

Figure 4. a) JUMP-C studyのプロトコール. Mercitabine (M) とベグインターフェロン $\alpha 2a$ とリバビリンの併用療法と標準治療との比較試験. 対象は genotype 1/4 の初回治療例 166 例. 1:1 にランダム化して割り付け. eVR (4 ~ 22 週までウイルス検出感度以下) を達成した症例は治療期間が 24 週となる. b) JUMP-C study の 4, 12, 24 週のウイルス陰性化率と eVR 達成率. c) BMS-790052 (NS5A 阻害薬) と, BMS-650032 (プロテアーゼ阻害薬) \pm ベグインターフェロン $\alpha 2a$ + リバビリンの比較試験. 対象はベグインターフェロン $\alpha 2a$ + リバビリンに null responder の genotype 1 の 21 例. 肝硬変は含まず. d) A 群 (2 剤併用) と B 群 (4 剤併用) の比較検討. cEVR: Complete early virological response. e) Alisporivir (DEBIO-025) とベグインターフェロン $\alpha 2a$ + リバビリンの併用試験. Alisporivir の至適投与期間 (24 週, 48 週) の検討. 対象は治療経験のない慢性 C 型肝炎 288 例. C 群は RGT (Response-guided therapy) で RVR を達成すると投与期間が 24 週, non-RVR 群で 48 週. f) 各群での SVR の検討. IL-28B CC は A 群で 19%, D 群で 33%.

ロン・リバビリンの標準治療 48 週と比較検討するものである. 現在判明している SVR12 は BMS 3mg/P/R 群で 42% (5/12), BMS 10mg/P/R 群で 92% (11/12), BMS 60mg/P/R 群で 83% (10/

12), SOC 群で 25% (3/12) であった³⁴⁾. さらに NS5A 阻害薬とプロテアーゼ阻害薬の 2 剤の経口薬の組み合わせと, さらにそこにベグインターフェロン・リバビリンを組み合わせさせた 4 剤併用の

2群の比較も行われており (Figure 4c), 経口薬2剤の組み合わせでSVRは36.4% (4/11), 4剤の組み合わせではSVRは90% (9/10)である (Figure 4d)³⁵⁾. もっとも頻度の高い有害事象は下痢であるが重症のものは報告されていない, その他ではトランスアミナーゼの上昇とビリルビンの上昇も報告されている. 今後検討を進めてゆくべき有用な薬剤と考えられる.

5. 経口薬の組み合わせ

プロテアーゼインヒビター, ポリメラーゼインヒビター, NS5A インヒビターなどを組み合わせた治療法は現在何種類か検討されている. INFORM-1 (ポリメラーゼ阻害薬とプロテアーゼ阻害薬)³⁶⁾, NUCLEAR (核酸アナログのポリメラーゼ阻害薬の組み合わせ)³⁷⁾³⁸⁾, などの報告がある. 中でも NUCLEAR study は Pharmasset の2種類のプリン, ピリミジン系核酸アナログのプロドラッグの組み合わせで, 活性化酵素も, 細胞内で1リン酸化を行う律速酵素もともに異なるユニークな薬剤の組み合わせで, 14日の投与で70~80%のウイルス消失が報告されている. インターフェロン抜きの競合阻害薬だけでウイルス排除に持ち込むことは容易ではないが, この分野は今後の重要な検討課題であると考えられる.

6. サイクロフィリンインヒビター

宿主因子をターゲットにした治療は, われわれのインターフェロン・サイクロスポリン併用療法を嚆矢として, 2005年から筆者は DEBIO pharm との共同研究を続けているが, 2011年の EASL では, 欧州での慢性C型肝炎 genotype 1を対象とした Phase IIb の治験結果が発表された (Figure 4e)³⁹⁾. DEBIO-025 の投与量は最初の1週間は血中濃度を速やかに上昇させるために 600mg bid (loading dose, これはプロトコール検討時にわれわれの主張で採用された) であるが, その後は 600mg qd である. 3剤併用での SVR は 76% であり (この群の IL-28B CC は 19%), SOC 群の SVR は 55% であった (この群の IL-28B CC は 33%) (Figure 4f). 有害事象としては loading dose の時期にトランスアミナーゼの上昇をとまなわな

いビリルビンの上昇が見られるが, その後治療を

継続しても正常化している. Viral breakthrough がないこととウイルスの低下の如何にかかわらずトランスアミナーゼが正常化することが大きな特徴といえる.

現在治験が行われている第2世代のプロテアーゼ阻害薬, Alisporivir (DEBIO-025) では有害事象としてトランスアミナーゼの上昇をとまなわな

いビリルビンの上昇が報告されているが, これは肝障害ではなくトランスポーターへの作用と考えられる.

また, ペグインターフェロンλ (IL-29) の治験の12週までの中間解析が発表された⁴⁰⁾. Genotype 1/4 では現在のペグインターフェロンより RVR, cEVR とともに上回る成績であったが, Genotype 2/3 では同等の成績であった. 血液学的な有害事象は現在のペグインターフェロンより明らかに少ないが, ペグインターフェロンλ 240μg/週投与例ではトランスアミナーゼの正常上限の5倍以上の上昇が17.4%で見られたが180μgではほとんど見られなかった. 今後のさらなる検討が期待される薬剤である.

終わりに

慢性C型肝炎の治療薬は近年の分子ウイルス学の進歩にともない, 数多くの薬剤が開発されてきており, 本稿で取り上げることのできなかつた有望な薬剤も数多く存在する. アメリカではすでにプロテアーゼ阻害薬が認可され新たな治療の時代に突入している. わが国の患者は高齢者が多いので発がん阻止までに残された時間も少ない. 有効で有害事象が少なく, コンプライアンスのよい治療法を独自に模索し続けることがわれわれの使命といえよう.

本論文内容に関連する著者の利益相反

: なし

文 献

- 1) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244:362-364: 1989

- 2) Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK, et al: The way forward in HCV treatment—finding the right path. *Nat Rev Drug Discov* 6; 991–1000: 2007
- 3) Stephenson J: The art of 'HAART': researchers probe the potential and limits of aggressive HIV treatments. *JAMA* 277; 614–616: 1997
- 4) Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, et al: An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature* 426; 186–189: 2003
- 5) Lohmann V, Körner F, Koch J, et al: Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 285; 110–113: 1999
- 6) Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al: Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med* 11; 791–796: 2005
- 7) Mercer DF, Schiller DE, Elliott JF, et al: Hepatitis C virus replication in mice with chimeric human livers. *Nat Med* 7; 927–933: 2001
- 8) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 360; 1827–1838: 2009
- 9) Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al: Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 376; 705–716: 2010
- 10) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al: Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment naïve patients: final results of phase 3 ADVANCE study. *Hepatology* 52; 427A: 2010
- 11) Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, et al: Telaprevir substantially improved SVR rate across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial. *J Hepatol* 54; S542–S543: 2011
- 12) Sherman K, Flamm S, Afdhal N, et al: Telaprevir in combination with Peginterferon alpha2A and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: Final results of phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 52; 401A–402A: 2010
- 13) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al: REALIZE trial final results: Telaprevir-based regimen for genotype 1 hepatitis C virus infection in patients with prior null response, partial response or relapse to peginterferon/Ribavirin. *J Hepatol* 54; S3: 2011
- 14) Foster GR, Zeuzem S, Andreone P, et al: Subanalysis of the Telaprevir lead-in arm in the REALIZE study: Reponse at week 4 is not a substitute for prior null response categorization. *J Hepatol* 54; S3–S4: 2011
- 15) Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al: Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 364; 1195–1206: 2011
- 16) Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al: Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 364; 1207–1217: 2011
- 17) Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, et al: IL28B polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with Boceprevir (BOC) combination therapy. *J Hepatol* 54; S6: 2011
- 18) Flamm S, Lawitz E, Jacobson IM, et al: High sustained virologic response (SVR) among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/Ribavirin when re-treated with Boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2A/Ribavirin. *J Hepatol* 54; S541–S542: 2011
- 19) Fried MW, Buti M, Dore GJ, et al: Efficacy and safety of TMC435 in combination with peginterferon α -2A and Ribavirin in treatment-naïve genotype-1 HCV patients: 24-week interim results from the PILLAR study. *Hepatology* 52; 403A–404A: 2010
- 20) Zeuzem S, Foster GR, Fried MW, et al: The aspire trial: TMC435 in treatment-experienced patients with genotype-1 HCV infection who have failed previous PEGIFN/RBV treatment. *J Hepatol* 54; S546: 2011
- 21) Sulkowski M, Bourliere M, Bronowicki JP, et al: SILEN-C2: Early antiviral activity and safety of BI201335 combined with Peginterferon alfa-2A and Ribavirin (PEGIFN/RBV) in chronic HCV genotype-1 patients with non-response to PEGIFN/RBV. *J Hepatol* 52; S462–S463: 2010
- 22) Sulkowski MS, Bourliere M, Bronowicki JP, et al: SILEN-C2: Sustained virologic response (SVR) and safety of BI201335 combined with Peginterferon alfa-2A and Ribavirin (P/R) in chronic HCV genotype-1 patients with non-response to P/R. *J Hepatol* 54; S30: 2011
- 23) Rouzier R, Larrey D, Gane EJ, et al: Activity of Danoprevir plus low-dose Ritonavir (DNV/R) in combination with Peginterferon alfa-2A (40KD) plus Ribavirin (PEGIFN α -2A/RBV) in previous null responders. *J Hepatol* 54; S28: 2011
- 24) Le Pogam S, Yan JM, Chhabra M, et al: Low

- prevalence of Danoprevir resistance identified in GT1B HCV patients with prior null response treated with Danoprevir plus low-dose Ritonavir plus PEGIFNalpha-2A (40KD)/RBV for 12 weeks. *J Hepatol* 54 ; S485 : 2011
- 25) Sarrazin C, Zeuzem S : Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 138 ; 447-462 : 2010
- 26) Halfon P, Locarnini S : Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J Hepatol* 2011[Epub ahead of print]
- 27) Sullivan J, de Meyer S, Bartels DJ, et al : Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. *J Hepatol* 54 ; S4 : 2011
- 28) Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, et al : First SVR data with the nucleoside analogue polymerase inhibitor Mericitabine (RG7128) combined with Peginterferon/Ribavirin in treatment-naive HCV G1/4 patients : Interim analysis from the JUMP-C trial. *J Hepatol* 54 ; S538 : 2011
- 29) Nelson DR, Lalezari J, Lawitz E, et al : Once daily PSI-7977 plus PEG-IFN/RBV in HCV GT1 : 98% rapid virologic response, complete early virologic response : The PROTON study. *J Hepatol* 54 ; S544 : 2011
- 30) Lalezari J, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, et al : Once daily PSI-7977 plus PegIFN/RBV in a phase 2B trial : Rapid virologic suppression in treatment-naive patients with HCV GT2/GT2. *J Hepatol* 54 ; S28 : 2011
- 31) Lawitz EJ, Jacobson IM, Godofsky E, et al : A phase 2B trial comparing 24 to 48 weeks treatment with Tegobuvir (GS-9190)/PEG/RBV to 48 weeks treatment with PEG/RBV for chronic genotype 1 HCV infection. *J Hepatol* 54 ; S181 : 2011
- 32) Gao M, Nettles RE, Belema M, et al : Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 465 ; 96-100 : 2010
- 33) Lemm JA, O'Boyle D 2nd, Liu M, et al : Identification of hepatitis C virus NS5A inhibitors. *J Virol* 84 ; 482-491 : 2010
- 34) Pol S, Everson G, Ghalib R, et al : Once-daily NS5A inhibitor (BMS-790052) plus Peginterferon-alpha-2A and Ribavirin produces high rates of extended rapid virologic response in treatment-naive HCV-genotype 1 subjects : phase 2A trial. *J Hepatol* 52 ; S462 : 2010
- 35) Lok A, Gardiner D, Lawitz E, et al : Quadruple therapy with BMS-790052, BMS-650032 and Peg-IFN/RBV for 24 weeks results in 100% SVR12 in HCV genotype 1 null responders. *J Hepatol* 54 ; S536 : 2011
- 36) Chu T, Kulkarni R, Gane EJ, et al : The effect of host IL28B genotype on early viral kinetics during interferon-free treatment in patients with chronic hepatitis (CHC). *J Hepatol* 54 ; S521-S522 : 2011
- 37) Gane EJ, Roberts SK, Stedman CA, et al : Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 376 ; 1467-1475 : 2010
- 38) Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Denning J, et al : Once daily dual-nucleotide combination of PSI-938 and PSI-7977 provides 94% HCV RNA <LOD at day 14 : First Purine/Pyrimidine clinical combination data (The NUCLEAR study). *J Hepatol* 54 ; S543 : 2011
- 39) Flisiak R, Pawlotsky JM, Crabbe R, et al : Once daily ALISPORIVIR (DEB025) plus pegIFNalpha2A/Ribavirin results in superior sustained virologic response (SVR24) in chronic hepatitis C genotype 1 treatment naive patients. *J Hepatol* 54 ; S2 : 2011
- 40) Zeuzem S, Arora S, Bacon BR, et al : Pegylated interferon-lambda (PEGIFN-λ) shows superior viral response with improved safety and tolerability versus PEGIFNα-2A in HCV patients (G1/2/3/4) : Emerge phase IIB through week 12. *J Hepatol* 54 ; S538-S539 : 2011

