

ステロイド動注療法を用いた劇症肝炎の新たな治療戦略

古藤, 和浩
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野

高柳, 涼一
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野

<https://doi.org/10.15017/18330>

出版情報：福岡醫學雑誌. 101 (6), pp.109-118, 2010-06-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総 説

ステロイド動注療法を用いた劇症肝炎の新たな治療戦略

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野

古藤和浩, 高柳涼一

はじめに

急性肝炎のほとんどは無治療で軽快するが、ごく一部の症例では急性肝炎重症型・劇症肝炎へと進行する。劇症肝炎の予後は極めて不良であり、肝移植以外に確立された治療法は認められていない¹⁾。血漿交換や透析などの補助療法が普及した現在でも、我が国の内科的救命率は50%程度であり、特に亜急性型では25%程度に過ぎない。唯一の治療法である肝移植についても、急速な病状の進展にドナーの対応が追いつかないことが多いという難点がある。

劇症肝炎の治療成績が改善しない最大の理由は、その発症メカニズムが未だ解明されていないことにある。劇症肝炎は症候群であり、末期像は共通しているものの、その成立過程は様々ではない。これまでの議論は、あまりにもこの点について無頓着であった。我々は、急性肝炎重症型・劇症肝炎症例の多くについて、その成立には肝内網内系の異常活性化が関与しているのではないかと考え、ステロイド動注療法という新たな治療法を開発した。同時に、急性肝炎重症型・劇症肝炎症例の成立機序を類型化し、それに沿った治療戦略を提唱してきた。本稿では、類型化の概略と治療選択の方法について述べたい。

1. 急性肝炎重症型・劇症肝炎の定義について

劇症肝炎に関しては、日本と欧米での定義に違いがあり、議論を複雑化させる一因となっている。Fulminant hepatic failure (FHF) という用語は、1968年に初めて文献上に記載された²⁾。当初の定義では、発症から8週以内に脳症を来す急性肝障害で、先行する肝疾患がないものとされていたが、別のグループは、黄疸の出現から脳症発現までの期間の長短によって、Fulminant hepatic failure と Subfulminant hepatic failure に分類することを提唱した³⁾。1990年代になると、Acute liver failure (ALF) という用語を用いることが一般的となり、hyperacute・acute・subacute という分類法も使用されている⁴⁾。脳症発現までの期間が重要視されるのは、これが短い患者群の方が生命予後が良いという統計データに基づいている。現在では、ALFは、健康な肝臓に発生する急速かつ広範な肝細胞破壊であり、凝固能の低下(一般的にPT-INR > 1.5)と意識障害が必要条件とされることが多いが、なお用語の統一は成されていない。

一方、日本においては1981年の犬山シンポジウム(第12回犬山シンポジウム)で採択された診断基準が汎用されている。これによると、劇症肝炎とは、肝炎ウイルス感染・薬物アレルギー・自己免疫性肝炎などが原因で、元来正常の肝臓に短期間で広汎な壊死が生じ、進行性の黄疸、出血傾向及び精神神経症状(肝性脳症)などの肝不全症状が出現する病態であり、「初発症状出現から8週以内にプロトロンビン時間が40%以下に低下し、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を生じる肝炎」と定義される。また、この期間が10日以内の急性型と11日以降の亜急性型に分類され、急性型の方が予後が良い。肝性脳症が出現するまでの期間が9~24週の症例は遅発性肝不全(LOHF: late onset hepatic failure)に分類され、劇症肝炎の類縁疾患として扱われている。なお、プロトロンビン時間は40%以下であるが、肝性昏睡Ⅰ度までの症例は急性肝

炎重症型と診断する。その約 30% が昏睡 II 度以上の肝性脳症を併発するため、劇症肝炎の前駆病態として重要である。

日欧の用語を比較すると、「劇症肝炎」と「Fulminant hepatic failure」の用語が正確に対応していないばかりでなく、急性型/亜急性型の区別は日本独自のものであり、「亜急性型」という用語が「Subacute hepatic failure」を想起させ、さらに混乱を招く元となっている。

定義の細部については、日欧で差異があるものの、共通するのは「突如発症し、急速に進行する肝不全であり、凝固能の低下と肝性脳症を伴う予後不良の疾患」という疾患概念である。だが、「凝固能の低下」も「肝性脳症」も、肝予備能が低下すれば必然的に生じる結果に過ぎず、疾患の本質に関わるものではない。従って、劇症肝炎とは「健康な肝臓に突然生じる急速進行性肝不全」としか定義されていないことになり、殆ど劇症肝炎の字義通りの言い換えでしかない。むしろ、病理像に主眼を置いて、「急速進行性の広範な肝細胞破壊」とした方が定義らしいとも思える。

劇症肝炎あるいは ALF の定義が具体性に欠ける理由は、大きく二つある。一つは、劇症肝炎が症候群であるという点である。劇症肝炎を引き起こす trigger は、HAV・HBV などの肝炎ウイルスと Acetaminophen に代表される薬剤が代表的であるが、原因不明とされている症例も少なからず存在する⁵⁾。Trigger の違いは、予後にも影響する。HAV による劇症肝炎は、それ以外のウイルスと比較して比較的生存予後が良いというのは周知であるため、統計的処理では、HAV 群と非 HAV 群に分類されることもある。数多くの trigger があり、予後にも影響を与えているとすれば、全てが単一の機序で肝不全を進行させているとは考えられない。すなわち、劇症肝炎とは、最終局面のみを同じくする症候群であり、全体を包括して記述できるような具体的定義は求めにくいということになる。

