

表6 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診断の鍵となる3項目

- ① 血液所見で慢性的胆汁うっ滞所見(ALP, γ -GTPの上昇)
- ② 抗ミトコンドリア抗体(AMA)陽性所見(間接蛍光抗体法またはELISA(抗ミトコンドリア M2 抗体)による)
- ③ 肝病理組織像で特徴的所見(慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC), 肉芽腫, 胆管消失)

ALP: アルカリホスファターゼ, γ -GTP: γ -グルタミルトランスペプチダーゼ, ELISA: 固相酵素結合免疫測定法

表7 PBC-AIH オーバーラップ症候群の診断指針

次の2項目を同時に満たす症例は「PBC-AIH オーバーラップ症候群」と診断し, ALT が高値を呈する時期はウルソデオキシコール酸に加えてステロイドの投与を推奨する

- ① 厚生労働省の診断基準(2010年度)(表1)によりPBCと診断される症例
- ② 自己免疫性肝炎の国際診断基準 簡易版(IAIHG simplified criteria)(2008年)(表8)によりprobable/definite AIHと診断される症例

ただし, 病理(liver histology)に関しては, 中沼らによるPBC 病期分類(表3)の肝炎スコア(HA)を用い, 肝炎スコア0-1(HA 0-1)を0 point, 肝炎スコア2(HA2)を1 point, 肝炎スコア3(HA3)を2 pointとして計算する

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ
(「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班, 2011)

ペルオキシダーゼ)抗体, TSH 受容体抗体, サイログロブリン(Tg)抗体の測定を行う。骨粗鬆症に関しては, 骨密度測定を2~4年ごとに行う。総ビリルビン(T-Bil)が2.0 mg/dL 以上の場合は血中ビタミンA, D, K測定を年に一度は行う。

●画像検査 肝癌の合併をみることがあるため, 血清AFP(α -フェトプロテイン)の測定と腹部超音波検査を6~12カ月ごとに行う。肝硬変へ進行した症例では, 上部消化管内視鏡検査にて食道胃静脈瘤の状態を確認する。

黄疸の有無にかかわらず, 以下の3項目が診断に重要な項目である。

- ① 血液所見で胆道系酵素であるALP, γ -GTPの上昇が認められること。
- ② AMAあるいは抗ミトコンドリアM2抗体が陽性であること。
- ③ 組織学的にCNSDC, 肉芽腫, 胆管消失など特徴的所見が認められること。

診断に関しては, 肝組織でCNSDCを認め, 検査所見がPBCと矛盾しないもの, AMAまたは抗ミトコンドリアM2抗体が陽性で, 組織像でCNSDCの所見は認めないが, PBCに矛盾しない組織像を示すときに診断される。肝生検の施行が困難な症例では, 臨床像, 臨床経過から上記①, ②の2項目が揃えば診断できる。**PBC-AIH オーバーラップ症候群(表7)**: PBCの特殊な病態としてPBC-AIH(自己免疫性肝炎)オーバーラップ症候群がある, 本疾患はPBCの一病型と考え

表8 自己免疫性肝炎(AIH)の国際診断基準 簡易版 PBC-AIH 改訂版

項目	カットオフ	ポイント
ANA or SMA	$\geq 1:40$	1
ANA or SMA or LKM or SLA	$\geq 1:80$ $\geq 1:40$ 陽性	2
IgG	>正常上限 >正常上限の1.1倍	1 2
病理 HA*	HA 0-1 HA 2 HA 3	0 1 2
肝炎ウイルス関与	否定されている	2
合計点	≥ 6 : ≥ 7 :	probable AIH definite AIH

*: 肝炎スコア(HA): 表3参照
ANAの測定は, 蛍光抗体法が望ましい
ANA: 抗核抗体, SMA: 抗平滑筋抗体, LKM: 抗肝腎抗体, SLA: 抗可溶性肝抗原抗体

表9 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の臨床病期分類

- 無症候性PBC(aPBC): 肝障害に基づく自覚症状を欠く
- 症候性PBC(sPBC): 肝障害に基づく自覚症状を有し, s1PBC: T-Bil 値2.0 mg/dL未滿のもの, s2PBC: T-Bil 値2.0 mg/dL以上のもの

肝障害に基づく自覚症状: 黄疸, 皮膚掻痒感, 食道胃静脈瘤, 腹水, 肝性脳症など
T-Bil: 総ビリルビン

られ, 特徴として血液検査の胆汁うっ滞の所見(ALP, γ -GTP上昇)に加えて, ALTが高値を呈し, かつ副腎皮質ステロイドの投与にてALTの改善をみる。厚生労働省のPBC診断基準(表1)とAIHの国際診断基準(表8)(組織は中沼らの肝炎の活動度(表3)を用いる)を同時に満たす症例はPBC-AIH オーバーラップ症候群と診断し, ウルソデオキシコール酸(UDCA)に加えてステロイドの投与がすすめられる。

早期PBC: AMAは陽性であるが, AST, ALT, ALP, γ -GTPは正常である。早期PBCと称し, 治療せず経過観察される。

自己免疫性胆管炎: 臨床的にはPBCの像を呈しているがAMAは陰性, ANAは高力価陽性である。UDCAの効果が見られない場合は, 少量のステロイドが併用される。

AMA陰性PBC: AMAは陰性であるが, 血液所見で慢性的胆汁うっ滞所見がみられ, 肝組織像で典型像が得られる場合はPBCと診断される。PBCの10%の症例では, AMAは陰性である。

臨床病期分類(表9)

PBCの臨床病期は肝障害に基づく自覚症状の有無によってaPBCとsPBCに分けられる。sPBCはさらに血清T-Bil値が2 mg/dL未滿のs1PBCと, 2 mg/dL以上の高ビリルビン血症を呈するs2PBCに分けられる。

表 10 原発性胆汁性肝硬変(PBC)用 Child-Pugh 分類

	1	2	3
総ビリルビン(mg/dL)	1~4	4~10	10 <
アルブミン(g/dL)	3.5 <	2.8~3.5	<2.8
PT(%)	70% <	40~70%	<40%
INR	<1.7	1.7~2.3	>2.3
腹水	なし	軽度	中等度
脳症	なし	Grade 1~2	Grade 3~4

Grade A : 5~6点, Grade B : 7~9点, Grade C : 10~15点
 PT : プロトロンビン時間, INR : 国際標準比

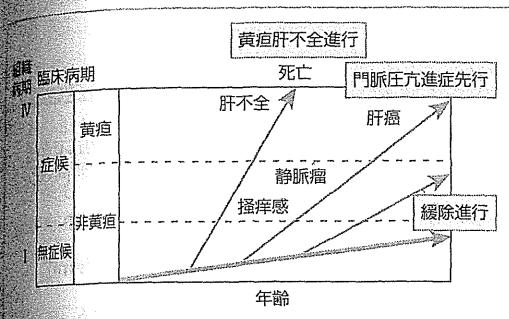


図 2 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の経過からみた病型

- 1 緩徐進行型
- 2 門脈圧亢進型
- 3 肝不全型

重症度診断

PBCは長期に肝予備能が保たれる病状や、黄疸が先行するタイプがあるため、重症度はPBC用に修正されたChild-Pugh分類(表10)が使用される。通常のChild-Pugh分類に比べて、血清T-Bilが高めに設定されている。

病型(図2)

- ①緩徐進行型(多くは長い期間aPBCにとどまる),
- ②門脈圧亢進症型(黄疸, 肝不全の出現を伴わず, 食道静脈瘤の発生など門脈圧亢進症状が進行する),
- ③肝不全型(黄疸が出現し, 肝不全へと至る)。無症候性から症候性への進行例は, 年に10%程度みられる。

ANAのタイプで, 抗セントロメア抗体陽性症例では, 生命予後はよいが, 門脈圧亢進症進行の危険因子(門脈圧亢進型)であること, 抗核膜抗体(抗gp210抗体)陽性症例では予後不良で, 黄疸進行の危険因子(肝不全型)であることがわかっている。

■鑑別(表11) 画像診断で閉塞性黄疸を否定しておくことが重要で, 二次性の胆汁性肝硬変, PBC-AIHオーバーラップ症候群, 胆汁うっ滞型のウイルス型肝炎, 慢性薬剤性肝内胆汁うっ滞, 原発性硬化性胆管炎(PSC), IgG4関連胆管炎などの鑑別が必要である。

合併症: 日本では Sjögren 症候群(12.5%), 橋本病(6.6%), 関節リウマチ(3.6%), 強皮症(2.6%), CREST 症候群などの自己免疫性疾患の合併がみられる。潰瘍性大腸炎(UC)の合併が0.2%とわずかながら認められる。

表 11 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の鑑別診断

① 胆汁うっ滞性肝疾患	閉塞性黄疸 肝内胆汁うっ滞: 胆汁うっ滞性ウイルス肝炎 慢性薬物性肝内胆汁うっ滞, 原発性硬化性胆管炎 IgG4 関連胆管炎, 成人肝内胆管減少症
② 高 ALP, γ -GTP 血症	肝腫瘍性病変, 骨病変, 甲状腺機能亢進症, 脂肪性肝障害
③ AMA 陽性の疾患	AMA 陽性自己免疫性肝炎

ALP: アルカリホスファターゼ, γ -GTP: γ -グルタミルトランスアミナーゼ, AMA: 抗ミトコンドリア抗体

■治療 血清胆道系酵素(ALP, γ -GTP)が正常値の1.5倍以上増加している, または肝組織像にて典型的PBCに一致する所見を確認した時点から治療開始する。

- ① 第一選択薬として UDCA 600 mg(無効の場合は 900 mg まで増量可能である)が使用される。本剤は, 消化器症状(下痢など)以外に重篤な副作用がなく, 多くのPBC症例, 特に進行していない症例ではきわめて有効である。UDCAは親水性胆汁酸であり, 細胞障害を引き起こす疎水胆汁酸と置き換わることにより細胞毒性を軽減させ, さらに肝細胞の膜安定化, 抗アポトーシス作用などにより効果があると考えられている。
- ② UDCA投与で効果不十分な症例, 特に血清胆道系酵素の改善効果が不十分な症例ではベザフィブラート400mgの併用を考慮する。機序は不明であるが, 肝細胞の毛細胆管側トランスポーターMDR3(multidrug resistance 3)を活性化させ, リン脂質を胆管へと多く排泄させることで, 毒性の強い胆汁酸をミセル形成して毒性を弱めている可能性がある。ただし, この薬剤は, 妊婦には禁忌であることと, 横紋筋融解症に注意しなければならない。
- ③ 血清AST, ALTが高値を持続する場合は, AIHとのオーバーラップ症例(表7参照)の可能性を考慮し, 副腎皮質ステロイドの併用を試みる, 推奨量(0.5mg/kg/日)からはじめ漸減していく。

UDCA治療に治療抵抗例や, sPBC症例, PBC-AIHオーバーラップ症例など非定型PBC症例は, 肝臓専

表 12 肝移植の時期

1) 次の I, II いずれにも該当する時期に紹介するのが望ましい

- I. Child-Pugh 分類の合計点数が 8 点以上の状態に至った場合
 II. a)~h)のうち, 1 項目以上が認められるもの
 a) 血清総ビリルビン値が 5.0 mg/dL 以上
 b) 肝性脳症
 c) 門脈圧亢進症による消化管出血
 d) 難治性胸腹水
 e) 特発性細菌性腹膜炎, 肝腎症候群, 肝肺症候群
 f) 肝癌合併
 g) 不眠を訴えるほどの強い掻痒感
 h) 高度の全身倦怠感, 骨粗鬆症などによる QOL の著しい低下

2) スコア化された基準としては以下が推奨される

- ① Mayo リスクスコアが 7.8 以上
 ② 日本肝移植適応研究会モデル 6 カ月後の死亡確率が 50% 以上
 ③ MELD スコアが 15 以上

④ The Updated Natural History Model (Mayo リスクスコア)

- ・ 年齢, 血清ビリルビン, アルブミン値, プロトロンビン時間, 浮腫・腹水の有無, 利尿薬の有無からなる予後予測式である
- ・ $R = 0.051(\text{年齢}) + 1.209 \log_e(\text{総ビリルビン(T-Bil)}) - 3.304 \log_e(\text{アルブミン}) + 2.754 \log_e(\text{プロトロンビン時間(秒)}) + 0.675 \log_e(\text{edema})$
- ・ edema: 0=no edema without diuretics, 0.5=edema without diuretics therapy or edema resolved with diuretic therapy, 1=edema despite diuretic therapy
- ・ サイト上で 24 カ月後までの生存率が瞬時に計算可能である (<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel2.html>)

⑤ 日本肝移植適応研究会の予後予測式

Logistic 回帰により得られた回帰式より 6 カ月後の死亡確率を計算して, その値が 50% 以上の症例を移植適応とする。6 カ月後の死亡確率の求め方はまず λ 値を求める

$$\lambda = -4.333 + 1.2739 \times \log_e(\text{T-Bil 値}) + 4.4880 \times \log_e(\text{AST/ALP})$$

この λ 値を Logistic 回帰式に代入する

$$6 \text{ カ月後の死亡確率}(\%) = 1 / (1 + e^{-\lambda}) \times 100$$

* 難治性食道・胃静脈瘤, 高度の掻痒感など, 著しく日常生活が阻害されている症例はその適応を急ぐ

⑥ MELD スコア

- ・ 血清クレアチニン値, 総ビリルビン値, プロトロンビン時間の INR 値によって計算される。上記スコア値が 25 以上の場合, 緊急肝移植の適応とする報告がある。Mayo Clinic のサイトにて計算可能である (<http://www.mayoclinic.org/meld/mayo-model6.html>)
- ・ MELD スコア = $(0.957 * \ln(\text{血清クレアチニン}) + 0.378 * \ln(\text{血清 T-Bil}) + 1.120 * \ln(\text{INR}) + 0.643) * 10$
 (透析有の場合は, クレアチニンが自動的に 4.0 mg/dL と入力される)

門医への紹介が望ましい。

肝移植: 表 12 のように黄疸, 肝性脳症, 難治性胸腹水などの末期肝硬変の状態や生活の質(QOL)の著しく低下した患者は, 肝移植を考慮し, 肝移植専門医への紹介が望ましい。Mayo リスクスコア, MELD (Model for End-Stage Liver Disease) スコアなどの基準を用いてスコア化することも可能である。2010 年末までに 535 例の PBC 患者の肝移植が行われ, 術後成績は 5 年生存率 76%, 10 年生存率 72% と比較的良好で安定している。しかしながら, 近年移植後の PBC 再発が問題とされている, 再発が生存率にはあまり影響しないとされているが, 日本では術後 10 年の累積再発率は 20~43% とされており, 欧米での約 10% の再発例に対して高くなっている。術後の再発を防ぐことが課題であるが, 現時点で有効な治療法は確立されていない。

その他, 合併症に対する治療

- 皮膚掻痒感 コレステラミンあるいは抗ヒスタミン薬が有効なことが多く, 掻痒感による夜間の不眠には抗ヒスタミン薬を, 夕方投与すると効果的である。
- 骨粗鬆症 骨密度測定を行い, YAM (young adult mean (若年成人平均)) の 80% 未満 (T スコア -1.5

以下) になればビスホスホネート薬を開始したほうがよい。

● Sjögren 症候群 眼症状に対しては人工涙液をまず使い, 効果がみられない場合はピロカルピン塩酸塩, 塩酸セベメリンが眼科医の指導のもとで用いられる。口腔乾燥に対してはまず人工唾液を試みて, 効果がなければピロカルピン塩酸塩, 塩酸セベメリンが用いられる。

● 予後 aPBC 患者の 5 年生存率は 97.7%, 10 年生存率は 93.3% と予後は良好である。UDCA 治療 1 年以内に投与前 ALP 値の 40% 以上の減少, あるいは正常値まで改善した PBC 患者は, 生命予後が一般成人と変わらない。一方, sPBC へと進行すると 5 年生存率は 79.5%, 10 年生存率は 65.5% と低下する。UDCA は長期予後を改善してきているが, 症候性などの進行期に対しての UDCA による予後の改善は認められていない。aPBC 期に早期発見, 診断し, 治療をはじめることが大切である。ビリルビンの値が予後決定因子といわれ, 血清 T-Bil が 2.0 mg/dL 以上だと余命約 10 年, 3.0 mg/dL 以上では約 5 年, 6.0 mg/dL 以上になると約 2 年以下の余命であると推定されている。

死亡原因(表 13)として肝不全, 消化管出血が主で,

13 死亡原因

予後	4,970 例
生存中	3,736 例
死亡	1,114 例
肝不全	583 例
消化管出血	146 例
肝不全+消化管出血	13 例
肝細胞癌	25 例
その他	347 例

最近では長期経過例が増えてきたためか、肝臓などもみられるようになり、その他の死因が目立ってきている。

おわりに

病名に肝硬変という病名が用いられているため、誤解を招くことが多い。aPBCであれば肝硬変症ではなく、予後も一般成人と変わらないため、適切な説明が必要である。

中年女性で胆道系酵素に異常がある患者には、AMA

を測定し、早期にPBC患者を発見することが大切である。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン作成班が作成したPBC診療のフローチャート(図3)、診断、診療方針決定のためのサマリーシート(表14)をつける。

◎謝辞

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班(班長:坪内博仁) PBC調査研究班分科会作成 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン 平成23年版

上記班長ならびに班員先生のご協力により執筆させていただきました。

【竹山 康章・向坂 彰太郎】

参考文献

- 1) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班(班長:坪内博仁) PBC調査研究班分科会作成 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン. 肝臓 53:633-686, 2012

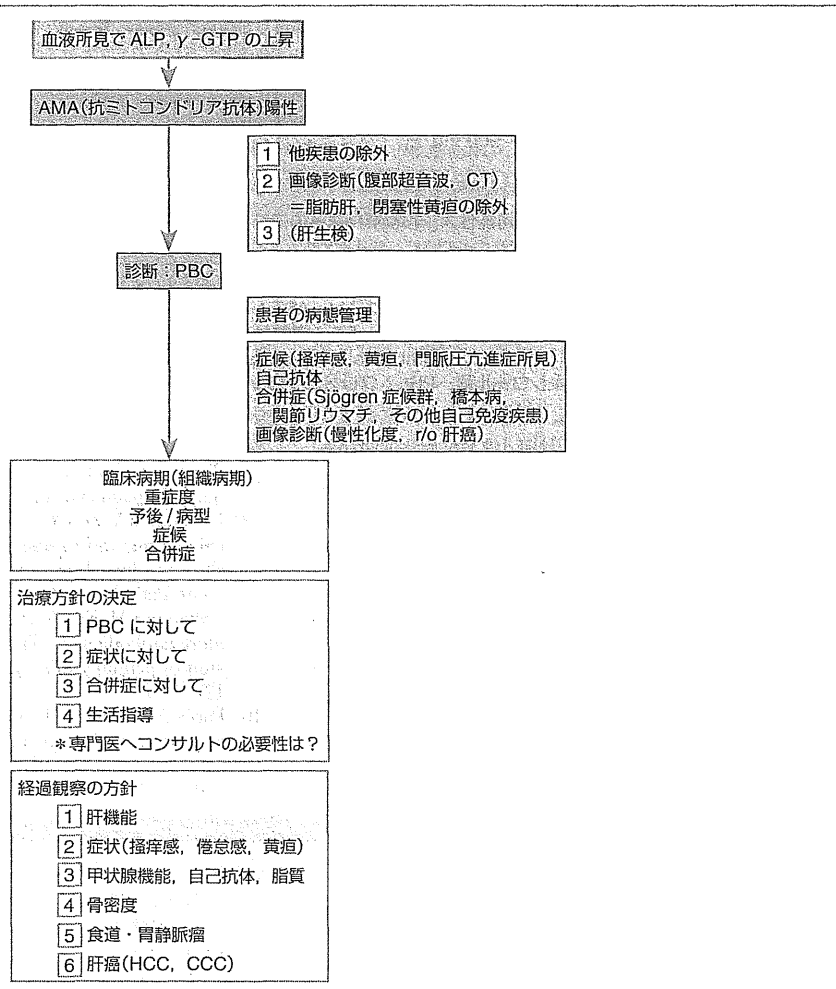


図3 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療フローチャート
ALP: アルカリホスファターゼ, γ-GTP: γ-グルタミルトランスペプチダーゼ, HCC: 肝細胞癌, CCC: 胆管細胞癌

