……

三代：そうそう。旗を立てる必要がありますね。何處からでも見える。でも今はそうならないんでせう？

持田：そういう意味では、急性肝不全に関しては未だ未だ啓蒙活動が進んでいない感じがしますね。C 型肝炎に較べてですね。

井上：移植施設に送られたもののドナーがいなくて、結局内科治療を続ける為に私達の施設へ転送となった患者さんが 3 人おられます。これら三人に共通

のことは十分な治療が内科で行われていません。
結局、内科はもうあきらめちゃってて、なんでも
いいから移植施設に送ればいいたろうという感じ。

三代：あり得る話ですな。

井上：要するに、外科に送る前に内科でやることがあつた筈なんですよ。

三代：うんうん。

内科治療：抗ウイルス療法

坪内：現状としては、肝補助療法は随分と進んで来ているということですが、次にB型に対する抗ウイルス療法に話を進めたいと思います。これによってB型の劇症肝炎の救命率が向上したかということですが、研究班での調査結果をみますと、当初の期待が大きかった割には然程ではない、という印象です。井上先生、如何ですか。

井上：ラミブジンにしろエンテカビルにしろ、ウイルスが減少するまでに時間がかかる訳です。劇症肝炎の場合には、ウイルスの増殖を時間を掛けて止めるよりは、瞬時に肝細胞破壊を止めてやるほうが大事だと考えて、ステロイドパルスをやったりサイクロスポリンの持続点滴をやっています。とにかく破壊を止めないと再生は起こらないと考えております。それともう一つは、如何にそれを早期にやるかなんです。結局、ジレンマに陥るのは、或る程度破壊は止めたのに再生しないって時なんです。だから、とにかく早くやった方がいいだろうと。

滝川：その為にも、予知が重要だと思います。

井上：勿論、予知は重要です。昔、三代先生に訊かれて、「おまえ、予知式なんていうあんなメンドクさいやつ、ホントに使ってんのか？」って。それで僕は正直に「使ってません」って答えちゃったんですけども（笑）（後記：正確には「毎回予知式を使って計算している訳ではありません」と答えた。…井上）

三代：記憶にない（笑）

井上：だって、肝炎が持続して破壊がドンドン進んでるようだったら、もう（破壊を）止めてやるしかないじゃないですか。

三代：臨床的な勘？

井上：そう外（はず）れはしないんです。予知式と。だから、それでいいんじゃないかと思ってますけど。ただ、ちょっと早めにやりすぎて合併症が起

こったりすると、色々云われたりするのは事実です。あともう一つ、早めに対処すべきこととしては、矢張り移植の可能性は常にある訳だから、ドナーになってくれる人がいるのかいないのかってこともですね、手遅れになる前にしておいた方がよいと思います。内科的に治療はともかく時間がかかります。3カ月位それで支えることができたとしても、再生して来ない場合もあるんですよってことを十分に説明してですね、それでも内科治療でよいですか？と。そういうことを説明しておかないと不可ない時代になっていると思います。でも、ドナーは中々出てこないのが現状です。

持田：抗ウイルス療法に話を戻しますが、ラミブジンの有用性に関する全国規模のスタディーを行いました。急性肝不全の場合は矢張り、プロトロンビン時間が40%を切ってから治療を開始するのは救命するのは困難である、できれば60%を切る前に治療を開始すべきであるという結果がでています。

坪内：劇症肝炎になってからでは遅い？

持田：劇症肝炎どころか、急性肝炎重症型でも、40%を切ってからでは矢張り厳しいのが現状です。

井上：あのスタディーでも、先行肝病変があるのは厳しく外してあったんですよね？

持田：あ、それは全く別扱いになります。先行肝病変がある症例では、プロトロンビン時間は治療開始の指標になりませんでした。

井上：あ、あれはビリルビンでしたっけ。

持田：B型慢性肝炎の急性増悪では、総ビリルビン濃度が15mg/dLを越えてから治療開始したのでは救命するのは困難で、可能なら5mg/dL程度で始めるべきです。先ほど井上先生からも御指摘あったように、できるだけ早めにラミブジンやエンテカビルを投与することが重要と考えます。

坪内：それって、極論すれば、Bの急性肝炎を診たらもう最初から使うことに……

持田：そうですね。でも、プロトロンビン時間を経時的に見て行って、これが低下しなければ投与しない。70%台まで低下するようなら治療を開始するというで間に合うのではないのでしょうか。

坪内：滝川先生のところは、急性肝炎のPT値を随分詳しく調べておられますよね。

滝川：我々の施設は少し重症な症例の方にバイアスがかかっているのかもしれませんが、急性肝炎の約

半数がPT 値 80% を切っています。ですから、80% を切ってくるのであれば、ラミブジン、今であればエンテカビルということになろうかと思えます。

坪内：PT は 80%, ビリルビンだと 5 mg/dl. この辺りから抗ウイルス療法を考えるということですね。

滝川：そうですね。

坪内：結局、劇症肝炎の治療というよりは、予防ですね？

滝川：そうです。劇症化の阻止。

内科治療：再生促進と脳浮腫対策

坪内：さきほど、新規の治療法という話が出ましたけれども、私達は今、HGF を使ったプロジェクトを進めています。ま、これも、肝移植をしないと助からないという患者さんを対象にした一相・二相試験で、安全性を確認する段階なんです。安全性が確認されたら、次の段階として劇症化の阻止とかの効果を見ることになります。先ほどから議論のあった意識は覚醒するが、再生が起らないというような症例に効果を期待して。

井上：そうですね。

坪内：その他、新しい治療法として話題になってるものがありますか？脳浮腫対策についてはどうですか。欧米は随分熱心ですが、井上先生はどうしてますか？

井上：脳浮腫が何と相関するかについては色々な研究がありますが、その中でも血中グルタミン濃度は重要な指標の 1 つだと思います。頭の中にカテーテルを埋め込んで micro dialysis を行った報告がありますが、グルタミン濃度と脳浮腫が結構綺麗に相関するといわれています。だから、低分子のものも徹底的に洗い出してやれば脳浮腫は来ないだろうと治療上の立場から考えるわけです。血液浄化をしっかりやる利点ってのは、意識を醒ますってことと、合併症を起こさせないってことなんです。脳圧モニターを入れる前に徹底的に血漿浄化をさせることです。

滝川：HDF とか CHDF が出てから脳浮腫は非常に少なくなっただと思います。それまで、血漿交換単独でやってた時代はどうしても、血漿自体が膠質浸透圧が低いうえに、ナトリウムが高いので脳浮腫とか肺浮腫とかの合併症が多かったですね。

井上：アメリカは結局、日本のような強力な肝補助が

ありません。例えばパラセタモールだと 1.6 日ぐらいで肝移植を行います。脳浮腫が出たら support する手段が無いので早目に手術に踏み切るわけです。それを日本が真似する必要はないと私は思います。

坪内：以前から教科書的にはマンニトールですが、HDF とか CHDF とかやれば必要ないですか。

井上：私は必要ないと思います。血液浄化療法を十分行うことがあくまで大切です。

坪内：持田先生、追加発言はないですか？

持田：そうですね。ただ実際には、超急性型などで脳浮腫が進行してから我々の施設に移送される患者さんも少なくありません。このような症例は初めから循環動態も悪く、HDF を回せない場合があります。このような場合は、欧米流の脳浮腫対策も必要になってくるのではないのでしょうか。

坪内：以前に、プロスタグランディンが肝細胞死をプロテクトするのではないかと、治験まで行われたことがありましたが。

滝川：重症肝炎のアミノトランスフェラーゼを改善する効果はありましたが、劇症化を阻止するという効果は確認されなかったと思います。

坪内：最近では使われてないですね。

肝移植

坪内：扱って、急性型は内科治療で或る程度まで救命できるけど、亜急性型は確率高く救命できる治療は肝移植ということで、ここからは國土先生に肝移植についてお話して頂きたいと思います。

國土：何から喋ればよいのでせうか（笑）。

坪内：劇症肝炎の肝移植率は年毎に上昇してはいないですね。研究班調査結果では、肝移植率は約 25% で推移しています (Fig. 3)。

國土：増えたか減ったかっていうのは、紹介される側としてはよくわかりません。2-3 年前、一時期減ったのですが、最近また増加している印象です。

坪内：救命率は 80% 位ですか？

國土：全国平均では 1 年生存率が 70% 強です³⁾。東大では 93% とさらに良好ですが、セレクションの問題もあるかもしれません。東大でやったのは全部で 32 例ですけれども、リジェクトしたのはそれより多くて、53 例あります。ドナーの意志撤回も一部にありましたが、多臓器不全や感染症などの合併症で移植まで持って行けないケースが結構ありま

Fig. 3 急性肝不全の病型別救命率の変遷 (全国集計)

した。

坪内：適応基準について議論してみませうか。肝不全研究会の適応基準は正診率が少し低いことが問題になっていますよね。70% ぐらいですか。

滝川：最初は、内科治療で助けられるケースの半分位が移植に回ってしまうような specificity だってことが validation study で判明したもんですから, specificity を上げるために5日後に再判定しようってことになったんだと思います。しかし、今はもう5日後は見ないで one point で判定しようということになっています。

持田：最近の症例に適応すると、5日後に再判定しても正診率が向上しないのですね。脳症出現時における正診率は急性型が66%, 亜急性型が80% で、亜急性型は sensitivity が99% と高率ですが、specificity は21% に過ぎません。5日後の再評価をすると正診率は急性型が67%, 亜急性型が78% で、亜急性型の specificity は39% です。もともと specificity は低くなるようにガイドラインを作成したのですが、亜急性型では低すぎるのが現状です。死亡する症例は正確に予測できるのですが、内科治療でも救命できる症例で肝移植を実施しています。この点に改善の余地はあります。これも、坪内先生が研究班で立ち上げたワーキング・グループで現在、検討させて頂いているところです。

滝川：基本的な姿勢としては、先ず移植適応候補として逃さず拾っておいて、経過を見ながら絞って行くことになるだろうかと思います。

持田：ワーキング・グループでも色々と議論している

のですが、現状を考慮すると one point で判定したいと考えております。昔のように肝移植が普及していない時代とは異なりますので、内科治療で生存できる人が移植に回るのも極力避けるべきと考えます。この二つのスタンスに基づいて、我々の施設の中山と岐阜大の内木先生に多変量解析を中心とした解析をしていただいております。また、これは未だ坪内先生には御話してなかったことですけれども、このようなデータ解析には長崎医療センターの八橋先生達が取り組まれているようなデータ・マイニングの手法が有用なのではないかと考えて、実は来週、その方面の専門家と相談する予定もあります。多変量解析とデータ・マイニングのどちらで優れたガイドラインを作成できるか、今年度中に結論を出したいと考えています。

坪内：データ・マイニングにはかなりの数の症例がないと不可ないんではないですか？

持田：そうです。ただ、八橋先生にお聞きすると500例ぐらいの症例数でも可能な場合もあるとのことでした。ただ、オカネは随分かかるらしいですね(笑)

坪内：井上先生のところはどうですか。あの適応基準をどんなふう……

井上：いや、あんまりあれは使ってないですね。内科治療が随分進歩して来ましたから、大体10日から14日目位で回復して来なければ移植しないと判断しています。

坪内：だけど、今の時代は、或る程度の基準を設けておかないと、患者さんへの説明にも……

井上：単純に1個だけ指標を挙げろと云われたら、僕は「それはD/T比」と答えます。血液をドンドン洗って行ってD/T比が上がってこないケースはもう無理ですよ。

國土：我々もD/T比は重視しています。

坪内：家族の方に「肝臓移植をしないと助からない」という話をする時に、主治医としては基準があった方がいいと思いますが、とくに、高度に専門的な施設ではない施設で対応する場合には、正診率が低い今の基準は今後改善しないといけないわけですが、それは内科側の宿題だとして……國土先生、受ける側の立場から何か……

國土：そうですね。「移植を！」ってことで私どものところに送られて来る訳ですけれども、私どもの方でもキングズ・カレッヂ・ホスピタルの式とか高橋善弥太の式、武藤らの式、日本肝不全研究会の式、千葉大学の基準などの予後予測式を参考にしています。

坪内：一応は色々の式にあてはめておられる訳ですね？

國土：一応あてはめてはみてるんです。ほとんどの場合、與芝の式以外で全部「死亡」と判定されます。それとは別に、内科サイドにも適応判定医を二人(夜間は一人)当番で決めていただいております、そちらからもインディペンデントに適応かそうでないかの答を貰います。そういう手続きを踏んでから移植を行います。

