

# 劇症肝炎

## ——肝炎の劇症化とはなにか——

入江 宏\* 浅野 安信\*\*

\* 帝京短期大学 ライフケア学科 \*\* 帝京大学 医療技術学部

### 要 旨

劇症肝炎は短期間に肝臓細胞が広範な細胞死を生じ、脳症を起こす死亡率の高い疾患である。歴史的には、肝炎と劇症肝炎ははじめ別な疾患として報告されたが、両者は同じような原因でおこる肝臓病のため通常の肝炎の重症型が劇症肝炎と考えられ、現在でも一般にはそのように理解されている。しかしながら、通常の肝炎と劇症肝炎では臨床的にも、病理組織学的にも大きな差があり、肝障害を生じる機序に違いがあると推測されるにいたった。劇症化の機序としてはウイルス毒性の強毒化と関係があるとする説、免疫複合体が関与するというものや、T細胞性免疫が関与するとする説、臓器性Shwartzman反応の関与等の説が提唱されたが十分な説明とはならなかった。

最近になり、劇症肝炎のマウスのモデルで広汎な肝細胞死がFas/Fas ligandを介したアポトーシスであることが示された。著者らも貪食能を抑制し、ヘルペス・ウイルスを接種するShwartzman反応に似た機序のマウスの実験モデルで感染後6時間以降、TNF、IL-6等のサイトカインやNOS、インターフェロンが爆発的に発現し、サイトカイン・ストームに似た現象を生じ、Fas/Fas ligandを介した広範な肝細胞のアポトーシスが見られることを報告した。人のアルコール常用者の劇症肝炎でもサイトカイン・ストームに似た現象のあることが報告されており、サイトカイン・ストーム様の反応とその結果のアポトーシスが肝炎の劇症化の本体であると考えられる。治療のためにはこの免疫の攪乱状態の究明とこれを抑制することに重点が置かれるべきであろう。

キーワード：劇症肝炎、アポトーシス、サイトカイン・ストーム

### I はじめに

私がまだ医学部の学生であった頃、病理学の肝炎の講義で教授が肝炎のなかには肝臓の細胞が短期間で消滅し、数日で命を落とす劇症例があることを講義された時驚いたことを覚えている。人体で最大と言われる1,200~1,300gもある臓器の細胞が数日といった極めて短時間で細胞の大部分が壊死となることが理解しえなかったためである。その後劇症肝炎の研究者として知られた東京大学、医学部、森亘教授に師事する機会を得て、劇症肝炎の解剖例を研究する機会に恵まれた。森亘教授は劇症肝炎では肝細胞が死滅する経過が極めて短いことから免疫とは異なる機序により細胞死を起こすものと考えShwartzman反応の関与を想定し、中でも肝臓といった局所的におこる臓器特異的なShwartzman反応ではないかと考えウサギを使った実験で、肝壊死を作成し、臓器特異性のShwartzman反応として発表した。しかしながら、Shwartzman反応で肝細胞死を生じる直接の原因となる循環障害を起こす血栓形成が人体例では見られることが少ないことから実験動物の広範な肝細胞死と人体の劇症肝炎例では微妙な差があり、十分な説明とならなかった。そのた

め現在、臓器特異性のshwartzman反応で劇症肝炎を説明しようという気運はない。

この論文では劇症肝炎の歴史的背景、臨床と病変の病理組織学的特徴を説明するとともに一般の肝炎とは異なる機序で起ると考えられ現在までに提唱された説についてふれ、著者がその後実験的に経験したことを紹介し、広汎な肝細胞死の機序にサイトカイン・ストームに似た免疫の攪乱状態があり、森らの提唱する臓器性shwartzman反応との関係を述べて、劇症肝炎の予防と治療の可能性についてもふれたい。

### II 一般の急性肝炎や慢性肝炎と劇症肝炎との歴史的な関係

表1は肝炎と劇症肝炎の歴史的な関係を示す。いわゆる肝炎はBC100年頃のHippocratesの時代から記録されているといわれるが、病理学上の記載として最も良く知られ、引用されるのはVirchowsの論文である。1865年、Virchowsは若年者に発生する一過性の黄疸で予後良好な疾患にKatarrhalischer Ikterus（カタル性黄疸）と命名した。カタル性炎症による胆管内粘液塞栓をもってその原因と考えたものであ