表 14 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診断、診療方針決定のためのサマリーシート

基本検査データ	
診断	T-Bil _____ mg/dL, ALP _____ IU/L, γ -GTP _____ IU/L AMA(陽性(____倍(IF)), 陰性, _____ 単位(ELISA))
重症度, 病型	Alb _____ g/dL, AST _____ IU/L, ALT _____ IU/L, PT _____ %, _____ (INR) 抗核抗体(陰性, 陽性), 抗セントロメア抗体(陰性, 陽性), 抗 gp210 抗体(陰性, 陽性)
合併症	TC _____ mg/dL, FT ₄ _____ μ g/dL, TSH _____ μ U/mL 抗 SS-A 抗体(陰性, 陽性), 抗 SS-B 抗体(陰性, 陽性), RF(陰性, 陽性), 抗 TPO 抗体(陰性, 陽性), AFP _____ ng/dL, PIVKA-II _____ mAU/mL, CEA _____ ng/mL
症候	皮膚掻痒, 倦怠感, 皮膚黄色腫, 骨粗鬆症, 黄疸, 食道静脈瘤, 浮腫・腹水, 肝細胞癌, 脳症, 乾燥症候群, 関節痛, 甲状腺機能低下症状
画像診断	閉塞性診断(なし, あり), 局所性病変(なし, あり)
病理診断	確実, compatible, 否定的
特記事項	
診断	
PBC	確実, 疑い PBC-AIH オーバーラップ症候群
臨床病期	aPBC, s ₁ PBC, s ₂ PBC
組織病期	I 期, II 期, III 期, IV 期(Nakanuma, Scheuer)
重症度	Child-Pugh(PBC)分類(____), Grade A, B, C Mayo リスクスコア(R)(____), MELD スコア(____)
病型	1) 緩徐進行型, 2) 門脈圧亢進型, 3) 肝不全型
症候	掻痒感(軽度, 中等度, 高度), 乾燥症状(軽度, 中等度, 高度) 全身倦怠感(軽度, 中等度, 高度)
合併症	食道・胃静脈瘤(軽, 中等, 高), 腹水(軽, 中等, 高), 脳症(軽, 中等, 高), 脂質異常症(無, 軽度, 高度), 乾燥症候群(無, 軽度, 高度), 骨粗鬆症(無, 軽度, 高度), Sjögren 症候群, 橋本病, 関節リウマチ, その他(____) 肝癌(HCC, CCC)
特記事項	
治療方針	
PBC	UDCA(600 mg/日, 900 mg/日), ベザフィブレート 400 mg, PSL _____ mg/日
症状に対して	
合併症に対して	
肝移植	当面必要なし, 将来可能性大, 移植専門医へのコンサルトがすすめられる
特記事項	

T-Bil: 総ビリルビン, ALP: アルカリホスファターゼ, γ -GTP: γ -グルタミルトランスペプチダーゼ, AMA: 抗ミトコンドリア抗体, ELISA: 固相酵素結合免疫測定法, Alb: アルブミン, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, PT: プロトロンビン時間, INR: 国際標準比, TC: 総コレステロール, FT₄: 遊離サイロキシン, TSH: 甲状腺刺激ホルモン, AFP: α -フェトプロテイン, PIVKA-II: protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, CEA: carcinoembryonic antigen, HCC: 肝細胞癌, UDCA: ウルソデオキシコール酸, PSL: プレドニゾン

- 2) 神代正道編: 原発性胆汁性肝硬変と原発性硬化性胆管炎. 肝病理標本の読み方, 日本メディカルセンター, 2001
- 3) Heathcote EJ: Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. Hepatology 31:1005-1013, 2000
- 4) Lindor KD, Gershwin ME et al: American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 50:291-308, 2009
- 5) European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatology 51:237-267, 2009
- 6) Ishibashi H, Komori A et al: Guidelines for Therapy of Autoimmune Liver Disease. Semin Liver Dis 27:214-226, 2007
- 7) Hennes EM, Zeniya M et al: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 48:169-176, 2008
- 8) Nakanuma Y, Zen Y et al: Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. Pathology International 60:167-174, 2010
- 9) Nakamura M, Kondo H et al: Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. Hepatology 45:118-127, 2007
- 10) Parés A, Caballeria L et al: Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. Gastroenterology 130:715-720, 2006

メタボ肝癌の高危険群①

Patients at a high risk of hepatocellular carcinoma associated with metabolic syndrome

腰山 裕一*¹ 湯川 晋弘*¹ 西原 利治*¹

*¹高知大学消化器内科

索引用語：高齢，肥満，糖尿病，高血圧

1 はじめに

本邦では毎年35,000人ほどが肝細胞癌で亡くなっている。肝細胞癌の背景肝の大半を占める肝硬変は男性に多く、C型慢性肝炎やB型慢性肝炎、アルコール性肝障害が肝硬変の誘因としてよく知られている。しかし、肥満人口の急激な増加を受けて、これらの疾患に罹患する方々にも肥満の波が打ち寄せるに至り、C型慢性肝炎でも脂肪肝を伴う症例では発癌率の高いことが示されるなど、肝発癌を取り巻く環境は大きく変わってきた。

また、C型肝炎罹患率や問題飲酒者が減少し、肥満者が増加する中、C型慢性肝炎やアルコール性肝障害を背景とする肝細胞癌の罹患患者数は減少しつつある。このような時代背景を受けて、増加傾向にあるのが非ウイルス性慢性肝疾患に伴う肝細胞癌である。

本稿では、本邦におけるNASHを背景肝とする肝発癌の現状について解説する。

2 飢餓を梃子とした急激な肥満人口の増加

本邦では富国強兵を目指して、50年にわたって小児の栄養状態改善に向けた努力を重ねられた結果、第二次世界大戦までに身長・

体重ともに大きく改善された(図1)。しかし、戦中から戦後の窮乏時代に誕生した世代は胎内で十分な栄養の供給を受けることができなかった。第一次世界大戦を経験したヨーロッパでは胎児期に飢餓状態を経験した世代が成人後に肥満傾向を示すとされており、戦後の日本でもこのような現象が再現されるのではないかと注目された。その危惧が現実となったのが、1970年代の飽食の時代である(図2)。1960年代から引き続いて高度経済成長が続く中、胎内で飢餓を経験した世代は可処分所得の増加により過食を伴う飽食の時代を牽引した(図3)。男性はそれ以降もひたすらに肥満比率の増加へと突き進み、女性は過食から高脂肪食を伴うグルメ指向へと食生活を大きく変容させてきた(図4)。

3 非ウイルス性肝障害の増加

1980年代に入ると検診受診者における肝障害の増加が認識され、若年者における飲酒習慣の増加がその原因のひとつと目された。しかし、1990年代に入っても肝障害を呈する検診受診者は増え続け、ウイルス性肝疾患や問題飲酒者の増加はあり得ないために、脂肪肝が原因と考えられるようになった。1998年に肝硬変や肝細胞癌の誘因とな