〔 論文受領, 平成 23 年 5 月 26 日
受理, 平成 23 年 5 月 29 日 〕

消化器疾患(7)

劇症肝炎・肝性脳症

Fulminant hepatic failure/Hepatic encephalopathy

井上 和明*

Kazuaki Inoue

key words : 血液浄化療法, 酸化ストレス, アストロサイト, 門脈大循環シャント

緊急病態・疾患の概念

劇症肝炎とは先行する肝病変のない肝に、急性の肝細胞破壊が広範囲に起こることにより生じる病態で、自然回復する症例と持続的に進行する症例が含まれる。この点で、ゆっくりではあるが肝細胞破壊が進行し続ける肝硬変に代表される慢性肝疾患と大いに異なる。

肝細胞破壊が急速に起こると、肝の本来もつ機能が失われるために多彩な症状が出現する。そのなかでもっとも主要な2つをあげると、劇症肝炎の診断基準にもあるように、合成能の低下による出血傾向と解毒能の低下による意識障害である。出血傾向の是正は新鮮凍結血漿の投与や血漿交換により是正される。一方、肝性脳症の治療法は肝硬変におけるそれと大いに異なり、肝性昏睡起因物質を除去することが必要となる。

薬剤の選択

劇症肝炎における出血傾向の是正は、当然のことながら血液製剤の投与により行われる。一般に1日10パック以下の投与量で出血傾向の是正が可能であれば新鮮凍結血漿の投与でとくに問題は発生しないが、それ以上の投与が必要な場合は血漿交換により投与されることになる。ただし血漿交換単独では血漿投与に関連する有害事象が生じるので、血漿交換も血液濾過透析などの他の血液浄化法と同時に行う必要がある。それでは血漿交換の治療上の役目は何かというと、基本的には欠乏する凝固因子の補充

である。

血漿交換は血液浄化療法の1つに位置づけられているが、血漿交換だけで覚醒を期待できるのは、脳症Ⅰ～Ⅱ度の軽い昏睡でかつ肝細胞破壊が自然に終息して肝再生が起こる場合だけである。欠乏する凝固因子の補充が必要であることはいうまでもない。次に肝のもつ解毒能をいかに代償するかであるが、解毒能低下でみられる病態は肝性脳症であり、劇症肝炎の肝性脳症と肝硬変のそれは大いに異なる。肝硬変患者の肝性脳症は、一般に軽度から中等度の肝細胞破壊に門脈大循環シャントを合併しており、そこに増悪因子が加わることにより発症する。一方、劇症肝炎における肝性脳症は広範囲の肝細胞破壊をベースに発症し、シャントの影響は発症時にはほとんどなく、肝硬変にみられる増悪因子の関与も少ない(図1)。この点が肝硬変における肝性脳症と大いに異なっている。肝硬変と劇症肝炎の肝性脳症の違いを表1に示したが、このなかでもとくに注意を要するのは、肝硬変の脳症の治療に一般に用いられるアミノレバン®に代表される特殊組成アミノ酸製剤が、肝で窒素代謝が行われることを前提に投与される薬剤であるということである。そのため窒素代謝能が著しく障害されている劇症肝炎では基本的に投与は禁忌である。また肝性脳症の随伴症状も大いに異なり、劇症肝炎の場合は脳症がⅢ度以上になるとしばしば脳浮腫を合併し不可逆的な神経障害を起こすことが高率に認められるが(図2)、肝硬変の肝性脳症ではⅢ度以上に増悪することも、また脳浮腫を合併することもきわめてまれである。

劇症肝炎の肝性昏睡に対する治療は昏睡起因物質

* 昭和大学磨が丘病院消化器内科准教授

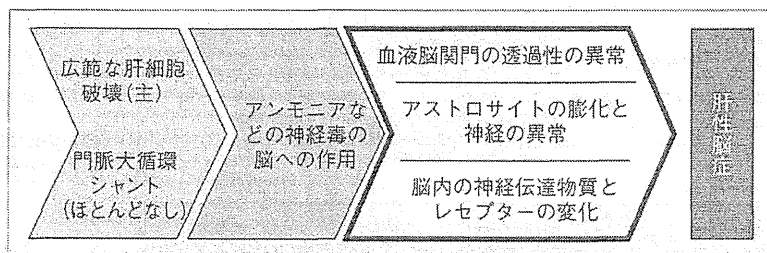


図1 劇症肝炎における肝性脳症の病因

表1 劇症肝炎と肝硬変の脳症の違い

	劇症肝炎	肝硬変
脳圧亢進	よくみられる	きわめてまれ
一般治療への反応	きわめて不良	良好
興奮、痙攣	20~30%	きわめてまれ
肝不全以外の誘因	まれ	たいてい存在する
短期予後	不良	良好
頻度	3%	97%

を除去する血液浄化療法が主であり、患者を昏睡からさますにはこの方法が唯一有効な治療法である。肝硬変の肝性脳症に対する治療法が、特殊組成アミノ酸を用いた主として増悪因子に対する治療であるのと大いに異なる。

基本的・具体的な投与方法

1. 血漿交換

血漿交換は膜型血漿分離器を用いて大体1回のセッションで新鮮凍結血漿を40~60パック使用する。血漿交換を行った翌朝のプロトロンビン時間を30%に保つのを目標に施行する。血液流量(Qb)は120ml/minもあれば十分である。

1960年代の半ばから劇症肝炎治療に血漿交換が導入されるようになった。血漿交換の目的は、全血交換輸血より効率よく血液凝固異常を補正し意識覚醒をめざすものであった^{1)~3)}。血漿交換の有効性を報告する論文はいくつかあるものの、この治療法の限界も導入されてから数年で経験的に明らかになった。血漿交換の利点と欠点をまとめると、利点は凝固因子などの血漿成分を補充し、体内分布の小さい蛋白結合性物質を除去できることにある。欠点のうち一番重大なものは、水溶性物質で体内分布の大きな物質の除去にはほとんど有効性を発揮し得ないことである。また大量の血漿を用いた血漿交換についても報告があるが、治療前後で血漿アミノ酸濃度に

有意な変化はなく、血漿量を増やしても水溶性物質の除去はそれほど改善されないことが示唆される⁴⁾。前述の電解質異常や浸透圧異常、クエン酸中毒や重症例では肺水腫も有害事象としてみられるために、血液濾過透析や持続血液濾過透析を組み合わせる必要がある。

歴史的にみても血漿交換単独では劇症肝炎患者の生存率は30%くらいである。血漿交換を繰り返し施行しても、重症の劇症肝炎患者では凝固因子は改善するが意識覚醒は認められない。血漿交換単独で救命可能であるのは、肝不全の原因が自然に排除され、肝が再生過程にある患者を一時的にサポートする場合に限られるとよい。ただし血漿交換には、ほかの方法にはない蛋白結合性物質を除去し得る能力があり、そのために劇症肝炎や肝内胆汁うっ滞で治療が膠着状態に陥ったときの打開策として有効であることも記憶にとどめてほしい。

2. 吸着療法

患者の血液を吸着剤に灌流することにより有害物質を吸着しようとする試みは1950年代から始まっている。吸着剤として初めはレジンが用いられ、胆汁酸やビリルビンを吸着する試みが行われた。わが国では初めチャコールによる直接血液灌流(direct hemoperfusion)は劇症肝炎治療に用いられたが、生体適合性に問題があり⁵⁾、また脳浮腫の発症を防ぎ得なかったことより1980年以降、次第に用いられなくなり、今日では主に薬物中毒にだけ用いられる血液浄化法となっている。

3. MARSなどのアルブミン吸着の変法

MARS (molecular adsorbent recirculating system) はわが国では識者に疑義を唱えられ輸入されていない血液浄化療法であるが、欧州ではもっとも広く行われている。その回路を図3に示す。血液がまずMARS Flux (アルブミン不透過膜 cut off 50K dalton) を通過するとき、水溶性の物質

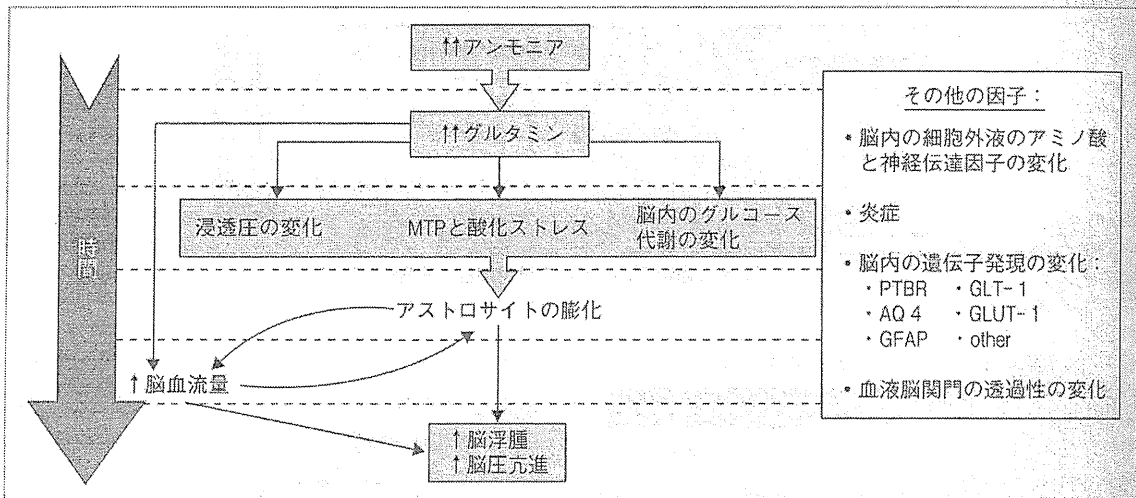


図2 脳浮腫発生のメカニズム

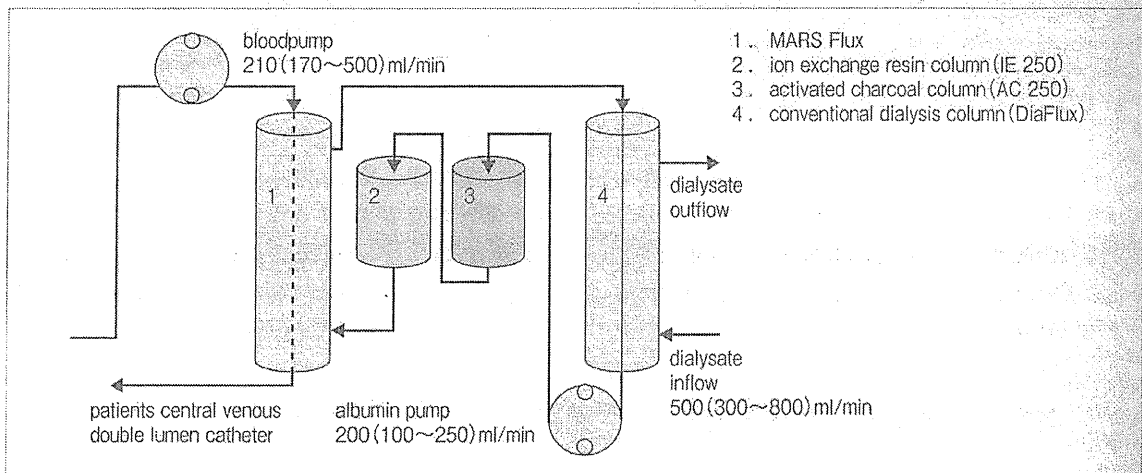


図3 MARSの回路

とアルブミンに吸着している物質のなかで分子量の比較的小さいものは、濃度差による拡散により16.6%のアルブミンを含有している透析液に除去される。そしてこのアルブミン含有透析液は通常の透析膜により水溶性物質が除去され、チャコールとレジンによりアルブミン結合物質も除去されて再利用可能となる⁶⁾(図3)。

