

表 1 劇症肝炎の診断基準

劇症肝炎とは、肝炎のうち初発症状発現後 8 週以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症をきたし、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 1) 先行する慢性肝疾患が存在する場合は劇症肝炎から除外する。ただし、B 型肝炎の無症候性キャリアからの急性増悪例は劇症肝炎に含めて扱う。

(注 2) 薬物中毒、循環不全、妊娠性脂肪肝、Reye 症候群など、肝炎を伴わない肝不全は劇症肝炎から除外する。

(注 3) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類 (1972 年) に基づく。

(注 4) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針 (2002 年) に基づく。

(注 5) プロトロンビン時間が 40%以下を示す症例のうち、肝性脳症が認められないか、昏睡Ⅰ度以内の症例は急性肝炎重症型、初発症状出現から 8 週以降 24 週以内に肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症を発現する症例は遅発性肝不全に分類する。これは劇症肝炎の類縁疾患であるが、診断に際しては除外して扱う。

(第 12 回犬山シンポジウム, 1981 年 8 月, 第 89 回日本消化器病学会総会, 2003 年 4 月改訂より)

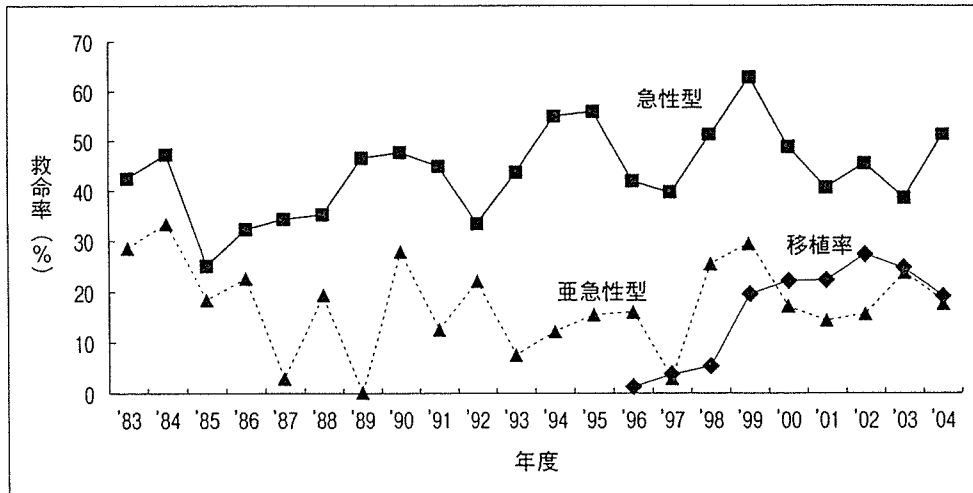


図 1 劇症肝炎の病型別内科的救命率の変遷

な亜急性型に分類している。

急性肝炎は自己終息的な疾患であり、通常特殊な治療をせずに回復する予後良好な疾患であるが、劇症肝炎に至ると内科的救命率は全体として 30 ~ 40%程度と極めて予後不良である。図 1 にわが国における劇症肝炎の内科的救命率の変遷を示す。急性型の予後はやや改善傾向を示すが、亜急性型は依然として予後不良であり、肝移植の適応である。

劇症化の機序

ウイルス肝炎における肝細胞障害機構として、感染細胞に表出されるウイルス抗原を、これに特異的な細胞障害性 T 細胞が攻撃することが想定されている。通常のウイルス性急性肝炎では、このような機構で巣状の壊死が形成されると考えられるが、劇症肝炎においてこの機構が広汎肝細胞死にまで至る機序

として、被感染者（宿主）の過剰な炎症・免疫反応やこれに伴う循環障害が想定されている。一方、性交渉や院内感染などにおいて、同じ感染源から複数の劇症肝炎患者が発生した事例がいくつか報告されたことから、宿主側の要因である免疫過剰反応のみならず特殊なウイルス株が肝炎の劇症化を引き起こす可能性が示唆された。このようなウイルス側の要因として、ウイルス遺伝子の変異による抗原性あるいは増殖力、蛋白転写活性の変化が想定され、B型肝炎ウイルスを中心に研究されている。

劇症化予知の試み

急性肝炎の予後が良好なのに反し、劇症化した場合の予後が極めて不良なことから、急性肝炎の段階で劇症化を早期に予知し、集中治療を行うことにより劇症化を阻止あるいは予後を改善しようとする試みが行われている。

急性肝炎の劇症化の徴候として古くから進行性の黄疸、強い全身倦怠感と食欲不振、悪心・嘔吐、肝性口臭、発熱、頻脈、出血傾向、浮腫、腹水、乏尿、肝濁音界の縮小（肝の萎縮）、羽ばたき振戦などが挙げられており、注意して観察すべき症候である。