もうひとつの理由は、劇症肝炎がいくつかの疾患を総べる症候群であるとしても、個々の系列、すなわち、HAV 劇症肝炎・HBV 劇症肝炎などについても、そのメカニズムの解明が不十分であるという点にある。また、たとえ trigger が同一であるとしても、HBV による劇症肝炎の成り立ちが、単一であるとは限らない。現在までに、そのメカニズムが解明されていると言えるのは、Acetaminophen による劇症肝炎のみであると云っても過言ではない。

劇症肝炎の定義が字義通りの域を出ないのは、疾患の本質・メカニズムが十分に解明されていないことに起因する。同時に、このことが、劇症肝炎の治療成績が未だに満足できるものとなっていない最大の理由でもある。相手の正体が見極められなければ、対抗策を打ち出すことなどできないからである。

2. 劇症肝炎治療の現況

劇症肝炎を引き起こす trigger は、世界的視野で見ると大きな偏りがある。アジアでは HBV・HEV などの肝炎ウイルスが圧倒的であるのに対して、ヨーロッパの多くの国では、肝炎ウイルスによる劇症肝炎は少なく、Acetaminophen によるものが大半を占める⁶⁾。日本では、アジア型に近く、HBV・HAV で過半数を占める。日本で最も多いのは HBV による劇症肝炎であり、40% 程度を推移してきた。二番目に多いのは原因不明例であり、HAV がそれに次ぐ。最近では、健康食品や痩せ薬で劇症肝炎を発症した症例が注目を集めたこともあり、今後も注意が必要であると思われる。

世界的な基準では、有効性を認められている劇症肝炎の治療法は、肝移植のみである。日本では脳死肝移植が普及していないため、生体肝移植が行われている。生体肝移植が普及する前の 1990 年代、劇症肝炎の救命率は 40% 前後（急性型 70%、亜急性型 30%）であったが、移植が普及してからの救命率は 10% 程度上昇している。しかし、それ以上の改善がなかなか見られないのは、移植待機中に死亡する症例が多いことによる。これは、日本だけの事情ではない。脳死肝移植を専らとしている他国でも、移植待機中に死亡する症例が多いことが問題となっている。劇症肝炎の経過は極めて急速であり、適当なドナーを見つけるまでの時間が限られている。その間の事情は、脳死肝移植でも生体肝移植でも変わるところはない。

血漿交換・血液透析・脳浮腫対策・感染症対策は補助療法と位置づけられ、急性期を凌いで自然軽快を待つ、あるいは移植までの時間を稼ぐことが目的である。つまり、進行しつつある肝細胞破壊を、直接的

に抑制する本来的な治療は確立されていない。日本では、血漿交換と血液透析を組み合わせた補助療法が広く行われており、合併症による死亡を抑制できていると思われるが、有意に生命予後を改善しているという報告がある一方で、否定的な報告も見られる。

劇症肝炎の発症・進行に、免疫の異常応答、およびそれに付随する肝微小循環障害が関与しているのではないかという提言は以前からなされており、動物モデルでは、それを裏付けるデータも少なくない。これらの想定に沿って、免疫抑制剤（ステロイド・サイクロスポリン）や血管拡張剤（プロスタグランジン）が試みられてきたが、いずれも有意な予後改善は証明されなかった^{7)~10)}。ただし、症例によっては著効を示したとの報告もある。このような一定しない治療効果は、劇症肝炎の成立が、単一の機構によるものではないことを裏付けていると思われる。

3. 劇症肝炎のメカニズム

劇症肝炎が、複数の異なるメカニズムで発症する急性進行性肝不全の総称であることは先述した。従って、全体像を明らかにするには、個々のメカニズムに関して考察を加えなければならない。現在までに明らかにされている唯一のメカニズムは、Acetaminophenに起因する劇症肝炎である¹¹⁾。Acetaminophenは、肝細胞中に取り込まれて、CYP2E1の作用でN-acetyl-p-benzo-quinoneimine (NAPQI)に代謝され、これが肝細胞のDNAと結合することで細胞死を起こす。エタノールは、CYP2E1の産生を亢進させるので、常習飲酒者では低用量のAcetaminophenでも致死的となることがある。一般的に、Acetaminophenによる肝細胞破壊は用量依存性であり、免疫応答異常の関与はないか、あっても軽微であるとする意見が多い。Acetaminophenによる肝障害は短時間で成立するため、急性期に肝不全に至らなければ、救命率は高い。肝細胞に直接的な毒性を有する物質は他にも知られており（四塩化炭素など）、本稿では、このようなタイプを細胞毒性型と呼称することにする。

細胞毒性型以外の劇症肝炎については、免疫応答異常（細胞免疫の過剰反応）が想定されている。肝炎ウイルスによる通常の慢性肝炎や急性肝炎では、肝細胞破壊は、細胞膜に表出された抗原を、細胞障害性T細胞（CTL）が攻撃することによって生じる。免疫応答異常説は、何らかの理由で、CTLの反応が過剰になった結果であるとするものである。確かに、程度の強い急性肝炎の組織をみると、リンパ球の浸潤が高度であることが多い。しかしながら、日本における劇症肝炎の一般的な病理像は、広範で一樣な肝細胞壊死が主体で、リンパ球浸潤は急性肝炎と比較しても際だっているわけではない。つまり、CTLが過剰に反応しているという説明は、組織像から受ける印象と乖離していることがほとんどである。素直に病理組織を観察すると、直感されるのは循環障害であろう。

1970年代に、劇症肝炎患者の肝類洞にフィブリンが蓄積しているなどの所見から、肝微小循環障害が劇症肝炎の成立に関与しているのではないかとの提言がなされた¹²⁾。劇症肝炎の多くで血小板が低下するという事実は、肝内で消費されているのではないかとの推論もされている。この仮説に基づいて、AT-III製剤の投与が試みられたが、生命予後の改善に寄与するという結果は得られなかった¹³⁾。しかしながら、広範な肝微小循環障害があるという前提での治療であるから、AT-IIIを全身投与して、肝局所にどれだけ到達するのかという疑問はある。いずれにしても、劇症肝炎の成立に、肝微小循環障害がどの程度関与しているのかという問題は未だ解決されていない。

今世紀になって、劇症肝炎患者の血清中に、マクロファージ由来物質が増加しているとの報告が複数の施設からなされた^{14)~16)}。これらの報告の多くが、日本からのものであることは偶然とは思われない。日本には、細胞毒性型の劇症肝炎が極めて少ないことを考慮すれば、マクロファージの異常活性化を含んだメカニズムは、非細胞毒性型劇症肝炎の特徴である可能性がある。

2002年~2004年の自験例で、劇症肝炎で生体肝移植を受けた患者（n=9）の肝組織について検討したところ、全例で顕著なマクロファージの浸潤が認められた。移植患者の組織は、劇症肝炎末期像であるため、このような所見は疾患の原因であるのか、あるいは大量肝細胞壊死の結果であるのかは判然としない。そのため、急性肝炎重症型・劇症肝炎の発症初期の肝生検組織においても検討を行ったところ（n=15）、90%

以上の症例で同様の組織所見を得た。しかも、HAV・HBVなどのtriggerによる差異は認められなかった。つまり、マクロファージの活性化は、劇症肝炎の全経過を通じて認められる普遍的な所見である可能性がある。

また、我々が急性肝炎重症型・劇症肝炎の症例を集積していくうち、病初期の血清中のferritinが異常高値を示す症例が多数を占めることに気付いた。血清ferritin値が様々な炎症性疾患や悪性腫瘍、急性肝炎で上昇することは周知だが、そのレベルは高々数千ng/mL程度である。しかし、血清ALT値が極期前後の時期の急性肝炎重症型・劇症肝炎では、ferritin値は数万～数十万ng/mLに達することが多い。従来、急性肝炎で血清ferritinが上昇する理由は、破壊される肝細胞から放出されているにすぎないと説明されてきた^{17)~20)}。だが、急性肝炎重症型・劇症肝炎患者の一部には、ほとんど血清ferritin値が上昇しない症例が存在し、これらの例外的症例の存在は、ferritinの由来を単純に破壊された肝細胞に求めることは間違いであることを明確に示している。

急性肝炎重症型・劇症肝炎に匹敵するような血清ferritin値の異常高値を示す疾患を検索すると、macrophage activation syndrome (MAS)という疾患が該当する²¹⁾²²⁾。これは、全身性にT細胞・NK細胞・マクロファージの異常活性化が持続して高サイトカイン血症を来す結果、広範に血管内皮障害や組織障害をもたらす病態である。臨床的には、発熱・汎血球減少・多臓器不全が認められ、膠原病・ウイルス感染などがtriggerとなる。MASでは、増加するferritinはマクロファージで産生されていると考えられている。血液検査では、マクロファージ由来のフェリチンが異常高値を示すことが知られている。免疫組織染色の結果と併せて考えると、非細胞毒性型劇症肝炎の多くは、病初期から肝マクロファージの異常活性化を生じており、肝内はサイトカインが高濃度に存在する環境にあることが推測される。

これらの事実を踏まえ、我々は、非細胞毒性型劇症肝炎の大半においては、肝臓を首座とするマクロファージ・T細胞の異常活性化が引き金となって血管内皮障害を引き起こし、その結果として生じる広範な微小循環障害が大量肝細胞壊死をもたらすのではないかと推測するに至った。

4. 循環障害は存在するのか

上記の仮説に従うと、非細胞毒性型劇症肝炎における肝細胞死の最終局面は、組織内低酸素環境である。しかしながら、組織内の酸素分圧を測定することは、技術的に非常に困難である。そこで我々は、lactate dehydrogenase (LDH)に注目した。LDHは全身に分布する非特異的酵素であるから、肝炎のマーカーとしては重要視されることは少ない。だが、鬱血肝やショック肝のような循環障害による肝不全の際には、血清LDHが著増することが知られている。また、LDHの産生については、低酸素状況下で亢進することが、多くの細胞種で証明されている²³⁾。これは、LDHが嫌気性呼吸に必須の酵素であることを考えれば、合目的的である。

我々は、劇症肝炎・急性肝炎急性肝炎重症型・慢性肝炎・肝硬変の肝生検組織を材料として、抗LDH5抗体を用いた免疫染色を行った（細胞毒性型は含まない）。その結果、劇症肝炎では著明なLDH産生が認められたのに対し、慢性肝炎・急性肝炎ではほとんど染色性がなかった。また、急性肝炎重症型では、不均一なLDH産生亢進が認められた。さらに、劇症肝炎の軽快症例については、再度施行した肝生検で、LDH産生は著減していた。これらの結果は、非細胞毒性型劇症肝炎において、肝微小循環障害が存在しており、病態の本質と関わっていることを示唆するものである。

5. ステロイド動注療法

劇症肝炎に対する有効な治療法が確立できなかったのは、そのメカニズムが十分解明されていなかったことによる。肝内マクロファージの異常活性化と随伴する肝内微小循環障害が、非細胞毒性型劇症肝炎の本質であるとすれば、どのような対応が可能であろうか。ステロイドのマクロファージ抑制作用は周知であるが、過去の報告では、劇症肝炎に対するステロイドパルス治療は無効であった。その理由は明らかでないが、肝内に循環障害が存在するとしたら、末梢からの投与では、薬剤が肝内で充分拡散していなかつ

た可能性がある。

そこで我々は、ステロイドを肝動脈内に直接注入する方法を考案した。肝動脈への薬剤注入技術は、肝細胞癌の治療法として確立されている。肝細胞癌は、全身化学療法に対しては殆ど効果が見られないが、肝動脈から同じ薬剤を注入すると高率に抗癌効果が認められ、これは肝内における薬剤濃度が高まることによると考えられている。マクロファージを抑制するはずのステロイドが過去に無効であった理由が、肝内で有効濃度に達していなかったことによるのだとすれば、ステロイドを肝動脈から注入する方法は、劇症肝炎の本質的な治療になるのではないかと考えられた。学内の倫理委員会の承認を得て、2005年から、急性肝炎重症型・劇症肝炎に対するステロイド注入療法を開始した。対象は、(1) PT% 40% 未満、(2) 脳症あるいは腹水の存在、(3) ALT 2000 U/L 以上の2項目以上を満たす急性肝障害患者で、本人（脳症が存在する場合は代諾者）の承認が得られた場合にの

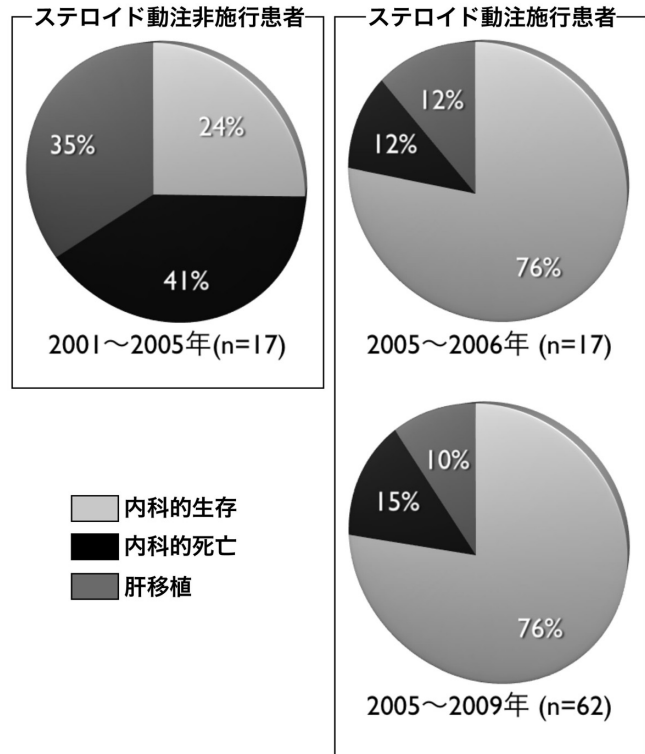


図1 ステロイド動注導入前後での、急性肝炎重症型・劇症肝炎患者の予後の変化
2009年までに症例数は60例以上に達しているが、内科的救命率は75%以上を維持している。

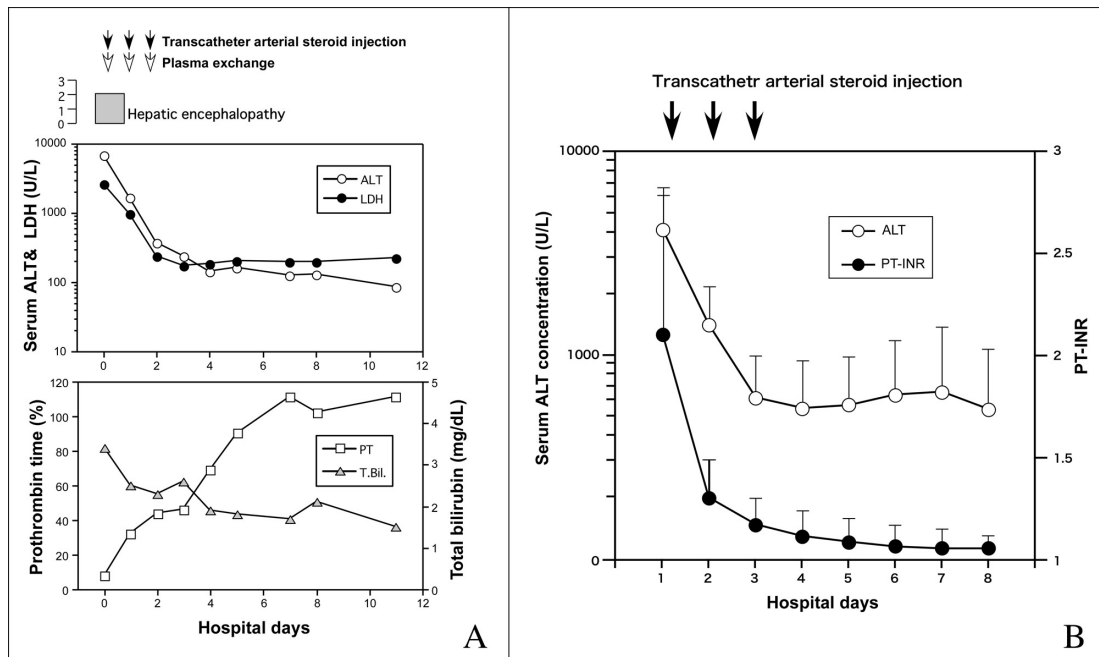


図2 ステロイド動注有効例の肝機能の推移
A：ステロイド動注で内科的に救命した一例。原因不詳で発症した劇症肝炎の34歳女性。入院時のプロトロンビン時間は6%、ALTは6792U/Lで、2度の肝性脳症を認めていたが、ステロイド動注施行開始直後から脳症は消失し、肝機能も速やかに改善した。B：ステロイド動注有効例（2009年までの治療例）における肝予備能の回復過程。（平均±S.D.）

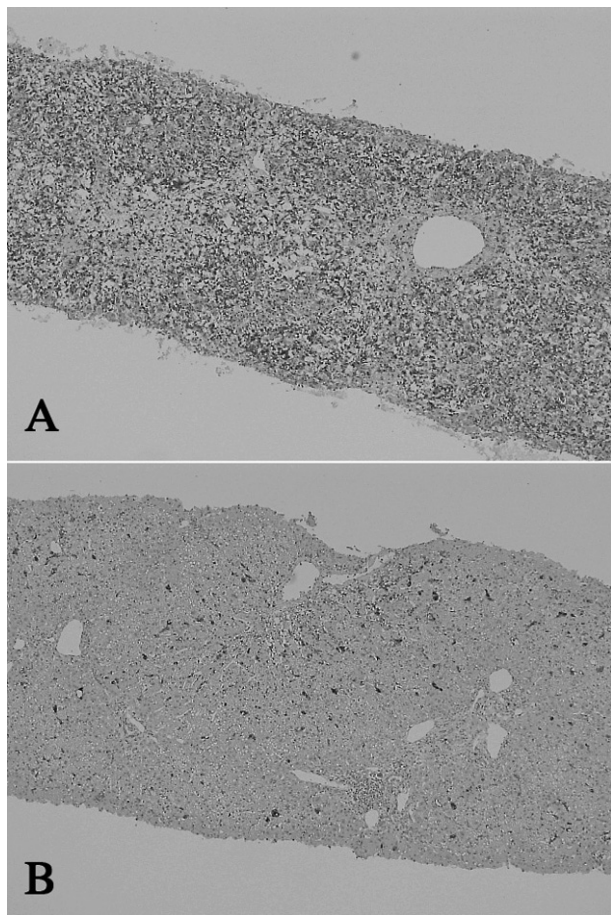


図3 ステロイド動注前後での肝内マクロファージの変化
同一患者のステロイド動注開始直前(A)と開始から6日後(B)の肝生検標本を用いて、抗CD68抗体による免疫染色を施行した。広範に増殖・浸潤していたマクロファージは、治療後にはほぼ消失しており、肝組織の再生も顕著であった。

後のサンプルではマクロファージは急速に非活性化し、数的にも減少が明らかであった(図3)。

ステロイド動注施行・非施行患者全例を併せて生命予後に関する多変量解析を行ったところ、予後推測に有用な因子は、PT-INR・血小板数・ステロイド動注の3因子であり、ステロイド動注のオッズ比は最も高かった。これらの結果は、ステロイド動注が劇症肝炎の進行を抑制するのに有用な方法であることを示しており、劇症肝炎の発生メカニズムを考慮すると、本質的な治療法であると考えられる。肝萎縮が入院時に明らかになっている場合は、ステロイド動注療法が無効であることが多く、移植の準備を並行して進める必要がある。

6. 劇症肝炎の類型化

ステロイド動注療法を開始した当時は、劇症肝炎の類別は、細胞毒性型と非細胞毒性型の2型を想定していた。また、日本ではAcetaminophenの大量服用は極めて希であり、治療前に類型判別を行う必要性がそれほど高いとは考えていなかった。しかし、症例が集積してくると、例外的なパターンが少なからず存在することが明らかとなってきた。

まず、alanine aminotransferase (ALT) 上昇の極期においても、血清LDH値がほとんど上昇しない症例が存在した。血清LDH値の上昇がないことは、肝微小循環障害が存在しないことを示しており、細胞毒性型劇症肝炎の初期像に合致すると考えられる。別の可能性として、CTLの過剰反応が極めて激しいた

み行うこととした。使用する薬剤はメチルプレドニゾロンで、1000mg/body/dayを2時間かけて固有肝動脈から注入する。これを3日間連続して行い、凝固能低下が著しい期間は、補助療法として血漿交換を追加することとした。

治療症例が17症例に達した時点で、最初の安全性・有効性解析を行った²⁴⁾。コントロールスタディではないので、対象症例として、ステロイド動注導入前4年間の非移植症例および動注に同意が得られなかった症例を選択した。ステロイド動注非施行群の内科的生存例が24%に過ぎなかったのに対し、動注施行群の予後は、移植・内科的死亡が各々12%で、残りの76%は移植を行わずに完治した(図1)。動注施行群の内科的生存例の場合、治療に対する反応は迅速で、第3日目までにプロトロンビン時間は急速に回復し、また、脳症を有する患者では、動注施行の3日以内に全例で脳症は消失した(図2)。さらに、内科的生存例の平均在院日数は20日未満と極めて短く、全員が合併症を残さずに完治した。一方、ステロイド動注を行ったにも関わらず内科的に救命できなかった4例では、全例に入院時既に肝萎縮が認められており、発症から入院までに時間がかかっていた。

ステロイド動注治療前後で肝生検を施行し得た症例で、マクロファージの免疫組織染色を行ったところ、治療前サンプルの全例で活性化マクロファージの著明な浸潤を認めたが、治療

めに、循環障害の併発を待つまでもなく、このメカニズムのみで広範な肝細胞壊死が引き起こされている状況も考えられる。

重症肝炎で血清 ALT・LDH 値が著明に上昇した症例であっても、半日程度の経過で、血清 LDH 値のみが急速に低下してくる症例が存在することも判明した。血中 LDH の半減期は 6 時間程度と短いことを考慮すると、このような症例では、肝の循環障害が自然に解消されていたと推測される²⁵⁾。

また、肝細胞破壊の極期にあっても、血中 ferritin 値の上昇が軽度に留まる症例が認められた。血中 ferritin 値はマクロファージの異常活性化を反映していると考えられるので、一部の症例では、この経路を介さずに肝細胞の大量死を引き起こすメカニズムが存在することを示している。さらに、血中 ferritin 値の上昇の程度は、LDH 値と良く相関していた²⁶⁾。

これらの知見を踏まえ、我々は、急性肝炎重症型・劇症肝炎の全体像を、以下のように捉えている。

ウイルス性肝炎・自己免疫性肝炎など、CTL による肝細胞障害で惹起される急性肝炎の場合、ほとんどの症例では肝予備能を低下させるような大量肝細胞壊死は起こらずに自然治癒するが、一部の症例で肝内マクロファージの異常活性化が生じ、肝微小循環障害を招来する。この時の血清検査では、血中 ferritin・LDH の著増が認められる。マクロファージの異常活性化は自然消褪する場合と遷延化する場合があり、前者では治癒に向かうが、後者では広範な肝細胞壊死を来して肝不全に至る。CTL による肝細胞破壊は、希に激烈な場合があり、肝微小循環障害の有無に関わらず、肝不全に至ることもある。いずれにしても、免疫の関与する急性肝障害の程度は、CTL による肝障害の強さと、網内系の関与する微小循環障害の強さの総和で決定される。一方、免疫系の関与がなく、直接的な肝細胞毒性物質によって肝不全が生じる場合、その程度の大小は、用量依存的に決まると考えられる。

このような視点に立って、凝固能を低下させるような重症急性肝障害を網羅的に類型化して列挙すると、次のようになる。

- (1) 大循環障害型：鬱血肝・ショック肝
- (2) 細胞毒性型：四塩化炭素など
- (3) CTL 単独障害型：ウイルス性肝炎・自己免疫性肝炎など
- (4) 肝微小循環障害型：ウイルス性肝炎・自己免疫性肝炎など
 - (i) 一過性循環障害
 - (ii) 遷延性循環障害
 - a CTL 障害優位型
 - b 循環障害優位型
 - c CTL 障害/循環障害混合型

ステロイド動注療法は、マクロファージの異常活性化～微小循環障害というメカニズムに対して有効性があると考えられるので、治療適応があるか否かを事前に判断するためには、このような類型化が必要である。

7. 劇症肝炎の治療戦略

ステロイド動注療法は、細胞毒性型や CTL 単独障害型に施行しても無意味である。また、PT 値に余裕があれば、循環障害が一過性に終わって自然軽快することを期待することも可能である。このように、劇症肝炎を類型化することによって、対応の見通しをつけることができる。

病状把握において、類型化と並んで重要なのは、どの病期にあるかという判断である。劇症肝に至るまでの経過は非常に早いため、入院してくる患者の病期がどこにあるかは区々である。例えば、循環障害型と判断される症例でも、発症早期ならステロイド動注療法の適応となり、肝萎縮が著明に進行していれば、移植を選択することになる。我々は、急性肝炎重症型～劇症肝炎末期に至る過程を俯瞰して、初期・中期・後期に分けて捉えるようにしている。

- (1) 初期：ALT 上昇の極期に近く，自然軽快するか否かが全く判別できない時期
- (2) 中期：軽度の肝萎縮・腹水・PT の急激な低下などが認められ，広範な肝細胞壊死が進行しつつある時期
- (3) 後期：肝萎縮が明らかで，再生が期待できないと判断される時期

治療計画を考える上での最大の問題は，どの時点で内科的治療に見切りをつけ，肝移植を行うかという点である。内科的治療に拘りすぎて，移植の機会を失ってしまうことは避けなければならない。逆に，移植の必要性のない患者に対して移植を行えば，長期的に大きな負担を与えてしまう可能性がある。日本急性肝不全研究会の肝移植適応ガイドライン(1996年)では，年齢(> 45)・亜急性型・PT(< 10%)・T.Bil (≥18mg/dl)・T/D.Bil 比(≤0.67)の5項目のうち2項目を満たすことと，5日後の再評価で改善がみられないことを適応基準としているが，5日以内に死亡する症例も存在するなどの理由で，改善の余地があることは，諸家が指摘している。我々が以前に行った検討では，もっとも予後を左右する因子は，肝容積であり，身長・体重から導いた予測肝容積と比較して，80%以下に萎縮した場合は，肝移植以外で救命できる確率は極めて低いと考えられる²⁷⁾。