坪内：送る内科側のデータだけではなくて、移植施設でのデータを集めさせて頂いて解析すれば、もっとよい適応基準の式が作れる可能性がありますね。

國土：でもnは少ないですよ。

坪内：全国から集めれば……

持田：かなりの症例数は集められるはずです。

坪内：全国の移植施設でのデータを集積したい。

持田：ただし、これまで肝移植を実施した症例は、信頼度が低下しているガイドラインに基づいて、適応が検討されていますから、そのような検討には問題もあります。

坪内：いずれにしても、移植施設でのデータというのは興味津々ですよ。國土先生、移植の時に摘出した肝臓について、組織とかを勿論御覧になりますよね？

國土：病理報告にはmassive necrosisとかsub-massive necrosisとかあるだけで、病因別に特異的な所見はあまり見あたりません。

坪内：時に、「此の肝臓はあまりヒドくやられてない」ということはないですか？

國土：数字では云えませんが、殆どが高度に萎縮しています。開腹して直ぐに萎縮が強いのを見て「やっぱり移植をやってよかったね、これじゃ再生は期待できないね。」という症例がほとんどです。勿論、術前にCTを2時点で撮影して萎縮が進行していることを手術適応上重視していることもあります。

持田：全国調査のアンケートを見ていると、移植適応の厳格さの度合いは、施設間差があるかもしれません。

坪内：國土先生のところでは移植を断念した症例が結構あるという御話でしたね。適応を厳格にしているのでしょうか？

國土：脳症がⅡ度ぐらいだったら一寸待って、暫く血漿交換を続けてみたりしております。

井上：肝補助が簡便で何處でもできるようにになれば、適応かそうでないかをクリアーに分けられるようになると僕は思いますよ。再生して来ない症例は移植に回す。そういう判断が確実に出来ますから、10年程前になりますが、「既に移植したのだけれども」といって移植前のデータが送られてきたことがあります。脳症はⅣ度であったというのですが、データを見てみたらD/T比が0.8位あって、まだ内科治療で回復する余地があったのではないかと考えさせられるケースがありました。

坪内：そういうことも含めて、今の肝移植の問題点について何か先生……

國土：そうですね、現時点では生体肝移植が殆どですので、どうしてもドナーにプレッシャーがかかる。移植コーディネーターが間に入ってサポートしていますけれども、精神科のドクターまで立ち会っていただくというのは、そういう緊急の場合には中々難しいというのが現状ですね。だから、本来ならば脳死肝移植がスジだと思います。幸いなことに今年になってから脳死移植のチャンスが若干増えているような印象です。

坪内：劇症肝炎だと移植待機順位が一番上に来るんですね。

國土：そうです。劇症肝炎ですと最高の9点がつきますから(註：予測余命1カ月以内=9点)、脳死ドナーが出さえすれば優先順位が高いので、かなりのチャンスになります。

坪内：やっぱり、脳死移植がもっと……

國土：はい。緊急生体肝移植は厳しいですよ。昨夜も劇症肝炎が転院して来たんですけどもね、B型肝炎です。で、その時点では未だドナーが確定してない訳ですよ。だけど、紹介医から早く転院させてほしいという希望が強いし、実際移植以外に救命できそうもないので受けざるをえませんでした。ドナー候補の旦那さんは医学的に駄目でした。結局、妹さんが手を挙げたので意思を確認して、今日入院して頂いて明日ドナーの適格性を評価してっていう流れになるんですけども。まあ、超急性でなければ脳症もそう急には進まないでせうから、なんとか間に合うのではないかなと思うんですけども。とにかく時間的余裕のない中でドナーに大きなプレッシャーとリスクがかかりますから、やっぱり、脳死移植がもっと広まって欲しいと思います。(後記：この症例は座談会の翌々日に生体肝移植を実施し救命することができた。…國土)

移植後の問題

坪内：移植後の問題というのは何かありますか？

國土：劇症肝炎だから特にどうこう、という問題はないですね。

坪内：成因による違いもないですか？原因がハッキリしている症例と成因不明症例の違いとか。

國土：特に明らかな差はないようです。

坪内：例えば、Bの劇症肝炎で移植後の再感染というのはいないですか？

國土：Bの場合には、感染した肝臓は完全に取り切るし術後にはHBIGを投与したりしますから、理論的には再感染は無い筈なんですけれども……

坪内：成因不明例がもしウイルスだとしたら、移植後に再び原因不明の肝炎が起こってもおかしくない、と思いますが、そういう例はありませんか？

國土：私が診てきた限りでは、劇症肝炎で肝移植して、その後何らかの肝炎で入院したってのは、未だないですね。B型肝炎硬変の移植後の再感染は2例ほどありますが、劇症ではありません。

坪内：それは、成因不明例の原因がウイルスではないという証拠にはならないですか？

三代：皆無なら、なるかもしれませんね。

井上：リジェクションかウイルスかは分らないけども移植後に再び原因不明の肝障害が出現するというのは、特に子供ではよくあるということを聞いた

ことがあります。

坪内：私は以前から、成因不明例の原因がもしウイルスだったら、移植後再び感染して肝障害を起こすのではないかなと思ってたんですけども、そういうことはないということですね。

井上：合併症の出方はホントに他の病気の肝移植例との間に差がないですか？

國土：ないですね。移植直前の全身合併症の程度に依存すると思います。寧ろ、テクニカルなことを云うと、萎縮していて肝臓が小さく癒着もないですから、劇症肝炎の移植手術は容易なんですね。だから、手術や前治療の癒着剥離で大量出血っていうのが術後合併症のきっかけとなるお決まりのパターンなんですけれども、これが劇症肝炎では殆どない。

坪内：ステロイドは使って欲しくないと、外科の先生方は思っておられるんでせうね？

國土：東大で劇症肝炎に移植をした症例のうちの半分位はステロイドが使われてます。

坪内：ステロイドが使われた症例の方が移植後の感染症が多いとか……

國土：数字は出せませんが、あんまりそんな印象はないですね。移植後も免疫抑制剤としてステロイドを多用しているせいかもしれません。

坪内：内科医はステロイドをよく使いますから、その功罪を……

國土：パルスでやった後もずうーっと使うんですか？

持田：様々ですね。施設によって色々とやり方が違いますね。

國土：ああ、そうですか。

井上：胆管合併症の頻度ってのも全然変わらないですか？

國土：そういう眼で見てないからかもしれないけど、変わらないような気がします。

井上：私のところにはいるんですよね。胆管合併症で苦労してるのが。

國土：移植後でですか？

井上：ええ、3年位経ってからですね。

國土：胆管合併症は移植全般に多いです。最近は手技が簡単で消化管を切開しないので腸内細菌の汚染が少ない胆管胆管吻合が第一選択ですが、晩期の胆管狭窄が多いといわれています。

井上：あ、やっぱり多いんですか。

國土：はい。だけど、劇症肝炎だから胆管合併症が多

い、ということはありません。

予知の問題

坪内：ではそろそろ劇症肝炎の予知の話題に移りたいと思います。色々と内科治療も進歩して、救命率を向上させる為には、早期に治療を開始する、特に、抗ウイルス剤は出来るだけ早めに開始したほうがよいということが分ってきました。したがって、所謂「予知」が一層重要になってきたと思うんです。現在の予知式については如何ですか？

滝川：作った立場ですので、評価は先生方にお願いしたいと思っておりますが、プロスペクティブに行きますと、これは劇症肝炎になるだろうなど（感覚的には）思えた症例でも、（予知式で予知された通り）昏睡発現しないで回復したという症例が出て来ておりますので、現在の方法でそんなには問題がなかろうと思っております。

井上：まあ、予知式に関しては私どもが最初にそれを作った訳ですけども、予知と予後は違うんだってことを強調したいですね。予知というのは如何に早く肝炎を止めるかということです。とにかく肝炎を止めなきゃいけない。そうした時に何を指標にするかってことなんです。亜急性でダラダラと壊れて行っている時には、まあデータをよく見て頂ければ分るんですけども、肝硬変の時とよく似ています。急性肝障害なのにアルブミンがダラダラ落ちてくる、コレステロールが落ちてくる、コリンエステラーゼが落ちてくる。そうした時には、かなり重篤な肝障害が続いていると思って、早くそれを止めなくては いけません。折角予知しても、肝炎の進行を止めなくては意味がない。そして、治療がうまく作動せず肝炎の進行を止められないならそれも意味がないといえます。結局は、予知とは云っても、成因不明例の場合、我々も抗ウイルス剤とかやっておりますが、それがうまく作動する時はいいのですが、うまく作動しない時には肝臓の破壊が進行します。だから、此處がジレンマなんです。だから、誰でも一律に出来るようにしろって云う為には、やっぱり原因を明らかにしないと、納得できる治療には中々ならないと思います。

滝川：個人的に、経験でやって行くのもいいんですけども、やっぱり、万人を納得させるような式を作って治療法を確立しなければなんないと私は思

います。

井上：そうなんですけども、とにかく原因を明らかにしないと……

滝川：多施設で、やり方を決めて、プロスペクティブに RCT (randomized controlled trial) で一つ一つ治療法を評価して行くしかないんじゃないかなあと……

三代：未だないんですか？スタンダードになってる式が、日本でも世界でも。

坪内：劇症肝炎という性質から、それはできていない。

井上：世界中で原因がかなり異なるので難しいと思います。

三代：だけど、例えば滝川先生の心の中では、もうこれを使えばいいんだけどなあってのが出来てる訳でせう？今は未だみんなが使ってくれてはいないけれども。

持田：岩手医大式の予知式ってのは、我々も使っています。正診率も高いですし……。でも、ホントはもっと簡単な方がいいですよね。実際は、患者さんを直接診ていて、食事十分食べてるかどうかなど、診察した際の様子が最も信頼おける基準のようにも思えます。

三代：ホント？

持田：わかるのですよ(笑)。でもそういうのでは中々サイエンスとは言えませんから。しかし、専門医の感触に岩手医大の予知式 (Table 4) にあてはめて客観性を持たせれば、現実の予後とよく合っています。岩手医大の式は、今ある予知式の中では一番信頼性があるのは間違いありません。

坪内：早期に治療して劇症肝炎を救命したといっても、もともとそれは劇症化しない症例だった可能性もある訳です。だから、正確な予知式で劇症肝炎になると予知したものを治療して、治療効果があったとかなかったとかという話でないと、サイエンティフィックな客観的な治療法が出てこない。

今後の課題乃至展望

坪内：救命率を更に向上させるには、例えば岩手で滝川先生達がやられているような、ネットワークを作って早く専門医のところに患者さんを運ぶというシステムを作るのが凄く大事ではないかと思うんですけど、どうですか？

滝川：我々の実感としては、非常に早い時期から来て頂いて、基準に当てはまったら直ぐに肝補助を始

Table 4 PT 80% 以下を示した急性肝炎の劇症化予知式 (岩手医大)

$\lambda = 0.692 \times \ln(1 + TB) - 0.065 \times PT (\%) + 1.388 \times \text{年齢} + 0.868 \times \text{成因}$	
予測劇症化確率 (%) $p = 100 / (1 + e^{-\lambda})$	
TB :	血清総ビリルビン (mg/dl)
PT :	Prothrombin time (%)
年齢 :	0 : 50 歳以下, 1 : 51 歳以上
成因 :	0 : HAV, HCV, HEV, acute HBV, 他のウイルス, 薬物 1 : HBV carrier, 成因不明 (自己免疫性あるいは自己免疫性疑いを含む)
予測劇症化確率 > 50% : 特殊治療 (人工肝補助) 開始基準, > 20% : 専門施設搬送基準	

めるってことでやってますと、肝臓がかなり萎縮するところまで行った症例でも助かった例を経験してきておりますので、まあ、それなりに効果のあるシステムではないかと思っております。

國土：集まる施設にはドンドン症例が集まってくるんでせうけど、井上先生に御伺いしますけど、血漿交換とか HDF とか、ああいった治療は病院経営上儲かるんですか？

井上：利益は出ませんけどドンドン送ってきますねえ。

國土：ああそうですか (笑)

井上：結局, acute on chronic であっても劇症肝炎というふれこみでドンドン送って来ますね。

國土：保険内に血漿交換の回数を留めても儲かれないですか？

井上：急性型で, B 型の急性感染みたいに直ぐ治ってしまうような症例だと、うちの DPC では利益が出ると思いますが、亜急性で延々と続くような症例だと、大損失です。両者が丁度良いバランスで混ざってくればいいんですが、たまたま亜急性型が何例も続いたりすると大損失ですね。

國土：いや、なんでこんなことを聞いたかという、三代先生もおっしゃったみたいに、こういう疾患こそセンター化が必要なのかな、と、慣れない施設でも儲かるからという理由で劇症肝炎の不適切な治療を行う、という経済効果はないことをお聞きして安心しました。

滝川：岩手県ではいろいろな事情から、一般病院からの紹介やコンサルテーションが多くなっています。それが予知式を作って搬送基準や治療開始基準を決めた理由でもあります。もう一つ、コンサルテーションシステムや搬送基準があれば、第一線の先生が自分だけの判断・責任で対処している訳ではありませんので心強いのではないかと思います。

持田：岩手とか、他には長野でしたかね、そのぐらい

の規模の県ですとネットワーク作りが円滑に進んでいますね。しかし、我々の埼玉県のように人口 700 万の県で同様のことを行うのは非常に困難です。最近、劇症肝炎で我々の施設に入院した症例の流れを調べてみても、初診の病院から近所の透析施設に運ばれ、そこでは血漿交換が困難であるとのことで大学病院に回されるようなケースがありました。劇症肝炎をどのような専門医が診療するか未だに認知されていない現状があります。また、一方では肝臓専門医を飛ばして直接移植外科の施設に患者が移送されるケースもある。まず、掛り付け医の先生方と我々肝臓専門医の間での連携を確立する必要がありますね。

坪内：県単位でネットワークが出来ればいいですが、地方では、何處でも肝臓移植をやってる訳ではない。例えば、南九州だと、宮崎も鹿児島もしていません。地域に肝不全センターみたいなところを作って、そこに移植施設との連携を構築することを考えないといけない。

三代：あとはやっぱり、内科の側からのトランスプラント・ヘパトロジスト。これが今は未だ指を折って数えるほどもない。

國土：中々それが少ないですね。

三代：でせう？

國土：うちでは、最近までいらした方がアメリカへ行かれちゃって……

三代：ゼロになった？

國土：いなくなりましたので、後任を小俣先生に御願ひしているんですが、「専属ということになると一寸肝臓内科医の career としては辛いものがある」という事情があるようです。専属のトランスプラント・ヘパトロジストの獲得は難しいものがあります。

三代：理想は専属であって、外科医がオペの片手間に、

あるいは内科医がラジオ波の片手間にやるっていうような二股膏葉では駄目ですね。

國土：はい。

井上：やっぱり、ニーズのあるトランスプラント・ヘパトロジストってのは血液浄化を含めた全てのマネージメントが出来る人じゃないと駄目だと思うんですよ。外科医は手術に集中して欲しいんですよ。

三代：そうして貰う為に、内科側から出さなくちゃ不可ない。

國土：今は我々移植外科医が、移植後の肝炎の治療とかを外来で全部やってますからね、ちょっと辛いですよ。

持田：こうなると、三代先生から御話があったようにセンターを早く何處かに作る必要があるかもしれないですね。

三代：最近の厚労省は兎角センター化が好きなようだけど、こういうのにこそセンターが必要で……

坪内：それ、今後の課題……

三代：大きな課題……

坪内：ですね。

三代：一口にセンターと云っても……センターってのが沢山あると紛らわしいから、一つだけがいいですね。誰からも其處しか見えないセンターが一つだけってのが。

坪内：でも患者さんの搬送を考慮すれば、例えば九州に一つ、中国・四国に一つ、とかの方が私はいいと思いますね。

國土：あるいは、相談するセンターは全国で一つだけ、ってことにすればいいんじゃないですかね。

三代：全く同感。

國土：治療は何か所かのセンターでやる。

三代：いいですね。

坪内：なにか、将来に向けての展望らしきものが出て来たところで、大体今日の予定した話題は全部話し終えた気がします。三代先生、これで宜しいですかね？

三代：はい。2 時間を過ぎると此の部屋の延長料金を取られますし、……

坪内：それではこれで今日の座談会を終了することに致します。どうも有難うございました。

一同：有難うございました。

文 献

- 1) Polson J, Lee W. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. Hepatology 2005; 41: 1179—1197
- 2) Garfein RS, Bower WA, Loney CM, et al. Factors associated with fulminant liver failure during an outbreak among injection drug users with acute hepatitis B. Hepatology 2004; 40: 865—873
- 3) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2005; 40: 518—526
- 4) 松下 寛. 昭和 47 年度劇症肝炎全国疫学調査成績補遺. 厚生省特定疾患「難治性の肝炎, 胆汁うっ滞」調査研究班. 昭和 50 年度調査研究報告書 1975, p23—28
- 5) 武藤泰敏. 劇症肝炎全国集計: 平成元年度. 厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班. 平成 2 年度報告書 1991, p85—91
- 6) 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, p23—27
- 7) 森 満. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成 18 年度 第 2 回総会