特 集

劇症肝炎の血漿交換療法**

Plasma Exchange in Fulminant Hepatitis

山城 雄 二^{*1)}吉 田 和 朗^{*1)}渡 辺 純 夫^{*2)}

YUJI YAMASHIRO M.D., KAZUO YOSHIDA M.D. & SUMIO WATANABE M.D.

1946年, Luckeらにより急性肝炎のFulminant formが提唱されてから, 劇症肝炎に対する知見は蓄積し, 肝性脳症を始めとする臨床像も次第に明らかにされてきた. また劇症肝炎の高い致命率に対して各種療法が開発施行されてきたが, その救命率は依然として低く, 最近の集計¹⁾でも85%の症例が死亡している. このような現状から新たな治療法が開発が急がれるとともに, 更に根本的に劇症肝炎の発生機序が再び考えなおされている. 本稿では劇症肝炎血漿交換療法について症例を提示して述べ, またその成因と発生機序について免疫的な観点から考察を加えた.

症 例

劇症肝炎は昭和46年, 日本消化器病学会において以下のように定義づけられている. 急激に起こる肝広汎壊死に基づいて, “急速に肝不全症状が現われる肝炎で, 臨床像の上で肝萎縮・進行性黄疸, なんらかの精神神経症状を伴うものを指す. 中でも肝性昏睡は疾患の重篤度を知る上で有力で, 発病前に健康であった症例では特に重視されるべき症状である. したがって肝機能面では発病する前は正常状態にあり, 重篤な肝機能障害に基づく肝不全症状が6~8週以内に現われる場合と限定する”.

今回われわれの提示する症例もその定義にしたがった.

症例1: 33才, 男性, 発生4カ月前に悪性リンパ腫の診断の下に40日間, 制癌剤・免疫抑制剤の投与を受け, 投与中止後約1カ月で食思不振黄疸を生じ, 入院した.

入院時の検査成績はTable 1に示したように, ビリルビンの高度上昇とコリンエステラーゼ及びコレステロールの低下がみられ, トランスアミナーゼは中等度の上昇が認められた. HBs抗原は陽性, HBs抗体は陰性であった. 入院時すでに意識レベルは低下し, 腹水の貯溜を認めた. 入院後の経過はFig. 1に示したように, ビリルビンとLDHは増加し, GPTは減少を示した. 劇症肝炎と診断し, 第17病日に新鮮血2000ml, 自己洗浄赤血球1500ml, 新鮮凍結血漿500ml 計4000mlで第1回の血漿交換を行なった.

翌日, 自己洗浄赤血球1300ml, 新鮮凍結血漿800mlで再度血漿交換を行なったが, 全身状態が悪化したために途中で中止した. 同日肝不全により死亡した.

症例2: 32才, 女性, 妊娠9カ月より高度の黄疸が出現し, 某病院で厳重な観察のもとに出産したが, 分娩直後より血圧低下, 意識混濁が出現したため, 当科へ入院した. 入院時の検査成績はTable 2に示したように, ビリルビンとLDHの上昇, 凝固機能の異常が認められた. HBs抗原, 抗体ともに陰性であった. 投与されていたアミノピリンとフェナセチンについてリンパ球幼若化試験(LST)²⁾を行ない陽性の成績が得られた.

入院後の経過はFig. 2に示したように, プレドニソロン80mgを投与し, 第5病日に新鮮血2600ml, 洗浄赤血球600ml, 新鮮凍結血漿700ml 計

* 順天堂大学医学部(内科・消化器)1)助手2)専攻生
Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine.
(Nov., 1, 1979 受付)

** 第210回順天堂医学会学術集会〔Sept., 20, 1979〕

表 1 Laboratory Findings On Admission

Liver function:		Hematological examination:	
T. bilirubin	27.9mg/dl	RBC	5.16×10^6
SGOT	105U	WBC	15.6×10^3
SGPT	300U	Hgb	16.7g/dl
Al-P	26.2U	Hct	51.4%
LDH	620U	Platelet	$14 \times 10^4/\text{mm}^3$
LAP	318U	Bleeding time	3.5'
Cholesterol-T	110mg/dl	Prothrombin time	24"
Cholesterol-E	52mg/dl	thrombo test	18.5%
TTT	11.2U	ESR (mm/h)	2(1h), 5(2h)
ZTT	19.2U	Immunological:	
Cholinesterase	0.44ΔpH	CRP	(+)
Total Protein	6.2g/dl	Coombs test	(-)
{ Alb	49.1%	Complement(CH ₅₀)	<20
{ γ-GI	38.8%	α-Feto Protein	(-)
HBs Ag	(+)		
Anti HBs	(-)

