

hepatitis群でも7割の症例で陽性であった。さらにPBCの約7割弱の症例で陽性となっている。AIHを診断する際のANAは、sensitivityは高いがspecificityに問題があることが示唆される。分画をみるとSpeckled型はPSCを除くほとんどの症例で高率に認められるが、homogenous型はAIHおよびPSCで多く認め、Discrete Speckled型はAIC、PBCでよく認められている。自己免疫性肝疾患診断には、ANA出現のみならず、その染色パターンも有用であることが確認された。ASMAはAIHとoverlap症候群で陽性率が高く、これら疾患の診断に際してはANAの出現より有用であることも示唆された。AMAや抗PDH抗体はPBCおよびoverlap症候群に特徴的で、診断の補助手段として有用である。なお、自己抗体からみてもoverlap症候群はAIHとPBCの両者の特徴を備えており、病態分類上も重要である。

AIHおよびoverlap症候群は他に比較し肝実質細胞の炎症が強く、AIHの診断基準にも含まれる、interface hepatitis、いわゆるpiecemeal necrosis、肝実質炎、肝細胞ロゼット、形質細胞浸潤が高い頻度で認められた。胆管障害、CNSDCはPBCで高頻度に認められ、頻度は落ちるがAICやoverlap群でも高い頻度で認められている。胆管周囲層状線維化はPSCに特徴的な所見といえるが、他の疾患でも認められている。AIHはPBC、AIC、PSCに比較し実質障害が主体となっている症例が中心であり、逆にPBC、PSCでは胆管障害を主体とした症例の多いことが示されている。

AIHのスコアリング・システムでも分かるように、自己免疫性肝疾患の診断において、病理診断の果たす役割は大きい。しかし、実質炎、形質細胞浸潤などの程度判定や、CNSDCを含めた胆管障害の診断は病理医により必ずしも一定していない。AIHの6.8%で認められたCNSDC陽性例、および今回各施設で診断されたAIC、overlap症候群については病理組織標本を一括収集し、同一の病理医による比較診断などの追跡調査を行う予定である。それにより、わが国における自己免疫性肝疾患の疾患分類、診断等についての解明が期待される。

治療に関してPSLはAIHのみでなく、overlap症候群およびcryptogenic hepatitisについても有効性が得られている。また、sherlockらの報告にあるようにAICに対しても高い効果が得られている。UDCA治療は、AIHの約62%に有効であったが、PBCで効果が得られたのは半数以下であった。また、UDCAはPSC、AICの半数前後に有効であることが判明した。cryptogenic hepatitisに対する治療はUDCAよりむしろPSLに有効性が認められ、治療からみるとAIH、AIC、overlap症候群に類似した病態であることが予想され、詳細の検討が必要である。

現在、自己免疫性肝疾患は、AIH、PBCおよびPSCとこれら単一の肝障害には診断されないvaliant AIHに大別される。さらに、valiant AIHはoverlap症候群とoutlier hepatitisに分けられ、後者はさらに

AICとcryptogenic hepatitisに細分されている。今回の検討により、いずれの群にも属さないcryptogenic hepatitis群の特徴としては、①80%が女性で、平均発症年齢約55歳、②トランスアミナーゼの高い症例が多く、speckled型を中心としたANA陽性者が約7割存在、③IgG、IgMはともに上昇しておらず、④実質炎が強いこと以外、病理学的特徴を認めない、⑤PSL治療に良く反応する、などの臨床的特徴を備えた病態であった。今後は、これらの詳細を検討するとともに、各施設により診断されたAIC、overlap症候群診断の再検討も行い、それらの診断指針を検討する予定である。

E. 結論

わが国における自己免疫性肝疾患の実態調査を行った。

- 1) 従来に比較しAIH発症の割合が増加している傾向を認めた。
 - 2) 施設診断によるoverlap症候群は、症状、検査データ、病理像などの点でAIHとPBC両者の特徴を備えた病態であった。
 - 3) cryptogenic hepatitis群の特徴としては、中年女性優位の発症、ANA陽性を伴う比較的強い肝障害があり、PSL治療に良く反応することがあげられた。
 - 4) AIC、overlap症候群および病理学的非定型AIH、PBCについては組織標本を一括収集し、同一の病理医による比較診断の必要性が示された。
- 今後、各病態の診断法、cryptogenic hepatitis群の詳細検討を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toda G.: Revised criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Internal Medicine* 2000; 39(12): 999-1000
- 2) G.toda, F.Watanabe, M.Zeniya: Autoimmune hepatitis in Japan: epidemiology and clinical features. In *Progress in Hepatology* 5, Yamanaka M et al eds. Elsevier, Amsterdam, 2000, p 79-85
- 3) Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, Zeniya M, Toda G.: Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Cancer* 2000; 89(1): 53-59.
- 4) Homma S, Iinuma T, Toda G, Ohno T, Kufe D: Antitumor activity against gastrointestinal and hepatocellular carcinoma by immunization with fusions of dendritic and carcinoma cells in mice. In: Asakura H, editors. *Gastroenterology and Hepatology: Millennium 2000*. Tokyo: Springer-Verlag Tokyo; 2000 (in press)

- 5) Kuniyasu Y, Takahashi T, Itoh M, Shimizu J, Toda G and Sakaguchi S: Naturally anergic and suppressive CD25+CD4+ T cells as a functionally and phenotypically distinct immunoregulatory T cell subpopulation. *International Immunology* 2000; 12(8): 1145-1155
- 6) M. Zeniya, A. Kuramoto, H. Takahashi, Y. Aizawa, and G. Toda: Immunological mechanism of autoimmune hepatitis: a review on the molecular analysis of T cell receptors. In *Progress in Hepatology* 5, Yamanaka M et al eds. Elsevier, Amsterdam, 1999, p 95-104
- 7) H. Takahashi, Y. Aizawa, M. Zeniya and G. Toda: NKT cells and autoimmune liver diseases. In *Autoimmune liver disease-its recent advances*. Nishioka M et al eds. Elsevier, Amsterdam, 2000, p63-72
- 8) Zeniya M, Toda G : Case selection for interferon treatment of hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol (Australia)*, May 2000, 15 Suppl pE117-22
- 9) Zeniya M, Toda G: autoimmune liver disease: current therapy. *Int Mrd* 39:346-347, 2000
- 10) 銭谷幹男, 戸田剛太郎: 自己免疫性肝疾患－診断と治療, 2000 Apr; 39(4):346-7.
- 11) 銭谷幹男, 戸田剛太郎: 自己免疫性肝炎の診断基準・病型分類・新国際基準, 内科, 85: 1164-1170, 2000
- 12) 銭谷幹男, 戸田剛太郎: 自己免疫性肝炎, 自己免疫性肝疾患－その治療の実際, 辻, 大西編, 日本医学館, 1999, p118-123
- 13) 銭谷幹男, 戸田剛太郎: 自己免疫性胆管炎, 日本臨床 領域別症候群シリーズNo.31: 222-225, 2000
- 14) 銭谷幹男, 戸田剛太郎: 自己免疫性肝炎, KEY WORD, 小俣他編, 先端医学社, 東京, 2000, p120-121
- 15) 渡辺文時, 戸田剛太郎: 自己免疫性肝炎の治療と予後. 肝胆膵フロンティア10-自己免疫性肝疾患, 39~46, 2000
- 16) 渡辺文時, 戸田剛太郎: 免疫症候群-自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis; AIH). 日本臨床, 213~217, 2000
- 17) 渡辺文時, 戸田剛太郎: 認定医・専門医のための内科学レビュー－最新主要文献と解説－自己免疫性肝疾患, 薬物性, 代謝性肝疾患. 認定医・専門医のための内科学レビュー2001, 99~104, 2001
- 18) 渡辺文時, 銭谷幹男, 戸田剛太郎: わが国における自己免疫性肝炎(AIH)の地域偏在性－厚生省全国調査による実態解析の試み－. 最新肝臓病学, 203~209, 2000
- 19) 渡辺文時, 戸田剛太郎: 自己免疫性肝障害の臨床, 3. 自己免疫性肝炎 (AIH), 疫学, 臨床像, (印刷中), 2001

学会発表

- 1) 渡辺文時, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, 他: 自己免疫性肝炎 (AIH) 患者における原発性胆汁性肝硬変(PBC)とのoverlap症候群の検討. (第97回日本内科学会講演会, 於京都, 2000. 4)

G. 知的所有権の取得状況

特許取得

なし

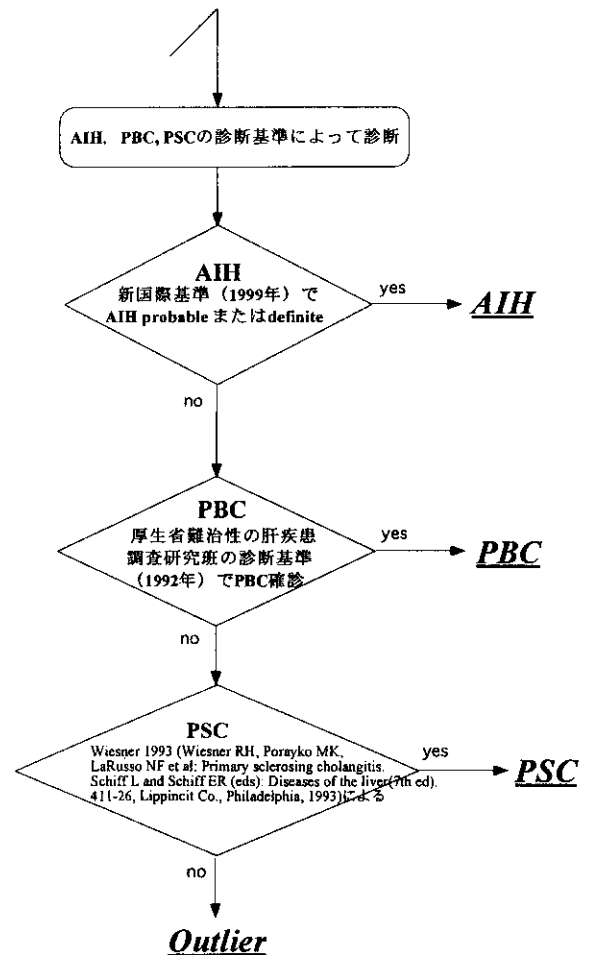
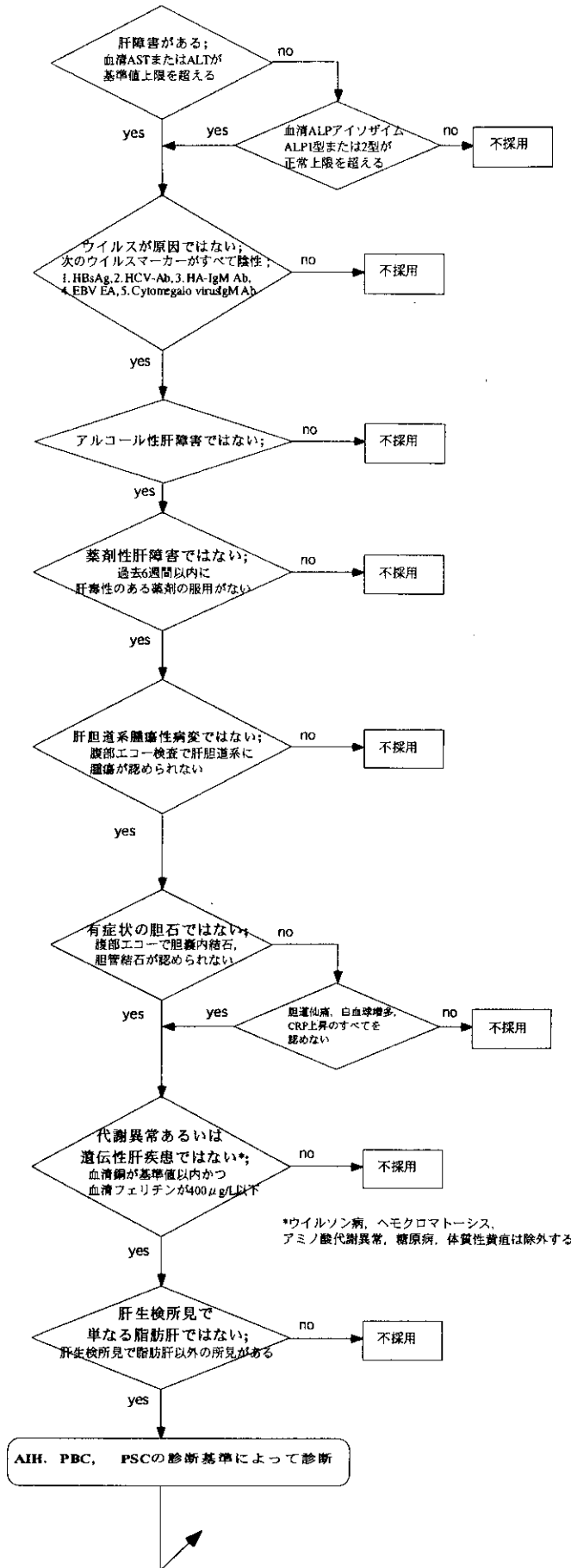
実用新案登録