臨床検査としては、総ビリルビン高値や、総蛋白、アルブミン、プロトロンビン時間、尿素窒素、コリンエステラーゼ、総コレステロール、HDLコレステロールなどの低値に注意すべきである。

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患調査研究班」では、プロトロンビン時間80%以下を示した段階での多変量解析（多重ロジスティックモデル）による予知式（表2）を提唱し、プロスペクティブな検証を進めている。この式では、予測劇症化確率20%を専門施設への搬送基準、50%を人工肝補助などの特

表2 プロトロンビン時間(PT)80%以下を示した急性肝炎の劇症化予知式

選択変数	回帰係数	有意確率	オッズ比
ln(1+TB)	0.692	0.016	1.997
PT (%)	-0.065	0.000	0.937
年齢	1.388	0.001	4.009
成因	0.868	0.031	2.382
定数	-1.156		

年齢：0：50歳以下，1：51歳以上

成因：0：HAV, HCV, HEV, acute HBV, 他のウイルス, 薬剤

1：HBV carrier, 成因不明

殊治療開始基準としている⁵⁾。

劇症化時の対応

1. 家族への説明と特定疾患申請

劇症肝炎は若年者にも発症し急激かつ重篤な経過をたどるため、家族の動揺は大きく、家族への説明は極めて重要である。しかも現状の説明に終わることなく、近い将来予測される事態に対する対策をあらかじめ説明しておく必要がある。そのためには客観的な資料が必要であり、わが国でこれまで行われてきた全国集計のデータ⁶⁾が有用である。これらの客観的な資料を基に、頻回にきめ細かく説明しておくことが患者およびその家族との信頼関係の確立に繋がり、人工肝補助や移植準備などに円滑に進むことができる。

具体的には、急性肝炎の段階では先に述べた予測劇症化確率と仮に劇症化した場合の特殊治療や肝移植の必要性などを簡単に説明し、劇症化が懸念される場合は専門の施設への搬送が必要な旨をあらかじめ説明する。劇症化した場合は、人工肝補助療法の必要性を説明し速やかに開始する。これと同時に、先に述べたわが国の内科的救命率および移植による

表3 劇症肝炎に対する主な内科的治療法

●全身管理
1. 安静度：絶対安静
2. 栄養管理：原則として絶飲絶食，中心静脈栄養管理（ブドウ糖を中心に水分，電解質，ビタミン，微量元素を調節する。分岐鎖アミノ酸を多く含有する特殊組成アミノ酸溶液は肝予備能が高度に低下している時期は原則として使用しない。）
3. 呼吸管理：必要に応じて気管内挿管，人工呼吸器装着
4. 循環管理：心・肺・腎機能維持（中心静脈圧測定，アルブミン，時に塩酸ドパミン，塩酸ドブタミン持続点滴）
●特殊療法
1. 人工肝補助：血漿交換＋血液濾過透析，生物学的人工肝補助療法
2. 肝細胞保護：糖質コルチコイド プロスタグランジン（E ₁ ，E ₂ ，I ₂ ，肝動脈持続注入療法？） インターフェロン サイクロスポリンA
3. 肝再生促進：グルカゴン－インスリン療法 サイクロスポリンA
●合併症対策
1. 肝性脳症：ラクツロース，フルマゼニル
2. 脳浮腫：頭蓋内圧モニタリング，頭部挙上，D-マンニトール，チオペンタールナトリウム，低体温療法
3. 腎不全：血液透析，塩酸ドパミン
4. 消化管出血：ヒスタミンH ₂ 受容体拮抗薬
5. 血液凝固線溶異常：アンチトロンビン製剤ほかの蛋白分解酵素阻害薬（メシル酸ガベキサートなど）
6. 低血糖：血糖値モニタリング，ブドウ糖注射
7. 感染症：血液・尿・喀痰の頻回培養，抗生剤・抗菌薬，抗真菌薬の投与

救命率の現状から，特に亜急性型においては移植による救命に頼らざるをえないことを説明する。また，劇症肝炎においては移植可能な期間も極めて短く，内科的特殊治療開始と同時に移植準備を進める必要性を説明する。

劇症肝炎に対する特殊治療の医療費は極めて高額なため，国の医療費補助を受けるための特定疾患の申請を速やかに行う必要がある。

2. 治療法

劇症肝炎の基本的な病態は，強い壊死炎症反応による広範肝細胞壊死と肝再生不全のため，肝機能低下による代謝負荷が全身の臓器に及んだ状態である。肝再生を促進する有効な治療法がないことから，嚴重なモニタリングと一般的治療の上に，肝炎の沈静化，肝補助と合併症予防・治療を行い，肝の十分な再