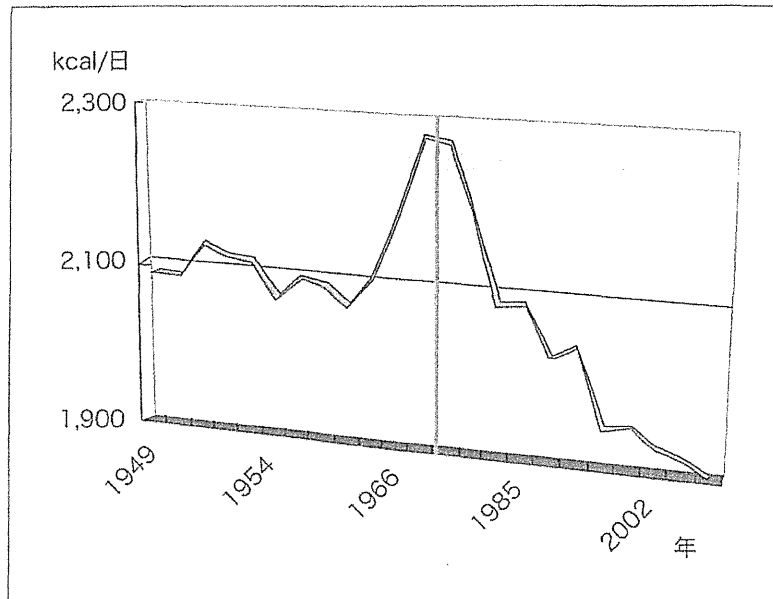


図1 日本人の摂取カロリーの推移

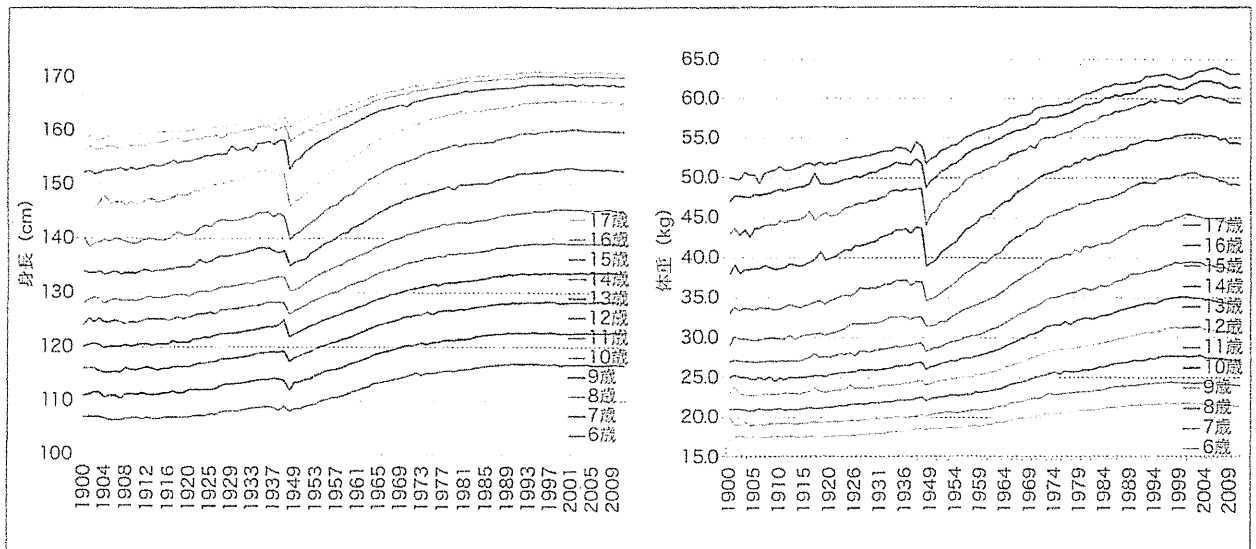


図2 児童(男子)の体格の推移

る病態としてNASHの疾患概念が確立されるに至り、NASHを包括する疾患概念であるNAFLDは日本人における最大の慢性肝疾患として認知されるに至った。速やかに肥満人口の抑制に向けて種々の施策が実施に移されたが、NAFLDの増加の勢いを押しとどめることはできず、ついに2011年には検診受診者の33.3%で肝障害が観察されるようになった(図5)。

4 NASHを伴う肝細胞癌の特徴

英国の肝炎ウイルスの持続感染の少ない地域で観察したWHOの成績では、肝細胞癌の自然発癌を70歳代で認めることが報告されている。これに対して肝細胞癌の発症時期に関する本邦の報告では、B型肝炎ウイルスの持続感染例では50歳以降、C型肝炎ウイルスの持続感染例では60歳以降で急増すると

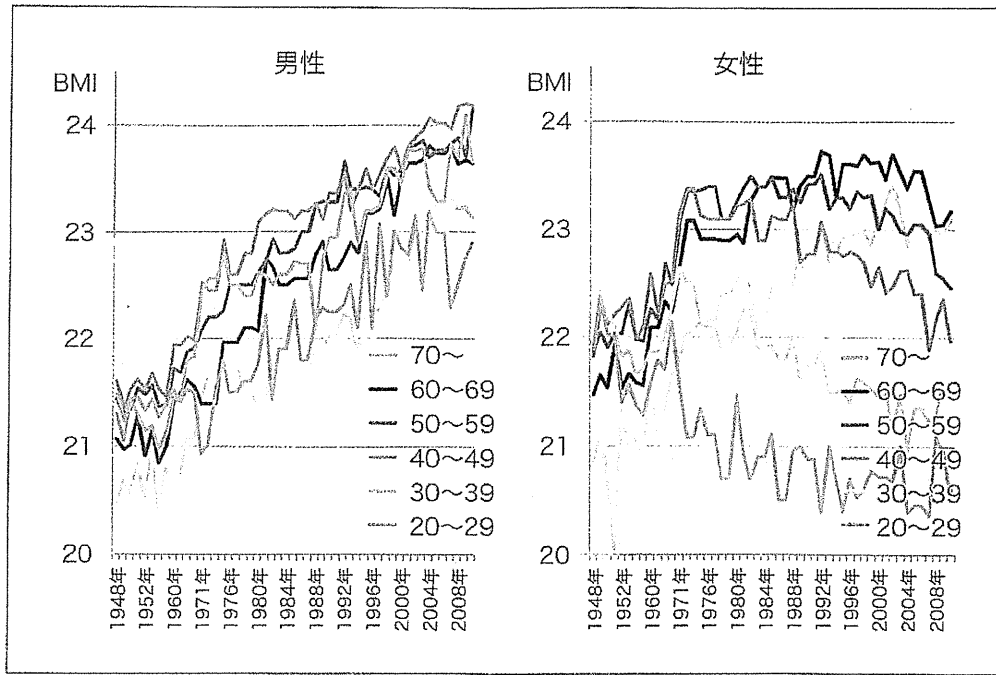


図3 年齢別BMIの推移

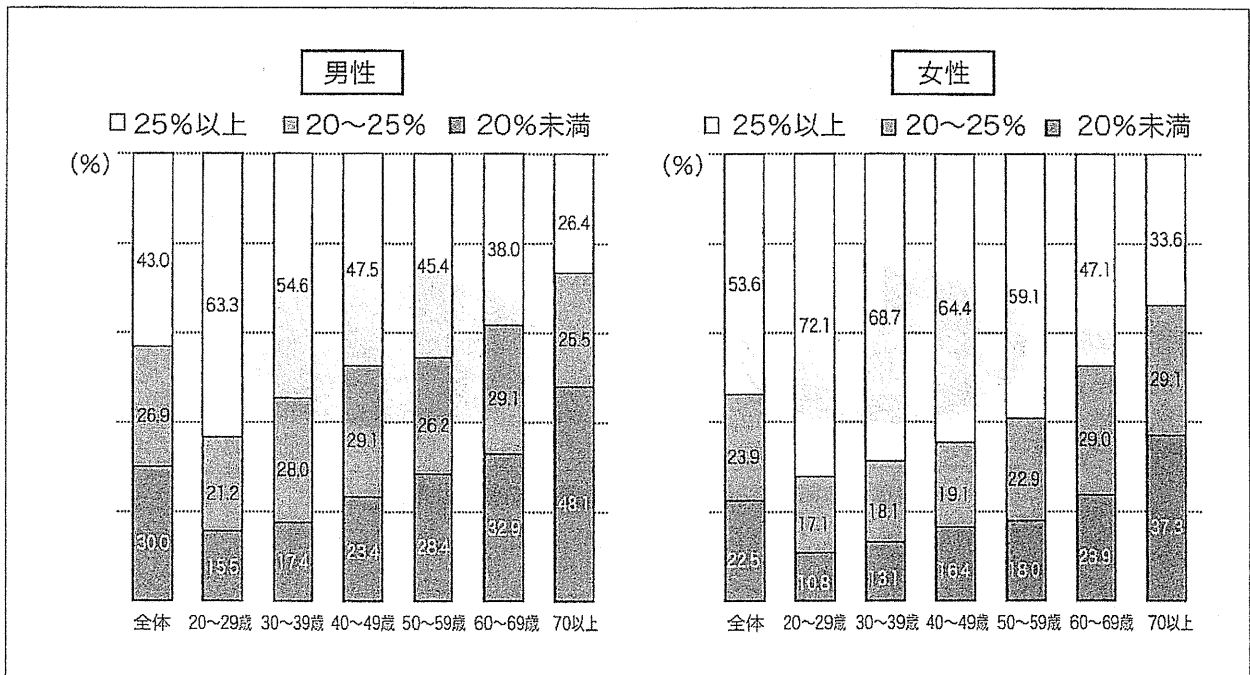


図4 食事における脂肪エネルギーの占める割合(20歳以上)
平成21年 国民健康・栄養調査 結果の概要

される。

われわれは本邦におけるNASHを背景肝とする肝細胞癌の全国集計を2回行った。最初は横断研究で肝細胞癌を伴うNASH症例が集

計され、男女とも70歳前後での発癌が大半を占めた¹⁾。AST優位のトランスアミナーゼの軽度異常が認められた。NASHを背景肝とする肝細胞癌での血小板数は10～15万個/

