

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

原発性胆汁性肝硬変の肝内リンパ球解析 —生体肝移植レシピエント肝組織を用いて—

研究協力者 市田 隆文 新潟大学医学部第三内科

共同研究者：

新潟大学医学部第三内科 山際 訓
同第一外科 佐藤好信
同医動物・免疫学教室
宮川亮子、宮路智香子、石本結子、塚田智香、
横山 恒、渡部久実

針生検材料に比して豊富であり、多数のリンパ球表面マーカーの解析が容易になる。しかもドナー肝臓は正常肝を反映し、レシピエント肝臓は進行期原発性胆汁性肝硬変を反映する。さらに、日常診療で診断目的とした腹腔鏡下肝生検組織は原発性胆汁性肝硬変の初期病変が多いことより、このそれぞれ正常肝臓、初期病変、進行期病変の三病期の肝内リンパ球について、特にNKT細胞の解析を行うこととした。

目的

ヒトの肝臓に局在するリンパ球には末梢血に比較してNK細胞やNKT細胞といったinnate immunityの中心となる細胞が豊富であることが知られている(1)。特にNKT細胞はTh1型のIFN γ 、Th2型のIL-4のサイトカイン産生能を有し、しかも細胞傷害活性を持つことから肝臓における重要なeffector細胞と考えられている(2,3)。われわれは今までこれら肝内NKT細胞がC型ウイルス肝炎の炎症との密接な関連性(4)やインターフェロン治療による減少(5)を見出し、さらには癌免疫療法の中心的役割を有していること(6,7,8)を報告してきた。一方NKT細胞は自己免疫疾患と関連することも知られ、原発性胆汁性肝硬変に対するリンパ球除去療法での細胞分布の変化と治療効果に関しても報告してきた(9)。

難治性肝疾患である原発性胆汁性肝硬変の病初期は門脈域を中心とした胆管病変が主体であるがもちろん全身はもとより肝臓全体に自己免疫機序が作動している疾患である。この初期病態から年余を経て、症候性に病態が進行するとされ、その頻度は約18年間で20%程度とされている。そしてその進行期の原発性胆汁性肝硬変症例は肝移植の適応とされる。

そこで、原発性胆汁性肝硬変の初期から病態の進展に肝臓の中のリンパ球、特に自己免疫性肝病態に深く関与すると予想されるNKならびにNKT細胞がどのように動態に関与するかを検討することとした。すなわち、生体肝移植ではドナー肝臓とレシピエント肝臓を得ることが可能であり、その検索材料は

対象と方法

(1)対象者：十分なインフォームドコンセントを得た後に生体部分肝移植を施行した原発性胆汁性肝硬変レシピエント5例およびそのドナー5例と、通常診療で診断のために腹腔鏡肝生検を施行した無症候性原発性胆汁性肝硬変7例を対象とした。進行期を反映する生体肝移植レシピエントは男性1名、女性4名で平均年齢は53歳であり、無症候性原発性胆汁性肝硬変症例の男性1名、女性6名で平均年齢は55歳とほぼ同じ性差、年齢であった。一方、正常肝を反映する生体肝移植ドナーは男性5名で当然のことながら平均年齢は23歳と若年者が多かった。それぞれの検査成績、組織学的進行度分類は表1に記した。

表1

臨床検査成績

	症例	年齢	性差	T.Bil (mg/dl)	ALP (IU/L)	IgM (mg/dl)	Scheuer分類
症候性	1Y.K	52	M	17.9	536	642	IV
	2A.Y	59	F	12.0	1117	566	IV
	3Y.S	48	F	4.3	290	657	IV
	4K.H	48	F	12.8	558	1260	IV
	5Y.F	60	F	7.5	647	507	IV
無症候性	1T.Y	64	F	0.7	536	290	II
	2K.M	42	M	0.4	282	377	I
	3H.N	29	F	0.4	319	258	I
	4T.T	62	F	0.4	369	209	II
	5E.K	54	F	1.0	241	240	I
正常肝	6K.I	75	F	0.7	261	576	II
	7E.S	58	F	1.4	306	474	I
	1K.K	20	M				
	2K.Y	27	M				
	3Y.S	25	M				
4K.H	21	M					
5M.F	24	M					

(2)単核球分離：生体肝移植レシピエントとドナー肝臓は細切後、コラゲナーゼ処理を施してからFicoll-paqueによる比重遠心法により単核球を得た。一方、腹腔鏡下肝生検で得られた針生検組織はステンレスメッシュ上ですり潰して単核球を採取した。また、同時期に採取した末梢血はFicoll-paqueによる比重遠心法で単核球を得た。

(3)フローサイトメトリーでの解析：末梢血および肝臓から得られた単核球は抗CD45抗体と各種モノクローナル抗体で二重あるいは三重染色後、FACScanを用いて解析を行った(図1)。

結果

1. 肝内NKならびにNKT細胞の各病期別割合

肝内リンパ球ならびに末梢血の全リンパ球におけるNKならびにNKT細胞の占める割合を比較した。NK細胞マーカーとしてはCD16、CD56、CD57、CD161の4種類のモノクローナル抗体を用いた。肝臓の主要なeffector細胞として考えられているCD56陽性NKT細胞については、早期原発性胆汁性肝硬変症例で正常より減少し、進行期では元に復する傾向が認められた。

また、regulatorとして考えられているCD57陽性NKT細胞は病期の進行に従い、徐々にその割合が高くなる傾向が認められた(図2)。

肝NK細胞について、CD56陽性NK細胞はNKT細胞と同様に初期の病期で減少が有意に認められ、進行期で元に復する傾向が観察された。

2. 肝内NKT細胞のCD28発現

進行期原発性胆汁性肝硬変での肝臓および末梢血のT細胞、NKT細胞ともにすべての表面マーカーにおいて発現の減少傾向が見られた。特に肝内CD56陽性NKT細胞で統計学的に有意差を持って発現の低下が認められた(p<0.05)(図3)。

3. 肝内NKT細胞のCTLA-4発現

肝内CD56陽性NKT細胞でその発現の増強傾向を認めたが、何れも生体肝移植材料のドナーとレシピエント2症例ずつであるために傾向を示すに止まる(図4)。

4. 肝内NKT細胞のFas-L発現

アポトーシス誘導に関与するFas-Lの発現状況を同じく検討すると、何れも2症例ずつと少ないために統計学的な検討は困難であるが、正常肝に比して病初期、進行期と病期の進展に合わせてその発現が高まり、進行期ではCD161陽性T細胞やCD56陰性T細胞でもその発現増強が観察された(図5)。

図1

Phenotypic detection of NK and NKT cells

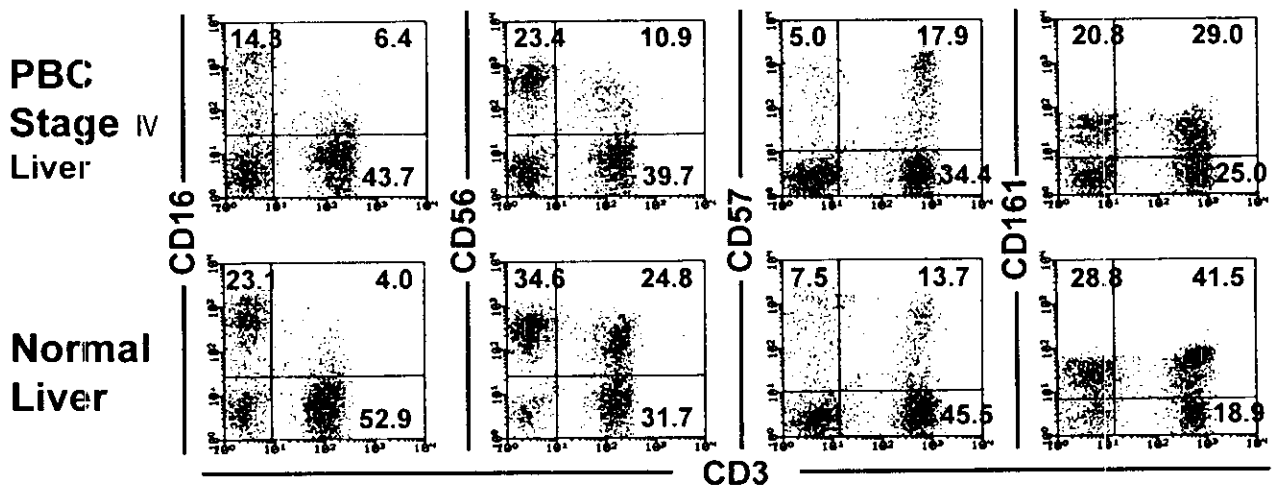


図 2

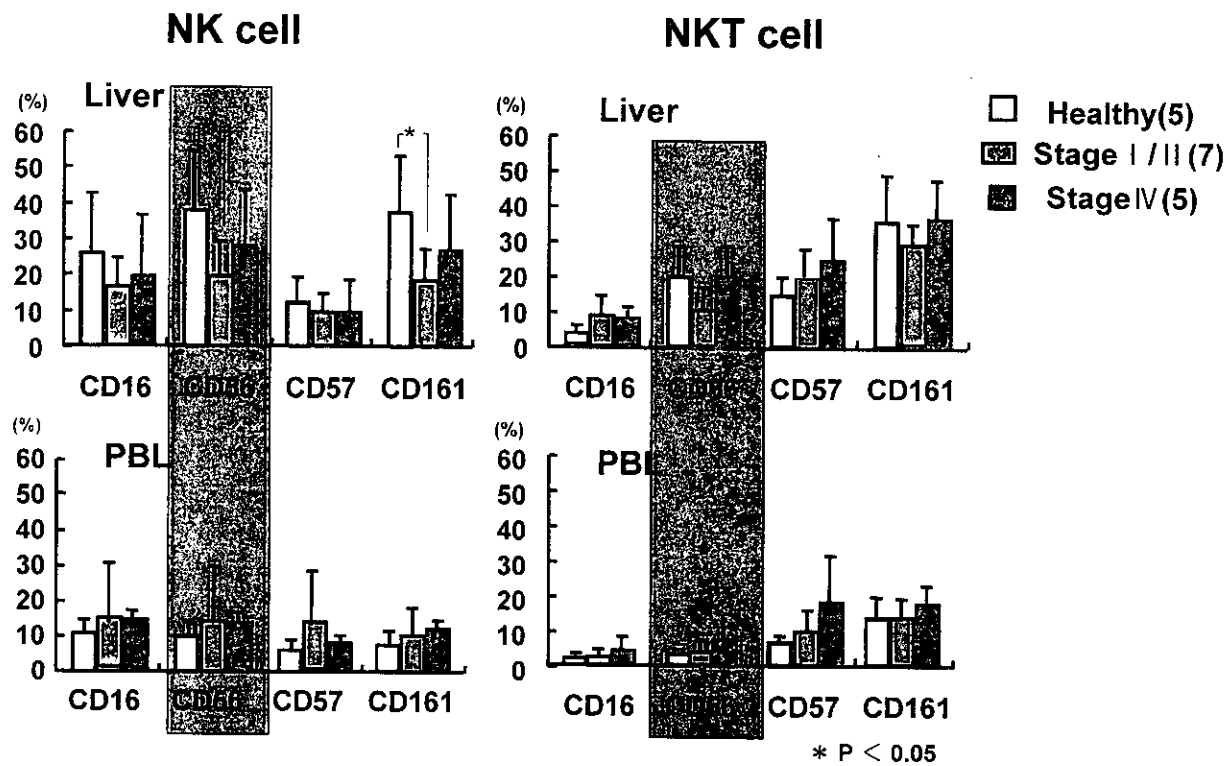


図 3

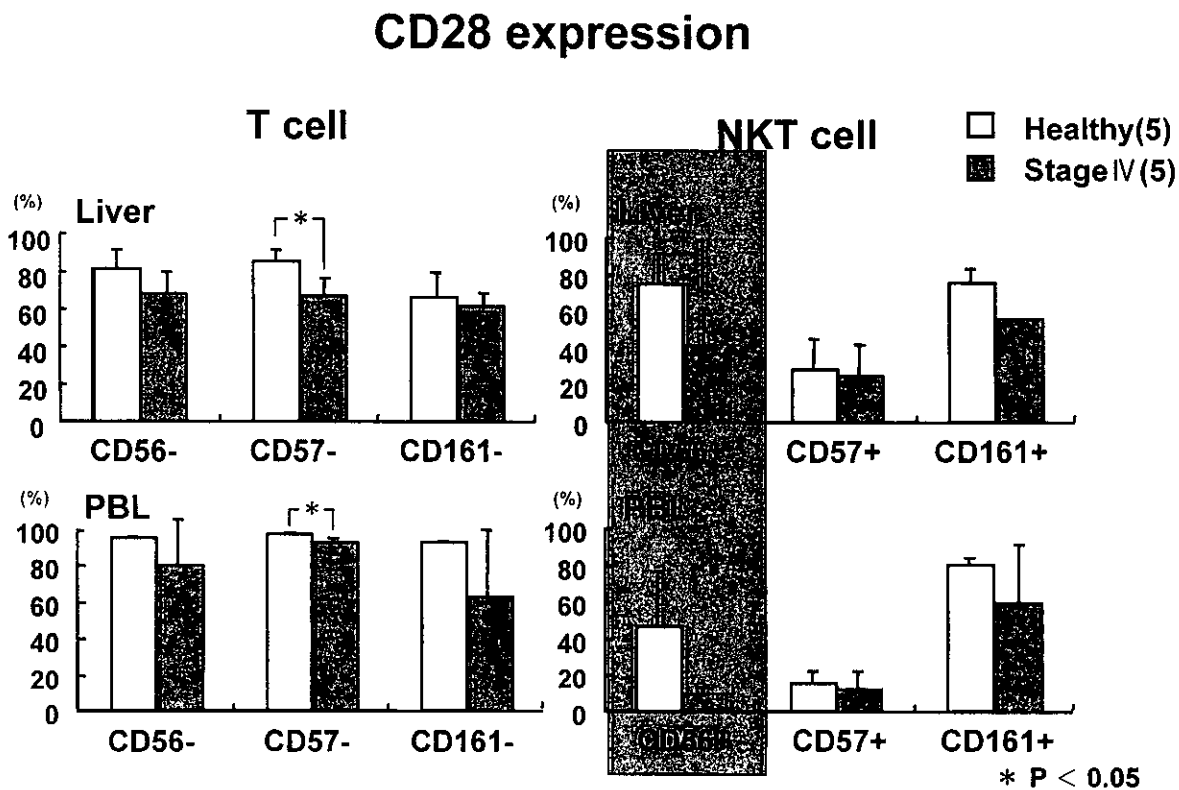


図 4

CTLA4 (CD152) expression of T cell

		% positive cells				
		n	CD56 ⁻ T	CD161 ⁻ T	CD56 ⁺ T	CD161 ⁺ T
Liver	Donor	2	1.0	0.9	2.0	3.1
	Scheuer IV	2	1.4	2.8	13.9	
PBL	Donor	2	0.2	0.1	0.4	0.4
	Scheuer IV	2	0.4	0.6	2.8	1.2

図 5

Fas L expression

		% positive cells				
		n	CD56 ⁻ T	CD161 ⁻ T	CD56 ⁺ T	CD161 ⁺ T
Liver	donor	2	1.5	4.5	3.3	4.2
	Scheuer I-II	2	1.8		6	
	Scheuer IV	2	5.1	1.7	31.0	14.7
PBL	donor	2	0.5	0.1	1.8	0.1
	Scheuer I-II	2	0.4		2.3	
	Scheuer IV	2	0.3	0.3	3.2	0.9

考案

難治性の肝疾患である原発性胆汁性肝硬変のT細胞やNKT細胞の免疫応答に関する報告は少なく、現在までには分かっていることは肝組織においては早期にはCD8陽性T細胞が優勢であるが、進行したステージではCD4陽性細胞が優勢となるとされている。しかし、これらのT細胞が胆管上皮細胞に障害を与えているかどうかについては全く不明である。現時点では浸潤T細胞のTCR解析では明瞭な特異性はみられず、肝組織浸潤細胞からのT細胞のクローニングもまだ行われていない。ここでは、視点を変えて原発性胆汁性肝硬変における肝内リンパ球動態を正常肝、無症候性、症候性のそれぞれの時期別に比較検討することを目的とし、従来からCD8陽性リンパ球で細胞傷害性を有

し、かつ自己免疫性機序に深く関わり重要なeffector細胞と見なされているNKT細胞の分布状況からその機能を検索することとした。特に、多くの表面マーカーを検索するには多くの生検組織材料が必要であるが、今回われわれは生体肝移植のレシピエントとドナーの肝臓を用いることとした。これらと共に通常診療で得られた原発性胆汁性肝硬変の腹腔鏡下肝生検材料と合わせて、正常肝、原発性胆汁性肝硬変の初期病変ならびに症候性の進行期と3病態のリンパ球解析が可能となり、原発性胆汁性肝硬変の病期に即した肝内リンパ球、特にNKT細胞を検索した。その結果、原発性胆汁性肝硬変の病初期にはNKマーカーを有するリンパ球の割合は全体に低下し、統計学的にはCD56陽性NK細胞が有意に低下していた。CD56陽性NKT細胞

胞でも同様の傾向が示されたが有意差は検出できなかった。そして、進行期になるとその割合は再び増加することが見出された。

一般にT細胞は抗原提示細胞 (APC) のMHC分子に結合した抗原によって、そのT細胞レセプター (TCR) からのシグナルにより活性化することが知られている。このAPC上のペプチド抗原とMHCによる刺激はT細胞活性化の一次シグナルで、T細胞が真に活性化するためにはco-stimulatory signalとよばれる二次シグナルがAPCから供給されることが必要である。このco-stimulatory signalが供給されない状況下でのTCR刺激は、T細胞を活性化できないのみならず、逆にアナージーとよばれる不応答性を惹起したり、アポトーシスが誘導されることが知られている。したがって、ここでは肝内NKT細胞のco-stimulatory signalの発現を検索することとした。勿論、細胞表面マーカーの解析による割合の増減のみでは、機能を推測することはできない。しかし肝内リンパ球の機能解析は現時点では困難であるため、肝臓のCD56陽性NKT細胞を中心とした細胞機能を推測するために、機能解析の補助の一手段として活性化に関わるマーカーの発現を解析した。その中でCD28とCTLA-4分子の発現に着目した。CD28は糖蛋白質で免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞間接着分子のひとつとされ、活性化B細胞やAPCに特異的に発現されているB7ファミリーのリガンドである。すなわちCD80 (B7-1) およびCD86 (B7-2) の受容体であり、休止期のT細胞にも発現しているが、このCD28分子の刺激がリンパ球の不活化やアポトーシスを誘導を阻止するとされ、活性化の指標とされている。このCD28の発現が肝内NKT細胞で有意に低下していることが判明した。さらに、興味深いことはCTLA-4の発現状況である。このCTLA-4は構造的にCD28分子と高い相同性を持ち、その位置している染色体も同じである。CD28とリガンドは同じであるがCTLA-4はCD28とは逆にT細胞活性化に負のシグナルを伝達し、CD28と競合する。特徴的なことはCD28が休止期のリンパ球に発現しているのとは異なりCTLA-4は活性化状態でのみ発現する蛋白である。そして、この発現とCD28発現の結果と合わせた結果、原発性胆汁性肝硬変の進行期には免疫応答の抑制が起こっていることが推測された。

さらに、NKT細胞は細胞傷害性を有しているがFas-Lの発現の増加がCD56,CD161陽性NKT細胞で認められたFas-Fas-L系を介した細胞障害機構による肝細胞あるいは胆管上皮細胞の傷害をさらに増強している可能性が示唆された。

これらの検討結果から判明したことは、原発性胆汁性肝硬変の病初期には肝内NKならびにNKT細胞の割合がリンパ球全体、さらにはT細胞全体から減少していることである。そして、進行期に進展するとその割合は元に復する傾向を示した。その進行期の肝内NKT細胞では、CD28の発現が減じCTLA-4の発現が増加することから免疫応答は抑制されていることが推

測された。しかし、NKT細胞の細胞傷害性はFas-Lの発現増強と相まって強まっていることも推測された。

今後、効率の良い肝内リンパ球解析を行うことにより病態の推移との免疫応答の中心的と考えられるNKT細胞の役割との関連性が明らかになり、病態解明に繋がると思われた。難治性の肝疾患である原発性胆汁性肝硬変の病態解明には、このような肝内リンパ球のネットワーク相互関係を解明することによりその糸口が見出されると確信する。今後は、レシピエント組織を十分量検討し、病初期の病態解明に繋げたいと考える。

文献

- (1) Sato Y, Watanabe H, Yamamoto S, et al: Role of recipient CD56+CD3+ cells in the graft in living-related partial liver transplantation. *Transplant Proc*2000;32:2131-2132.
- (2) 菅原 聡, 市田隆文: 肝疾患におけるNKT細胞の役割について. 最新肝臓病学—全国現状調査から将来展望まで—, 渡辺明治, 樋口清博編, 新興医学出版社, 東京, 2000年, 25-30頁.
- (3) 菅原 聡, 市田隆文, 佐藤万成, 米倉研史: 肝疾患における胸腺外分化Tリンパ球の役割. *肝胆膵* 1999; 38(3): 461-468.
- (4) Yonekura K, Ichida T, Sato K, et al: Liver infiltrating CD56 positive T lymphocytes in hepatitis C virus infection. *Liver* 2000; 20: 357-365.
- (5) Satoh K., Ohtsuka K., Hasagawa K., et al: Increase in the proportion of CD56+ T cells in patients with chronic type C hepatitis after treatment with α -interferon. *Int. Hepatol. Commun.*1994; 2:398-402.
- (6) Yamagiwa S, Ichida T, Sato K, et al: Liposome-encapsulated OK-432 specifically and sustainedly induced hepatic NK cells and intermediate T cell receptor cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 : 542-549.
- (7) Uehara K, Ichida T, Sugahara S et al: Systemic administration of liposome-encapsulate OK-432 prolongs the survival of rats hepatocellular carcinoma through the induction of IFN- γ -producing hepatic lymphocytes. *J Gastroent Hepatol.* 2002, in press.
- (8) 菅原 聡, 市田隆文, 石川 達 他: 肝細胞癌に対する免疫療法の展開. *肝胆膵*1999; 39: 659-665.
- (9) Ichida T, Satoh K, Uchida M, et al: Preliminary note: Treatment of symptomatic primary biliary cirrhosis with lymphocytapheresis: a preliminary clinical trial. *Hepatology Research* 1998; 11: 41-48.

II-3. 劇症肝炎に関する研究

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

総括研究報告書

劇症肝炎に関する研究

藤原 研司 埼玉医科大学第三内科 主任教授

全体研究としては2000年に発症した劇症肝炎、LOHFの全国調査を実施し、患者背景、成因、臨床所見及び予後に関して解析した。また、1998年以降の症例を基に、劇症肝炎の定義や成因の分類法を再評価した。急性肝炎重症型に対するprospective studyも継続しており、劇症化予知式の有用性を検討した。試験研究としては、HBVキャリアの急性増悪例に対するlamivudine投与の有用性を検討するprospective studyを継続している。一方、個別研究では、重症型アルコール性肝炎の全国集計および肝炎劇症化の機序解明や新たな治療法の開発を目指した基礎的検討が報告された。

1. 劇症肝炎、LOHFの実態（全国調査）

2000年に発症した劇症肝炎、LOHFは、前年までと同様に生活習慣病や悪性腫瘍などの基礎疾患を有する症例が高率で、その大部分は薬剤を服用していた。成因は非A非B型が最多で、その25%で自己免疫性肝炎が疑われた。B型が次いで多く、急性感染例とキャリア例の比率は1.4:1であった。1998年以降のB型症例を全て解析した結果、急性感染例とキャリア例をIgM-HBc抗体及びHBc抗体（200倍希釈）で鑑別するのが困難であることが明らかになった。そこで、成因をウイルス性、自己免疫性、薬剤性、成因不明に分類する新たな分類を考案し、B型では発病前または治癒後のウイルス指標から急性感染例とキャリア例を区分し、肝炎発症時のIgM-HBc抗体ないしHBc抗体（200倍希釈）に基づいて判断したした症例は疑診扱いとすることを提唱した。

2000年は、肝移植非実施症例における救命率が急性型48.8%、亜急性型17.0%、LOHF 16.7%であり、何れの病型も1999年より低率であった。A型と自己免疫性肝炎疑い例が全て死亡し、B型も急性型の急性感染例以外は2例を除いて死亡したことが際立っていた。一方、1998年以降の全症例で、初発症状出現から昏睡Ⅱ度出現までの期間と肝移植非実施例の救命率を比較すると、10日までは予後良好であったが、11日以降は有意に不良となり、56日以降は更に低下することが判明した。急性型、亜急性型及びLOHFの分類法は、内科的治療法の進歩した今日でも予後を反映しており有用であることが確認された。

2. 劇症肝炎、LOHFの治療（全国調査、試験研究、個別研究）

前年に引き続いて、B型に対するラミブジン投与と生体部分肝移植が増加している。また、肝移植実施例の増加に従って、原因疾患に対する治療や肝庇護療法

のみならず、血漿交換など人工肝補助療法を肝性脳症出現前から実施される症例が増加していることが判明した。

1) ラミブジン

全国集計では、B型キャリア症例のうち72.2%でラミブジンが投与されていたが、救命率は7.7%と低率であった。その治療体系を確立するために、無症候性キャリアないし慢性肝炎の急性増悪例を対象とし、ラミブジン投与の肝炎劇症化・重症化に及ぼす影響（短期予後）、及び本薬投与中のYMDD変異の出現とその肝機能に及ぼす影響、本薬投与を中断した後のウイルス再出現と肝炎再燃の有無（長期予後）を調査中である。平成14年1月15日までに98例が登録された。中間報告の段階ではあるが、肝障害が高度な急性増悪例に対しては、ラミブジンの抗ウイルス効果は顕著であるが、劇症化の阻止には早期の治療開始が重要であることが明らかになってきている。

2) 生体部分肝移植

2000年は生体部分肝移植が急性型10.9%、亜急性型29.8%、LOHF 25.0%で実施されており、その頻度は年々増加する傾向にある。肝移植実施例の救命率は74.1%であり、前年（81.5%）より若干低下した。肝移植実施例も含めた全症例での救命率は、急性型50.0%、亜急性型34.3%、LOHF 37.5%であり、何れの病型も前年より低率になった。肝移植非実施例を対象に検討した適応ガイドラインの正診率は、急性型は57.6%、亜急性型79.5%と前年同様に低率であった。今年度の症例では、5日後の再評価を実施すると、かえって正診率が低下しており、ガイドラインの抜本的改変が必要になっている。

個別研究では、林紀夫協力員が劇症肝炎に対する生体部分肝移植の自験例を報告した。脳死肝移植の登録を行ったが、実施に至らず死亡した症例における医療費が高額であり、移植医療における医療経済面での新たな問題として提起された。

3. 肝炎劇症化の予知（全国調査）

鈴木一幸協力員は、前年までの全体研究の継続で、急性肝炎重症型の予後に関するprospective studyの成績を報告した。劇症化例の60%では、プロトロンビン時間（PT）が40%に低下してから3日以内に肝性昏睡が出現することが明らかになった。また、劇症肝炎重症型の劇症化する頻度は約30%であり、岩手医科大学の予測式が予知に有用であることが確認された。

4. 重症型アルコール性肝炎の全国調査（個別研究）

劇症肝炎と病態の類似した重症型アルコール性肝炎の全国集計が、石井裕正協力員によって実施された。59例が登録され、これを基に予後予測式を考案した。診断時はPT、白血球数及び赤血球数を指標とし、更に5日後にPT、白血球数及びクレアチニン濃度を指標に再評価するものであり、その有用性の検証が今後の課題となる。

5. 肝炎劇症化の機序と治療法の確立（個別研究）

肝炎劇症化にはマクロファージの肝浸潤と活性化が重要であるが、藤原研司班員はその際に必須のサイトカインであるオステオポンチンに注目して、そのトランスジェニックマウスを作成した。肝でのオステオポンチン発現が高度であることを確認しており、これを基に新たな劇症肝炎モデルの確立を目指している。また、坪内博仁協力員は、急性肝不全を併発した骨髄性プロトポルフィリン症患者及びその家族で遺伝子解析を行い、広汎肝壊死成立に関与する遺伝的背景を報告した。

劇症肝炎の治療法では、沖田極協力員は骨髄中の肝幹細胞に注目し、自己骨髄細胞を用いた細胞移植療法を目指した基礎的研究の成果を報告した。また、渡辺明治協力員は、ラクトフェリンがエンドトキシンや薬剤を中和する可能性を見出し、本薬が劇症肝炎の治療に応用可能であることを報告した。

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（2000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，2000年に発症した劇症肝炎113例（急性型46例，亜急性型67例），LOHF 8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，1998～99年の症例も加えて，これら疾患の定義や成因分類の妥当性を評価し，予後を規定する治療の要因及び肝移植適応ガイドラインの有用性を解析した。[2000年症例の動向]前年までと同様に生活習慣病や悪性腫瘍などの基礎疾患を有する症例が高率で，その大部分は薬剤を服用していた。しかし，成因が薬剤性のものは11例（9.1%）と少なく，非A非B型が56例（46.3%）で最多であった。その多くは亜急性型ないしLOHFに分類され，14例（25%）で自己免疫性肝炎が疑われた。A型は4例に過ぎず，B型が47例（38.8%）と多かった。B型の内訳では急性感染例がキャリア例より約1.4倍多く，前者は急性型，後者は亜急性型の頻度が高かった。肝移植非実施症例における救命率は急性型48.8%，亜急性17.0%，LOHF16.7%であり，何れの病型も1999年より低率であった。A型と自己免疫性肝炎疑い例は全て死亡し，B型も急性型の急性感染例以外は2例を除いて死亡したことが際立っていた。B型キャリア例は13例（72.2%）でラミブジンが投与されたが，肝移植非実施例で救命できたのは1例に過ぎなかった。移植に至った症例は急性型5例（10.9%），亜急性型20例（29.8%），LOHF 2例（25.0%）と増加しており，これらも含めた救命率は急性型50.0%，亜急性型34.3%，LOHF37.5%であった。肝移植非実施例を対象に検討した適応ガイドラインの正診率は，急性型は57.6%，亜急性型79.5%と前年同様に低率であった。[1998～2000年の症例における解析]初発症状出現から昏睡Ⅱ度出現までの期間と肝移植非実施例の救命率を比較すると，10日までは予後良好であったが，11日以降は著しく不良となった。成因の診断は，B型の急性感染例とキャリア例をIgM-HBc抗体及びHBc抗体（200倍希釈）で鑑別するのが困難な症例も多く見られた。また，肝移植実施例の増加に従って，原因疾患に対する治療や肝庇護療法のみならず，血漿交換など人工肝補助療法も肝性脳症出現前から実施される症例が増加していた。[考案と結語]前年までと同様に肝疾患以外の疾患を有する症例が増加傾向にあり，患者背景の変化が伺われた。また，非A非B型には自己免疫性肝炎が疑われる症例が含まれることが明らかになり，成因をウイルス性，自己免疫性，薬剤性，成因不明に分類することが合理的と考えられた。その際，B型は発病前または治癒後のウイルス指標から急性感染例とキャリア例を分類することを原則とし，肝炎発症時のIgM-HBc抗体ないしHBc抗体（200倍希釈）に基づいて判断したした症例は疑診扱いとすることを提唱する。更に，発症から昏睡Ⅱ度出現までの期間に基づいた急性型と亜急性型の分類は，内科的治療法の進歩した今日でも有用であることが確認された。しかし，早期治療が一般化しているにも拘わらず，2000年の症例では肝移植非実施例の救命率が低下している。また，肝移植適応ガイドラインの正診率は年々低下する傾向にある。これらの原因を追求し，新たな治療指針とガイドラインを作成することが，今後の課題と考えられた。

共同研究者

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・助手）

A. 研究背景と目的

我が国の劇症肝炎及びLOHFは大部分が肝炎ウイルスの感染に起因すると考えられてきた。しかし，1998年及び1999年の発症例を対象とした全国調査では¹⁾²⁾，自己免疫性肝炎が疑われる症例も少なからず存在することが判明した。また，最近の症例は，HBVキャリアや肝疾患以外の基礎疾患を有する頻度が増加するなど背景が変化してきている。一方，予後に関しては，内科的集学治療の進歩で肝移植非実施例の救命が徐々

に向上しており，生体部分肝移植の普及も加わって，劇症肝炎の救命率は1999年には56.3%に達した³⁾。しかし，肝移植適応ガイドライン（日本急性肝不全研究会，1996年⁴⁾）は，正診率が低下するなど新たな問題も生じている。そこで，2000年の症例を対象に全国集計を実施し，その患者背景，臨床像，予後および治療法を解析した。また，1998～99年の症例も加えて疾患の定義や成因分類の妥当性を評価し，更に予後を規定する治療の要因や肝移植適応ガイドラインの有用性に関しても検討した。

B. 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次調査を行い、2000年に発症した劇症肝炎及びLOHFの症例数を調査した。433施設(71.0%)から回答があり、105施設に187の該当例が存在することが判明した。これらを対象に2次調査を実施して、臨床データを集計した。132症例(70.6%)が登録されたが、データに不明な点のあった83例(59施設)に対して3次調査を行い、81例(57施設:97.6%)より回答を得た。これらのうち、第12回犬山シンポジウムの基準を満たす劇症肝炎¹⁾、Williamsらの基準によるLOHFは²⁾、計121例(91.7%)であった。これら症例につき、患者背景、成因、合併症、臨床検査成績、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³⁾を用いた生存予測を行い、実際の予後と比較することでその有用性を評価した。

更に、1998年及び1999年に登録された症例も加えて¹²⁾、劇症肝炎の定義や成因分類の妥当性、治療法の変遷と予後との関連についても検討した。

C. 研究成果-I:2000年の症例における解析

1. 患者背景と予後(表1)

121例のうち、劇症肝炎は113例(急性型46例、亜急性型67例)、LOHFは8例であった。急性型は男性が、亜急性型は女性が多く、特にLOHFは全例女性で急性型との間に有意差が認められた。また、患者年齢は急性型、亜急性型、LOHFの順に高く、急性型と亜急性型の間には有意差が見られた。

劇症肝炎は急性型の11.4%、亜急性型の17.9%がHBVキャリアであった。また、生活習慣病、悪性腫瘍、精神疾患などの基礎疾患を有する症例は、急性型37.0%、亜急性型42.2%、LOHF27.5%と高率であり、その多くは薬剤を服用していた。

肝移植非実施例における救命率は、劇症肝炎全体では31.8%であり、急性型(48.8%)は亜急性型(17.0%)に比して有意に高率であった。LOHFは1例(16.7%)が内科的治療で救命された。肝移植は、急性型5例、亜急性型20例、LOHF2例に実施されたが、急性型の2例、亜急性型の5例は死亡した。肝移植実施例を含めた救命率は劇症肝炎40.7%(急性型50.0%、亜急性型34.3%)、LOHF37.5%であった。

2. 成因と予後(表2)

A型は4例(急性型2例、亜急性型2例)であった。亜急性型の1例は肝移植を実施して救命されたが、他の3例は死亡した。

B型は、IgM-HBc抗体陽性が40例、陰性が6例、未測定が1例であり、全症例の38.8%を占めていた。IgM-HBc抗体陽性例のうち12例、陰性例のうち5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26例、キャリア例が18例であり、前者は急性型、後者は亜急性型の頻度が有意に高かった。急性感染かキャリアかの判別ができない症例は3例存在した。また、IgM-HBc陰性の急性感染例も見られた。肝移植非実施例における救命率は、急性型の

急性感染例は66.6%と高値であったが、亜急性型の急性感染例は0%、キャリア例は急性型20.0%、亜急性型7.7%と予後不良であった。

非A非B型は56例で全体の46.3%を占め、特に、亜急性型とLOHFでその頻度が高く、夫々病型の58.2%、87.5%であった。C型は存在しなかったが、抗核抗体陽性または血清IgG濃度高値より自己免疫性肝炎が疑われる症例が14例あり、非A非B型の25.0%を占めていた。また、主治医が自己免疫性肝炎を考慮しなかった非A非B型にも、抗核抗体陽性が6例、血清IgG濃度2,000mg/dL以上が8例存在した(表3)。肝移植非実施例の救命率は劇症肝炎が26.1%、LOHFが0%であり、特に自己免疫性肝炎が疑われた症例は全て死亡した。

薬剤性は11例(9.1%)で、肝移植非実施例の救命率が77.8%と予後良好であった。

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度出現時に劇症肝炎の96.4%で黄疸が認められた。羽ばたき振戦は71.2%で、腹水、頻脈、肝濁音界消失、肝性口臭は50~60%で、発熱、呼吸促迫、下腿浮腫は30~40%で観察されたが、頻脈は急性型で、腹水と肝濁音界消失は亜急性型で有意に高率であった。LOHFは全例が黄疸、腹水を有しており、痙攣と下腿浮腫が劇症肝炎より高頻度で認められた。また、腹水、肝濁音界消失及び下腿浮腫は、肝移植非実施の救命例に比して死亡例で高率に観察された($p<0.05$)。

腹部超音波またはCT検査における肝萎縮は、急性型の50.0%、亜急性型の79.5%で観察され、亜急性型の頻度は急性型に比して高かった($p<0.05$)。また、劇症肝炎全体では、肝移植非実施の救命例(39.3%)に比して死亡例(75.9%)で高率に肝萎縮が認められた($p<0.05$)。しかし、亜急性型では救命例と死亡例で肝萎縮の頻度に差異は見られなかった(75.0% vs 81.1%)。

急性型は血清トランスアミナーゼとAFP濃度が高値で、プロトロンビン時間は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。また、劇症肝炎では肝移植非実施の救命例に比して死亡例で血清トランスアミナーゼとFisher比が低値で、血清ビリルビン濃度が高値であった($p<0.05$)。

4. 合併症(表4)

劇症肝炎における合併症の頻度は、感染症38.2%、脳浮腫30.0%、消化管出血20.4%、腎不全39.3%、DIC42.5%、心不全13.9%であった。消化管出血は急性型で亜急性型に比して有意に高率であったが、他の合併症は病型により頻度に差はなかった。LOHFでもほぼ同頻度で各合併症を認めた。肝移植非実施の救命例は死亡例に比して、感染症、腎不全、DIC及び心不全の頻度が有意に低率であった。また、急性型では合併症

の認められない症例はすべて救命され、合併症数が増加するに従って救命率が低下したが、亜急性型やLOHFでは合併症数と予後の関連は認められなかった。

5. 内科的治療法 (表5)

劇症肝炎、LOHFともに、血漿交換と血液濾過透析による人工肝補助が大部分の症例で実施されており、副腎皮質ステロイドの投与と抗凝固療法は60%以上の症例で実施されていた。

B型47例のうち26例 (55.3%) でlamivudineが投与されていた。キャリア18例では13例 (72.2%) で投与されており (急性型4例, 亜急性型9例), うち12例では副腎皮質ステロイドが併用されていた。また、インターフェロンとサイクロスポリンはそれぞれ4例で併用されており、特に3例では両薬剤が投与されていた。しかし、血清HBV-DNA量の低下が見られたのは5例のみであり、1例を除き全例死亡した。

6. 肝移植の実態と適応ガイドラインの有用性

肝移植の適応につき、急性型の56.8%, 亜急性型の79.1%及びLOHFの87.5%で検討され、計27例で生体部分肝移植が実施された。肝移植の適応を検討した時期は、急性型の大部分は肝性脳症出現時であったが、亜急性型やLOHFでは脳症出現の5日以上前から検討された症例が13例 (21.7%) 存在した。

肝移植非実施例の予後を基に肝移植適応ガイドラインの有用性を評価すると (表6), 昏睡出現時の正診率は急性型61.1%, 亜急性型84.8%であり、急性型で特に低率であった。5日後の再予測を行った場合の正診率は、急性型57.6%, 亜急性型79.5%であり、何れも昏睡出現時より低下した。死亡と予測されながら救命された症例は急性型に7例 (17.1%), 亜急性型に6例 (12.8%) 存在し、これらが正診率を下げる要因となっていた。また、早期に死亡して再評価を行えなかった症例は、急性型に3例 (7.3%), 亜急性型に7例 (14.9%) 認められた。

D. 研究成果-II: 1998~2000年の症例での解析

1. 初発症状出現から昏睡II度出現までの日数と予後 (表7)

発症から昏睡II度出現までの期間を、10日を中心に1日ごとに細分化して予後との関連を見ると、10日と11日を境にして生存例は著しく減少した。9ないし10日の症例は内科的治療による救命率が50%以上であったが、11、12日の症例は1例を除き全て死亡した。また、11日以降の症例を28日と56日で区分して救命率を見ると、56日までは期間を問わず23~25%程度であったが、57日以降は13%まで低下した。

2. B型症例のウイルス指標 (表8)

HBV感染が認められた症例を急性感染例とキャリア例に分類して、IgM-HBcとHBc抗体 (200倍希釈) の力価を評価した。

急性感染例は77例のうち76例 (98.7%) でIgM-HBcが陽性であったが、キャリア例では56例中51例で測定されており、そのうち26例 (46.4%) が陽性であった。IgM-HBc陽性例における力価は、急性感染例 (5.6 ± 1.9) がキャリア例 (3.5 ± 2.0) より高値であったが (p<0.05), 前者は2.2~8.5, 後者は0.8~7.7に分布しており、重なりが認められた。

HBc (200倍希釈) の力価が95%以上の症例は全例がキャリアであった。一方、力価が80%未満の症例は、急性感染例では46例中33例 (71.9%) と高率であったが、キャリア例でも5例 (16.7%) 認められた。

3. 治療開始の時期 (表9)

急性型の大部分は昏睡II度出現日に治療を開始している。2000年の症例では、原因疾患に対する治療や肝底護療法は39.1%が、人工肝補助は45.7%が昏睡出現と同時に開始されており、その前から治療されていたの夫々13.1%, 15.2%に過ぎなかった。一方、亜急性型では、原因疾患の治療や肝底護療法は62.7%, 人工肝補助は25.3%が、昏睡出現前より開始されていた。1998年の亜急性型では、原因疾患の治療や肝底護療法を昏睡出現前から開始したのは36.2%に過ぎず、2年間でその頻度は有意に増加した。

表1. 劇症肝炎, LOHFの背景因子と予後

	急性型 (n=46)	亜急性型 (n=67)	LOHF (n=8)
男:女	24:22	31:36	0:8** **
年齢	41.7 ± 18.3 ^a	49.0 ± 15.6**	52.1 ± 14.3
HBV carrier (%)	11.4 (5/44)	17.9 (12/67) *	0 (0/8)
基礎疾患 ^b (%)	37.0 (17/46)	42.4 (28/66)	37.5 (3/8)
薬剤歴 (%)	47.8 (22/46)	45.5 (30/66)	28.6 (2/7)
救命率 (%) : 移植例を除く	48.8 (20/41)	17.0 (8/47) **	16.7 (1/6)
肝移植施行症例 (死亡例)	5 (2)	20 (5)	2 (0)
救命率 (%) : 移植例を含む	50.0 (23/46)	34.3 (23/67)	37.5 (3/8)

^a平均±SD, ^bHBV carrierを含まない: 悪性腫瘍, 糖尿病, 精神疾患など

*p<0.1, **p<0.05 vs 急性型, **p<0.05 vs 亜急性型

表2. 劇症肝炎, LOHFの成因と予後

	急性型 (n=46)					亜急性型 (n=67)					劇症肝炎全体 (n=113)				LOHF (n=8)					
	生存	死亡	移植救命	移植死亡	救命率 (%)		生存	死亡	移植救命	移植死亡	救命率 (%)		症例数	比率 %	救命率 (%)		症例数	比率 %	救命率 (%)	
					移植除く	移植含む					移植除く	移植含む			移植除く	移植含む			移植除く	移植含む
A型	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0	50.0	4	3.5	0	25.0	0	0	-	-	
M陽性B型	10	11	2	2	47.6	48.0	1	12	1	1	7.7	13.3	40	35.4	32.4	35.0	0	0	-	-
急性感染	9	6	1	2			0	5	1	1			25							
B-carrier ²	1	3	0	0			1	7	0	0			12							
判定不能 ¹	0	2	1	0			0	0	0	0			3							
M陰性B型	0	1	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	4.4	0	0	1	12.5	100	100
急性感染		0						0					0				1			
B-carrier		1						4					5				0			
M不明B型	0	0	0	0	-	-	0	1	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	-	-
急性感染								0					0							
B-carrier								1					1							
非A非B型	4	5	1	0	44.4	50.0	6	18	11	4	26.1	44.7	49	43.4	30.3	44.9	7	87.5	0	28.6
C型		0					0	0	0	0			0				0			
自己免疫 ⁴		2					0	6	3	1			12				2			
薬剤	6	1	0	0	85.7	85.7	1	1	2	0	50.0	75.0	11	9.7	77.8	81.8	0	0	-	-
不明	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3	2.7	0	0	0	0	-	-
計	20	21	3	2	48.8	50.0	8	37	15	5	17.0	34.3	113	100	31.8	40.7	8	100	16.7	37.5

¹IgM-HBc抗体, ²HBV carrier, ³HBV carrierか急性感染の判定不能, ⁴自己免疫性肝疾患の疑い
 非A非B型はIgM-HA抗体, HBs抗原, IgM-HBc抗体が全て陰性の症例で, 何れかが未測定の場合は不明に分類した

表3. 劇症肝炎, LOHFにおける抗核抗体価と血清IgG濃度

	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	4	2	0	-	-	3	0	-	-
B型急性感染	26	18	4 (22.2) *	1 (5.6)	0	14	1 (7.1) *	0	-
B型 carrier 発症	18	9	1 (11.1) *	0	-	11	5 (45.5)	3 (27.3)	2 (18.2)
B型判定不能	3	1	0	-	-	3	0	-	-
非A非B型	56	45	20 (44.4)	15 (33.3)	12 (26.7)	45	17 (37.8)	9 (20.0)	4 (8.9)
AIH (疑)	14	14	14 (100)	14 (100)	12 (85.7)	13	9 (69.2)	8 (61.5)	3 (23.1)
薬剤性	11	9	3 (33.3) *	1 (11.1)	0	10	0	-	-
不明	3	2	0	-	-	2	0	-	-
計	121	86	28 (32.6)	17 (19.8)	12 (14.0)	88	23 (26.1)	12 (13.6)	6 (6.8)

*p<0.05 vs AIH (疑)

表4. 劇症肝炎, LOHFにおける合併症

	劇症肝炎全体 (n=113)			急性型 (n=46)			亜急性型 (n=67)			LOHF (n=8)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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	39/102 (38.2)			15/40 (37.5)			24/62 (38.7)			3/6 (50.0)		
	6/28	30/51	3/23	3/20	11/16	1/4	3/8	19/35	2/19	0/1	2/3	1/2
脳浮腫	27/90 (30.0)			13/39 (33.3)			14/51 (27.5)			2/7 (28.6)		
	6/28	11/38	10/24	5/20	5/14	3/5	1/8	6/24	7/19	0/1	1/4	1/2
消化管出血	22/108 (20.4)			14/45 (31.1)			8/63 (12.7) *			1/6 (16.7)		
	5/28	14/55	3/25	3/20	9/20	2/5	2/8	5/35	1/20	0/1	1/3	0/2
腎不全	44/112 (39.3)			22/46 (47.8)			22/66 (33.3)			2/7 (28.6)		
	4/28	38/59	2/25	4/20	16/21	2/5	0/8	22/38	0/20	0/1	2/4	0/2
DIC	45/106 (42.5)			15/41 (36.6)			30/65 (46.2)			3/7 (42.7)		
	5/28	35/53	5/25	3/20	10/16	2/5	2/8	25/37	3/20	0/1	2/4	1/2
心不全	15/108 (13.9)			9/44 (20.5)			6/64 (9.4)			1/7 (14.3)		
	1/28	14/55	0/25	1/20	8/19	0/5	0/8	6/36	0/20	0/1	1/4	0/2

*p<0.05 vs 急性型, 太字網掛は生存, 死亡間でp<0.05

表5. 劇症肝炎, LOHFで施行されてた治療

	劇症肝炎全体 (n=113)			急性型 (n=46)			亜急性型 (n=67)			LOHF (n=8)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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	75/113 (66.4)			22/46 (47.8)			53/67 (79.1)			5/8 (62.5)		
	13/28	45/60	17/25	6/20	13/21	3/5	7/8	32/39	14/20	0/1	4/5	1/2
GI 療法	55/112 (49.1)			17/46 (37.0)			38/66 (57.6)			6/8 (75.0)		
	14/28	35/59	5/25	7/20	9/21	1/5	7/8	26/38	5/20	0/1	5/5	1/2
特殊組成 アミノ酸	41/109 (37.6)			14/45 (31.1)			27/64 (42.3)			6/8 (75.0)		
	8/28	24/57	9/24	6/20	7/20	1/5	2/8	17/37	8/19	1/1	4/5	1/2
血漿交換	104/113 (92.0)			42/46 (91.3)			62/67 (92.5)			8/8 (100)		
	27/28	52/60	25/25	20/20	17/21	5/5	7/8	35/39	20/20	1/1	5/5	2/2
血液(濾過) 透析	91/113 (80.5)			36/46 (78.3)			55/67 (82.1)			5/7 (71.4)		
	24/28	47/60	20/25	18/20	14/21	4/5	6/8	33/39	16/20	1/1	3/4	1/2
PGE1	30/111 (27.0)			8/46 (17.4)			22/65 (33.8)			3/7 (42.9)		
	4/28	18/59	8/24	3/20	4/21	1/5	1/8	14/38	7/19	1/1	1/4	1/2
IFN	16/111 (14.4)			5/46 (10.9)			11/65 (16.9)			0/7 (0)		
	3/28	11/59	2/24	1/20	3/21	1/5	2/8	8/38	1/19	0/1	0/4	0/2
Cyclosporin A	12/111 (10.8)			3/46 (6.5)			9/65 (13.8)			1/7 (14.3)		
	2/28	9/59	1/24	0/20	3/21	0/5	2/8	6/38	1/19	0/1	1/4	0/2
ラミブジン	26/109 (23.9)			12/44 (27.3)			14/65 (21.5)			0/7 (0)		
	4/26	19/59	3/24	3/18	8/21	1/5	1/8	11/38	2/19	0/1	0/4	0/2
抗凝固療法	72/111 (64.9)			26/46 (56.5)			46/65 (70.8)			6/7 (85.7)		
	16/28	33/60	13/24	12/20	12/21	2/5	4/8	31/39	11/19	1/1	3/4	2/2
肝移植	25/113 (22.1)			5/46 (10.9)			20/67 (29.8) *			2/8 (25.0)		
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*p<0.05 vs 急性型, 太字網掛は生存, 死亡間でp<0.05

表6. 肝移植非実施例の予後からみた肝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 (%)	10/88 (11.4)	3/41 (7.3)	7/47 (14.9)	0/6 (0.0)
昏睡出現時の正診率 (%)	61/82 (74.4)	22/36 (61.1)	39/46 (84.8)	5/6 (83.3)
再評価後の正診率 (%)	50/72 (69.4)	19/33 (57.6)	31/39 (79.5)	5/6 (83.3)

表7. 発症から昏睡Ⅱ度出現までの日数と予後 (1998~2000年の症例)

日	0~4	5~8	9	10	11	12	13~28	29~56	57~168
生存	31	34	6	4	0	1	21	10	4
死亡	22	33	6	3	5	7	62	26	27
移植	3	10	2	0	1	3	19	17	5

表8. B型の劇症肝炎, LOHFにおけるウイルス指標 (1998~2000年の症例)

	計 (n=129)			急性型 (n=77)			亜急性型 (n=49)			LOHF (n=3)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
急性感染例	77			59			17			1		
	29	36	12	25	25	9	3	11	3	1	0	0
HBc (200×) <80%				12	10	3	1	4	2	1	0	0
80%~95%				5	5	1	0	2	0	0	0	0
>95%				0	0	0	0	0	0	0	0	0
不明				8	10	5	2	5	1	0	0	0
Carrier 例	56			22			32			2		
	13	40	3	8	13	1	4	26	2	1	1	0
*IgM-HBc 陽性	6	19	1	4	7	0	2	11	1	0	1	0
陰性	5	18	2	3	5	1	1	13	1	1	0	0
不明	2	3	0	1	1	0	1	2	0	0	0	0
HBc (200×) <80%				1	2	1	0	1	0	0	0	0
80%~95%				2	1	0	0	0	0	0	0	0
>95%				3	2	0	3	12	2	0	0	0
不明				2	8	0	1	13	0	1	1	0
判定不能例	6			6			0			0		
	0	4	2	0	4	2	0	0	0	0	0	0

太字網掛はp<0.05：急性型は急性感染例が、亜急性型はcarrier例が多い

表9. 劇症肝炎, LOHFにおける昏睡II度出現から治療開始までの日数

2000年 日	成因に対する治療, 肝庇護療法 (%)												血漿交換, 人工肝補助療法 (%)											
	劇症肝炎 全体			急性型			亜急性型			LOHF			劇症肝炎 全体			急性型			亜急性型			LOHF		
	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移
~ -8	13 (11.5)			0 (0)			13 (19.4)			3 (37.5)			7 (6.2)			0 (0)			7 (10.4)			3 (37.5)		
	1	10	2	0	0	0	1	10	2	0	3	1	0	5	2	0	0	0	0	5	2	0	3	0
-7 ~ -3	19 (16.8)			1 (2.2)			18 (26.9)			1 (12.5)			8 (7.1)			1 (2.2)			7 (10.4)			1 (12.5)		
	3	11	5	0	1	0	3	10	5	0	1	0	1	4	3	0	0	1	1	4	2	0	0	1
-2 ~ -1	16 (14.2)			5 (10.9)			11 (16.4)			0 (0)			9 (8.0)			6 (13.0)			3 (4.5)			0 (0)		
	4	9	3	4	1	0	0	8	3	0	0	0	3	5	1	3	3	0	0	2	1	0	0	0
0	32 (28.3)			18 (39.1)			14 (20.9)			1 (12.5)			50 (44.2)			21 (45.7)			29 (43.3)			2 (25.0)		
	8	20	4	5	12	1	3	8	3	0	1	0	12	28	11	8	11	2	4	16	9	0	1	1
1 ~ 2	11 (9.8)			8 (17.4)			3 (4.5)			0 (0)			23 (34.3)			14 (30.4)			9 (13.4)			1 (12.5)		
	5	4	2	4	2	2	1	2	0	0	0	0	10	9	4	9	3	2	1	6	2	0	1	0
3 ~ 7	4 (3.5)			0 (0)			4 (6.0)			1 (12.5)			4 (3.5)			0 (0)			4 (6.0)			1 (12.5)		
	0	0	4	0	0	0	0	0	4	1	0	0	1	1	2	0	0	0	1	1	2	1	0	0
8 ~	3 (2.7)			1 (2.2)			2 (3.0)			0 (0)			3 (2.7)			0 (0)			3 (4.5)			0 (0)		
	0	2	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0	0
未, 不明	15 (13.3)			13 (28.3)			2 (3.0)			2 (25.0)			8 (7.1)			4 (8.7)			4 (6.0)			0 (0)		
	7	4	2	7	4	2	0	0	2	0	0	1	1	7	0	0	4	0	1	3	0	0	0	0

1999年 日	成因に対する治療, 肝庇護療法 (%)												血漿交換, 人工肝補助療法 (%)											
	劇症肝炎 全体			急性型			亜急性型			LOHF			劇症肝炎 全体			急性型			亜急性型			LOHF		
	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移
~ -8	9 (7.0)			0 (0)			9 (13.8)			7 (43.8)			2 (1.6)			0 (0)			2 (3.3)			3 (18.8)		
	1	4	4	0	0	0	1	4	4	1	5	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	2	0
-7 ~ -3	19 (14.8)			4 (6.0)			15 (21.6)			2 (12.5)			8 (6.3)			2 (3.0)			6 (9.8)			0 (0)		
	5	11	3	2	2	0	3	9	3	2	0	0	1	4	3	1	1	0	0	3	3	0	0	0
-2 ~ -1	14 (10.9)			9 (13.4)			5 (8.2)			2 (12.5)			7 (5.5)			4 (6.0)			3 (4.9)			0 (0)		
	2	8	4	2	5	2	0	3	2	0	2	0	0	6	1	0	4	0	0	2	1	0	0	0
0	47 (36.7)			27 (40.3)			20 (32.8)			1 (6.3)			62 (48.3)			34 (55.7)			28 (45.9)			4 (25.0)		
	24	16	7	19	6	2	5	10	5	0	1	0	30	25	7	21	9	4	9	16	3	0	3	1
1 ~ 2	22 (17.2)			17 (25.4)			5 (8.2)			3 (18.8)			33 (25.8)			24 (35.8)			9 (14.8)			5 (31.3)		
	9	9	4	7	7	3	2	2	1	0	2	1	12	11	10	12	8	4	0	3	6	1	3	1
3 ~ 7	4 (3.1)			1 (1.5)			3 (4.9)			1 (6.3)			4 (3.1)			1 (1.5)			3 (4.9)			0 (0)		
	3	1	0	1	0	0	2	1	0	0	1	0	1	2	1	0	0	1	1	2	0	0	0	0
8 ~	1 (0.8)			0 (0)			1 (1.6)			0 (0)			2 (1.6)			0 (0)			2 (3.3)			1 (6.3)		
	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0
未, 不明	12 (9.4)			9 (13.4)			3 (4.9)			0 (0)			10 (7.8)			3 (4.5)			7 (11.5)			2 (12.5)		
	6	4	2	5	2	2	1	2	0	0	0	0	7	2	1	3	0	0	4	2	1	0	2	0

1998年 日	成因に対する治療, 肝庇護療法 (%)												血漿交換, 人工肝補助療法 (%)											
	劇症肝炎 全体			急性型			亜急性型			LOHF			劇症肝炎 全体			急性型			亜急性型			LOHF		
	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移
~ -8	7 (7.5)			0 (0)			7 (11.9)			3 (27.3)			3 (3.2)			0 (0)			3 (6.4)			1 (9.1)		
	1	4	2	0	0	0	1	4	2	0	3	0	0	2	1	0	0	0	0	2	1	0	1	0
-7 ~ -3	4 (4.3)			2 (4.3)			2 (4.3)			2 (18.2)			4 (4.3)			3 (6.5)			1 (2.1)			2 (18.2)		
	3	1	0	2	0	0	1	1	0	0	1	1	3	1	0	3	0	0	0	1	0	0	2	0
-2 ~ -1	15 (16.3)			7 (15.2)			8 (17.0)			1 (9.1)			7 (7.5)			2 (4.3)			5 (10.6)			0 (0)		
	5	10	0	3	4	0	2	6	0	0	1	0	1	6	0	1	1	0	0	5	0	0	0	0
0	26 (28.0)			17 (37.0)			9 (19.1)			1 (9.1)			38 (40.9)			21 (45.7)			17 (36.2)			3 (27.3)		
	11	12	3	8	8	1	3	4	2	0	1	0	13	22	3	9	11	1	4	11	2	0	3	0
1 ~ 2	18 (19.4)			11 (23.9)			7 (14.9)			1 (9.1)			28 (30.1)			16 (34.8)			12 (25.5)			1 (9.1)		
	5	13	0	4	7	0	1	6	0	0	1	0	11	17	0	7	9	0	4	8	0	0	0	1
3 ~ 7	3 (3.2)			1 (2.2)			2 (4.3)			0 (0)			1 (1.1)			0 (0)			1 (2.1)			1 (9.1)		
	0	3	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
8 ~	2 (2.2)			0 (0)			2 (4.3)			1 (9.1)			0 (0)			0 (0)			0 (0)			0 (0)		
	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
未, 不明	19 (19.4)			8 (17.4)			10 (21.3)			2 (18.2)			12 (12.9)			4 (8.7)			8 (17.0)			3 (27.3)		
	9	9	0	6	2	0	3	7	0	0	2	0	6	5	1	3	1	0	3	4	1	0	3	0

P<0.05: 昏睡出現前に成因に対する治療や肝庇護療法を開始した症例は, 2000年が1998年より多い。

表10. 劇症肝炎, LOHFの新たな成因分類

I. ウイルス性	
1) A型	IgM-HA陽性
2) B型	HBs抗原, IgM-HBcまたはHBV-DNAが陽性
	・急性感染 発症前HBs抗原陰性または経過中にHBs抗体陽性化
	・急性感染(疑) IgM-HBc陽性かつHBc抗体(200×)80%未満
	・キャリア増悪 発症前HBs抗原陽性または治癒後HBs抗原陽性の持続
	・キャリア増悪(疑) IgM-HBc陰性またはHBc抗体(200×)95%以上
	・判定不能 上記以外
3) C型	HCV抗体またはRNAが陽性だが発症前は陰性またはHCVコア抗体低力価
4) その他	TTV, EBVなど
II. 自己免疫性	
1) 確診例	ステロイドで改善し, 減量または中止後に再燃またはAIH基準を満たす
2) 疑診例	抗核抗体陽性またはIgG 2,000 mg/dL以上
III. 薬剤性 臨床経過またはD-LSTより薬剤が特定	
IV. 成因不明 十分な検査が実施されているが, I~IIIの何れにも属さない	
V. 分類不能 十分な検査が実施されていない	

表11. 劇症肝炎, LOHF症例の成因と予後: 新たな分類による2000年症例の解析

()は疑診例	計 (n=121)			急性型 (n=46)			亜急性型 (n=67)			LOHF (n=8)		
	症例数	比率 (%)	救命率 ¹	症例数	比率 (%)	救命率 ¹	症例数	比率 (%)	救命率 ¹	症例数	比率 (%)	救命率 ¹
ウイルス性	51	42.1	27.3	28	60.9	41.7	22	32.9	5.3	1	12.5	100
A型	4	3.3	0	2	4.3	0	2	3.0	0	0	0	-
B型	47	38.8	29.3*	26	56.5	45.5	20	29.9	5.6	1	12.5	100
急性感染	26 (4)	21.5	47.6	20 (3)	43.5	56.3	5 (1)	7.5	0	1 (1)	12.5	100
キャリア増悪	19 (2)	15.7	11.1	6 (1)	13.0	16.7	13 (1)	19.4	7.7	0 (0)	0	-
判定不能	3	2.5	0	0	0	0	2	3.0	0	0	0	-
C型	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-
その他	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-
自己免疫性	14 (14)	11.6	0	2 (2)	4.3	0	10 (10)	14.9	0	2 (2)	25.0	0
薬剤性	11	9.1	77.8	7	15.2	85.7	4	6.0	50.0	0	0	-
成因不明	42	34.7	34.5*	8	17.4	57.1	29	43.3	33.3	5	62.5	0
評価不能	3	2.5	0	1	2.2	0	2	3.0	0	0	0	-

¹肝移植非実施例の救命率, 太字網掛はp<0.05, *p<0.05 vs 薬剤性

E. 考察

2000年は1999年と同様に610施設を対象にアンケート調査を実施した。急性型はA型肝炎の流行年であった1999年より22例減少したが, 亜急性型はほぼ同数が集計されており, 劇症肝炎数は1998年以降ほぼ不変と見なされる。また, LOHFは前年の半分に減少したが, 症例数が元々少ないため, その意義については今後の検討課題である。

2000年の症例もHBVキャリアや肝疾患以外の基礎疾患を有する頻度が高く, 高率に薬剤の投与を受けていた。この傾向は, 1998年以降一貫して見られるものであり, 劇症肝炎やLOHF症例の背景はそれ以前から変化しつつあると考えられる^{1,2)}。しかし, 薬剤性の症例は従来どおり10%程度に過ぎず, これ以外で薬剤との因果関係が明確なのは, 基礎疾患に対して副腎皮質ステロイドを投与されていたB型キャリアの9例の

みであった。他の薬剤に関しても、肝炎ウイルスや免疫系に及ぼす影響について検討する必要がある。

成因はB型が38.8%、非A非B型が46.3%で、両者で全体の85.1%を占めていた。また、1999年の症例と同様に²⁾、非A非B型の25%では自己免疫性肝炎が疑われており、また、抗核抗体陽性ないし血清IgG高値の症例はこれ以外にも認められた。従って、大部分がウイルス性であることを想定して作成された劇症肝炎及びLOHFにおける成因の分類を見直す必要があると考えられる。また、劇症肝炎やLOHFの定義に関しても、最近の症例を基に再評価すべきと考え、1998~2000年の集計した計369例を対象に検討した。

まず、予後と初発症状から昏睡Ⅱ度以上が出現するまでの期間との関連を評価し、急性型、亜急性型及びLOHFの分類の妥当性を検討した。10日前後を1日ごとに区分すると、肝移植非実施例における救命率は10日と11日を境にして急激に低下した。また、11~28日及び29~56日の症例は救命率が夫々23%と25%であったが、57日以降ではこれが約13%であった。従って、プロトロンビン時40%以下と昏睡Ⅱ度以上の出現の2項目を指標に、初発症状からの期間が10日以内と11日以降で急性型と亜急性型を、また8週間を境に劇症肝炎とLOHFを分類する方法は、内科的治療法の進歩した今日でも有用であることが確認された。

成因の分類に際しては、自己免疫性肝炎の疑われる症例の取り扱いとともに、B型の分類が問題となる。1997年以前の症例を対象にした全国集計では、B型をIgM-HBc陽性例と陰性例に分類していたが⁵⁾、後者は大部分がキャリアであるのに対して、前者には急性感染例のみならずキャリアも含まれている。そこで、1998年以降の症例では、B型を急性感染例とキャリア例に分類することになった¹²⁾。しかし、死亡例や移植例では、肝炎発症前のウイルス指標が測定されていない場合には両病型の分類が困難なことが多く、その診断は入院後の検査成績に基づいた主治医の判断に依存している部分が多かった。一般にIgM-HBc陰性またはHBc抗体(200倍希釈)陽性の場合にはキャリアとされている。しかし、1998~2000年のB型129例を解析すると、IgM-HBc陰性例に治癒後の経過から急性感染例であることが明らかなるものが存在した。また、IgM-HBcの抗体価は急性感染例がキャリア例より有意に高値であったが、その分布は大幅に重複しており、力価から個々の症例を分類することは不可能であった。また、HBc抗体(200倍希釈)が95%以上の症例は全例キャリアであったが、80~95%の場合はキャリア例と急性感染例が混在し、80%未満の症例は86.8%が急性感染例であることが判明した。従って、急性感染例とキャリア例はあくまでも肝炎発症前または治癒後のウイルス指標を基に分類し、それらが不明な症例はHBc(200倍希釈)80%未満なら急性感染例(疑)、IgM-HBc陰性またはHBc抗体(200倍希釈)95%以上ならキャリア例(疑)、その他は判別不能例とするのが適切と考えられた。また、非A非B型は自己免疫性肝炎(疑)と成因不明例に分類し、前者の中でステ

ロイド減量や中止で肝炎が再燃したり、慢性化後に国際基準で確診例と見なされた場合は(疑)を外すのが適切と言えよう。以上のような観点から「新たな成因の分類」を作成した(表10)。この基準により2000年の劇症肝炎とLOHFを分類すると(表11)、ウイルス性42.1%[A型3.2%、B型38.8%(急性感染21.5%、キャリア15.7%、判定不能2.7%)]、自己免疫性11.6%、薬剤性9.1%、成因不明34.7%、評価不能2.5%であった。

2000年の症例は大部分で血漿交換と血液濾過透析による人工肝補助が実施され、副腎皮質ステロイド投与や抗凝固療法などの行われる頻度も従来と差異は見られなかった。また、B型キャリア例では70%以上でlamivudineが投与されており、その使用頻度は1998年以降徐々に高率になっている。しかし、内科的治療による救命率は、病型を問わず1999年に比較して低下した。そこで、1998年以降の症例で治療開始の時期を検討したところ、原因疾患の治療や肝庇護療法は年々早期から実施される傾向にあることが判明した。特に、2000年は亜急性型の62.7%でこれらの治療が昏睡Ⅱ度出現前に開始されており、その頻度は1998年に比して有意に高率であった。また、2000年は昏睡Ⅱ度出現前より血漿交換などの人工肝補助を実施する症例も増加しており、亜急性型では25.3%に達していた。このように早期治療が定着しているにも拘わらず、2000年の症例では内科的治療による救命率が悪化しており、その原因解明が急務である。特に、本年は予後良好とされたA型が肝移植実施例以外は全て死亡した点が特徴的であった。これらは何れも合併症数が5以上であり、血漿交換などの早期開始によって感染症などの合併症の発生頻度が増加している可能性も考慮しなければならない。また、B型キャリア例でlamivudine投与で救命できたのは1例のみであり、その適切な投与方法や副腎皮質ステロイド、インターフェロンなどとの併用の是非に関しても、今後の検討が必要である。

2000年の症例では27例(22.3%)で生体部分肝移植が実施されており、1998年以降、劇症肝炎、LOHFの治療法として普及が目覚ましい。肝移植実施例における死亡率は25.9%であり、他の肝疾患に対する成績と比較して遜色はない。しかし、1998年以降、肝移植適応ガイドラインの正診率が次第に低下してきているのが大きな問題である。2000年の症例では急性型の正診率は60%以下に低下した。また、急性型、亜急性型ともに5日後の再予測を実施すると、かえって正診率が低下することが明らかになった。人工肝補助の早期実施で検査成績が修飾され、これが判定に影響したと推測される症例は3例に過ぎなかった。一方、死亡と予測されたにも拘わらず救命された症例は急性型7例、亜急性型6例であり、これが年々増加してきていることが正診率低下の原因と考えられた。ガイドラインの抜本的改変が今後の課題である。

F. 結語

2000年に発症した劇症肝炎，LOHFは，余後が前年に比して低下したが，全体的な動向はほぼ変わらなかった。1998年以降の症例の解析から，成因の分類に関する新たな指針の作成を試み，自己免疫性肝炎(疑)例の位置付けとB型における急性感染例とキャリア例の分類を明確にした。一方，昏睡Ⅱ度発現が10日以内と11日以降で急性型と亜急性型を，また，8週を境に劇症肝炎とLOHFを区分することに関しては，最近の症例でも予後を適切に反映しており，有用であることが判明した。2001年以降の症例は，この基準に従って集計を行う予定である。また，2000年の症例では早期治療が一般化したにも拘わらず肝移植非実施例の救命率が低下しており，また，肝移植適応ガイドラインの正診率も年々低下する傾向が認められた。これらの原因を解明し，ガイドラインを抜本的に改変することが，今後の課題である。

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」平成11年度報告書，pp.59-62, 2000.
- 2) 藤原研司，持田 智，松井 淳，劇症肝炎，遅発性肝不全の全国集計 (1999年)，厚生労働省特定疾患対策事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成12年度報告書，pp24-31, 2001.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Gibson AES, O`Grady JG, Ede RJ, *et al.* Late onset hepatic failure: Clinical, serological and histological features. *Hepatology* 6: 288-294, 1986.

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

B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪例に対するラミブジンの有効性に関するprospective study
(平成13年度：中間報告-1)

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：B型劇症肝炎に対する抗ウイルス療法の体系を確立するために、全国305施設が参加の下に、ラミブジン投与症例のprospective studyを開始した。無症候性キャリアないし慢性肝炎の急性増悪例（血清ALT濃度300 IU/L以上または血清ビリルビン濃度3.0mg/dL以上）を対象とし、ラミブジン投与の肝炎劇症化・重症化に及ぼす影響（短期予後）、及び本薬投与中のYMDD変異の出現とその肝機能に及ぼす影響、本薬投与を中断した後のウイルス再出現と肝炎再燃の有無（長期予後）を調査中である。平成14年1月15日までに98例が登録され、うち89例（無症候性キャリア16例、慢性肝炎73例）が基準を満たし、それらにつき解析が可能であった。肝不全で死亡したのは無症候性キャリア3例、慢性肝炎3例であり、全例ラミブジン開始時のプロトロンビン時間が40%以下であった。特に、慢性肝炎の死亡例は何れも総ビリルビン濃度が15mg/dL以上であった。6ヶ月後の予後は35例で評価可能であり、全例で血清HBV-DNA量の低下が見られた。特に、32例はTMA法、モニター法ないしb-DNAプローベ法の何れかで血清HBV-DNAが検出感度以下またはreal-time PCR法で 10^1 copy/mL未満まで低下し、HBe抗原陽性22例中8例でその陰性化またはHBe抗体陽性化が認められた。血清HBV-DNAが検出感度以下になるまでの期間は、HBe抗体陽性例、投与前のHBV-DNA低値例及び高度の肝炎増悪を来した症例で短い傾向が認められた。以上より、ラミブジンの抗ウイルス効果はB型肝炎無症候性キャリアや慢性肝炎の急性増悪例で顕著に認められるが、劇症化の阻止には早期のラミブジン治療が重要であると推定された。

共同研究者

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・助手）

A. 研究目的

我が国の劇症肝炎は、B型肝炎ウイルス（HBV）感染に起因するものが最も多く、約40%を占めている^{1,2)}。これらは急性感染例とキャリア増悪例に分類され、その比率はほぼ4:3であるが、後者は亜急性型を呈する場合が多く予後も不良であった³⁾。HBVに対する抗ウイルス薬としてはラミブジンが2000年11月17日に保険認可された。劇症肝炎などの急性肝不全では本薬は1998年より投与される症例が増加傾向にあり^{1,2)}、2000年の症例を対象にした全国集計ではB型キャリア例の18例中13例（72.2%）で用いられるに至っている³⁾。しかし、その効果は十分でなく、救命できたのは1例に過ぎなかった。

そこで、肝炎劇症化を阻止するための適切なラミブジンの投与方法を明らかにするために、HBVの無症候性キャリアおよび慢性肝炎症例からの急性増悪例を対象に、ラミブジンの有用性に関するprospective studyを実施することが研究会において決定した。調査を開始して約1年が経過したので、現在までの登録状況と中間段階での成績を提示する。

B. 研究方法

本調査は埼玉医科大学第三内科を事務局（持田 智、松井 淳、Tel: 049-276-1198、Fax: 049-294-8404、E-mail: smochida@saitama-med.ac.jp）として実施する。日本消化器病学会ないし日本肝臓学会の評議員施設および日本急性肝不全研究会の世話人施設に協力を依頼し、305施設から参加の申し込みが得られた。

対象はHBVの無症候性キャリアまたは慢性肝炎の急性増悪例で、血清ALT値が300 IU/L以上または血清ビリルビン濃度が3.0mg/dL以上の何れかを満たす症例である。ラミブジン投与開始時のみでなく、治療開始2ヶ月前または治療経過中に上記条件を満たした症例も調査の対象とした。原則として血清HBV-DNAが陽性の症例を対象とし、検出感度以下でも、他の検査所見や経過からHBVキャリアと診断される症例も対象とした。また、ラミブジン非投与例も対照群として経過を観察するため、上記条件を満たす症例は登録を依頼した。

各施設で対象例が見られた場合は、登録用紙を記入の上、事務局までFaxにて連絡。事務局からは短期、6、12、24、36ヶ月時の5種類の調査用紙を郵送し、各施設で当該時期に用紙を記入の上、返送するprospective studyの形式で調査を実施している。先ず、治療開始後約1ヶ月の時点では、ラミブジン投与が肝炎の劇症化、重症化に及ぼす影響を検討する（短期予後）。この調査では、劇症化例と非劇症化例の比較から、本薬の適切な投与時期、有効な症例の背景を

明らかにすることを目的とした。また、6ヶ月以降の調査では、ラミブジン投与継続中の血清HBV-DNA量とHBe抗原・抗体系の推移、YMDD変異の出現とその肝機能に及ぼす影響、更に本薬投与を中断した症例ではHBVの再出現及び肝炎再燃の有無を評価することとした（長期予後）。

なお、血清HBV-DNA量はTMA法で8.0 LGE/mL以上、モニター法で7.6 Logコピー/mL以上、b-DNAプローブ法で100 Meq/mL以上、real time PCR法で 1×10^8 コピー/mL以上を高値例とし、これら基準を満たさないものを低値例とした。

C. 研究結果

平成14年1月15日までに98症例が登録された。ラミブジン非投与の4例と基準を満たさなかった5例を除外し、89例（男66例、女23例、年齢：16～7歳）を解析対象とした（表1）。病型は無症候性キャリア16例（急性肝炎重症型2例、劇症肝炎急性型2例、LOHF 1例、その他11例）、慢性肝炎が73例であった。短期予後調査用紙は70例（無症候性キャリア15例、慢性肝炎55例）で、6ヶ月予後調査用紙は35例（無症候性キャリア8例、慢性肝炎27例）で回収された。

なお、ラミブジンのみが投与されたのは51例であり、併用薬として副腎皮質ステロイドは14例、インターフェロンは7例、サイクロスポリンAは2例で投与されていた。

1) 短期予後調査

無症候性キャリア3例（急性肝炎重症型、劇症肝炎急性型、LOHF各1例）と慢性肝炎3例が死亡した。ラミブジン投与開始時のプロトロンビン時間は何れも40%以下であり、特に慢性肝炎の死亡例は血清総ビリルビン濃度が全例15mg/dL以上であった。救命された64例のうち、プロトロンビン時間40%以下は10例、血清総ビリルビン濃度15mg/dL以上は3例のみであった。

ラミブジン投与1ヶ月後までの経過は52例で評価可能であった（表2）。血清HBV-DNAは、HBe抗原陽性・高ウイルス量の15例中2例（TMA法、b-DNAプローブ法各1例）で、HBe抗体陰性・高ウイルス量の12例中5例（TMA法2例、b-DNAプローブ法3例）で、検出感度以下になった。一方、HBe抗原陽性・低ウイルス量の19例では、11例（何れもTMA法）が検出感度以下になり、3例ではHBe抗体が陽性化した。また、HBe抗体陽性・低ウイルス量の14例では7例（TMA法5例、b-DNAプローブ法2例）で検出感度以下となった。

表1. ラミブジン投与症例の背景と治療開始時の検査成績

病型	症例数	男：女	年齢*	Lamivudine 投与時の成績							
				DNA 量 ¹		HBe ²			ALT* (IU/L)	T.Bil* (mg/dL)	PT* (%)
				高値	低値	抗原	抗体	不明			
無症候性キャリア	16	9：7	45.8±14.6	7	8	8	7	0	779.1±540.6	6.3±4.8	55.6±26.6
急性肝炎重症型	2	0：2	61, 63	0	2	0	2	0	463, 701	4.1, 8.3	28, 45
劇症肝炎急性型	2	2：0	28, 62	1	0	1	0	0	635	5.6	29
同 無急性型	0	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-
LOHF	1	1：0	59	1	0	0	1	0	191	10.2	16
上記以外	11	6：5	41.8±13.3	5	6	7	4	0	883.9±628.2	6.1±5.5	67.1±22.3
慢性肝炎	73	57：16	43.7±12.5	24	31	27	23	3	473.4±510.6	3.8±4.8	65.6±23.6
計	89	66：23	44.0±12.9	31	39	35	30	3	538.9±534.8	4.3±4.9	63.5±24.4

*平均±標準偏差、症例数が2以下の場合実数

¹血清HBV-DNA量高値：≥8.0 LGE/mL（TMA法）、>7.6 Logコピー/mL（モニター法）、≥100 Meq/mL（b-DNA法）、≥ 1×10^8 コピー/mL（real-time PCR）；低値：上記の基準以下

²HBe：抗原＝HBe抗原陽性、抗体＝HBe抗体陽性、不明：未測定または判別不能