

< 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[53-24,060]	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[49-11,000]	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[0.97-85.0]	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

⑤ 治療

	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
PGE1	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, #p<0.05 vs LOHF, s p<0.05 vs 死亡例, &p<0.05 vs 移植例

<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)			19 (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

<ラミブジン：37症例> B型症例の85.7% (36/42) で投与 (成り不明で1例投与)

急性感染例 80.7% (21/26), キャリア例 93.3% (14/15), 判定不能例 100% (1/1)

キャリア例における有効性

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 6.8×10 ⁸ copy/mL	救命	ウイルス減少	ステロイドパルス	なし

*昏睡II度以上出現後の日数とその時点での昏睡度

<自己免疫性症例の治療>

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

⑥ 肝移植

<適応基準の有用性>

	昏睡出現時	5日後	有用性	昏睡前にPE	合併症で死亡	肝萎縮頻度		
急性型 (53例)	救命 24例	生存予測 11例	○	0例	-	4/11		
		死亡予測 10例	○	0例	-	1/3		
		評価不能 3例	生存予測 3例	×	0例	-	2/7	
			死亡予測 7例	○	0例	-	0/2	
			生存予測 2例	○	0例	-	0/2	
	死亡 18例	死亡予測 10例	死亡予測 1例	○	0例	-	1/1	
		評価不能 3例	生存予測 7例	×	1例	1例	3/6	
			死亡予測 9例	死亡予測 7例	×	0例	0例	1/1
			短期死亡 1例	○	0例	3例	4/5	
		生存予測 1例	○	0例	0例	0/1		
移植 11例	死亡予測 1例	死亡予測 1例	○	0例	0例	0/1		
	評価不能 2例	生存予測 1例	○	0例	0例	0/1		
		死亡予測 1例	○	0例	0例	0/1		
		短期移植 5例	○	0例	0例	0/1		
	生存予測 5例	死亡予測 1例	-	0例	-	2/5		
死亡予測 6例	短期移植 5例	-	1例	-	-			
急性型 (53例)						5/5		
亜急性型 (64例)	救命 10例	生存予測 1例	○	1例	-	0/1		
		死亡予測 9例	○	1例	-	2/2		
		死亡予測 7例	×	2例	-	2/5		
	死亡 33例	死亡予測 33例	生存予測 2例	×	0例	2例	1/1	
			死亡予測 28例	○	7例	5例	19/25	
			短期死亡 3例	○	1例	0例	2/2	
	移植 21例	死亡予測 20例	死亡予測 13例	-	1例	-	13/13	
			短期移植 7例	-	0例	-	6/7	
		評価不能 1例	死亡予測 1例	-	0例	-	1/1	
LOHF (10例)	死亡 6例	死亡予測 6例	○	1例	1例	4/4		
		死亡予測 4例	○	1例	1例	1/2		
	移植 4例	短期死亡 2例	○	1例	1例	1/2		
		生存移植 1例	○	0例	-	1/1		
		死亡予測 3例	○	1例	-	2/2		
死亡予測 2例	○	1例	-	1/1				
短期移植 1例	○	1例	-	1/1				

<適応判定基準による予測と予後との関連：肝移植非施行例>

(昏睡出現時) 急性型 (n=42)

亜急性型 (n=43)

LOHF (n=6)

	生存	死亡	A	B
救命	11	10	-	3
死亡	7	9	-	2

	生存	死亡	A	B
救命	1	9	-	0
死亡	0	33	-	0

	生存	死亡	A	B
救命	0	0	-	0
死亡	0	6	-	0

(5日後) 急性型 (n=42)

亜急性型 (n=43)

LOHF (n=6)

	生存	死亡	A	B
救命	16	7	-	1
死亡	9	7	1	1

	生存	死亡	A	B
救命	3	7	-	0
死亡	2	28	3	0

	生存	死亡	A	B
救命	0	0	-	0
死亡	0	4	2	0

A：昏睡Ⅱ度以上出現5日以内の死亡，B：データ不足のため評価不能

	急性型	亜急性型	LOHF
5日後再評価不能例 (%)	1/42 (2.4)	3/43 (7.0)	2/6 (33.3)
昏睡出現時の正診率 (%)	54.1	79.1	100
再評価できた症例での正診率 (%)	59.0	77.5	100
死亡予測のまま短期死亡した症例は正診とする場合の全体での正診率 (%)	60.0	79.1	100

<昏睡出現から肝移植までの日数>

発症年	症例数	平均 ± SD	1~2	3~4	5~7	8~14	15~	4日以内の比率 (%)
2002	36	10.1 ± 14.9	2	15	7	7	5	17/36 (47.2)
2001	25	8.0 ± 14.7	7	12	1	3	2	19/25 (76.0) *
2000	28	14.8 ± 23.4	4	6	6	6	6	10/28 (35.7) #
1999	28	13.3 ± 16.6	3	5	5	7	8	8/28 (28.6) #
1998	6	9.7 ± 9.4	1	1	1	2	1	2/6 (33.3)

*p<0.05 vs 2002年, #p<0.05 vs 2001年

⑦ 肝移植適応の検討

		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
肝移植適応の検討 (%)		40/53 (75.5)			54/64 (84.4)			8/10 (80.0)		
		15/24 &	14/18	11/11	8/10	25/33 &	21/21	0/0	4/6	4/4
検討時期 ¹	-8日以前	0	0	0	1	2	0	-	3	2
	-7~-3日	0	0	1	1	2	1	-	0	0
	-2~-1日	2	1	1	0	6	1	-	0	0
	0日	9	7	6	4	8	10	-	0	2
	1~2日	3	3	2	1	3	4	-	0	0
	3~7日	1	3	1	0	3	2	-	1	0
	8日以降	0	0	0	1	1	2	-	0	0
	不明	0	0	0	0	0	1	-	0	0
適応基準の利用 (%)		29/40 (72.5)			37/52 (71.2)			4/8 (50.0)		
		8/15	11/14	10/11	5/8	16/23	16/21	-	2/4	2/4

¹ 昏睡Ⅱ度以上出現後の日数

*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

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

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15年度：中間報告-3）

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：B型劇症肝炎及びLOHF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施設が参加して、ラミブジンを投与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値300 IU/L以上または血清ビリルビン濃度3.0 mg/dL以上）を対象としたprospective studyを実施した。平成16年1月15日までに187例が登録され、短期予後の評価が可能であった142例（無症候性キャリア22例、慢性肝炎120例）を解析した。肝不全で死亡したのは12例（無症候性キャリア6例、慢性肝炎6例）であった。無症候性キャリアの死亡率は、プロトロンビン時間が40%未満で治療を開始した症例が71%であったのに対して、40%以上の場合は8%と有意に低率であった。一方、慢性肝炎の死亡率は、総ビリルビン濃度が15 mg/dL以上の場合は57%、以下は2%であり、有意差が認められた。治療開始6ヶ月後までウイルス学的指標は120例で評価可能であった。血清HBV-DNA量がTMA法に換算して検出感度以下になった症例は、1ヶ月で29%、3ヶ月で77%、6ヶ月で94%であった。また、HBe抗原が陽性であった71例のうち39例（55%）では抗原が陰性化し、31例（44%）ではHBe抗体が陽性化した。一方、6ヶ月以降の長期予後を見ると、120例中32例（26%）は血清HBV-DNAが検出感度以下を持続してラミブジンの投与を中断し、うち9例（28%）ではその後も検出感度以下が持続している。22例では血清HBV-DNAが再陽性化し、うち11例（50%）では肝炎が再燃した。一方、ラミブジン投与を継続した87例中31例（36%）では、YMDD変異株が出現または血清HBV-DNA再上昇より変異株出現が疑われた。このうち17例（55%）では肝炎が再燃し、5例ではアデフォビルが投与されている。以上より、無症候性キャリアではプロトロンビン時間が40%以上で、慢性肝炎では総ビリルビン濃度が15 mg/dL未満の段階でラミブジン投与を開始すれば、急性増悪例を高率に救命することが可能と考えられる。また、適切な時期に治療を開始した症例ではHBV-DNAが高率に検出感度以下になったが、投薬の中断、YMDD変異株の出現、breakthrough hepatitisなどの長期予後に関しては、通常の慢性肝炎と明らかな差異は認められないと推定された。

