

秋田県における劇症肝炎の臨床的検討

浅沼 義博・佐藤 勤・草野 智之
南条 博*・増田 弘毅*・小山 研二

秋田大学医学部外科学第一講座 (主任 小山研二教授),

*秋田大学医学部病理学第二講座 (主任 増田弘毅教授)

(平成8年6月20日受付, 平成8年7月17日掲載決定)

Clinical Evaluation of Fulminant Hepatitis in Akita Prefecture

Yoshihiro Asanuma, Tsutomu Sato, Tomoyuki Kusano,
Hiroshi Nanjo*, Hirotake Masuda* and Kenji Koyama

First Department of Surgery,

**Second Department of Pathology, Akita University*

School of Medicine, Akita 010, Japan

Abstract: A multi-institutional survey of fulminant hepatitis (FH) was conducted in Akita Prefecture between 1992 and 1994. From questionnaires sent to 33 hospitals, a total of 12 patients were collected from four individual core hospitals. The twelve patients consisted of 5 patients with acute form (FHA) and 7 with subacute form (FHS) of the disease, with survival rates of 40% and 29%, respectively. Etiologically, the incidence of type B was 3 out of 5 patients with FHA, while 3 out of 7 with FHB. From the laboratory findings, GOT, GPT, and WBC appeared to be high in FHA, while total bilirubin was high in FHB. With respect to major complications, infections (64%) and DIC (50%) were the most common. Of specific therapies to prevent liver necrosis and/or to promote liver regeneration, G-I therapy (75%), BCAA rich amino acids (100%), and hemofiltration (42%) were the most frequently applied. No positive correlations between these specific therapies and survival rates were observed, although 2 of the 5 patients treated with a combination of plasma exchange and hemodiafiltration regained consciousness.

Key words: fulminant hepatitis, hepatitis B, hepatitis C, plasma exchange, hemodiafiltration

はじめに

秋田県肝胆膵疾患研究会で行ったアンケート調査に基づき、秋田県における劇症肝炎の現況を報告するとともに、血漿交換+血液濾過透析などの新しい治療法の意義について検討する。

I. アンケート内容と対象疾患診断基準

1992年1月から1994年12月までの3年間に各施

設で経験した劇症肝炎例を集積した。県内の33病院にアンケートを依頼し、全施設から回答を得た。劇症肝炎の診断は1981年の第12回犬山シンポジウムの診断基準に基づいて行った (Table 1)。また、肝組織所見は、肝生検、剖検によりえられた組織のプレパラートを各施設より提出していただき、今回一括して再評価した。なお有意差検定は、Student's t test にて行い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

Table 1. Criteria for fulminant hepatitis

The criteria for inclusion of fulminant hepatitis are acute hepatitis patients who developed hepatic encephalopathy of grade II or more within 8 weeks after the onset of hepatitis syndromes, showing a plasma prothrombin level less than 40%.

Patients with a pre-encephalopathy period of less than 10 days are classified as having the "acute form" and those with longer period as having the "subacute form."

Table 2. List of patients collected in the present study

case	age	gender	etiology	HBs Ag/ IgM-HBc Ab	HCV-RNA/ HCV Ab	pre-encephalopathy period (days) (coma grade)	PT (%)	outcome
1	H.H. 51	M	B	(+)/(+)		2 (II)	18.7	dead
2	M.S. 38	M	N	(-)/(-)	(-)/	5 (II)	<40	alive
3	T.Y. 52	F	B	/(+)		5 (II)	19.6	alive
4	T.T. 56	F	N	(-)/(-)		6 (IV)	23.3	dead
5	T.K. 54	M	B	(+)/		8 (IV)	<25	dead
6	H.W. 22	F	B	(+)/(+)		18 (III)	10.8	alive
7	A.S. 46	M	B	(+)/(+)	(-)/(+)	25 (II)	12.1	dead
8	E.H. 43	M	B	(+)/		30 (III)	20.9	dead
9	M.T. 70	F	N	(-)/(-)		30 (III)	22.2	dead
10	H.Y. 41	F	N	(-)/(-)		34 (II)	26.2	dead
11	Y.K. 55	F	C	(-)/(-)	(+)/	38 (II)	22.5	dead
12	M.K. 56	F	N	(-)/(-)		55 (II)	37	alive

