

## 原著論文

## 当科における劇症肝炎症例の臨床的検討

村山 梢, 磯田 憲夫, 東澤 俊彦, 渡邊 俊司,  
廣澤 拓也, 津久井舞未子, 宮田なつ実, 佐藤 慎,  
長嶺 伸彦, 菅野健太郎

## 要 旨

2000年からの10年間で経験した当科における劇症肝炎28例について臨床的に検討し, 2007年全国調査集計結果と比較検討を行った。平均年齢は53 (26~73) 歳。男女比は15:13。急性型, 亜急性型の比は14:14であった。成因としてはB型肝炎ウイルスが17例 (60%) で最も多かった。全例で血漿交換を行い, 肝庇護療法としてはステロイドパルス療法が21例 (75%) に行われた。生体肝移植は2例 (7.1%) 行われた。28例中12例 (42.9%) が救命され, 亜急性型が急性型に比べ救命率が低かった。B型肝炎ウイルスでの劇症肝炎の急性感染は82%が急性型で発症したのに対し, キャリアからの発症は83%が亜急性型であった。2007年全国調査集計結果と比較すると, 成因別では全国に比較しB型肝炎ウイルスによるものが多かった。救命率に関しては成因不明の救命率が著しく低かった。治療に関しては当院では亜急性型劇症肝炎の持続的血液濾過透析および肝移植の導入が低かった。劇症肝炎での成因不明の症例, および亜急性型劇症肝炎に対しての救命率の向上が今後の課題と考えられた。

(キーワード: 劇症肝炎, B型肝炎ウイルス, 血漿交換, ステロイドパルス療法)

## I. はじめに

劇症肝炎とは, 肝炎のうち初発症状出現後8週以内に高度の肝機能異常に基づいて昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症をきたし, プロトロンビン時間40%以下を示すものと定義される。

劇症肝炎の成因はウイルス性, 薬物性, 自己免疫性など組織学的に肝炎像を呈するものに限られ, 薬物中毒や循環不全などその他の成因や先行する肝疾患がある場合は対象とならない。症状発現後10日以内に脳症が出現する急性型, 11日以後に発現する亜急性型に分類される。また症状発現後8週から24週の間肝性脳症をきたすものは遅発性肝不全 (late onset hepatic failure: LOHF) と分類される。<sup>1)</sup> 劇症肝炎は救命率が極めて不良である。今回我々は2000年~2010年までの10年間で経験した劇症肝炎を臨床

的に検討し, 2007年全国調査集計結果と比較したので報告する。

## II. 対象と方法

対象は2000年~2010年の10年間に劇症肝炎28例のうち, 急性型, 亜急性型に分類した。なおLOHFは除外し, 急性型, 亜急性型に分類したものを, 患者背景, 性別, 成因, 治療, 救命率別に分類し, 2007年全国調査集計結果と比較検討した。

## III. 結果

## A 性別 年齢

男性:女性=15:13でやや男性が多いものの明らかな男女差はみられなかった。平均年齢に関しては53.1 (26~73) 歳であった。

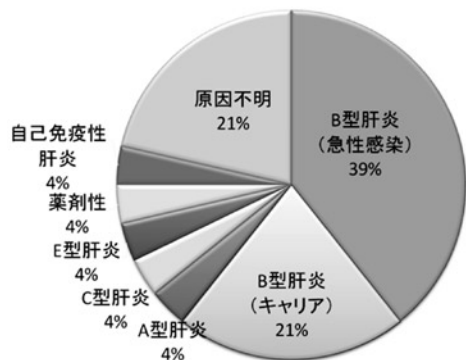
**B 経過**

急性型：亜急性型 = 14：14であった。

**C 成因**

B型肝炎が17例（60%）と最も多かった。A型、C型、E型、薬剤性は1例ずつ（4%）であった。原因不明が6例（21.4%）あった。（図1）

図1 劇症肝炎の成因



**D 当科での劇症肝炎の治療**

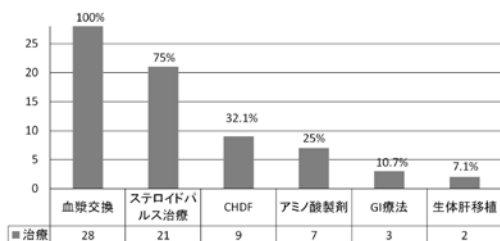
当科での劇症肝炎の治療内容を図2に示す。血漿交換は全例に行われ、ステロイドパルス療法は21例（75%）に、持続的血液濾過透析（continuous hemodiafiltration：CHDF）は9例（32.1%）に、肝移植は2例（7.1%）に行われた。

当院での血漿交換は膜型血漿分離器を使用し、40単位の新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma：FFP）を3～4時間で交換する。

血漿交換に関しては1～10回まで行われており、平均4.85回であった。

また、ステロイドパルス療法はソルメドロール1000mg/dayを3日間使用し、徐々に漸減している。CHDFに関しては当院では2009年以降の症例で全例行われていた。

図2 当院での劇症肝炎に対する治療



**E 当院での救命率**

当科での劇症肝炎救命率を図3に、成因別劇症肝炎救命率を図4に示す。劇症肝炎28例中12例（42.9%）が救命された。急性型、亜急性型での救命率に関しては急性が14例中8例（57.1%）、亜急性が14例中4例（28.6%）と亜急性型劇症肝炎の救命率が低かった。

成因別救命率でみるとA型、C型、E型、薬剤性、自己免疫性はすべて救命し得た。B型肝炎に関しては17例中9例（52.9%）が救命された。原因不明である6例は全て救命できなかった。

図3 当院での劇症肝炎の救命率

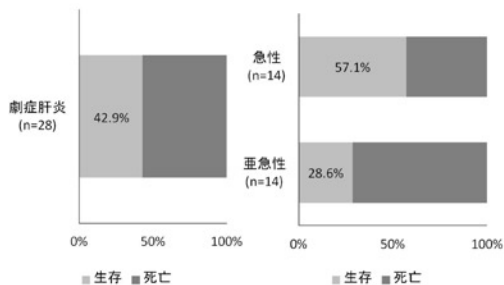
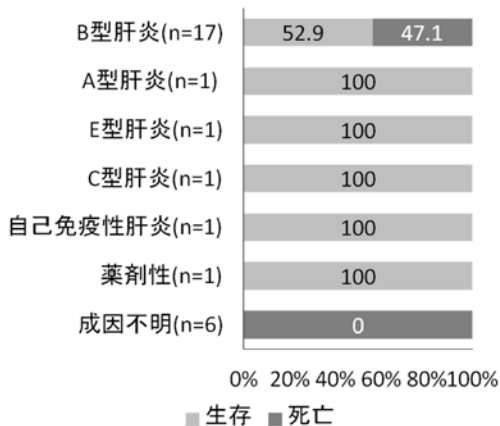


図4 成因別劇症肝炎の救命率



**F B型劇症肝炎**

B型劇症肝炎の型別分類を表1に、治療内容を図5に、救命率を図6に示す。B型劇症肝炎は17例と最も多く、急性感染は11例でキャリア発症は6例であった。B型劇症肝炎は急性感染は82%が急性型で発症したのに対し、キャリアからの発症は83%が亜急性型であった。HBVキャリアからの劇症化は急性型を1

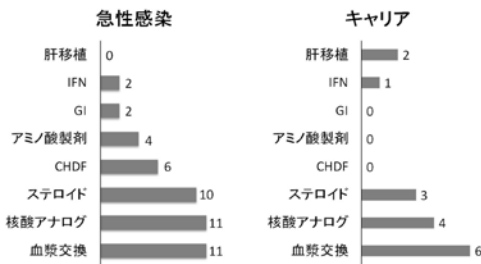
例 (5.9%) 認めたが脳症発現までの日数が10日でありほぼ亜急性に近いと考えられた。(表1)

表1 B型劇症肝炎の型別分類

|      | 急性 (n=10)    | 亜急性 (n=7)    |
|------|--------------|--------------|
| 急性感染 | 52.9% (9/17) | 11.8% (2/17) |
| キャリア | 5.9% (1/17)  | 29.4% (5/17) |
| 計    | 58.8%        | 41.2%        |

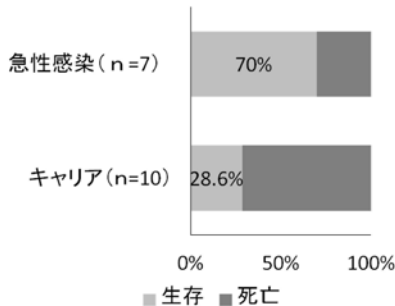
治療に関しては13例 (76.5%) にステロイド治療が行われており、抗ウイルス療法は核酸アナログ製剤は15例に、IFN 治療は3例に行われた。(図5)

