

劇症肝炎14例の臨床的検討

川崎医科大学 消化器内科

山本晋一郎, 福嶋 啓祐, 日野 一成
 古城 研二, 大元 謙治, 大海 庸世
 井手口清治, 長尾 千代, 平野 寛

(昭和59年6月19日受付)

Clinical study on fourteen cases of fulminant hepatitis

Shinichiro Yamamoto, Keisuke Fukushima
 Kazunari Hino, Kenji Kojoh
 Kenji Ohmoto, Tsuneyo Ohumi
 Seiji Ideguchi, Chiyo Nagao
 and Yutaka Hirano

Division of Gastroenterology, Department of
 Internal Medicine, Kawasaki Medical School

(Accepted on June 19, 1984)

過去10年間に経験した劇症肝炎14例につき、病因、治療、合併症等の分析を行い、高橋らにより提唱された予後判定の数量化理論を用いて、予後に及ぼす諸因子の検討を加えた。予後を左右する主な因子は年齢、性別、昏睡度、総ビリルビン/直接ビリルビン比、DICや消化管出血などの合併症であった。劇症肝炎の管理や治療についての具体的な指針を呈示し集中治療システム **Hepatic Care Unit (HCU)** の設置の必要性を提言した。

Fourteen cases of fulminant hepatitis experienced in our division in the past ten years were presented. Analysis of the factors which might influence the prognosis of fulminant hepatitis was performed. The main factors related to the prognosis were age, sex, coma grade, total bil./direct bil. ratio and complications such as disseminated intravascular coagulation (DIC) and gastrointestinal bleeding. Practical methods for the management and therapy of fulminant hepatitis were described and the necessity of establishing an intensive hepatic care unit was indicated.

Key Word ① Fulminant hepatitis ② Prognosis ③ Treatment

緒 言

劇症肝炎は本邦で年間約3700例の発生がみられているといわれ、その救命率は依然20%以下

という極めて予後の悪い疾患である。現在交換輸血の他、人工肝補助装置、グルカゴン-インシュリン療法、特殊組成アミノ酸投与、血漿交換などの治療法が導入されているにもかかわらず

ず救命効果はまだ満足すべき段階には至っていない。われわれは当科開設以来10年間に14例の劇症肝炎を経験した。これら14例について病因、治療法、合併症、予後等について分析を行ない、今後の劇症肝炎対策における指針としたい。

対象と方法

1974年から1983年までの10年間に消化器（I）内科において経験した劇

症肝炎14例（Table 1）について分析を行った。男性7例、女性7例で男女比は1：1であった。年齢は23歳より83歳（平均48.1歳）であった。14例中4例は生存中であり、残り10例は全例剖検を行った。

劇症肝炎の定義（Table 2）および昏睡度（Table 3）は1981年の第12回犬山シンポジウムにおいて決定された基準に従った。また予後の判定は林の数量化理論第II類による判別¹⁾を用いた。

Table 2. Definition of fulminant hepatitis.

劇症肝炎とは肝炎のうち症状発現後8週以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡II度以上の脳症を来し、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) 急性型には fulminant hepatitis (Lucké & Mallory, 1946) が含まれ、亜急性型には亜急性肝炎（日本消化器病学会, 1969）の一部が含まれる。

第12回犬山シンポジウム（1981年）より

結 果

1. 症例の内訳

Table 1 に過去10年間に経験した劇症肝炎例を示す。14例中生存例は4例（28.6%）であっ

Table 1. Cases of fulminant hepatitis in our division from 1974 to 1983.

症 例	入院後死亡	死 因	交換輸血	Glucagon Insulin	年
1. 渡 辺 50 M	16日	脳 出 血	—	—	1975
2. 金 岡 42 F	5日	肝 不 全	—	—	1975
3. 山 室 27 F	41日	真 菌 症	6回	—	1975
*4. 笠 原 29 M	生存中		2回	—	1977
5. 文 谷 72 F	4日	肝 不 全	—	—	1977
6. 塩 田 63 F	4日	肝 不 全	1回	—	1977
7. 横 田 83 M	6日	消化管出血	—	—	1979
8. 大 野 59 M	23日	肝 不 全	1回	—	1979
*9. 橘 48 F	生存中		2回	—	1979
10. 川 上 23 F	5日	肝 不 全	3回	+	1982
11. 田 上 56 M	14日	肝 不 全	—	—	1983
*12. 畑 島 34 M	生存中		2回	+	1983
13. 水 畑 59 F	9日	肝 不 全	2回	+	1983
*14. 安 東 28 M	生存中		4回	+	1983

Table 3. Grade of hepatic coma.

昏睡度	精 神 症 状	参 考 事 項
I	睡眠—覚醒リズムの逆転, 多幸気分, ときに抑うつ状態, だらしなく, 気にとめない態度.	retrospectiveにしか判定できない場合が多い.
II	指南力(時, 場所)障害, 物を取り違える(confusion). 異常行動(例: お金をまく, 化粧品をゴミ箱に捨てるなど)ときに傾眠状態(普通の呼びかけで開眼し会話ができる)無礼な言動があったりするが, 医師の指示に従う態度をみせる.	興奮状態がない. 尿便失禁がない. 羽ばたき振戦あり.
III	しばしば興奮状態または譫妄状態を伴い, 反抗的態度をみせる. 嗜眠状態(ほとんど眠っている)外的刺激で開眼しうるが, 医師の指示に従わない. また従えない(簡単な命令には応じうる).	羽ばたき振戦あり(患者の協力が得られる場合). 指南力は高度に障害.
IV	昏睡(完全な意識の消失)痛み刺激に反応する.	刺激に対して, 払いのける動作, 顔をしかめるなどがみられる.
V	深昏睡 痛み刺激にもまったく反応しない.	

た。発生は1年おきに3例ずつのペースで1982年終りから1983年にかけては5例みられた。ウ

ウイルス性のものは14例中11例(78.5%)で、うちB型肝炎ウイルスによるもの5例、非A非B型ウイルスによると思われるものは6例であった。薬物性のものは2例(14.3%)で1例は悪性リンパ腫によるもの²⁾であった。交換輸血は14例中9例(64.3%)に施行しうち生存例は4例であった。死亡例は入院後4日から41日(平均12.7日)で死亡している。死因は肝不全によるものが10例中7例(70%)を占めるが、脳出血によるもの³⁾や折角意識レベルの回復をみたにもかかわらず全身真菌症により死亡した例⁴⁾もみられた。

2. 生存例について

4例の生存例のうち症例4は抗生物質によると思われるもの⁵⁾で、症例9, 12, 14はいずれもB型肝炎ウイルスによるものであった。これらの症例中最近経験した症例14について経過および治療について述べる。

患者は28歳男性で、職業は病院の看護師で血

液透析の仕事に主として従事している。昭和58年7月4日全身倦怠感があり、肝機能検査にてGPT 100u. と異常値を示し、さらに2日後にはGPT 400u, GOT 267u, Bil 0.7 mg/dlであったため急性肝炎として7月6日入院した。入院5日目頃より傾眠傾向がみられ、7日目には興奮状態となり、羽ばたき振戦がみられ昏睡度Ⅲ度と判定、交換輸血を開始した。交換輸血は12時間ごとに4回くりかえした。1回の血液交換量は4~5ℓであった。交換輸血後は意識レベルの改善がみられ肝機能も40日後には正常化した。本症例で特徴的であった点は、入院時ヘパラスチンテスト(HPT)は56%であったが、昏睡時には10%以下と悪化し交換輸血後は急速な改善がみられたことである。またαフェトプロテインは最高2,200ng/mlに達し、肝再生が極めて旺盛であったことを示唆している。本症例はHBs抗原陽性でしかもe抗原陽性であったが、入院8日後にはHBs抗原は陰性とな

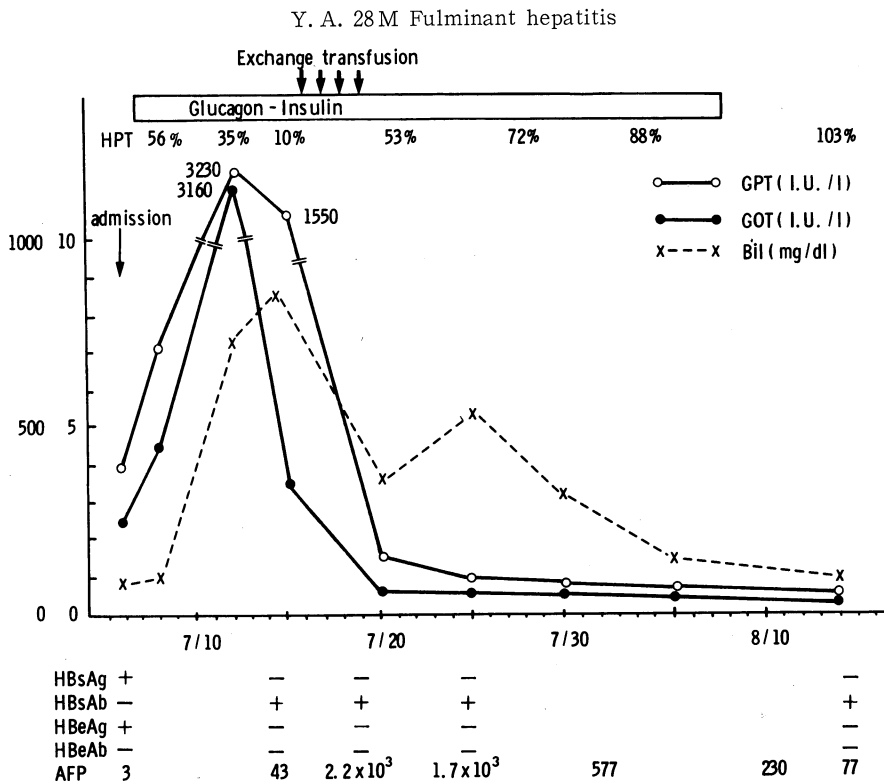


Fig. 1. Clinical course of case 14.

り HBs 抗体が早くも出現した点も注目される (Fig. 1) このように早期に HBs 抗原が消失することは、抗体産生過剰によるものと考えられており、この点も通常の急性肝炎にはみられない特徴的な現象と解することができる。治療面では急性肝炎の初期の段階からグルカゴン 1 mg + インシュリン 10 単位を 5% グルコース 500 ml に溶解し点滴静注を行ういわゆるグルカゴン-インシュリン療法 (G-I 療法) を施行した点も肝再生促進に有用であったとも考えられる。

3. 林の数量化理論第II類による予後判定

高橋ら¹⁾の提唱する劇症肝炎の予後判別法 (Table 4) を用いて検討を加えた。得点の合計が +0.38 以上は生存、0.38 以下は死亡するとの判定基準から症例 1-14 (11 は悪性リンパ腫による特殊なものとして除外) につき各項目の合計得点を比較した (Table 5)。生存例 4 例は +0.379 から +0.936 (平均 +0.666) であったのに対し死亡例では -0.273 から -2.133 (平均 -0.869) と両者の間には大きな差がみられた。この判別式による予後判定において、予後を悪くする因子は、① 男性であること ② 50 歳以上 ③ 昏睡度 IV 度以上 ④ 総ビリルビン中直接ビリルビンの比率が 55% 以下 ⑤ DIC の合併 ⑥ 皮下および消化管出血が重要であるとされている。この判定基準からすれば症例 14 が救命しえたことは治療が極めて優秀であったと評価され、死亡例は全例死亡は止むを得ないとの判定となる。

考 察

劇症肝炎は急性肝炎のうち 2% 程度の頻度をしめ、その生存率は依然 16.3%¹⁾ と予後の悪い疾患である。今回われわれは過去 10 年間に経験した 14 例の劇症肝炎例を振り返り、生存例と死亡例との相違、合併症等につき検討した。高橋らの行った全国集計の結果に基づいて、劇症肝炎の予後を規定する各種の要因を判別式により予後の推測を行うという比較的定量的な方法が考案された。この結果からは、できるだけ

Table 4. Assessment of the prognosis of fulminant hepatitis proposed by Takahashi¹⁾.

		得 点
性	男 女	-0.399 +0.296
年 齢	15~19 20~29 30~39 40~49 50~	+0.129 +0.545 -0.019 -0.085 -0.350
原 因	ウイルス {B 型 非 B 型 ハ 薬 ロ タ ン 物	-0.036 -0.010 +0.411 +0.395
発症から意識障害発現までの日数	0~5 6~10 11~30 31~	-0.052 +0.285 -0.210 -0.123
昏 睡 度	II 度 以 下 III 度 IV 度	+0.328 -0.162 -0.318
発 熱	有 無	-0.097 +0.102
頻 脈	有 無	-0.037 +0.037
呼 吸 促 迫	有 無	-0.204 +0.075
プロトロンビン時間 (%)	0~20 20~30 30~	-0.055 +0.062 +0.322
総ビリルビン/直接ビリルビン	1 ~1.4 1.4~1.8 1.8~	+0.518 -0.138 -0.377
合 併 症	DIC {有 無 肺 感 染 {有 無 腎 障 害 {有 無 消化管出血 {有 無 全身皮下出血 {有 無	-0.346 +0.086 -0.229 +0.071 -0.079 +0.048 -0.216 +0.209 -0.397 +0.099
加 算 得 点	{ 生 存 死 亡	+0.38以上 +0.38以下
診 断 率 (181例中)		92.8%

※意識障害発現時または治療開始時の療状および検査データ

早期に処置を行い合併症に留意しながら治療するということに尽きるというごく当り前の結

Table 5. Results of the assessment of 13 cases of fulminant hepatitis by Takahashi's method.

	症 例												
	1	2	3	4*	5	6	7	8	9*	10	12*	13	14*
性	男	女	女	男	女	女	男	男	女	女	男	女	男
年 齢	50	42	27	29	72	63	83	59	48	23	34	59	28
原 因	非B	非B	B	薬物	非B	非B	非B	薬物	B	B	B	非B	B
発症後意識障害(日)	40	7	1	16	5	7	16	18	7	5	6	17	8
昏 睡 度	Ⅲ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅰ	Ⅲ	Ⅲ
発 熱	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
頻 脈	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-
呼吸促進	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-
PPT(秒)	19.7	25.0	17.9	14.8	21.7	60.4	100	18.5	13.3	14.7	25.7	18.5	27.4
総ビ/直ビ	1.3	1.4	1.8	1.3	1.7	1.5	1.4	1.5	1.6	1.8	1.6	1.5	1.4
DIC	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-
肺 感 染	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
腎 障 害	+	-	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-
消化管出血	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-
皮下出血	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
得 点	-0.535	-0.458	-0.297	+0.542	-1.815	-1.038	-2.133	-0.773	+0.936	-0.273	+0.810	-0.502	+0.379
死亡までの 日数(日)	16	5	41	生存中	4	4	6	23	生存中	5	生存中	9	生存中

論が得られたにすぎない。しかしながら個々の要因を細かく数量化し、得点で表現するという方法は画期的であり、劇症肝炎例の予後判定には、用いる価値があると思われた。現在劇症肝炎の治療法とされているのは、ステロイド、交換輸血、血漿交換、人工肝補助装置、グルカゴン-インシュリン療法、L-DOPA療法、特殊組成アミノ酸療法およびヘパリン療法の8つである。われわれも1982年以降はこれらすべての方法を応用し治療しているが救命率はそれ以前と比較して、特に良好となったとは必ずしもいえない。ただ1980年以前には感染症や出血といった合併症で死亡した例もあったため、現在では万全の合併症対策に重点を置いている。Table 6は国立王子病院の急性肝不全治療施設が行っているモニタリングの内容⁹⁾を示したものである。この表からもわかるように、単に肝不全対策のみならず出血、DIC、呼吸不全、脳浮腫等の合併症に対する全身管理が配慮されており、現在の医学のレベルにおいては1つのモデルともいえる。この表の中で劇症肝炎の診断上

Table 6. Scheme of intensive hepatic care of Ohji Hospital.

心電図および脈拍	心電図および脈拍モニターによる連続表示
脳 波	bipolar EEG 連続測定、通常の脳波
血 圧	血圧連続測定表示
中心静脈圧	中心静脈カテーテルによる
時間尿量	留置尿道カテーテルによる
体 重	スケールベッドによる連続測定
輸液バランス	中心静脈圧、時間尿量および検査成績から輸液量および速度を調節
動脈血ガス分析	pH・PO ₂ ・PCO ₂ ・base excess
血液凝固に関する検査	血小板・プロトロンビン時間・ヘパプラスチンテスト
血液学的検査	ヘマトクリット・赤血球・白血球
生化学的検査	総タンパク・アルブミン・血糖・アンモニア・ビリルビン・総アミノ酸・Na・K・Cl・GOT・GPT・メチオニン
脳 圧	頭蓋内圧測定カテーテルによる
腹部エコー、CT	肝萎縮、壊死の図示

もっとも重要な項目としてヘパラスチンテスト (HPT) が注目されている。HPT の変化は劇症肝炎のごく初期から鋭敏に反応し、30%以下に低下した場合は注意する必要がある。これに対し、プロトロンビン時間は劇症肝炎初期には異常値を示さず、末期になって急激に悪化するため早期診断には必ずしも有用でない。今1つ注目を集めているのが血漿メチオニン濃度で劇症肝炎では100 nmol/mlを越えているが通常の急性肝炎ではそれ以下を示すという報告⁷⁾である。メチオニン濃度の測定はまだルチン化されていないが、今後劇症肝炎の診断に有用であると期待されている検査

法である。最後にわれわれが現在劇症肝炎に対する全身管理として実施している方法を **Table 7** に示す。急性肝不全患者に対する具体的な指針と考えているが、さらに一層の改善を計ってゆきたい。今後劇症肝炎の治療成績を上げるためには、救急部、腎臓内科等と協同で、救急医療集中管理体制、いわば Hepatic Care Unit (HCU) とでも呼ぶようなシステムを確立し、早

期診断と集中治療を行うことが、望まれる。

ま と め

当教室で過去10年間に経験した劇症肝炎14例につき臨床的検討を加え、早期診断および治療への具体策を呈示し、今後の治療体制のあり方、とくに急性肝不全に対する集中治療システムの必要性を提言した。

Table 7. Therapy of acute hepatic failure used in our division.

1. 全身管理	
尿量	50 ml/hr 維持 (lasix 静注)
パレメン A. B	1000 cal. (K 30 Meq) ハイカリック 700cal 1号, 2号 (K 60 Meq) Glu. 10 g-Reg. Ins. 1U 血糖調節
2. 出血対策	
Cimetidine (タガメット)	200 mg×4/day
Secretin (セクレバン)	1A×4/day
マーロックス注入	20 ml×4/day
トロンビン注入	15000 U×3/day
3. 肝性脳症	
Lactulose (モニラック)	250 ml+微温湯 250ml
経口	60 ml×3回/日 2回注腸/日
L-DOPA (ドパストン)	100 mg/day
アルギメート	200 ml×2/day
GO-80 (アミノレバン)	500 ml/day
GI-GO-80-GI-GO-80	250 250 方式
グリセロール	200 ml×2/day
4. 凝固因子 DIC	
FOY	12A/500ml/day infusion pump
ヘパリン	6000 U/day
AT-III	2バイアル側注/day
5. Glucagon-Insulin 生食 100+Glu. 1 mg+レギュラー Ins. 10U×2/day	
6. ステロイド ハイドロコトソン 1000 mg/day 3日間	
7. 抗真菌症	
ファンギゾン	4 ml } うがい
水	200 ml } ファンギゾン 0.5 ml } 吸入
8. 低カリウム, アルカロシス ACD 5 パック-CaCl ₂ 1A	

文 献

- 1) 高橋善弥太, 清水 勝, 吉田 洋, 吉田 貴, 小島孝雄, 武藤泰敏: 過去5年間における全国集計の成績からみた実態. 肝胆脾 3: 637-648, 1981
- 2) 山本晋一郎, 日野一成, 福嶋啓祐, 大海庸世, 古城研二, 大元謙治, 平野 寛: 高度の黄疸を伴い肝不全で死亡した悪性リンパ腫の1例. 肝臓 25: 700-703, 1984
- 3) 山本晋一郎, 大橋勝彦, 平野 寛, 岡本定昭, 調 輝男, 山下貢司, 中川定明: 脳出血および肺出血で死亡した亜急性肝炎の1例. 川崎医誌 2: 99-102, 1976
- 4) 山本晋一郎, 平井佐知子, 大橋勝彦, 平野 寛, 柴田正彦: 高アミラーゼ血症, 低血糖を伴い全身性真菌

症で死亡した劇症肝炎の1例. 肝臓 18:759-764, 1977

- 5) 山本晋一郎, 伏見 章, 繁治健一, 二木芳人, 大橋勝彦, 山下佐知子, 平野 寛: 交換輸血により救命しえた薬剤によると思われる劇症肝炎の1例. 川崎医誌 4:117-122, 1978
- 6) 山崎善弥, 井上 昇: 劇症肝炎. 肝胆膵 8:635-641, 1984
- 7) 富田栄一, 武藤泰敏, 杉原潤一, 中村俊之, 大山大巳, 瀬古 章, 川出靖彦, 清水 勝, 高井 哲, 高橋善弥太: 劇症肝炎の診断基準に関する検討—血漿遊離メチオニン濃度とプロトロンビン時間. 日消誌 79:1348, 1982 (速報)