この方法は以下の2点が大きな問題である。まず肝性昏睡起因物質が蛋白結合性物質であるか、水溶性物質であるか。さらにアルブミンに吸着された毒性物質が効率よくチャコールとレジンを受け渡されるのかについて何の証明もないことである。MARSが急性肝不全の治療に有効であるとか、MARSによってうまくbridgingできたという論文はあるが⁷⁾、その後のランダム化比較試験(RCT)では有効性は証明されなかった⁸⁾⁹⁾。同様のコンセプトを

もつ血液浄化療法としてsingle pass albumin dialysis (SPAD) と prometheusがある。

4. 血液濾過透析

上記の欧州で行われているMARS, SPAD, prometheusは、主にアルブミンと結合している物質の除去を目的としている。歴史的に振り返ると、腎透析が肝性昏睡を覚醒させる効果をほとんどもたなかったことから、劇症肝炎に対する人工肝補助療法はその後の進路が大きく2つに分かれた。1つは蛋白結合性物質の除去を目的としたものでMARSやprometheusがそれにあたる。もう1つは中分子仮説に代表されるような、より分子量の大きな水溶性物質が肝性昏睡に関与していると考えて、これらを除去することを目的とした血液浄化療法で、血液濾過透析(HDF)や持続的血液濾過透析(CHDF)

がそれにあたる。1978年にフランスの Denis らが中分子領域の物質除去能が通常の透析膜よりも優れた polyacrylonitrile (PAN) を用いて HDF を施行したところ、昏睡覚醒効果が得られたとの報告が行われた¹⁰⁾。この報告にある効果はほかの欧州のグループからの報告では同一の効果の確認は得られなかったが¹¹⁾、おそらくこれは当時の PAN 膜の中分子除去能が十分でなかったためであろうと考えられる。

水溶性の毒性物質つまり低分子の蛋白を効率よく除去する方法として、その後わが国では透析アミロイドの治療のために β_2 -ミクログロブリン (分子量 11800) を除去する目的でいくつかの high performance membrane が開発された。Yoshida らがこれらの high performance membrane の 1 つである polymethyl methacrylate (PMMA) 膜を用いた HDF を血漿交換と組み合わせを行い、この治療の優れた昏睡覚醒効果と臨床的に原因が急速に排除されることによる劇症肝炎急性型における生存率の著明な改善を報告した¹²⁾¹³⁾。1990年代に入り、PMMA 膜を用いて CHDF を行う方法が導入され、この方法も透析液の量を high flow にするなどの改善が加えられ、比較的簡便な方法であることより、広くわが国で使われる方法となっている^{14)~17)}。これらの治療法のポイントは血液を大量の buffer で浄化することであり、低分子から中分子までアミノ酸も低分子蛋白もサイトカインも効率よく除去することが可能である。

HDF の効果は緩衝液の量に依存している。初めは PMMA 膜を用い (第一世代)、CTA (cellulose triacetate) 膜 (第二世代)、polysulfon 膜 (第三世代)、さらに polysulfon 膜と online HDF (第四世代) となるに従って緩衝液の量も増え、直接ビリルビンと総ビリルビンの比が 0.1 を切るような無肝状態の患者でも覚醒状態を維持できるようになってきている。

血液浄化療法の回路を図 4 に示す。初めの 2 時間くらいで血漿交換を終了してその後は血液濾過透析のみを施行する。

もっとも簡単で効率のいい方法は online HDF である¹⁸⁾¹⁹⁾。基本的には前希釈法で置換液を注入する。Qb は 250~300ml/min となり、置換液は時間あたり 15l 前後注入する。透析液は血流と反対方向に基本は毎分 500ml 流す。online の場合は透析液、置換液ともに中央配管より供給される。HDF に用いるカテーテルは右の内頸静脈に挿入する。内頸に挿入

するのはカテーテルが壁当たりせず流量をとりやすいからである。従来の後希釈法の場合は透析液はキングリー® 液 AF-2 号、置換液はサブラッド-B® 液を用いる。

5. その他の治療法

腸管でのアンモニアの発生を抑えるためにラクツロースと非吸収性抗菌薬のカナマイシンは劇症肝炎でも使用される。

ラクツロースは経口摂取可能であれば 60ml を分 3、経口摂取不可能であれば 100ml を微温湯 400ml に溶かして注腸を 1 日 2 回行う。

カナマイシンは 2~4g を 4 分割投与が基本である。意識がない場合は gastric tube より相当量のカナマイシン® シロップを投与する。

薬剤に関する注意点と ピットフォール

血液浄化療法の効果は絶大であるが、あくまで対症療法であることを念頭におくべきである。原因が急速に排除されて肝細胞破壊が止まり肝再生に向かう場合は血液浄化療法のみで救命は可能であるが、肝細胞破壊が進行する場合には人工肝補助のみでは救命は不可能である。ともかく破壊を止める治療と併用してほしい。

人工肝補助療法は急性肝不全で肝再生が見込まれるかまたは移植につなげる患者がその治療対象となり、肝再生の見込めない病態ではいったん導入すると離脱が不可能になる。

エビデンス

エビデンスのある治療法とは何かというと、RCT で有効性が証明された治療法のことである。しかし劇症肝炎の治療法、とくにいったん行ってみれば効果を実感できる人工肝補助療法ですらエビデンスは存在しない。その理由は、①劇症肝炎は稀少疾患である、②致命的な疾患であるため RCT を行うのに倫理的問題がある、③生存率の改善をエンドポイントに設定するのは不適切である。人工肝補助療法ではあくまで対症療法であるので、覚醒率が適切なエンドポイントとなり得る。この分野は有効かつエビデンスの高い治療法は存在しない。治療法の選択は医療者の経験に委ねられている割合の大きな分野といえる。

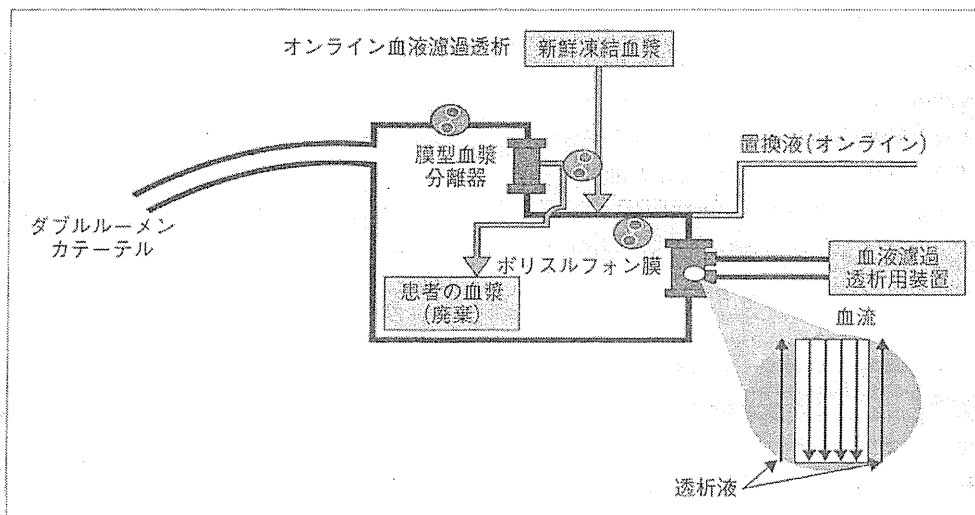


図4 血液浄化療法の回路

【文 献】

- 1) Lepore MJ, Martel AJ : Plasmapheresis in hepatic coma. *Lancet* 290 : 771-772, 1967.
- 2) Buckner CD, Clift RA, Volwiler W, et al : Plasma exchange in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Intern Med* 132 : 487-492, 1973.
- 3) Freeman JG, Matthewson K, Record CO : Plasmapheresis in acute liver failure. *Int J Artif Organs* 9 : 433-438, 1986.
- 4) Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, et al : Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 96 : 1217-1223, 2001.
- 5) Yoshida M, Sanjo K, Yamazaki Z, et al : Aggravation of coagulation abnormality by charcoal plasma perfusion in dogs with experimental acute liver failure. *Acta Hepatol Jpn* 24 : 426-432, 1983.
- 6) Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, et al : Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 46 : 1853-1862, 2007.
- 7) Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, et al : MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) : Experience in 34 cases of acute liver failure. *Liver* 22 (Suppl 2) : 43-47, 2002.
- 8) Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al : Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS : Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 6 : 277-286, 2000.
- 9) Heemann U, Treichel U, Looock J, et al : Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury : A prospective, controlled study. *Hepatology* 36 : 949-958, 2002.
- 10) Denis J, Opolon P, Nusinovič V, et al : Treatment of encephalopathy during fulminant hepatic failure by haemodialysis with high permeability membrane. *Gut* 19 : 787-793, 1978.
- 11) Silk DB, Trewby PN, Chase RA, et al : Treatment of fulminant hepatic failure by polyacrylonitrile-membrane haemodialysis. *Lancet* 2 : 1-3, 1977.
- 12) Yoshida M, Yamada H, Yoshikawa Y, et al : Hemodiafiltration treatment of deep hepatic coma by protein passing membrane : Case report. *Artif Organs* 10 : 417-419, 1986.
- 13) Yoshida M, Inoue K, Sekiyama K, et al : Favorable effect of new artificial liver support on survival of patients with fulminant hepatic failure. *Artif Organs* 20 : 1169-1172, 1996.
- 14) Matsubara S, Okabe K, Ouchi K, et al : Continuous removal of middle molecules by hemofiltration in patients with acute liver failure. *Crit Care Med* 18 : 1331-1338, 1990.
- 15) Yonekawa C, Nakae H, Tajimi K, et al : Effectiveness of combining plasma exchange and continuous hemodiafiltration in patients with postoperative liver failure. *Artif Organs* 29 : 324-328, 2005.
- 16) Nakae H, Yonekawa C, Wada H, et al : Effectiveness of combining plasma exchange and continuous hemodiafiltration (combined modality therapy in a parallel circuit) in the treatment of patients with acute hepatic failure. *Ther Apher* 5 : 471-475, 2001.
- 17) Nakae H, Asanuma Y, Tajimi K : Cytokine removal by plasma exchange with continuous hemodiafiltration in critically ill patients. *Ther Apher* 6 : 419-424, 2002.
- 18) Inoue K, Kourin A, Watanabe T, et al : Plasma exchange in combination with online-hemodiafiltration as a promising method for purifying the blood of fulminant hepatitis patients. *Hepatol Res* 38 : S46-51, 2008.
- 19) Inoue K, Watanabe T, Hirasawa H, et al : Liver support systems as perioperative care in liver transplantation-historical perspective and recent progress in Japan. *Minerva Gastroenterol Dietol* 56 : 345-353, 2010.