生を待つのが内科治療の基本的な方針である（表3）。特に，わが国で開発された人工肝補助療法は，先に述べた急性型の救命率向上傾向に寄与した可能性があり，劇症化後は速やかに開始すべきである。基本的には1日に40単位程度の凍結新鮮血漿を用いた血漿交換と高流量血液濾過透析を併用し，さらに持続血液濾過透析で維持する。しかし，比較試験が困難なこともあり，単独で救命率の向上を証明しえた治療法はなく，肝移植が生命予後を改善する唯一の治療法であると考えられている。

わが国では脳死肝移植が行われることは極めて少ないため，親族をドナーとした生体肝移植が普及し，2003年の集計では劇症肝炎の24%に行われ，その75%が救命されている⁷⁾。劇症肝炎は基本的には可逆的（回復可

表 4 劇症肝炎の肝移植判定基準

<p>I) 脳症発症時に次の5項目のうち、2項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行う</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 > 45 歳 2. 亜急性型 3. プロトロンビン時間 < 10% 4. 血清総ビリルビン濃度 \geq 18mg/dL 5. 直接/総ビリルビン比 \leq 0.67 <p>II) 治療開始（脳症発現）から5日後における予後の再予測</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 脳症がI度以内に覚醒、あるいは昏睡度でII度以上の改善 2. プロトロンビン時間が50%以上に改善 <p>以上の項目のうちで、認められる項目数が2項目以上の場合：</p> <p style="padding-left: 20px;">生存と予測して肝移植の登録を取り消す</p> <p>0または1項目の場合：</p> <p style="padding-left: 20px;">死亡と再予測して肝移植の登録を継続する</p>

(杉原潤一ほか：肝臓 543-557 (2001) より)

能)な状態であり、内科的治療は第一に救命を目指すのはもちろんであるが、移植の普及によりこれを念頭に入れた内科的管理も重要性を増している。特に消化管出血、感染、腎不全、播種性血管内血液凝固異常症(DIC)などの重篤な合併症を併発した場合は、救命率が著しく低下するばかりでなく肝移植の適応外になることも多いため、合併症予防を含めた内科的管理に努めるべきである。

したがって、劇症肝炎の治療は、内科的集中治療により救命を目指すと同時に、タイミングを逸することなく肝移植ができるよう並行して準備を進めるとというのが基本的な方針となる。

3. 肝移植移植のタイミング

わが国における劇症肝炎の肝移植適応ガイドラインを表4に示す。このガイドラインは、脳症発現時の予後予測因子5項目の最も有効な判別点を採用したものである。さらにこのガイドラインでは、5日間の内科的集中治療

後の再評価の基準も示している。これは5日間の内科的治療が必須という意味ではなく、5日以内に移植ができなかった場合の再判定により、脳症発現時の判断の精度を高めようとするものである。

一方、肝移植の禁忌は、一般的には心肺機能低下患者、コントロール不能な全身性感染症、その他の重篤な病態、肝外の悪性腫瘍(皮膚扁平上皮癌を除く)、明らかな精神・神経疾患、アルコールあるいは薬物中毒などが挙げられている。さらに劇症肝炎の場合、脳浮腫の有無は脳障害の可逆性に深く関わるため、生命予後はもちろんのこと移植適応判定にも極めて重要であり、移植のタイミング決定に最も大きな要素の一つである。

文 献

- 1) 武藤泰敏：[肝移植適応基準] 各肝疾患の適応基準、劇症肝炎における肝移植の適応。肝移植適応基準、日本肝移植適応研究会記録(市田文弘、谷川久一編)、国際医書出版、東京(1991) p4-12.
- 2) McNeil M, Hoy JF, Richards MJ *et al* : Aetiology of fatal viral hepatitis in Melbourne. A retrospective study. *Med J Aust* 141 : 637-640 (1984)
- 3) Papaevangelou G, Tassopoulos N, Roumeliotou-Karayannis A *et al* : Etiology of fulminant viral hepatitis in Greece. *Hepatology* 4 : 369-372 (1984)
- 4) Kim WR, Brown RS Jr, Terrault NA *et al* : Burden of liver disease in the United States : summary of a workshop. *Hepatology* 36 : 227-242 (2002)
- 5) 鈴木一幸：急性肝炎の劇症化予知の関する研究。厚生労働科学研究費補助金(難治性の肝疾患克服研究事業), 平成15年度報告書 p123-130 (2004)
- 6) 滝川康裕, 佐藤彰宏, 鈴木一幸ほか：劇症肝不全の全国統計。肝・胆・膵 51 : 7-15 (2005)
- 7) 藤原研司：劇症肝炎。遅発性肝不全(LOHF : late onset hepatic failure)の全国集計(2003), 厚生労働科学研究費補助金(難治性の肝疾患克服研究事業), 平成16年度報告書, p93-107(2005)