

<症例報告>

白血球除去・血漿交換・ステロイド等の集学的治療にて救命し得た
重症型アルコール性肝炎の1例

麻 興華¹⁾ 長沼 篤^{2)*} 佐藤 洋子¹⁾ 鎌木 大輔¹⁾ 新井 理記¹⁾
細沼 賢一¹⁾ 湯浅 和久¹⁾ 丸田 栄¹⁾ 登丸 行雄³⁾ 高木 均²⁾

要旨：症例は33歳男性。20歳からビール1日平均1.5~2L, 10年以上飲酒を継続していた。28歳時に肝機能異常を指摘され、その後改善、増悪を繰り返していた。200X年7月より飲酒量が増え、8月から黄疸、腹部膨満、食欲不振、浮腫の症状が出現し当院入院となった。入院後、全身性炎症反応症候群を伴う重症型アルコール性肝炎と診断した。重症型アルコール性肝炎では炎症性サイトカインや好中球浸潤による酸化ストレスを介して、肝細胞障害が引き起こされる。この病態を制御するため、血漿交換、持続的血液濾過透析、白血球除去、シベレスタット、メチルプレドニゾロン等による治療を順次施行したところ、本症例は最終的に救命することができた。重症型アルコール性肝炎の治療においては、治療に対する生体の反応を注意深く見極めつつ、各種集学的治療を効果的なタイミングで展開していくことが重要と思われた。

索引用語： 重症型アルコール性肝炎 白血球除去 血漿交換 ステロイド
全身性炎症反応症候群

はじめに

重症型アルコール性肝炎(severe alcoholic hepatitis; 以下 SAH)は、アルコール性肝炎の中でも、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血やエンドトキシン血症などを伴い、断酒にもかかわらず肝腫大は持続し、多くは1カ月以内に死亡する予後不良の病態である¹⁾。その本質は、肝細胞の機能低下と腸管の透過性亢進に起因するサイトカインを介した肝組織への好中球による直接的障害であると考えられている。治療としては血漿交換、血液濾過透析、ステロイド、白血球除去などの集学的治療が試みられ、近年徐々に治療成績は改善しているが、不幸な転帰を辿る場合も多い²⁾。現時点ではSAHの治療ガイドラインは存在せず、確立された治療法は無いのが実情である。今回我々は、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome; 以下 SIRS)を合併したSAH患者に対して、血

液浄化療法や白血球除去等の集学的治療を行ったところ救命し得た症例を経験したので報告する。

症 例

患者：33歳、男性。

主訴：黄疸、腹部膨満、食欲不振。

既往歴：特記事項なし。

飲酒歴：20歳からビール1.5~2L/日、10年以上。

喫煙歴：煙草20本/日、10年以上。

現病歴：20歳よりアルコール多飲を開始し、アルコール性肝障害と診断されていた。以後も飲酒を続け、200X年7月より飲酒量がビール3~4L/日に増加した。8月初旬より全身倦怠感、黄疸、腹部膨満、食欲不振が強くなり、平常時より6kgの体重増加を認めた。8月22日当院外来に受診し、アルコール性肝炎の診断にて入院となった。入院前日まで飲酒は継続していた。

入院時理学所見：身長171cm、体重75.1kg、腹囲95cm、体温38°C、脈拍120/minで整、血圧149/88mmHg、意識レベルはJCS2。眼球結膜及び皮膚の黄疸著明。心音・呼吸音は正常。腹部では肝を右季肋下に3横指触知し、肝辺縁は鈍で圧痛は認めず。脾は触知せず。両下腿に軽度の浮腫あり。軽度の羽ばたき振戦を認めた。

