内科学の展望（第9回）

一肝疾患について一

C 1. 劇症肝炎—治療対策の現況と問題点

岐阜大学医学部第一内科

武藤 泰敏

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1981—LIVER DISEASES—

C 1. FULMINANT HEPATITIS: THE PRESENT STATUS AND MAJOR PROBLEMS OF ITS THERAPEUTIC INTERVENTION

Yasutoshi MUTO, MD

The First Department of Internal Medicine, Gifu University School of Medicine

はじめに

劇症肝炎は広範な肝細胞壊死に基づき、意識障害を始めとする急性肝不全症状を呈するものである。本症の死亡率は80～90%と極めて高く、その予防・治療対策の確立が望まれる。本邦における劇症肝炎の発生は年間3,700人（急性肝炎の約2%）と推定されるので、各施設で経験できる症例数は当然限られる。かつ本症の臨床像が多様性に富むこともあつて、その治療経験は各臨床医家の断片的なものに止まざるをえない。その視点からも、多数例について分析した劇症肝炎の全国集計^{1)~3)}の意義は大きく、次第に本症の実態が解明されつつある。

1981年、第12回犬山シンポジウムならびに劇症肝炎分科会（会長 高橋善弥太）の討議を通じて、劇症肝炎の新しい診断基準が提案された（表1）。その詳細は省略するが、著者ら^{4)~6)}は診断基準をめぐるいくつかの問題点をすでに指摘してきた。

劇症肝炎の診療に当つては年齢、性、重大な基礎疾患の有無⁶⁾⁷⁾、成因、合併症の種類などの予後を左右する因子をまず勘案すべきであろう。さらに臨床病型例えば急性型の中でも、初発症状から脳症発現までの期間が6～8日の症例は生存率が高いとされている³⁾。以下、全国集計（1974～1979年）の中で新しい診断基準に該当する365例と自験

表1. 劇症肝炎の診断基準

（第12回犬山シンポジウム，1981，8.）

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度以上の脳症を来し、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 & Mallory, 1946) が含まれ、亜急性型には亜急性性肝炎（日本消化器病学会 1969）の一部が含まれる。

54例を対象にして、本症の治療対策の現況と二、三の問題について述べる。

I. 劇症肝炎の治療対策とその現況

本症の治療対策は、1) 全身管理・合併症対策と、2) 特殊治療法とに大別される（表2）。今回の集計においても、意識改善率（28.2%）と生存率（15.8%）との間に乖離がみられ、たとえ脳症の改善をみても合併症対策が伴わないと救命につながらない。とくに亜急性型（表1）では、昏睡Ⅱ度の時期でも合併症の発生頻度が高いことに留意すべきであろう⁷⁾。Auslader and Gitnick (1977) はエネルギー的な全身管理・合併症対策という保存療法のみでも本症の40%（8/20）を生存し得た

表2. 劇症肝炎の治療対策 (武藤, 1981)

A. 全身管理・合併症対策

1. エネルギー・ビタミン補給 (ブドウ糖・GO-80)
2. 水・電解質管理
3. 呼吸管理 (Pao₂・分泌液吸引)
4. 感染症防止
5. 出血対策 (血漿製剤, Cimetidine)
6. 脳浮腫対策 (マニトール, グリセロール)

B. 特殊治療法

1. ステロイド (プレドニゾン 40-60mg/日)
2. GI療法 (G1mg, I10U, 10%ブドウ糖500ml)
3. GO-80 (40g/500ml)
4. ヘパリン (300-500U/h)
5. 血漿交換・交換輸血 (3-5l/日)
6. 人工肝補助装置 (活性炭, PAN膜; PGI₂)

表3. 劇症肝炎における主な特殊治療法の変遷 (全国集計)

	1974~76 (n=218)	1977 (n=58)	1978 (n=42)	1979 (n=47)
ステロイド (St)	77.1	72.4	59.5	66.0
グルカゴン・インスリン療法 (GI)	—	1.7	19.0	42.6
特殊アミノ酸療法 (GO)	—	12.1	11.9	40.4
L-Dopa (Dp)	20.2	20.7	16.7	6.4
ヘパリン (Hp)	12.8	34.5	26.2	25.5
交換輸血 (Ex)	34.9	36.2	35.7	31.9
血漿交換 (P-Ex)	—	5.2	7.1	8.5
人工肝補助装置 (ALS)	13.3	25.9	42.9	36.2

としている。しかし、彼らの症例中昏睡IV度に陥ったものの生存率はやはり20% (3/15) に止まり、適切な特殊治療法を施行すべきことを物語っている。

表3は過去6年間における特殊治療法の変遷を示したものである。依然としてステロイド (St) が繁用されているが、最近ではグルカゴン・インスリン療法 (GI) と特殊アミノ酸療法 (GO) が登場し増加傾向にある。一方、L-Dopaは激減し、ヘパリン (Hp) も補助的な療法とみなされている。交換輸血 (Ex) は1/3の症例に施行されているが、次第に血漿交換 (P-Ex) に置き換わる傾向にある。活性炭血液灌流やPAN膜透析などの人工肝補助装置 (ALS) もかなりの頻度で施行されている。

各種特殊療法と生存率との間には推計学的に有意差を示すものはないが、急性型では平均生存率

(19.7%)を上回るものはSt+Ex (26.1%), ALS又はALS+St (33.3%) およびSt+Hp (25%)であり、一方亜急性型のそれ (7.2%)を上回るものはSt又はSt+Ex (10%)のみであった。今後層別化して検定できるような例数の積上げが必要と思われる。いずれにしても現段階では、各種治療法の適応と限界を充分理解して施行することが最も重要であろう。

II. 各種治療法の適応と限界

1. 特殊アミノ酸療法

分枝鎖アミノ酸 (BCAA) を多く含み、芳香族アミノ酸 (AAA) を極端に減らしたFischer液に準じた製剤 (GO-80, THF) が本邦でも治験可能となつた。確かに慢性肝不全での脳症改善率 (70%) はよいが、劇症肝炎でのそれは低く、効果も一過性である⁸⁾。とくに血漿BCAA濃度も上昇するような症例では無効のことが多く、予めGIないしPAN膜透析により、血漿アミノ酸濃度を減少させた後に使用すべきであろう。実験的には虚血性肝不全ラットでの脳内モノアミン代謝異常 (とくにノルエピネフリンの減少) はGOの投与により約77%まで回復するが、一方L-Dopa投与では全く改善を示さなかつたとの成績をえている。また著者らは、GOの投与が市販アミノ酸に比べてラット再生肝のDNA合成を有意に促進するとの成績もえている。従つて、本療法は劇症肝炎の早期に、他の療法と組合わせて用いるべきものと思われる。

2. GI療法

本療法は実験的に肝再生を促進すること⁹⁾から注目されている。注意すべきことは低血糖の誘発であり、10%ブドウ糖輸液として使用することは勿論であるが、とくに重症例では終了後も2~3時間は血糖を厳重に監視すべきであろう。今回の全国集計ではGI療法の症例数は少ないが急性型での生存率は12.5% (1/8), 自験例のそれは9% (1/11)であった。自験例ではグルカゴンに対する血漿cAMPの反応性がない症例では無効であり、臨床的適応を決定する上で一つの指標になりうると思われる¹⁰⁾。

表4. ガラクトサミン肝炎ラットにおける肝遊離リボソーム分画中のnascent peptide chains (NPC) および肝DNA合成に及ぼす各種ホルモン投与の影響

		M±SD	
		NPC	DNA
		dpm/mgRNA	dpm/mgDNA
生理食塩水	(n=3)	109±19	8363±832
ブドウ糖(7.5%)	(n=3)	140±28	6070±2118
グルカゴン	(n=4)	180±44	22062±13547
インスリン	(n=4)	174±30	25274±6343 **
グルカゴン-インスリン	(n=4)	314±97 *	39060±11622 **
プレドニソロン	(n=4)	384±133 *	10309±6725

* P<0.05 ** P<0.01 (生食群に対して)

D-ガラクトサミン(1g/kg)投与(ip)後24時間に、各種ホルモン：グルカゴン1mg/kg、インスリン1U/kg、およびプレドニソロン2mg/kgを5mlに溶解して投与(ip)した。ついで24時間後に¹⁴C-ロイシン静注3分間のNPCへの取り込み、および肝DNA合成は³H-チミジンの投与1時間の取込みにて観察した。

3. ステロイド療法

前述したように本邦においては、本療法が最も繁用されているが、欧米のcontrolled study¹¹⁾の結果では無効であるとされている。しかし、prednisoloneにして100~200mg/日という大量投与の成績であることに注意すべきであろう。今回の集計では、初回投与量が60mg/日以下の群における生存率(27.5%)が、100mg/日以上群でのそれ(17.2%)に比べて高い傾向にあった。とくに、亜急性型におけるステロイドの効用(前述)につい

ては、今後の検討が必要である。いずれにしても、適当量を適宜に短期間使用し、それに伴う合併症(とくに消化管出血)を予め防止する方策を講ずることが重視される(後述)。従来、ステロイドが肝細胞壊死を阻止するという実験的根拠に乏しかった。著者らは肝細胞の運命を決定するとみなされる生化学的指標の一つとして、nascent peptide chains(NPC)¹⁰⁾を選び、prednisoloneの投与が遊離リボソーム分画中のNPC合成を有意に促進するとの成績をえた(表4)。なお、ステロイドはDNA合成の促進を示さなかつたが、GIはNPCならびにDNA合成いずれをも促進させたという点で注目に価する。

4. 消化管出血に対するcimetidine療法

ヒスタミンのH₂レセプター阻害薬であるcimetidineは、劇症肝炎に高率に合併する上部消化管出血に対し有効であると報じられている¹²⁾。表5は自験12例についての成績を要約したものである。cimetidine使用例での消化管出血合併率は16.7%(2/12)で、非使用例のそれ(64%, 16/25)に比べて明らかに低く有意差を示した(P<0.05)。しかも、合併をみた2例中1例はステロイド投与中胃潰瘍穿孔後に投与を開始したものであり、予防的投与の必要性を感じず。なお、自験例では臨床ならびに剖検上明らかな真菌症の合併¹³⁾

表5. 急性肝不全の上部消化管出血に対するcimetidine投与の効果(岐阜大第一内科)

症例	年齢/性	投与開始時の昏睡度	投与量(mg)×日数	出血	ステロイド投与	血漿交換	予後	備考
1	49/男	II	1000×15	(+)→(+)	(+)	(-)	死亡	胃潰瘍穿孔後に投与
2	24/男	0	800×6 400×1	(-)→(+)	(+)	(+)×3	死亡	タール便(1日のみ)
3	48/女	III	800×2	(+)→(-)	(+)	(+)×2	死亡	
4	57/男	IV	800×4	(+)→(-)	(+)	(-)	死亡	
5	77/女	IV	400×1	(+)→(-)	(+)	(-)	死亡	
6	20/男	IV	800×3	(-)→(-)	(-)	(+)×3	死亡	
7	39/女	III	800×6	(-)→(-)	(+)	(+)×2	死亡	
8	61/男	I	200×3 400×2	(-)→(-)	(+)	(-)	死亡	
9	28/男	IV	400×4 800×5 600×5	(-)→(-)	(+)	(+)×13	死亡	
10	39/女	0	800×19	(-)→(-)	(+)	(+)×12	死亡	亜急性肝炎
11	63/女	0	600×19	(-)→(-)	(+)	(+)×1	死亡	亜急性肝炎
12	65/女	I	600×85	(-)→(-)	(+)	(-)	生存	亜急性肝炎

* ノルモテストは症例8(17%)を除き10%かそれ以下に著減していた。

制酸剤(Nacid 3-5g/日、分3)は症例6, 9を除き全例に投与された。

をみていない。確かに、cimetidine療法の導入によっても生存率の改善がみられなかつたのは他の報告¹²⁾通りであるが、死因に直結する合併症の一つを克服できる可能性が出てきた点で注目に価する。

5. 血漿交換・人工肝補助装置

自験例における意識改善率は交換輸血31.4% (11/35), 血漿交換71.4% (5/7), 活性炭血液濾過40% (2/5) およびPAN膜透析66.7% (4/6) であり, 一方脳症の悪化率は交換輸血5.7% (2/35), 血漿交換0% (0/7), 活性炭40% (2/5) およびPAN膜16.7% (1/6) であつた。従つて, 血漿交換ないしPAN膜透析がbiocompatibilityのより高い治療法であるとの印象を受ける。肝機能検査に及ぼす効果では, 交換輸血は血漿アルブミンの増加・総ビリルビンの低下, 一方血漿交換はその上に血液凝固因子の改善をも有意にもたらすとの成績がえられた。血漿アミノ酸濃度に対してはこの両療法とも有意な変動をもたらさず, PAN膜透析のみがBCAAを含む総アミノ酸濃度の有意な減少をもたらした。

現在, 著者らは交換輸血に代つて血漿交換を専ら採用しているが, その理由として中空系 (hollowfiber) の開発により血漿分離効率が著しく向上したこと, 透析装置との連結により水・電解質平衡の管理が容易なこと, さらに大量の血漿が入手困難でないことなどが指摘される。また, 図1

図1. 血漿交換療法によるvital signの改善
症例：劇症肝炎急性型 (28才, 男性), 昏睡IV度 (発症10日目) での初回血漿交換施行中より頻脈, 発熱, 頻呼吸, 高血圧は改善し, 施行後乏尿も著明に改善した。

に示すように血漿交換療法中に頻脈, 発熱, 頻呼吸, 自律神経症状さらに乏尿などの改善も速効的に観察される場合があり, ある種のtoxic substancesが除去されたという可能性が示唆され, 今後の基礎的検討が望まれる。

III. 昏睡度別にみた予知対策の実際

表6は劇症肝炎の昏睡度 (重症度) 別にみた治

表6. 昏睡度 (重症度) 別にみた劇症肝炎の予知対策 (武藤, 1981)

昏睡度	治療対策	殊に重要なモニタリング
I度以内	ステロイド (St) (cimetidine) 特殊アミノ酸療法 (GO), GI療法	総ビリルビン, プ時間, ノルモテスト, アミノ酸 (メチオニン), 脳波, 肝CT, US
II度	St, GO, GI, アルブミン又は新鮮凍結血漿 (6-10パック) 血漿交換 (P-Ex; 亜急性型)	合併症 (出血, 感染など) 体重, 水・電解質 (Na 血漿/尿比)
III度	ジアゼパム (5-10mg i.v.) P-Ex, 人工肝補助装置 (ALS)	呼吸, 血液ガス (P_{aO_2} - P_{vO_2}) 心・循環系, 時間尿量
IV-V度	P-Ex, ALS 呼吸管理 (挿管, 吸引) マニトール又はグリセロール (200-500ml, 2回/日)	脳浮腫徴候 (異常呼吸, けいれんなど) 脳波, SEP*

* Somatosensory evoked potential: 脳波が平坦化してもSEP成分が認められるので, 昏睡V度の程度をより詳細に知ることができる。

療対策と、モニタリングすべき最重要項目を列挙したものである。いずれにしても、肝炎の劇症化を早期診断し、しかも各種治療法の特長を勘案しつつ、予知される合併症に対して未然に対策を講ずることが不可欠である（予知対策 prospective intervention）。