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

A. 研究目的

我が国の劇症肝炎、LOHFはB型肝炎ウイルス(HBV)感染に起因するものが最も多く、全体の約35%を占めている^{1,5)}。これらは急性感染例とキャリア例に分類されるが、後者は亜急性型を呈する場合が多く、特に予後が不良であった^{1,5)}。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している^{1,2)}。B型キャリア例に限定すると、2001年は全例で⁴⁾、2002例は93%で投与されるに至っており⁵⁾、本薬の投与は急性肝不全においても、完全に定着したと見なすことができる。しかし、B型キャリア例の予後は向上が見られず、肝移植非実施例の救命率は2000年が8%、2001年が18%、2002年が17%に過ぎない^{3,5)}。

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を実施することが班会議において決定した⁶⁾。調査を開始してから約3年が経過しており、劇症化阻止に関する短期予後のみならず、長期予後に関する成績も集積されてきた。そこで、今回は、平成16年1月15日の時点における成績を提示する。

B. 研究方法

本調査は埼玉医科大学消化器・肝臓内科を事務局（持田 智：Tel: 049-276-1198, Fax: 049-294-8404, E-mail: smochida@saitama-med.ac.jp）として実施している。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300 IU/L以上または血清ビリルビン濃度3.0 mg/dL以上の何れかを満たす症例である。これら検査値を示した日から2ヶ月以内にラミブジン投与を開始した症例のみを対象とした。

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。まず、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 1×10^3 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16年1月15日までに187症例が登録された。ラミブジン非投与の29例と基準を満たさなかった9例（急性肝炎1例、肝硬変1例、検査成績不適合7例）を除外し、149例が対象になった。なお、今回の解析では、短期予後調査の回収された142例（男107例、女35例、年齢：45±13 [平均±標準偏差]）を解析対象とした（表1）。病型は無症候性キャリア22例（急性肝炎重症型3例、劇症肝炎急性型3例、亜急性型2例、LOHF 1例、その他13例）、慢性肝炎が120例であった。HBV-DNA高値例と低値例、HBe抗原陽性例と抗体陽性例の比率は、何れもほぼ1：1であった。無症候性キャリアは慢性肝炎に比して治療前のプロトロンビン時間（%）が低値、血清ALT値と総ビリルビン濃度が高値であり、肝不全の程度はより高度であった。

なお、ラミブジンのみが投与されたのは105例であり、併用薬としては副腎皮質ステロイドが28例、インターフェロンが14例、サイクロスポリンAが3例で投与されていた。

1) 劇症化の阻止に関する効果（表2）

無症候性キャリア6例（急性肝炎重症型1例、劇症肝炎急性型2例、亜急性型2例、LOHF 1例）と慢性肝炎6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が40%未満であった症例における死亡率は、無症候性キャリアは71%（5/7）であり、慢性肝炎の21%（3/14）より高率であった（ $p < 0.1$ ）。また、プロトロンビン時間が40%以上で治療を開始した無症候性キャリアの死亡率は8%（1/13）であり、40%未満の場合に比して低率であった（ $p < 0.05$ ）。従って、プロトロンビン時間は無症候性キャリアの予後を規定する要因として重要であり、40%以上の段階で治療が開始できれば高率に救命できると考えられた。

一方、治療開始時の総ビリルビン濃度と死亡率の関係を評価すると、無症候性キャリアは5mg/dL未満は

22%（2/9）、5～15 mg/dLでは22%（2/9）、15mg/dL以上は67%（2/3）であり、これを基に予後を予測するのは困難と考えられた。しかし、慢性肝炎では15 mg/dL以上の症例の死亡率が57%（4/7）であり、15 mg/dL未満の2%（2/111）に比して高率であった（ $p < 0.05$ ）。従って、慢性肝炎の急性増悪例では、血清総ビリルビン濃度を指標にラミブジンの投与開始時期を決定すべきであり、15mg/dL未満で治療を開始すれば良好な予後が得られると考えられた。

2) 抗ウイルス効果（表3）

ラミブジン投与後の抗ウイルス効果は、血清HBV-DNA量がTMA法に換算して検出感度以下のレベル（3.7 LGE/mL未満）に低下する期間を指標に評価した。1、3、6及び12ヶ月後の抗ウイルス効果が評価できたのは夫々123、121、120、120例である。

1ヶ月後までに検出感度以下になった症例は全体で29%（36例）であった。治療開始時におけるHBV-DNA量が低値であった症例は、HBe抗原例が43%、抗体陽性例が46%で検出感度以下になっており、この頻度は高値例に比して高率であった（ $p < 0.05$ ）。また、血清ALT値が投与開始前に上昇し、開始時には既に300 IU/L以下に低下していた症例と、500から1,000 IU/Lまで上昇した時点で治療を開始した症例における抗ウイルス効果が特に顕著であった。

血清HBV-DNAが3、6及び12ヶ月までに検出感度以下に低下する頻度は、夫々77%（93例）、94%（113例）、98%（117例）であった。また、HBe抗原が陽性の71例では、55%（39例）で抗原の陰性化が見られ、44%（31例）でHBe抗体が陽性化した。

3) YMDD変異株出現と投薬中止の可能性

120例で投与開始6ヶ月以降の長期予後が評価できた。副作用により治療を中断した症例は2例であった。これらは何れも血清HBV-DNA量が再上昇し、1例では肝炎が再燃したため治療を再開した。

血清HBV-DNAが6ヶ月以上に渡って検出感度以下であったことから治療を中断した症例は31例（26%）であった。このうち9例（29%）では中止後も血清HBV-DNA陰性が持続していた。なお、これら9例中2例ではインターフェロン投与を併用することで、ラミブジン投与を中断した。一方、22例ではHBV-DNAの再陽性化が見られた。うち11例（50%）では肝炎が再燃し、5例（45%）で治療を再開した。

ラミブジン投与を継続している症例は87例（73%）であり、このうちYMDD変異株が出現した症例ないしは血清HBV-DNA量の再上昇から出現が疑われた症例は31例（36%）であった。このうち14例（45%）では血清ALTが正常範囲内を維持しているが、17例（55%）では肝炎が再燃した。17例中3例は強力ミノファージェンCの静注を、5例はアデフォビルを併用投与している。アデフォビル投与例中3例はインターフェロンも併用されている。

D. 結語

無症候性キャリアではプロトロンビン時間が40%以上で、慢性肝炎では総ビリルビン濃度が15mg/dL未

満の段階でラミブジンの投与を開始すれば、急性増悪例を高率に救命することが可能であると考えられた。これら症例では血清HBV-DNAが3ヶ月までに77%で、6ヶ月では94%でTMA法に換算して検出感度以下のレベルまで低下しており、抗ウイルス効果は良好であった。しかし、YMDD変異株の出現や breakthrough hepatitisおよび投薬中止の可能性などに関して、通常の慢性肝炎と大差が認められない可能性がある。長期予後に関しては、更に症例の経過を追う必要があると考えられた。

F. 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) 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 (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、pp62-72, 2002.
- 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 (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.
- 5) 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 (2002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15年度報告書、(印刷中) 2004.
- 6) 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13年度報告書、(印刷中) 2003.

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 ¹	Lamivudine 投与時の成績								
				DNA 量 ²			HBe ³			ALT ¹ (IU/L)	T.Bil ¹ (mg/dL)	PT ¹ (%)
				高 値	低 値	不 明	抗 原	抗 体	他			
無症候性キャリア	22	11 : 11	49.8±15.8	59	12	1	8	14	0	927±640	7.1±5.8	52±31
急性肝炎重症型	3	1 : 2	61~78	0	3	0	0	3	0	136~1,257	4.1~10.3	28~84
劇症肝炎急性型	3	2 : 1	28~62	1	1	1	1	2	0	406~1,530	5.6~20.3	17~29
同 亜急性型	2	1 : 1	56, 77	2	0	0	0	2	0	238, 1,476	1.6, 16.8	<10, 50
LOHF	1	1 : 0	59	1	0	0	0	1	0	180	10.2	16
上記以外	13	6 : 7	42.5±12.4	5	8	0	7	6	0	1,082±665	5.3±5.3	70±24
慢性肝炎	120	96 : 24*	43.6±12.6*	50	67	3	65	46	9	668±581*	3.4±4.5*	65±21*
計	142	107 : 35	44.5±13.2	59	79	4	73	60	9	717±595	4.0±4.9	63±23

¹平均±標準偏差, 症例数が2以下の場合は実数, 3の場合は最小と最大

²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), ≥1×10⁸ コピー/mL (real-time PCR)

低値 : 上記の基準以下

³HBe : 抗原=HBe 抗原陽性, 抗体=HBe 抗体陽性, 他 : 未測定または判別不能

#p<0.1, *p<0.05 vs 無症候性キャリア

網掛けの間は p<0.1

表2. Lamivudine投与前の肝機能検査値と予後

プロトロンビン時間 (%)		40 未満	40 以上 60 未満	60 以上	不明
無症候性キャリア	生存例	2	3	9	2
	死亡例	5	1	0	0
慢性肝炎	生存例	11	23	58	22
	死亡例	3	2	0	1
総ビリルビン濃度 (mg/dL)		5 未満	5 以上 15 未満	15 以上	不明
無症候性キャリア	生存例	7	7	1	1
	死亡例	2	2	2	0
慢性肝炎	生存例	97	12	3	2
	死亡例	0	2	4	0

無症候性キャリア、慢性肝炎ともにプロトロンビン時間が40%未満 vs 40%以上及び60%未満 vs 60%以上がともに $p < 0.05$ 。また、慢性肝炎は総ビリルビン濃度が5 mg/dL 未満 vs 5 mg/dL 以上及び15 mg/dL 未満 vs 15 mg/dL 以上がともに $p < 0.05$ 。

表3. HBV-DNAが検出感度以下 (TMA<3.7 LGE/mL) になった症例数と治療前のウイルス指標

ウイルス指標		1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	SC or SN
全 体		36/123 (29.3)	93/121 (76.9)	113/120 (94.2)	117/120 (97.5)	-
高 DNA 量	抗原陽性	4/30 (13.3) * [#]	19/30 (63.3) [#]	25/29 (86.2)	27/29 (93.1)	SC: 12, SN: 3
	抗体陽性	0/15 (0) * [#]	8/14 (57.1) [#]	13/14 (92.9)	13/14 (92.9)	-
	その他	1/6 (7.1)	4/6 (66.7)	5/6 (83.3)	6/6 (100)	SC: 5
低 DNA 量	抗原陽性	15/35 (42.9)	27/34 (79.4)	31/34 (91.2)	33/34 (97.1)	SC: 14, SN: 5
	抗体陽性	15/33 (45.5)	31/33 (93.9)	33/33 (100)	33/33 (100)	-

* $p < 0.05$ vs 低 DNA 量・抗原陽性, [#] $p < 0.05$ vs 低 DNA 量・抗体陽性

B型肝炎ウイルス (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 (平成 15 年度報告)

担当：藤原 研司 (埼玉医科大学 消化器・肝臓内科)

① 検討方法

対象：HBV の無症候性キャリアないしは慢性肝炎の急性増悪例

- 血清 ALT 値が 300 IU/L 以上, または血清ビリルビン濃度が 3.0 mg/dL 以上の何れかを満たす症例
- 基準を満たす検査の時期と lamivudine 投与開始日の間隔が 2 ヶ月以上の症例は除外する

調査施設：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 706 施設に依頼し, 305 施設が参加

②. 登録状況：187 症例 (2004 年 1 月 15 日現在)

- 除外：9 例 (急性肝炎：1 例, 肝硬変：1 例, 肝機能検査が基準を満たさず：7 例)
- Lamivudine 非投与：29 例
- 解析対象：149 例

Lamivudine 投与前の成績が判明	142 例
↓	
短期予後 (退院時または 1 ヶ月後) 調査	142 例
↓	
6 ヶ月後の予後調査	137 例
↓	
12 ヶ月後の予後調査	129 例
↓	
24 ヶ月後の予後調査	90 例