1) 桐生厚生総合病院内科

2) 国立病院機構高崎総合医療センター消化器病センター

3) 桐生厚生総合病院泌尿器科

*Corresponding author: numackey@pa2.so-net.ne.jp

<受付日2013年5月24日><採択日2013年9月15日>

Table 1 Laboratory data on admission

| 〔Hematology〕 | | 〔Chemistry〕 | | 〔Serological test〕 | |
|---------------|----------------------------|-----------------|---------------|--------------------|-------------|
| WBC | 22,000 / μ l | TP | 6.5 g/dl | CRP | 13.04 mg/dl |
| Neutro | 85.5 % | Alb | 2.0 g/dl | IgG | 1870 mg/dl |
| Lymph | 6.8 % | T-Bil | 11.0 mg/dl | IgM | 104 mg/dl |
| Eosino | 1.9 % | D-Bil | 7.3 mg/dl | IgA | 650 mg/dl |
| Baso | 0.2 % | BUN | 5.0 mg/dl | ANA | — |
| RBC | $444 \times 10^4 / \mu$ l | Cre | 0.4 mg/dl | AMA | — |
| Hb | 14.2 g/dl | CRP | 13.04 mg/dl | HBs Ag | — |
| Hct | 44.7 % | LDH | 205 IU/l | HBc Ab | — |
| Plt | $13.1 \times 10^4 / \mu$ l | AST | 225 IU/l | HBs Ab | — |
| | | ALT | 49 IU/l | HCV Ab | — |
| 〔Coagulation〕 | | ALP | 717 IU/l | 〔Cytokine〕 | |
| APTT | 45.4 sec | γ -GTP | 649 IU/l | IL-6 (<4.0) | 34.5 pg/ml |
| PT | 61 % | ChE | 103 IU/l | IL-8 (<2.0) | 129 pg/ml |
| | | CPK | 119 IU/l | | |
| | | NH ₃ | 68 μ g/dl | | |

入院時検査成績 (Table 1) : 好中球優位の著明な白血球増加, PT 値の減少, 直接型優位のビリルビン増加, AST 優位なトランサミナーゼ上昇を認めた. 血清学的検査にて HBsAg, HCVAb, 抗核抗体, 抗ミトコンドリア抗体はすべて陰性であった. Interleukin (IL)-6, IL-8 は後日保存血清で測定したが, 異常高値であった. 尿・血液・腹水の各培養検査はいずれも陰性であった.

画像所見 (Fig. 1) : 入院時の腹部造影 CT (Fig. 1a) では肝は著しく腫大しており, 肝実質は肝静脈や門脈と比較し低吸収域を呈しており, 高度の脂肪沈着が示唆された. また軽度腹水貯留, 脾腫の所見を認めた. 上部消化管内視鏡検査では LmF3CbRC (+) の食道靜脈瘤の所見を認めた.

入院経過 (Fig. 2) : 入院時 38°C 以上の発熱, 炎症反応高値であり SIRS の状態であった. 禁酒, 安静, 抗菌薬 (セフォチアム 2 g/day) 及び末梢静脈栄養による保存的治療を行ったが SIRS は改善せず, 第 8 病日 PT 23.5% までに低下したため, ビタミン K 補充, 新鮮凍結血漿輸血を施行した. 更に肝微小循環障害を改善するためメシル酸ガベキサート 2 g/日, ウリナスタチン 10 万単位/日を併用した. 第 9 病日体重は入院時より 5 kg 増加し浮腫と腹水の悪化を認め, 利尿剤 (フロセミド 20 mg/日, カンレノ酸カリウム 100 mg/日), アルブミン製剤を適宜使用した. 第 10 病日 39°C の発熱, 肝性脳症 II 度, 著明な PT 値減少と総ビリルビンの高

度上昇を認め, CT 上肝腫大は持続し (Fig. 1b), 白血球数 35200/ μ l (好中球 86%) の所見を呈しており, 高田班のアルコール性肝障害各病型の診断基準³⁾より SAH と診断した. Japan Alcoholic Hepatitis Score⁴⁾は 12 点で「severe」であり, Horie らの死亡予測式⁵⁾では, 死亡率 75.5% であった. 同日 ICU に入室し, SAH 及び SIRS の改善を目的として血漿交換(plasma exchange; 以下 PE) を施行した. 第 13 病日に白血球数は 43800/ μ l に増加, 翌日体重 90 kg になり, 腹水, 全身浮腫が更に増悪したため, 持続的血液濾過透析(continuous hemodialfiltration; 以下 CHDF) も導入し, 適宜除水を施行した. 以後体液の過剰な貯留は改善したが, 白血球増加, 肝障害, 凝固能低下が遷延したため, 第 17, 20, 24, 31 病日と合計 4 回の白血球除去療法(leukocytapheresis; 以下 LCAP, (Cellsorba[®] E, 旭化成メディカル(株)) 及び PE を行った. LCAP 直後に白血球数は減少したが, その都度再増加を認めた. しかし LCAP を繰り返し行った結果, 徐々に白血球増加状態は改善した (Fig. 3). 2 回目の LCAP を行った第 20 病日には腹水及び浮腫は軽快し, 白血球数 26400/ μ l, 総ビリルビン 16.1 mg/dl, PT 44% とデータも改善傾向となり ICU を退室した. だが一般病棟へ転出後も PT 値は低値で留まり, 白血球数も 20000/ μ l 前後で推移した. そこで好中球エラスターーゼを制御する目的で, 第 25 病日より 14 日間シベレスタット 350 mg/日を投与した. 一方 PT 値の改善が乏しいため, 第 32 病日より 3 日間ステロイドバル