なし

その他

なし

診断への アルゴリズム



<全症例>

	症例数	%
男	112	16.1
女	583	83.9

<各疾患の発症頻度>

診断名	症例数	%
AIH	272	39.2
PBC	293	40.9
PSC	24	3.4
AIC	31	4.3
overlap	43	6.0
cryptgenic	53	7.4

<overlap症候群の内訳>

	症例数	%
AIH+PBC	38	88.4
AIH+AIC	2	4.7
AIC+PBC	2	4.7
AIH+PSC	1	2.3

<平均発症年齢および男女比>

診断名	平均年齢	男	女
AIH	54.2±15.5	13.2	86.8
PBC	56.5±26.0	15.5	84.5
PSC	45.4±17.0	62.5	37.5
AIC	57.2±6.5	12.9	87.1
overlap	52.2±12.2	9.3	90.7
cryptgenic	54.6±13.5	20.8	79.2

<画像診断>

診断名	慢性肝炎所見	脾腫	胆管病変
AIH	63.8	31.4	1.3
PBC	66.8	34.9	2.8
PSC	31.8	39.1	87.0
AIC	74.1	29.6	7.4
overlap	80.0	41.5	15.4
cryptgenic	62.2	27.3	0.0

<自覚症状>

診断名	N	倦怠	掻痒	黄疸	食思	発熱	腹痛	なし
AIH	272	50.4	10.7	30.9	30.5	7.7	5.9	35.7
PBC	293	22.5	20.8	5.8	5.1	1.0	2.7	53.6
PSC	24	33.3	20.8	20.8	12.5	12.5	29.2	37.5
AIC	31	25.8	12.9	3.2	16.1	12.9	3.2	51.6
overlap	43	44.2	16.3	23.3	16.3	7.0	7.0	25.6
cryptgenic	53	34.0	9.4	22.6	17.0	5.7	0.0	45.3

<検査データ>

診断名	n	年齢	GOT	GPT	T.BIL	ALP-ratio S	γGTP	T.chol	IgG	IgM
AIH	272	54.3	331±446	330±416	4.2±6.8	1.26±0.69	150±131	167±41	2788±2695	263±249
PBC	293	56.5	75±101	73±90	1.2±2.1	2.11±1.85	278±255	214±73	1819±612	468±341
PSC	24	45.4	74±68	80±68	1.9±4.6	4.03±2.63	388±397	219±76	1711±474	207±124
AIC	31	56.7	73±67	81±88	0.8±0.5	2.42±1.87	340±396	221±85	1956±593	290±217
overlap	43	52.5	293±717	190±246	2.4±4.8	1.86±1.03	248±230	196±43	2467±1147	501±340
cryptgenic	53	54.6	224±393	229±363	2.8±5.3	1.43±0.91	184±193	184±39	1971±1122	334±302

§ : ALP値/施設ALP上限値

<自己抗体>

ANA									ASMA				
診断名	N	陽性者	陽性率	median	pattern				N	陽性者	陽性率	median	
					H	Sp	Ds	(%)					
AIH	256	228	89.1	320	54.6	52.7	13.5	5.3	153	80	52.3	80	
PBC	266	181	68.0	160	25.8	58.1	32.3	5.2	98	11	11.2	40	
PSC	20	5	25.0	80	83.3	33.3	16.7	0.0	8	1	12.5	20	
AIC	29	27	93.1	1280	25.9	40.7	59.3	7.4	18	7	38.9	80	
overlap	43	37	86.0	320	41.9	48.4	35.5	3.2	24	16	66.7	160	
cryptgenic	50	35	70.0	80	46.4	71.4	14.3	7.1	17	4	23.5	40	

AMA

診断名	N	陽性者	陽性率	median
AIH	216	19	8.8	40
PBC	260	212	81.5	160
PSC	17	3	17.6	80
AIC	29	0	0.0	-
overlap	39	23	59.0	160
cryptgenic	40	7	17.5	160

M2

診断名	N	陽性者	陽性率
AIH	42	5	11.9
PBC	115	78	67.8
PSC	4	1	25.0
AIC	15	0	0.0
overlap	16	12	75.0
cryptgenic	15	2	13.3

<組織像>

interface hepatitis %				
診断名	N	軽度以下	中等度以上	
AIH	217	40.1	59.9	
PBC	233	82.4	17.6	
PSC	20	90.0	10.0	
AIC	29	65.5	34.5	
overlap	37	27.0	73.0	
cryptgenic	33	72.7	27.3	

肝細胞ロゼット %				
診断名	N	なし	あり	
AIH	232	69.8	30.2	
PBC	246	93.9	6.1	
PSC	21	100.0	0.0	
AIC	29	89.7	10.3	
overlap	37	67.6	32.4	
cryptgenic	41	82.9	17.1	

実質炎 %				
診断名	N	軽度以下	中等度以上	
AIH	232	39.7	60.3	
PBC	218	81.7	18.3	
PSC	22	95.5	4.5	
AIC	29	72.4	27.6	
overlap	39	38.5	61.5	
cryptgenic	42	57.1	42.9	

胆管障害像 %				
診断名	N	なし	あり	
AIH	236	72.9	27.1	
PBC	256	14.1	85.9	
PSC	22	18.2	81.8	
AIC	29	10.3	89.7	
overlap	38	7.9	92.1	
cryptgenic	43	67.4	32.6	

CNSDC %				
診断名	N	なし	あり	
AIH	235	93.2	6.8	
PBC	251	33.9	66.1	
PSC	20	80.0	20.0	
AIC	30	43.3	56.7	
overlap	38	44.7	55.3	
cryptgenic	42	88.1	11.9	

胆管減少または消失 %				
診断名	N	なし	あり	
AIH	236	92.8	7.2	
PBC	252	33.7	66.3	
PSC	22	59.1	40.9	
AIC	30	20.0	80.0	
overlap	37	37.8	62.2	
cryptgenic	42	81.0	19.0	

形質細胞浸潤 %				
診断名	N	なし	あり	
AIH	236	26.3	73.7	
PBC	251	49.4	50.6	
PSC	21	76.2	23.8	
AIC	28	35.7	64.3	
overlap	39	28.2	71.8	
cryptgenic	43	76.7	23.3	

好酸球浸潤 %				
診断名	N	なし	あり	
AIH	229	66.8	33.2	
PBC	243	60.1	39.9	
PSC	20	80.0	20.0	
AIC	28	64.3	35.7	
overlap	37	43.2	56.8	
cryptgenic	43	72.1	27.9	

肉芽腫形成 %				
診断名	N	なし	あり	
AIH	237	97.5	2.5	
PBC	251	67.3	32.7	
PSC	21	76.2	23.8	
AIC	30	76.7	23.3	
overlap	38	68.4	31.6	
cryptgenic	44	90.9	9.1	

胆管周囲層状線維化 %				
診断名	N	なし	あり	
AIH	239	98.3	1.7	
PBC	247	93.9	6.1	
PSC	22	27.3	72.7	
AIC	29	93.1	6.9	
overlap	38	94.7	5.3	
cryptgenic	41	95.1	4.9	

<治療>

PSLのみ %								
診断名	N	正常化	50%以上改善	50%未満改善	増悪	無変化	不明	その他
AIH	153	77.8	11.8	2.6	1.3	2.6	3.9	0.0
PBC	9	55.6	0.0	11.1	0.0	22.2	0.0	11.1
PSC	1	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0
AIC	5	40.0	60.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
overlap	10	40.0	40.0	10.0	10.0	0.0	0.0	0.0
cryptgenic	7	71.4	14.3	0.0	14.3	0.0	0.0	0.0

UDCAのみ %								
診断名	N	正常化	50%以上改善	50%未満改善	増悪	無変化	不明	その他
AIH	45	44.4	17.8	13.3	0.0	17.8	6.7	0.0
PBC	232	31.9	16.8	21.6	1.3	19.4	7.8	1.3
PSC	19	21.1	21.1	31.6	5.3	15.8	5.3	0.0
AIC	23	26.1	26.1	4.3	0.0	30.4	8.7	4.3
overlap	17	41.2	17.6	17.6	0.0	17.6	5.9	0.0
cryptgenic	23	34.8	8.7	17.4	0.0	30.4	4.3	4.3

PSL+UDCA %								
診断名	N	正常化	50%以上改善	50%未満改善	増悪	無変化	不明	その他
AIH	48	81.3	12.5	2.1	2.1	2.1	0.0	0.0
PBC	9	11.1	44.4	11.1	11.1	22.2	0.0	0.0
PSC	1	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
AIC	1	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
overlap	11	81.8	9.1	9.1	0.0	0.0	0.0	0.0
cryptgenic	1	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

難治性の肝疾患に関する研究

原発性胆汁性肝硬変全国調査結果（第21報）

分担研究者 井上 恭一 関西医科大学第三内科 教授

研究要旨：本研究の目的は、原発性胆汁性肝硬変（PBC）全国調査登録症例に混在する非定型の自己免疫性肝疾患群の病態および予後について検討し、これら疾患群数を推定することにある。第6－10回調査までの登録症例中1882例を対象として、診断時臨床像・治療・予後について解析した。登録症例全体の約70%を占めるAMA陽性または抗PDH抗体陽性・ANA陽性またはSMA陽性群にはAIH-PBC overlap syndromeの一部が含まれていると考えられるが、その割合は既報の各診断指針によって大きな幅があった。AIC症例または胆管病変を伴うAIH症例は全体の約5%、AICを除くAMA・抗PDH抗体陰性PBC症例は全体の1%以下と推定された。また、これら各群を選別するためにはALP値、modified AIH scoreの算定が有用であった。

A. 研究目的

非定型の自己免疫性肝疾患には、いわゆるautoimmune cholangitis: AIC、自己免疫性肝炎（AIH）－PBC overlap syndrome など様々な概念がある。現時点では、これら各疾患群の診断指針に関する一定の見解が得られていないため、診断に苦慮することが少なくない。本邦における原発性胆汁性肝硬変(PBC)の全国調査は1980年より実施されてきたが、本調査に登録される症例は1992年厚生省「難治性の肝疾患」調査研究班により定められた PBC の診断基準を満たす場合に限定している。今回は、これら登録症例中に含まれると考えられる非定型の自己免疫性肝疾患群の臨床像を検討し、疾患群数を推定した。

B. 方法

対象は第6－10回PBC全国調査（調査期間1990年1月－1998年12月末）における登録症例2983例中、解析可能症例1882例である。全症例を自己抗体により以下の4群に分類した（1群：抗ミトコンドリア抗体：AMA陽性または抗PDH抗体陽性・抗核抗体（ANA）陰性かつ抗平滑筋抗体（SMA）陰性、2群：AMA陽性または抗PDH抗体陽性・ANA陽性またはSMA陽性、3群：AMA陰性かつ抗PDH抗体陰性・ANA陽性またはSMA陽性、4群：AMA、抗PDH抗体、ANA、SMAいずれも陰性）。各群別に診断時臨床像・治療・予後などについて解析した。生存率はKaplan-Meier法を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。また、AIH-PBC overlap syndrome症例数の推定に際しては、Chazouilleres、Czaja、Lohse、厚生省「難治性の肝炎」調査研究班、Alverz（AIH score）らによる診断指針に基づき、2群症例中各指針に合致する症例数について検討した。ただし、PBC全国調査では、肝組織学的所見としてScheuer分類の記載に留めていることから、各診断指針から組織学的所見項目については除外した。

なお、研究対象とした登録症例の個人的プライバシーに関わる情報の漏洩については十分な配慮を行った。

C. 研究結果

全症例に占める各群の症例数は1群：417例（22.1%）2群：1359例（72.2%）3群：97例（5.2%）4群：9例（0.5%）であった。各群の診断時臨床検査所見の検討では、性別で1と2、3群間（1群：84.4、2群：89.9、3群：92.8F%）、ALP値で1と2、3群間（1群：23.32、2群：25.89、3群27.65KA U/l）、抗PDH抗体力価で1と2群間（1群：842.59、2群：566.25倍）、SMA陽性率で2と3群間（2群：13.57、3群：26.92%）、modified AIH scoreで1と2、3群間・4と2、3群間（1群：5.34、2群：7.71、3群8.12、4群5.44）に各々有意差を認めた。治療の検討では、各群ともに85%以上の症例にウルソデオキシコール酸が投与されており、3群で副腎皮質ステロイドの使用症例（10.3%）が他群に比較して多い傾向にあった。予後について、原疾患による死亡例数は1群：21例、2群：61例、3群：0例、4群：0例であり、生存率に各群間有意差は認められなかった。2群1359例において既報のAIH-PBC overlap syndrome診断指針に合致する例数を検討した結果、0.7-53.0%までかなりの幅があった。

D. 考察

PBC全国調査登録症例には、非定型の自己免疫性肝疾患が混在している可能性がある。AMA陽性または抗PDH抗体陽性・ANA陽性またはSMA陽性群（2群）にはAIH-PBC overlap syndromeの一部が含まれていると考えられる。今回の既報の診断指針に基づく症例数の推定では、生化学・血清学的検査所見項目に限定して算定した影響が否めないが、かなりの幅が認められた。今後、より判別度の高い診断指針の設定

が必要と考えられる。かかる観点から、当班により非定型的自己免疫性肝疾患の診断指針確立を目的として、PBCや原発性硬化性胆管炎を含めた AIH の境界病変また診断困難症例に対する全国規模の調査も実施される予定である。AMA陰性かつ抗PDH抗体陰性・ANA陽性またはSMA陽性群(3群)は、いわゆるAICまたは胆管病変を伴う AIH に相当すると考えられるが、これら症例は全体の約5%であった。AMA、抗PDH抗体、ANA、SMAいずれも陰性例(4群)は全体の1%以下と推定された。しかし、3・4群いずれも独立した疾患群として扱うためには、イムノブロット法による抗M2抗体の検索が必要である。一旦、PBCと診断された症例についても経時的に病態が変化する症例も経験され、今後は予後調査に留まらず病態を含めた追跡調査もすべきであると考えられた。

E. 結論

PBC全国調査登録症例の内、AIH-PBC overlap syndromeは既報の診断指針によれば全体の0.5-38.3%まで大きな幅があり、今後さらに判別度の高い診断指針の設定が求められた。AIC例または胆管病変を伴う AIH 症例は全体の約5%、AICを除くAMA・抗PDH抗体陰性PBC例は全体の1%以下と推定された。また、これら各群を選別するためにはALP値、modified AIH scoreの算定が有用であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 廣原淳子、仲野俊成、井上恭一：
非ウイルス性肝炎・肝障害、原発性胆汁性肝硬変の長期予後、総合臨床49:635-640,2000
- 2) 廣原淳子、仲野俊成、井上恭一：
原発性胆汁性肝硬変、概念と疫学、肝胆膵フロンティア10、自己免疫性肝疾患、病態・治療・予後(沖田 極、神代正道、小林健一、二川俊二編) 診断と治療社、東京、2000,p47-52
- 3) Hirohara J, Nakano T, Inoue K et al:
Epidemiology and prognosis of primary biliary cirrhosis in Japan. In: Nishioka M, Watanabe S, Arima K (eds.) Autoimmune Liver Disease. Its Recent Advances. Amsterdam: Elsevier/North-Holland, 2000; 87-97.

2. 学会発表

無し

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

劇症肝炎、遅発性肝不全（LOHF：late onset hepatic failureの全国集計（1999年）

分担研究者 藤原 研司 埼玉医科大学第三内科 主任教授

研究要旨：全国610施設を対象としたアンケート調査により、1999年に発症した劇症肝炎128例（急性型68例、亜急性型60例）、LOHF 16例を集計し、その患者背景、臨床像、予後および治療法を解析した。また、肝移植適応ガイドライン（日本急性肝不全研究会、1996年）を再評価した。

〔成績〕① 患者背景：急性型の11.8%、亜急性型の15.2%はHBVキャリアであった。また、急性型の31.1%、亜急性型の41.7%及びLOHFの62.5%は糖尿病、悪性腫瘍、精神疾患などの基礎疾患を有しており、その大部分で薬剤歴が認められた。② 成因：A型は18例（12.5%）、うち17例が急性型であった。HBV感染が関与する症例は50例（34.7%）認められた。うち28例は急性感染例、21例はキャリア例、1例は何れかの判別が不能であった。急性感染例は急性型、キャリア例は亜急性型の頻度が有意に高率であった。非A非B型は55例（38.2%）で認められ、急性型13例、亜急性型32例、LOHF 10例であった。なお、非A非B型はA型やB型急性感染例に比して、抗核抗体陽性ないし血清IgG高値を呈する症例が有意に多く、また、自己免疫性肝炎が疑われる症例が13例（23.6%）含まれていた。③ 予後：肝移植非実施症例における救命率は、急性型62.7%、亜急性型29.5%、LOHF 21.4%であり、急性型が他病型に比して有意に高率であった。成因別では、A型の救命率が88.2%と最も高く、B型急性感染例50%、B型キャリア症例30%、非A非B型45.6%であった。④ 治療：B型キャリア症例のうち10例（47.6%）でラミブジンが投与され、うち5例で有効性が確認された。肝移植の適応は、急性型26例（38.8%）、亜急性型41例（施された。肝移植非実施例を対象にした適応ガイドラインの正診率は急性型73.7%、亜急性型73.5%、LOHF 78.6%であり、特に亜急性型において死亡と予測される症例の29.0%が救命され、これが正診率をさげる要因となっていた。

〔考案と結語〕 昨年の全国集計と同様に、基礎疾患や薬剤歴を有する症例が増加する傾向が見られた。また、内科治療による救命率は、急性型、亜急性型、LOHFの何れの病型においても向上していることが確認された。また、成因としては1999年はA型の流行年であったが、それ以外はHBV感染と非A非B型が大部分を占め、後者に自己免疫性肝炎が含まれている可能性が注目された。治療法としては、lamivudineとともに生体部分肝移植の施行症例が急増している。しかし、肝移植適応ガイドラインの正診率は亜急性型でも73.5%と低く、患者背景や治療法の変遷に対応した新たな基準を作成することが重要と考えられた。

KEYWORD：劇症肝炎、LOHF、肝移植、予後予測

研究協力者

持田 智 埼玉医科大学 第三内科 助教授
松井 淳 埼玉医科大学 第三内科講座助手

A. 研究背景と目的

劇症肝炎及びLOHFの予後は不良であり、その多くは内科的集学治療によっても救命できないとされてきた。しかし、1998年の症例を対象とした全国集計では1)、lami-vudineや生体部分肝移植などの新たな治療法が導入され、予後が向上する萌しが見られた。また、HBVキャリアや基礎疾患を有する症例の頻度が増加するなど、患者背景も変化しつつあることが明らかになってきた1)。そこで、今回は調査施設数を前回までの2倍に増やし、1999年に発症した劇症肝炎、LOHF症例の全国集計を行うことにより、その臨床像、予後及び治療法を解析し、1998年の症例と比較した。また、生体部分肝移植が定着し、脳死肝移植も実施可能となった現況から、肝移植適応ガイドライン

2)（日本急性肝不全研究会、1996年）の再評価も試みた。

B. 研究対象と方法

日本消化器病学会及び日本肝臓学会の評議員が所属する610施設を対象に1次アンケート調査を行い、1999年に発症した劇症肝炎及びLOHFの症例数を調査した。352施設（57.7%）より200症例の報告があり、これらに対して2次アンケート調査を実施して臨床データを集計した。160症例（80.0%）が登録されたが、成績に不明確な部分のあった80例（51施設）に関しては3次アンケートを実施、54例（36施設、68%）から回答を得た。第12回犬山シンポジウムの基準を満たす劇症肝炎3)、Williamsらの基準によるLOHFは4)、計144例（90.0%）であった。このうち11例に関しては3次アンケート未回答のため、信頼できる成績のみを抽出して用いた。これら症例につき、患者背景、成因、合併症、検査成績、治療法及び予後

に関する解析を行った。また、肝移植非実施例を対象に肝移植適応ガイドライン²⁾を用いた生存予測を行い、実際の予後と比較することにより、ガイドラインの有用性と問題点も検討した。

C. 研究結果

1. 患者背景と予後 (表-1)

144例のうち、劇症肝炎は128例（急性型68例、亜急性型60例）、LOHFは16例であった。急性型では男性が、LOHFでは女性が多い傾向が見られた。また、患者年齢はLOHFが急性型に比して有意に高かった。

劇症肝炎は急性型の11.8%、亜急性型の15.2%がHBVキャリアであり、LOHFの6.3%に比して高率であった。糖尿病、悪性腫瘍、精神疾患などの基礎疾患を有する患者は、急性型では31.3%であったが、亜急性型41.7%、LOHF 62.5%と、何れも急性型に比して有意に高率であった。なお、これら患者の多くは薬剤が投与されており、その頻度は亜急性型が42.1%、LOHFが60.0%で、急性型（23.1%）に比して有意に高かった。投与された薬剤としては、抗炎症薬、抗菌薬、消化器疾患治療薬、精神疾患治療薬、代謝疾患治療薬などが多かった。

肝移植非実施例における救命率は、劇症肝炎全体では48.5%であり、急性型（62.7%）は亜急性型（29.5%）に比して有意に高率であった。LOHF症例は内科治療で2例が救命された（21.4%）。肝移植は、急性型9例、亜急性型16例、LOHF 2例に実施されたが、夫々1例、2例、2例が術後合併症で死亡している。肝移植実施例を含めた救命率は劇症肝炎全体で56.3%（急性型66.2%、亜急性型45.0%）、LOHF 18.8%であった。

2. 成因と予後 (表-2)

A型は18例（14.1%）で、うち17例が急性型、内科治療による救命率は88.2%と高かった。

B型は、IgM-HBc抗体陽性が36例、陰性が11例、未測定が2例であり、全体の34.0%を占めていた。HBVキャリアにA型を併発した1例を加えると、50例（14.7%）でHBV感染が認められた。IgM-HBc抗体陽性例のうち8例、陰性例の全例及び未測定例の1例はHBVキャリアであった。従って、B型は急性感染が28例、キャリア発症が20例であり（A型合併例を除く）、前者では急性型、後者では亜急性型の頻度が有意に高率であった。内科治療による救命率は、急性感染例が50%、キャリア発症例が17.6%（A型合併例を除く）。

表1. 劇症肝炎、LOHFの背景因子と予後

	急性型 (n=68)	亜急性型 (n=60)	LOHF (n=16)
男:女 (:不明)	35:32 (:1)	28:31 (:1)	4:12*
年齢 (平均±SD)	42.8±17.8	46.8±14.4	53.3±14.7***
HBV carrier (%)	11.8 (8/68)	15.2 (9/59)	6.3 (1/16)
基礎疾患 ^b (%)	31.3 (21/67)	41.7 (25/60)	62.5 (10/16) **
薬剤歴 (%)	23.1 (15/65)	42.1 (24/57)	60.0 (9/15) **
救命率 (%) : 移植例を除く	62.7 (37/59)	29.5 (13/44) **	21.4 (3/14) **
肝移植施行症例 (死亡例)	9 (1)	16 (2)	2 (2)
救命率 (%) : 移植例を含む	66.2 (45/68)	45.0 (27/60) **	18.8 (3/16) **

*平均±標準偏差, ^bHBV carrierは含まない (悪性腫瘍, 糖尿病, 精神疾患など)

p<0.1 and *p<0.05 vs 急性型

表2. 劇症肝炎、LOHFの成因と予後

	急性型 (n=68)						亜急性型 (n=60)						劇症肝炎全体 (n=128)				LOHF (n=16)			
	生存	死亡	移植救命	移植死亡	救命率 (%) 移植除く	救命率 (%) 移植含む	生存	死亡	移植救命	移植死亡	救命率 (%) 移植除く	救命率 (%) 移植含む	症例数	比率 %	救命率 (%) 移植除く	救命率 (%) 移植含む	生存	死亡	移植救命	移植死亡
A型 (HBV carrier)	14	2	0	1	86.7	81.3	1	0	0	0	100		18	14.1	88.2	83.3	0	0	0	0
B型急性感染	8	9	5*	0	47.1	59.1	3	2	1	0	60	45.5	28	21.9	50	60.7	0	0	0	0
B型carrier発症	2	6	1	0	25	33.3	1	8#	1	0	12.5	20	19	14.8	17.6	26.3	1	0	0	0
B型判定不能 ¹	0	0	1	0		100	0	0	0	0			1	0.8		100	0	0	0	0
非A非B型 ² (HCV) (EBV) (自己免疫性)	11	2	0	0	84.6		8	17	5	2	32	40.6	45	35.2	50	53.3	2	6	0	2
薬剤性	1	1	0	0	50		0	1	5	0	0	83.3	8	6.3	33.3	75	0	4	0	0
不明 ³	1	2	1	0	33.3	50	0	3	2	0	0	40	9	7	16.7	44.4	0	1	0	0
計	37	22	8	1	62.7	66.2	13	31	14	2	29.5	45	128	48.5	56.3	3	11	0	2	

¹HBs抗原陽性であるが他のマーカーが不明で急性感染かcarrier発症か不明。

²IgM-HA抗体, HBs抗原, IgM-HBc抗体が何れも陰性: HBV carrier疑いはHBV-DNAのみ陽性, 自己免疫性は自己免

³検査成績が不十分で成因が不明な例。

*1例はHCV陽性, #1例は自己免疫性肝炎の疑いもあり

非A非B型は55例で、全体の38.2%であった。特に、亜急性型とLOHFでその頻度が高く、各病型の53.3%、62.5%を占めていた。非A非B型では抗核抗体陽性ないし血清IgG濃度が2,000 mg/dL以上の症例が夫々41%、33%を占めており<e2606103 (表-3)、これらから自己免疫性肝炎が疑われる症例も13例(23.6%)存在した。なお、非A非B型における抗核抗体陽性や血清IgGが高値となる頻度は、A型やB型急性感染例より有意に高かったが、B型キャリア発症例との間には差異が認められなかった(表-3)。また、自己免疫性肝炎が疑われる症例の内科治療による救命率は、45.5%であった。

薬剤性は12例(8.3%)であり、原因薬剤としては抗腫瘍薬(UFTが2例)、抗菌薬、抗炎症薬、催眠薬、PTU、降圧薬、ハロセンなどが報告された。

3. 肝性脳症出現時の身体所見、画像所見及び血液検査成績

昏睡Ⅱ度出現時に急性型93.8%、亜急性型98.3%で黄疸が認められた。羽ばたき振戦は約70.4%、肝性口臭は48.9%、発熱、腹水、頰脈及び肝濁音界消失は34~40%、呼吸促迫と下腿浮腫は20~25%で観察されたが、腹水と肝濁音界消失は急性型より亜急性型で有意に高率であった。LOHFは全例が黄疸を呈し、発熱、腹水、肝濁音界消失羽ばたき振戦及び下腿浮腫を50~75%と高率に認めた。また、身体所見と予後との関連性をみると、腹水、頰脈及び肝濁音界の消失は、移植非実施救命例に比して死亡例で有意に高率であった。

腹部超音波またはCT検査における肝萎縮は、急性型(36.1%)に比して、亜急性型(85.9%)とLOHF(71.4%)で有意に高率に観察された<e2606104 (表-4)。また、急性型では、肝移植非実施救命例(14.2%)に比して死亡例(70.6%)で高率に肝萎縮($p<0.05$)が認められた。

急性型は血清トランスアミナーゼが高値で、プロトロンビン時間が高度に延長していた。一方、亜急性型とLOHFでは、血清トランスアミナーゼ値の上昇は軽度であったが、血清ビリルビン濃度上昇とアルブミン濃度低下が顕著であった(表-5)。また、劇症肝炎では、死亡例は肝移植非実施救命例に比して、血清アルブミンとビリルビンD/T比の低下、血清アンモニア、ビリルビン及びhHGF濃度の上昇が、有意に顕著であった。

4. 合併症

劇症肝炎における合併症の頻度は、感染症42.3%、脳浮腫40.1%、消化管出血20.7%、腎不全31.0%、DIC42.1%、心不全8.9%であった。急性型と亜急性型では各合併症の頻度に差がなく、LOHFでもほぼ同頻度で各合併症を認めた。肝移植非実施救命例は死亡例に比して、感染症、脳浮腫、腎不全及びDICの合併頻度が有意に低率であった。また、合併症の認められない

劇症肝炎例は救命率が81.5%と高率であったが、合併症数が増加するに従い救命率は低下し、合併症数が3以上の症例は救命率が22.6%であった(表-6)。

5. 内科的治療法

劇症肝炎では、血漿交換(93.7%)、血液濾過透析(79.4%)、副腎皮質ステロイド投与(70.1%)、G1療法(54.3%)、抗凝固療法(52.7%)、などの治療が高頻度実施された(表-7)。各治療法が施行された頻度は急性型と亜急性型で差がなく、また、LOHFでも同程度であった。肝移植非実施救命例は死亡例に比して、特殊組成アミノ酸製剤を投与する頻度が有意に低率であった。

B型49例のうち17例(35.0%)でlami-vudineが投与された(表-8)。急性感染7例(25.9%;急性型6例、亜急性型1例)、キャリア10例(47.6%;急性型2例、亜急性型7例、LOHF 1例)であり、非A非B型でも1例で用いられていた。キャリア10例中9例で副腎皮質ステロイドが併用投与された。これらのうち5例でHBV-DNA量の減少が認められ、うち2例は内科治療のみで、1例は肝移植を施行することで救命した。一方、2例はウイルス学的に無効、3例は評価不能と判定されたが、無効例のうち1例は肝機能が改善して内科的治療で救命した。副作用としては、1例で血清アミラーゼ上昇が認められた。

6. 肝移植の実態と適応ガイドラインの有用性

肝移植の適応は、急性型の38.8%、亜急性型の68.3%及びLOHFの50.0%で検討され、亜急性型における頻度は急性型に比して有意に高かった<e2606109 (表-9)。肝移植適応を検討した時期は、急性型は1例を除き全例(96.2%)が脳症出現から3日後までであった。亜急性型やLOHFでは、脳症出現前に適応を検討した症例が10例(20.4%)認められた一方で、出現1週以降の症例も6例(12.2%)存在した。特に、LOHFでは脳症出現48日前より適応を検討した症例も存在し、適応ガイドラインの利用率は低かった(25.0%)。

肝移植非実施例における肝移植適応ガイドラインの正診率は、昏睡出現時の判定では急性型が68.6%、亜急性型74.4%、LOHF85.7%であった。また、5日後の再評価した際の正診率は、急性型73.7%、亜急性型73.5%、LOHF 78.6%であり、明らかな向上は認められなかった(表-10)。急性型で死亡と予測したにも拘わらず救命できたのは5例で、3例では脳症改善の不良が、2例ではPT改善が5日以降に生じたことが、誤判定の要因であった。一方、生存と予測した死亡例は8例で、うち7例は合併症のコントロールが不良な症例であった。亜急性型及びLOHFで死亡と予測された救命例には、lamivudine著効例が3例存在した。また、これらにはPTの改善が不良で、救命した後に肝硬変へ進展したと推測される症例も存在した。

表3. 劇症肝炎, LOHFにおける抗核抗体, IgG値

	計	抗核抗体: 倍 (%)				血清IgG: mg/dL (%)			
		測定数	≥40	≥80	≥160	測定数	≥2,000	≥2,500	≥3,000
A型	18	10	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11	2 (18)	0 (0)	0 (0)
B型急性感染	28	19	3 (16)	2 (11)	0 (0)	15	1 (7)	1 (7)	0 (0)
B型carrier発症	20	12	4 (33) *	2 (17)	2 (17)	16	6 (38)	5 (31)	5 (31)
B型判定不能	2	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
非A非B型	55	49	20 (41) ** #	12 (24)	7 (14)	45	15 (33)	8 (18)	4 (9)
自己免疫性	13	13	9	8	5	11	9	7	4
薬剤性	12	11	5 (45)	4 (36)	3 (27)	7	2 (29)	0 (0)	0 (0)
不明	10	7	2 (29)	2 (29)	0 (0)	6	2 (33)	0 (0)	0 (0)
計	144	110	33 (30)	22 (20)	10 (9)	102	28	14 (14)	9 (9)

*p<0.1 and **p<0.05 vs A型, #p<0.1 and ##p<0.05 vs B型急性感染

表4. 昏睡Ⅱ度出現時の肝萎縮

(%)	劇症肝炎全体 (n=128)			急性型 (n=68)			亜急性型 (n=60)			LOHF (n=16)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
萎縮	72/118 (60.2)			22/61 (36.1)			49/57 (85.9)*			10/14 (71.4) *		
	14/47 (29.8)	39/47 (83.0)	18/24 (75.0)	5/35 (14.2)	12/17 (70.6) #	5/9 (55.6)	9/12 (75.0)	27/30 (90.0)	13/15 (86.7)	1/3 (33.3)	7/9 (77.8)	2/2 (100)

*p<0.05 vs 急性型, #p<0.05vs生存

表5. 昏睡Ⅱ度出現時の血液検査所見

	劇症肝炎 (n=128)			急性型 (n=68)			亜急性型 (n=60)			LOHF (n=16)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (%)	20.5 ± 11.5			17.8 ± 11.5			23.3 ± 11.0 **			30.6 ± 10.2
HPT (%)	15.9 ± 10.9			13.6 ± 11.3			18.2 ± 10.1 **			25.9 ± 12.8
albumin (g/dL)	3.47 ± 0.58			3.59 ± 0.57			3.10 ± 0.47			2.88 ± 0.58
T.Bil (mg/dL)	12.80 ± 7.95			8.30 ± 4.25 ##			18.05 ± 8.00 ***			17.71 ±
D.Bil (mg/dL)	8.82 ± 5.81			7.16 ± 3.36			13.41 ± 8.44			11.63 ±
D/T 比	0.63 ± 0.13			0.63 ± 0.14			0.63 ± 0.12			0.68 ± 0.09
AST (IU/L)	993 [33-30,900]			2,473 [218 ? 30,900] ##			228 [33-7,200] ***			215 [49-]
ALT (IU/L)	1,837 [22-13,900]			4,110 [273-13,900] ##			335 [22-4,810] ***			267 [27-]
AFP (ng/mL)	7.0 [0-2,673]			3.1 [0-185] ##			43.5 [2-2,673] ***			6 [2.2-74.0]
NH3 (ng/dL)	133 ± 84			138 ± 95			126 ± 70			114 ± 47
Fisher 比	0.80 ± 0.39			0.75 ± 0.39			0.83 ± 0.40			1.12
BTR	5.40 ± 11.5			2.62 ± 1.11			7.35 ± 14.4			1.79, 1.82
HGF (ng/mL)	2.04 [0.37-47.4]			2.37 [0.37-17.6]			1.98 [0.47-47.4]			1.89
血小板 (万/mm ³)	13.3 ± 7.3			12.6 ± 6.7			14.1 ± 8.0			12.2 ± 8.1
白血球 (/mm ³)	9.9 ± 5.3			10.0 ± 5.5			9.7 ± 5.1			10.7 ± 4.8

平均±標準偏差, 中央値 [最小-最大]
 *p<0.1 and **p<0.05 vs 急性型,
 &p<0.1 and &&p<0.05 vs 亜急性型,
 #p<0.1 and ##p<0.05 vs 劇症肝炎全体
 \$p<0.1 and \$\$p<0.05 vs 生存例,
 ¥p<0.1 and ¥¥p<0.05 vs 死亡例+A20

表6. 劇症肝炎, LOHFにおける合併症

	劇症肝炎全体 (n=128)			急性型 (n=68)			亜急性型 (n=60)			LOHF (n=16)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
感染	44/104 (42.3)			23/63 (36.5)			21/41 (51.2)			7/26 (43.8)		
	13/46	24/46*	7/22	12/36	9/20	2/7	1/10	15/26*	5/15	0/3	6/11	1/2
脳浮腫	35/103 (40.1)			16/58 (27.6)			19/45 (42.2)			2/14 (14.3)		
	6/47	20/36	9/20	4/34	8/16*	4/8	2/13	12/20*	5/12	0/3	1/9	1/2
消化管出血	25/121 (20.7)			14/64 (21.9)			11/57 (19.3)			4/16 (25.0)		
	7/49	16/50	2/22	6/36	7/20	1/8	1/13	9/30	1/14	0/3	4/11	0/2
腎不全	39/126 (31.0)			26/67 (38.8)			13/61 (21.3)			4/16 (25.0)		
	12/49	25/52*	2/25	10/36	14/22*	2/9	2/13	11/30	0/16	0/3	4/11	0/2
DIC	51/121 (42.1)			28/65 (43.1)			23/56 (41.1)			5/13 (38.5)		
	13/49	30/48*	8/24	10/36	13/20*	5/9	3/13	17/28*	3/15	0/3	5/9	0/1
心不全	11/124 (8.9)			8/66 (12.1)			3/58 (5.2)			2/14 (14.3)		
	3/49	8/50	0/25	3/36	5/21	0/9	0/13	3/29	0/16	0/3	2/9	0/2

*p<0.05 vs 生存

表7. 劇症肝炎, LOHFの内科的治療法

(%)	劇症肝炎全体 (n=128)			急性型 (n=68)			亜急性型 (n=60)			LOHF (n=16)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
ステロイド	89/127 (70.1)			41/67 (61.2)			48/60 (80.0)			13/16 (81.3)		
	29/49	42/53	18/25	19/36	16/22	6/9	10/13	26/31	12/16	3/3	9/11	1/2
GI療法	69/127 (54.3)			33/67 (49.3)			36/60 (60.0)			8/16 (50.0)		
	29/49	28/53	12/25	20/36	10/22	3/9	9/13	18/31	9/16	2/3	6/11	0/2
特殊組成アミノ酸	37/127 (29.1)			15/67 (22.4)			22/60 (36.7)			6/16 (37.5)		
	8/49	20/53*	9/25	7/36	5/22	3/9	1/13	15/31*	6/16	1/3	5/11	0/2
血漿交換	119/127 (93.7)			65/67 (97.0)			54/60 (90.0)			14/16 (87.5)		
	44/49	51/53	24/25	34/36	22/22	9/9	10/13	29/31	15/16	2/3	10/11	2/2
血液 (濾過) 透析	100/126 (79.4)			50/67 (74.6)			50/59 (84.7)			10/16 (62.5)		
	37/49	43/52	20/25	26/36	17/22	7/9	11/13	26/30	13/16	1/3	7/11	2/2
PGE1	34/127 (26.8)			18/67 (26.9)			16/60 (26.7)			4/16 (25.0)		
	12/49	11/53	11/25	8/36	5/22	5/9	4/13	6/31	6/16	2/3	2/11	0/2
IFN	30/127 (23.6)			17/67 (25.4)			13/60 (21.7)			1/16 (6.3)		
	8/49	19/53	3/25	5/36	9/22	3/9	3/13	10/31	0/16	0/3	1/11	0/2
Cyclosporin A	19/127 (15.0)			8/67 (11.9)			11/60 (18.3)			5/16 (31.3)		
	6/49	10/53	3/25	3/36	4/22	1/9	3/13	6/31	2/16	1/3	4/11	0/2
ラミブジン	17/126 (13.5)			8/66 (12.1)			9/60 (15.0)			1/15 (6.7)		
	4/49	10/52	3/25	2/36	4/21	2/9	2/13	6/31	1/16	1/3	0/10	0/2
抗凝固療法	67/127 (52.7)			35/67 (52.2)			32/60 (53.3)			10/16 (62.5)		
	25/49	32/53	10/25	20/36	13/22	2/9	5/13	19/31	8/16	2/3	8/11	0/2

表8. Lamivudineの投与された劇症肝炎, LOHF症例

性年齢	投与量 (日) 期間	開始日* 脳症	病型	成因	HBV-DNA (測定法)	転帰	有用性 (根拠)	併用療法	副作用
F 32	150 mg 51日	0日 II	急性型	キャリア	6 (TMA)	救命	無効 (ウイルス量不変)	アロピド IFN	なし
M 58	100, 150 mg 9日	3日 0	急性型	急性感染	23 (H/A'リ)	救命	有効 (ウイルス量の減少)	アロピド	Amylase ↑
F 60	150 mg 95日	-2日 I	急性型	急性感染	7.3 (TMA)	死亡	有効 (ウイルス量の減少)	アロピド IFN	感染症
M 68	150 mg 3日	1日 IV	急性型	急性感染	未測定	死亡	不明 (短期間の投与)	アロピド IFN	不明
F 66	150 mg 3日	2日 IV	急性型	キャリア	未測定	死亡	不明 (短期間の投与)	アロピド IFN	不明
M 48	150 mg 8日	2日 IV	急性型	急性感染	3.7 (TMA)	死亡	不明 (短期間の投与)	アロピド	なし
F 28	300 mg 4日	1日 V	急性型	急性感染	未測定	移植生存	不明 (短期間の投与)	アロピド IFN	不明
F 31	150mg 不明	5日 III	急性型	急性感染 + HCV	未測定	移植生存	不明 (投与翌日に移植)	なし	不明
F 51	150 mg 72日	0日 II	亜急性型	キャリア	2×103 (PCR)	救命	有効 (ウイルス量減少)	アロピド IFN	なし
F 58	150 mg 22日	1日 II	亜急性型	急性感染	1.5×105 (PCR)	救命	有効 (ウイルス量の減少)	アロピド IFN	なし
F 54	150 mg 22日	-20日 0	亜急性型	キャリア	6.9 (TMA)	死亡	不明 (敗血症で死亡)	アロピド IFN	不明
F 18	300 mg 6日	15日 0	亜急性型	非A非B	未測定	死亡	不明 (B型でなかった)	アロピド IFN	不明
M 67	150 mg 17日	-10日 0	亜急性型	キャリア	280 (アロピド)	死亡	有効 (ウイルス量の減少)	なし	なし
M 31	150 mg 189日	17日 II	亜急性型	キャリア	1.2×106 (PCR)	死亡	有効 (ウイルス量軽度減少)	アロピド IFN	なし
F 43	300 mg 6日	2日 II	亜急性型	キャリア	7 (TMA)	死亡	不明 (短期間の投与)	アロピド	なし
M 47	150 mg 10日	3日 II	亜急性型	キャリア	未測定	死亡	無効 (ALT低下せず)	アロピド	なし
M 38	300 mg >241日	-2日 I	亜急性型	キャリア	6.3 (TMA)	移植生存	有効 (ウイルス量の減少)	アロピド	なし
F 29	150 mg >179日	-4日 0	LOHF	キャリア	1,700 (アロピド)	救命	有効 (ウイルス量の減少)	アロピド CyA	なし

表9. 劇症肝炎, LOHFにおける肝移植適応の検討

	急性型 (n=68)			亜急性型 (n=60)			LOHF (n=16)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
肝移植適応の検討 (%)	26/67 (38.8)			41/60 (68.3) *			8/16 (50.0)		
検討時期 ¹	9/36	8/22	9/9	8/13	17/31	16/16	1/3	5/11	2/2
	0, 0, 0	-2, 0,	0, 0, 1,	0, 0, 0,	?, -	-7, -	38	-48 -	-20, 0
	0, 0, 1	0, 0, 1,	1, 1, 1,	0, 0, 1,	20, -3,	6, -2,		3, -10,	
	1, 1, 2	1, 1, 3	1, 2, 3	2, 3	-3, 0,	0, 0, 0,		1, 4	
					0, 0, 0,	0, 0, 0,			
					0, 0, 2,	0, 0, 0,			
					3, 5, 6,	2, 2, 9,			
適応基準の利用 (%)	19/25 (76.0)			35/40 (87.5)			2/8 (25.0)		
	7/8	5/8	7/9	8/8	13/16	14/16	0/1	1/5	1/2

¹昏睡Ⅱ度以上出現後の日数

*p<0.05 vs 急性型

表10. 劇症肝炎移植適応ガイドラインの有用性

	劇症肝炎全体	急性型	亜急性型	LOHF
5日後再評価不能例	8/103 (7.8)	2/59 (3.4)	6/44 (13.6)	0/14 (0.0)
昏睡出現時の正診率	67/94 (71.2)	35/51 (68.6)	32/43 (74.4)	12/14 (85.7)
再評価後の正診率	61/83 (73.5)	36/49 (73.7)	25/34 (73.5)	11/14 (78.6)
有用率 (%)	61/91 (67.0)	36/51 (70.6)	25/40 (62.5)	11/14 (78.6)

D. 考察

今回の全国調査では対象とする医療機関数を増加させたため、登録症例数は劇症肝炎が前回の93例から128例(1.38倍)に、LOHFが11例から16例(1.45倍)へと増加した。一次アンケートに回答のあった施設数の増加は、299から352の1.18倍であったことを考慮すると、1999年は前年に比して劇症肝炎やLOHFの発生数が増加している可能性がある。劇症肝炎の増加には、1999年がA型肝炎の流行年であり、これを成因とする症例が14.1%と高率であったことが寄与すると推定される。一方、LOHFは1993~1997年には計35例が登録されたに過ぎないことから5)、年々増加傾向にあるものと考えられた。

前回の調査では、HBVキャリアないし基礎疾患を有する症例の頻度が高いことが注目された1)。今回の調査ではキャリアの頻度が特に急性型において低く、前年の約1/2であったが、これはA型症例数の増加を反映した結果と推定される。しかし、劇症肝炎全体におけるキャリアの率は、83~87年が7.9%、88~92年が9.0%、93~97年が13.6%と増加傾向にあり5)、また、1999年は前年に比して低下したものの依然13.3%という高値が維持されており、2000年以降の動向が注目される。また、基礎疾患や薬剤歴を有する症例は1998年と同様に高率で、亜急性型は40%以上、LOHFは60%以上を占めていた。劇症肝炎やLOHFの背景が変化していることは、今回の調査からも明らかと言えよう。薬剤が免疫系やウイルスに影響を及ぼし、劇症化に繋がる可能性を検討する必要があるが、その種類は抗炎症薬、抗菌薬から向精神薬まで多岐に渡っており、一定の傾向は認められなかった。

1998年の全国調査では、内科的治療による劇症肝炎の予後が向上する兆しが認められた1)。肝移植非実施例における救命率は、1998年は急性型51.1%、亜急性型25.6%であり、劇症肝炎全体では39.1%であったが、1999年の症例では更に改善し、急性型62.7%、亜急性型29.5%、全体では48.5%に達した。予後良好なA型の流行が急性型の救命率を向上させた可能性を否定できないが、亜急性型の救命率は1993~97年の全国集計では12.2%に過ぎなかったことを考慮すると5)、治療法の進歩が予後の改善に寄与しているとも推定される。また、1998年の集計では、LOHFの予後は不良で肝移植非実施例は全例死亡したが1)、1999年は内科的治療により3例(21.4%)を救命している点が注目された。

成因は、A型を除くとB型と非A非B型が中心で、両者で全体の72.2%を占めていた。従来、B型はIgM-HBc抗体陽性例と陰性例に分類していた5)。しかし、陽性例にもHBVキャリアが認められることから、前回の集計からは急性感染例とキャリア発症例に分類し、その結果、両者の頻度はほぼ1:1であることが判明した1)。1999年の症例も同様に分類したが、急性感染28例、キャリア20例、判定不能1例で、急性感染例の頻度がやや高かった。なお、急性感染例は急性型、キャリア例は亜急性型を呈する頻度が有意に高

かったが、これは前回の調査と同様であった1)。非A非B型は従来の報告の通り1、5)、亜急性型とLOHFに多く認められた。この中にはC型と考えられる症例が2例含まれていた。C型の症例は前回の調査でも4例登録されており1)、これらは重症化しないとの見解が一般化しているだけに、その存在は注目される。また、前回の調査では、非A非B型に自己免疫性肝炎が含まれる可能性が明らかになったが1)、1999年の症例でも同様の症例が13例(非A非B型の23.6%)登録された。また、非A非B型は、抗核抗体の陽性率や血清IgG濃度が高値を呈する頻度が、A型やB型急性感染例より有意に高いことも明らかになり、肝炎が亜急性の経過で劇症化する機序として、今後、自己免疫の関与も検討する必要があるであろう。なお、自己免疫性肝炎が疑われる症例は内科的治療により45.5%を救命されており、前回の調査に比して顕著な予後の改善が認められた。

昏睡Ⅱ度出現時の身体所見、画像検査所見、血液検査所見に関しては、従来の報告と同様の成績が得られた1、5)。肝移植非実施救命例と死亡例との比較では、腹水、頻脈、肝萎縮の頻度、血清hHGF濃度、ビリルビンD/T比、アルブミン濃度、アンモニア濃度などにつき、両群間で有意差が認められた。また、合併症の頻度や合併症数と予後の関連に関しても、従来の報告と変わりなかった1、5)。

内科的治療法では、血漿交換ないし血液濾過透析が90%以上の症例で実施されており、これらによる人工肝補助が内科的集学療法を中心に位置している。前年に引き続いて、GI療法や特殊組成アミノ酸を投与された症例が減少する傾向が認められた1、5)。1998年の症例では、新たな治療法としてHBV感染に対するlamivudineが登場したが1)、1999年はこれらの実施された症例が増加している。LamivudineはHBVキャリア症例に限ると42.7%で投与されており、その半数ではHBV-DNA量の減少からウイルス学的に有効と判定された。これらは全例で昏睡Ⅱ度以内で投与が開始されており、1998年の症例に比較すると1)、早期治療が一般的化したと言えよう。なお、HBV-DNA量は不変でウイルス学的には無効と判定されながら救命できた症例や、抗ウイルス効果は得られたものも死亡した症例も存在し、lamivudineの有効性に関しては多数例でprospectiveな検討を進めることが今後の課題となろう。

1999年の症例では、生体部分肝移植を実施した症例が著増した。亜急性型では68.9%の症例で肝移植の適応が検討されており、我が国でも劇症肝炎の治療法として定着したものと見なされる。肝移植が実施されたのは劇症肝炎25例と前年の5倍に昇り、これにより肝移植例も含めた救命率は56.3%(急性型66.2%、亜急性型45.0%)と従来にない良好な成績が得られた。しかし、一方では肝移植施行後に死亡した症例も5例登録され、特にLOHFでは肝移植実施2例がともに合併症のため死亡した。これら症例の経過を検討することが今後の課題になろう。

内科的治療による劇症肝炎の予後が向上したことから、肝移植適応ガイドラインに対しては従来以上に高い正診率が求められるようになってきた。1998年の症例における検討では、急性型の正診率は78.0%と低かったが、亜急性型では90.0%と十分な成績が得られていた¹⁾。しかし、1999年の症例では、急性型73.7%、亜急性型73.5%と何れの病型でも正診率は低値であった。急性型では生存と予測した死亡例が8例存在し、これらの大部分は合併症が死因であった。急性型の予後は、肝不全のみならず、合併症に影響されている可能性がある。一方、亜急性型では死亡と予測した救命例が9例認められたが、これらにはlamivudineの著効例や肝硬変への進展からPTが50%以上に改善しない症例が含まれていた。治療法の進歩により、従来は内科的治療では死亡していた症例を救命している可能性がある。最近の症例を基に、肝移植適応ガイドラインを抜本的に改変することが急務と言えよう。なお、前回の調査では、急性型で脳症出現後5日以内の死亡例が多く、予後の再予測ができない場合が多いことが問題となったが¹⁾、1999年の症例ではその頻度は減少し、早期死亡例はむしろ亜急性型が多かった。しかし、脳症出現後死亡までの日数を集計すると、今回も急性型が亜急性型より短く、肝移植の準備に際しては急性型でより急を要するものと考えられた。また、LOHFでは前回と同様に脳症出現前から肝移植の適応を考慮せざるを得ない症例が存在し、これに適合した適応ガイドラインが必要と考えられた。

E. 結論

1999年に集計した劇症肝炎、LOHF症例では、前回の調査と同様に、基礎疾患や薬剤歴を有する症例が多く、疾患背景が変化していることが裏付けられた。また、内科的治療による救命率は向上しており、亜急性型でも約30%を救命、劇症肝炎全体の救命率は50%に迫るに至った。成因として、非A非B型には自己免疫性肝炎例が含まれていることが今回も確認された。治療法としてはlamivudine投与と肝移植実施例が急増しており、これら治療法の進歩が予後向上に寄与している可能性がある。一方では、肝移植適応ガイドラインの正診率は低下しており、最近の症例に適合するような改変が急務と考えられた。

G. 参考文献

- 1) 藤原研司、持田 智、松井 淳. 劇症肝炎、遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (1998年). 厚生科学研究費特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成11年度報告書、2000.
- 2) 石木佳英、杉原潤一、内藤智雄、et al. 「劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン (案)」のアンケート調査結果. 肝臓 73: 760-761, 1996.
- 3) 劇症肝炎の診断基準. A型肝炎、劇症肝炎: 第12回犬山シンポジウム、中外医学社、東京、pp110-230, 1982.
- 4) Gibson AES, O'Grady JG, Ede RJ, et al. Late onset hepatic failure: Clinical, serological and histological features. Hepatology 6: 288-294, 1986.
- 5) 佐藤俊一、鈴木一幸、滝川康裕. 劇症肝炎及びLOHFの全国調査. 厚生省「難治性の肝疾患調査研究班」平成10年度報告書、pp67-69, 1999.

厚生省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班 分担研究報告書

劇症肝炎の予知と病態に関する研究

研究協力者 鈴木 一幸 岩手医科大学第一内科教授

研究要旨：

[目的] 1. 急性肝炎重症型(プロトロンビン時間40%以下)の劇症化予測式を評価し、その予後を明らかにするためにprospectiveな検討を行った。2. ウィルス性急性肝炎および劇症肝炎の血清IL-18濃度の臨床的意義を検討した。[方法] 1. 1997年9月から2000年12月までに転帰が登録された134例の急性肝炎重症型を対象に、与芝の劇症化予測式および難治性の肝疾患調査研究班で新たに作成した劇症化予測式(1998年)について劇症化予測の有用性を検討した。2. 急性肝炎および劇症肝炎の血清IL-18濃度をELISA法で測定し、各種肝機能検査との相関ならびに経時的变化を検討した。[結果] 1. 134例中37例(28%)が劇症化した。研究班の予測式はsensitivityは54.1%、specificityは90.4%であり、与芝の劇症化予測式に比して有用度は高かった。2. 入院時の血清IL-18濃度は健常者に比し有意の上昇をみたが、臨床病型別、成因別、予後別には差異は認めなかった。各種肝機能検査との相関ではT-Bilのみ有意の正の相関を認め、血清IL-18は肝炎の改善とともに低下した。[結論] 1. 急性肝炎重症型の劇症化は28%であり、新たに作成された研究班劇症化予測式は有用と思われる。2. IL-18は肝細胞障害・壊死の発症に関与するサイトカインとして捉えることが出来ると考えられる。

共同研究者

滝川康裕, 遠藤龍人, 佐藤慎一郎, 川上 格
所属 岩手医科大学第一内科

A. 研究目的

1. 急性肝炎重症型(プロトロンビン時間40%以下、肝性脳症I度以内)の劇症化予測式の評価および予後についてprospectiveな検討を行った。

2. インターロイキン-18(IL-18)は活性化マクロファージ(Kupffer細胞)から産生されるサイトカインであり、劇症肝炎にみられる広汎肝細胞壊死の発生とその進展に密接に関連している。しかしながら、その血中動態についての臨床的検討は少ない。そこで、ウィルス性急性肝炎および劇症肝炎例について血清IL-18濃度を測定し、その臨床的意義を検討した。

B. 対象と方法

1. 岩手医科大学第一内科を事務局として、日本消化器病学会および日本肝臓学会の評議員の所属する全国の313施設に急性肝炎重症型の症例登録を依頼した。各症例の登録時点での臨床データをもとに劇症化予測を行い、追跡調査により予測式(与芝の式、平成10年度の難治性の肝疾患調査研究班が作成した式；以下、研究班予測式)の有用性をprospectiveに評価した(表1)。また、1997年9月以降の全登録症例を劇症化例と非劇症化例に分け、臨床背景、検査成績および昏睡前の治療法の比較を行った。

2. 当科で入院加療を受けた急性肝炎(AH)23例、急性肝炎重症型(AHS)15例、劇症肝炎(FH)13例、遅発性肝不全(LOHF)1例の計52例について、入院時に血清IL-18濃度をELISA法にて測定し、一部の症例については経時的に測定した。血清IL-18濃度と各種肝機能検査(T-Bil, AST, ALT, Albumin)、PT、ヒト肝細胞増殖因子(hHGF)、ヒアルロン酸(HA)、TNF α およびTNFR1との相関を検討した。

C. 研究結果

1. (1)急性肝炎重症型の転帰

2000年12月までに174例が登録され、追跡調査により転帰が登録された症例は134例(77%)であった(表2)。134例中94例(70%)は劇症化に至らず、37例(28%)が劇症肝炎、3例(2%)が遅発性肝不全であった(図1)。

(2)急性肝炎重症型の劇症化予測

与芝の式による劇症化予測のsensitivityは88.2%、specificity 36.6%、validity 24.8%、accuracy 50.4%であった。研究班予測式による劇症化予測sensitivityは54.1%、specificity 90.4%、validity 44.5%、accuracy 80.2%であった(図2)。1999年および2000年に転帰登録された67例を対象に研究班予測式の有用性を評価すると、劇症化予測のsensitivityは45.0%、specificity 89.4%、validity 34.4%、accuracy 76.1%であった。

(3)急性肝炎重症型の劇症化例についての検討

遅発性肝不全を除いた転帰登録例131例について劇症化例と非劇症化例の臨床背景、成因、臨床検査成績

を比較した。131例中劇症化例37例(28%)が劇症化し、臨床病型別では急性型13例(35%)、亜急性型24例(65%)と亜急性型が多かった。劇症化例は有意(P<0.01)に年齢が高く、PT40%以下確認から昏睡発現までの日数は3 [1-6] (median [25-75th percentile])日であった。成因では劇症化例は有意(P<0.05)にA型が少なく、非A非B型が多く占めた(表3)。臨床検査成績では劇症化例でT-Bilが高値、PTが低値、白血球数

が高値であった(表4)。昏睡前の治療法の比較では抗凝固療法とプロスタグランジン療法、ラミブジン療法(HBVキャリアに限定)で劇症化率が低い傾向を認めた。一方、血漿交換、血液濾過透析施行例において劇症化率が高いという結果が得られたが(表5)、研究班予測式による劇症化確率(P)が0.2<P<0.8の症例43例(劇症率44.2%)に限定して検討するとこの傾向は明らかでなかった。

表1 急性肝炎重症型の劇症化予測式

与芝の式
$\lambda = \text{logit}(p) = -0.89 + 1.74 \times \text{成因} + 0.056 \times \text{T.Bil. (mg/dl)} - 0.014 \times \text{ChE (IU/l)}$
成因: HAVまたはHBV(初感染):1, その他:2
研究班予測式
$\lambda = \text{logit}(p) = -2.7469 + 0.0914 \times \text{年齢} + 0.1255 \times \text{T.Bil. (mg/dl)} - 0.1534 \times \text{PT}(\%)$
劇症化確率(p) = $1 / (1 + e^{-\lambda})$

表2 急性肝炎重症型の劇症化予測に関するprospective studyの登録症例数

年	1997(9月~)	1998	1999	2000	計
登録症例	25	52	43	54	174
転帰登録例	21	45	30	38	134

(例数)

表3 急性肝炎重症型の劇症化例と非劇症化例の背景と成因

	劇症化	非劇症化
例数	37 (28%)	94 (71%)
年齢	56 [41-63]**	41 [28-53]
性(M/F)	20/17	56/38
基礎疾患(%)	24.3	19.5
発症-PT<40%期間	12 [4-17]	7 [4-15]
PT<40%-昏睡期間	3 [1-6]	-
(成因)		
HAV	1 (2.7)*	19 (20.2)
HBV(初感染)	9 (24.3)	23 (24.5)
HBV(キャリア)	9 (24.3)	21 (22.3)
HCV	1 (2.7)	2 (2.1)
nonA-E	14 (37.8)*	17 (18.1)
薬剤	3 (8.1)	10 (10.6)
不明	0 (0.0)	2 (2.1)

例数 (%) *: p<0.05, **: p<0.01

図1 急性肝炎重症型の転帰

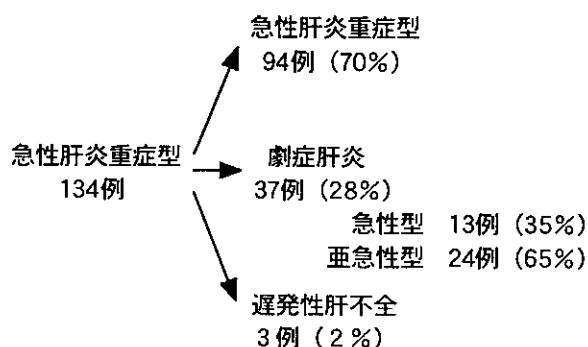


図2 劇症化予測式のROC曲線

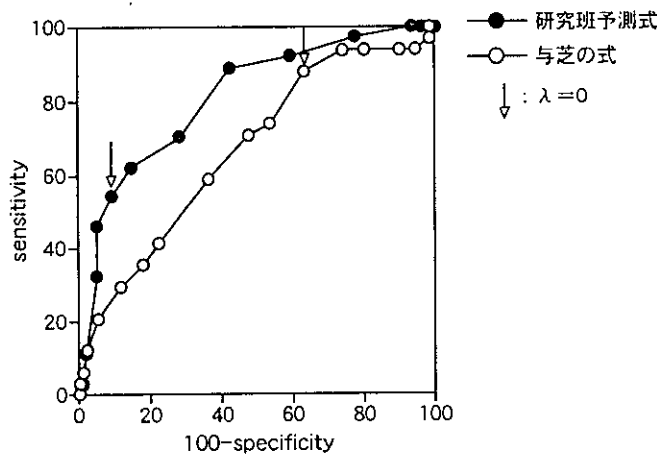


表4 急性肝炎重症型の臨床検査成績：劇症化の有無による比較

	劇症化 (37)	非劇症化 (94)	p
total bilirubin (mg/dl)	14.1 [6.9-22.4]	7.6 [4.3-11.8]	<0.001
D/T比	0.64 [0.55-0.77]	0.67 [0.58-0.76]	0.624
prothrombin time (%)	26 [17-33]	30 [25-36]	<0.01
AST (IU/l)	1223 [302-2623]	1657 [442-4370]	0.180
ALT (IU/l)	1424 [345-3404]	2660 [606-5535]	0.113
cholinesterase*(IU/l)	76 [30-136]	109 [35-154]	0.099
albumin (g/dl)	3.3 [2.8-3.5]	3.3 [2.9-3.8]	0.286
白血球数 (/ml)	7700 [6050-10655]	6700 [4940-8500]	<0.05
血小板数 (×10 ³ /mm ³)	13.1 [8.3-15.6]	13.7 [10.2-17.6]	0.150

median[25-75 percentile]
*: 正常値135-413 IU/lに換算した値

表5 急性肝炎重症型の劇症化と昏睡発現前治療法の関連

	劇症化率: % (n)		p
	施行例	非施行例	
ステロイド	33.3 (57)	24.3 (74)	0.256
G-I療法	26.9 (67)	29.7 (64)	0.720
特殊組成アミノ酸	34.5 (29)	26.5 (102)	0.398
血漿交換	42.4 (33)	23.5 (98)	0.036
持続濾過透析	60.0 (20)	22.5 (111)	0.001
プロスタグランディン	25.8 (31)	29.0 (100)	0.730
インターフェロン	50.0 (12)	26.1 (119)	0.079
サイクロスポリンA	55.6 (9)	26.2 (122)	0.059
抗凝固療法	25.3 (83)	33.3 (48)	0.325
ラミブジン*	26.7 (15)	33.3 (12)	0.760

*: HBVキャリアに限定

2. 血清IL-18濃度は健常者に比し、AH、AHSおよびFHのいずれにおいても有意の上昇をみたが、各臨床病型別には明らかな差異を認めなかった。また、肝炎の成因別(HAV,HBV,NANB)に検討したが、同様に差異は認めなかった。さらに、FHでは生存5例と死亡7例に分けて検討したが、両者には差異を認めなかった。各種血液生化学検査との相関を検討すると、血清IL-18濃度はT-Bilとのみ有意(P<0.0001)の正の相関を認めた。経時的な観察では、肝炎の改善とともに血清IL-18濃度は低下し、その変動は血清T-Bilの推移とほぼ一致していた。

D. 考察

1. 急性肝炎の段階で劇症化を予測し早期に集中治療

を開始することが劇症肝炎の救命率の向上に寄与する可能性がある。このことを踏まえ、1997年より急性肝炎重症型の劇症化予測のprospective studyを開始し、与芝の式の評価と研究会独自の予測式の作成およびその評価を行ってきた。結果に示したように、与芝の式はsensitivityは高いがspecificityは低く、予後予測式としては不十分と考えられた。これに対し研究班予測式では逆にsensitivityは若干低いがspecificityは高く、有用度も高い結果が得られた。

急性肝炎重症型の劇症化率は28%であり、劇症化例ではその75%がPT40%以下確認から1週間以内に昏睡が発現しており、平成10年および11年度難治性の肝疾患調査研究班の報告と同様であった。治療法と劇症化率との関連では、プロスタグランディン療法、抗

凝固療法が劇症化を抑制する可能性が示唆されたが統計学的に有意ではなく、今回の検討では劇症化阻止に有効な治療法は明らかではなかった。また、HBVキャリアに対するラミブジン療法の評価も行ったが、少数例での検討ではあるものの劇症化を抑制する可能性が示唆され、更なる検討が望まれる。

2. ウィルス性急性肝炎では肝炎極期に血清IL-18濃度の著明な増加がみられ、肝機能の改善とともに低下がみられた。しかし、急性肝炎と劇症肝炎との間には有意差は認めず、IL-18が肝炎の重症化に関連しているか否かについては明らかでなかった。このような血清IL-18濃度の動態は、我々が既に報告した血清可溶性FasおよびFasリガンドの動態(Hepato Res 2000, 17:19-30)と類似していることから、IL-18は肝細胞障害・壊死の発症に関与するサイトカインとして捉えることが出来ると考えられる。

E. 結論

1. 急性肝炎重症型の劇症化予測式をprospective studyにより評価した。全国集計例の劇症化率は28%であった。

2. IL-18は肝細胞障害・壊死の発症に関与するサイトカインとして捉えることが出来ると考えられる。

F. 参考文献

1) 与芝 真、他：劇症肝炎の早期診断と早期治療。厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班 平成9年度研究報告。p75, 1998.

2) 佐藤俊一、他：劇症肝炎および急性肝炎重症型の予後に関するprospective study. 厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班 平成10年度研究報告。p67, 1999.

3) 鈴木一幸：急性肝炎重症型の予後に関するprospective study. 厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班 平成11年度研究報告書。p66, 2000.

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 鈴木一幸：急性肝不全の臨床. 岩手医誌 51:615-620, 2000.

2) Suzuki K, Endo R, Nakamura N, et al : Serum levels of soluble Fas ligand in patients with acute and fulminant hepatitis: relationship with soluble Fas, tumor necrosis factor α and TNF receptor-1. Hepato Res 17:19-30,2000.

3) Kawakami T, Sato S and Suzuki K : Beneficial effect of Cyclosporin A on acute hepatic injury induced by galactosamine and lipopolysaccharide in rats. Hepato Res 18:284-297, 2000.

4) 鈴木一幸、佐藤彰宏、佐藤慎一郎：劇症肝炎の薬物療法. Molecular Medicine 37:1386-1391, 2000.

5) 鈴木一幸：本邦における劇症肝炎の実態. 肝臓 41: 207,2000.

6) 岩井正勝、鈴木一幸、遠藤龍人、滝川康裕：劇症肝炎—診断と治療—肝・胆・膵フロンティア9急性肝不全. 診断と治療社, 東京, p15-22,2000.

7) 岩井正勝、鈴木一幸、佐藤慎一郎、遠藤龍人、滝川康裕、佐藤俊一、小俣政男：劇症肝炎の地域偏在性について. 最新肝臓病学, 新興医学社, 東京, p194-197, 2000.

2. 学会発表

1) 遠藤龍人、岩井正勝、鈴木一幸：急性肝炎・劇症肝炎における血清可溶性TNF α 、TNF受容体、Fas、Fasリガンドの動態とその臨床的意義. 第166回消化器病学会東北支部例会シンポジウム、2月、2000.

2) 遠藤龍人、岩井正勝、阿部弘一、他：急性肝炎重症型の劇症化予知に関するprospective study. 第97回日本内科学会講演会、4月、2000.

3) 川上格、佐藤慎一郎、葛西和博、他：ラット急性肝不全モデルにおけるCyclosporin Aの治療効果に関する検討. 第36回日本肝臓学会総会、6月、2000.

4) 佐藤慎一郎、葛西和博、川上格、他：ウィルス性急性肝炎および劇症肝炎における血清Interleukin-18(IL-18)値とその臨床的意義. 第36回日本肝臓学会総会、6月、2000.

5) 小野寺誠、佐藤彰宏、佐藤慎一郎、他：ウィルス性急性肝炎の臨床経過と末梢血リンパ球Th1/Th2バランスとの関連. 第36回日本肝臓学会総会、6月、2000.

6) 岩井正勝、遠藤龍人、滝川康裕、他：劇症肝炎における内科的集中治療の意義と問題点. 第26回日本急性肝不全研究会シンポジウム、6月、2000.

7) 川上格、岩井正勝、葛西和博、他：当科における劇症肝炎に対するアフエレーシス療法の現況. 第20回日本アフエレーシス学会学術大会シンポジウム、6月、2000.

8) 佐藤彰宏、岩井正勝、鈴木一幸：劇症肝炎生存例の臨床的特徴：腹部CTによる肝萎縮の定量的評価より. 第33回日本肝臓学会東部会シンポジウム、11月、2000.

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

自己免疫性肝炎と原発性胆汁性肝硬変症に関する国立病院ネットワーク研究

主任研究者 戸田剛太郎 東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科 主任教授

研究要旨：国立病院・療養所肝疾患ネットワークを利用して、全国の国立病院・療養所31施設を対象に、自己免疫性肝炎及び原発性胆汁性肝硬変症症例のアンケート調査を行い、疾患データベースを作成した。このデータベースを活用することにより、臨床経過、肝生検所見、治療効果などの詳細な解析が可能であると思われた。

分担研究者

矢野右人 国立長崎中央病院 病院長

A. 研究目的

全国の国立病院・療養所における自己免疫性肝疾患の実態を把握し、臨床病態の解析（肝生検組織所見を含む）、治療効果の検討及び予後調査を行う目的で、自己免疫性肝炎(AIH)と原発性胆汁性肝硬変症(PBC)のデータベース構築を試みた。

B. 研究方法

国立病院肝疾患ネットワークを利用して、全国の国立病院・療養所31施設を対象に、調査票を用いたAIH及びPBC症例のアンケート調査を行った。また、非A-C型急性肝炎と診断された症例の中に、発症早期のAIHが混在している可能性があるため、国立病院急性肝炎データベースに登録された非A-C型散発性急性肝炎症例の経過追跡を行い、AIHへの移行の有無を調査した。

（倫理面への配慮）

個人情報外部に漏洩しないように留意した。

C. 研究結果

AIHは、1997年1月から1999年12月の調査期間に297症例（男性31例、女性266例、平均年齢54.6歳）が登録され、確診例が169例（57.5%）、急性型の発症様式を呈したものが127例（50.8%）であった。肝生検施行率は77%であり、肝生検組織所見で肝硬変像を呈したものが27例（12%）、急性肝炎像を呈したものが16例（7%）認められた。

PBCは、1998年1月から1999年12月の調査期間に352症例（男性42例、女性308例、平均年齢59.6歳）が登録された。その中で経過追跡が可能であった症例は182例存在し、平均追跡期間は5.97年、死亡例は6例であった。自己抗体陽性率は、抗核抗体 53.1%、抗ミトコンドリア抗体 84.5%、抗M2抗体 53.1%であった。

国立病院急性肝炎データベースに登録された非A-C型散発性急性肝炎232症例の経過追跡で、7例(3.02%)がAIH（疑診も含む）へ移行したことは前回報告済

であるが、初診時の肝生検所見がF0であった4例を長期に追跡した結果、いずれも初診時のAIHスコアは10点未満で、最終観察時点で17点を越えたのは2例のみであった。自己抗体の出現については、4例中3例は経過中に抗核抗体が陽転化した。

D. 考察

今回登録されたAIH、PBC症例の臨床背景は、本研究班による全国集計結果とほぼ一致していた。よって、さらに詳細な臨床データの集積により、より正確で詳細な病態の解析や治療効果の評価が可能になるものと考えられた。

E. 結論

国立病院・療養所肝疾患ネットワークを利用したAIH及びPBC症例のアンケート調査により、AIH297症例、PBC352症例の疾患データベースを作成しえた。それらを用いて、今後さらに詳細な解析を行う予定である。また、既に作成済である急性肝炎データベースを用いた、発症早期のAIH症例のピックアップが可能であった。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし