

97 難治性肝炎のうち劇症肝炎

○ 概要

1. 概要

劇症肝炎とは、肝炎ウイルス感染、薬物アレルギー、自己免疫性肝炎などが原因で、正常の肝臓に短期間で広汎な壊死が生じ、進行性の黄疸、出血傾向及び精神神経症状(肝性脳症)などの肝不全症状が出現する病態である。わが国では、「初発症状出現から8週以内にプロトロンビン時間が40%以下に低下し、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を生じる肝炎」と定義され、この期間が10日以内の急性型と11日以降の亜急性型に分類される。

先行する慢性肝疾患が認められる症例は劇症肝炎から除外するが、B型肝炎ウイルス(HBV)の無症候性キャリアが急性増悪した場合はこれに含めている。また、リンパ球浸潤などの肝炎像が見られる疾患に限定しており、薬物中毒、術後肝障害、急性妊娠脂肪肝など肝炎像の認められない場合は劇症肝炎から除外している。正常の肝臓に障害が生じて、8週以内にプロトロン時間 INR が 1.5 以上となる症例は「急性肝不全」と診断するが、劇症肝炎は「急性肝不全」の「昏睡型」で、その成因から肝炎像を呈すると考えられる症例と見なすことができる。

2. 原因

2010～12年の発症例に関する全国調査では、ウイルス性は全体の39%を占めており、病型別では急性型の48%、亜急性型の29%であった。ウイルス性はB型が最も多く、急性感染例とキャリア例の比は約6:5であった。急性型では急性感染例が25%、亜急性型ではキャリア例が19%を占めており、B型キャリア例の54%は免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化肝炎であり、既往感染者からの発症(*de novo* B型肝炎)がその58%を占めていた。

ウイルス性以外では、薬物性が14%、自己免疫性が8%、成因不明が34%を占めていた。薬物性は急性型、亜急性型のいずれの病型でもみられたが、自己免疫性は亜急性型が多かった。

3. 症状

劇症肝炎では、肝性脳症を除くと特徴的な臨床症状はない。急性肝炎と同様に急性期には消化器症状(悪心、嘔吐、食思不振、心窩部不快感など)、発熱、全身倦怠などを認める。一般に急性肝炎では黄疸が出現するとこれらの臨床症状は軽快することが多いが、劇症肝炎では強い臨床症状が持続することが多い。また、劇症肝炎は高率に全身の合併症を併発し、多臓器不全(MOF:multiple organ failure)に陥る場合もある。合併症では感染症、腎不全およびDICが約40%で最も多く、脳浮腫が約20%、消化管出血は約15%に併発していた。

4. 治療法

劇症肝炎の治療で最も重要なのは、成因に対する治療と肝庇護療法によって肝壊死の進展を阻止することである。このため1次医療機関と肝臓専門医の病診連携が重要で、急性肝炎重症型と診断された症例は、専門機関へ移送して可及的速やかに治療を開始すべきである。昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を併発して

劇症肝炎と診断された場合は、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開始する。また、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班が作成したスコアリングシステムおよび埼玉医科大学が開発したデータマイニングのシステムを用いて予後予測を行い、死亡と予測された場合に肝移植を実施する。

成因に基づいた治療法と肝庇護療法は可及的早期から実施するのが望ましい。末梢血血小板数が減少している症例では、肝壊死進展防止の目的で抗凝固療法を実施する。B型キャリア例ではエンテカビル、テノホビルなどの核酸アナログ製剤を投与するが、その効果発現には数日を要するため、インターフェロンを併用した抗ウイルス療法を実施するのが望ましい。なお、B型急性感染例でも肝壊死が持続する場合や、キャリア例との鑑別が困難な症例では、同様に抗ウイルス療法を実施すべきである。一方、自己免疫性や薬物性の症例では副腎皮質ステロイドを短期間大量に投与する(ステロイド・パルス療法)。本療法は肝庇護や過剰免疫の抑制の目的でも有用であり、ウイルス性や成因不明例でも実施される場合がある。

5. 予後

急性肝不全の予後は病型に依存しており、内科的治療のみを実施した症例における救命率は急性型44%、亜急性型24%であった。成因との関連では、A型が良好であったが、最近では高齢化によって合併症での死亡例が多く、急性型でも救命率は57%と低率になっている。一方、B型キャリア例と自己免疫性疑い例は、急性型、亜急性型ともに救命率が低く、その対策が急務となっている。なお、1998年以降は肝移植を実施する症例が増加しているため、これも含めた救命率は急性型38%、亜急性36%である。肝移植を受けずに救命された場合には、通常は後遺症を残すことなく治癒する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)

266人

2. 発病の機構

ウイルス性、薬物性、自己免疫性など

3. 効果的な治療方法

肝移植などを行う

4. 長期の療養

致死率は高いものの、救命後は治癒することが多い。肝移植例は免疫抑制療法を継続する必要がある。

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症等を対象とする。

○ 情報提供元

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班

劇症肝炎分科会長 埼玉医科大学 教授 持田 智

○ 付属資料

診断基準

重症度分類 略

表 1. 劇症肝炎の診断基準(厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班:2003 年)

劇症肝炎とは、肝炎のうち初発症状出現後 8 週以内に高度の肝機能異常に基づいて昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症をきたし、プロトロンビン時間が 40%以下を示すものとする。そのうちには症状出現後 10 日以内に脳症が発現する急性型と、11 日以降に発現する亜急性型がある。

- (注1) 先行する慢性肝疾患が存在する場合は劇症肝炎から除外する。但し、B 型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は劇症肝炎に含めて扱う。
- (注2) 薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、Reye 症候群など肝臓の炎症を伴わない肝不全は劇症肝炎から除外する。
- (注3) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類(1972 年)に基づく。
- (注4) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針(2002 年)に基づく。
- (注5) プロトロンビン時間が 40%以下を示す症例のうち、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡Ⅰ度以内の症例は急性肝炎重症型、初発症状出現から 8 週以降 24 週以内に昏睡Ⅱ度以上の脳症を発現する症例は遅発性肝不全に分類する。これらは劇症肝炎の類縁疾患であるが、診断に際しては除外して扱う。

(特定疾患の申請に際しての臨床調査個人票には(注 3)と(注 4)のみが記載されている)

表 2. 急性肝不全の診断基準(厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班:2011 年)

正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から 8 週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が 40%以下ないしは INR 値 1.5 以上を示すものを「急性肝不全」と診断する。急性肝不全は肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度が I 度までの「非昏睡型」と、昏睡 II 度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。また、「昏睡型急性肝不全」は初発症状出現から昏睡 II 度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が 10 日以内の「急性型」と、11 日以降 56 日以内の「亜急性型」に分類する。

- (注6) B 型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は「急性肝不全」に含める。また、自己免疫性で先行する慢性肝疾患の有無が不明の症例は、肝機能障害を発症する前の肝機能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」に含めて扱う。
- (注7) アルコール性肝炎は原則的に慢性肝疾患を基盤として発症する病態であり、「急性肝不全」から除外する。但し、先行する慢性肝疾患が肥満ないしアルコールによる脂肪肝の症例は、肝機能障害の原因がアルコール摂取ではなく、その発症前の肝予備能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」として扱う。
- (注8) 薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、代謝異常など肝臓の炎症を伴わない肝不全も「急性肝不全」に含める。ウイルス性、自己免疫性、薬物アレルギーなど肝臓に炎症を伴う肝不全は「劇症肝炎」として扱う。
- (注9) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類(1972 年)に基づく。但し、小児では「第 5 回小児肝臓ワークショップ(1988 年)による小児肝性昏睡の分類」を用いる。
- (注10) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針(2002 年)を改変した新指針に基づく(表 3)。
- (注11) プロトロンビン時間が 40%以下ないしは INR 値 1.5 以上で、初発症状出現から 8 週以降 24 週以内に昏睡 II 度以上の脳症を発現する症例は「遅発性肝不全」と診断し、「急性肝不全」の類縁疾患として扱う。

表 3. 急性肝不全の成因分類(厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班:2013 年)

- I. ウイルス性: 以下のウイルス検査等の基準を満たし、臨床経過から当該ウイルスが肝障害の原因と考えられる症例
- I-① A 型: IgM-HAV 抗体陽性
 - I-② B 型: HBs 抗原または IgM-HBc 抗体が陽性、HBV-DNA のみが陽性の場合もある*
 - I-②-1. 急性感染例: 以下の 3 項目のうち、いずれかに該当する症例
 - ・ 発症前に HBs 抗原が陰性で 1 年以内に免疫抑制・化学療法の未実施例
 - ・ IgM-HBc 抗体が高力価の症例
 - ・ HBc 抗体が低力価の症例
 - I-②-2. キャリア例: 以下の 4 項目のうち、いずれかに該当する症例
 - ・ 発症前に HBs 抗原が陽性の症例(A)
 - ・ IgM-HBc 抗体が低力価の症例(B)
 - ・ HBc 抗体が高力価の症例(C)
 - ・ 発症前に HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体が陽性で、1 年以内に免疫抑制・化学療法を実施した症例(D)
 - I-②-2-i. 無症候性キャリア(誘因なし)
上記 A、B、C の何れかに該当し、1 年以内に免疫抑制・化学療法が未実施の症例
 - I-②-2-ii. 無症候性キャリア(誘因あり:再活性化例)
上記 A、B、C の何れかに該当し、1 年以内に免疫抑制・化学療法の実施した症例
 - I-②-2-iii. 既往感染の再活性化例(*de novo* B 型肝炎)
上記 D に該当する
 - I-②-3. 分類不能例: ・ 上記の何れにも該当しない症例
- * 肝炎発症時には原則的に HBV-DNA 量が高値であることを考慮して診断する
- I-③ C 型: HCV 抗体ないし HCV-RNA が陽性の症例
 - I-④ E 型: IgA-HEV 抗体ないし HEV-RNA が陽性の症例
 - I-⑤ その他のウイルス: EBV、CMV などの急性感染、再活性化を抗体ないし遺伝子検査で証明した症例
- II. 自己免疫性: 国際診断基準を満たす症例、または抗核抗体陽性ないし血清 IgG 濃度が正常上限の 1.1 倍以上の症例**
- ** 上記基準を満たさない成因不明例ないし薬物性症例にも自己免疫性肝炎が含まれている可能性を念頭において治療を開始する

Ⅲ. 薬物性: 臨床経過から内服している薬物が肝障害の原因と考えられる症例

Ⅲ-① アレルギー性(肝炎症例)***

Ⅲ-② 中毒性(肝炎以外の症例)***

*** アレルギー性と中毒性は、肝生検未施行例では薬物の種類、量および臨床経過によって分類する

Ⅳ. その他の肝炎以外の症例:臨床経過に基づいて以下の成因に分類する

Ⅳ-① 循環障害****

Ⅳ-② 代謝性:Wilson 病、神経性食欲不振症、急性妊娠脂肪肝、Reye 症候群など

Ⅳ-③ 悪性腫瘍の肝浸潤

Ⅳ-④ 肝切除後ないし肝移植後肝不全

Ⅳ-⑤ その他

**** 肝切除後ないし肝移植後以外の術後肝不全、感染症ないし DIC に伴う肝不全、熱中症などは循環障害の病態を呈する場合は多いことを考慮して分類する

Ⅴ. 成因不明:十分な検査を実施したにも拘らず、上記の何れにも分類されない症例

Ⅵ. 評価不能:十分な検査を実施されていないため、上記の何れにも分類されない症例

表 4. 劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン:スコアリングシステム(厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班:2009年)

スコア	0	1	2
発症-昏睡(日)	0~5	6~10	11 \leq
PT(%)	20 <	5 < \leq 20	\leq 2
T.Bil(mg/dL)	< 10	10 \leq < 15	15 \leq
D.Bil/T.Bil	0.7 \leq	0.5 \leq < 0.7	< 0.5
血小板(万)	10 <	5 < \leq 10	\leq 1
肝萎縮	なし	あり	

<スコア合計点と予測死亡率>

0点:ほぼ0%、1点:約10%、2~3点:200%~30%、4点:約50%、
5点:約70%、6点以上:90%以上

98 重症急性膵炎

○ 概要

1. 概要

急性膵炎とは、本来、十二指腸に分泌されて活性化される膵酵素が何らかの機序で膵内で活性化された結果、膵臓の内部および周囲に急性病変を生じた病態であり、重症度によって軽症と重症に分けられる。急性膵炎は、致命的経過をとることがある重症例を除き、一般的には可逆性であり、臨床的回復後約6か月経過すると、膵臓は機能的・形態的にほぼ旧に復するとされている。

2. 原因

急性膵炎のもっとも多い成因はアルコール(33.5%)で、胆石(26.9%)がそれに続く。ただし、成因には男女差がみられ、男性ではアルコールが最大の成因であるが、女性では胆石が最も多い。また、原因不明の特発性が16.7%を占めている。そのほかの成因として、術後(2.3%)、内視鏡的逆行性胆管膵管造影後(1.9%)高脂血症(1.8%)、薬剤(0.8%)や膵胆管合流異常(0.5%)があげられる。急性膵炎の成因には年代別の特徴がみられる。つまり、アルコール摂取の少ない10歳代には特発性が多く、20-50歳代にはアルコール性の頻度が高くなる。胆石性の頻度は加齢に伴い増加する。

3. 症状

急性膵炎の初発症状として腹痛が最も多くみられるが、腹痛の程度は個人差が大きく、無痛性急性膵炎も経験される。また、腹痛の程度と膵炎の重症度とは相関しない。上腹部痛の次に多い症状が嘔気・嘔吐である。嘔吐は激しく何時間も続くことがあるが、嘔吐によって腹痛が軽減することはない。

重症急性膵炎では、膵臓から逸脱した膵酵素やケミカルメディエーターによって全身組織の血管内皮が障害され、血管透過性が亢進する。その結果、血管内脱水が引き起こされ、しばしばショック症状を呈する。さらに消化管出血、腹腔内出血等の出血傾向を呈し、DIC(播種性血管内凝固症候群)へと移行する。また、肺や肝臓、腎臓にも臓器虚血による、臓器障害を合併する。一方、膵および膵周囲の壊死部に感染が成立すると難治性の感染巣となり、容易に敗血症へと進展する。

4. 治療法

急性膵炎では常に重症化を念頭に置いて、最初の2~3日間は全身的な集中管理と治療を実施する。発症から2週間までの主たる急性膵炎の死因は、SIRS(全身性炎症反応症候群)によって血管透過性が亢進し、循環血液量が減少することによるショックである。一方、それ以降では、膵や膵周囲の壊死部分の感染による、感染性合併症から敗血症、多臓器不全をきたして死に至ることが多くなる。そのため、発症早期には十分な輸液が、後期には感染症対策が重要である。

また、わが国では、急性膵炎に対して蛋白分解酵素阻害薬の静脈内投与が広く行われている。膵内で活性化された膵酵素活性の抑制と、血液凝固・血小板凝集を抑制し、DICや多臓器不全への進行を阻止する目的で蛋白分解酵素阻害薬を発症早期から大量に持続投与する。酵素阻害薬投与は膵炎発症後、早期に開始するほど有効性は高いとされる。

他にも、蛋白分解酵素阻害薬と抗菌薬を持続動注する治療法や、持続的血液濾過透析(CHDF)、経腸栄養が行われる。特に、経腸栄養は発症早期から開始すると、感染性合併症発生率を低下させ、致死率や在院期間を低下させることが知られているが、我が国では施行率が低く、実施の推進啓発が急務である。

感染性膵壊死を生じた場合は、これまでは外科手術の適応とされてきたが、最近では保存的治療や経皮的または内視鏡的ドレナージを組み合わせ、段階的に治療する方が予後改善につながるとされている。

成因として胆石性が疑われ、胆管炎の合併や、黄疸の出現や増悪などの胆道通過障害を疑う症例については、内視鏡的逆行性胆管造影および乳頭括約筋切開術を早期に行うことが推奨される。

5. 予後

2011年発症の急性膵炎 2,292 例の致命率は軽症急性膵炎では 0.8%、重症急性膵炎では 10.1%で、急性膵炎全体では 2.6%であった。急性膵炎の長期予後は比較的良好であり、多くは発症前と同じ状態にまで回復し社会復帰することが可能である。しかし、後遺症として膵内外分泌機能障害(糖尿病や消化吸収障害)を残したり、アルコール性などでは急性膵炎を再発することがある。2007年の全国調査では、急性膵炎全体では 91.2%の患者が入院前と同じ生活状況にまで回復している。重症急性膵炎では 85%の患者が入院前と同じ状態にまで回復している。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

1,664 人

2. 発病の機構

膵酵素の膵内活性化による膵の自己消化

一番多い原因はアルコール、続いて胆石、特発性

3. 効果的な治療方法

発症早期からの集中治療と初期輸液、および感染対策

4. 長期の療養

救命すれば多くの患者が発症前と同じ状態に回復する

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業の重症度分類を用いて重症のものを対象とする。

○ 情報提供元

難治性膵疾患に関する調査研究班

研究代表者 教授 竹山 宜典

○ 付属資料

診断基準

~~重症度基準~~ 省略

<診断基準>

急性膵炎の診断基準

- ① 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
- ② 血中または尿中に膵酵素の上昇がある
- ③ 超音波、CT または MRI で膵に急性膵炎に伴う異常所見がある

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎とする。ただし、慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。

注:膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい

34 スモン

○ 概要

1. 概要

1963年頃より視神経障害を伴う脊髄炎様疾患が報告され、1964年に臨床症状よりSMON (Subacute Myelo- Optico-Neuropathy) の病名が公用的に用いられてきた。1970年9月キノホルム説により薬剤使用禁止となって以降は新患者の発生がなくなった。

2. 原因

整腸剤であるキノホルムの服用が原因と考えられ、キノホルムアメーバー赤痢に対する薬効のため、キノホルムを使用している外国においては現在でも発症の報告がある。動物実験でもビーグル犬を始めネコ、サルにおいて発症に成功している。

3. 症状

キノホルム投与により激しい腹痛が起こり、両側性視力障害に伴って足先より上行する異常知覚を伴う知覚障害、運動障害を訴える。各種治療を行っても、90%以上の患者が後遺症を有している。

4. 治療法

発症直後にはATP+ニコチン酸の漸増点滴療法が行われたが、効果は不十分であった。

現在はノイロトロピンの静注、内服がよく行われ、東洋医学の鍼灸療法、漢方薬の投与も行われるが、異常知覚の軽減に対応するものである。

スモンの医療はリハビリテーションを主体とするものであり、スモン体操が考案されている。

5. 予後

中枢神経と末梢神経障害を共存しているため、治療困難であり、異常知覚のわずかな軽減を30%が認めているが、後遺症の不変、悪化を訴える患者が多い。

合併症も少しずつ様変わりをしており、高齢者が多いためか各年度120名ほどの死亡者があり、特に骨粗鬆症とともに大腸癌の高率発症、逆に認知症の低率発症が研究対象となっている。

○ 要件の判定に必要な事項(参考)

(スモンについては、難病対策委員会において、難病法の対象とはせず、特定疾患治療研究事業として引き続き医療費助成の対象とする方針となっている。)

1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)

1,524人

2. 発病の機構

整腸剤であるキノホルムの服用が原因

3. 効果的な治療方法

未確立(リハビリテーションが主体)

4. 長期の療養

必要(治療困難)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

なし

情報提供元

「スモンに関する調査研究班」

研究代表者 国立病院機構鈴鹿病院 院長 小長谷正明

付属資料

診断基準

<診断基準>

1 必発症状

- (1) 腹部症状(腹痛, 下痢など)
- (2) おおむね, 神経症状に先立って起こる。
- (3) 神経症状
 - ① 急性又は亜急性に発現する。
 - ② 知覚障害が前景に立つ。両側性で, 下半身, ことに下肢末端に強く, 上界は不鮮明である。特に, 異常知覚(ものがついている, しめつけられる, ジンジンする, その他)を伴い, これをもって初発することが多い。

2 参考条項

必発症状と併せて, 診断上極めて大切である。

- (1) 下肢の深部知覚障害を呈することが多い。
- (2) 運動障害
 - ① 下肢の筋力低下がよくみられる。
 - ② 錐体路徴候(下肢腱反射の亢進, Babinski 現象など)を呈することが多い。(3) 上肢に軽度の知覚・運動障害を起こすことがある。
- (4) 次の諸症状を伴うことがある。
 - ① 両側性視力障害
 - ② 脳症状, 精神症状
 - ③ 緑色舌苔, 緑便
 - ④ 膀胱, 直腸障害
- (5) 経過はおおむね遷延し, 再燃することがある。
- (6) 血液像, 髄液所見に著明な変化がない。
- (7) 小児には稀である。