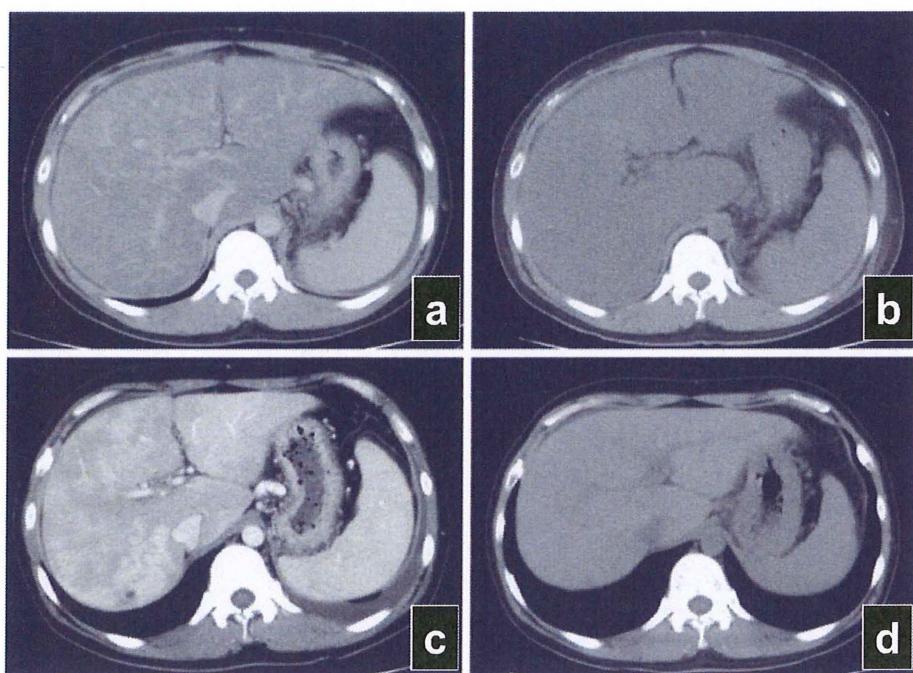


Fig. 1 Computed tomography (CT). a) Contrast enhanced CT on admission showed marked hepatomegaly, slight splenomegaly and slight ascites with heterogeneous density. b) Plain CT on day 10 reveals sustained hepatomegaly, slight splenomegaly and slight ascites. c) Contrast-enhanced CT on day 43 still showed slight ascites and heterogeneous density of liver parenchyma, but hepatomegaly had improved gradually. d) Plain CT on day 75 revealed significant improvement of hepatomegaly and splenomegaly, and showed no ascites.