N: non A non B

II. 成績

1. 症例の一覧

集積した12例をTable 2に示す。男女比は5:7、年齢は22歳~70歳に分布し、成因はすべて肝炎ウイルスによるもので、B型6例、C型1例、非A非B型5例であった。また、生存率は12例中4例、33%であった。これらの因子を、発病後10日以内に脳症が発現した急性型と、それ以後に発現した亜急性型に分けてTable 3に記す。急性型は5例、亜急性型は7例であり、成因別に見ると、急性型は5例中3例がB型であったが、亜急性型では7例中3例のみがB型であり、それ以外の肝炎ウイルスの関与が大であった。また、生存率は、急性型40%、亜急性型29%であった。

2. 昏睡発現時臨床症状と予後 (Table 4)

昏睡発現時、発熱(37.5°C以上)および黄疸(T. Bil. 2.0 mg/dl以上)はほぼ全例にみられた。腹水(USにて確認されたもの)は、急性型生存例にはみられなかったが、急性型死亡例および亜急性型ではほぼ全例にみ

られた。また、頻脈、呼吸促拍は急性型、亜急性型とも生存例ではほとんどみられなかったが、死亡例では半数以上に認められた。すなわち、劇症肝炎死亡例に

Table 3. Etiology and survival rates of patients with acute and subacute forms of fulminant hepatic failure

	acute form 5 cases	subacute form 7 cases
gender	M3:F2	M2:F5
age	50.2±7.1	47.6±14.5
etiology		
	HAV	0
	HBV	3 (1)
	HCV	1
	NANB	3 (1)
	total	7 (2)
survival rate	40%	29%

(): number of cases survived

Table 4. Clinical symptoms in patients with fulminant hepatitis

	acute form		subacute form		total	
	alive	dead	alive	dead	alive	dead
fever	1 (2)	2 (3)	2 (2)	4 (4)	3 (4)	6 (7)
jaundice	2 (2)	3 (3)	2 (2)	5 (5)	4 (4)	8 (8)
ascites	0 (2)	2 (3)	2 (2)	3 (3)	2 (4)	5 (6)
tachycardia	1 (2)	2 (3)	0 (1)	2 (4)	1 (4)	4 (7)
tachypnea	0 (1)	2 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (1)	3 (6)

() : number of cases

おいては、昏睡発現時より呼吸循環障害が明らかであった。

3. 昏睡発現時検査成績

昏睡発現時の血液生化学、血液凝固、血液一般検査成績を、急性型、亜急性型に分けて Table 5 に記す。GOT, GPT, 白血球数は、急性型が亜急性型に比べて高く、ビリルビン値は逆に亜急性型が高い傾向にあった。ただし、有意差を認めたのは GPT のみであった。また、血清アルブミン値、PT は急性型、亜急性型に差

Table 5. Comparison of laboratory data of patients with acute and subacute forms of fulminant hepatitis

	acute form	subacute form
GOT	1541±1591 U/l (4)	150±51 U/l (6)
GPT*	1506±1547 U/l (4)	240±212 U/l (6)
T. Bil.	12.1±7.6 mg/dl (4)	25.4±7.4 mg/dl (6)
D. Bil.	6.1±3.79 mg/dl (4)	13.1±5.7 mg/dl (5)
albumin	3.3±0.58 g/dl (4)	3.1±0.22 g/dl (4)
PT	21.7±3.0% (4)	21.8±9.7% (6)
HPT	11.2±4.8% (4)	15.9±17.5% (5)
AFP	9.5 ng/ml (1)	29.6 ng/ml (2)
WBC	12475±5342/ μ l (4)	7650±1843/ μ l (4)
lymphocytes	31.3±22.6% (3)	17.8±10.4% (4)

* p<0.05, () : number of cases

はみられなかった。

4. 劇症肝炎の合併症 (Table 6)

劇症肝炎 12 例の合併症では、感染症と DIC が半数以上にみられた。しかもこれら合併症は死亡例において多く認められ、感染症を合併した 7 例中 5 例が死亡

Table 6. Major complications in patients with fulminant hepatitis

	acute form	subacute form	total	rate of death
infection	3/5 (60)	4/6 (67)	7/11 (64)	5/7 (71)
GI bleeding	1/5 (20)	1/6 (17)	2/11 (18)	2/2 (100)
renal failure	1/5 (20)	0/6 (0)	1/11 (9)	1/1 (100)
DIC	4/5 (80)	2/7 (29)	6/12 (50)	3/6 (50)

morbidity cases/total cases (%)