図5 B型劇症肝炎の治療



前述したとおりB型劇症肝炎に関しては17例中9例 (52.9%) が救命されており、半数以上は救命されている。しかし、急性感染からの劇症肝炎での救命率が11例中8例救命されているのに対し、キャリアからの劇症肝炎の救命率は6例中1例しか救命できなかった。(図6)

図6 B型劇症肝炎の救命率



G 2007年全国調査集計結果との比較

2007年全国調査集計結果との比較を行った。背景因子を表2に、成因別比較を表3に、成因別救命率を表4に、治療を表5に示す。全国、当院いずれも急性型劇症肝炎は男性が多く、亜急性型は女性が多かった。年齢に関しては亜急性型平均年齢が当院は高齢であった。(表2)

表2 劇症肝炎背景因子

|     | 2007年全国集計 |            | 2000~2010年 当院集計 |            |
|-----|-----------|------------|-----------------|------------|
|     | 急性 (n=40) | 亜急性 (n=43) | 急性 (n=14)       | 亜急性 (n=14) |
| 男:女 | 21:19     | 18:25      | 10:4            | 5:9        |
| 年齢  | 48.9±14.8 | 50.0±20.4  | 47.2±9.5        | 59.1±11.0  |

全国と比較し、当院はB型関連ウイルス劇症肝炎が多く、全国ではみられないB型急性感染から亜急性型劇症肝炎に進展する例および、B型キャリアからの増悪による急性型劇症肝炎症例がみられた。自己免疫性肝炎からは亜急性型劇症肝炎の進展が全国調査では多いのに対し、当院では急性型劇症肝炎になる症例は認めなかった。(表3)

表3 劇症肝炎成因別

|       | 2007年全国集計   |               | 2000~2010年 当院集計 |              |
|-------|-------------|---------------|-----------------|--------------|
|       | 急性 (n=40)   | 亜急性 (n=43)    | 急性 (n=14)       | 亜急性 (n=14)   |
| A型    | 5.0% (2/40) | 0% (0/43)     | 7.1% (1/14)     | 0% (0/14)    |
| B型    | 60% (24/40) | 27.9% (12/43) | 71.4% (10/14)   | 50% (7/14)   |
| 急性感染  | 45% (18/40) | 0% (0/43)     | 61.3% (9/14)    | 14.3% (2/14) |
| キャリア  | 0% (0/40)   | 27.9% (12/43) | 7.1% (1/14)     | 35.7% (5/14) |
| C型    | 2.5% (1/40) | 2.3% (1/43)   | 7.1% (1/14)     | 0% (0/14)    |
| E型    | 0% (0/40)   | 2.3% (1/43)   | 0% (0/14)       | 7.1% (1/14)  |
| 自己免疫性 | 2.5% (1/40) | 11.6% (5/43)  | 7.1% (1/14)     | 0% (0/14)    |
| 薬剤性   | 10% (4/40)  | 16.3% (7/43)  | 0% (0/14)       | 7.1% (1/14)  |
| 成因不明  | 20% (8/40)  | 39.5% (17/43) | 7.1% (1/14)     | 35.7% (5/14) |

A型、C型、E型のウイルス肝炎は症例数は少ないものの救命率は比較的良好であった。B型ウイルス肝炎は全国、当院でもキャリアの亜急性型劇症肝炎が救命率が低かった。

成因不明の当院の救命率は著しく低かった。(表4)

表4 劇症肝炎成因別救命率

|              | 2007年全国集計   |            | 2000~2010年 当院集計 |            |
|--------------|-------------|------------|-----------------|------------|
|              | 急性          | 亜急性        | 急性              | 亜急性        |
| A型           | 50% (1/2)   |            | 100%(1/1)       |            |
| B型           | 46% (11/24) | 8% (1/12)  | 60%(6/10)       | 42.9%(3/7) |
| 急性感染<br>キャリア | 44% (8/18)  | 8% (1/12)  | 55.6%(5/9)      | 100%(2/2)  |
| C型           | 100% (1/1)  | 0%(0/1)    | 100%(1/1)       |            |
| E型           |             |            |                 | 100%(1/1)  |
| 自己免疫性        | 100% (1/1)  | 80%(4/5)   | 0%(0/1)         |            |
| 薬剤性          | 75% (3/4)   | 43%(3/7)   |                 | 0%(0/1)    |
| 成因不明         | 63% (5/8)   | 59%(10/17) | 0%(0/1)         | 0%(0/5)    |

亜急性型劇症肝炎のCHDFの導入が当院では低かった。亜急性型劇症肝炎の肝移植の導入が当院では低かった。(表5)

表5 劇症肝炎治療

|               | 2007年全国集計        |                  | 2000~2010年当院集計   |                 |
|---------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
|               | 急性<br>(n=40)     | 亜急性<br>(n=43)    | 急性<br>(n=14)     | 亜急性<br>(n=14)   |
| ステロイド<br>パルス  | 72.5%<br>(29/40) | 69.8%<br>(30/43) | 85.7%<br>(12/14) | 64.3%<br>(9/14) |
| GI療法          | 15%<br>(6/40)    | 11.6%<br>(5/43)  | 21.4%<br>(3/14)  | 0%<br>(0/14)    |
| 特殊組成<br>アミノ酸  | 12.5%<br>(5/40)  | 32.6%<br>(14/43) | 14.3%<br>(2/14)  | 35.7%<br>(5/14) |
| 血漿交換          | 97.5%<br>(39/40) | 93%<br>(40/43)   | 100%<br>(14/14)  | 100%<br>(14/14) |
| 持続的血液濾<br>過透析 | 67.5%<br>(27/40) | 65.1%<br>(28/43) | 57.1%<br>(8/14)  | 7.1%<br>(1/14)  |
| 核酸アナログ        | 57.5%<br>(23/40) | 30.2%<br>(13/43) | 71.4%<br>(10/14) | 35.7%<br>(5/14) |
| IFN           | 20%<br>(8/40)    | 9.3%<br>(4/43)   | 7.1%<br>(1/14)   | 14.3%<br>(2/14) |
| 肝移植           | 7.5%<br>(3/40)   | 32.6%<br>(14/43) | 14.3%<br>(2/14)  | 0%<br>(0/14)    |

## H 原因不明

当院での原因不明症例は4例認め、年齢は70歳代が1例で3例は50歳代であった。

男女比は3:1で男性に多い。また亜急性型劇症肝炎:急性型劇症肝炎比は3:1で亜急性型が多い。治療に関しては血漿交換およびCHDFの治療は全例行われており、2例はステロイドパルス療法を行っている。

## IV. 考察

劇症肝炎の治療としての肝移植は救命率を改善する確立した治療である。しかし、本邦での肝移植は殆どが生体肝移植であり、死体肝移植の多い欧米に比べ劇症肝炎での肝移植症例は非常に少ないのが現状である。このため、劇症肝炎の治療は原因に対する治療と肝庇護療法、人

工肝補助療法を組み合わせた治療を行っている。

原因に対する治療としてはHBV関連での劇症肝炎症例には核酸アナログ製剤、もしくはインターフェロンが導入される。A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルスでの急性感染型劇症肝炎に関してはインターフェロンのほかにステロイドパルス治療も免疫応答を抑制し肝庇護的に作用するといわれている。薬剤性に関してはアセトアミノフェンであればN-アセチルシステインが拮抗薬として投与される。自己免疫性肝炎に関してはステロイドパルス療法が行われる。<sup>2)</sup>

肝庇護療法は上記のステロイドパルス療法の他、免疫抑制剤投与、グルカゴン-インスリン(GI)療法、特殊アミノ酸製剤が当科で行われている。肝庇護療法としてはステロイドパルス療法が多く行われ21例(75%)であった。当院ではGI療方は3例行われているが2004年以降は施行されていない。GI療方はグルカゴン、インスリンの同時添加によりS期細胞の増加がみられ肝再生促進の効果があるとされているが、劇症肝炎では、クッパー細胞が活性化されることにより放出されたTGFβの肝再生抑制作用により、肝再生不全状態の肝再生調節因子や肝細胞増殖因子のみによる肝再生促進に関しては限界があるとされ近年ではおこなわれていない。<sup>3) 4)</sup>

ステロイド治療の意義は急激な炎症に対するサイトカインストームに対してであり、当院でも多くの症例で発症早期に導入されることが多い。その一方で、感染症合併も懸念され、当科では劇症肝炎ステロイド治療後にアスペルギルス感染およびサイトメガロウイルス感染合併症例を認めた。劇症肝炎に関しては肝移植の検討が必要な症例もあり、感染症合併により移植適応外となってしまうこと、また感染症合併により救命率も低下するため、ステロイド治療後は感染症合併に注意しなければならない。

原因に対する治療および肝庇護療法に加え、肝性昏睡Ⅱ度以上の劇症肝炎およびLOHFと診断された場合は人工肝補助療法を行う。人工肝補助療法での中心は血漿交換でありFFPを置換液とし、小分子量物質から大分子量物質までを幅広く除去し、同時に凝固因子をはじめとする有用物質を補充できる。<sup>5)</sup>しかしその一

方、FFPを大量に用いることに起因する高ナトリウム血症、代謝性アルカローシス、血漿膠質浸透圧の急速な低下などの副作用が出現する。<sup>6)</sup> このためCHDFを併用することにより副作用が軽減され病態の改善が得られるとされ、また劇症肝炎によってIL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインが増大し脳、肺などの肝以外の臓器障害を引き起こすためCHDFはそれらの低下にも有用とされている。

当院では人工肝補助療法では全例で血漿交換を行っている(1~10回 平均4.9回)。しかしCHDF併用は9例(32.1%)と少ない。2009年以降は全例CHDF併用での血漿交換を行っており、2009年以前では腎機能障害合併症例に対する併用であった。そのため今後はCHDF併用での人工肝補助療法での予後の改善が見込めるかどうかは検討しなければならない。

他の人工肝補助療法としては、アルブミン結合性病因物質を除去するものとして、Molecular Absorbent Recirculating Systemやプロメテウス療法があり、これらの肝不全治療における有用性が指摘されているが、現在普及しておらず、今後の大規模な検討が待たれるところである。<sup>7)</sup>

これらの内科的治療により改善し得た症例もあるものの、肝萎縮によりほぼ無肝となっている状態では肝再生能力は欠如しており、原因に対する治療および人工肝補助療法のみでの救命は非常に困難であり適切な時期に早期の肝移植を検討すべきである。当科2例(7.1%)に肝移植が施行され、いずれも救命しえた。

B型肝炎ウイルス劇症肝炎は17例と最も多く急性感染は10例でキャリア発症は7例であった。一般にB型肝炎ウイルス急性感染の際に急性型の劇症化をたどることが多いとされ、キャリアからの劇症化に関しては亜急性および遅発性肝不全の経過を辿ることが多い。これは急性感染の場合、増殖力旺盛なHBV感染により感染肝細胞が広がり、肝臓全体に感染が広がった後に宿主の強力な免疫応答が起これば、感染肝細胞が急激に破壊されることにより生じるとされている。

また、HBVキャリアからの発症では、HBV-DNAレベルですべての肝細胞に感染が起こっ

ている。この状態から急速なウイルス増殖によりウイルス関連抗原が肝細胞表面に表出されこの抗原に対して旺盛な免疫応答が惹起されることにより劇症化となる。このため肝細胞破壊も持続的に進行され亜急性型、LOHFの経過を辿るとされている。

B型劇症肝炎に関しては抗ウイルス療法としてインターフェロン(IFN)治療、核酸アナログ製剤などの治療が行われる。IFN治療はHBVキャリア発症例、およびHCV感染症例に考慮される。ただし投与量や期間に関してはコンセンサスが得られておらず、妥当性の一定した見解は得られていない。<sup>8)</sup> しかし、HBVの増殖を抑制することが肝炎の急速な沈静化を導き、すなわちトランスアミナーゼ値の急速な低下につながると考えられている。<sup>9)</sup>

しかし、抗ウイルス療法のみでは急激な肝細胞破壊の進行を阻止できないので、宿主の免疫応答を強力に抑制するためにステロイドパルス療法併用が有用とされ併用することにより早期にトランスアミナーゼ値を低下させる効果がある。しかし、ステロイドによるHBVの増殖を促進する作用もあることからなるべく早期に減量していく必要がある。<sup>7)</sup> 当院ではキャリアおよび急性感染の鑑別にIgM-HBc抗体にて精査するが結果がでるまでに数日かかるためHBs抗原が確認されれば、早期での抗ウイルス療法を導入している。

B型キャリアからは亜急性型劇症肝炎に進行する症例が多かったため(6例中5例)予後不良であった。当院ではB型キャリアからの亜急性型劇症肝炎に進行し、救命し得た症例は1例のみであり、肝移植施行まで治療し得たことが救命につながった可能性がある。

劇症肝炎に関しては内科的治療の中心は血漿交換などの人工肝補助療法であり、治療抵抗性であった場合は救命手段として肝移植を検討しなければならない。我が国では、臓器移植法の改正により脳死下での臓器提供が徐々に増加しつつあるが、依然として、急変する劇症肝炎に対して脳死ドナーからの肝移植の見込みは非常に稀であり、生体肝移植に頼らざるを得ない状況である。

当院でも生体肝移植まで検討するものの導入

までいたらず死亡した症例もある。劇症肝炎に対する治療は迅速に検討しなければならない半面、わが国での生体肝移植はほぼ家族間での導入となることから慎重な対応が強いられる。当院では肝移植症例が少なく、適切な治療を行い治療抵抗性であれば肝移植への迅速な対応が必要と考えられた。

## V. 結語

2000年から10年間に当科で経験した劇症肝炎28例を臨床的に検討した。

原因ではB型肝炎ウイルスが60%を占め、急性感染39%、キャリア発症21%であった。

劇症肝炎全体の救命率は42.9%で、急性では57.1%、亜急性では28.6%であり、亜急性でのCHDFおよび肝移植の導入が当院では低かった。劇症肝炎での原因不明の症例、および亜急性型劇症肝炎に対しての救命率の向上が今後の課題と考えられた。

本文の要旨は、第14回日本肝臓学会大会(JDDW 2010)で発表した。

## 謝 辞

劇症肝炎の治療に関しまして、自治医科大学透析部(部長:草野英二先生)、および集中治療部(部長:布宮伸先生)に多大なご協力をいただきました。両部の先生方に心より深謝いたします。また、生体肝移植をしていただきました、東京大学附属病院 移植外科に心より深謝いたします。

## 文 献

- 1) 厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班:2003.
- 2) 厚生労働省「劇症肝炎の診療ガイド」:22-24,2010.
- 3) Bucher NLR, Swaffield MN: Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagons. Proc Natl Acad Sci USA 72: 1157-1160, 1975.
- 4) Masuhara M, Yasunaga M, Tanigawa F, et al: Expression of hepatocyte growth factor, transforming growth factor,  $\beta$ 1 messenger RNA in various human liver diseases and correlation with hepatocyte proliferation, Hepatology24: 323-329, 1996.
- 5) 安部隆三, 平澤博之, 織田成人: 血液浄化法. ICUとCCU 29, 2005.
- 6) Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, et al: Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. Crit Care Med 29: 1386-1392, 2001.
- 7) 中永士師明: 肝不全治療におけるアルブミン結合性病因物質の除去 日本アフェレンス学会雑 27, 192-199, 2008.
- 8) 郡司俊秋, 小俣政男: ウィルス性劇症肝炎の病態と治療. ICUとCCU 29, 2005
- 9) 井上和明, 与芝真彰: B型劇症肝炎の治療例 治療学 41, 2007.

## Clinical appearance of fulminant hepatitis in Jichi Medical University

Kozue Murayama, Norio Isoda, Toshihiko Higashisawa, Shunji Watanabe,  
Takuya Hirose, Mamiko Tsukui, Natsumi Miyata, Shin Sato,  
Nobuhiko Nagamine, Kentaro Sugano

### Abstract

We reviewed 28 cases of fulminant hepatitis treated in our hospital between 2000 and 2010. Median age of patients, including 15 males and 13 females, was 53 years (range, 26 – 73 years). Fourteen patients had acute onset and 14 patients had subacute onset of fulminant hepatitis. Seventeen cases (60%) were caused by hepatitis B virus. Plasma exchange therapy was performed in all cases, in addition to steroid pulse therapy in 21 cases (75%) to protect liver function. Liver transplantation from a live donor was performed in 2 patients (7.1%). These therapies were successful in 12 cases (42.9%), but were less successful in subacute onset cases than in acute onset cases.

Acute fulminant hepatitis developed in 9 cases of acute hepatitis B infection, and subacute fulminant hepatitis developed in 5 cases of chronic hepatitis B infection.

Compared to accumulated data reported in Japan in 2007, there was a higher prevalence of fulminant hepatitis with hepatitis B virus infection and a lower life-saving rate for cases of fulminant hepatitis of unknown origin in our hospital. In addition, both continuous hemodiafiltration and liver transplantation were used at lower rates for subacute onset cases in our hospital than in previously reported data.

It is important to improve the survival rate of fulminant hepatitis in our hospital, especially those of unknown origin or of the subacute type.