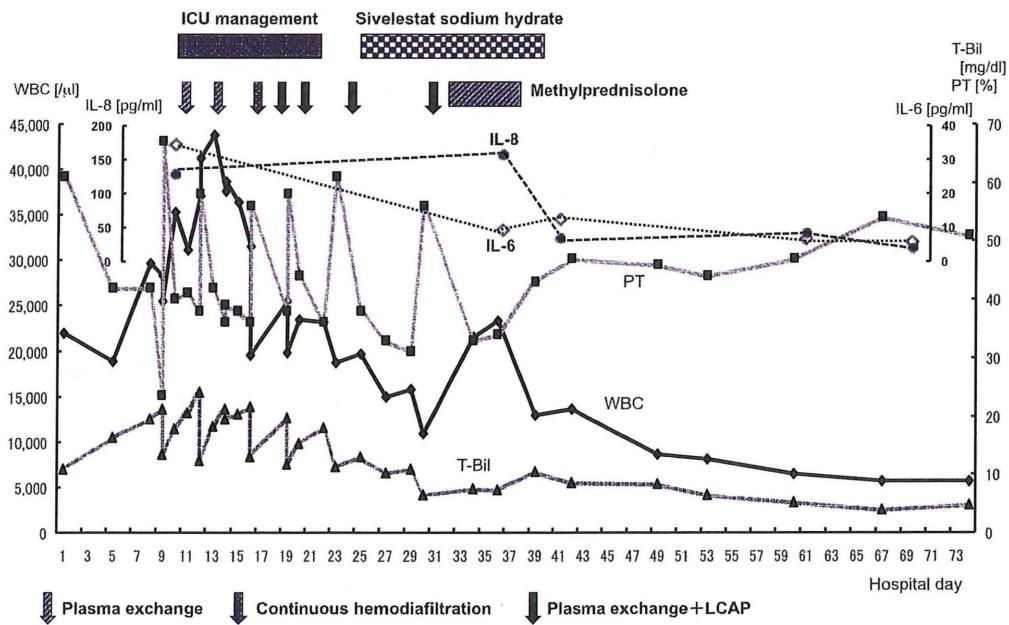


Fig. 2 Clinical course of the case

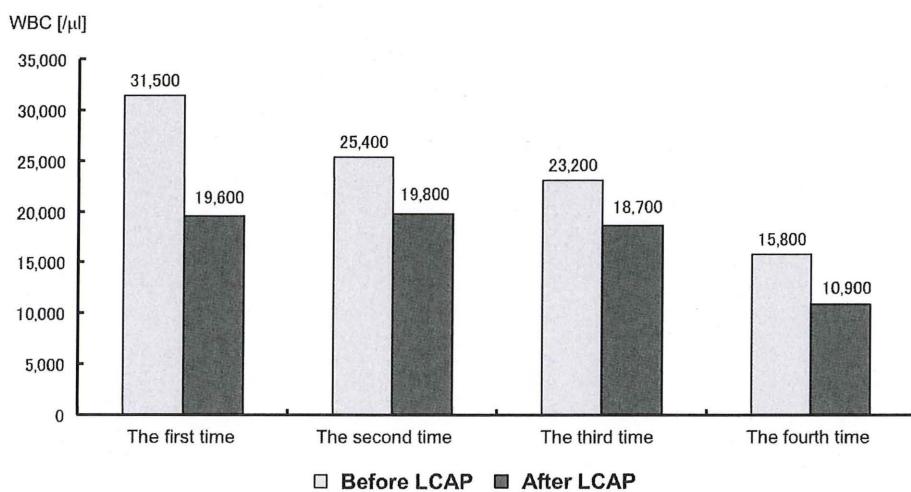


Fig. 3
Serial changes of the white blood cells before and after leukocytapheresis

ス療法（メチルプレドニゾロン1g/日）を行った。その結果、徐々にPT値は40%以上に回復し、PEから離脱可能となった。また白血球数、IL-6、IL-8値は低下傾向となり、腹部CTでは肝脾腫及び腹水も著明に改善していた（Fig. 1c, 1d）。第75病日全身状態は安定し、退院となった。

考 察

SAHは断酒にもかかわらず症状及び病態の悪化を来たし、その予後が極めて不良なことから様々な治療法¹³⁾⁶⁾が試みられているが、標準治療は確立されていない。SAHでは白血球増加、肝腫大、黄疸を呈する他、肝性脳症、消化管出血などの様々な合併症が生じる。本症例では高度肝機能障害、腹水、発熱及び著明な白血球増加を認めていたことから、当初はアルコール性肝炎に腸内細菌のbacterial translocationによる細菌感染症が合併したと考え、尿・血液・腹水培養及びCT、超音波検査による画像診断を施行したが、明らかな起炎菌及び感染巣は同定できなかった。一方入院時より抗菌薬投与を行ったが解熱傾向は認めず、最終的には細菌感染症の合併は否定的と考えた。本症例は33歳と若く、入院時のThe Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scoreは23で、90日後死亡率は32%であり、家族と生体肝移植及び脳死肝移植登録についても協議した。一般にアルコール性肝疾患での生体肝移植では、原則として6カ月間以上の断酒が必要とされている⁷⁾。本症例はこの原則に該当せず、信州大学肝移植コーディ

ネーターと相談し、家族をドナーとした生体肝移植を希望する場合、最終的には信州大学倫理委員会の判断に委ねる予定であった。幸いPE、LCAP、CHDF、ステロイド、シベレスタット等による保存的治療でSAHは改善傾向となり、移植は回避できた。内藤らは妻をドナーに生体肝移植を行うことで救命したSAHの男性を報告⁸⁾している。肝移植は非常に有効な治療手段と思われるが、移植成功後に再度飲酒してしまうことも想定され、SAHにおける移植の適応については慎重に判断する必要がある。

次にSAHの発症メカニズムから本症例に対して施行した各種保存的治療について考察する。SAHではエンドトキシンが門脈血流を介して肝クッパー細胞を刺激し、IL-6、IL-8などの炎症性サイトカイン産生のトリガーとなり、肝類洞内の微小循環障害を引き起こす。血中へ入った炎症性サイトカインは細胞内シグナル伝達機構を介して血管内皮細胞を活性化し、種々の接着分子を発現する。その結果、好中球は血管内皮細胞の間隙を通り抜け肝組織中へ浸潤する。血管外へ遊走した好中球は各種炎症性サイトカインにより機能亢進（プライミング）を受けている。組織中では更にグラム陰性菌外膜の主成分であるリポ多糖（lipopolysaccharide；LPS）がマクロファージ、樹状細胞を活性化し、サイトカイン産生を強く誘導する。LPSは血中ではLPS結合タンパク（LPS binding protein；LBP）と協同して強力な活性化に関与している。LPSはマクロファージの細胞膜上でCD14と結合することにより保持されているが、

引き続き LPS に結合し活性化される受容体が Toll-like receptor 4 (TLR4) である。活性化された TLR4 は、MyD88 アダプター蛋白を介し細胞内シグナルを伝達し、転写因子 NF- κ B を活性化することで炎症性サイトカインを誘導する⁹⁾。最近では、重症敗血症患者に対する抗 TLR4 拮抗薬の臨床応用も報告されている¹⁰⁾。CD14 は好中球にも発現しており、安井らは LPS の好中球活性酸素産生プライミングがマクロファージと同じく、CD14 を介して惹起されることを証明している¹¹⁾¹²⁾。LPS により直接プライミングされた好中球からは肝組織障害性の強いメディエーターが産生される。好中球の產生するメディエーターとしては、好中球エラスター、中性プロテアーゼと活性酸素の他、ロイコトリエン、血小板活性化因子などのリン脂質代謝産物や少量の一酸化窒素などが挙げられる⁹⁾。これらの物質は相互作用により、単体よりさらに強力な肝組織障害物質（次亜塩素酸、過酸化亜硝酸など）の產生をもたらし、重篤な肝障害を発生させる⁹⁾¹³⁾。以上の作用機序から好中球に起因する治療法を考えると、白血球除去療法、CHDF によるメディエーターの除去、好中球エラスター阻害薬、プロテアーゼ阻害薬及び SOD (superoxide dismutase) などが有望と思われる。本症例では入院当初からトリプシン・カリクレイン・プラスミンなどのプロテアーゼに対する阻害薬であるメシル酸ガベキサートや抗トリプシン作用を持つウリナスタチンを使用した。更に LCAP、CHDF による治療を施行したが、炎症を鎮静化するには不十分であり、第 25 病日より好中球エラスター阻害薬であるシベレスタットを併用した。シベレスタット導入後は白血球数の順調な減少が得られており、その後ステロイド治療により一過性に白血球増加を認めたものの、ステロイド終了後には白血球数は正常化した。野口らは、SAH に対するシベレスタットの有効例を報告¹⁴⁾しており、好中球エラスター阻害薬は SAH の炎症を制御するために有用な可能性がある。SOD は活性酸素の消去剤であるものの半減期が短く実用化できていなかったが、近年細胞膜親和性と組織滞留性を大きく改善したレシチン化 SOD が潰瘍性大腸炎や間質性肺炎に対して有効であったとの報告¹⁵⁾もあり、SAH 治療薬としても今後の開発が期待される。

SAH において肝不全症状（出血傾向、黄疸、肝性脳症）が強い場合、PE による治療が効果的である。PE は凝固因子の補充やビリルビンの除去において非常に有用であり、本症例では SAH による肝障害が収束する

まで PE を合計 6 回施行し凝固能の保持に努めた。腹水及び浮腫増悪時には除水及び炎症性サイトカインの除去を目的として CHDF をを行い、全身状態の安定を図った。しかし PE 及び CHDF では白血球増加の改善が得られず、第 17 病日より LCAP も併用した。SAH に対し LCAP もしくは granulocytapheresis (以下 GCAP) を施行した症例は、PubMed 及び医学中央雑誌で検索したところ、会議録では比較的多数報告されていたが、論文化されたデータから症例を抽出すると自験例を含め 23 例の報告があった (Table 2)。内訳は LCAP 4 例、GCAP 19 例であり、全体の救命例は肝移植例も含めると 13 例 (56.5%) と比較的高い結果であった。GCAP が約 60% の顆粒球・単球を選択的に除去するのに対し、LCAP では顆粒球・単球をほぼ 100%、リンパ球を約 60% 除去する²⁶⁾。本症例では LCAP を選択したが Table 2 の成績をみると、救命率は LCAP 75% (4 例中 3 例生存)、GCAP 52.6% (19 例中 10 例生存) とやや LCAP で良好であった。しかしながら症例数が少ないため、両者の成績に差があるのか否かについては今後の検討が必要である。LCAP 及び GCAP は、白血球を除去する他、炎症性サイトカインや細胞接着因子及び活性酸素等を減少させることができると報告されている²⁶⁾。経過中の IL-6 及び IL-8 などの炎症性サイトカインの血中濃度は病勢を反映し、SAH に対する治療効果を判定する上で有用¹³⁾²⁰⁾²²⁾と考えられている。本症例では LCAP 開始後 IL-6 の血中濃度は低下し白血球数も減少傾向となったが、IL-8 についてはすぐには低下が得られず、メチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法後に IL-8 の低下が得られた (Fig. 2)。この経過から、LCAP では炎症性サイトカインの制御が不十分であり、抗炎症作用の強いステロイド治療を最後に追加したことが、本症例の病態を安定させるために有効であった可能性がある。SAH に対するステロイドの使用状況は、Table 2 によると 23 例中 19 例 (82.6%) においてステロイドが使用されていた。本症例では肝内の過剰な炎症を抑制して肝再生が促進されることを期待し、第 32 病日より 3 日間ステロイドパルス療法を施行した。ステロイド使用後は、順調に PT 値の上昇が得られており、臨床経過からステロイドは肝内の炎症反応を抑制することを通じて肝再生に促進的に作用したと思われる。ステロイドは SAH の治療としてエンドトキシン血症から生じる重症化のネットワークを最初の段階で断つことで有用と考えられ、肝クッパー細胞内で転写因子の核移行を阻害することにより炎症性サイトカインの産生を抑制し、

Table 2 Summary of reported cases of severe alcoholic hepatitis treated by leukocytapheresis (LCAP) or granulocytapheresis (GCAP)

| Case no. | Authors | Year | Age | Gender | Ste- roid | Plasma exchange | Continuous hemodialif- tration | Sivele- stat | Uli- nastatin | LCAP or GCAP | Outcome |
|----------|------------------------------------|------|-----|--------|--------------|--------------------|--------------------------------------|-----------------|------------------|--------------------|---------|
| 1 | Narita R, et al. ¹⁶⁾ | 1998 | 44 | female | + | + | - | - | - | LCAP | died |
| 2 | Kamimura K, et al. ¹³⁾ | 2002 | 59 | female | - | + | + | - | + | GCAP | died |
| 3 | Tsuji Y, et al. ¹⁷⁾ | 2002 | 34 | male | + | - | - | - | - | GCAP | alive |
| 4 | Mori S, et al. ¹⁸⁾ | 2004 | 35 | female | + | + | + | - | - | GCAP | alive |
| 5 | Naito M, et al. ⁸⁾ | 2005 | 43 | male | - | + | + | - | + | GCAP | alive* |
| 6 | Okubo K, et al. ¹⁹⁾ | 2006 | 36 | female | + | - | - | + | + | GCAP | alive |
| 7 | Kumashiro R, et al. ²⁰⁾ | 2006 | 27 | female | + | - | - | - | + | GCAP | died |
| 8 | Kumashiro R, et al. ²⁰⁾ | 2006 | 34 | male | + | - | - | - | + | GCAP | alive |
| 9 | Kumashiro R, et al. ²⁰⁾ | 2006 | 41 | female | + | - | - | - | - | GCAP | alive |
| 10 | Kumashiro R, et al. ²⁰⁾ | 2006 | 57 | male | + | - | + | - | - | GCAP | died |
| 11 | Kumashiro R, et al. ²⁰⁾ | 2006 | 51 | male | + | - | - | - | - | GCAP | alive |
| 12 | Kumashiro R, et al. ²⁰⁾ | 2006 | 66 | male | + | + | + | - | - | GCAP | died |
| 13 | Yoshizawa K, et al. ²¹⁾ | 2007 | 37 | female | - | - | - | - | + | GCAP | alive |
| 14 | Yamagishi Y, et al. ²²⁾ | 2007 | 30 | female | + | - | - | - | - | LCAP | alive |
| 15 | Ikeda Y, et al. ²³⁾ | 2008 | 44 | male | - | + | + | - | - | LCAP | alive |
| 16 | Ota Y, et al. ²⁴⁾ | 2009 | 34 | female | + | + | + | - | + | GCAP | alive |
| 17 | Morris JM, et al. ²⁵⁾ | 2010 | 54 | male | + | - | - | - | - | GCAP | died |
| 18 | Morris JM, et al. ²⁵⁾ | 2010 | 43 | male | + | - | - | - | - | GCAP | died |
| 19 | Morris JM, et al. ²⁵⁾ | 2010 | 47 | male | + | - | - | - | - | GCAP | died |
| 20 | Morris JM, et al. ²⁵⁾ | 2010 | 62 | male | + | - | - | - | - | GCAP | died |
| 21 | Morris JM, et al. ²⁵⁾ | 2010 | 52 | male | + | - | - | - | - | GCAP | alive |
| 22 | Morris JM, et al. ²⁵⁾ | 2010 | 53 | male | + | - | - | - | - | GCAP | died |
| 23 | Our case | 2013 | 33 | male | + | + | + | + | + | LCAP | alive |

*transplantation case

全身性炎症反応を改善させる。ステロイド投与の効果が乏しく死亡した症例は、SAH 発症からしばらく時間が経過して改善傾向がないためにステロイドを投与されている症例であり、抗菌薬でコントロール困難な重症感染症や消化管出血を高頻度に伴っていたとの報告がある²⁷⁾。従って、感染症や消化管出血などの合併症が出現する前にステロイドを投与することが病態の進展を抑える上で重要である²⁸⁾。本症例でステロイドを使用した時期が遅くなった理由は入院当初に肝移植を考慮していたためであり、ステロイド使用については慎重にならざるを得なかったが、重症感染症や消化管出血を合併する前のタイミングでステロイドを使用できたため、良好な経過が得られたものと考えられる。

近年 SAH の予後は改善されてきており、その理由としては急性肝不全、多臓器不全に対する血液浄化療法の進歩、ICU を中心とした集中治療の進歩、LCAP/

GCAP、ステロイド投与などの集学的治療が寄与しているものと思われる¹³⁾。我々の経験した症例を Table 2 にまとめた他の症例と比較すると、ステロイド、PE、CHDF、シベレスタット、ウリナスタチン、LCAP/GCAP の全ての治療を施行したのは本症例のみであった。我々はこれらの治療を同時に行った訳ではなく、まずは肝移植の可能性を考えつつ PE、CHDF で治療を開始した。しかし十分な白血球数の減少が得られなかつたため、保険適応外の LCAP を導入した。LCAP 導入後、白血球数は減少傾向となつたがまだ不十分であったため、シベレスタットを併用し、更にステロイドパルス療法を行つたところ炎症性サイトカインは減少し、白血球の安定的な減少と凝固能の改善が得られた。今回の経験から SAH を救命するためには、その臨床経過で各治療に対する生体の反応を注意深く評価しつつ、順次タイミング良く治療法の追加や変更を行うことが重要と

思われた。SAH 全国調査において、1992 年度の高田班（文部省科研費「アルコールと肝」研究班）の報告では、生存率が 23.8% と極めて不良であったが、2004-2007 年の検討では 62.9% と著明に改善されている²⁹。梅田らは LCAP/GCAP を施行した SAH 14 例を報告し、その内 11 例を救命しており、ステロイドと異なり感染症のリスクが少なく安全性の高い治療法であると評価している³⁰。SAH に対する標準治療が確立されていない中、LCAP/GCAP を含む集学的治療を行った症例の予後は比較的良好であり、今後 LCAP/GCAP の保険承認を期待したいが、現在 SAH に対する GCAP の有効性と安全性を検証する第 II 相試験 (UMIN000008642) が慶應大学にて進行中であり、その結果が待たれるところである。

結語

近年 SAH の予後は改善傾向にあり、PE, CHDF, LCAP/GCAP などの効果が注目されているが、各々単独での効果には限界がある。SAH 症例を効率良く救命するためには、治療に対する生体の反応を注意深く見極めつつ、順次タイミング良く PE, CHDF, LCAP/GCAP, シベレスタット、ステロイドなどの治療を駆使し集学的治療を行うことが必須である。今後は更なる症例を蓄積していくことで、SAH に対する治療法を確立していく必要がある。

文献

- 1) 石井邦英、神代龍吉、佐田通夫. アルコールと肝疾患. 重症型アルコール性肝炎の病態と治療. 肝胆膵 2007; 54: 677-688
- 2) 藤田尚己、竹井謙之. アルコール性肝障害、NASH (非アルコール性脂肪肝炎)・NAFLD(非アルコール性脂肪性肝疾患). 「重症型アルコール性肝炎(解説/特集)肝・胆道系症候群(第2版)その他の肝・胆道系疾患を含めて 肝臓編(上)日本臨床 別冊肝・胆道系症候群 I」 2010, p191-195
- 3) 高田 昭、奥平雅彦、太田康幸、他. アルコール性肝障害に対する新しい診断基準試案の提案. 肝臓 1993; 34: 888-896
- 4) 堀江義則、山岸由幸、海老沼浩利、他. 本邦におけるアルコール性肝炎の重症度判定のための新しいスコア. 肝臓 2012; 53: 429-431
- 5) Horie Y, Ishii H, Hibi T. Severe alcoholic hepatitis in Japan: prognosis and therapy. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 251S-258S
- 6) 石井邦英、神代龍吉、佐田通夫、他. 重症型アルコール性肝炎の治療と予後の推移. 肝胆膵 2000; 40: 69-79
- 7) 梅田瑠美子、山岸由幸、海老沼浩利、他. アルコール性肝硬変に対する部分生体肝移植症例から断酒期間を含めた適応についての検討. アルコールと医学生物学 2010; 29: 41-46
- 8) 内藤雅大、堀池眞一郎、岩佐元雄、他. 肝移植に至った重症型アルコール性肝炎の本邦第1例. 日本内科学会雑誌 2005; 94: 753-755
- 9) 安井耕三. 好中球性炎症の病態と臨床. *Inflammation and Regeneration* 2005; 25: 173-176
- 10) Opal SM, Laterre PF, Francois B, et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 1154-1162
- 11) Yasui K, Becker EL, Sha'afi RI. Lipopolysaccharide and serum cause the translocation of G-protein to the membrane and prime neutrophils via CD14. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183: 1280-1286
- 12) Yasui K, Komiyama A, Molski TFP, et al. Pentoxyfylline and CD 14 antibody additively inhibit priming of polymorphonuclear leukocytes for enhanced release of superoxide by lipopolysaccharide: possible mechanism of these actions. *Infect Immun* 1994; 62: 922-927
- 13) 上村顯也、小林正明、森 茂紀、他. 顆粒球除去療法を施行した重症型アルコール性肝炎の1例. 肝臓 2002; 43: 316-321
- 14) 野口哲男、森内隆幸、上林孝豊、他. シベレスタットナトリウム(エラスボール)が著効した、重症型アルコール性肝炎による急性肺障害/急性呼吸促迫症候群(ALI/ARDS)の1例. 新薬と臨床 2005; 54: 898-903
- 15) 松澤康雄、川島辰男、鈴木康夫. SOD/消化器疾患/肺疾患. 炎症と免疫 2008; 16: 525-530
- 16) 成田竜一、笹倉俊介、横田昌樹、他. 血漿交換、白血球除去にて改善を認めた重症型アルコール性肝炎の1例. 日本消化器病学会雑誌 1998; 95: 51-55
- 17) 辻 吉保、神代龍吉、石井邦英、他. 白血球除去カラムを用いて救命し得た重症型アルコール性肝炎の一例. アルコールと医学生物学 2002; 22: 113-119
- 18) 森 朱夏、堀江義則、山岸由幸、他. 白血球除去療

- 法を施行し救命した若年女性の重症型アルコール性肝炎の1例. アルコールと医学生物学 2004; 24: 114-119
- 19) Okubo K, Yoshizawa K, Okiyama W, et al. Severe alcoholic hepatitis with extremely high neutrophil count successfully treated by granulocytopheresis. Intern Med 2006; 45: 155-158
- 20) Kumashiro R, Koga Y, Kuwahara R, et al. Granulocytopheresis (GCAP) for severe alcoholic hepatitis—A preliminary report. Hepatol Res 2006; 36: 229-236
- 21) 吉澤 要. 顆粒球除去療法が有効であった重症アルコール性肝炎症例. 治療学 2007; 41: 413-416
- 22) 山岸由幸, 櫻庭 篤, 泉谷幹子, 他. 病態に応じた集学的治療にて救命した重症型アルコール性肝炎の2例. アルコールと医学生物学 2007; 27: 42-50
- 23) 池田有紀, 高野裕子, 佐藤芳之, 他. 断酒を続けるも肝不全が進行したアルコール性肝障害. 臨床消化器内科 2008; 23: 507-512
- 24) 大田悠司, 笹田雄三, 仲程 純, 他. 顆粒球除去療法が有効であった重症型アルコール性肝炎の1例. 日本消化器病学会雑誌 2009; 106: 1778-1782
- 25) Morris JM, Dickson S, Neilson M, et al. Granulocy-
- tapheresis in the treatment of severe alcoholic hepatitis: a case series. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22: 457-460
- 26) 下山 孝, 澤田康史, 田中隆夫, 他. 潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法—多施設共同無作為割付比較試験—. 日本アフェレシス学会雑誌 1999; 18: 117-131
- 27) 堀江義則, 石井裕正. 重症型アルコール性肝炎の全国調査. 日本消化器病学会雑誌 2002; 99: 1326-1333
- 28) 石井邦英, 安部裕正, 神代龍吉, 他. 重症型アルコール性肝炎の治療と予後. 消化器科 2002; 35: 219-226
- 29) Horie Y, Yamagishi Y, Ebinuma H, et al. Therapeutic strategies for severe alcoholic hepatitis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011; 35: 738-744
- 30) 梅田瑠美子, 山岸由幸, 海老沼浩利, 他. 重症型アルコール性肝炎に対する集学的治療と転帰, およびその後の経過についての検討. アルコールと医学生物学 2012; 31: 66-70

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし