＜症例報告＞

慢性肝疾患の経過中に急性増悪をきたした5症例に対する

Cyclosporin A (CsA) の投与とその有効性の検討

和崎 秀二 安永 満 松村 康博 長富 厚子
 藤井 香 岡崎 宗子 田村 興子 増原 昌明
 白沢 宏幸 山下 智省 坂井田 功 沖田 極*

要 旨：臓器移植の際に有用な免疫抑制剤である Cyclosporin A (CsA) を重症型肝炎5例に対し投与し、その臨床効果について検討した。対象は、他の治療に対して抵抗性と考えられたB型慢性肝炎急性増悪3例、自己免疫性肝炎の劇症化1例、アルコール性肝炎1例の計5例でありいずれの症例もその経過中に Prothrombin time (PT) が40%以下で、高ビリルビン血症と腹水を伴っていた。5例中、肝予備能が比較的良好な時期より CsA を投与した3例が生存し、生存例においては CsA 投与直後より血中総ビリルビン値は速やかに低下し、他の肝機能も正常化した。重症型肝炎に対して肝予備能の良好な早期に CsA を投与することは肝障害の進展を抑制すると考えられた。

索引用語： 免疫抑制剤 サイクロスポリン A 重症型肝炎

結 言

慢性肝障害を基礎にさらに強い肝障害が加わった場合、亜急性の経過をたどり肝不全、あるいは合併症により死亡することも少なくない。したがってこのような病態に対しては、劇症肝炎に準じた治療が行われているが、肝障害の進行する症例に対してはその予後を劇的に改善するまでには至っていないのが現状である。今回著者らは、慢性肝疾患を伴う計5例の重症型肝炎に対し、免疫抑制剤である CsA を投与し、その臨

床効果について検討したので報告する。

対象及び方法

対象は平成3年3月より平成5年9月末まで山口大学第1内科に入院した、PT値が40%以下の重症型肝炎5例である。性別は男性4、女性1名で年齢は39歳から70歳、平均53.8歳で、原因別では、B型慢性肝炎急性増悪3例、アルコール性肝炎1例、自己免疫性肝炎の急性増悪1例である。

症例の背景を (Table) に示す。全症例で IgMHAAb,

Table Clinical feature of each cases.

Case	Sex	Age	Etiology	Liver atrophy	Hepatic encephalopathy	Ascites	Outcome
1	M	39	B	-	-	+	Survival
2	M	53	B	+	-	+	Survival
3	M	58	B	+	+	+	Death
4	F	70	Autoimmune	+	+	+	Death
5	M	49	Alcohol	-	-	+	Survival

Shuji WASAKI, Mitsuru YASUNAGA, Yasuhiro MATSUMURA, Atsuko NAGATOMI, Kaori FUJII, Muneko OKAZAKI, Fusako TAMURA, Masaaki MASUHARA, Hiroyuki SHIRASAWA, Satoyoshi YAMASHITA, Isao SAKAIDA, Kiwamu OKITA*

*山口大学第1内科

＜受付日1994年5月18日＞

HCVA_{Ab}, HCVRNA は陰性、症例 4 で抗核抗体100倍であった。なお症例 2 は HBsAg 陰性, HBsAb 陽性, HBeAg 陰性, HBeAb 陰性, HBcAb 陽性であったが HBVDNA が PCR(MSSA)法で陽性で, IgMHBcAb 陰性であったことより B 型慢性肝炎急性増悪とした。

これらの症例は全例, トランスアミナーゼの上昇 (ALT: 1,000~3,000U) に引き続き総ビリルビン値の上昇を認め, 経過中に PT が40%以下まで低下した。全例に腹部超音波検査を施行し, 腹水は全症例で, 肝萎縮は症例 2, 3, 4 で認めた。いずれの症例も, グルカゴン・インスリン (GI) 療法, 強力ミノファゲン C 40ml/day 投与, PGE₁ (Prostaglandin E₁) 投与等行っても肝障害は増悪, 遷延傾向にあるため, 患者ならびにその家族に対し十分な説明を加え同意を取得した後に, CsA の投与を開始した。

投与方法はすべて経口投与とし, 初期投与量 2.5~7.3mg/kg/day で開始した。投与中は血中トラフレベルをモニターし投与量を調節した。CsA の臨床的効果は生存率, 血清 ALT, AST, LDH, ビリルビン値, クレアチニン値, PT, 動脈血中ケトン体量 (arterial ketone body, AKB), 動脈血中ケトン体比 (arterial ketone body ratio, AKB_R) で評価した。統計学的処理は Student's t 検定を行い, $p < 0.05$ をもって有意とした。

成 績

1. 臨床経過

個々の症例の経過を図に示す。

症例 1 (Fig. 1) は B 型慢性肝炎の急性増悪例である。GI 療法, PGE₁ 投与, インターフェロン β 投与を行うも, 高ビリルビン血症が遷延するため, 入院後 71 日目より CsA の投与を開始した。CsA 投与後より血清ビリルビン値は速やかに低下するとともに, 全身倦怠感, 食欲不振といった自覚症状は著明に改善した。

症例 2 (Fig. 2) は B 型慢性肝炎急性増悪例である。ヘパプラスチンテストは 54% と良好であったが, 腹部超音波検査で著明な肝萎縮と血清ビリルビン値の上昇を認めたため, 入院後早期より CsA 投与を開始した。この症例も, CsA 投与直後より血清ビリルビン値は速やかに低下したことから, CsA は早期に漸減後中止した。

症例 3 (Fig. 3) も B 型肝炎急性増悪例である。発症後, 図のごとく様々な治療を行うも徐々に血清ビリルビン値が上昇し, ヘパプラスチンテストが改善しないため第 28 病日より CsA 投与を開始した。本例は前 2

Fig. 1 Clinical course of case 1.

Fig. 2 Clinical course of case 2.

症例と異なり, CsA 投与開始後も, 血清ビリルビン値は上昇し, ヘパプラスチンテストも改善しないことから, 副作用の発現を考慮して, 投与後 1 週で CsA の投与を中止した。

Fig. 3 Clinical course of case 3.

Fig. 4 Clinical course of case 4.

症例 4 (Fig. 4) は自己免疫性肝炎の急性増悪例である。当科入院後よりプレドニン40mg/day の投与を

Fig. 5 Clinical course of case 5.

Fig. 6 AKB and AKBR before starting CsA therapy.

行ったが、肝機能が全く改善しないため第32病日よりCsA の投与を開始した。本例はCsA 投与中に血清ビリルビン値が上昇し、さらに肺炎を併発したため、7日間のCsA 投与で中止した。

症例 5 (Fig. 5) はアルコール性肝炎症例である。入院後、禁酒とともに血清トランスアミナーゼ値は速やかに低下したが、血清ビリルビン値に低下傾向を認めないため、発症後、早期より、CsA 投与を開始した。CsA 投与後より血清ビリルビン値は速やかに低下した。

2. 予後

5 例中 3 例が生存したが、症例 3 と症例 4 の 2 例は徐々に肝機能が低下し、肝不全のため死亡した。生存例では、CsA 投与開始前の AKB および AKBR は死

Fig. 7 Changes in PT levels with CsA therapy. The solid line shows changes during CsA therapy and the dashed line shows changes after intermission of CsA therapy.

Fig. 8 Changes in blood trough levels with CsA therapy.

亡例に比べ良好であった (Fig. 6)。しかし症例3ではCsA投与開始前のAKBRは1.16と比較的良好であったが死亡した。

3. 血液データの変化

今回の症例の中で、ALT値はCsA投与中に上昇を認めなかった。

総ビリルビン値は生存例ではCsA投与直後より速やかに低下したが、死亡した2例においては、CsA投与開始後も上昇を続けており、このような症例においてはCsA投与は無効であると考えられた。

また、PTが良好な時期よりCsA投与を開始した3例では、PTは徐々に上昇し生存したのに対し、CsA投与開始時のPTが低かった2例は死亡した (Fig. 7)。このことより、CsA投与の開始時期を決定するうえ

9A: Liver specimen taken before CsA therapy showed severe degeneration of hepatocytes and infiltration of lymphocytes into the hepatic lobule and the enlarged portal area.

9B: In liver specimen taken after CsA therapy. Degeneration of hepatocytes improved without extent of lymphocytes infiltration.

Fig. 9 Histological findings of the liver biopsy specimen {case 1} (H & E).

で、PTがひとつのマーカーとなる可能性が示唆された。なお、CsA投与前後のALT値、総ビリルビン値、PTにはいずれも、統計学的有意差は認めなかった。

4. CsA血中トラフ値

CsAは (Fig. 8) の初期投与量で開始し血中トラフ値をモニターしながら投与量を調節したが、どの症例も非常に変動が大きく、コントロールは困難であった。今回投与を行った5例からは、CsAの重症肝障害に対する効果と血中トラフ値の関連性は見いだせなかった。

なお、全例でCsA投与前後の組織を比較できなかったが、投与前後で肝生検を行い得た症例1では、炎症細胞浸潤の改善は軽度であるものの、肝細胞の変性壊死は、投与前に比べ、投与後はあきらかに軽減してお

り、CsA が組織学的な改善にも有効である可能性が示唆された (Fig. 9A, 9B)。

5. 副作用

CsA 投与中に血清クレアチニン値は全例とも上昇傾向にあったが、投与前後で有意差は認めなかった。また B 型肝炎ウイルス陽性の症例において DNA ポリメラーゼ (DNA-P) の上昇は認めなかった。なおブレドニンと併用していた症例 4 では重症肺炎を併発し副作用に対する注意が必要と考えられた。

考 察

CsA は臓器移植の際に有用な免疫抑制剤である。本剤は T 細胞レセプター (TCR) からインターロイキン 2 (IL-2) などのサイトカイン産生に至る情報伝達経路をブロックし主に初期の T 細胞活性化を阻害することで免疫抑制作用を発揮するが、その他にラット肝ミトコンドリア内膜の透過性の抑制¹⁾、ラットでの胆汁酸分泌の阻害作用²⁾、イヌ肝の虚血再循環障害に対する保護作用³⁾、ラット肝再生促進作用⁴⁾等興味深い非免疫学的作用が報告されている。またヒトでは免疫抑制作用のほか、胆汁酸上昇作用⁵⁾が報告されている。

CsA の肝疾患に対する臨床効果としては、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) に対して胆道系酵素、肝逸脱酵素、IgM、血清ビリルビン値を低下させるとした報告⁶⁾がある。また自己免疫性肝炎についても投与直後より AST、ALT、Alkaline phosphatase、 γ -GTP が低下した報告⁷⁾もなされている。しかしこれらの疾患で CsA 投与により肝硬変症への移行が防止され、予後の改善がなされるかどうかは明らかではない。また与芝らは C 型劇症肝炎に対する CsA の投与を提唱している⁸⁾。

さて今回検討した 5 症例は、いずれもトランスアミナーゼの著しい上昇につづいてビリルビンが徐々に上昇し遷延化の傾向がみられ、治療に抵抗性であった症例である。CsA の投与方法はすべて経口で行ったが、血中トラフレベルは変動が大きく、コントロールは非常に困難であった。CsA は脂溶性の薬剤で吸収に胆汁を必要とする。また肝臓で代謝され、種々の薬剤の影響も受けやすい。そのために重症肝疾患では特にコントロールが困難になると考えられ、体重あたりといった画一的な投与量の設定は意味がなく、個々の症例により血中トラフ値をモニターして投与量を調節すべきであろう。その意味では、静注の方がコントロールしやすいかも知れない。

今回の 5 症例のうち、CsA 投与が有効であったと考

えられた症例は 3 例で、原因別では、B 型慢性肝炎急性増悪 2 例、アルコール性肝炎 1 例であり、基礎に慢性肝障害の存在する疾患に対しても有効であった。これらの症例では、入院時にはウイルスはほぼ排除されていると考えられ、また飲酒も行っていないが、肝障害が遷延し、肝機能が徐々に悪化している。その原因は不明であるが活性化肝マクロファージがかかわっている可能性が推測される。抗原刺激を受けた T リンパ球はマクロファージとの相互作用のもとでインターロイキン 2 (IL-2) を産生し、さらに IL-2 に誘導され産生されたインターフェロン γ (IFN- γ) は、IL-2 産生を増強するとともにマクロファージの活性を増強する。活性化されたマクロファージは、tumor necrosis factor (TNF)、活性酸素等を放出⁹⁾し、類洞内皮細胞を障害して肝細胞にダメージを与える。CsA は先に述べたように、IL-2 産生を抑制しマクロファージの活性化サイクルを抑えることによってこうした肝細胞障害機序に対し抑制的に働くと考えられる。あるいは、非免疫学的な作用が肝障害の軽減に何らかの形で関わっているのかも知れないが、CsA の肝障害に対する作用機序は今後の研究課題である。

以上のような理由から、与芝ら⁸⁾が提唱した C 型劇症肝炎症例への投与のみならず、先行する慢性肝疾患が急性増悪したような重症型肝炎に対しても投与を試みるべきと考えられる。当科の B 型肝炎に対する CsA 投与中に、DNA-P あるいは HBV-DNA が上昇した症例はなく、投与後終了後にもトランスアミナーゼ値上昇はみられなかったことより、少なくとも B 型肝炎ウイルス陽性の重症型肝炎に CsA を投与して肝炎増悪への危険性はないものと考えられる。投与開始時期については今回の 5 例より、CsA は比較的肝予備能が良好な早期に投与すべきと考えられる。また、生存例では CsA 投与開始直後より、血清総ビリルビン値が速やかに低下していた。

今回の検討からは CsA の有効血中トラフ値は不明であり、今後の検討が必要であるが、腎障害が出現しやすいとされる 300ng/ml¹⁰⁾を越えることのないよう、調節すべきである。いずれにしても、さらに症例を重ね CsA の有効性について検討を重ねてゆくことが要求される。

結 語

重症型肝炎症例 5 例に対し CsA を投与し臨床効果を検討した。5 例中、肝機能が比較的良好な時期より CsA 投与を開始した 3 例が生存し、重症肝障害に対す

る CsA の有効性が示唆された。一方、血中濃度のコントロールが困難であり、投与方法について、また重症肝障害に対する有効血中濃度に関して、今後の検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) Kimberly MB, Mary ED, et al : Cyclosporin A is a potent inhibitor of the inner membrane permeability transition in liver mitochondria. *J Biol Chem* 264 : 7826—7830, 1989
- 2) Le Thai B, Dumont M, Michel A, et al : Cholestatic effect of cyclosporin in the rat. An inhibition of bile acid secretion. *Transplantation* 46 : 510—512, 1988
- 3) Hayashi T, Nagasue N, et al : Beneficial effect of cyclosporin pre treatment in canine liver ischemia. *Trans Plantation* 52 : 116—121, 1991
- 4) Makowka L, Svanas G, Esquivel C, et al : Effect of cyclosporin A on hepatic regeneration. *Surg Forum* 37 : 352—354, 1986
- 5) Gulbis B, Adler M, Ooms HA, et al : Liver-Function studies in heart-transplant recipients treated with cyclosporin A. *Clin Chem* 34 : 1772—1774, 1988
- 6) Wiesner RH, Dickson ER, Lindor KD, et al : A controlled clinical trial evaluating cyclosporin in the treatment of primary biliary cirrhosis. A preliminary report. *Hepatology* 7 : 1025(abstruct), 1987
- 7) Hyams JS, Ballow M, Leichtner AM : Cyclosporine treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 93 : 890—893, 1987
- 8) 与芝 真 : C 型劇症肝炎の病態と治療. *Monthly Book Gastro* 1 : 91—101, 1991
- 9) Arthur MJP, Kowalski-Saunders P, Wright R : *Corynebacterium parvum* elicited hepatic macrophages demonstrate enhanced respiratory burst activity compared with resident Kupffer cells in the rat. *Gastroenterology* 91 : 174—181, 1986
- 10) 内田和治, 高木 弘 : “シクロスポリンの臨床” 高木 弘 編, 医歯薬出版, p11—25, 1989

Clinical effect of Cyclosporin A in therapy of severe hepatitis-analysis of 5 patients administered

Shuji WASAKI, Mitsuru YASUNAGA, Yasuhiro MATSUMURA, Atsuko NAGATOMI,
Kaori FUJII, Muneko OKAZAKI, Fusako TAMURA,
Masaaki MASUHARA, Hiroyuki SHIRASAWA, Satoyoshi YAMASHITA,
Isao SAKAIDA and Kiwamu OKITA*

Cyclosporin (CsA) is known to be strong immunosuppressive agent and available for organ implantation. We studied the clinical effect of CsA on 5 patients of severe hepatitis. These were three of acute aggravation in chronic hepatitis type B, one of autoimmune hepatitis which progressed hepatic failure, and one of alcoholic hepatitis. Laboratory data revealed decreased prothrombin activities less than 40% and hyperbilirubinemia. Ultrasonography showed existence of ascites in all patients. Three of 5 patients to whom CsA had been administered from early stage of hepatic injury could survive. In these survived patients serum total bilirubin levels reduced and the other laboratory data normalized soon after administration of CsA. These results indicate that administration of CsA from early stage of severe hepatic injury might be useful in therapy of fatal liver damage.

* First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Yamaguchi University (Ube)