肝性脳症

井上 和明

どのような病気なのでしょう

- ▶ 肝臓で本来解毒される物質が、肝臓の障害あるいは血流の変化により直接脳に作用して意識障害が出現する病気です。
- ▶ 意識障害は可逆的な場合がほとんどです
- ▶ 意識障害のレベルはさまざまで、軽いものは精神心理テストをしないとわかりません。
- ▶ 肝性脳症の原因はほとんどが肝硬変です。
- ▶ 肝硬変の予後は肝予備能で決まりますが、脳症が出てくると一般に予後はよくありません。
- ▶ 原因物質ではアンモニアが重要で、その代謝産物のグルタミンも脳のむくみを起こすことが知られています。

定義・分類・重症度

肝性脳症とは、肝不全(肝不全因子)もしくは門脈大循環シャント(門脈因子)により生ずる中枢神経系の異常であり、潜在的脳症から深昏睡までさまざまな臨床症状がみられる。これらの神経学的な異常は肝機能の改善、増悪因子の除去、または異常な血流を改変することにより改善される可能性がある。肝機能障害だけで、つまり肝不全因子だけで生じる肝性脳症は劇症肝炎がその典型であり、シャントだけで、つまり門脈因子だけで脳症が認められるのは猪瀬型肝脳疾患がその代表である。

肝硬変における肝性脳症は肝不全因子と門脈因子の両者が関与している。国際的にも同様の発想で肝性脳症は急性肝不全に伴うA型、門脈大循環シャントが原因で肝障害のないB型、肝

障害とシャントの両者が関与する肝硬変によるC型の3つに分類され、C型はさらに episodic, persistent と minimal の3つに分けられる(図1)。Minimal hepatic encephalopathy (MHE) とは、一見正常の受け答えができるが、number connection test や line drawing test のような神経心理学的試験を行うと異常が発見される¹⁾。MHE は多くの場合、見落とされがちであるので、肝硬変患者を評価するうえで、必ず患者に手を動かしてもらわないと診断はつかない。MHE でも車の運転は危険である。

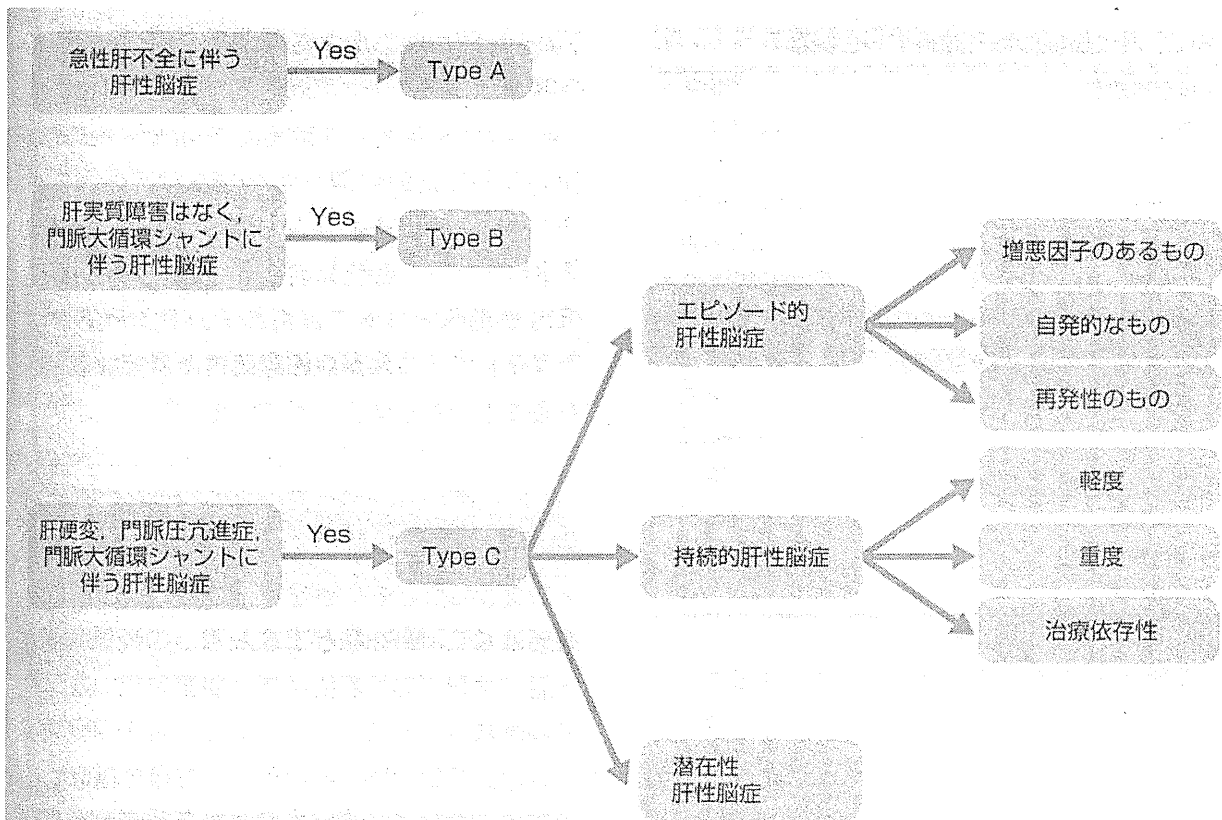
肝性脳症の重症度は世界的に統一されていないが、West Haven Criteria に基づいて行われることが多い(表1)。

疫学と予後

今日のわが国で肝性脳症を発症する患者は、肝硬変に代表される慢性肝不全がその筆頭である。一般に肝性脳症を発症するようになると予後は不良である。終末期の肝硬変患者の30%以上は顕在性の脳症を経験している。ただし、MHE まで含めると肝硬変患者の70%近くまで脳症が認められる。

肝硬変の予後はChild-Pugh score に代表されるようにアルブミン、プロトロンビン時間、腹水の程度、ビリルビンに加えて脳症の程度から重症度を判断している。一般にChild-Cとなると1年後、2年後の生存率がそれぞれ70%、50%となる。特に肝性脳症を発症して入院したときに嚥下性肺炎をしばしば合併し、致死的になることがあるので注意を要する。

急性肝不全の場合、脳症の程度は必ずしも予



【図 1】 肝性脳症の病型分類

【表 1】 West Haven Criteria による脳症のグレード

Grade 1	ちょっとした注意力の欠如 多幸感または不安感 注意力が続かない
Grade 2	倦怠感または無関心 潜在的な場所、時間への見当識障害 微妙な人格の変化 不適切な行動
Grade 3	眠気から半昏睡の状態であるが、言語刺激には反応する錯乱状態 明らかな見当識障害
Grade 4	昏睡(言語または痛み刺激に反応しない)

後を反映しない。これはわが国独自の立場であるが、人工肝補助療法が発達しているので、脳症の程度は予後の指標にならない。むしろ劇症肝炎においては肝予備能の指標として、直接ビリルビン/総ビリルビン比(D/T ratio)のほうが予後を判定する指標となる。

今日、静脈瘤の治療として門脈大循環吻合術はほとんど行われなくなったが、難治性腹水の治療として肝内で下大静脈と門脈の吻合を行う transjugular intrahepatic portosystemic shunt

(TIPS)が行われることがあり、この場合も高率に脳症は出現するので、絶えずその治療が必要となる。

病態生理

肝性脳症の起因物質が判明していれば、ことは簡単であるが、いまだに昏睡起因物質は明確になっていない。これまでに昏睡に関連する物質がいくつか挙げられてきたが、そのなかで筆頭に位置するのはアンモニアである。

【表 2】肝性脳症診断で除外すべき疾患

- 低酸素血症
- 高炭酸ガス血症
- アシドーシス
- 尿毒症
- 中枢神経作動薬
- てんかん発作, 脳卒中
- 振戦せん妄
- Wernicke-Korsakov 症候群
- 脳内出血
- 敗血症
- 脳浮腫/頭蓋内圧亢進
- 低血糖症
- 毒性脳症
- 薬物中毒

アンモニア

アンモニアは神経毒性物質で、これまで脳症の原因として注目されてきた。しかし、必ずしも血中のアンモニアレベルと脳症の重症度は一致しない。健常人ではアンモニアは身体中で肝臓のもつ強大なウレアサイクルにより解毒され、ウレアとなって排泄される。肝障害が進展すると、spill over したアンモニアが脳へ移行し、ここでは支持組織であるアストロサイトがアンモニアをグルタミンに解毒する。ただ、アンモニアにさらされるとアストロサイトでは末梢型ベンゾジアゼピン受容体の発現が増強し、その中のトランスポーター蛋白を介してコレステロールが取り込まれ、neurosteroid の産生が行われる。

次にアストロサイト内で代謝されたグルタミンがどう働くかであるが、かつては単に osmolyte として働くと考えられて、アストロサイト内ではグルタミンが著増し、細胞が膨化して脳浮腫が起こることが考えられた³⁾。しかし、グルタミンは尿素と違い、アンモニアの最終代謝産物ではなく、グルタミンナーゼの作用により容易にグルタミン酸とアンモニアに分解される。グルタミン「トロイの木馬説」はグルタミンがアス

トロサイトの中でアンモニアとグルタミン酸に分解され、アンモニアが ROS (reactive oxygen species) の産生や MPT (mitochondria permeability transition) に関与し、さらにアストロサイトの膨化に関係するとしている³⁾。また、アストロサイトの膨化は別にしても、産生された ROS が細胞内にある蛋白のチロシン残基をニトロ化して、これが血液脳関門の選択的透過性を破壊させると考えられている。

どのような検査を受けるのでしょうか

▶ 検査は特殊なものではなく、血液検査、腹部と頭部の CT, MRI などです。

▶ 潜在性脳症の診断には紙と鉛筆を用いた試験をします。

▶ 診断は肝臓が悪いということだけではなく、意識障害を起こす病気を除外する必要があります。

診断

鑑別診断が重要であり、この病気と似ている疾患の除外が必要である。鑑別すべき重要な疾患を表 2 に示す。なかでも呼吸器疾患による低酸素血症、高炭酸ガス血症、さらには薬剤中毒、低血糖、脳出血、高血圧脳症などは迅速な鑑別が必要である。

肝性脳症の診断は、急性肝不全の場合は急速な肝不全に意識障害が伴うことより診断は容易である。肝硬変の場合は、肝予備能が低下しているうえに何らかの増悪因子が加わっていないかどうかを判定する必要がある(表 3)。

検査

基本的に鑑別に必要な血液検査(血算、血液ガス、血液生化学検査 アンモニア、アミノ酸分析)、肝障害の程度や肝萎縮、側副血行の評価に造影 CT, MRI、また脳出血の除外や脳浮

腫がないかどうかを確認するために頭部の CT および MRI が必要である。

検査値のなかでは直接ビリルビン/総ビリルビン比(D/T ratio)は急性肝不全では特に重要であり、脳症が出現するような場合は大体この比が0.6以下になることが多い。また、BUNが1 mg/dl 前後に低下していれば肝障害に基づくウレアサイクル機能の破壊を考えなくてはならない。潜在性脳症を診断するためには number connection test が有用である。