Fig 1

表 2 Laboratory Findings On Admission

Liver function:		Hematological examination:	
T. bilirubin	10.5mg/dl	RBC	4.07×10^6
SGOT	200U	WBC	20.4×10^8
SGPT	68U	Hgb	11.7g/dl
Al-P	52.7U	Hct	34.8%
LDH	1900U	Platelet	$9.4 \times 10^4/\text{mm}^3$
LAP	722U	Bleeding time	>10'
Cholesterol-T	130mg/dl	Prothrombin time	18.5"
Cholesterol-E	65mg/dl	thrombo test	72%
TTT	0.7U	ESR (mm/h)	2(1h), 6(2h)
ZTT	1.9U	Immunological:	
Cholinesterase	0.46 Δ pH	CRP	2(+)
Total Protein	5.1g/dl	RA	(-)
{ Alb	61.3%	LE	(-)
{ γ -Gl	11.7%	Complement(CH ₅₀)	<20
HBs Ag	(-)	α -Feto Protein	(-)
Anti HBs	(-)	LST	(+)

Fig 2

Fig 3

Fig 4

3900mlの第1回血漿交換が行なわれた。この交換で意識レベルの回復が認められ、ビリルビンとLDHが著明に改善した。第7病日に自己洗浄赤血球1750ml, 新鮮凍結血漿1750ml, 新鮮血800ml計4300mlで第2回の血漿交換が行なわれた。第9病日に自己洗浄赤血球1250ml, 新鮮凍結血漿1250ml, 新鮮血800mlで第3回の血漿交換が行なわれた。3回の血漿交換で劇的な改善を認め、救命し得た。

Fig. 3は症例1の肝組織像であるが、門脈域と中心帯を結ぶ壊死橋が認められ、再生結節状と肝細胞の glanular formation もあり、すでに再生機転が起こっているものと考えられた。病理組織学的には亜急性肝炎と診断された。

Fig. 4は症例2の入院後40日目の肝生検像で、左側に中心静脈を認められ、その周辺に reticulin fiberの増生と索状構造のわずかな乱れが認められ

た。中心性に肝細胞の脱落があった事が推測されるが、帯状壊死は認められず、単細胞性の壊死のみみられた。病理組織学的には急性肝炎と診断された。本例は薬剤の過敏性反応により惹起されたものと考えられた。

考 案

本邦における激症肝炎の原因¹⁾は49%がウイルス性と考えられ、ハローセン4.8%, 薬剤5.2%, 残り40%が原因不明である。地域により多少の相違は見られるが、いずれの集計でもウイルスによるものが50%近くを占め、またハローセンによる例も少なくない。その致死率は原因の如何を問わず非常に高く、薬剤による場合のみ25%の救命率を示すが、その他の場合には15%弱に過ぎない。

死因の主なもののは肝の急激な広範囲壊死による肝性昏睡とそれに続発する脳浮腫・腎不全・消化管出血・肺合併症等である。従来は保存的な療法を行なっているに過ぎなかったが、交換輸血療法の導入以来、積極的な治療を試みる段階になってきた。しかしながらこの治療法の目的も、広汎な壊死に陥った肝を直接的・積極的に再成させる方法を持たない現在、肝性昏睡から意識を1秒でも早く回復させることにより脳の障害を不可逆的な状態に落ち込まさないようにするとともに、重篤な合併症をいかに防止するかということである。すなわち肝細胞が再生可能な2週間以上をできるだけ良好な状態で生存させるという、間接的な治療が行なわれているに過ぎない。交換輸血療法は確かにその点では有効な手段として評価を受けているが、大量の全血輸血に伴い各種血球抗体の発生も無視できない問題であり、更には4l~5lにも及ぶ新鮮血を頻回に使用するために献血者の確保が非常に困難であり、そのために本治療法の施行が遅れたり、実行できない場合が生じてくる。しかし最近の成分輸血学の進歩に伴い、本院でも輸血部の協力により、敏速な血球成分と血漿の分離、大量の新鮮凍結血漿の使用が可能になり、その利用により患者の血漿のみの交換を行なうことができるようになった。血漿交換の場合は自己血

球成分保存法であり、頻回に行うばかりでなく、血球成分輸血に伴う副作用も軽減せしめるものとする。

われわれは血漿交換時における血流、循環動態の安定化、交換効率の上昇を目的に、人工腎臓室スタッフの協力により Fig. 5 のような閉鎖式連続体外循環回路を考案し治験を行なっている。中央の CAHF カラムが血漿分離器（旭化成）でその中には特殊加工された数千本の Cellulose acetate hollow fiber が内蔵されている。ファイバーは 0.2μ 程度の細孔を有し、血液がファイバー内を通過する際に血漿分離を行なう仕組みになっている。血漿部分は廃棄し、濃厚血球液に新鮮凍結血漿をチェンバーで混ぜて静脈へ戻す方法で、 100ml/min の流速で 100mmHg に加圧するとはほぼ 30ml/min の血漿の分離交換が可能である。手動で行なうのに比べ、脱血・注入がむらのない安定した条件で施行しうる利点がある。

劇症肝炎の発生機序

1969年 Almeida³⁾らは、B型肝炎は HBs 抗原抗体複合物形成に基づいて発現するという液性免疫

の面からの説明を行なった。すなわち患者血液中の HBs 抗原の電顕的観察から、キャリア（肝炎ウイルス保有者）の場合は HBs 抗原のみが存在しており、抗体産生がないために免疫複合体が形成されず、従って発症もしない。しかし劇症肝炎例では HBs 抗原は全て免疫複合体として存在し、抗体過剰の状態であり、これら大量の immune complex が広汎に肝細胞障害を起こすため、重篤な肝炎を起こすものと考えた。事実、B型肝炎の一部に血管炎・腎炎・発疹・関節痛などの immune Complex disease 様の合併症が見られ、更に蛍光抗体法により肝細胞自体に immune Complex の存在が確かめられており、肝炎の発症に液性免疫が関与している可能性を示唆している。

症例 1 の患者は HBs 抗原陽性の悪性腫瘍患者で、免疫抑制剤治療の中止後、劇症肝炎が発症したのであるが、この経過は薬剤投与中は正常の免疫機構が抑制されて広汎な肝の感染が成立し、薬剤中止とともに免疫機構が回復し広汎な肝壊死を生じたものと解釈できる。

液性免疫が劇症肝炎の発症に重要な意義をもつ可能性は多くの研究者によって指示されている

Fig 5

Fig 6 薬剤過敏性肝障害の成立機序 (hypothesis)

肝障害の成立は段階に分けられる。第1段階は薬剤-LSP 結合物により感作されたT細胞は、薬剤の再投与により芽球化、分化し、これら感作T細胞が肝細胞膜表面のLSPを認識し、T cell cytotoxicityを起こす。第2段階は、T-B細胞相互作用によりLSPに感作されたB細胞が抗体を産生し、K細胞あるいはnull細胞によりADCCが起こる。第3段階は、抗体の産生がさらに進むと抗原抗体結合物が形成され、補体の関与のもとに免疫複合体病が起こる。

が、免疫複合体のみが必ずしも肝障害の程度と相関せず、また無 γ -グロブリン血症例にも劇症肝炎を含めた肝炎の発症がみられることから、われわれは細胞性免疫を中心として、薬剤過敏性肝障害の発生機序についてのworking hypothesisを発表し、更に劇症肝炎の発現についても考察した⁴⁾。

細胞性免疫

HB ウイルスの感染が成立すると、ウイルスは肝内で増殖し、肝細胞を破壊することなく血中に流出し、Tリンパ球を感作する。感作されたTリンパ球は抗原により芽球化が起こり、分化増殖し、HBs抗原を細胞表面にもつ肝細胞を破壊し、HBs抗原を除去する。このようにウイルス肝炎の発症機構については免疫学的な立場から ALMEIDA³⁾, EDELSTON⁵⁾, Dudley らの working hypothesis が発表されている。

薬剤過敏性肝障害の場合は起因物質が低分子化合物であり、速やかに体内から消失することから発症のモデルはより単純化したものになる。

(Fig. 6 参照)

Immune tolerance が成立している正常の場合に薬剤が投与されると、血中には薬剤、B-cell T-cell、微量な各種臓器特異性蛋白などが存在していても免疫反応は起こらず、薬剤は生化学的な過程によって処理される。

Immune tolerance が失われるのはマクロファージ、T-cell、B-cell、Target cell 等色々の段階で起こるが、マクロファージの段階で immune toleranceが失われると、薬剤と肝特異抗原との結合物はハプテン担体結合物(以下HCC)となり、変性した自己成分であっても、あるいは変性しない場合でもマクロファージより修飾されて抗原性を獲得する。マクロファージは HCC の抗原性を有効にさせるため、分解したり、マクロファージ中の RNA と結合させたり、informative RNA を産生したりする。抗原情報をもった HCC は血中でリンパ球と接触するが、一般に T-cellは carrier 蛋白の抗原決定基を認識し、B-cell はハプテンのそれを認識するといわれている。HCC の免疫

原情報一次受容細胞は T-cell であり、感作された T-cell は血中の HCC, あるいは肝細胞表面の肝特異抗原蛋白を認識し芽球化が起こり、抗原情報をもった多数の T-cell に分化する。その中の一部は血流を介して肝細胞表面に到達し、T-cell cytotoxicity を起こして細胞を破壊する。この破壊機構は T-cell 自身が産生する種々の Lymphokines によって target cell を損傷する。

抗原情報を得た B-cell も、T-cell と同様に増殖分化するが、その作用を促進するものが T-cell の Helper-effect であり、抑制的に働くのが suppressor T-cell である。本症のように suppressor T-cellの減少が予想される場合には比較的Helper-effect の増強となり、B-cell の分化は促進されて plasma cell となり抗体を産生する。肝特異蛋白に対する少量の抗体を産生する。肝特異蛋白に対する少量の抗体が産生されると、この抗体は肝細胞表面に密着し、K-cell あるいは Null cell の参加によって Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) が起こる。

劇症肝炎において、抗赤血球体・抗核抗体・抗平滑筋抗体・抗ミトコンドリア抗体等が証明されることは自己成分に対する抗体産生が存在する事を意味し、またその immune complex を形成していることを示している。

更に本症においては補体が早期から減少を示していることも immune complex disease の発生を強く予想させるものである。

薬剤過敏性劇症肝炎の成立には薬剤の再投与が強く関連しているが、初回投与により強く感作された T-cell、B-cell が再投与により免疫反応を促進し、短期間の内に T-cell cytotoxicity, ADCC, immune complex disease が相次いで起こり、致死的な変化をきたすものと考えられる。

以上のように劇症肝炎の発生機序について述べてきたが、その治療として試みられている小牛、ブタを利用した異種肝灌流、チャコール活性炭を利用した Hemoperfusion・PAN 膜利用による透析療法等の人工肝補助装置のいずれの場合でも正常肝が脳を始めとして、生体に与えている必需物

質，解毒や排泄ができないために蓄積する中毒物質の除去を目的として行なわれている。しかし血漿蛋白を交換することは流血中の抗原と抗体を除去しうる可能性もあり，とくに自己肝細胞に対する抗体を除去して ADCC, immune complex diseaseの惹起を抑制する方向に変更することができると考えられる。

この意味において血漿交換療法が他の治療法に比べてより劇症肝炎の発生機序に近い療法であるといえる。

お わ り に

劇症肝炎の血漿交換療法はまだ広く行なわれているとはいえないが，理論的にみて他の治療法よりは優れており，事実われわれの少ない経験でも良い成績が得られている。今回報告したように，血漿交換をより簡便に行なう方法を開発することと同時に，早期にこの治療法を行ないうるか否かが，予後を左右する大きな因子と考えられる。

文 献

- 1) 高橋美弥太：劇症肝炎の全国集計：犬山シンポジウム，9，3，1977.
- 2) 山口毅一，北見啓之，他：ハローセン肝障害の Lymphocyte Stimulation Test (LST) とその臨床的観察：日消会誌，72，1023，1975.
- 3) Almeida, J.D., Waterson, A.P. : Immune complex in hepatitis : Lancet, II, 983, 1969.
- 4) 浪久利彦，山口毅一：薬剤性過敏性反応による劇症肝炎例の検討とその発生機序に関する考察：犬山シンポジウム，9，22，1977.
- 5) Eddleston, A.L.W.F. and Williams, R. : Inadequate antibody response to HBsAg or suppressor T cell defect in development of active chronic hepatitis : Lancet, II, 1543, 1974.
- 6) Dudley, F.J., Fox, R.A., et al. : Cellular immunity and hepatitis-associated Australia antigen liver diseases : Lancet, I, 723, 1972.