

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

- 1) 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の予後不良因子としての食道胃静脈瘤の検討
- 2) poly I:Cによる自己免疫生性胆管炎モデルの作成

研究協力者 恩地 森一 愛媛大学医学部第三内科 教授

研究要旨：

- 1) 従来の無症候性PBCに、食道胃静脈瘤を合併したPBC (v-PBC) と合併しないPBCと比較すると症候性PBCに進行しやすいことを報告してきたが、その長期的な予後や臨床的な特徴は不明であった。そこで今回当科で診断し経過のおえたPBCのv-PBC (n=10) の長期予後について、かゆみが先行したs1-PBC (n=18) との比較検討を行った。v-PBCはs1-PBCと比較して、予後が不良で、血小板が有意に低下していた。またs1-PBCの多くが肝不全死 (肝移植も含む) 5/6例 (83.3%) を占めていたが、v-PBCでは3例に肝細胞癌を合併し、死因として2/4例 (50%) が悪性腫瘍でv-PBCは肝不全よりも発癌例が多く、病気の進展様式が異なる可能性が示唆された。
- 2) C57BL6マウスは、加齢すると胆管炎が出現するが、polyI:Cの投与により病変が早期に出現することを報告してきた。polyI:Cの投与で、12週から病変が出現し、16週まで進行した。また血清中の抗ミトコンドリア抗体は陽性化していた。PolyI:C投与により自己免疫性胆管炎の病気発症時モデルを作成した。またマウス樹状細胞を骨髄からGM-CSFおよびIL-4下で誘導し、IL-10をさらに加えて免疫寛容性樹状細胞を作成し、抗原特異的免疫寛容性樹状細胞を用いた治療を試みている。

1) 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の予後不良因子としての食道胃静脈瘤の検討

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) は、病期分類は無症候性PBC (a-PBC) と症候性PBC (S-PBC) に大きく分けられ、s-PBCも搔痒感と黄疸の有無によりs1-PBC、s2-PBCに分類されていた。昨年度、当科は搔痒感や黄疸がないa-PBCのうち食道胃静脈瘤を合併したPBC (v-PBC) は食道胃静脈瘤を合併しないPBCと比較すると、予後不良であることを報告してきた。(Takeshita E, Kumagi T, Matsui H et al. J Gastroenterol. 2003; 38 (11): 1060-5) v-PBCの長期予後や臨床的な特徴は不明であった。そこで当科ではv-PBCの臨床病理学的検討を行い、食道胃静脈瘤の予後不良因子としての重要性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

搔痒感や黄疸がないにもかかわらず診断時すでに静脈瘤を合併していたPBCおよび診断後加療中に静脈瘤を合併していたPBCを合わせたv-PBC(n=10)の長期予後および臨床的特徴について検討を行った。対象としては診断時にすでに搔痒感が存在したs1-PBCもしくは診断時は搔痒感、黄疸、静脈瘤がなかったが、経過中に搔痒感が出現したs1-PBC(n=18) とした。搔痒感の出現時および食道胃静脈瘤出現時の血液生化学的検査について検討した。また長期予後はretrospectiveに検討を行った。

C. 結果

v-PBCの血小板は 15.9 ± 5.97 万/ulで、はs1-PBCの血小板は 23.6 ± 8.96 万/ulで有意に低下していた (p<

0.05)。その他の血液生化学的検討では、有意差はなかった。v-PBCはs1-PBCと比較すると、予後が不良であった。死因について検討すると、s1-PBCの多くが肝不全死 (肝移植も含む) 5/6例(83.3%) を占めていたが、v-PBCでは3例に肝細胞癌を合併し、死因として2/4例 (50%) が悪性腫瘍でv-PBCは肝不全よりも発癌例が多かった。

D. 考察および結論

v-PBCはs1-PBCと比較して、血小板が有意に低下しており、a-PBCであっても血小板が少ない症例では、静脈瘤の発生に注意する必要がある。また予後についてはv-PBCはs1-PBCと比較しても、予後が不良であることより、静脈瘤を予後不良因子であることが明らかとなった。また搔痒感より静脈瘤が重要であると可能性が示唆された。

またs1-PBCの多くが肝不全死 (肝移植も含む) 5/6例(83.3%)を占めていたが、v-PBCでは3例に肝細胞癌を合併し、死因として2/4例 (50%) が悪性腫瘍でv-PBCは肝不全よりも発癌例が多く、病気の進展様式が異なる可能性が示唆された。v-PBCでは肝不全予防の対策ともに肝細胞癌合併も含めた発癌を念頭においた加療およびスクリーニング検査が重要であると思われる。また今後、v-PBCでの特発性門脈圧亢進症の合併の有無、門脈圧亢進症の発生機序、遺伝的背景などについて検討する必要があると思われる。

2) poly I:Cによる自己免疫性胆管炎モデルの作成

A. 研究目的

当科ではC57BL6マウスは、加齢すると胆管炎が自然に出現することをすでに報告してきた (Kanda K, Onji M, Ohta Y. J Gastroenterol Hepatol. 1993; 8(1): 7-14)。一方でヒトにおいてインターフェロン投与により自己免疫性疾患の発生および増悪があることが知られている。自然に胆管炎が発生するC57BL6マウスで投与するとインターフェロンが誘導されるpolyI:Cの投与することにより、より早期から病変が出現することを確認し、抗ミトコンドリア抗体の測定を行い自己免疫性胆管炎モデルを作成することを目的とした。

B. 研究方法

C57BL6マウスに対して、poly I:Cの投与を行った。また投与開始後、胆管炎の評価および血清中の抗ミトコンドリア抗体の測定を行った。

C. 結果

polyI:Cの投与で、12週から病変が出現し、16週まで進行した。また血清中の抗ミトコンドリア抗体は陽性化していた。しかし16週以後、病変はあまり進行せず、胆管の破壊像や線維化も出現しなかった。

D. 考察

PolyI:C投与により自己免疫性胆管炎の病気発症時モデルを作成した。胆管破壊のメカニズム解明のために、有用なモデルと思われる。現在、マウス樹状細胞を骨髄からGM-CSFおよびIL-4下で誘導し、IL-10をさらに加えて免疫寛容性樹状細胞を作成し、抗原特異的免疫寛容性樹状細胞を用いた治療を試みている。

III-4. 劇症肝炎

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

劇症肝炎及び遅発性肝不全（LOHF：late onset hepatic failure）の
全国集計（2002年）

分担研究者 藤原 研司 埼玉医科大学消化器・肝臓内科 主任教授

研究要旨：全国615施設を対象としたアンケート調査により、2002年に発症した劇症肝炎117例（急性型53例、亜急性型64例）、LOHF 10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、1998～2001年の症例も加えて、肝移植適応ガイドラインの有用性を解析した。
[2002年症例の動向] 生活習慣病などの基礎疾患が存在し、薬物歴を有する症例が高頻度であり、特に亜急性型では50%以上を占めていた。成因はウイルス性が全体の46%を占めており、その内訳ではB型（33%）が最多であった。B型では急性感染例（26例）がキャリア例（15例）より多く、前者は急性型、後者は亜急性型の頻度が高率である傾向が認められた。急性型に限定すると、ウイルス性が76%（A型8例、B型28例、C型3例、EBV 1例）を占めていた。一方、亜急性型ではウイルス性は27%（A型1例、B型13例、E型2例、EBV 1例）に過ぎず、自己免疫性が9%、薬物性が13%、成因不明例が45%を占めていた。成因不明例は急性型でも21%、LOHFでは50%を占めており、全体の35%に相当した。肝移植非実施症例における救命率は急性型57%、亜急性23%、LOHF 0%であり、成因との関連ではB型キャリアと自己免疫性例は何れの病型も予後不良であった。肝移植実施例は急性型11例（21%）、亜急性型21例（33%）、LOHF 4例（40%）と増加しており、これら症例における救命率は夫々64%、76%、75%であった。肝移植実施例も含めた全症例での救命率は、急性型58%、亜急性型41%、LOHF 30%であった。[肝移植適応ガイドラインの有用性] 5年間に登録された肝移植非実施483例の解析から、急性型は5日後の再評価を行ってもsensitivity（55%）、specificity（73%）ともに低率であり、正診率は66%であった。一方、亜急性型ではsensitivity（94%）は高率であるが、specificity（39%）が低率であり、正診率は80%であった。[考案と結語] 2002年の症例も前年度までと同様に、基礎疾患や薬物歴を有する症例が高頻度であり、成因ではB型と成因不明例が多かった。また、前年度に引き続いて北海道地区からE型症例が登録された。予後も前年度とほぼ同等であり、肝移植実施例も含めた救命率は劇症肝炎、LOHF全体で47%に達していた。しかし、肝移植適応ガイドラインは正診率が急性型で低率であり、また、亜急性型もspecificityが低いなど、病型ごとに改変する必要がある。