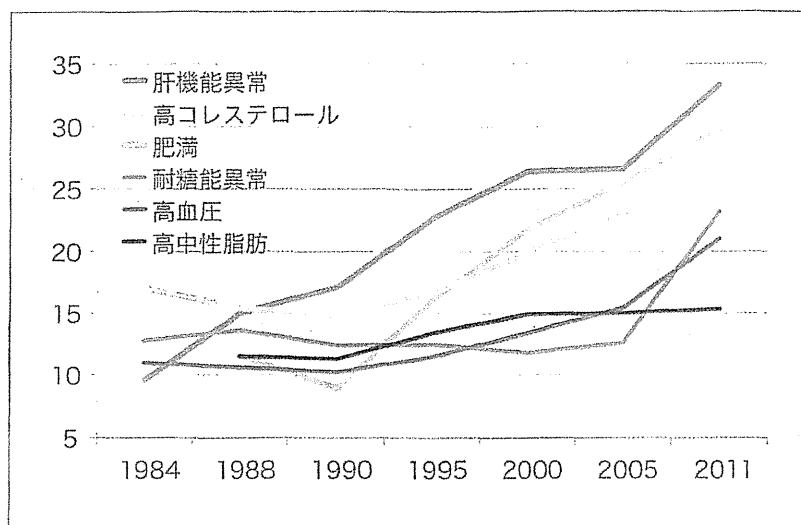


図5 人間ドック6項目異常頻度の推移

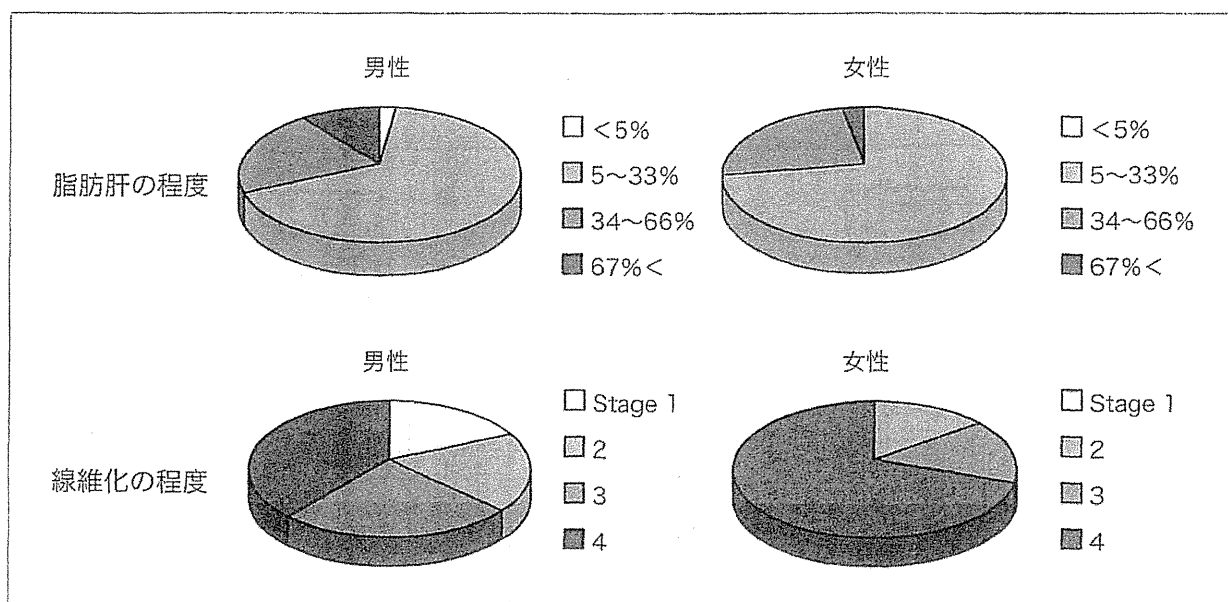


図6 本邦におけるNASH関連肝細胞癌の背景

μL で、NASHに伴う肝硬変における血小板数は平均15万個/ μL であることを反映する成績であった²⁾。空腹時血糖は125 mg/dL以下の症例が過半を占め、HbA1cも6%程度であった。しかし、肝硬変では赤血球の寿命が短縮するために、肝硬変を伴わない症例に比してHbA1cが1~1.5%低値を示すことを考慮すると、すべての症例でHbA1cが異常高値を示していると考えられた³⁾。肥満にも関

わらず高トリグリセライド血症は観察されなかった。これは肝硬変症例ではトリグリセライドが肝細胞のエネルギー源となるためであり、他の誘因による肝硬変と共通する所見である。

腹部超音波検査で検出される脂肪肝の併存率は99%、腫瘍径の平均は3 cm前後であり、ウイルス性肝疾患と同様にNASHと診断できる背景肝を有する肝細胞癌のスクリーニング

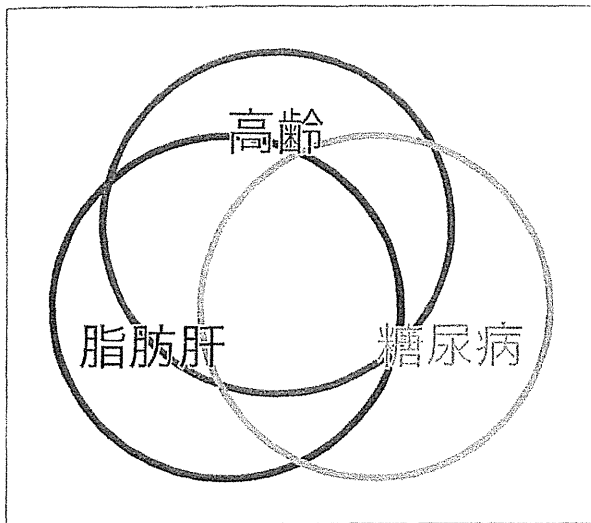


図7 本邦におけるNASH関連肝細胞癌の背景

では腹部超音波検査の有用性が示された。肝硬変の合併頻度は高率で、女性ではウイルス性肝炎とほぼ同等の70%の合併率が認められたが、男性での肝硬変の併存率は39%と低値であった。

次に、NASHと診断された症例を経時的に観察して、発癌が確認された症例の集計を行った⁴⁾。平均3.8年程度で肝細胞癌は出現しており、肝細胞癌の発症年齢は男女とも70歳前後で、肥満を84%に認めたが、高度の脂肪肝は16%の症例にとどまり、腫瘍径の平均は1.8 cmであった。軽度の線維化を伴う症例からの発癌はわずかに16%であり、

いずれも75歳以上の高齢男性からの発癌であった。なお、腫瘍マーカーの有用性は限定的であった。

5 おわりに

NASHの肝発癌は糖尿病を合併する68歳以上の肝硬変症例に多く、脂肪肝の程度は軽いことが明らかとなった(図6)。また、発癌のスクリーニングには腹部超音波検査が有用で、高齢男性では線維化の程度が軽度でも発癌しやすい可能性のあることも示唆された(図7)。

文 献

- 1) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y et al : Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 9 : 428-433, 2011
- 2) Yoneda M, Fujii H, Sumida Y et al : Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol 46 : 1300-1306, 2011
- 3) Jiao Y, Okumiya T, Saibara T et al : Abnormally decreased HbA1c can be assess with erythrocyte creatine in patients with a shortened erythrocyte age. Diabetes Care 21 : 1732-1735, 1998
- 4) Yasui K, Hashimoto E, Tokushige K et al : Clinical and pathological progression of non-alcoholic steatohepatitis to hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 42 : 767-773, 2012

* * *

肥満症と脂肪肝, NASH

肥満が治療の対象となったのは高度肥満者が急速に増加した1980年代以降で、高血圧や糖尿病、動脈硬化の危険因子として認識されたからである。肥満は脂肪肝の最大の誘因である(図1)が、脂肪肝によってALTの上昇が生じるために脂肪肝が治療の対象となったわけではない。ALTが高値であれば肝硬変の原因となる過量飲酒の有無を問診し、飲酒歴がなければウイルス性肝炎や代謝異常、自己免疫性肝疾患などの除外診断を行うのが常であった。これは、グリコーゲンやトリグリセリドを合成・貯蔵することは肝細胞の重要な機能の一つであって、肝細胞にトリグリセリドが沈着してALTの上昇が生じて、それは生理的な現象の一部と考えられてきたからである。肥満に伴う脂肪肝が治療の対象として認識されたのは、非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)が新しい疾患概念として認められた1998年以降のことである¹⁾²⁾。日中に肝細胞内にトリグリセリドを蓄え、夜間にはトリグリセリドを原料としてケトン体を産生し、心筋をはじめとする諸臓器にエネルギー源を供給する。これは、アミノ酸からの糖新生を最小限にして筋肉を温存するうえでたいへん有効な手段である。原料となるトリグリセリドを肝臓に蓄えることは地産地消の効率よいシステムと認識されることはあっても、肝細胞壊死や炎症性細胞浸潤の観察される肥

満に伴う脂肪肝を病的にとらえる者はいなかった。



疾患概念・定義

わが国では、肝細胞の30%程度に中滴性ないし大滴性の脂肪滴が観察される場合に脂肪肝と診断されることが多い³⁾。しかし、どの程度の脂肪滴が沈着すれば脂肪肝と診断するのか国際的に明確な基準はない。成人の30%は脂肪肝を有するが、そのうち2/3は飲酒歴のない過食と運動不足による肥満を誘因としている。このような肥満症例の2/3は非アルコール性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)と診断される¹⁾²⁾。

NAFLD症例の20%をNASH症例が占める。肝脂肪症例の1/3を過量飲酒者が占めており、アルコール性脂肪肝が肝硬変や肝細胞癌の誘因であることはよく知られている。一方、NASHが肝硬変や肝細胞癌の誘因になるとの共通認識が得られたのはわずか15年前のことである。NASHの診断は飲酒歴の聴取をもとに病理学的に行われるが、病理医の間でも診断基準の統一はなされておらず、Bruntの分類により肝臓の病理組織像を記載し、薬剤など誘因が明らかな場合にはこれを付記することが推奨されている。わが国では肝細胞の風船様変性もしくは肝の線維化を必須項目として、類似の肝組織変化を示す既知の肝疾患を除外することにより診断が行われ

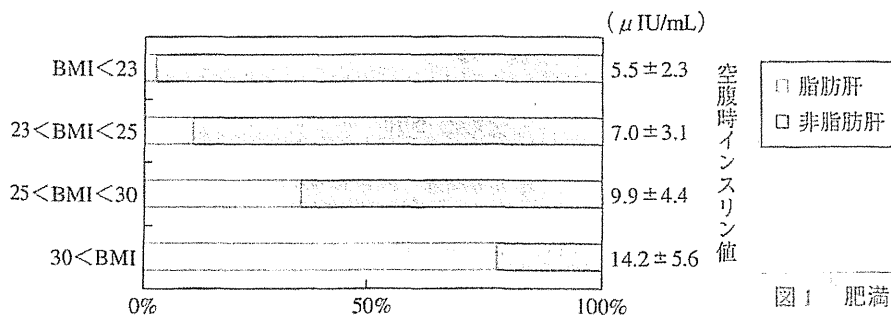


図1 肥満の程度と脂肪肝の頻度

ている¹⁾²⁾.



成 因 ・ 病 態 ・ 予 後

過食に伴って生じる高インスリン血症は、イソクエン酸脱水素酵素の抑制と脂肪酸合成酵素の誘導を介して脂肪酸の合成を高める。このため、肥満と高インスリン血症が脂肪肝の誘因として重要である(図1)。脂肪肝では肝細胞壊死や炎症性細胞浸潤を生じるため、しばしばALTの高値が観察される。酸化ストレスや小胞体(endoplasmic reticulum: ER)ストレスの関与が示唆されているが、適切な動物モデルが少なく病態の解明は遅れている。日本人では遺伝的素因の関与が濃厚であり、疾患感受性の高い個体では肝細胞の風船様変性や肝の線維化を生じ肝硬変に至る。70歳前後で肝細胞癌の合併が認められる¹⁾²⁾。



症 候

肥満に伴う脂肪肝症例ではしばしば腫大した肝臓を触知するが、アルコール性肝炎を除き圧痛を認めることは少ない。NAFLDに進展すれば肝機能異常を示し、しばしば耐糖能異常など肥満症に伴う種々の症候を示す。また肝病変の進展に伴い、浮腫や腹水などの肝硬変に伴う症候を示すことがある。



診 断

過栄養性の脂肪肝に沈着している脂質はトリグリセリドで、針生検を行えば中～大滴性の脂肪滴が肝小葉中心性に沈着している。画像診断には腹部超音波検査が広く行われ、肝実質の輝度上昇に伴う肝腎コントラストの上昇、肝内血管の不鮮明化、深部エコーの減弱などの変化をもとに脂肪肝の存在診断を行う。腹部CT検査で肝臓のCT値は脂肪の沈着程度に応じて低下するが、脾臓のCT値はほぼ一定である。そこで、肝/脾比を用いて脂肪肝の半定量化を行うことができる。肝/脾比が0.9の場合、ほぼ30%の肝細胞に脂肪滴が貯留している。

NAFLDはエタノールの摂取量が20g/日以下で、脂肪肝を伴った肝機能異常を示し、肝組織像は単純性脂肪肝から肝硬変まで種々の組織像を示す慢性肝疾患である。このような症例のうち、病期の進行度が高い症例をNASHとする。そのような症例

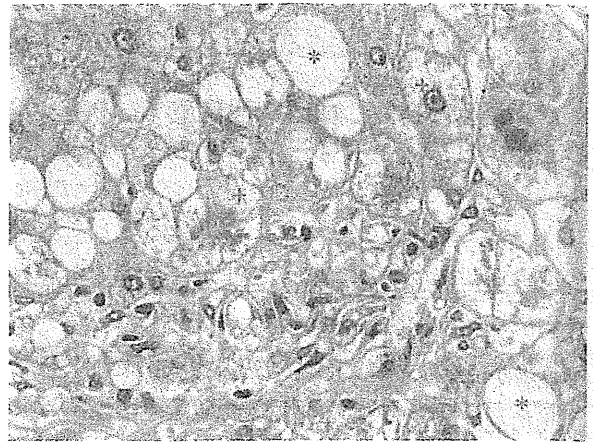


図2 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の組織像(図1よりB)

*: 脂肪滴, →: Mallory小体, +: 風船様肝細胞

の病理学的特徴として肝細胞の風船様変性や小葉中心性の肝細胞周囲性の線維化があげられ(図2)、その診断は類似の肝組織所見を示す既知の肝疾患を除外して得られる。



治 療

肥満は脂肪肝の重要な危険因子であり、治療の原則は誘因の除去である。肝臓に沈着した脂肪は一見、きわめて安定的に貯留しているようにみえるが、その半減期は5～12日と比較的短いため、誘因を除去し、肝臓における脂肪の収支を改善すれば脂肪肝は比較的速やかに改善する。NASHに対するエビデンスの高い治療法はないが、経験的に肥満症の改善、すなわち、食事制限と有酸素運動が有効であるとされ、強く推奨されている。また、肥満症に合併する生活習慣病の治療が求められる。NASHの薬物治療として推奨されるものは確立されていないが、すでに国外では治験が始まっており、2012年11月には国内でも治験が予定されている。

文 献

- 1) 日本肝臓学会(編). NASH・NAFLDの診療ガイド2010. 文光堂, 2010
- 2) 西原利治(編). NASH診療best approach. 中外医学社, 2008
- 3) 奥平雅彦. 第14回日本肝臓学会東部肝シンポジウム. 脂肪肝の諸問題: 脂肪肝-病理の立場から. 肝臓 1980; 21: 914-918

(西原利治)

急性肝不全に対する人工肝補助の現状と high flow-volume HDFの展望

藤原 慶一*1 安部 隆三*2 織田 成人*2 横須賀 収*1

目的

劇症肝炎の症例数は減少しているが、非移植救命率には改善が認められない。非移植救命率の改善には覚醒率の向上が大前提である。厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班、劇症肝炎分科会血液浄化法の有効性評価を目的としたワーキンググループ(WGⅢ)では、急性肝不全に対する人工肝補助療法(artificial liver support: ALS)の現状を調査し、将来的には有効性を検証し標準療法を確立することを目的としており、今回は現状に関する全国調査を行った。

方法

2004年1月～2011年12月の8年間に経験した急性肝不全例について、症例数・ALSの現状に関するアンケート調査を行った。アンケート送付施設は、消化器病学会評議員および肝臓学会評議員の所属施設(劇症肝炎全国調査の実施施設)(522施設)、救急科専門医指定施設(220施設)、救命救急センター(245施設)の計987施設である。

アンケート項目は、①劇症肝炎急性型、劇

症肝炎亜急性型、遅発性肝不全(late onset hepatic failure: LOHF)、その他の急性肝不全について、症例数、ALS施行例、覚醒例、内科的治療例(生存、死亡)、肝移植例(生存、死亡)、②最近3年間の治療法の現状、③血漿交換療法(plasma exchange: PE)について、④血液濾過透析(hemodiafiltration: HDF)について、である。

あわせて当院におけるALSの変遷・成績を検討した。

アンケート結果

210施設より回答をいただいた。126施設で症例があり、ALSについては125施設より回答を得た。

①症例数、覚醒率・非移植生存率(表1)、症例数上位施設(表2)

その他の急性肝不全ではALS非施行例が63%を占めた。移植例の生存率は77%であった。

②最近3年間の治療法の現状(表3)

③PEについて(表4)

④HDFについて(表5)

当院におけるALSの現状

1996年までは現在でも全国的な標準療法

*1 千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学

*2 同 救急集中治療医学

表1 症例数, 覚醒率・非移植生存率・移植生存率

	症例数	人工肝補助 施行例	覚醒例 (%)	内科的治療例		肝移植例	
				生存(%)	死亡	生存(%)	死亡
劇症肝炎 急性型	512	427	218 (51)	177 (47)	201	74 (76)	24
劇症肝炎 亜急性型	482	404	194 (48)	91 (27)	247	113 (79)	30
遅発性肝不全	62	40	24 (60)	5 (12)	37	10 (77)	3
その他の 急性肝不全	383	144	9 (69)	204 (69)	93	8 (73)	3
計	1,439	1,015	535 (53)	477 (45)	578	205 (77)	60

であるPE+CHDFを行っていたが、1996年以降HFCHDF (Q_D = 300 mL/min)が導入され、2004年からは透析流量を強化した(Q_D = 500 mL/min) HFCHDFを施行し、覚醒率は90%弱にまで向上し、PEは補助的役割となった。さらに2011年からはon-line HDFに切り替わりPEの施行頻度はさらに減少している(図1)。



考察

症例数については、詳細な照合、症例の重複の確認がされていないため、正確な数は急性肝不全全国調査集計結果を参照いただきたい。しかし、実際に急性肝不全の診療に関与している施設を知るうえで有用と考えられた。また「その他の急性肝不全」症例数が少なかったが、これは劇症肝炎分科会で「急性肝不全」の概念が提唱されてから日が浅く、各施設とも「急性肝不全」としての症例の検討、pick up が不十分であるものと推測された。

ALSについては80%以上の施設でPEとなんらかのHDFの併用が行われ標準療法と

なっていた。PEについては、80%以上の施設で2~4時間にFFP 40単位を用いた方法がとられていた。HDFについては、CHDF・HDF(従来法)が多く、HFCHDF・on-line HDFのどちらかが施行されていたのは23施設にとどまっていたが、技術的にそれらが可能な施設は53施設あり、今後の強化が期待された。

ALS施行例の覚醒率は全体で53%であった。各施設で経時的に複数の治療法が施行されており、今回のアンケートでは各治療法別の覚醒率の回答は求めなかったため不明であるが、HFCHDFやon-line HDFを用いた報告の70~90%と比較すると低率であり、より強力な覚醒能を有する方法が標準化される必要性が認識された。その他の急性肝不全例は劇症肝炎・LOHF例と比較して非昏睡型が多く、また覚醒率・非移植生存率も高かった。劇症肝炎・LOHFと同等にALSの有効性の評価の対象として適切かどうかの判断も今後の検討課題である。

前希釈on-line HDFは、①大量の置換液を用いることで単位時間あたり最高効率の

表2 症例数上位施設

施設名	症例数					
	ALL ALF	FH + LOHF	FHa	FHs	LOHF	others
千葉大学消化器内科(ICUを包含する)	100	40	11	27	2	60
昭和大学藤が丘病院	81	67	21	40	6	14
東京大学移植外科 臓器移植医療部 移植外科	60	59	13	45	1	1
京都大学肝胆膵移植外科 移植外科	47	47	15	30	2	0
熊本大学消化器内科	41	18	5	10	3	23
新潟大学消化器内科	35	24	16	8	0	11
岡山大学消化器内科	33	26	16	10	0	7
慶應義塾大学消化器内科	33	13	7	4	2	20
手稲溪仁会病院消化器病センター	31	29	9	19	1	2
国立東京病院	30	2	2			28
横浜市立大学救命センター	26	24	15	7	2	2
福島県立医科大学消化器内科	25	17	6	10	1	8
札幌医科大学ICU	24	24	17	7	0	0
富山大学救急部	23	23	3	20		
旭川赤十字病院消化器内科	23	10	8	2	0	13
日本大学消化器肝臓内科	22	21	7	14	0	1
産業医科大学第三内科	22	9	7	2	0	13
慶應義塾大学外科 移植外科	21	21	12	9		
長崎大学消化器内科	20	17	7	8	2	3
津軽健生病院	19	19	15	2	2	
埼玉医科大学消化器内科	19	17	5	11	1	2
名古屋大学消化器内科	19	14	5	9		5
岩手医科大学消化器内科	18	18	5	12	1	0
大阪赤十字病院	18	18	7	11		
琉球大学第一内科	16	14	6	6	2	2
奈良県立医科大学第三内科	16	11	8	2	1	5
弘前大学消化器内科	15	15	12	2	1	0
日本医科大学外科 移植外科	15	15	2	12	1	0
神戸大学救急部	15	14	9	4	1	1
岡山済生会総合病院肝臓病センター	15	9	5	4		6
済生会新潟第二病院	14	14	11	3	0	0
関西医科大学枚方病院	14	6	3	3	0	8
山形大学消化器内科	14	4	3	0	1	10
北海道大学臓器移植医療部 移植外科	13	13	4	8	1	0
群馬大学肝臓代謝内科	13	12	4	6	2	1
東邦大学医療センター大森病院消化器内科	13	11	3	5	3	2
独協医科大学越谷病院消化器内科	13	5	5			8
金沢大学肝胆膵移植外科 移植外科	12	12	7	5	0	0
長崎医療センター	12	12	10	1	1	0
神戸大学消化器内科	12	12	7	5	0	
久留米大学消化器内科	12	12	6	6	0	0
山口大学消化器内科	12	10	2	6	2	2

表3 最近3年間の治療法の現状

(1) 主に行っている人工肝補助	
① 血漿交換単独	14%
② 血液ろ過透析単独	2%
③ ①+②	84%
(2) 人工肝補助の導入時期	
① 脳症(昏睡Ⅱ度以上)発現時	70%
② 脳症(昏睡Ⅱ度)発現前	25%
③ その他	5% (出血傾向, PT < 20%, NH ₃ > 150)
(3) 劇症肝炎・遅発性肝不全以外の急性肝不全で人工肝補助を行っている疾患	
術後肝不全, 薬物中毒, 重症アルコール性肝炎, 急性肝炎重症型, 循環不全	

表4 血漿交換(PE)について

(1) 方法	
① PE (2~4時間)	83%
② slow PE (①③以外)	9%
③ continuous PE (24時間)	8%
(2) 1例あたりの施行回数(平均)	
()回/例	4.6 (1~15)回
(3) 施行頻度	
1回/()日	1.8 (1~18)日
(4) 1回(1日)あたりの使用FFP量	
()単位/日	36 (10~50)単位
(5) PEの目的(複数回答)	
① 血液浄化	93
② 凝固因子の補充	103
③ その他	3
(6) PTの目標値(PEおよびFFP補充)	
PT%	43 (20~80) %
PT INR	1.7 (1.2~2.5)

表5 血液濾過透析(HDF)について

(1) 方法(施設数, 複数回答)	
① 従来型HDF	41
② CHDF	92
③ high flow CHDF	17
(Q _D ≥ 300 mL/mim)	
④ on-line HDF	8
(2) 1例あたりの施行回数(日数の平均)	
()回(日)	5.3 (1~21)回
(3) 置換液の使用量	
() L/回(日)	24 (1.6~216) L
(4) 血液浄化器の名称, または膜素材	
ほとんどの施設で ポリスルフォン	
(5) 施設で技術的に可能な方法(施設数, 複数回答)	
① 従来型HDF	94
② CHDF	117
③ high flow CHDF	47
④ on-line HDF	20

HDFが可能であり, ②回路凝固が起こりにくいため回路交換の頻度も少なく簡潔・安全で, ③しかも透析液から置換液を作成することで大幅にコストが抑えられることから, ALSの第一選択と成り得ると思われる。しかし, ①水質の清浄化管理設備の設置, ②肝不

全用透析液の開発, ③適切・安全な施行条件の設定, ④急性肝不全への保険未適応, ⑤他透析関連学会との擦り合わせの必要性など, 解決すべき課題は多く, その壁は高い。現状でも多くの施設で可能なQ_Dを強化したHFCHDFなども考慮しつつ, on-line HDFの

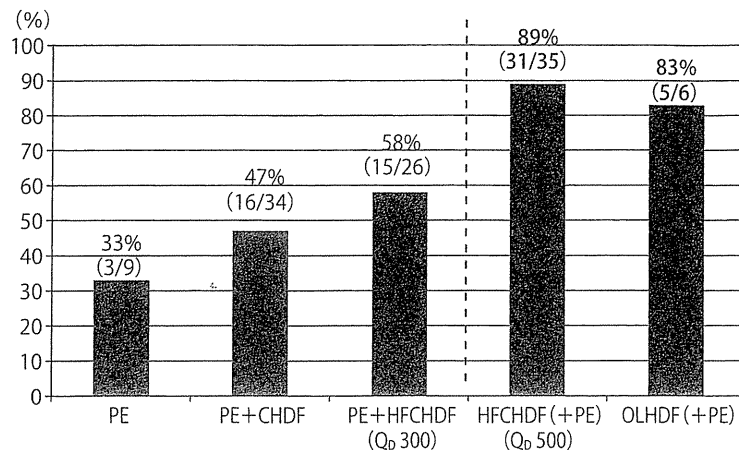


図1 劇症肝炎・LOHF覚醒率の変遷(千葉大学)

標準化を進めていくことが必要である。また、昏睡型急性肝不全の非移植生存率は覚醒率に比べて依然として低率である。その改善には早期診断・早期治療、内科的治療の徹底、そのための啓蒙が何より重要であり、現状でもそれができれば、ALS・肝移植を要する症例は激減させることができるはずである。平行して肝再生医療の探索も必要である。

本アンケートにご協力いただきました以下の210施設および担当者に深謝いたします。

愛生会山科病院内科、愛知医科大学総合診療科、愛知厚生連足助病院、青森労災病院、秋田大学第一外科、朝倉医師会病院消化器内科、旭川医科大学消化器内科、旭川医科大学第二外科、旭川赤十字病院消化器内科、荒尾市民病院、石巻赤十字病院救命救急センター、和泉市立病院、出雲市総合医療センター、茨城県立中央病院消化器内科、岩手医科大学消化器内科、NTT西日本大阪病院消化器内科、NTT西日本九州病院、NTT東日本関東病院消化器内科、太黒胃腸内科病院、大阪市立総合医療センター肝臓内科、大阪赤十字病院、大阪府済生会吹田病院、おおしまクリニック、岡山済生会総合病院肝臓病センター、岡山大学消化器内科、沖縄県立中部病院、尾道総合病院、帯広厚生病院小児科、香川医科大学救命センター、香川県立中央病院、香川大学消化器神経内科、鹿児島市医師会病院、加登病院、金沢医科大学氷見市民病院、金沢医科大学消化器内科、金沢

医療センター消化器科、金沢大学がん研究所腫瘍外科、金沢大学肝胆膵移植外科、川崎医科大学、関西医科大学枚方病院、北九州市立医療センター内科、北九州市立八幡病院外科、北里大学東病院、岐阜県総合医療センター、九州医療センター、九州大学消化器外科、杏雲堂病院、京都第一赤十字病院消化器科、京都大学肝胆膵移植外科、京都通信病院第二内科、京都府立医科大学消化器外科、京都府立医科大学消化器内科、杏林大学第三内科、近畿大学消化器内科、釧路労災病院、宮内庁病院外科、熊本市医師会熊本地域医療センター、熊本大学消化器内科、久留米大学消化器内科、黒岩病院、群馬大学肝臓代謝内科、群馬大学外科、慶應義塾大学救急科、慶應義塾大学外科、慶應義塾大学消化器内科、健生会土倉庫病院、厚生連海南病院、厚生連周東総合病院、高知大学、高知大学消化器内科、神戸大学救急部、神戸大学消化器内科、公立陶生病院腎膠原病内科、公立能登総合病院、公立福生病院内科、国際親善総合病院、国保坂下病院医療機器管理科、国立がん研究センター中央病院、国立国際医療研究センター病院消化器内科、国立相模原病院消化器内科、国立東京病院、済生会新潟第二病院、済生会松山病院、埼玉医科大学消化器内科、埼玉医科大学総合医療センター高度救命救急センター、埼玉県がんセンター消化器内科、埼玉済生会川口総合病院消化器内科、佐伯内科医院、佐賀社会保険病院、佐賀大学肝臓内科、札幌医科大学救急集中治療部、札幌医科大学第一外科、札幌医科大学第一内科、札幌厚生病院、札幌道都病院、産業医科大学第三内科、塩釜市立病院、自治医科大学さいたま医療センター、島根大学、社会保険紀南病院消化器科、順天堂大学順天堂医院外科、順天堂大学順天堂医院救急科、順天

堂大学順天堂医院消化器内科，順天堂大学練馬病院救急集中治療科，聖隷浜松病院肝臓内科，昭和大学消化器外科，昭和大学豊洲病院，昭和大学藤が丘病院消化器内科，市立芦屋病院，市立伊勢総合病院，市立豊中病院救急科，信州上田医療センター，清智会記念病院，聖路加国際病院救急部，仙台市医療センター仙台オープン病院消化器内科，総合南東北病院，第二岡本総合病院，高山通信病院，多久市立病院，知多厚生病院，千葉県救急医療センター，千葉大学救急部・集中治療部，千葉大学消化器内科，中部ろうさい病院，津軽健生病院，帝京大学ちば総合医療センター救急集中治療センター，帝京大学内科，手稲溪仁会病院消化器病センター，東海大学消化器内科，東京医科歯科大学消化器内科，東京医科大学八王子医療センター救命救急センター，東京医療センター，東京警察病院外科，東京慈恵医科大学救急科，東京慈恵医科大学外科，東京大学移植外科，東京大学血液浄化療法部，東京大学消化器内科，東京通信病院，東芝病院消化器内科，東邦大学医療センター大森病院消化器内科，東北大学消化器内科，東北大学総合診療部，東名厚木病院，独協医科大学越谷病院消化器内科，独協医科大学第二外科，鳥取大学第二内科，富山県立中央病院，富山大学救急部，富山大学消化器内科，長岡中央総合病院，長崎医療センター，長崎大学移植外科，長崎大学消化器内科，長野県立木曽病院，長野市民病院，名古屋市立大学消化器代謝内科，名古屋大学消化器内科，名古屋第二赤十字病院麻酔集中治療部，奈良県立医科大学第三内科，新潟大学消化器内科，新座志木中央総合病院，新津医療センター病院，日鋼記念病院，日赤長崎原爆諫早病院，日本医科大学外

科，日本医科大学千葉北総病院，日本大学消化器肝臓内科，沼津市立病院救急救命センター，博愛会病院，八戸市立市民病院，花巻温泉病院，浜松医科大学，浜松医科大学救急部，はらだ病院，日立総合病院，姫路医療センター，弘前市立病院，弘前大学消化器内科，福岡大学消化器内科，福島県立医科大学救急医学，福島県立医科大学消化器内科，福山医療センター，藤田保健衛生大学肝胆臓内科，防衛医科大学校内科2，北海道大学臓器移植医療部，前橋赤十字病院，真島消化器クリニック，松坂市民病院，松山赤十字病院，三重大学，三宿病院，水戸済生会総合病院救命救急センター，みどりヶ丘病院，南和歌山医療センター救命救急センター，宮城公立黒川病院，宮崎善仁会病院，名城病院，明和病院，もりおか胃腸科内科クリニック，盛岡市立病院消化器内科，盛岡赤十字病院，山形大学消化器内科，山口大学消化器内科，横須賀共済病院消化器内科，横浜医療センター，横浜市立大学救命センター，琉球大学第一内科，和歌山医科大学小児科，和歌山県立医科大学腎臓内科血液浄化センター（50音順）

文 献

- 1) 藤原慶一，横須賀収，織田成人，他：「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班，劇症肝炎分科会血液浄化法の有効性評価を目的としたワーキンググループ，急性肝不全に対する血液浄化療法の有効性評価：急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査報告．肝臓53：530-533，2012

* * *

劇症肝炎(FH)に対する オンライン血液濾過透析(on-line HDF)の施行経験 —高流量持続血液濾過透析(HFCHDF)との臨床効果の比較—

柄沢 智史* 渡邊 栄三* 安部 隆三* 中田 孝明*
大島 拓* 服部 憲幸* 織田 成人*

緒言

FHは依然として死亡率の高い疾患であり、救命率向上の前提として、人工肝補助療法(ALS)を中心とした集中治療による意識覚醒率の改善が必要である。これまで、さまざまな方法のALSが報告されているが、いまだ確立された方法はない。当施設では、かつて血漿交換(PE)に血液濾過透析(CHDF)を組み合わせたALSを行ってきたが、1996年からは透析液流量を増加させた高流量持続血液濾過透析(HFCHDF)、さらに2011年4月からは透析液の一部を置換液として投与するon-line HDFを行っている。今回、on-line HDFの有効性を過去のHFCHDFと比較検討した。

対象と方法

1996年4月から2013年5月までに当施設に入院し、ALSを施行したFH症例を対象とし、ALSの施行法と設定条件により以下の3群に分類した。1)前期HFCHDF群、2)後期

* 千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

HFCHDF群、3) on-line HDF群。

すべての群において、右内頸静脈に留置したバスキュラーアクセスカテーテルを使用し、血流量は200～250 mL/minに設定した。透析液として、重炭酸型透析液キンダリーAF3号を使用し、カリウム濃度は3.5 mEq/Lに調節した。1996年4月から2004年3月までの期間、HFCHDFは、後希釈法、透析液流量(Q_D) = 300 mL/min、濾過量(Q_F) = 300 mL/hと設定して施行し、この期間の症例を前期HFCHDF群に分類した。2004年4月からはHFCHDFの設定を Q_D = 500 mL/minに増加させて施行し、この期間の症例を後期HFCHDF群と分類した。on-line HDFは、前希釈法、 $Q_F + Q_D$ = 500 mL/min、 Q_F = 160～200 mL/minと設定し、ICU内に設置したRO水生成装置と給排水設備を用いてICU内で施行した。これら3群の間で、血中アンモニア値、血中ビリルビン値、肝性昏睡からの意識覚醒率について比較した。

結果

前期HFCHDF群は26例、後期HFCHDF群は35例、on-line HDF群は7例であった。

表1 on-line HDF施行患者の背景および転帰

症例	年齢	性	病因	発症様式	脳症	移植スコア	*覚醒	肝移植	転帰
1	61	F	AIH	LOHF	3	7	あり	あり	生存
2	49	M	HBV	Acute	2	6	なし	なし	死亡
3	31	F	AIH	Subacute	2	6	あり	あり	生存
4	56	M	HBV	Acute	2	5	あり	なし	死亡
5	53	F	AIH	Subacute	2	8	あり	なし	死亡
6	30	F	不明	Acute	2	7	あり	あり	生存
7	43	F	不明	Subacute	3	6	あり	なし	死亡
平均	46.1				2.3	6.4	覚醒率	施行率	生存率
	±12.1				±0.5	±0.9	86%	43%	43%

*移植スコア：移植適応基準スコアリング(新劇症肝炎肝移植ガイドライン)：5点以上は死亡予測

AIH：autoimmune hepatitis, HBV：hepatitis B virus, LOHF：late onset hepatic failure

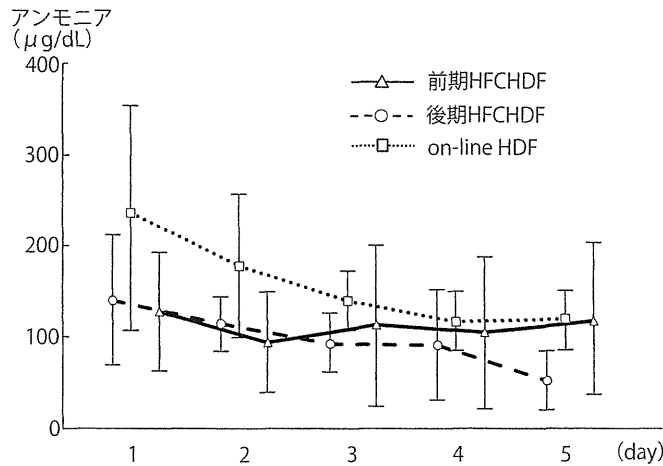


図1 血液浄化法別にみたアンモニア値の推移

前期HFCHDF (n=9, mean ± SD), 後期HFCHDF (n=35, mean ± SD), OLHDF (n=7, mean ± SD)

on-line HDF群7例の概要を表1に示す。全例FHの診断確定後ただちにon-line HDFを開始し、意識覚醒率は86%であった。全例が移植適応と判断されたが、肝移植を施行したのは3例で、肝移植施行症例3例のみが救命された。

続いて、これらon-line HDF群7例と前期HFCHDF群、後期HFCHDF群でアンモニア値、ビリルビン値の推移を比較した。アンモニア値は、有意差を認めないものの後期

HFCHDFおよびon-line HDFでは5日間の経過で低下する傾向にあった。一方、総ビリルビン値はすべての群において有意な変化を示さなかった。直接ビリルビン値は3群すべてで低下する傾向にあり、中でもon-line HDFでより大きく低下していた。一方、間接ビリルビン値は3群すべてで緩やかに増加する傾向にあった(図1～3)。

意識覚醒率は、前期HFCHDF群と比較し、後期HFCHDF群において有意に高く、また、