Table 7. Aggressive supportive measures including artificial hepatic support adopted in patients with fulminant hepatitis

	alive cases	dead cases	total	nationwide survey ³⁾
steroids	1/4 (25)	1/8 (13)	2/12 (17)	53%
G-1 therapy	4/4 (100)	5/8 (63)	9/12 (75)	85%
BCAA rich amino acids	4/4 (100)	8/8 (100)	12/12 (100)	88%
plasma exchange	2/4 (50)	7/8 (88)	9/12 (75)	67%
hemodiafiltration	1/4 (25)	4/8 (50)	5/12 (42)	—
PGE ₁	2/4 (50)	0/8 (0)	2/12 (17)	21%
IFN	1/4 (25)	0/8 (0)	1/12 (8)	—
AT III	3/4 (75)	7/8 (88)	10/12 (83)	—

applied cases/total cases (%)

例であり、同様に消化管出血2例中2例、腎不全1例中1例、DIC 6例中3例が死亡例であった。

5. 劇症肝炎の特殊療法と転帰

いわゆる特殊療法を行った頻度を予後別に Table 7

に示す。G-I療法、特殊組成アミノ酸、血漿交換、抗凝固療法が半数以上の症例で施行されていた。また、血液濾過は12例中5例に施行され、すべて血漿交換との併用例であった。この血漿交換+血液濾過透析を行っ

Table 8. Histological findings of the liver in patients with fulminant hepatitis

	etiology	outcome	interval* (days)	rate of hepatic parenchyma	regenerative nodule
1	B	dead	8	—	—
2	N	alive	40	75	yes
3	B	alive	60	90	yes
4	N	dead	11	30	no
5	B	dead	16	50	no
6	B	alive	112	75	yes
7	B	dead	80	30	no
8	B	dead	43	30	no
9	N	dead	—	—	—
10	N	dead	60	5	no
11	C	dead	43	5	no
12	N	alive	160	80	yes

N: non A non B, * interval between the onset of fulminant hepatic failure and the day of biopsy/necropsy

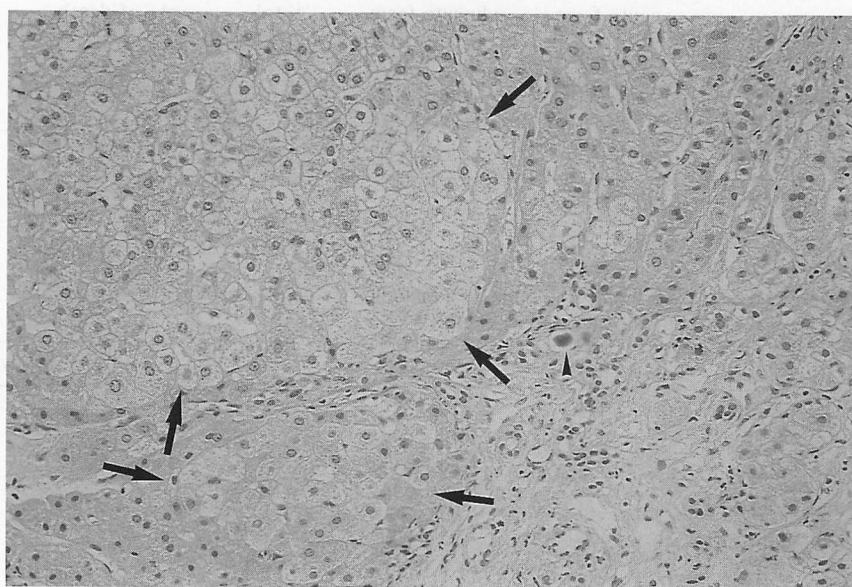


Fig. 1. Microscopic findings of the biopsied liver in case 2. The specimen was obtained 40 days after the onset of fulminant hepatitis. The rate of hepatic parenchyma is 75%, and a regenerative nodule (↑) and bile plug (▲) are observed. (H-E staining, ×270)

た5例を生存例、死亡例別にみると、生存例4例中1例、死亡例8例中4例で用いられていた。従って今回の集計例からは、血漿交換+血液濾過透析療法が劇症肝炎の生存に寄与しているとはいえない。

6. 肝組織像の検討

集計した劇症肝炎12例の生検・剖検例の肝実質占拠率と再生像の有無を検討した (Table 8)。肝実質占拠率をみると、生存した4例では各75%、90%、75%、80%と全例75%以上であったが、死亡例では5%~50%と低値であった。Fig. 1に生存例(症例2)、Fig. 2に死亡例(症例7)の組織像を示す。生存例では再生像が明らかであるが、死亡例では広汎な肝細胞壊死、偽胆管増生、胆汁栓、瘢痕化を認め、再生像は全く認めなかった。

考 察

劇症肝炎は、1976年、厚生省によって特定疾患治療研究対象に定められており、現在37あるいわゆる難病の1つである。本邦では1974年の全国集計¹⁾以来継続的検討がなされており、その成績は、高橋^{1,2)}、Muto³⁾らによって逐次報告されている。すなわち、1989年に

集計された205例の生存率³⁾は、205例中41例、20%にすぎない。その内訳は、急性型112例中31例、27.7%、亜急性型93例中10例、10.8%であり、亜急性型の生存率が特に不良である。ただし、岐阜大学の症例に限って劇症肝炎の生存率をみると1973年~1978年には急性型6.3% (1/16)、亜急性型17.6% (3/17)、1979~1984年には急性型28.6% (4/14)、亜急性型0% (0/7)、1985~1991年には急性型68.8% (11/16)、亜急性型12.5% (1/8)であり、急性型において著しい生存率の改善が報告されている³⁾。

また、Takahashiら²⁾は、劇症肝炎234例のうち、急性型120例を原因となった肝炎ウイルス別に分類するとHAV15例12.5%、HBV77例64.2%、非A非B型28例23.3%であり、亜急性型114例を同様に分類するとHAV3例2.1%、HBV33例28.9%、非A非B型78例68.4%であったと報告している。すなわち、予後不良な亜急性型の原因ウイルスとして主に非A非B型が重要視されている。この傾向は最近の報告³⁾でも同様である。

今回の集計でも亜急性型7例中B型は3例であり、他はC型1例、非A非B型3例であった。欧米の報告⁴⁻⁶⁾では、劇症肝炎におけるHCVの検出頻度は極

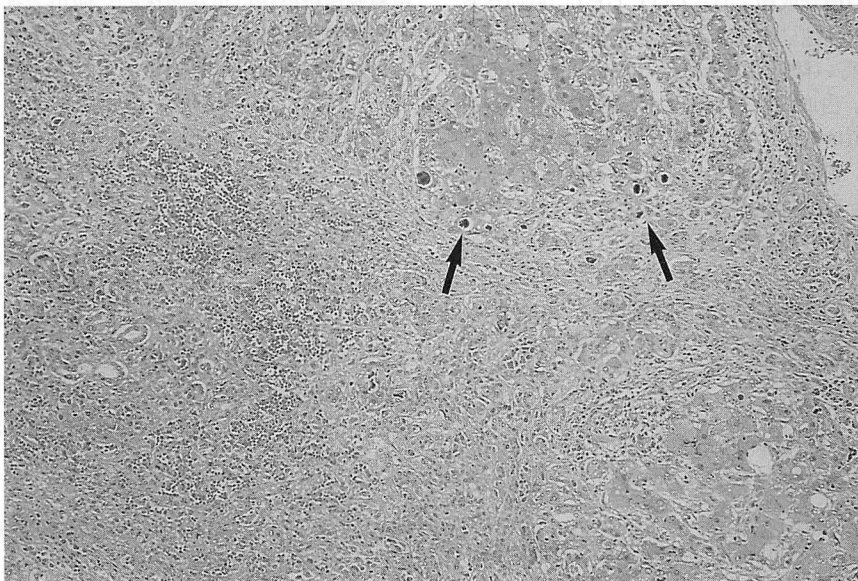


Fig. 2. Microscopic findings of the necrosized liver in case 7. The specimen was obtained 30 days after the onset of fulminant hepatitis. Massive hepatic necrosis with hemorrhage, and bile ductular proliferation with bile plugs (↑) are observed. Residual and regenerated hepatocytes are not observed, and the rate of hepatic parenchyma is 30%. (H-E staining, ×135)

めて低いとされているが、本邦では、Muto⁷⁾、Yanagi⁸⁾、Yoshiba⁹⁾らが劇症肝炎に対するHCVの関与を強調している。集計した12例中症例11は唯一HCVによる劇症肝炎例であるが、多発性硬化症として入院し、ステロイドを26週間、サイクロスポリンを4週間投与にて加療後に、入院8カ月後に劇症肝炎を発症した。入院時anti-HCV(-)、HCV RNA(-)、HbsAg(-)、HBV DNA(-)であり、劇症肝炎発症時anti-HCV(-)、HCV RNA(+), anti-HBc IgM(-)、HBV DNA(-)であることより、HCVによる劇症肝炎と診断された貴重な症例¹⁰⁾である。また、e抗原を産生しないB型肝炎ウイルスのpre-C mutantは、今回集計した症例7で証明されており、このmutant virusが肝炎劇症化と深く関連していることが示唆された^{11,12)}。この症例はまたHbsAg(+), anti-HBc IgM(+)の他に、HCV抗体陽性であった。しかし、HCV RNA(-)であり第1世代HCV抗体陽性が非特異的反応であったものと考えられた。したがって今回の報告例には、B型とHCVの明らかな重感染例はみられなかったが、この重感染が劇症肝炎を発症するとの報告¹³⁾もありpre-C mutantの問題とともに今後明らかにされなければならない。

昏睡発現時の検査成績では、GOT、GPT、白血球数は急性型が亜急性型に較べて高く、ビリルビン値は逆に亜急性型が高い傾向になった。Takahashiらの報告²⁾でもGPT、白血球数は有意に急性型で高く、血清総ビリルビン値は有意に亜急性型で高いと報告されている。従って、劇症肝炎のうち、肝細胞壊死が急激におこっているものは脳症の発現も早期にみられ急性型に分類され、逆に肝細胞壊死が緩徐なものは脳症の発現が遅れるが脳症発現時には黄疸が著明であることを示している。劇症肝炎の治療は、絶対安静、絶飲絶食、中心静脈栄養による栄養管理、呼吸・循環管理などの一般的全身管理と感染症、DICなどの合併症対策が基本である。今回の集計でも、劇症肝炎死亡例においては、昏睡発現時より、呼吸循環障害が明らかであり、心肺機能を含めた全身管理が予後の改善により重要であろうと推察された。

さらに最近では、人工肝補助に代表される特殊療法¹⁴⁾が広く試みられている。ステロイドは高橋らの1981年の報告では、117例中98例、83.8%に使用されていたが、最近の報告³⁾では52.7%に低下しており、今回の集計例でも12例中2例で使用されたのみであった。かわりに、最近では肝細胞保護作用を有するPGE₁¹⁵⁾やC

型劇症肝炎に対するインターフェロン療法¹⁶⁾が注目されており、今回の集計例でも、生存例において各2例、1例が使用されていた。肝再生の促進を目的としたglucagon-insulin療法やアミノ酸インバランスの是正による意識覚醒効果や栄養補給を目的とした特殊アミノ酸の投与は、全国集計と同じく、各9/12、12/12と広く施行されていた。抗凝固療法として、antithrombin III (ATIII)は、生理的抗凝固物質でありこれまでDICの治療に用いられてきたが、近年劇症肝炎で著しく低下することが報告され、劇症肝炎における有用性が報告されている¹⁷⁾。集計例でも17例中10例に使用されていたが、生存例と死亡例との間には使用頻度に差はみられなかった。

血漿交換は肝で解毒・排泄されるべき物質の除去と肝で産生されるべき種々の物質の補充を同時に行うものであり、生存例、死亡例とも半数以上の症例で使用されていた。また、血液濾過透析は、肝不全での昏睡惹起物質と想定されている中分子～低分子量物質を効率よく除去する方法で、近年血漿交換と併用して行われている治療法である¹⁸⁾。今回集計した12例中5例に用いられていたが、生存例と死亡例との間には使用頻度に差はみられなかった。しかし、この血漿交換+血液濾過透析療法は現在臨床的に使用できる最も強力な肝補助療法であり、更に継続して治療効果を検討していかなければならないと考えられる。

おわりに

アンケート調査によって集計した、秋田県における1992年～1994年の劇症肝炎12例の治療成績を検討した。死亡例においては、昏睡発現時より呼吸循環障害が強く、心肺機能を含めた全身管理が救命につながることを示唆された。また、現在臨床的に使用可能な最も強力な肝補助療法としての血漿交換+血液濾過透析法の有効性については、更に症例を重ねて検討しなければならない。

本論文の一部は、第22回秋田県肝胆膵疾患研究会(1995年7月、秋田市)で発表した。

アンケート調査に協力いただいた下記の施設に深謝いたします。

協力施設(五十音順)

秋田共立病院、秋田組合総合病院、秋田赤十字病院、秋田大学医学部附属病院、秋田労災病院、大館市立病院、大曲中

通病院, 男鹿市立病院, 雄勝中央病院, 鹿角組合総合病院, 健康保険民生病院, 小泉病院, 湖東総合病院, 公立角館病院, 公立横手病院, 公立米内沢病院, 山王胃腸病院, 市立秋田総合病院, 成人病医療センター, 仙北組合総合病院, 町立羽後病院, 町立田沢湖病院, 中通病院, 能代南病院, 能代山本医師会病院, 花園病院, 平鹿総合病院, 比内町立扇田病院, 藤原記念病院, 北秋中央病院, 本荘第一病院, 山本組合総合病院, 由利組合総合病院

文 献

- 1) 高橋善弥太, 清水 勝, 江崎 治, 瀬古 章 (1979) 劇症肝炎の予後; 全国集計. 最新医学 **34**: 2285-2292
- 2) Takahashi Y, Shimizu M, and the study group of fulminant hepatitis (1991) Aetiology and prognosis of fulminant viral hepatitis in Japan: A multicentre study. J Gastroenterol Hepatol **6**: 159-164
- 3) Muto Y (1993) Present status of fulminant hepatitis in Japan (1989-1991). Gastroenterol Jap **28**(suppl 4): 120-127
- 4) Wright TL, Hsu H, Donegan E, Feinstone S, Greenberg H, Read A, Ascher NL, Roberts JP, Lake JR (1992) Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis. Ann Intern Med **115**: 111-112
- 5) Feray C, Gigou M, Samuel D, Reyes G, Bernuau J, Reyes M, Bismuth H, Bréchet C (1993) Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. Gastroenterology **104**: 549-555
- 6) Wright TL (1993) Etiology of fulminant hepatic failure: Is another virus involved? Gastroenterology **104**: 640-653
- 7) Muto Y, Sugihara J, Ohnishi H (1990) Anti-hepatitis C virus antibody prevails in fulminant hepatic failure. Gastroenterol Jpn **25**: 32-35
- 8) Yanagi M, Kaneko S, Unoura M, Murakami S, Kobayashi K, Sugihara J, Ohnishi H, Muto Y (1991) Hepatitis C virus in fulminant hepatic failure. N Engl J Med **324**: 1895-1896
- 9) Yoshida M, Dehara K, Inoue K, Okamoto H, Mayumi M (1994) Contribution of hepatitis C virus to non-A, non-B fulminant hepatitis in Japan. Hepatology **19**: 829-835
- 10) Funaoka M, Kato K, Komatsu M, Ono T, Hoshino T, Kuramitsu T, Ishii T, Toyoshima I, Masamune O (1996) Fulminant hepatitis caused by hepatitis C virus during treatment for multiple sclerosis. J Gastroenterol **31**: 119-122
- 11) Omata M, Ehara T, Yokosuka O, Hosada K, Ohto M (1991) Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. N Engl J Med **324**: 1699-1704
- 12) Kosaka Y, Takase K, Kojima M, Shimizu M, Inoue K, Yoshida M, Tanaka S, Akahane Y, Okamoto H, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M (1991) Fulminant hepatitis B: Induction by hepatitis B virus mutants defective in the precore region and incapable of encoding e antigen. Gastroenterology **100**: 1087-1094
- 13) Wu JC, Chen CL, Hou MC, Chen TZ, Lee SD, Lo KJ (1994) Multiple viral infection as the most common cause of fulminant and subfulminant viral hepatitis in an area endemic for hepatitis B: Application and limitations of the polymerase chain reaction. Hepatology **19**: 836-840
- 14) 高橋善弥太, 清水 勝, 吉田 洋, 吉田 貴, 小島孝雄, 武藤泰敏 (1981) 過去5年間における全国集計の成績からみた実態. 肝胆膵 **3**: 637-648
- 15) 小俣政男, 大藤正雄 (1989) 重症肝炎に対する Prostaglandin E₁ 持続療法. 肝胆膵 **18**: 817-821
- 16) 与芝 真 (1992) C型劇症肝炎に対するインターフェロン療法. 医学のあゆみ **161**: 372-376
- 17) Fujiwara K, Okita K, Akamatsu K, Abe H, Tameda Y, Sakai T, Inoue N, Kanai K, Aoki N, Oka H (1988) Antithrombin III concentrate in the treatment of fulminant hepatic failure. Gastroenterol Jpn **23**: 423-427
- 18) Yoshida M, Sekiyama K, Iwamura Y, Sugata F (1993) Development of reliable artificial liver support (ALS)-Plasma exchange in combination with hemodiafiltration using high-performance membranes. Digestive Diseases and Sciences **38**: 469-476