共同研究者

持田 智

埼玉医科大学消化器・肝臓内科 教授

松井 淳

埼玉医科大学消化器・肝臓内科 講師

対象に全国調査を実施した。また、1998～2002年の全症例を基に、肝移植適応ガイドライン（日本急性肝不全研究会：1996年⁵⁾の有用性を再評価した。

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615施設を対象に1次調査を行い、2002年に発症した劇症肝炎およびLOHFの症例数を調査した。355施設（58%）から回答があり、96施設に179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、89施設（93%）から145症例が登録された。データに不明な点のあった104例（63施設）に対しては3次調査を行い、全例から回答を得た。これらのうち18例（1歳以下3例、Wilson病3例、アルコール性肝障害3例、B型慢性肝疾患5例、C型慢性肝疾患1例、PTが40%以上1例、亜急性肝炎非昏睡型2例）を除外し、127例を対象に患者背景、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、1998～2001に登録された肝移植非実施392例も加えて、肝移植適応ガイドライン⁵⁾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。

A. 研究目的

我が国の劇症肝炎、LOHFは年々実態が変化しつつある。従来、非A非B型に分類され、ウイルス性と考えられていた症例に自己免疫性肝炎が含まれることが判明し、平成13年度からは成因分類法を変更した¹⁾。また、平成14年度の調査ではE型症例も登録され²⁾、成因不明例にはHEV国内固有株の感染例が含まれている可能性が浮かび上がってきた。一方、治療法では、肝移植およびラミブジンなどの抗ウイルス療法を実施された症例が増加し、更に早期治療が一般化する傾向にある³⁾。これに伴って1998～1999年の発症例では、内科的治療による救命率が向上する兆しが見られたが^{3,4)}、2000年以降の症例では再び救命率は低下してきている^{1,2)}。

これら劇症肝炎、LOHFの実態に関する最近の動向を明らかにするために、本年度は2002年の発症例を

B. 研究成果-1: 2002年の症例における解析

1. 患者背景と予後 (表1)

127例のうち、劇症肝炎は117例 (急性型53例、亜急性型64例)、LOHFは10例であった。急性型は男性が、亜急性型は女性が多かったが、両者間の差異は有意でなかった。また、患者年齢に関しても、病型間で差異が認められなかった。

劇症肝炎急性型は16%、亜急性型は11%、LOHFは11%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33%、亜急性型53%、LOHF 40%と高率であり、その大部分では薬物が投与されていた。投与されていた薬物としては、抗炎症薬、抗菌薬および消化器・循環器・精神疾患に対する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40%であり、急性型 (57%) は亜急性型 (23%) に比して有意に高率であった。内科治療のみを実施したLOHFは全例が死亡した。肝移植は、急性型11例、亜急性型21例、LOHF 4例で実施され、これら症例における救命率は夫々64%、76%、75%であった。肝移植実施例を含めた全症例での救命率は、劇症肝炎49% (急性型59%、亜急性型41%)、LOHF 30%であった。

2. 成因と予後 (表2)

ウイルス性症例は全体の46%を占めており、その比率は急性型 (76%) が、亜急性型 (27%) やLOHF (10%) に比して有意に高かった。何れの病型においても、ウイルス性で最も多いのはB型であり、全体の33%を占めていた。B型は急性感染例がキャリア例よりも多く、前者は急性型、後者は亜急性型を呈する傾向が認められた。A型は大部分が急性型に分類され、その15%を占めていた。なお、急性型にはC型3例、亜急性型にはE型2例が登録された。また、両病型にEBVによる症例が1例ずつ存在した一方、ウイルス性以外では、自己免疫性と薬物性が夫々全体の8%を、成因不明例が35%を占めていた。これらの成因は何れも亜急性型に分類されるものが多かった。

成因と予後の関連を見ると、A型は内科的治療により63%が救命されたが、肝移植後死亡例が存在し、全症例での救命率は56%であった。B型の内科的治療による救命率は、急性感染例は57%と良好であった。しかし、キャリア例は急性型が33%、亜急性型とLOHFが0%であり、病型を問わず予後が不良であった。また、薬物性と自己免疫性症例の内科的治療による救命率は夫々13%、0%であり、これら成因も予後が不良であった。

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

劇症肝炎、LOHFの全体では、昏睡Ⅱ度出現時に98%で黄疸が認められた (表3)。羽ばたき振戦は76%で、腹水、肝濁音界消失、肝性昏睡は約50%で、発熱、頰脈、呼吸促迫、下腿浮腫は20~40%で観察された。急性型と亜急性型の間で出現頻度に差異の認められた身体所見は存在しなかった。しかし、腹水と下腿浮腫は急性型および亜急性型に比して、LOHFで有意に高率に観察された。また、腹水と下腿浮腫は死亡例およ

び移植例が、肝性口臭は死亡例が、肝濁音界消失は移植例が、肝移植非実施の救命例に比して有意に高率に観察された。

腹部超音波またはCT検査における肝萎縮は、急性型の45%、亜急性型の79%、LOHFの90%で観察され、亜急性型およびLOHFにおける頻度は急性型に比して高率であった (表4)。また、肝移植非実施の救命例 (38%) に比して、死亡例 (70%) および移植例 (89%) では肝萎縮が有意に高率に認められた。

急性型は亜急性型に比して、血清トランスアミナーゼが高値、プロトロンビン時間と末梢血血小板数が低値であった (表5)。また、亜急性型とLOHFでは、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。劇症肝炎では肝移植非実施の救命例に比して死亡例では、血清トランスアミナーゼ、アルブミン濃度、ヘパプラスチンテストが低値で、血清ビリルビン濃度が高値であった。

4. 合併症

劇症肝炎およびLOHF全体における合併症の頻度は、感染症44%、脳浮腫21%、消化管出血19%、腎不全34%、DIC 43%、心不全8%であった (表6)。脳浮腫は急性型 (32%) に比して亜急性型 (12%) で有意に高率に観察されたが、他の合併症は病型によって出現頻度に差異が認められなかった。

急性型、亜急性型ともに、肝移植非実施の救命例は死亡例に比して、腎不全の頻度が有意に低くかった。また、急性型では救命例が死亡例に比してDICの頻度が、亜急性型では移植例が死亡例に比して発熱、腎不全、DICの頻度が、有意に低率であった。

合併症の数と予後の関連を検討したところ (表7)、合併症の認められない症例は73%が救命されたが、合併症数が増加するに従って救命率は低下した。特に、急性型では合併症数が2以上の症例で、亜急性型では1以上の症例で、救命率が低率であった。

A型症例の予後を合併症との関連で検討した (表8)。死亡例は何れも年齢が60歳以上、合併症数は3以上であり、感染症ないしDICが死因であった。移植後に死亡した症例も合併症数が6と多く、死因は感染症であった。

5. 治療法

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 (92%および82%) で実施されており、副腎皮質ステロイドや抗凝固薬は夫々72%、57%で投与されていた (表9)。成因に対する治療や肝庇護療法は、急性型の21%、亜急性型の50%およびLOHF全例で、昏睡出現前から実施されていた (表10)。一方、人工肝補助が昏睡出現前から実施された症例は、急性型4%、亜急性型22%、LOHF 30%であった。

B型42例のうちlamivudineが投与されたのは36例 (86%) であり、うち急性感染例は21例 (81%)、キャリア例は14例 (93%)、判定不能例1例 (100%) であった (表11)。キャリア例のうち6例では昏睡出現前よりlamivudineが投与されており、1例では開始時期が昏睡の出現する49日前であった。しかし、これら症例

は何れも死亡しており、内科的治療で救命できたのは昏睡出現日およびその5日後に治療を開始した2例のみであった。一方、自己免疫性症例も10例全例で副腎皮質ステロイドが投与されていた(表12)。うち4例は昏睡出現前から治療が開始されており、8例ではパルス療法が実施されていたが、内科的治療で救命できた症例は存在しなかった。

肝移植の適応は、急性型76%、亜急性型84%及びLOHF 80%で検討され、計36例で生体部分肝移植が実施された。肝移植が実施された頻度は、急性型が21、亜急性型33%、LOHFが40%であった。肝移植適応の決定に急性肝不全研究会のガイドラインを用いた症例は、急性型が72%、亜急性型71%、LOHFが50%であった。また、昏睡出現から肝移植を実施するまでの期間が4日以内であったのは、肝移植実施例の47%であった。

C. 肝移植適応ガイドラインの有用性に関する検討 (表13)

1998年～2002年に発症した劇症肝炎及びLOHFのうち肝移植非実施の483例を対象に、肝移植適応ガイドライン(日本急性肝不全研究会：1996年)の有用性を再評価した。

急性型は、Ⅱ度以上の昏睡出現時における予後判定のsensitivityが63%、specificityが68%で、positive predictive value (PPV)、negative predictive value (NPV)とも70%以下と低値であり、正診率も65%に過ぎなかった。また、5日後に再評価を行っても、sensitivityは55%、specificityは73%、正診率は66%であり、昏睡出現時に比してむしろ低率であった。一方、亜急性型では、昏睡出現時のsensitivityが99%であったが、specificityは18%と低率で、正診率は80%であった。また、再評価時もsensitivityは94%、specificityは39%、正診率は80%であり、昏睡出現時に比して向上は見られなかった。

表1. 劇症肝炎, LOHFの背景因子と予後

		急性型 (n=53)	亜急性型 (n=64)	LOHF (n=10)
男:女		29:24	31:33	6:4
年齢		47.2 ± 15.5 ^a	49.4 ± 18.6	49.4 ± 16.4
HBV carrier (%)		15.5 (7/45)	11.9 (7/59)	11.1 (1/9)
基礎疾患 ^b (%)		33.3 (17/51)	52.6 (33/64) *	40.0 (4/10)
薬剤歴 (%)		34.0 (17/50)	58.6 (34/58) ** #	30.0 (3/10)
救命率 (%)	内科治療	57.1 (24/42) #	23.3 (10/43) **	0.0 (0/6)
	肝移植	63.6 (7/11)	76.2 (16/21)	75.0 (3/4)
	全体	58.5 (31/53)	40.6 (26/64) *	30.0 (3/10)

^a 平均±標準偏差, ^b HBV carrier を含まない: 生活習慣病, 悪性腫瘍, 精神疾患など

*p<0.1, **p<0.05 vs 急性型, #p<0.05 vs LOHF

表2. 劇症肝炎, LOHFの成因と予後

() は疑診例	急性型 (n=53)								亜急性型 (n=64)							
	全体		転帰				救命率 (%)		全体		転帰				救命率 (%)	
	症例数	比率 %	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体	症例数	比率 %	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体
ウイルス性	40	75.5	18	14	5	3	56	58	17	26.6	4	11	2	0	27	35
A型	8	15.1	5	2	0	1	71	63	1	1.6	0	1	0	0	0	0
B型	28	52.8	11	11	4	2	50	54	13	20.3	3	8	2	0	27	38
急性感染	21	39.6	9	7	4	1	56	62	5	7.8	3	2	0	0	60	60
キャリア	7	13.2	2	4	0	1	33	29	7	10.9	0	5	2	0	0	29
判定不能	0	0	0	0	0	0	-	-	1	1.6	0	1	0	0	0	0
C型	3	5.7	2	1	0	0	67	67	0	0	0	0	0	-	-	
E型	0	0	0	0	0	0	-	-	2	3.1	1	1	0	0	50	50
その他 (EBV)	1	1.9	0	0	1	0	-	100	1	1.6	0	1	0	0	0	0
自己免疫性	1	1.9	0	1	0	0	0	0	6	9.4	0	3	2	1	0	33
薬物性	1	1.9	0	1	0	0	0	0	8	12.5	1	6	1	0	14	25
成因不明	11	20.8	6	2	2	1	75	73	29	45.3	4	12	10	3	25	48
評価不能	0	0	0	0	0	0	-	-	4	6.3	1	1	1	1	50	50
合計	53	100	24	18	7	4	57	58	64	100	10	33	16	5	23	41

() は疑診例	LOHF (n=10)								全体 (n=127)							
	全体		転帰				救命率 (%)		全体		転帰				救命率 (%)	
	症例数	比率 %	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体	症例数	比率 %	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体
ウイルス性	1	10.0	0	1	0	0	0	0	58	45.7	22	26	7	3	46	50
A型	0	0	0	0	0	0	-	-	9	7.1	5	3	0	1	63	56
B型	1	10.0	0	1	0	0	0	0	42	33.1	14	20	6	2	41	48
急性感染	0	0	0	0	0	0	-	-	26	20.5	12	9	4	1	57	62
キャリア	1	10.0	0	1	0	0	0	0	15	11.8	2	10	2	1	17	27
判定不能	0	0	0	0	0	0	-	-	1	0.8	0	1	0	0	0	0
C型	0	0	0	0	0	0	-	-	3	2.4	2	1	0	0	67	67
E型	0	0	0	0	0	0	-	-	2	1.6	1	1	0	0	50	50
その他 (EBV)	0	0	0	0	0	0	-	-	2	1.6	0	1	1	0	0	50
自己免疫性	3	30.0	0	2	0	1	0	0	10	7.9	0	6	2	2	0	20
薬物性	1	10.0	0	0	1	0	-	100	10	7.9	1	7	2	0	13	30
成因不明	5	50.0	0	3	2	0	0	60	45	35.4	10	17	14	4	37	53
評価不能	0	0	0	0	0	0	-	-	4	3.1	1	1	1	1	50	50
合計	10	100	0	6	3	1	0	30	127	100	34	57	26	10	56	47

表3. 劇症肝炎, LOHFにおける昏睡Ⅱ度出現時の身体所見と予後

	劇症肝炎 + LOHF (n=127)			急性型 (n=53)			亜急性型 (n=64)			LOHF (n=10)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
発熱	43/119 (36.1)			20/50 (40.0)			19/59 (32.2)			4/10 (40.0)		
	9/32	22/55	12/32	7/24 ^{&}	6/17	7/9	2/8	13/32	4/19	0/0	3/6	1/4
黄疸	120/122 (98.4)			48/49 (98.0)			62/63 (98.4)			10/10 (100)		
	30/32	56/56	34/34	22/23	17/17	9/9	8/9	33/33	21/21	0/0	6/6	4/4
腹水	62/114 (54.4)			20/48 (41.7) [#]			33/56 (58.9) [#]			10/10 (100)		
	9/30 ^{s&}	35/52	18/32	8/23	6/16	6/9	1/7 ^s	23/30	9/19	0/0	6/6	3/4
痙攣	4/117 (3.4)			3/48 (6.3)			1/59 (1.7)			0/10 (0.0)		
	0/31	2/53	2/33	0/22	2/17	1/9	0/9	0/30	1/20	0/0	0/6	0/4
頻脈	33/116 (28.4)			16/47 (34.0)			16/59 (27.1)			1/10 (10.0)		
	7/31	21/55	5/30	6/23	8/16	2/8	1/8	12/33	3/18	0/0	1/6	0/4
呼吸促進	22/109 (20.2)			12/43 (27.9)			9/57 (15.8)			1/9 (11.1)		
	5/29	11/52	6/28	5/20	3/16	4/7	0/9	7/31	2/17	0/0	1/5	0/4
肝濁音界消失	45/95 (47.4)			17/44 (38.6) [#]			22/44 (50.0)			6/7 (85.7)		
	7/25 ^{&}	22/44	16/26	5/20	7/16	5/8	2/5	12/25	8/14	0/0	3/3	3/4
羽ばたき振戦	81/107 (75.7)			32/41 (78.0)			42/57 (73.7)			7/9 (77.8)		
	26/30	36/48	19/29	19/22	8/12	5/7	7/8	24/31	11/18	0/0	4/5	3/4
肝性口臭	45/89 (50.6)			20/40 (50.0)			21/43 (48.8)			4/6 (66.7)		
	7/24 ^s	26/40	12/25	5/20 ^{s&}	9/12	6/8	2/4	15/25	4/14	0/0	2/3	2/3
下腿浮腫	29/104 (27.9)			7/44 (15.9) [#]			16/52 (30.8) [#]			6/8 (75.0)		
	2/29 ^{s&}	18/46	9/29	1/20	4/15	2/9	1/9	10/27	5/16	0/0	4/4	2/4

*p<0.05 vs 亜急性, [#]p<0.05 vs LOHF, ^sp<0.05 vs 死亡例, [&]p<0.05 vs 移植例

表4. 劇症肝炎, LOHFにおける肝萎縮の有無と予後

	劇症肝炎 + LOHF (n=127)			急性型 (n=53)			亜急性型 (n=64)			LOHF (n=10)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
肝萎縮	78/117 (66.7)			23/49 (44.8) ^{*#}			46/58 (79.3)			9/10 (90.0)		
	12/32 (37.5) ^{s&}	35/50 (70.0)	31/35 (88.6)	8/24 (33.3)	8/15 (53.3)	7/10 (70.0)	4/8 ^{&} (50.0)	22/29 (75.9)	20/21 (95.2)	0/0 (-)	5/6 (83.3)	4/4 (100)

*p<0.05 vs 亜急性, [#]p<0.05 vs LOHF, ^sp<0.05 vs 死亡例, [&]p<0.05 vs 移植例

表5. 劇症肝炎, LOHFにおける昏睡II度出現時の血液検査所見

	劇症肝炎 (n=117)			急性型 (n=53)			亜急性型 (n=64)			LOHF (n=10)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (%)	23.9 ± 13.1			18.9 ± 11.4			27.9 ± 13.1**			23.9 ± 12.4
	26.5±14.5	22.6±11.8	23.2±13.7	23.5±12.8	15.4±9.8 \$\$	15.2±8.6 \$	33.4±17.1	26.6±10.9	27.3±14.2	
HPT (%)	17.9 ± 12.4			14.3 ± 10.8			21.0 ± 13.0**			14.1 ± 4.2
	22.7±15.5	14.3±10.9 \$\$	17.2±8.8	16.9±13.1	12.4±9.5	11.5±6.7	33.5±14.4	15.3±11.7 \$\$	20.8±8.3 \$\$	
albumin (g/dL)	3.2 ± 0.4			3.3 ± 0.4			3.1 ± 0.4**			3.0 ± 0.4 **
	3.3±0.4	3.0±0.4 \$\$	3.2±0.4 ¥¥	3.4±0.4	3.1±0.4	3.5±0.5 ¥	3.3±0.3	2.9±0.4 \$\$	3.1±0.4	
T.Bil (mg/dL)	14.1±9.0			9.6±6.2			17.8±9.4**			23.1±11.1 **##
	10.3±7.1	14.7±8.9 \$\$	17.2±9.9 \$\$	8.8±4.9	9.4±5.7	11.9±8.9	13.9±10.1	17.7±9.0	19.9±9.4	
D.Bil (mg/dL)	9.3±6.1			6.7±3.9			11.5±6.7**			14.9±9.1 **##
	7.2±5.1	10.5±6.2 \$\$	10.0±6.4 \$	6.4±3.3	7.2±4.4	6.7±4.9	9.1±8.1	12.1±6.4	11.9±6.5	
D/T 比	0.65±0.13			0.66±0.15			0.64±0.12			0.64±0.12
	0.68±0.13	0.66±0.13	0.60±0.15 \$\$	0.70±0.12	0.61±0.17 \$	0.65±0.16	0.63±0.14	0.68±0.09	0.58±0.14 &&	
AST (IU/L)	825[29-24,060]			2,710[53-24,060]			336[29-7,800]**			120[36-3,050] **&& ##
	1,780[69-11,330]	596[29-21,300]\$\$	525[45-24,060]	2,572[169-11,330]	1,652[68-21,300]	6,950[53-2,4060]	131[69-4,640]	336[29-2,854]	368[45-7,800]	
ALT (IU/L)	1,007[22-13,240]			3,560[49-13,240]			440[22-4,864]**			96[23-1,310] ** && ##
	2,706[62-6,908]	686[22-13,240]\$\$	600[49-11,000]\$	4,112[312-6,908]	2,908[302-13,240]	5,470[49-1,000]	417[62-2,778]	431[22-4,583]	448[80-4,864]	
AFP (ng/mL)	14[0-616]			6.3[0-469]			25[0-616]*			23.5[3.9-71]
	7.6[1.6-113]	19.2[0-542]	26.5[0-616]	6.3[1.6-58.2]	15.5[2.0-30.7]	2.4[0-469]	11[2-113]	21.3[0-542]	51[2-616]	
NH3 (ng/dL)	152±80			161±99			143±58			139±59
	128±56	163±87 \$	161±87 \$	129±54	200±124 \$\$	168±108	123±67	141±47	157±74	
Fisher 比	0.85±0.59			0.42±0.17			1.05±0.61*			0.37
	0.60±0.36	0.99±0.71	0.61, 0.71	0.31, 0.5	0.24	0.61	1	1.10±0.69	0.71	
BTR	3.24±4.71			5.11±8.27			2.37±1.50			0.99 3.40
	1.72±1.14	4.64±6.58	2.23±1.86	0.99±0.73	1.23 21.68	4.78	2.58 3.06	2.69±1.72	1.59±1.38	
HGF (ng/mL)	2.0[0.32-85.0]			2.35[0.43-85.0]			1.99[0.32-24.0]			2.2[0.88-4.74]
	2.0[0.43-36.9]	2.85[0.32-85.0]	2.8[1.14-16.6]	2.1[0.43-36.9]	23.96[0.9-7-85.0]	16.6	1.99[1.57-2.68]	2.42[0.32-24.0]	2.31[1.14-7.54]	
血小板 (万/mm ³)	13.7±8.8			11.5±6.4			15.6±10.1**			12.6±4.5
	12.5±6.3	14.2±9.3	14.2±10.3	12.4±7.3	11.5±5.2	9.3±6.1	12.9±3.5	15.7±10.7	16.7±11.2	
白血球 (/mm ³)	9.2±4.4			9.3±4.6			9.1±4.3			10.7±2.6
	9.1±4.7	9.6±4.2	8.7±4.3	9.3±5.0	9.6±4.3	8.9±4.2	8.6±4.0	9.6±4.2	8.6±4.5	

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

表6. 劇症肝炎, LOHFにおける合併症と予後

	劇症肝炎 + LOHF (n=127)			急性型 (n=53)			亜急性型 (n=64)			LOHF (n=10)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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	51/115 (44.3)			22/49 (44.9)			26/57 (45.6)			3/9 (33.3)		
	13/31	30/49	8/35	10/23	9/16	3/10	3/8	18/28 ^{&}	5/21	0/0	3/5	0/4
脳浮腫	21/101 (20.8)			14/44 (31.8) *			6/49 (12.4)			1/8 (12.5)		
	4/31	10/36	7/34	4/22	6/12	4/10	0/9	3/20	3/20	0/0	1/4	0/4
消化管出血	23/121 (19.0)			9/51 (17.6)			11/61 (18.0)			3/9 (33.3)		
	3/33	15/53	5/35	3/24	3/17	3/10	0/9	9/31	2/21	0/0	3/5	0/4
腎不全	42/123 (34.1)			22/51 (43.1)			18/62 (29.0)			2/10 (20.0)		
	5/33 ^s	27/55	10/35	5/24 ^{s&}	10/17	7/10	0/9 ^s	15/32 ^{&}	3/21	0/0	2/6	0/4
DIC	51/118 (43.2)			23/48 (47.9)			27/62 (43.5)			1/8 (12.5)		
	9/32 ^s	31/51 ^{&}	11/35	7/23 ^s	10/15	6/10	2/9	20/32 ^{&}	5/21	0/0	1/4	0/4
心不全	10/120 (8.3)			4/49 (8.2)			6/61 (9.8)			0/10 (0)		
	0/31 ^s	8/54	2/35	0/23	3/16	1/10	0/8	5/32	1/21	0/0	0/6	0/4

*p<0.05 vs 亜急性, #p<0.05 vs LOHF, ^sp<0.05 vs 死亡例, [&]p<0.05 vs 移植例

表7. 劇症肝炎, LOHFにおける合併症数と予後

合併症数	劇症肝炎 + LOHF (n=127)		急性型 (n=53)		亜急性型 (n=64)		LOHF (n=10)	
	症例数 (%)	救命数* (%)	症例数 (%)	救命数* (%)	症例数 (%)	救命数* (%)	症例数 (%)	救命数* (%)
0	32 (25.2)	11/15 (73.3)	8 (15.1)	6/8 (75.0)	20 (31.3)	5/7 (71.4)	4 (40.0)	-
1	33 (26.0)	13/26 (50.0)	15 (28.3)	11/12 (91.7)	15 (23.4)	2/11 (18.2)	3 (30.0)	0/3 (0.0)
2	24 (37.5)	3/21 (14.3)	10 (19.2)	2/8 (25.0)	13 (20.3)	1/12 (8.3)	1 (10.0)	0/1 (0.0)
3	22 (34.4)	4/17 (23.5)	12 (22.6)	3/8 (37.5)	8 (12.5)	1/7 (14.3)	2 (20.0)	0/2 (0.0)
4以上	13 (10.2)	2/10 (20.0)	6 (11.3)	2/5 (40.0)	7 (10.9)	0/5 (0.0)	0 (0.0)	-
不明	3 (2.4)	1/2 (50.0)	2 (3.8)	0/1 (0.0)	1 (1.6)	1/1 (100)	0 (0.0)	-

*肝移植非実施例における救命症例数,

「急性型」, 「亜急性」 「劇症肝炎 + LOHF」: 救命率が合併症数に依存する
(p<0.05 by Kruskal Wallis 検定)

表8. A型症例における合併症と予後

年齢	性	病型	転帰	死因	合併症数
25	女	急性	救命	-	0
35	女	急性	救命	-	1
48	男	急性	移植後死亡	感染症	6
55	女	急性	救命	-	1
59	男	急性	救命	-	5
61	男	亜急性	死亡	DIC	5
61	男	急性	死亡	感染症	3
64	男	急性	救命	-	2
70	男	急性	死亡	感染症	3

表9. 劇症肝炎, LOHFで実施された治療法と予後

	劇症肝炎 + LOHF (n=127)			急性型 (n=53)			亜急性型 (n=64)			LOHF (n=10)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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	92/127 (72.4)			36/53 (67.9)			47/64 (73.4)			9/10 (90.0)		
	30/34 ^{&}	43/57 ^{&}	19/36	20/24 ^{&}	13/18 ^{&}	3/11	10/10 ^{s&}	24/33	13/21	0/0	6/6	3/4
GI療法	34/127 (26.8)			9/53 (17.0)			21/64 (32.8)			4/10 (40.0)		
	6/34	19/57	9/36	3/24	5/18	1/11	3/10	12/33	6/21	0/0	2/6	2/4
特殊組成 アミノ酸	37/126 (29.4)			14/52 (26.9)			19/64 (29.7)			4/10 (40.0)		
	8/33	20/57	9/36	7/23	4/18	3/11	1/10	14/33	4/21	0/0	2/6	2/4
血漿交換	117/127 (92.1)			48/53 (90.6)			62/64 (96.9)			7/10 (70.0)		
	30/34	53/57	34/36	20/24	17/18	11/11	10/10	31/33	21/21	0/0	5/6	2/4
血液(濾過) 透析	104/127 (81.9)			44/53 (83.0) [#]			55/64 (85.9) [#]			5/10 (50.0)		
	24/34	48/57	32/36	16/24 ^s	18/18	10/11	8/10	26/33 ^{&}	21/21	0/0	4/6	1/4
PGEI	25/127 (21.7)			11/53 (20.8)			10/64 (15.6)			4/10 (40.0)		
	5/34	13/57	7/36	4/24	3/18	4/11	1/10	7/33	2/21	0/0	3/6	1/4
IFN	21/127 (16.5)			13/53 (24.5)			7/64 (10.9)			1/10 (10.0)		
	9/34 ^{&}	10/57	2/36	7/24	5/18	1/11	2/10	4/33	1/21	0/0	1/6	0/4
Cyclosporin A	14/127 (11.0)			7/53 (13.2)			6/64 (9.4)			1/10 (10.0)		
	5/34	8/57	1/36	3/24	4/18	0/11	2/10	3/33	1/21	0/0	1/6	0/4
ラミブジン	37/127 (29.1)			24/53 (45.3) [*]			11/64 (17.2)			2/10 (20.0)		
	13/34	16/57	8/36	11/24	8/18	5/11	2/10	7/33	2/21	0/0	1/6	1/4
抗凝固療法	72/127 (56.7)			29/53 (54.7)			38/64 (59.4)			5/10 (50.0)		
	18/34	37/57	17/36	12/24	11/28	6/11	6/10	23/33	9/21	0/0	3/6	2/4
肝移植	25/108 (23.1)			11/53 (20.8)			21/64 (32.8)			4/10 (40.0)		
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*p<0.05 vs 亜急性性, #p<0.05 vs LOHF, ^sp<0.05 vs 死亡例, &p<0.05 vs 移植例

表10. 劇症肝炎，LOHFにおける治療開始の時期：昏睡Ⅱ度出現からの日数

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 (%)								
	急性型 (53)			亜急性型 (64)			LOHF (10)			急性型 (53)			亜急性型 (64)			LOHF (10)		
	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移
～ -8	0 (0.0)			6 (9.4)			6 (60.0)			0 (0.0)			3 (4.7)			3 (30.0)		
	0	0	0	1	3	2	0	4	2	0	0	0	2	1	0	0	2	1
-7 ～ -3	4 (7.5)			15 (23.4)			1 (10.0)			0 (0.0)			4 (6.3)			0 (0.0)		
	1	2	1	3	9	3	0	0	1	0	0	0	1	3	0	0	0	0
-2 ～ -1	7 (13.2)			11 (17.2)			3 (30.0)			2 (3.8)			7 (10.9)			0 (14.3)		
	3	2	2	4	3	4	0	2	1	0	1	1	1	5	1	0	0	0
0	20 (37.7)			9 (14.1)			0 (0.0)			27 (50.9)			23 (35.9)			2 (20.0)		
	12	5	3	0	7	2	0	0	0	12	7	8	3	12	8	0	2	0
1 ～ 2	15 (28.3)			10 (15.6)			0 (0.0)			18 (34.0)			19 (29.7)			1 (10.0)		
	6	6	3	1	5	4	0	0	1	8	8	2	2	10	7	0	0	1
3 ～ 7	2 (3.8)			4 (6.3)			0 (0.0)			2 (3.8)			4 (6.3)			1 (10.0)		
	0	2	0	1	2	1	0	0	0	0	2	0	0	0	4	0	1	0
8 ～	2 (3.8)			2 (3.1)			0 (0.0)			0 (0.0)			1 (1.6)			0 (0.0)		
	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
無，不明	3 (5.6)			7 (10.9)			0 (0.0)			4 (7.5)			3 (4.7)			3 (10.0)		
	1	0	2	0	2	5	0	0	0	4	0	0	0	2	1	0	1	2

表11. ラミブジンを投与されたB型キャリア例の予後

性 年齢	量 (日) 期間	開始 日*, 脳症	病 型	HBe 抗原・抗体系 HBV-DNA 量	転 帰	有用性：主治 医 (根拠)	併用 療法	副作 用
M 66	100 mg 11 日	1 日 II 度	急性	抗体陽性 4.1 LGE/mL	死亡	不明	なし	なし
M 56	100 mg 23 日	-2 日 I 度	亜急性	抗体陽性 1×10^9 copy/mL	死亡	ウイルス減少	ステロイド*パルス IFN	なし
M 63	100 mg 52 日	-49 日 0 度	LOHF	抗原陽性 180 Meq/mL	死亡	ウイルス減少	ステロイド*パルス IFN	なし
M 54	? mg 3 日	2 日 III 度	亜急性	不明 <3.7 LGE/mL	死亡	不明	なし	なし
M 56	100 mg 16 日	-7 日 I 度	急性	抗体陽性 不明	死亡	無効	ステロイド*パルス	なし
M 82	300 mg 11 日	-3 日 0 度	亜急性	抗体陽性 8.3 LGE/mL	死亡	不明	なし	なし
M 58	300 mg 18 日	1 日 II 度	亜急性	抗体陽性 6.0 LGE/mL	死亡	ウイルス減少	CyA	なし
M 60	100 mg 継続中	0 日 II 度	急性	抗体陽性 $5.9 \log$ copy/mL	救命	有効	CyA	なし
F 59	100 mg 継続中	1 日 II 度	亜急性	抗体陽性 7.5 LGE/mL	移植 救命	無効	なし	なし
M 28	100 mg 29 日	-6 日 0 度	急性	抗原陽性 320 Meq/mL	移植 死亡	ウイルス減少	ステロイド*	なし
M 73	100 mg 9 日	1 日 II 度	亜急性	抗原陽性 不明	死亡	無効	IFN	なし
F 63	100 mg 17 日	0 日 II 度	急性	抗原陽性 7.3 LGE/mL	死亡	不明	ステロイド*パルス IFN, CyA	なし
M 38	100 mg 不明	-2 日 0~I 度	急性	不明 不明	死亡	無効	ステロイド*パルス IFN	なし
M 31	100 mg 14 日	5 日 IV 度	急性	抗体陽性 6.3×10^9 copy/mL	救命	ウイルス減少	ステロイド*パルス IFN	なし

*昏睡 II 度以上出現後の日数とその時点での昏睡度

表12 自己免疫性症例に対する副腎皮質ステロイド治療と予後

年齢	性	病 型	転 帰	ステロイド		
				投与法	開始時脳症	時期*
67	F	亜急性	死亡	パルス 1,000 mg	II 度	0 日
68	F	LOHF	死亡	経口 20, 40 mg パルス 1,000 mg	0 度	-8 日
22	F	LOHF	移植後死亡	パルス 1,000 mg	0 度	-5 日
48	F	亜急性	死亡	パルス 1,000 mg	III 度	1 日
56	F	亜急性	移植救命	パルス 1,000 mg	IV 度	3 日
17	F	亜急性	移植後死亡	パルス 1,000 mg	0 度	-2 日
48	M	LOHF	死亡	経口 60 mg	0 度	-1 日
53	F	急性	死亡	パルス 1,000 mg	II 度以上	3 日
14	F	亜急性	移植救命	パルス 1,000 mg	II 度	0 日
61	F	亜急性	死亡	静注 60 mg	IV 度	1 日

*昏睡 II 度出現時との期間

表13. 肝移植適応ガイドラインの有用性 (1998~2002年の症例)

	急性型 (n=237)	亜急性型 (n=205)	LOHF (n=41)
昏睡出現時 (%)			
Sensitivity	62.5	99.3	100
Specificity	67.5	18.8	40.0
positive predictive value	61.9	79.6	92.1
negative predictive value	68.1	90.0	100
正診率	65.2	80.1	92.5
5日後 (%)			
Sensitivity	54.7	94.0	93.1
Specificity	73.2	39.1	40.0
positive predictive value	58.8	81.7	90.0
negative predictive value	69.8	69.2	50.0
正診率	65.6	79.9	85.3

D. 考察と結語

本年度は2002年に発症した劇症肝炎117例およびLOHF 10例を解析した。登録された症例数は従来の全国集計とほぼ同数であり、最近5年間の我が国におけるこれら疾患の発症頻度は一定であると推定される。しかし、2002年は例年に比して急性型の症例数が少なかった。また、従来、亜急性型とLOHFは急性型に比して女性が高率であり、より高齢者に発症するのが一般的であった^{1,3,4)}。しかし、2001年の症例では、LOHFでも男性の比率が高くなり、病型間の年齢差も認められなくなった²⁾。男女の比率や患者年齢に関しては、2002年の症例でも同様の傾向が観察され、2001年以降は患者背景に変化が生じている可能性がある。一方、最近の症例では、HBVキャリアと基礎疾患を有する症例の増加が顕著であったが^{1,4)}、2002年の症例でもこの点に関しては同様の傾向が持続していた。また、薬物歴も従来どおり高率に認められ、消化器、循環器、精神疾患に対する治療薬および抗炎症薬を投与されている症例が多数存在した。これら薬物の種類は、基礎疾患を反映したものと考えられる。

成因に関しては、従来の全国集計と大きな差異は認められなかった。ウイルス性で最も多いのはB型であり、これと成因不明例が夫々1/3を占めていた。また、A型とB型急性感染例は急性型を、B型キャリア例、自己免疫性例および成因不明例は亜急性型を呈する頻度が高いことも従来どおりの傾向である。しかし、2002年の症例では、急性型で薬物性の症例が1例のみであったことが特異である。従来、薬物性の症例は各病型の約10%を占めていた^{1,4)}。今回の調査では中国製ダイエット製品が原因の症例が2例登録されており、薬物性症例の実態が変化している可能性に関しては、今後の動向を見守る必要がある。また、本年度の調査では前年に引き続いてE型症例が2例登録されたが、何れも北海道の症例であったことが注目される。筆者らは

個別研究として、全国集計に登録された2000年以降の劇症肝炎、LOHFを対象に、保存血清を用いてHEV-RNAを測定しているが、これで陽性と判定された症例も北海道の施設からのものであった⁴⁾。国内固有株によるE型急性肝疾患は北海道に多いことが知られているが、劇症肝炎、LOHFなどの重症例に関しても、同様に地域特異性があるものと考えられる。

劇症肝炎、LOHFの症候、検査所見、合併症に関しては、例年と異なる傾向は認められなかった。画像診断による肝萎縮の頻度も、従来と同様に予後よりは病型と密接に関連しており、亜急性型やLOHFは急性型に比して高率であった。

治療法や予後に関する成績も、2001年の症例とほぼ同等であった。内科的治療による救命率は1998~1999年にかけて向上する萌芽が認められたが^{3,4)}、その後は低迷している^{1,2)}。2002年の症例でも急性型の救命率は57%と比較的高率であったが、亜急性型は23%、LOHFは0%であり、1997年以前の水準に戻っている。なお、成因別に見ると、従来は予後良好とされたA型の救命率が、内科的治療例では63%、移植例も含めると56%と低率であったことが注目される。内科的治療で死亡した症例は何れも60歳以上の高齢者であり、死因は肝不全でなく感染症などの合併症であった。また、移植例も6種類の合併症を併発しており、感染症で死亡した。A型肝炎は感染者の高齢化に伴って合併症の併発率が増加しており、予後が悪化している可能性がある。高齢者に対するワクチン接種など、予防的処置の必要性を検討する時期にきているようである。なお、B型キャリア例と自己免疫性例は、病型を問わず予後が不良であった。B型キャリア例では90%以上の症例でlami-vudineが、自己免疫性例では全例で副腎皮質ステロイドが投与されており、また、治療開始時期も昏睡出現前の症例が40%を占めていた。当研究班が実施している「HBVキャリアの急性増悪例

に対するlamivudineの有効性に関するprospective study (試験研究)」でも、救命のためにはプロトロンビン時間が40%以上の段階で治療を開始するのが望ましいことが明らかになっている⁷⁾。自己免疫性例も同様に、より早期から副腎皮質ステロイドを投与する必要がある可能性があり、治療体系の確立に向けた前向き調査を、今後実施する必要がある。

劇症肝炎、LOHFの治療法として、生体部分肝移植の普及は目覚ましいものがある。2002年の症例では全体の23%で肝移植が実施されており、その比率は亜急性型では33%、LOHFでは40%に達している。また、肝移植の適応は、何れの病型も75%以上で検討されており、肝臓専門医は急性肝不全の診療に際して、常に肝移植を念頭に置いていることが伺われる。これに伴って、人工肝補助などの治療を昏睡出現前から実施する傾向が見られるようになり¹⁾、また、昏睡出現から肝移植を実施するまでの期間は、年々と短縮してきた²⁾。しかし、2002年の症例ではこれらの傾向は認められなくなっており、「肝移植を優先する結果として生じた診療体系の混乱」が一段落した可能性がある。一方、肝移植適応ガイドラインに関しては、正診率が年々低下してきていることが今回の検討からも明らかになった。急性型ではsensitivityとspecificityとともに、亜急性型ではspecificityを向上させる必要がある。最近5年間の調査によって、肝移植非実施例が500例近く集積されており、これらを基にガイドラインを修正することが次年度の課題である。また、今回の調査では亜急性肝炎非昏睡型が2例登録された。肝性脳症を伴わないため集計からは除外したが、何れも肝移植が実施されており、摘出肝の病理組織所見からは内科的治療による救命は期待できない症例であった。これら症例は内科的治療で経過を見た場合はLOHFに移行した可能性がある。移植医療の定着した今日では、このような症例の扱いに関しても、新たな問題として検討されなければならない。

E. 参考文献

- 1) 藤原研司、持田 智、松井 淳。劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2000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13年度報告書、pp62-77, 2002.
- 2) 藤原研司、持田 智、松井 淳。劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2001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14年度報告書、印刷中, 2003.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 杉本潤一、内藤智雄、石木佳英、et al. わが国における劇症肝炎の予後予測と肝移植の適応に関する多施設研究：日本急性肝不全研究会1996年肝移植適応ガイドライン策定の経緯。肝臓 42: 543-556, 2001.
- 6) 藤原研司、持田 智、松井 淳。①肝炎の重症度を規定する宿主要因：Osteopontin Promoter SNPの検討、②肝炎劇症化に関与するHEV株の検討。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15年度報告書、印刷中, 2004.
- 7) 藤原研司、持田 智、松井 淳。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。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15年度報告書、(印刷中), 2004.

劇症肝炎全国調査集計結果 (2002年)

担当：藤原 研司 (埼玉医科大学 消化器・肝臓内科)

① 検討方法

1次アンケート実施 (615施設) → 回答 (355施設) : 回収率 58%
 ↓
 145症例 (89施設) を登録 : 回収率 93% ← 179症例 (96施設) : 2次アンケートの実施
 ↓
 104症例 (63施設) に関して, 不明点に関する3次アンケート
 ↓
 104症例 (63施設) より返事 : 回収率 100%

診断基準を満たし, 解析可能であった症例 : 127例

劇症肝炎 : 117例 (急性型 53例, 亜急性型 64例), LOHF : 10例

除外症例 : 18例

1歳以下 : 3例, Wilson : 3例, アルコール性肝障害 : 3例, PT40%以上 : 1例

B型慢性肝炎 : 5例, C型慢性肝炎 : 1例, 亜急性肝炎非昏睡型 : 2例

② 背景因子と予後

	急性型 (n=53)	亜急性型 (n=64)	LOHF (n=10)
男 : 女	29 : 24	31 : 33	6 : 4
年齢	47.2 ± 15.5 ^a	49.4 ± 18.6	49.4 ± 16.4
HBV carrier (%)	15.5 (7/45)	11.9 (7/59)	11.1 (1/9)
基礎疾患 ^b (%)	33.3 (17/51)	52.6 (33/64) *	40.0 (4/10)
薬剤歴 (%)	34.0 (17/50)	58.6 (34/58) ** #	30.0 (3/10)
救命率 (%)	内科治療	57.1 (24/42) #	0.0 (0/6)
	肝移植	63.6 (7/11)	75.0 (3/4)
	全体	58.5 (31/53)	40.6 (26/64) *

^a平均±標準偏差, ^bHBV carrier を含まない : 生活習慣病, 悪性腫瘍, 精神疾患など

*p<0.1, **p<0.05 vs 急性型, #p<0.05 vs LOHF

<薬剤歴 (重複あり)>

抗炎症薬及びこれを含む感冒薬	14
抗菌薬, 抗結核薬, 抗真菌薬	10
抗ウイルス薬	1
抗癌薬	2
副腎皮質ステロイド	5
免疫抑制薬	1
精神疾患治療薬 (向精神薬, 抗うつ薬, 抗痙攣薬, 睡眠導入薬)	10
抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー薬	5
循環器疾患治療薬 (降圧剤, 抗血小板薬, 冠血管拡張薬, 利尿薬)	11
代謝疾患治療薬 (高尿酸血症治療薬, 高脂血症治療薬, 血糖降下薬)	7
甲状腺ホルモン	1
女性ホルモン	2
インスリン	1
消化器疾患治療薬 (抗潰瘍薬, 消化管運動調節薬)	12
呼吸器疾患治療薬 (気管支拡張薬, 鎮咳薬, 去痰薬)	4
漢方製剤	3
ビタミン薬	1
中国製ダイエント製品	3
健康食品, サプリメント	2

③ 成因と予後

() は疑診例	急性型 (n=53)								亜急性型 (n=64)							
	全体		転帰				救命率 (%)		全体		転帰				救命率 (%)	
	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体
ウイルス性	40	75.5	18	14	5	3	56	58	17	26.6	4	11	2	0	27	35
A型	8	15.1	5	2	0	1	71	63	1	1.6	0	1	0	0	0	0
B型	28	52.8	11	11	4	2	50	54	13	20.3	3	8	2	0	27	38
急性感染	21 (7)	39.6	9 (1)	7 (2)	4 (3)	1 (1)	56	62	5 (0)	7.8	3 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	60	60
キャリア	7 (1)	13.2	2 (1)	4 (0)	0 (0)	1 (0)	33	29	7 (0)	10.9	0 (0)	5 (0)	2 (0)	0 (0)	0	29
判定不能	0	0	0	0	0	0	-	-	1	1.6	0	1	0	0	0	0
C型	3	5.7	2	1	0	0	67	67	0	0	0	0	0	0	-	-
E型	0	0	0	0	0	0	-	-	2	3.1	1	1	0	0	50	50
その他 (EBV)	1	1.9	0	0	1	0	-	100	1	1.6	0	1	0	0	0	0
自己免疫性	1 (1)	1.9	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0	0	6 (6)	9.4	0 (0)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0	33
薬物性	1	1.9	0	1	0	0	0	0	8	12.5	1	6	1	0	14	25
成因不明	11	20.8	6	2	2	1	75	73	29	45.3	4	12	10	3	25	48
評価不能	0	0	0	0	0	0	-	-	4	6.3	1	1	1	1	50	50
合計	53	100	24	18	7	4	57	58	64	100	10	33	16	5	23	41

() は疑診例	LOHF (n=10)								全体 (n=127)							
	全体		転帰				救命率 (%)		全体		転帰				救命率 (%)	
	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体
ウイルス性	1	10.0	0	1	0	0	0	0	58	45.7	22	26	7	3	46	50
A型	0	0	0	0	0	0	-	-	9	7.1	5	3	0	1	63	56
B型	1	10.0	0	1	0	0	0	0	42	33.1	14	20	6	2	41	48
急性感染	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	26 (7)	20.5	12 (1)	9 (2)	4 (3)	1 (1)	57	62
キャリア	1 (0)	10.0	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0	15 (1)	11.8	2 (1)	10 (0)	2 (0)	1 (0)	17	27
判定不能	0	0	0	0	0	0	-	-	1	0.8	0	1	0	0	0	0
C型	0	0	0	0	0	0	-	-	3	2.4	2	1	0	0	67	67
E型	0	0	0	0	0	0	-	-	2	1.6	1	1	0	0	50	50
その他 (EBV)	0	0	0	0	0	0	-	-	2	1.6	0	1	1	0	0	50
自己免疫性	3 (3)	30.0	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0	0	10 (10)	7.9	0 (0)	6 (6)	2 (2)	2 (2)	0	20
薬物性	1	10.0	0	0	1	0	-	100	10	7.9	1	7	2	0	13	30
成因不明	5	50.0	0	3	2	0	0	60	45	35.4	10	17	14	4	37	53
評価不能	0	0	0	0	0	0	-	-	4	3.1	1	1	1	1	50	50
合計	10	100	0	6	3	1	0	30	127	100	34	57	26	10	56	47

(1) A型症例：9例

年齢	性	病型	転帰	死因	合併症数
25	女	急性	救命	-	0
35	女	急性	救命	-	1
48	男	急性	移植後死亡	感染症	6
55	女	急性	救命	-	1
59	男	急性	救命	-	5
61	男	亜急性	死亡	DIC	5
61	男	急性	死亡	感染症	3
64	男	急性	救命	-	2
70	男	急性	死亡	感染症	3

(2) E型症例：2例

58歳，男：北海道，亜急性型，血清 HEV-RNA 陽性，死亡（感染症）
 昏睡出現時成績：PT 39%，T.Bil 17.7，AST 827，ALT 1,451，血小板 8.6
 治療：ステロイド（パルス），IFN，抗凝固療法，PE，HDF

51歳，男：北海道，亜急性型，血清 HEV-RNA 陽性，内科治療で救命
 昏睡出現時成績：PT 24%，T.Bil 6.1，AST 4,640，ALT 2,600，血小板 8.6
 治療：ステロイド（パルス），CyA，抗凝固療法，PE，HDF

(3) 薬剤性症例とその診断根拠

	DLST 陽性 (%)	臨床経過 (%)	肝生検 (%)
薬剤性症例 (n=10)	3 (30.0)	7 (70.0)	1 (10.0)

成因と推測される薬剤：フロモックス or 中国製ダイエット茶，ユリノーム
 下線は DLST 陽性
 囲みは肝生検
中国製ダイエット薬，スルペラズン or ガスター
アミサリン，パプロン-S，カゼリック，5-FU
クロキサゾラム + スルピリド + アスピリン + フェノバル or ルルゼスラン

④ 身体所見, 検査所見および合併症

<昏睡Ⅱ度出現時の身体所見>

	劇症肝炎 + LOHF (n=127)			急性型 (n=53)			亜急性型 (n=64)			LOHF (n=10)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
発熱	43/119 (36.1)			20/50 (40.0)			19/59 (32.2)			4/10 (40.0)		
	9/32	22/55	12/32	7/24 ^{&}	6/17	7/9	2/8	13/32	4/19	0/0	3/6	1/4
黄疸	120/122 (98.4)			48/49 (98.0)			62/63 (98.4)			10/10 (100)		
	30/32	56/56	34/34	22/23	17/17	9/9	8/9	33/33	21/21	0/0	6/6	4/4
腹水	62/114 (54.4)			20/48 (41.7) [#]			33/56 (58.9) [#]			10/10 (100)		
	9/30 ^{s&}	35/52	18/32	8/23	6/16	6/9	1/7 ^s	23/30	9/19	0/0	6/6	3/4
痙攣	4/117 (3.4)			3/48 (6.3)			1/59 (1.7)			0/10 (0.0)		
	0/31	2/53	2/33	0/22	2/17	1/9	0/9	0/30	1/20	0/0	0/6	0/4
頻脈	33/116 (28.4)			16/47 (34.0)			16/59 (27.1)			1/10 (10.0)		
	7/31	21/55	5/30	6/23	8/16	2/8	1/8	12/33	3/18	0/0	1/6	0/4
呼吸促迫	22/109 (20.2)			12/43 (27.9)			9/57 (15.8)			1/9 (11.1)		
	5/29	11/52	6/28	5/20	3/16	4/7	0/9	7/31	2/17	0/0	1/5	0/4
肝濁音界消失	45/95 (47.4)			17/44 (38.6) [#]			22/44 (50.0)			6/7 (85.7)		
	7/25 ^{&}	22/44	16/26	5/20	7/16	5/8	2/5	12/25	8/14	0/0	3/3	3/4
羽ばたき振戦	81/107 (75.7)			32/41 (78.0)			42/57 (73.7)			7/9 (77.8)		
	26/30	36/48	19/29	19/22	8/12	5/7	7/8	24/31	11/18	0/0	4/5	3/4
肝性口臭	45/89 (50.6)			20/40 (50.0)			21/43 (48.8)			4/6 (66.7)		
	7/24 ^s	26/40	12/25	5/20 ^{s&}	9/12	6/8	2/4	15/25	4/14	0/0	2/3	2/3
下腿浮腫	29/104 (27.9)			7/44 (15.9) [#]			16/52 (30.8) [#]			6/8 (75.0)		
	2/29 ^{s&}	18/46	9/29	1/20	4/15	2/9	1/9	10/27	5/16	0/0	4/4	2/4

*p<0.05 vs 亜急性, [#]p<0.05 vs LOHF, ^sp<0.05 vs 死亡例, [&]p<0.05 vs 移植例

<画像所見>

	劇症肝炎 + LOHF (n=127)			急性型 (n=53)			亜急性型 (n=64)			LOHF (n=10)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
肝萎縮	78/117 (66.7)			23/49 (44.8) ^{*#}			46/58 (79.3)			9/10 (90.0)		
	12/32 (37.5) ^{s&}	35/50 (70.0)	31/35 (88.6)	8/24 (33.3)	8/15 (53.3)	7/10 (70.0)	4/8 ^{&} (50.0)	22/29 (75.9)	20/21 (95.2)	0/0 (-)	5/6 (83.3)	4/4 (100)

*p<0.05 vs 亜急性, [#]p<0.05 vs LOHF, ^sp<0.05 vs 死亡例, [&]p<0.05 vs 移植例

<合併症>

	劇症肝炎 + LOHF (n=127)			急性型 (n=53)			亜急性型 (n=64)			LOHF (n=10)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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	51/115 (44.3)			22/49 (44.9)			26/57 (45.6)			3/9 (33.3)		
	13/31	30/49	8/35	10/23	9/16	3/10	3/8	18/28 &	5/21	0/0	3/5	0/4
脳浮腫	21/101 (20.8)			14/44 (31.8) *			6/49 (12.4)			1/8 (12.5)		
	4/31	10/36	7/34	4/22	6/12	4/10	0/9	3/20	3/20	0/0	1/4	0/4
消化管出血	23/121 (19.0)			9/51 (17.6)			11/61 (18.0)			3/9 (33.3)		
	3/33	15/53	5/35	3/24	3/17	3/10	0/9	9/31	2/21	0/0	3/5	0/4
腎不全	42/123 (34.1)			22/51 (43.1)			18/62 (29.0)			2/10 (20.0)		
	5/33 s	27/55	10/35	5/24 s&	10/17	7/10	0/9 s	15/32 &	3/21	0/0	2/6	0/4
DIC	51/118 (43.2)			23/48 (47.9)			27/62 (43.5)			1/8 (12.5)		
	9/32 s	31/51 &	11/35	7/23 s	10/15	6/10	2/9	20/32 &	5/21	0/0	1/4	0/4
心不全	10/120 (8.3)			4/49 (8.2)			6/61 (9.8)			0/10 (0)		
	0/31 s	8/54	2/35	0/23	3/16	1/10	0/8	5/32	1/21	0/0	0/6	0/4

*p<0.05 vs 亜急性, #p<0.05 vs LOHF, s p<0.05 vs 死亡例, &p<0.05 vs 移植例

<合併症数と予後>

合併症数	劇症肝炎 + LOHF (n=127)		急性型 (n=53)		亜急性型 (n=64)		LOHF (n=10)	
	症例数 (%)	救命数* (%)	症例数 (%)	救命数* (%)	症例数 (%)	救命数* (%)	症例数 (%)	救命数* (%)
0	32 (25.2)	11/15 (73.3)	8 (15.1)	6/8 (75.0)	20 (31.3)	5/7 (71.4)	4 (40.0)	-
1	33 (26.0)	13/26 (50.0)	15 (28.3)	11/12 (91.7)	15 (23.4)	2/11 (18.2)	3 (30.0)	0/3 (0.0)
2	24 (37.5)	3/21 (14.3)	10 (19.2)	2/8 (25.0)	13 (20.3)	1/12 (8.3)	1 (10.0)	0/1 (0.0)
3	22 (34.4)	4/17 (23.5)	12 (22.6)	3/8 (37.5)	8 (12.5)	1/7 (14.3)	2 (20.0)	0/2 (0.0)
4以上	13 (10.2)	2/10 (20.0)	6 (11.3)	2/5 (40.0)	7 (10.9)	0/5 (0.0)	0 (0.0)	-
不明	3 (2.4)	1/2 (50.0)	2 (3.8)	0/1 (0.0)	1 (1.6)	1/1 (100)	0 (0.0)	-

*肝移植非実施例における救命症例数,
「急性型」,「亜急性」「劇症肝炎 + LOHF」: 救命率が合併症数に依存する
(p<0.05 by Kruskal Wallis 検定)