劇症肝炎の早期診断が困難である一方で，診断基準を満たすまで手を拱いていては，治療時期を逸する可能性が高い。従って，劇症肝炎による死亡者数を抑制するためには，自然治癒例が含まれる可能性をやるむを得ないものとして享受し，なるべく早期から治療介入すべきだと考える。具体的な目安としては，(1) PT-INR 1.5 以上，(2) 脳症あるいは腹水の存在，(3) ALT 1000 U/L 以上の2項目以上を満たす急性肝障害と考えているが，最も重要なことは，これらのデータや症状が増悪傾向にあるか否かである。劇症肝炎は非常にダイナミックな疾患であり，単一時点でのデータだけを頼ると，判断を誤る可能性がある。

現在，我々が採用している，診断・治療の指針の概略を図4に示す。循環障害の程度と網内系の異常活性化の関与の度合いは，各々血清 ALT/LDH 比と血清 ferritin 値で判断し，その組み合わせによって，どの類型に属するかを推定する。同時に，PT 値・肝容積から病期を判断して治療方針を決定する。

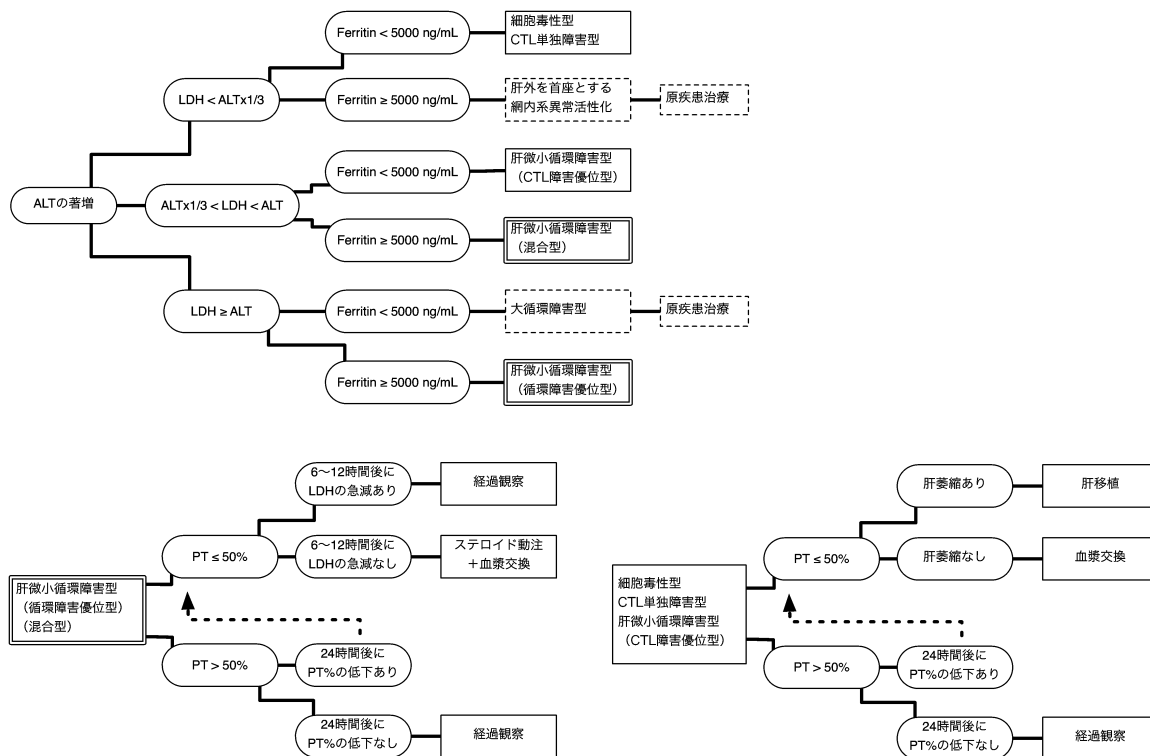


図4 当科で施行している急性肝障害患者の診断・治療法選択アルゴリズム

8. 今後の問題点など

我々の現在の治療体系は、血管造影・肝移植の option を選択できるという前提で成立している。つまり、集学的治療が可能な施設でないと、劇症肝炎の対処は困難である。九州での移植施設は限られていることもあって、当科では県外からの要請にも積極的に応えている。

劇症化のメカニズムに関する仮説を元に、現在の治療体系を構築しているが、あくまでも仮説の段階であり、検証を要する事柄は多い。特に、マクロファージの異常活性化を来す要因は何か、また、それが一過性で終わる場合と遷延化する場合の差違を生み出しているものは何か、という疑問は、劇症肝炎に進行する主因が、外的なものなのか、それとも個体の側にあるのかという問題を孕んでいる。また、ステロイド動注療法は、網内系の異常活性化を抑制するのに有効だが、網内系の関与しない経路については、新たな治療法を探る必要がある。

劇症肝炎は、元来健康な肝臓に突如として発生する致死的疾患であり、不幸な転帰を辿った場合、本人が帰属する社会集団への影響は大きく、家族の喪失感も強い。この疾患に対する治療目標は、後遺症なく社会復帰させることにあるということ念頭に置いて、さらなる救命率の向上を目指したい。