表1

年号	人名	肝炎	年号	人名	劇症肝炎
1865	Virchow.	Icterus catarrhalis を提唱	1616	Ballonius	小児の劇症肝炎を報告した.
			1842	Rokitansky	Akute gelbe leberatrophy を提唱
			1880	Leggwickham	肝炎の重篤な例に妊婦患者の死亡例の多いことを報告.
1890	Flind t	Catarrhal jaundice は肝実質の変性であるとした.			
1912	Cockayne	catarral jaundice は infectious hepatitis であると発表.	1912	Cockayne	Acute gelbe leberatrophy は catarrhal jaundice の重症型が含まれることを明らかにした.
1920	Blumer	アメリカが合衆国での伝染性肝炎では病原体が検出されないと発表.			
1923	Williams	伝染性肝炎の原因をウイルスと推定.	1935	Hass	ヘルペスウイルスによる hepato-aderenal necrosis を詳細に報告.
1939	Roholm ら	Liver aspiration biopsy の手技を開発.			
1944	Mc Calum	volunteer に肝炎血清の注射を行った.	1944	Luck ら	ウイルス肝炎の転帰として fulminant と subacute type の萎縮のあることを報告.
1947	McCalum	A 型、B 型肝炎の名称を提唱.	1947	Alsted	Subacute hepatitis を報告.
			1950	Salversen	Subacute hepatitis の症例を報告.
1958	Krugman	Willowbrook 州立精薄施設での伝染性肝炎を報告.	1963	Lindenbaum	Halothane による劇症肝炎を報告,
1965	Blumberg	オーストリア抗原を発見	1966	Davidson ら	アセトアミノフェンによる劇症肝炎を報告.
1967	Krugman	Willowbrook 州立精薄施設での人体接種実験を報告.	1969	Trey Almeida ら	Fulminant hepatic failure の概念を提唱. immune complex が原因とする説を提唱.
1972	Magnius	e 抗原の発見	1970	Rake ら	劇症肝炎と DIC の合併に注目した.
1973	Feinstone	HA 抗原発見	1971	Mori ら	Shwartzman 反応の関与を提唱.
			1973	Hoyumpa ら	アルドメットによる劇症肝炎の報告.
			1984	Mutou ら	日本の acute on chronic の調査が行われた.
1989		C 型肝炎ウイルスのゲノムの解析に成功.	1993	小笠原ら	マウスモデルで広汎性の肝細胞死が Fas/Fas ligand を介する apoptosis であることを報告.
			2006	入江ら	マウスモデルで広汎性肝細胞死とサイトカイン等の因子の関係を報告.

る。一方、劇症肝炎は1616年Balloniusが子供の例を報告したのが最初とされるが明確な記載は1842年Rokitanskyにより記録されたもので、極めて短時間に死の転帰をとる肝臓病の存在を記載し、肝臓の肉眼所見が黄色く且つ縮小して見えることから急性黄色肝萎縮“akute gelbe Leber atrophy”と命名した。今日でも使用される名称である。この時点では劇症肝炎は原因がわからず、カタル性黄疸との関係も不明であった<sup>1)</sup>。

1912年にはCockayneが肝炎は胆管の炎症によるものではなく肝実質の炎症であることを明らかにし、さらに流行性肝炎の中には予後不良な例があり、その肝臓所見からRokitanskyのいう特発性急性黄色肝萎縮の一部には流行性肝炎の重症例が含まれことを報告した<sup>2)</sup>。第1次世界大戦、第2次世界大戦中の黄疸の流行などから肝炎は病因論的立場から伝染性黄疸、血清黄疸と名称が改まり、肝炎の原因の多くがウイルスであるとする考えが固まった。その中に劇症例のあることが判明したのは言うまでもない。そのような経緯で肝炎の重症例が劇症肝炎で、両者は同じ機序で起こると考えられていた。

1969年にPopperとTreyにより“Fulminant hepatic failure surveillance study”と命名されるグループ活動が開始され、臨床的に劇症肝炎に似たいわゆる急性肝不全状態を呈する妊娠時脂肪肝、Reye症候群等も含めて劇症肝炎の症例を収集し研究した結果、こうした状態をまとめてfulminant hepatic failureと呼ぶ気運が生まれ、研究が開始された<sup>3)</sup>。劇症肝炎の原因は通常肝炎と同じくウイルスの他、麻酔薬のハロセンをはじめとする薬物や毒物等があり、また原因不明のものも多い。通常肝炎と決定的に異なるのはその経過で劇症肝炎では極めて経過が速いことと肝細胞死が広汎であることから、通常病態とは異なる機序が働いている可能性があると考えられるにいたった。

### III 劇症肝炎の臨床像と肝臓の病理組織

#### 1. 劇症肝炎の急性型、亜急性型、亜急性肝炎とはなにか。

一般の急性や慢性といわれる肝炎は肝臓が腫大し、圧痛があり、全身倦怠感、時には急性期には黄疸の出現が見られ、肝臓の炎症の消退とともに症状は回復する。炎症の消退の目安として食欲の回復が見られるとされる。一般には2-3か月程度で肝機能は正常化する。図1は比較的軽症の急性肝炎を示す。図の矢印部は肝細胞が死滅した箇所、病変の消退のためにリンパ球の集簇が見られる。これは壊死になった肝細胞の処理するためとされる。壊死から離れた部位では殆ど所見がない。

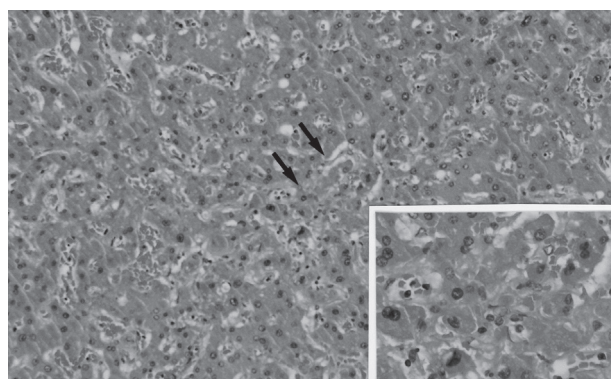


図1

一般には6か月以上を経過して肝機能の正常化しないものは慢性肝炎とされる。劇症肝炎では一般の肝炎と同様に全身倦怠感、高熱、胃腸症状等の初発症状をもつて発症するが、食欲の回復は見られず、肝臓は縮小し、肝細胞の広汎な細胞死により肝臓本来の機能の一つである解毒機構が破綻し、アンモニアの代謝ができず、発症後8週程度で高アンモニア血症による脳症（肝性昏睡Ⅱ度以上）を生じ、肝臓での止血蛋白の合成障害からプロトロンビン時間（PT）が40%以下となり出血傾向を生じる極めて予後不良な肝炎である。日本での基準は先に述べた“Fulminant hepatic failure surveillance study”の基準を参考にしたもので特に発症後10日以内に脳症が出現するのを急性型、11日以降に脳症の出現をみるものを亜急性型としている<sup>4)</sup>。図2・3・4は急性型、亜急性型、亜急性肝炎の組織像を示す。急性型の劇症肝炎は図2に示す如く広範な肝細胞死が起こる点の特徴で、肉眼的には肝臓は広範な肝細胞の死滅のため萎縮し、黄色く見えることから急性黄色肝萎縮と言われたり、時間が経過し、出血が加わり赤く腫大した例は、赤色肝萎縮と言われる。図2にみる如く急性型は既存の肝臓の肝細胞はほとんど壊死となり消失している。しかしながら急性型では広汎な細胞死が起きても急場を乗り切れば再生力の強い肝臓という臓器の特性から再生が速やかに進み肝臓はもとの状態に回復する。

図3は亜急性型とされるものでは急性型ほど広い範囲でない亜広汎性に生じた壊死のため残存肝細胞に再生が見られ、又、細胞死の処理のために身体の防御機能である炎症反応が加わり病変は細胞死、再生、炎症と複雑となる。亜急性型では再生が不十分なところにさらに亜広汎性の壊死が繰り返したたみかけて起こると考えられ、肝臓が十分に再生がしえず、病変が複雑化し予後が悪くなる原因と思われる。

先にも述べたように日本の亜急性型という分類は欧米にはなく、欧米での亜急性肝炎と言われる肝炎は劇症型ほどではないやや程度の軽い限局した肝細胞壊

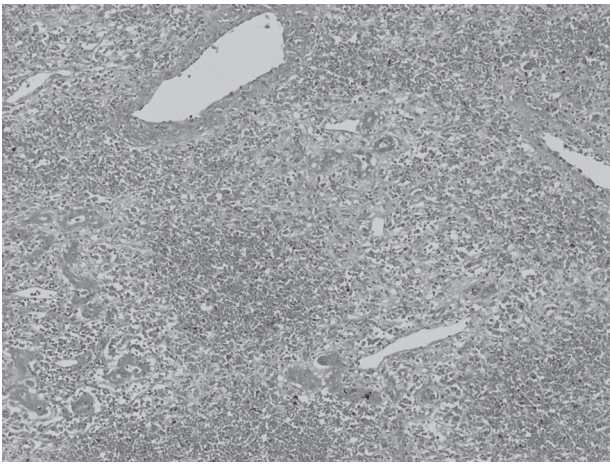


図 2

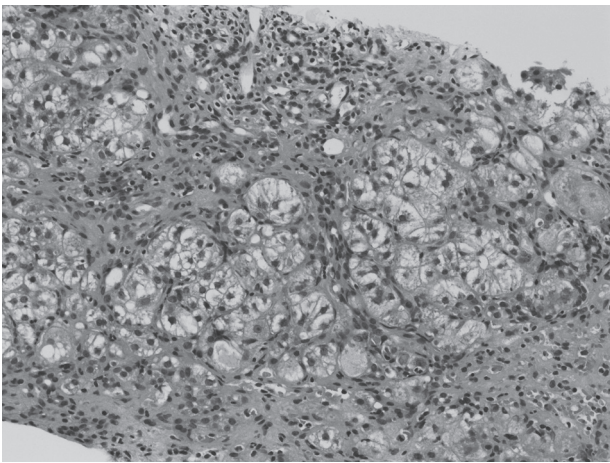


図 3

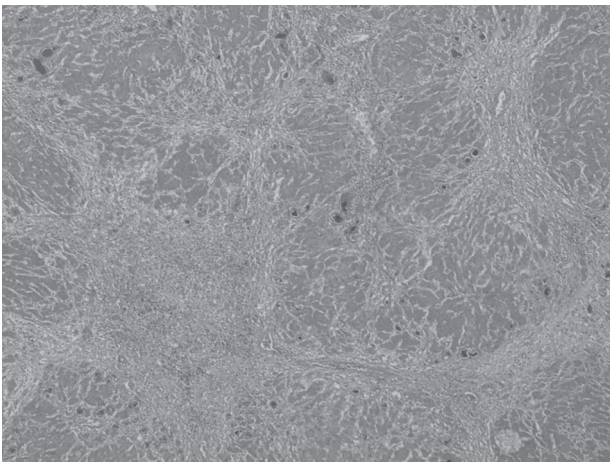


図 4

死が起こり、しかも間隔をおいて繰り返えし、残存肝細胞には再生が起こる。この点は日本の亜急性型に似る。肝臓は萎縮が目立ち、壊死と再生から肝臓表面は凹凸不整で肝硬変に似た外観を呈する。亜急性肝炎の組織は図 4 に示す。亜急性肝炎の再生結節は肝硬変に比べ不完全で線維化も幼若である。このような肝炎は単に急性型の劇症肝炎が遷延したものと考

る以外に、ウイルスが原因として想定される集団的に発生する例があり、また、薬物によるものや、自己免疫性が疑われる肝炎や原因不明の女性の肝硬変等を含み<sup>5,6)</sup>、最近では遅発性肝不全 (late onset hepatic failure; LOHF) として劇症肝炎とは別の機序が働いている肝炎の可能性が考えられている<sup>7)</sup>。欧米の亜急性肝炎の病態は急性に比較してただ経過が長いだけの劇症肝炎ではなくさらに病態が複雑な肝炎といえる。

日本での亜急性型の定義 (第12回犬山シンポジウム) には欧米のような亜急性肝炎が含まれるかは明確な規定がなく、亜急性型は単に急性肝炎の経過が遷延したものと指している印象がある。

## 2. Acute on chronicとはなにか。(既往に肝機能障害のある患者に起こる劇症肝炎)

劇症肝炎の定義は重篤な肝機能障害が出現する以前に肝機能障害のないことが条件となっているが、1980年の中期に既往に肝機能障害のある患者に重篤な肝障害が加わり劇症化するすなわちacute on chronicが報告されるようになった<sup>7,8)</sup>。慢性肝炎の劇症化というものである。もともとのacute on chronicとは英国の肝臓病学者のSherlockがアルコール性肝障害の重症化の際に用いた呼称であり、確立された病名ではない。我が国ではそれが慢性肝疾患に新たな原因が加わって急性肝不全状態を呈することを指して使い、慢性肝炎や肝硬変等が先行病変に含まれている<sup>9)</sup>。一見、劇症肝炎の病態を考える上で煩雑となる印象のあるこの基準の拡大はこのような急性に起こる大量の肝細胞死が通常型肝炎で見られる細胞死との間に差があること、すなわち肝炎の劇症化の機序を考える上に重要であると思われる。

このように肝炎の組織形態学的な差が明らかとなったのは1940年以降Roholm (表 1) による肝の生検法の開発により通常型肝炎や慢性肝炎の患者の生体での肝炎の形態変化の詳細が観察されるようになったためである<sup>10)</sup>。劇症肝炎では一般に予後の悪いことから生検による観察よりは解剖例を中心に行われ、LukeやMalloryらによる病理解剖例の研究から<sup>11,12)</sup>、図 2、図 3 に示したような肝臓の病変の特徴が示された。

一般の肝炎とされるものは図 1 に示すように個々のまたは数個程度の肝細胞が細胞死を生じるもので、劇症肝炎に見られるような肝臓の形態学的単位である肝小葉や小葉を広汎に巻き込んだ細胞死を起こすものではない。肝炎と劇症肝炎とはこの細胞死の形態学的な差からも働く機序を分けて考えるのが当然であろう。

言いかえるならば肝炎を戦争に例えると、肝細胞を

兵士とすると、通常の肝炎が小銃やまたは機関銃で兵を殺傷するのに対して劇症肝炎では兵を運ぶ輸送船を撃沈して師団や軍団の単位で兵士を全滅させる差にも似ており両者は別の機序によると思われる。

そこでこの短期間で広汎な肝細胞死の起こるメカニズムとして次に示すような説が現在までに提唱されている。

## IV 広汎性肝細胞死の発生機序に関する説

### 1. ウイルスの強毒化に関係があるとする意見

原因となるウイルスの強毒化が劇症化の理由とする説はCockayneがすでに提唱しているが、最近でも劇症肝炎患者のB型肝炎ウイルスが慢性肝炎患者のB型肝炎ウイルスとでは遺伝子に変異があることが報告され、強毒化したことが原因ではないかという意見がある。しかしながら変異して強毒化したとされるウイルスの初感染患者が劇症化しないことから肝炎ウイルスの変異を原因と考える十分な証拠はない<sup>13)</sup>。

患者の身体の反応に劇症化の原因を求める考え方として以下のようなものがある。

### 2. Immune complexの関与

1969年、AlmeidaらはB型肝炎が血清病との間に類似性があり、その重症度は抗原抗体のバランス如何によるものであろうとした<sup>14)</sup>。すなわち、劇症肝炎は抗体の過剰産生下におこり、その際、HB関連抗原は免疫複合体となりアナフィラキシーを呈するものと考えた。この説を支持する所見としてはTrepo<sup>15)</sup>やWoolfらは劇症肝炎では抗体の出現が5.2日と一般の急性肝炎に比較して明らかに速く、抗原抗体共存例の多いことをあげている。Woolfらは劇症肝炎の17例を検査し電子顕微鏡的に抗原抗体複合物を証明し、劇症肝炎ではHBs抗原のclearance rateが高いことを示し、こうした事実を総合して劇症肝炎ではHB関連抗体の産生能の亢進が門脈系における高い抗体過剰を招き、類洞内における局所性のArthus反応を生じ、血栓形成を介した虚血性の肝細胞壊死を起こすと推論しているが<sup>16)</sup>、劇症肝炎の患者が必ずしも高い抗体価を示さないことや、又細胞死の直接の原因となる血栓が見られる頻度が少ないことが判明しており十分な説明とはならなかった。

### 3. 細胞性免疫能の関与

1972年Dudley, SherlockらはB型肝炎の慢性化や劇症化はその個体の持つ細胞性免疫能によって決定され

るとする説を提唱した。B型肝炎ウイルスが肝細胞内で増殖しT細胞がこれを非自己と認識して破壊する。すなわち劇症肝炎では感染細胞がきわめて多く、T細胞の反応が強い際に生じるものと考えたのである<sup>17)</sup>。しかしながら、劇症肝炎患者ではT細胞が高い活性を示すとはかならずしも限らないことが判明している<sup>17)</sup>。

## 4. Shwartzman反応の関与

著者の所属していた東京大学・病理学講座の森は人の劇症肝炎の一部の症例に全身臓器の微小血管内に微小血栓を観察し、また、脾臓、脳下垂体、副腎、腎皮質などに壊死が見られ、DIC様変化を認めることから劇症肝炎を全身性の疾患ととらえその発生機序に微小循環障害が関与しており、また、患者は臨床経過が極めて速いことから抗体産生に必要とされる十分な時間のない例が多く、いわゆる免疫反応とは異なるShwartzman反応といった反応が関与しているであろうと推論した。Shwartzman反応とはShwartzmanが報告した現象でウサギにエンドトキシンの2回の静脈注射を行うと2回目の注射後48時間程度の短時間で腎臓の皮質が完全に壊死になる反応である。森らは劇症肝炎のモデルとしてウサギの胆管からエンドトキシンを肝臓内に注入し、耳静脈から再度エンドトキシンを再度注射することにより肝臓に局限する局所性のShwartzman反応を起こし肝壊死を生じさせ劇症肝炎の病態にShwartzman反応が関与していると説明した。劇症肝炎にはDICが合併することが知られており、人のDICの動物でのモデルがShwartzman反応で起こることから、説得力のある説明であったが、微小循環障害の基本となる血栓の形成が人の劇症肝炎例では目立たないことからその後Shwartzman反応で劇症肝炎を説明しようとする考え方は少なくなった<sup>19,20)</sup>。現在でもガラクトサミンの2回投与方法やその変法等を用いShwartzman反応に似た反応で劇症肝炎に似た病変を作成し説明しようと試みられているが十分納得のいく劇症化の説明とはなっていない。

## V 最近になり判明した事実

### 1. アポトーシスの関与

1993年に小笠原らはマウスで細胞死の一つであるアポトーシスの受容体であるFASと死の誘導因子であるFAS ligand (FASL) が関与することが知られているが、その死の誘導因子であるFASLと同様な関係にある抗Fas抗体をマウスに移入することで人の劇症肝炎に似た広汎な肝細胞死を生じさせた。Fas遺伝子に異常のあるMRL/Lマウスでは抗体を移入しても広汎な

肝細胞死は生じないことからFas/Fas抗体が肝細胞の広汎なアポトーシスに関係することを証明した<sup>21)</sup>。しかしながら広汎なアポトーシスの起る機序については説明はされなかった。

## 2. サイトカイン・ストームの関与

免疫の担当細胞の円滑な働きを調節する細胞間のシグナルとしてサイトカインがあり、細胞から放出されるサイトカインにより、病原体や異物により身体の中に炎症とされる病態を生じ、別のサイトカインにより次の細胞が反応し、炎症の次のステップに進み、その連続的な働きにより、感染体や異物等が、取り除かれ炎症が消退するとともに身体は正常にもどる。このサイトカインの流れは通常遺伝子的に制御されている。このシステムに異常を生じた状態が自己炎症性症候群や敗血症等の難治性感染症で、サイトカインの制御機構が破綻し、免疫担当細胞の働きが攪

乱された状態を生じ、サイトカインが無秩序にしかも大量に放出されると好中球の活性化、血管内皮障害、血液凝固機構活性化、血管拡張等を介して全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome; SIRS)、ショック、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、多臓器不全にまで進展する。このようなサイトカインの攪乱状態の影響で、臓器に大きな損傷をうけ、死の転帰をとることも多い。この状態はサイトカイン・ストームといわれ重症のインフルエンザの病態に関係していることが広く知られている。

著者らはシリカゲルを前投与し24時間程度経過したマウスにヘルペスウイルス1型 (HSV-1) を接種する感染実験で、感染後24時間から72時間程度でマウスの肝臓は黄色く萎縮し、組織学的には人の劇症肝炎で見られるものと同じような広汎な肝細胞死が見られ、その肝細胞死がアポトーシスであることを確かめた (図5)。

このモデルは事前にシリカゲルを投与することにより免疫能の一つである異物の処理能力を低下させたマウスに、ウイルスを腹腔または静脈内に接種するという2段階の処置によるShwartzman反応の準備と惹起に似た実験モデルである。肝細胞が広汎性に細胞死を起こすが循環障害を示唆する血栓はほとんど観察されない。肝臓は黄色く萎縮または赤く腫脹し (図5 a)、細胞死は図5 b,cに見られるようなアポトーシスで、肝臓内でのFasとFas ligandのmRNAの発現とサイトカインなどの状態を経時的にみると図6に示すようにマウスの肝細胞ではFas受容体は常時発現しているが、異物処理能力を抑制したマウスでは図6に示す如く、ウイルス注入後細胞死と関係するFas ligandが発現し、ほぼ同時にTNF  $\alpha$ 、IL-6、iNOS、IFN  $\alpha$  等、サ

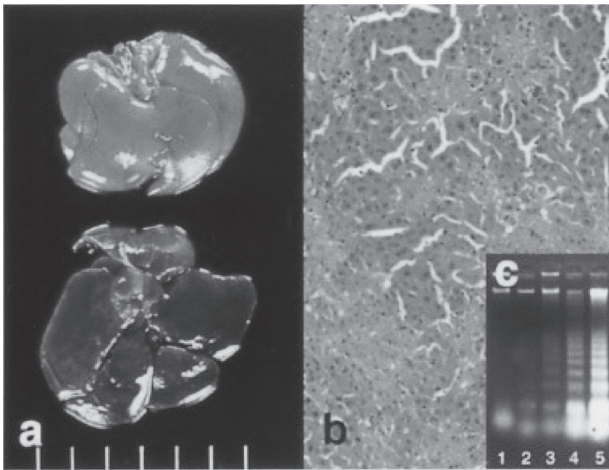


図5

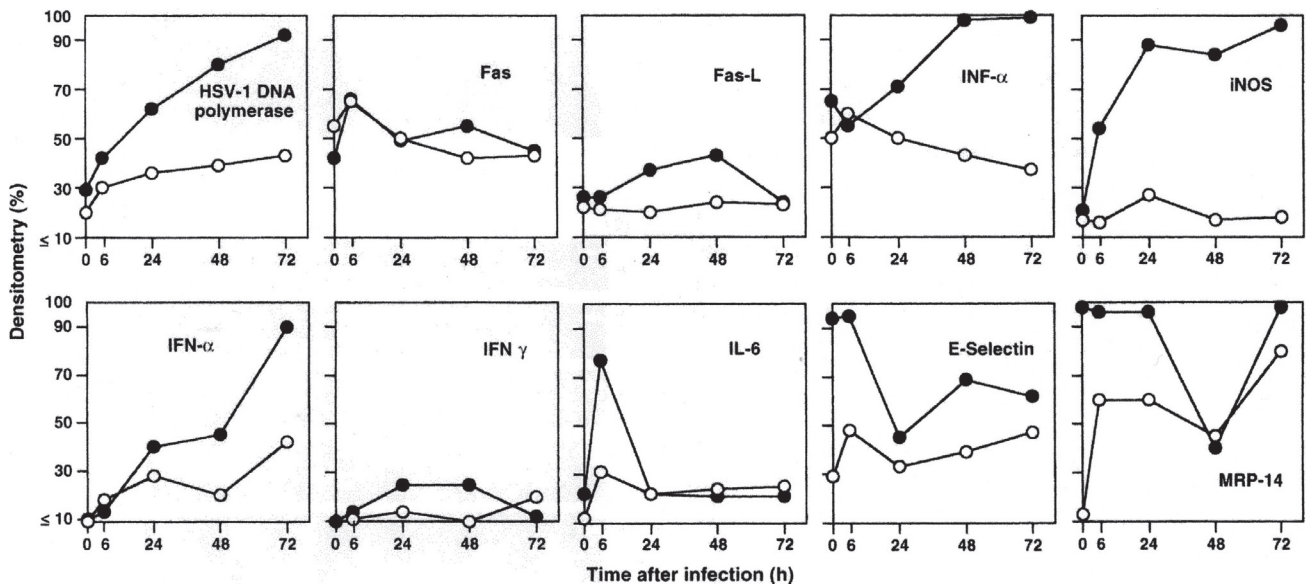


図6

イトカインやラジカル等が爆発的に発現し、ラジカル等を含めサイトカインストーム様の反応によりマウスは感染後3日までに全例死亡する。解剖した所見からは死の原因は広汎な劇症肝炎に似た肝細胞死によると考えられた<sup>22,23)</sup>。一般に細胞死はFas/Fas ligandの系以外にも、perforin/granzyme Bの系や、TNFレセプターの系等を介した肝細胞死(アポトーシス)も可能性があり、すべての劇症肝炎がFasとFas ligandを介するものかは不明ではあるが、広汎な肝細胞死の機序の一つと考えられる。

著者らのシリカゲルによる免疫能抑制マウスでの実験で肝臓内のサイトカインの爆発的な上昇と同じような現象は人の慢性アルコール肝障害者の肝炎の劇症化でも報告されている<sup>24)</sup>。極めて短時間の臓器の壊死の見られる劇症といわれる疾患では同じようなサウトカイン・ストームまたはラジカル等を含めサイトカイン・ストーム様の反応が起こっている可能性が高い。

### 3. サウトカイン・ストームとShwartzman反応の関係

最近になり、全身性のShwartzman反応でおこる腎皮質壊死の腎臓病変が広汎なアポトーシスであることが示された<sup>25)</sup>。人の全身性血管内凝固(DIC)の臓器障害は家兎等の動物実験では腎皮質壊死であることから、Shwartzman反応ではエンドトキシン投与による細網内皮系の機能抑制(準備)と惹起因子たるエンドトキシンの再度の注入による惹起で免疫機能に攪乱状態が生じサウトカイン・ストームに似た状態が生じ、線溶凝固系のカスケードの制御が障害されて血栓形成による腎臓の糸球体の障害がおこり、腎皮質に広汎なアポトーシスを生じるものと想定される。

このように臓器内でのサイトカインの攪乱状態が急性且つ致命的な臓器障害をおこしている可能性が高い。このことから劇症肝炎の病態は当時はサイトカインの動向は不明であったが森の提唱する臓器性のシュワルツマン現象に近いものと考えられる。すなわち、準備状態と直接サイトカインストームのような反応を起こす因子の組み合わせで劇症肝炎となり肝不全を生じたり、因子によっては播種性血管内凝固を生じたり、溶血性尿毒症性症候群(人での腎皮質壊死)を生じたりする可能性がある。

## VI 治療法に対する示唆

以上述べてきたように劇症肝炎は短い経過で自己の免疫の攪乱状態が生じることから治療の難しい病気であり、現在でも一定の治療法はない。現在行われる治療としては以下のようなものがある。

ステロイド療法： ステロイドホルモンの正確な作用機序については十分明らかではないが、プレドニゾロンに換算して40-60mg/日与え肝細胞死を抑制する目的で使用される。

グルカゴン・インスリン(G-I)療法： G-I療法は、肝再生促進と肝細胞死の抑制の目的に使用される。グルカゴン1mg、レギュラーインスリン10単位程度お10%ブドウ糖に溶解し1日2回程度与える。G-I療法により低下した分岐鎖アミノ酸(特殊組成アミノ酸製剤)の補充が必要となる。

血漿交換： 血中の中毒物疾の除去、不足物質の補充を目的として行うが、大量の血漿を必要とし又、電解質への注意をする等の必要があり、容易に行えない治療である。

劇症肝炎では消化管出血や腎不全、出血傾向、脳浮腫、DIC等の合併症の症状も見られ全身管理が必要であると言われている。

肝移植をのぞけば現在行われている治療は免疫機能の攪乱を多少なり抑える方向にあるのでそれなりの効果はあると思われるが、肝臓内のサイトカインの転写が短時間で爆発的に生じるために起こるとすれば一義的には肝臓内のサイトカインの転写を抑制するような薬物、抗がん剤等の適応等も考えられし、投与のタイミングを知るためにも劇症化の予知として準備状態の解明とそれを回避する方法を今後は調べる必要があろう。

稿のおわりにあたり、恩師故森亘先生の慧眼に敬服する次第です。

### 表と図の説明

表1：劇症肝炎と通常の肝炎の歴史的な経過

図1：通常の急性肝炎での細胞死を示す(矢印)。広汎な細胞死ではなく局所的な細胞死である、(HE染色、x100)挿入図は矢印部の拡大(HE染色、x200)

図2：劇症肝炎に見られた汎小葉性の肝細胞死で、変性し、偽胆管様の残存肝細胞が僅かに見られるが正常の肝細胞はほとんど見られない。(HE染色、x40)

図3：亜急性型の肝臓所見で、経過がやや長いことが炎症細胞の浸潤を生じ、変性し、細胞死になりかけた肝細胞、再生肝細胞等が見られ複雑な所見となっている。(HE染色 x200)

図4：亜急性肝炎の所見で残存肝細胞に再生の反応が起こり、肝硬変にも似た所見を示す。胆汁鬱滞も目立つ。(HE染色 x100)

図5：シリカゲルの腹腔内接種で、シリカゲルの腹腔

内投与で免疫能の一つである貪食能を40%程度抑制したマウスにHSV-1を腹腔内に接種し起こした劇症肝炎のモデルの肝臓の肉眼所見で、aの上の肝臓はいわゆる黄色肝萎縮、下の肝臓は赤色肝萎縮。bは黄色肝萎縮所見の肝臓の組織所見で広汎な細胞死が見られる。(HE染色x100)、cは肝細胞死がアポトーシスであることを示すDNAのラダーである。

図6：免疫の攪乱状態を示すグラフで、ウイルスのDNA量、Fas、Fas ligand、サイトカイン、インターフェロン、NOS等の経時的な遺伝子の転写(m-RNA)の時間的推移を示すRT-PCRの定量結果。あらゆるメッセージがウイルス接種後24時間から40時間程度程度で爆発的に増加する。図には示されていないが、メッセージの発現とほぼ同時に蛋白の発現も見られる。(詳しくは文献No.23を参照されたい。)

●—● 実験群 シリカゲルを腹腔に投与し24時間後にヘルペスウイルスを感染させたマウス、○—○ コントロール群 前処置(シリカゲルを投与する)をしないでヘルペスウイルスを感染させたマウス

## 文献

- 1) 入江 宏 医学の歩み 118: 123-132, 1981.
- 2) Cockane E A Quat.J. Med. 6:1-29, 1912.
- 3) Trey, et al. Gastroenterology 69: 349-400, 1978.
- 4) 高橋善弥太他 日内会誌 71: 1079-1096, 1982.
- 5) Salversen H A et al. Acta. medica Scandinav. 137: 305-321, 1950.
- 6) Alsted G. Amer. J. Med. Science 213: 257-267, 1947.
- 7) 入江 宏ら, 医学の歩み. 140: 761-762
- 8) 堤 幹宏, 高瀬修二郎. 肝臓 43. 305-308, 2002
- 9) 与芝 真, 日内会誌 83: 81-85, 1994.
- 10) Roholm K., Iversen P. Acta. Path. et microbial. Scandinav. 16: 427-442, 1939.
- 11) Lucke B. Am J. Path. 20:471-593, 1944.
- 12) Mallory T B. J.A.M.A 134: 655-662, 1947.
- 13) 藤原研司, 持田 智. 肝臓 43: 341-351, 2002.
- 14) Almeida J.D. Waterson A.D. Lancet II, 983-986, 1969
- 15) Trepo C G et al. Gut 17: 10-13, 1976.
- 16) Woolf et al. Brit. Med. J. 2:669-671, 1976.
- 17) Dudley F.J. et al. Lancet I 723-726, 1972.
- 18) 名越 澄子ら. 日内会誌 97: 43-49, 2008.
- 19) Mori W. et al. Virchows. Archiv. A. Path. Anat. and Histol. 382: 179-190, 1979.
- 20) Mori W. et al, Seminars in Liver Disease 6: 267-279, 1986.
- 21) Ogasaware et al. Nature 364: 806-807, 1993.
- 22) Irie H et al. J. Gen. Virol 79: 1225-1231, 1998.
- 23) Irie H. et al Anat. Sci, Inter. 80: 199-211, 2005.
- 24) 堤 幹宏, 高瀬修二郎. 肝臓 43: 305-308, 2002.
- 25) Koide, N. et al. Infect. Immun. 67: 4112-4118, 1999.

## 謝辞

論文を作成・投稿する機会を与えて下さった紀要の編集者の皆様、ご助言をいただいた帝京短期大学・ライフケア学科柔道整復専攻柔道整復コース、大野均先生をはじめ諸先生に感謝いたします。



# Fulminant Hepatitis: What is the Fulminant Change?

Hiroshi IRIE \*      Anshin ASANO \*\*

\* Department of Life Care, Teikyo Junior College

\*\* Faculty of Medical Technology, Teikyo University

---

## Abstract

Fulminant hepatitis causes extensive hepatocyte necrosis in a short period of time and results in encephalopathy with a high mortality rate. In the past, hepatitis and fulminant hepatitis were reported as different diseases. Fulminant hepatitis is now generally recognized as a severe form of hepatitis, but fulminant hepatitis causes extensive cell death in a very short time and is significantly different from hepatitis (acute or chronic) both clinically and pathologically.

Therefore, they are assumed to cause hepatic injuries through different mechanisms.

Various mechanisms have been postulated, such as increased viral toxicity through mutations, overproduction of immune complex formation, so-called Arthus reaction, hyper-response of T-cell-mediated immunity and the Shwartzman reaction and so on, but they remain inconclusive.

Recently, the involvement of Fas/Fas ligand-mediated apoptosis in extensive hepatocyte death was suggested using a mouse model of fulminant hepatitis. In our experiment, at 6 hours after infection using a herpes virus-inoculation procedure similar to the Shwartzman reaction in mice with phagocytosis suppressed, the expressions of cytokines, such as TNF and IL-6, interferons, and radicals, involved in immune system control, were markedly increased to cause a cytokine storm-like reaction and extensive Fas/Fas ligand-mediated hepatocyte death (apoptosis), resulting in mortality of mice due to liver failure. Presumably, this reaction is critical for the fulminating course. Also, in humans with fulminant hepatitis caused by alcohol, a cytokine storm-like reaction is reported. The suggestion of the prevention and suppression of this immune disturbance should be extensively investigated to establish a treatment policy.

To prevent fulminant hepatitis, factors and cells primarily responsible for the cytokine storm should be identified and eliminated.

**Keywords :** fulminant hepatitis, apoptosis, cytokine storm