どのような治療がありますか

▶ 劇症肝炎のときは人工肝補助療法が必要となります。

▶ 肝硬変の場合はリスクファクターに対する治療がメインです。

急性肝不全の場合は人工肝補助療法が基本である。これは blood access をおいて血漿交換や血液濾過透析を行うものであり、基本的には肝臓が再生するか、肝移植のドナーが見つかるまでの対症療法である。

一方、肝硬変が原疾患で脳症を発症した場合は、増悪因子に対する治療がメインとなる。消化管出血なら内視鏡的な止血を、便秘をしているなら下剤の投与が必要となる。また、アンモニア代謝を促進し、栄養の改善、発がんの予防も目指してわが国では分枝鎖アミノ酸製剤の投与も行われている。

日常生活ではどのような注意が必要ですか

▶ 過度の安静は筋肉を衰えさせて、かえって有害です。毎日適度な運動をしましょう。

▶ 肉を摂りすぎず、野菜もきちんと食べて便秘をしないように心がけましょう。

▶ 生ものを摂ってもよいか主治医と相談しましょう。

【表 3】肝性脳症の増悪因子

- 敗血症
- 消化管出血
- 便秘
- 食品蛋白過剰摂取
- 脱水症状
- 中枢神経作動薬
- 低カリウム血症/アルカローシス
- ラクトコース服用のコンプライアンス不良
- 麻酔
- 腸閉塞症/イレウス
- 尿毒症
- 肝外傷
- 肝細胞癌の発症

▶ 薬の量も主治医と相談して、きちんと服薬してください。

1. 運動

過度の安静は筋肉を萎縮させて糖代謝、アンモニア代謝を低下させる。脳症や腹水がない限り1日30分くらい、軽く汗をかく程度の有酸素運動を毎日続けることが望ましい。筋肉は重要な代謝臓器であることを患者にも自覚させる必要がある。

2. 食事

肝硬変の場合は脳症のあるときは蛋白1日0.6 g/kg、改善したら1日1 g/kg くらいが目安となる。特に肉類の過食は脳症を誘発しやすいので、蛋白を減らして分枝鎖アミノ酸製剤で補給する。便秘をよくするために繊維質の十分な摂取、毎日の歩行に加えて、便秘傾向のときにはラクトコースやラクチールなどの合成二糖類も使用する。また、長時間の空腹は特に筋肉の崩壊につながるため、肝硬変の進んだ例では6時間以上空腹にせず、アミノレバン EN[®]、ヘパン ED[®]などを用いた late evening snack も有用である。

3. 生活面での注意

肝硬変患者では Kupffer 細胞機能も落ちてい

るので、感染に対する抵抗力が弱くなる傾向にある。感染症は肝性脳症の引き金になり、肝予備能も低下させる。冬場は特に風邪を引かないように手洗い、うがいを励行させる。肝硬変が進行している場合は生ものを避ける。

4. 服薬上の注意

肝臓で代謝される薬剤は血中濃度が上がり、薬効が遷延し、副作用も出やすくなるので、主治医と相談して薬剤の量を調整する。

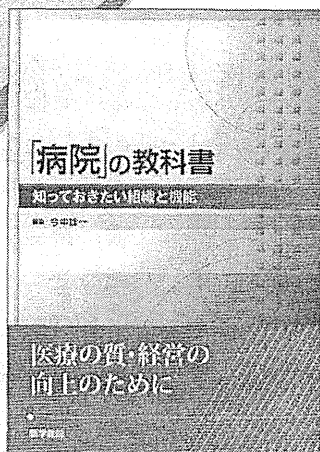
急変した場合どうしたらよいでしょうか

- ▶ 脳症を起こした人は車の運転は危険です。
- ▶ 保険証と自分の治療の現状がわかるものを絶えず携帯しましょう。

脳症を急に発症することもあるので、脳症の既往のある方は、①車を運転しないこと、②保険証とかかりつけ医の診察券と薬手帳を必ず所持し、脳症が出た場合の対処法を主治医とあらかじめ決めておくようにする。

文献

- 1) Prakash R, Mullen KD : Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 7 : 515-525, 2010
- 2) Cordoba J, Blei AT : Hepatic encephalopathy. Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC(eds) : Schiff's Diseases of the Liver, 10th ed, vol 1, pp 569-599. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007
- 3) Albrecht J, Norenberg MD : Glutamine : A Trojan horse in ammonia neurotoxicity. Hepatology 44 : 788-794, 2006



病院の経営・管理に欠かせない知識を完全網羅!

「病院」の教科書

知っておきたい組織と機能

編集 今中雄一

診療報酬体系、DPC、診療情報管理、介護保険、医療関連法規など、病院の経営・管理に携わる方が知っておくべき事項を漏らすことなく解説。また、医療安全の取り組みについても具体的に教示。病院内の専門職種や各部門の概説により、病院の組織と機能を把握することができる。病院職員の研修、病院経営者対象のセミナーの教科書にも最適。これからの病院経営者・管理者必読の書。

● B5 頁248 2010年 定価3,990円(本体3,800円+税5%) [ISBN978-4-260-00595-1]

消費税率変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

[販売部] TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

京都サイトはこちら



W-8-5

当院における劇症肝炎の治療方針と治療成績～
内科的治療および肝移植適応の判断時期と判断基準の分析～

高木慎太郎, 高橋祥一, 茶山一彰
広島大学大学院分子病態制御内科学

【目的】当院における劇症肝炎に対する治療の現状と成績から内科的治療の限界と肝移植の適応や施行時期, その判断基準をあきらかにする。【対象】1990年3月から2010年9月までに当院に入院加療した劇症肝炎56例(急性型27例, 亜急性型29例), 年齢52.5(20-83)歳, 男/女:35/21例。【成績】急性型27例では14例(52%)が救命, 内科的治療14例中救命10例(59%)(B型肝炎3例, 薬剤性2例, 成因不明5例), 移植例4例中救命4例(100%)(B型肝炎3例, 成因不明1例), 死亡例は13例(48%)で, 成因不明6例, B型肝炎5例, A型肝炎1例, 慢性B型肝炎急性増悪1例であった。亜急性型29例では11例(38%)が救命, 内科的治療21例中救命5例(24%)(B型肝炎1例, 慢性B型肝炎急性増悪1例, AIH2例, 成因不明1例), 移植8例中救命6例(75%)(AIH1例, 成因不明5例), 内科的治療の16例(76%)(成因不明8例, 慢性HBV急性増悪4例, AIH2例, アルコール1例)が死亡, 移植の2例(25%)(薬剤性1例成因不明1例)が, 感染症と拒絶反応にて死亡, 全移植例の移植までの期間は8日(2-19日)で, 判断理由は著明な肝萎縮, 治療不応(PT活性, D/T比, BUNの改善なし, 脳症の持続), 肝移植が選択されなかったのは, 病状の急激な進行, DIC, ARDS, 感染症などの合併症, ドナー不在であった。【考察】劇症肝炎に対する内科的治療の予後は肝移植と比較し不良, 亜急性型, 成因不明例と慢性B型肝炎急性増悪例は予後不良で, 経過中の肝萎縮, 治療不応例ではすみやかに肝移植を施行すべきである。一方でドナー不在のため移植が選択しえない場合もあり, 今後脳死肝移植の拡充とさらなる内科的治療の成績向上が必要と考えられる。

W-8-6

劇症肝炎における予後予測・肝移植の適応決定
にSIRSの評価が重要である

三宅康広, 高木章乃夫, 山本和秀
岡山大学病院消化器内科

【目的】我々は, systemic inflammatory response syndrome(SIRS)が劇症肝炎の重要な予後因子であることを報告し, SIRSを含む新たな予後予測モデル(岡山モデル)を提唱してきた(Transplantation 2005;80:930)。今回, 劇症肝炎の病態とSIRSの関連および岡山モデルの有用性について検討した。【方法】対象は, 1990年1月から2010年2月までに当院及び関連施設で経験した劇症肝炎症例のうち肝移植非施行99例。なお, 岡山モデルの有用性については, 2001年5月から2010年2月までに経験した28例を検討対象とした。【成績】99例中49例(49%)で入院時にSIRS陽性, 肝性脳症3度以上を示した症例は, 全体で34例(34%), SIRS陰性例で11例(22%), SIRS陽性例で23例(47%)。SIRS陽性例では陰性に比べ, Crが高値 $1.0(0.2-6.4)$ mg/dl vs. $0.7(0.1-5.2)$ mg/dl; $p=0.003$ であり, PTが低値 $118(5-38)$ % vs. $25(5-40)$ %; $p=0.002$ であった。経過中に, 全体では25例(25%)がARDS, 31例(31%)がDIC, 21例(21%)が急性腎不全, 38例(38%)がMOFを合併, SIRS陰性例では, 6例(12%)でARDS, 9例(18%)でDIC, 5例(10%)で急性腎不全, 10例(20%)でMOFを合併, SIRS陽性例では, 19例(39%)でARDS, 22例(45%)でDIC, 16例(33%)で急性腎不全, 28例(57%)でMOFを合併, 救命率は, SIRS陰性例で55%, SIRS陽性例で17%であった。次に, 岡山モデルを28例に適用したところ, 死亡と予測された12例中1例が生存し, 生存と予測された16例中2例が死亡, 感度85%, 特異度93%, PPV 92%, NPV 88%, 正診率89%であった。【結論】SIRSは劇症肝炎患者の病態・予後と関連しており, 予後因子としてSIRSを含む岡山モデルは劇症肝炎の予後予測及び肝移植のタイミング決定に有用と思われる。

W-8-7

強力な人工肝補助療法から見える肝移植にあるべきチーム医療の風景

井上和明¹, 渡邊綱正¹, 与芝真彰²
¹昭和大学藤が丘病院消化器内科, ²せんば東京高輪病院

【目的】臓器移植法の改正により劇症肝炎治療において死体肝移植の比重が高まり, 内科と外科の円滑なチーム医療が求められる時代が到来しつつある。このチーム医療の中で内科医は, 移植適応のある患者を極力覚醒した状態で合併症なくレシピエント本人にインフォームドコンセント(IC)を行った上で, 移植外科チームにバトンタッチすることが求められている。我々は血漿交換にonline HDFを組み合わせた人工肝補助療法を開発した。この治療法により90%以上の患者が完全に覚醒し, また使用するbufferの量に比例してグルタミンを大量に除去して脳浮腫を改善しうることを報告した。今回は最近の自験例の検討症例の検討から肝移植におけるチーム医療のあるべき姿を考えたい。【方法】対象は過去年間に昭和大学藤が丘病院に入院して治療を受けた劇症肝炎47例である(急性型22例, 亜急性型25例)。これらの全例に血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた人工肝補助療法を施行した。また肝細胞破壊を止めるためにステロイドパルスとその漸減と原因の持続が考えられる場合はサイクロスポリンAの持続投与を行った。さらにウイルスが原因と推定される原因にはインターフェロンβを投与し, HBVの持続感染が原因の場合は核酸アナログの投与を行った。【成績】治療により47例中44例(93%)が覚醒した。31例(急性型15例, 亜急性型16例)が救命され16例(急性型7例, 亜急性型9例)が死亡した。入院時, 3病日, 7病日, 14病日のMELD scoreを生生存群と死亡群と比較すると, 生存群は20.1, 10.1, 7.5, 7と速やかに改善が認められる一方で, 死亡群では22.8, 18.9, 18.1, 18.1と意識の覚醒は得られても, 治療膠着状態に陥ったことが明らかになった。【結論】円滑なチーム医療を行うために, 内科医は患者を早期に覚醒させ, 治療が膠着状態に陥った場合はICを行い速やかに移植外科チームにバトンタッチすべきである。移植の判断は一週間前後が望ましいと考えられた。

W-8-8

劇症肝炎に対する高速持続的血液濾過透析
(HFCHDF)の効果と問題点

谷合信彦¹, 吉田寛², 内田英二¹

¹日本医科大学 外科, ²日本医科大学多摩永山病院 外科

【目的】本学では劇症肝不全症例に対して肝移植を考慮しながら集中治療を行っている。その中心は血漿交換(PE)と高速持続的血液濾過透析(HFCHDF)の肝補助療法である。また, ドナー検索を含む移植のインフォームドコンセントは治療開始と同時にしている。今回, 当院における劇症肝不全症例に対する集中治療を検討し, その効果と最近の問題点を検証した。【方法】28例の対象例を前期(2000~2004年)15例, 後期(2005~2009年)13例の2群に分類し, 肝補助療法後の脳症, 肝機能の改善度, 転帰を検討した。さらに予後因子を検討した。【結果】治療開始時脳症は1度2例, 2度17例, 3度7例, 4度2であったが, 治療後前期では改善3例, 不変8例, 悪化4例, 後期は改善7例, 不変6例, 悪化0例と後期は有意に脳症が改善していた。治療開始肝機能は時PT時間10%以下11例で, 移植適応基準を満たしていた症例20例であったが, 前期では改善4例, 不変3例, 悪化8例, 後期は改善4例, 不変2例, 悪化7例と両群に差はなかった。前期, 後期それぞれの全症例の救命率は40.0%, 45.0%であり, 内科的治療のみでは40.0%, 36.7%で, 移植症例は40.0%, 100%であり, 両群間に差はなかった。予後因子は移植の有無, CT上の肝萎縮率, D/T比, 治療開始3日目のPT値の回復率が有意な因子であったが, 脳症改善度は有意な因子ではなかった。【結論】劇症肝不全に対する肝補助療法であるPE+HFCHDFは極めて有効な治療である。脳症改善はほぼ可能であるが, 肝機能改善は限界があり肝移植が必要とする症例も多い。脳症が改善されても, ドナー候補がないため移植が行えず失う症例が増え, 今後の問題点である。

O-33 HBV および HCV はウイルス複製や IFN 効果に直接には相互作用しない—細胞および動物モデルを用いた検討—

平賀伸彦, 今村道雄, 柘植雅貴, 阿部弘美,
河岡友和, 高橋祥一, 茶山一彰
広島大学大学院分子病態制御内科学

【目的】HBV と HCV の重複感染は単独感染に比べ、肝線維化の進行が早く肝癌の合併も高いことが報告されている。さらに HBV/HCV 重複感染例は単独感染に比べウイルス量が高い。または IFN 効果が減弱するなどの報告があるものの一定の見解は得られていない。今回われわれは細胞および動物モデルを用いて HBV および HCV のウイルス複製、IFN シグナルにおける相互作用について検討した。

【方法】細胞モデル：Huh7 細胞に HBV1.4 倍長を発現する plasmid を stable transfection し、HBV を恒常的に産生する細胞株を 3 株作製した。これらの細胞株に JFH-1 を transfection 後、培養上清中に 0~500 IU/mL の IFN- α を添加し、上清中の HBV DNA、HCV コア抗原および細胞内 IFN 誘導遺伝子の発現量を検討した。動物モデル：6 頭のヒト肝細胞キメラマウスに HCV 陽性ヒト血清を用いてまず HCV を感染させた。さらに 6 週後、HBV 陽性ヒト血清を投与し、HBV および HCV を重複感染させた。マウス血中 HBV DNA および HCV RNA を経時的に測定し、さらに HBV/HCV 重複感染マウスに 7000 IU/g/日の IFN- α を 2 週間連日投与し抗ウイルス効果を評価した。

【成績】細胞モデル：HBV 発現細胞への JFH-1 の transfection により、培養上清中に HBV および HCV の両者を産生する細胞株が作製された。JFH-1 transfection 72 時間後の上清中の HBV DNA 量は $5.3 \pm 0.1 \log \text{ copy/mL}$ 、HCV コア抗原は $3.0 \pm 0.1 \log \text{ fmol/L}$ であり、HBV あるいは HCV の単独発現細胞と同程度であった。HBV/HCV 発現細胞への IFN 投与により細胞内の ISGs (MxA, OAS3, PPKR) は容量依存性に増加し、上清中の HCV コア抗原は IFN の容量依存性に低下したが、HBV DNA はほとんど低下しなかった。IFN による ISGs 発現量および抗ウイルス効果は、HBV/HCV 両者産生細胞と非産生細胞で同程度であった。動物モデル：HBV/HCV 重複感染成立 6 週後のマウス血中 HBV DNA 量は $9.4 \pm 0.2 \log \text{ copy/mL}$ 、HCV RNA 量は $5.8 \pm 0.6 \log \text{ copy/mL}$ であり、単独感染マウスと同程度であった。HBV/HCV 重複感染マウスへの IFN 投与により、血中 HBV DNA の低下はわずかのみであったが、血中 HCV RNA は感度以下に低下した。これらの結果は単独感染マウスにおいても同様であった。

【考案】細胞および動物モデルを用いた検討において、HBV と HCV は明らかに IFN 感受性が異なっていた。HBV および HCV はウイルス複製および IFN シグナルにおいて明らかな相互作用を認めなかった。

O-34 PCR と in situ hybridization を組み合わせた HCV と HBV のウイルスゲノム存在様式可視化の試み

井上和明¹, 塗谷秀子², 小原道法²

昭和大学藤が丘病院消化器内科¹, 東京都臨床医学総合研究所²

【目的】PCR をベースとした in situ hybridization は病原体の組織内の存在や細胞内の局在を明らかにする上で重要である。しかし PCR をベースにした検出系ではその特異性に問題があり、かつ手技が煩雑であるために一般に用いられてこなかった。今回我々は PCR と in situ hybridization (ISH) を組み合わせた検出系にいくつかの工夫を加えることにより、高感度で特異性の高い検出系を構築し HCV 及び HBV の小葉内の分布及び細胞内の局在を明らかにすることができたので報告する。

【方法】対象は原発性および転移性肝腫瘍にて肝切除を受けた 29 例の患者である。そのうち HBV に感染していた症例が 8 例、HCV 感染症例が 12 例、重複感染症例が 2 例で両者ともに感染していなかったのが 7 症例であった。血中の HBV および HCV については in house の Real time detection PCR にて測定を行い定量した。HBV-DNA については ISH-PCR 法により HCV-RNA、HBV-RNA については RT-PCR-ISH 法により、HBV ウイルスタンパクについては免疫組織化学により、検出を行って肝組織内の分布と肝細胞内の局在を明らかにした。

【成績】HBV-DNA については殆どすべての肝細胞において検出された。HBV RNA および HBV タンパクは HBV DNA 陽性の一部に陽性になっていた。HCV RNA も殆どすべての細胞の細胞質で検出された。HCV RNA は比較的太い胆管の上皮細胞からも検出されたが、類洞内皮細胞や門脈および類洞のリンパ球からは検出されなかった。HBV と HCV の重複感染例においては HCV RNA は非癌部に検出され、一方 HBV DNA は癌部に検出された。

【結論】PCR と ISH を組み合わせた手法を用いれば、HCV および HBV の存在様式を可視化することができる。この結果は我々が RTD-PCR で検討していた組織中のウイルス核酸の定量結果とほぼ一致するものであり、HBV も HCV も持続感染すると殆どすべての肝細胞にウイルスゲノムが広がっていることが明らかになった。

WS8-07 当センターにおける重症急性肝炎並びに劇症肝炎での血液浄化療法の一考

近畿大学医学部 救急医学¹
木村貴明¹ 坂田育弘¹ 村尾佳則¹ 丸山克之¹ 松島知秀¹
横山忠一¹ 太田育夫¹ 高橋秀明¹ 濱口満英¹ 細見史治¹

重症急性肝炎並びに劇症肝炎は生命予後も悪く、難病種となされている疾患である。そのため、人工呼吸管理や血液浄化療法などによる全身管理が必要でありICUでの集中治療が行われる。そこで2005年4月から2010年3月に当センターで治療を行った、重症急性肝炎24例、劇症肝炎10例について血液浄化療法を中心に検討したのでここに報告する。
重症急性肝炎24例中生存22例、死亡2例であった。暴動注は21例に施行し、急性腎不全例および多量の腹水出現例合計15例においてはCHDFを施行している。当センターでは重症急性肝炎に対し通常のカラムより小孔径の大きなPMMA膜カラムを使用している。死亡1例を除き、いずれの症例においてもすべて遠隔管理からは観望できている。肺炎に関しては暴動注とともに血液浄化療法が治療として確立しつつあると考えられる。
劇症肝炎10例中生存例3例、死亡例7例であった。全例にPEおよびCHDFを施行している。生存3例については入院時の肝性昏睡度が低く早期の血液浄化療法が奏功している可能性が示唆された。

WS8-08 急性肝不全患者における血清HMGB1とブタ肝不全モデルを用いたHMGB1吸着カラムの開発

慶應義塾大学 一般消化器外科¹ 慶應義塾大学 消化器内科²
シノテスト研究開発部³ 藤原学園大学獣医学⁴
鹿児島大学血管代謝病態解析学⁵
西山亮¹ 降田昌宏¹ 田邊倫¹ 大島剛¹ 高野公徳¹ 海老沼浩利¹
山田晋吾¹ 宮庄拓¹ 須田康一¹ 松原 健太郎¹ 尾原秀明¹ 竹内裕也¹
坂野理¹ 河地茂行¹ 斎藤英規¹ 丸山征郎¹ 白比紀文¹ 北川雄光¹

急性肝不全患者における血清HMGB1動態を検討し、動物モデルで血中HMGB1がカラムによって吸着可能か検証した。1) 劇症肝不全、急性肝不全重症型、慢性肝炎、肝硬変、健康者における血清中HMGB1を測定した。2) D-ガラクトサミン誘導性ブタ肝不全モデルに吸着カラムを用いた体外循環を4時間施行し、血中HMGB1、生存率を検討した。劇症肝不全患者血清中HMGB1は、他疾患、健康者に比べ有意に高値であった。また、劇症肝炎患者のうち血漿交換未施行の検体のHMGB1は、施行後の検体に比し有意に高値であった。ブタモデルで、カラム直後のHMGB1は、直前に比し低下し、吸着群は非吸着群に比し生存率の延長傾向を認めた。急性肝不全においてHMGB1は急性肝不全の病態に深く関わっており、カラム吸着可能である可能性が示唆された。

WS8-09 劇症肝炎に対する高速持続的血液濾過透析(HFCHDF)の効果と問題点

日本医科大学 外科¹ 日本医科大学多摩永山病院 外科¹
谷合信彦¹ 喜田寛¹ 真田太裕宏¹ 吉岡正人¹ 糸田章¹ 川野陽一¹
上田純司¹ 内田英二¹

【目的】当院における集中治療を行った劇症肝炎症例を検討し、効果と問題点を検証した。【方法】劇症肝炎28例を対象とし、肝補助療法後の脳症、肝機能の改善度、転帰を前期(2000~2004年)15例、後期(2005~2009年)13例の2群に分けて検討した。【結果】治療開始時脳症は1度2例、2度17例、3度以上9例であったが、治療後前期では改善3例、不変8例、悪化4例、後期は改善7例、不変6例、悪化0例と後期は有意に脳症が改善していた。治療開始肝機能は時PT時間10%以下)1例で、移植適否基準を満たしていた症例20例であったが、前期では改善4例、不変3例、悪化8例、後期は改善4例、不変2例、悪化7例と両群に差はなかった。前期、後期それぞれの全症例の救命率は40.0%、45.0%であり、内科的治療のみでは40.0%、36.7%で、移植症例は40.0%、100%であり、両群間に差はなかった。【結論】劇症肝炎に対するPE+HFCHDFにより脳症改善はほぼ可能であるが、肝機能改善は限界がある。脳症が改善されても、ドナー候補がないため移植が行えず死亡症例が増えており、今後の問題点である。

WS8-10 小児の劇症肝不全に対する血液浄化療法

済生会横浜市東部病院こどもセンター 肝臓消化器部門¹
済生会横浜市東部病院MEセンター²
十河剛¹ 小松陽樹¹ 乾あやの¹ 森實雅司² 藤澤知雄¹

小児の劇症肝不全は死亡率が高く、原因は多様であり、速やかに病態を把握し、病態に応じた治療が必要である。当院では2007年3月の開院以来8名(男:女=1:1、年齢中央値1.5歳(0.7-13歳))の小児劇症肝不全(劇症肝炎型ウイルス病除く)に対して血液浄化療法を施行した。高速量持続的過透析(HFCHDF)+血漿交換(PE)4例、HFCHDF+高容量過透析(HVHDF)+PE1例、高容量持続的過透析(HVCHDF)+HVHDF+Plasma dia-filtration+PE1例、PE単独で血液浄化を施行した。血液浄化療法により8例中7例は肝性脳症1度以下に改善した。1例は嘔吐と激しい体動により脱血不良を繰り返したためdeep sedationが必要となり、意識状態の評価は困難であった。4例は内科的に救命し、2例は肝移植により後遺障害なく救命し得た。2例は移植に至らず死亡した。2008年に発表された「劇症肝炎に対する肝移植適否ガイドライン」では、死亡した1例は7歳で死亡が予測されたが、7例は生存予期であり、小児にも適用可能と考えられた。

WS8-11 人工肝補助療法からみた近未来のあるべき劇症肝炎治療

昭和大学藤が丘病院 消化器内科¹ せんば東京高給病院²
井上和明¹ 与芝良彰²

【目的】我々は血漿交換にonline HDFを組み合わせた人工肝補助療法を開発した。この治療法で90%以上の患者が完全に覚醒し、使用するbufferの量に比例して大量のグルタミンを除去し脳浮腫を改善しうることを報告した。今回は最近の自験例からチーム医療のあるべき姿を考えたい。【方法】対象は過去5年間に昭和大学藤が丘病院に入院して治療を受けた劇症肝炎47例である(急性型22例、亜急性型25例)。全例に血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた人工肝補助療法を施行した。また肝細胞破壊を止めるためにステロイドパルスとその漸減とサイクロスポリンAの持続投与を行い、原因に応じて原病治療を行った。【成績】47例中44例が覚醒した。31例(急性型15例、亜急性型16例)が救命され16例(急性型7例、亜急性型9例)が死亡した。入院時、3病日、7病日、14病日のMELD scoreを生生存群と死亡群と比較すると、生存群は20.1、10.1、7.5、7と速やかに改善し死亡群では22.8、18.9、18.1、18.1と改善に乏しかった。【結論】チーム医療における内科医の役割は、患者の早期覚醒と治療が観察状態になった場合に速やかに移植の意思決定をすることである。

ワークショップ

O-049 肝細胞癌破裂に対し緊急肝動脈塞栓術後、肝切除し良好な転帰を得た1例

河北総合病院 救急部¹ 河北総合病院 外科²
寺下勇祐¹ 金井信泰¹ 中村聡² 八木浩一² 坂東道哉² 佐藤裕二²

症例は81歳女性。主訴は右側腹部痛。腹痛を訴え当院内科外来受診後、救急外来に紹介。血圧120/50mmHg、心拍数88/分。心筋梗塞に対して冠動脈ステントが挿入されており抗血小板薬内服中。腹部超音波検査で肝右葉後区域に8×7cmの巨大な腫瘍を認めた。血液検査で受診日の2週間前は11.6g/dlであったHbが9.8g/dlと低下、また腫瘍マーカーはPIVKA-2(59696MAU/ML)、AFP(34666ng/ml)異常高値であった。腹部造影CT検査にて肝後区域に約8×10×16cm大の内部に液体貯留を伴った腫瘍と腹水を認めたため、肝細胞癌破裂と考えた。出血による貧血の進行を認めていたため、同日緊急で肝動脈塞栓術を施行した。腫瘍は肝後区域枝を栄養血管としており、後区域枝を多孔性セララン栓にて塞栓した。肝予備能評価、腫瘍評価後、腫瘍化・再破裂のリスクを考え、第23病日に肝右葉後区域切除術を施行し、術後経過は良好で第49病日歩退院された。病理診断は低分化型肝細胞癌であった。肝細胞癌破裂に対し緊急肝動脈塞栓術後、待機的に肝切除し良好な転帰を得た1例を記録したため文献的考察を加え発表する。

O-051 当院で過去5年間に経験した肝腫瘍破裂16例の検討

高知医療センター 救命救急センター¹
伴正海¹ 村田厚夫¹ 田中公章¹ 市来玲子¹ 石原潤子¹ 岩坂進一¹
杉本和彦¹ 森本雅徳¹

肝腫瘍破裂は本邦の病態である場合が多く、突然の腹痛、腹腔内出血、出血性ショックが問題となる。肝腫瘍破裂の多くは慢性肝炎および肝硬変を合併し、発症時ショックを伴う高リスク症例である。今回、腹腔内出血を認めた肝腫瘍破裂症例について検討した。2005年3月の当院開院から2010年9月までに経験した16例について年齢、性別、腫瘍径、肝予備能、腫瘍検、TAE・手術施行の有無、予後などを比較検討した。男性14例、女性2例、年齢は48歳から87歳、平均67.5歳であった。原発性肝細胞癌は14例、転移性肝腫瘍は2例であった。初期治療として14例にTAEを、1例に緊急開腹手術を施行した。肝外傷症例と比べて疾患としてもある程度進行し、肝予備能不良例でもあり、救命のための一時的な止血操作が優先される。全身状態、肝機能、腫瘍の大きさ、部位により一時的に切除できる症例もあるが、緊急TAEによる一次止血を行い全身状態の改善した後に二期的肝切除術を行うことにより、予後の改善が期待できると考える。

O-053 塩化リゾチームによる劇症肝炎と考えられた68歳男性の1症例

湘南鎌倉総合病院¹ 昭和大学藤が丘病院²
菅波由有¹ 合田真海¹ 川島彰人¹ 北川泉¹ 賀古真¹ 井上和明²

症例は、大酒家の68歳男性。5月末労作時呼吸苦出現し、第13病日に頸脈性心房細動と心不全で前医入院。ジソピラミド、ベラパミル、ジゴキシン、フロセミド投与。第14病日T.Bil 2.5mg/dl、ALT 3800U/dl、PT 17%となり、劇症肝炎疑いで当院紹介入院となった。血漿交換+持続血液濾過透析療法(計7回)、抗菌薬療法、ステロイド療法で全身状態改善し、第50病日退院となった。劇症肝炎の経過で矛盾はなかったが、各肝炎指標は全て陰性。アセトアミノフェン濃度陰性。追加問診で、市販感冒薬の連日内服歴判明。ジソピラミドと市販感冒薬のDLSTで(その他の薬物は同意のもと再投与し問題なし)、市販感冒薬が陽性となった。その成分レベルでの追加DLSTでは、全10種類中塩化リゾチームのみ陽性となった。第39病日の肝生検結果も含めた薬物性肝障害のスコアは9であって、薬物起因性劇症肝炎として矛盾はなかった。多くの市販感冒薬に含まれる塩化リゾチームによる薬物性劇症肝炎として、文献的考察も加え、報告する。

O-050 HCC rupture において救急TAEにより救命およびCRが得られたと思われる一例

日野市立病院 放射線科¹ 日野市立病院 外科²
日野市立病院 内科³ 日野市立病院 循環器科⁴
三浦弘志¹ 熊井浩一郎² 菊永裕行² 金森英彬² 中笠信太郎⁴

82才女性。腹痛持続によりAM5時に救急搬送。BP 86/55とpreshock。緊急CTにてHCC ruptureが疑われ直ちに救急TAE施行。選択的血管造影にてgelpart少量にてTAE施行。TAE後vital安定し肝機能障害もなく16日後に退院となった。退院直前のCTで腫瘍内壊死を疑わせる像が見られ腫瘍化も危惧されたものの経過とともにsize縮小しtumor markerもPIVKA 2 8860mAU/ml、AFP719ng/mlが36日後に33mAU/ml、121mAU/ml、7ヶ月後には19mAU/ml、18ng/mlと著明に低下。14ヶ月後のCTでも明らかな再発は見られていない。HCC ruptureは緊急TAE後に二期的手術することで良好な生存率が得られるという報告が多いが、TAEのみでCR経過していると思われる一例を報告する。

O-052 長期肝補助療法にて救命しえた腎不全合併急性肝不全の一例

湘南鎌倉総合病院 消化器内科¹ 昭和大学藤が丘病院 消化器内科²
佐藤亜希子¹ 賀古真¹ 井上和明²

症例は34歳男性、10歳代より飲酒歴あり、20歳まで覚醒剤を使用し精神科に通院服薬中であった。入院1週間前から幻聴と虚構が出現し、H22年2月当院に緊急入院となった。重症肺炎と薬剤性肝障害の疑いで治療を開始したが翌日には人工呼吸器管理、3日目で透析導入となった。10日目にはT-Bil26.2mg、ALT13、PT39.5%となり急性肝不全と診断、臓器過透析と血漿交換を開始した。開始7日目で肝機能の改善が見られず、与芝の式による劇症化予測式で8.667、救命率10%の状態であったが、臓器過透析、血漿交換を続行した。入院27日目にステロイドパルス療法(1g/日3日間)も行った。徐々に肝機能は改善し、41日目人工呼吸器より離脱、46日目に血漿交換と臓器過透析を終了した。入院167日目にはT-Bil PT% 85%と改善した。肝不全の原因はアルコール性肝硬変に薬物性肝障害、感染症が合併し生じたものと推定している。極めて長期に臓器過透析と血漿交換による肝補助療法を行い救命しえた急性肝不全例として、若干の文献的考察を加えて報告する。

O-054 当科における緊急・準緊急小児肝移植5例の検討

弘前大学医学部 小児外科学講座¹
弘前大学医学部 消化器外科学講座²
弘前大学医学部 先進移植再生医学講座³
梅原真¹ 三浦卓也¹ 工藤大輔¹ 石川重之輔¹ 豊木嘉一² 嶋尾俊治^{2,3}
須貝道博¹ 岡田健一^{1,2}

(緒言) 緊急・準緊急での肝移植を必要とする症例においては移植コンサルトから手術までの時間、術前全身状態の管理、ドナーを含めた家族全体のケアなど種々の問題を抱えている。当科で経験した小児肝移植症例5例について検討する。【対象】2007年より当科で肝移植を施行した小児5症例、原疾患の内訳は多発肝細胞癌1例、胆道閉鎖症術後2例(肝不全の進行1例、再燃を繰り返す胆管炎1例)、劇症型Wilson病2例。【結果】肝移植時の患児の平均年齢は7.38±2.45歳。男児4例、女児1例であった。移植コンサルトを受けてから、手術までに要した日数は30.6±13.1日(最速6日、最長78日)。ドナーは全例母親で、グラフトは外側区域1例、左葉2例、右葉2例。【結論】緊急・準緊急症例では時間が限られた中で全身状態をできるだけ安定化させる必要があり、その内科的管理が問題となる。感染を伴う症例では、そのコントロールに時間を要する。また遺伝性疾患の場合、ドナーの選定には注意を要する。状況に応じた積極的に脳死ドナーによる肝移植を推進するべきであると考えられる。