参 考 文 献

- 1) Marudanayagam R, Shanmugam V, Gunson B, Mirza DF, Mayer D, Buckels J and Bramhall SR : Aetiology and outcome of acute liver failure. *HPB (Oxford)*. 11 : 429-434, 2009.
- 2) Trey C, Lipworth L, Chalmers TC, Davidson CS, Gottlieb LS, Popper H and Saunders SJ : Fulminant hepatic failure. Presumable contribution to halothane. *N Engl J Med*. 279 : 798-801, 1968.
- 3) Bernau J, Rueff B and Benhamou JP : Fulminant and subfulminant liver failure : definitions and causes. *Semin Liver Dis*. 6 : 97-106, 1986.
- 4) O'Grady JG, Schalm SW and Williams R : Acute liver failure: redefining the syndromes : *Lancet*. 342 : 273-275, 1993.
- 5) Sass DA and Shakil AO : Fulminant hepatic failure : *Liver Transpl*. 11 : 594-605, 2005.
- 6) Khan SA, Shah N, Williams R and Jalan R : Acute liver failure : a review. *Clin Liver Dis*. 10 : 239-258, vii-viii, 2006.
- 7) Depew W, Boyer T, Omata M, Redeker A and Reynolds T : Double-blind controlled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. *Gastroenterology*. 78 : 524-529, 1980.
- 8) Rakela J, Mosley JW, Edwards VM, Govindarajan S and Alpert E : A double-blinded, randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. The Acute Hepatic Failure Study Group. *Dig Dis Sci*. 36 : 1223-1228, 1991.
- 9) Yoshihara M, Sekiyama K, Inoue K and Fujita R : Interferon and cyclosporin A in the treatment of fulminant viral hepatitis. *J Gastroenterol*. 30 : 67-73, 1995.
- 10) Sterling RK, Luketic VA, Sanyal AJ and Shiffman ML : Treatment of fulminant hepatic failure with intravenous prostaglandin E1. *Liver Transpl Surg*. 4 : 424-431, 1998.
- 11) Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW and Hiatt JR : Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 43 : 342-349, 2009.
- 12) Hillenbrand P, Parbhoo SP, Jedrychowski A and Sherlock S : Significance of intravascular coagulation and fibrinolysis in acute hepatic failure. *Gut*. 15 : 83-88, 1974.
- 13) Langley PG, Hughes RD, Forbes A, Keays R and Williams R : Controlled trial of antithrombin III supplementation in fulminant hepatic failure. *J Hepatol*. 17 : 326-331, 1993.
- 14) Matsui A, Mochida S, Ohno A, Nagoshi S, Hirose T and Fujiwara K : Plasma osteopontin levels in patients with fulminant hepatitis. *Hepatol Res*. 29 : 202-206, 2004.
- 15) Moller HJ, Gronbaek H, Schiodt FV, Holland-Fischer P, Schilsky M, Munoz S, Hassanein T, Lee WM and Group USALFS : Soluble CD163 from activated macrophages predicts mortality in acute liver failure. *J Hepatol*. 47 : 671-676, 2007.
- 16) Hiraoka A, Horiike N, Akbar SM, Michitaka K, Matsuyama T and Onji M : Soluble CD163 in patients with liver diseases: very high levels of soluble CD163 in patients with fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol*. 40 :

- 52-56, 2005.
- 17) Prieto J, Barry M and Sherlock S : Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 68 : 525-533, 1975.
 - 18) Milman N and Graudal N : Serum ferritin in acute viral hepatitis. *Scand J Gastroenterol*. 19 : 38-40, 1984.
 - 19) Hengeveld P and Zuyderhoudt FM : Iron mobilisation with chelating agents during acute viral hepatitis. *Hepatogastroenterology*. 29 : 191-194, 1982.
 - 20) Eastham EJ, Bell JI and Douglas AP : Serum ferritin levels in acute hepatocellular damage from paracetamol overdose. *Br Med J*. 1 : 750-751, 1976.
 - 21) Ravelli A : Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 14 : 548-552, 2002.
 - 22) Allen CE, Yu X, Kozinetz CA and McClain KL : Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 50 : 1227-1235, 2008.
 - 23]** Rees BB, Bowman JA and Schulte PM : Structure and sequence conservation of a putative hypoxia response element in the lactate dehydrogenase-B gene of *Fundulus*. *Biol Bull*. 200 : 247-251, 2001.
 - 24]** Kotoh K, Enjoji M, Nakamuta M, Yoshimoto T, Kohjima M, Morizono S, Yamashita S, Horikawa Y, Yoshimitsu K, Tajima T, Asayama Y, Ishigami K and Hirakawa M : Arterial steroid injection therapy can inhibit the progression of severe acute hepatic failure toward fulminant liver failure. *World J Gastroenterol*. 12 : 6678-6682, 2006.
 - 25]** Kotoh K, Enjoji M, Kato M, Kohjima M, Nakamuta M and Takayanagi R : A new parameter using serum lactate dehydrogenase and alanine aminotransferase level is useful for predicting the prognosis of patients at an early stage of acute liver injury: a retrospective study. *Comp Hepatol*. 7 : 6, 2008.
 - 26) Kotoh K, Ueda A, Tanaka M, Miyazaki M, Kato M, Kohjima M, Enjoji M, Nakamuta N and Takayanagi R : A high prevalence of extreme hyperferritinemia in acute hepatitis patients. *Hepatic Medicine : Evidence and Research*. 1 : 1-7, 2009.
 - 27) Morizono S, Nakamura M, Kohjima M, Miyagi I, Yoshimoto T, Arimaura E, Kotoh K, Enjoji M, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Shimada M, Maehara Y and Nawata H : Evaluation of acute hepatic failure treated at the Department of Medicine III, Kyushu University Hospital : indications for living-donor liver transplantation. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 95 : 321-331, 2004.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です.)