紙面の都合上、詳細に述べることはできないが、昏睡Ⅰ度以内の時期から血液凝固因子、アミノ酸（とくにメチオニン⁶⁾）、脳波さらにCT、USなどの画像診断⁴⁾を併用し、しかもこれらのパラメーターを経時的に追跡することが大切である。血漿交換ないし人工肝補助装置の本格的な適応は昏睡Ⅲ度以降であるが、亜急性型の一部では昏睡Ⅱ度でも試みる場合もある。この際、水・電解質平衡がとくに重要であり、厳密な体重測定を毎日励行し、ややdry sideに保持するように努めるべきである。血漿交換によりたとえ肝再生がみられる症例でも脳死¹⁴⁾（脳浮腫）に至る場合が少なくないからである。自験例⁷⁾でも脳浮腫の合併が77%という高率にみられ、retrospectiveにみると全身ないし局所性痙攣（とくにpeculiar shiveringやmyoclonus）、異常呼吸などの臨床徴候が有用であり、また挿管ないしレスピレーターの使用に至らずに済むかが生存につながるか否かの目安になることが少なくない。最近、脳圧を直接モニタリングして、マニトールの投与が脳浮腫に有効であるとの報告¹⁵⁾、さらに昏睡Ⅱ度以内の時点でしかるべき専門施設へ患者を搬送することが、その後の脳浮腫の発生を有意に低下させるとの報告¹⁶⁾があり注目される。

おわりに

劇症肝炎の治療対策とその現況を全国集計ならびに自験例に基づいて述べたが、なお合理的な治療体系が確立されたとは到底いえない。しかしcimetidine、血漿交換などにより消化管および全身出血などの合併症は明らかに減少しており、また、肝細胞壊死と肝再生にかんする基礎的、臨床的知見も次第に蓄積されつつある。最大の課題は

脳浮腫であり、その病態生理の解明と新しい対策の開発が強く望まれる。

文 献

- 1) 高橋善弥太, 他: 劇症肝炎の全国集計, 第9回犬山シンポジウム, 中外医学社, 1977, p 3.
- 2) 高橋善弥太, 他: 劇症肝炎の予後—全国集計, 最新医学 34: 2285, 1979.
- 3) 高橋善弥太, 他: 過去5年間に於ける全国集計の成績からみた実態, 肝胆臓 3: 637, 1981.
- 4) 武藤泰敏, 他: 劇症肝炎の臨床病型・診断基準・予後(重症度), 内科 45: 1000, 1980.
- 5) 武藤泰敏, 他: 劇症肝炎, 内科 46: 248, 1980.
- 6) 武藤泰敏, 他: 劇症肝炎—とくに診断基準をめぐって, 臨床成人病 11: 1183, 1981.
- 7) 富田栄一: 劇症肝炎臨床二病型に関する臨床病理学的研究—自験例54症例を中心にして, 岐阜医紀 29: 1032, 1981.
- 8) 高橋善弥太, 他: 肝性脳症に対する特殊組成アミノ酸(GO-80)療法の効果—アンケート調査の結果, 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班(班長 織田敏次)昭和54年度研究報告, p 111.
- 9) 沖田 極, 松田彰史: 劇症肝炎における肝再生因子の動態とグルカゴン-インシュリン療法, 肝臓 20: 1304, 1979.
- 10) 加納 隆, 武藤泰敏: 障害肝の再生に関する研究—とくにnascent peptide chains, cyclic AMPを指標として, 肝臓 22: 1499, 1981.
- 11) Randomised trial of steroid therapy in acute liver failure. Report from EASL. Gut 20: 620, 1979.
- 12) Macdougall BRD, et al: H₂-receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal haemorrhage in fulminant hepatic failure. Two controlled trials. Lancet I: 617, 1977.
- 13) Triger DR, et al: Systemic candidiasis complicating acute hepatic failure in patients treated with cimetidine. Lancet II: 837, 1981.
- 14) 井上 昇: 人工肝補助装置の開発と臨床応用, 肝臓病学の進歩 7: 54, 科学評論社, 1981.
- 15) Hanid MA, et al: Clinical monitoring of intracranial pressure in fulminant hepatic failure. Gut 21: 866, 1980.
- 16) Canalese J, et al: Factors contributing to mortality in paracetamol-induced hepatic failure. Brit Med J 282: 199, 1981.