肝S2-13 IL-28B 遺伝子周囲に存在するSNPsの機能解析と臨床的意義

国立国際医療研究センター・肝炎・免疫研究センター¹⁾、名古屋市立大学大学院・病態医学部²⁾

◎杉山 真也^{1,2)}、田中 靖人²⁾、溝上 雅史¹⁾

【目的】 C型慢性肝炎のインターフェロン治療に関連する因子として、IL-28B周囲のSNPsを報告した(Nat Genet. 2009)。しかし、この遺伝子周辺には強い連鎖不平衡が認められ、この中のどのSNPsが重要なものであるかは不明のままである。そこで、IL-28B遺伝子近傍に存在するSNPsについて個々の機能解析を実施した。**【方法】** メジャーホモとマイナーホモ検体について、IL-28Bを含む約10kbのゲノムをクローニングした。転写調節領域に存在するSNPs(rs72258881, rs4803219)には、レポーターアッセイとリアルタイムPCRで解析した。IL-28BのイントロンSNPs(rs28416813, rs1881222)については、スプライシング機能をPCRとmRNAのシークエンスにより確認した。エキソン内の非同義置換となるSNPs(rs8103142)については、タンパクの発現精製を実施し、IFNラムダ受容体以下のISRE活性を測定した。**【結果】** イントロンの2つのSNPsの有無に関係なく、IL-28BのmRNAは正常にスプライシングされた。IL-28Bの野生型遺伝子と非同義置換となるSNPを導入した遺伝子を発現、精製したものでIFNラムダ受容体とその下流のISRE活性を比較したが、ISRE活性に違いはなく、IFNラムダ受容体とその活性には影響しなかった。一方、転写調節領域の2つのSNPsを導入したものでは転写活性が約60%に低下した。特に、(TA)_nのリピード配列を形成しているrs72258881の影響が強く、この配列長が長さと転写活性に相関が認められ、繰り返しが多いものほど転写活性が増す傾向にあった。個人によりバリエーションが観察され、その長さと治療効果が関連性する傾向にあった。**【結論】** IL-28B周囲のSNPsでは、転写調節領域のTAリピードはIL-28Bの発現量に影響した。臨床的意義について多検体で現在解析を進めている。

IL-28B

SNPs

肝S2-14 ヒト肝細胞での自然免疫応答におけるIFN-λの重要性とその誘導メカニズム

東京都医学総合研究所・感染制御プロジェクト¹⁾、昭和大学大森が丘病院・消化器内科²⁾

◎平田 雄一¹⁾、井上 和明²⁾、小原 道法¹⁾

【目的】 自然免疫は非自己RNAを認識し、IFNを産生する。我々は、dsRNAであるpolyICと肝臓特異的DDSDであるカチオニックリポソームの複合体(polyIC-LIC)が、ヒト肝臓においてIFNβでなくIFNλを強力に誘導し抗HCV効果を示すことを報告した。しかし、IFNλとIFNβが自然免疫においてどのような役割を果たしているかは明らかでない。そこで、IFNλ及びIFNβの役割を明らかにするため、ウイルス感染及びpolyIC-LIC投与時のIFNλ、IFNβの応答をin vivo, in vitroで評価した。さらに、その誘導メカニズムを明らかにすることを試みた。**【方法】** HCV感染およびpolyIC-LICの投与によるヒト肝臓型キメラマウスでの肝臓内IFNλ、IFNβの発現量の変化を評価した。次に、各種細胞株(肝臓由来のHepG2、肺由来のMRC5、及び腎臓由来のHEK293T)でのpolyIC-LIC投与時のIFNλ、IFNβの応答を評価するとともに、siRNAを使用した遺伝子ノックダウンを行いその誘導メカニズムを調べた。**【成績】** HCV感染及びpolyIC-LIC投与により、ヒト肝臓型キメラマウスの肝臓内ではIFNλがIFNβに比べ著明に誘導されていることを見出した。in vitroの実験では、HepG2において、polyIC-LIC投与によりIFNλがIFNβに比べ誘導されるのに対し、MRC5、HEK293TではIFNβがIFNλに比べ優位に誘導された。さらに、RNAの認識に必須の受容体であるTLR3のアダプター分子(TICAM-1)、及びRetinoic Acid-Inducible Gene-1(RIG-I)-like receptor(RLR)の下流分子であるIPS-1をノックダウンしたところ、いずれにおいてもIFNλの誘導が抑制された。**【結論】** ヒト肝細胞での自然免疫応答においてIFNλが重要な役割を果たしていることがin vivo, in vitroで示された。また細胞株を使用した実験から、臓器によりIFN応答が異なることが示された。さらに、RNAがToll like receptorおよびRLRの両経路に認識されIFNλを誘導していることが明らかとなった。これらの結果は、ヒト肝細胞に感染するHCVに対する治療法に重要な示唆を与えるものであると考えられた。

HCV

IFN-λ

肝S2-15追5

C型慢性肝炎患者におけるIL-28B遺伝子多型のPEG-IFN・リバビリン療法の効果と末梢血単球膜上1型インターフェロンレセプター2発現の関係

東邦大医療センター大森病院・消化器内科

◎篠原 美絵、石井 耕司、住野 泰清

背景および目的: C型慢性肝炎(CHC)の標準治療であるPEG-IFN・リバビリン(P+R)併用療法の治療効果にIL-28Bの遺伝子多型(SNPs)が関与することが明らかになっている。我々は以前からCHC患者の末梢血単球膜(Mo)上の1型IFNレセプター2(IFNAR-2)の発現を検討してきた。今回、Genotype1bかつ血清ウイルス量高値のCHCに対してP+R併用療法を行い効果が判明している症例のIL-28BのSNPsと末梢血Mo上IFNAR-2発現の関連を明らかにする。対象:P+R療法48週間(中央値)が終了し、適時的にIL-28B(rs8099917)のSNPsを測定した83人(中央値56才)。SNPsの内訳はgenotype(g-)TTが56人、g-TGが27人、g-GGが0人。**方法:** 治療開始後12週間までに血清HCV-RNAが2 Log dropまたは陰性化したものをEVRとした。また、治療終了24週後に血清HCV-RNAが陰性の場合をSVRとした。治療開始前、開始3、7、14、28日後に採血し末梢血Mo上のIFNAR-2陽性細胞の平均蛍光強度を測定した。結果:EVRはg-TTでは56例中55例(98%)、g-TGでは27例中13例(48%)に、SVRはg-TTでは56例中37例(66%)、g-TGでは27例中5例(19%)に得られた。g-TTのEVRとSVRの比率はg-TGの比率に比べて有意に高値であった。g-TTでは、SVRとnon-SVR症例の末梢血Mo上IFNAR-2発現強度には全く差がなかった。しかし、g-TGでは、治療開始後の末梢血Mo上IFNAR-2発現はEVRではnon-EVRに比べて、SVRではnon-SVRに比べて常に高値で、EVRでは治療開始3日、14日後、SVRでは治療開始7日、14日後には統計学的有意差が得られた。**結論:** IL-28B遺伝子は3型IFNに属するIFN-λsの中の一つである。g-TTの場合は治療効果とIFNAR-2発現には関連がなかったことから、治療効果には主にIFN-λsが関与し、g-TGのうち治療効果があった症例ではIFNAR-2の発現が増強していたことからIFN-λ系に障害があり、治療開始早期に代償的にIFN-α系の増強があるとEVR、ひいてはSVRが得られると考えられた。

IFNAR-2

IL-28

S2-特別発言

武蔵野赤十字病院・消化器科

◎泉 並木

分かりやすい血液浄化セミナー 11

小児における急性血液浄化療法のテクニックと注意点

熊本大学医学部附属病院 ME 機器センター¹⁾、熊本大学大学院医学薬学研究部侵襲制御医学分野²⁾

原田俊和¹⁾、木下順弘²⁾

小児の急性血液浄化法は、成人と比べて小児特有の病態や意思の疎通が十分にはかれないなどの問題点もあるが、体外循環に起因する問題点も存在する。本セミナーでは、体外循環する上での必要な知識や注意点、技術的問題点に対する解決法といったことを中心にお話をする。小児の体外循環の問題点の第1はアクセスの選定と挿入部位の問題がある。第2に適応となる浄化法の選択と使用する材料や専用装置の問題がある。第3に抗凝固薬の選択と至適投与量の問題がある。第4に新生児のような低体重の場合は体外循環量の許容範囲や許容範囲を超えた場合の対応方法の問題がある。第5に開始時のインシヤルドロップ予防とモニタリングをどうするかという問題がある。最後にやはり新生児の体外循環でみられるような低体温対策の問題がある。

一方、急性血液浄化法はこの20年間に 0.1m^2 という小面積CH(D)F用フィルターや6Fの小径FDL(二腔式)カテーテルといった医療材料が開発された。また、CHDF専用装置の登場により、回路充填量も50~60ml程度に抑えられた。脱血速度(血液流量)も $1\text{ml}/\text{min}$ 刻みで増減できるなど、特に低体重である新生児の治療も可能とした。抗凝固薬はメシル酸ナファモスタット(NM)を使用することで出血させない安全な体外循環も可能とした。モニタリングでは動脈圧ラインを挿入して、連続的な血圧監視(観血式血圧)も可能である。深部体温を監視することで体温管理も容易となった。Ht(ヘマトクリット)を連続的に測定し、循環血液量の変化率(ΔBV)から、循環動態もコントロールできるようになった。本セミナーではこのような小児領域での急性血液浄化法の問題点や対策を述べ、使用できる専用装置の紹介を行う。最後に、当院で行われた症例を紹介しながら技士として知っておくべき知識や工夫を述べることで、小児領域の急性血液浄化法の役に立てれば幸いである。

分かりやすい血液浄化セミナー 12

劇症肝不全に対する血液浄化療法の課題

横浜労災病院救命救急センター¹⁾、昭和大学藤が丘病院消化器内科²⁾

兼坂 茂¹⁾、井上和明²⁾

劇症肝不全は比較的まれであるが、予後不良な疾患である。この劇症肝不全に対して血液浄化療法は、自己肝再生または肝移植までの生命維持に役立っている。しかし血漿交換(PE)の保険適応は劇症肝炎には10回まで、術後肝不全および急性肝不全には7回までに制限されている。2004~2008年の劇症肝炎370例についての実態調査ではPEが92%、血液濾過透析(HDF)が75%に施行されていた。肝移植が22%で施行され、全体の死亡率は52%であった。一方、急性肝不全($\text{PT-INR} \geq 1.5$)の実態は不明であり、血液浄化療法の頻度も定かではない。ただし急性肝不全に対するHDFの保険適応は、持続的(C)HDFで月10回までに制限されている。さらに最近では新鮮凍結血漿(FFP)を補充しながらの、plasma diafiltration(PDF)も施行されている。

劇症肝炎に対して我々は当初から、臨床工学技士による連日長時間HDFを施行してきた。自験の68例には、PEとHDFを組み合わせて100%に施行した。PEには40~60単位のFFPを用いて平均15.7回、HDFには12~40LのサブラッドBを用いて平均15.5回施行した。肝移植が4%で施行され、全体の死亡率は54%であった。一方、術後肝不全($\text{Bilirubin} \geq 5\text{mg}/\text{dL}$)を含む急性肝不全38例では、PEを100%に平均3.8回施行し、HDFまたはCHDFを61%に平均9.5回併用した。その多くは敗血症性であるため肝移植の適応はなく、死亡率は68%であった。

肝腎症候群は一般に慢性肝疾患に、急性腎不全を合併した病態とされている。それゆえ肝臓切除後の急性腎不全に対するCHDFでは、置換液(透析液)は $16\text{L}/\text{日}$ までに制限されている。しかし最近では術後肝不全に対してのHDFであれば $40\text{L}/\text{日}$ まで認められ、肝性昏睡からの覚醒に役立っている。さらに欧州ではmolecular adsorbent recirculating system(MARS)が、慢性肝不全の急性増悪例に有用とされている。このMARSを本邦に導入するためには、アルブミン製剤使用の制限緩和が必要であろう。