病型	症例数	男：女	年齢 ¹	Lamivudine 投与時の成績								
				DNA 量 ²			HBe ³			ALT ¹ (IU/L)	T.Bil ¹ (mg/dL)	PT ¹ (%)
				高値	低値	不明	抗原	抗体	他			
無症候性キャリア	22	11：11	49.8±15.8	9	12	1	8	14	0	927±640	7.1±5.8	52±31
急性肝炎重症型	3	1：2	61~78	0	3	0	0	3	0	136~1,257	4.1~10.3	28~84
劇症肝炎急性型	3	2：1	28~62	1	1	1	1	2	0	406~1,530	5.6~20.3	17~29
同 亜急性型	2	1：1	56, 77	2	0	0	0	2	0	238, 1,476	1.6, 16.8	<10, 50
LOHF	1	1：0	59	1	0	0	0	1	0	180	10.2	16
上記以外	13	6：7	42.5±12.4	5	8	0	7	6	0	1,082±665	5.3±5.3	70±24
慢性肝炎	120	96：24*	43.6±12.6*	50	67	3	65	46	9	668±581 [#]	3.4±4.5*	65±21*
計	142	107：35	44.5±13.2	59	79	4	73	60	9	717±595	4.0±4.9	63±23

¹ 平均±標準偏差, 症例数が 2 以下の場合には実数, 3 の場合は最小と最大

² 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), ≥1×10⁸ コピー/mL (real-time PCR)

低値：上記の基準以下

³ HBe：抗原=HBe 抗原陽性, 抗体=HBe 抗体陽性, 他：未測定または判別不能

[#] p<0.1, *p<0.05 vs 無症候性キャリア

網掛けの間は p<0.1

③ 治療

1) Lamivudine の投与量

- 50 mg 1例
- 100 mg 137例
- 150 mg → 100 mg 3例
- 200 mg → 100 mg 1例

2) 併用薬剤

- なし 105例
- ステロイド 28例
(肝炎の治療としては22例)
- IFN 14例
- CyA 3例

④ 短期予後調査：退院時または1ヶ月後

無症候性キャリア：22例

PT 40%以上	13例	→	13例	治癒
急性肝炎重症型	3例	→	2例	治癒
		→	1例	劇症化, 死亡
劇症肝炎急性型	3例	→	1例	治癒
		→	2例	死亡
劇症肝炎亜急性型	2例	→	2例	死亡
LOHF	1例	→	1例	死亡

慢性肝炎：120例

肝性脳症出現	7例	→	1例	治癒
		→	6例	死亡
肝性脳症なし	113例	→	113例	治癒

<Lamivudine 投与前の肝機能検査値と予後>

プロトロンビン時間 (%)		40未満	40以上 60未満	60以上	不明
無症候性キャリア	生存例	2	3	9	2
	死亡例	5	1	0	0
慢性肝炎	生存例	11	23	58	22
	死亡例	3	2	0	1
総ビリルビン濃度 (mg/dL)		5未満	5以上 15未満	15以上	不明
無症候性キャリア	生存例	7	7	1	1
	死亡例	2	2	2	0
慢性肝炎	生存例	97	12	3	2
	死亡例	0	2	4	0

無症候性キャリア、慢性肝炎ともにプロトロンビン時間が40%未満 vs 40%以上及び60%未満 vs 60%以上がともに $p < 0.05$ 。また、慢性肝炎は総ビリルビン濃度が5 mg/dL未満 vs 5 mg/dL以上及び15 mg/dL未満 vs 15 mg/dL以上がともに $p < 0.05$ 。

⑤ 長期予後調査

<Lamivudine 投与後のHBV-DNA陰性化率：TMA法に換算して検出感度以下 (<3.7 LGE/mL) >

プローベ法での経過観察例，1ヶ月以内での死亡例，脱落例は除く

ウイルス指標	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	12ヶ月	SC or SN	
全体	35/119 (29.4)	89/117 (76.1)	107/116 (92.2)	112/116 (96.6)	-	
高DNA量	抗原陽性	4/30 (13.3) *#	19/30 (63.3) #	25/29 (86.2)	27/29 (93.1)	SC: 12, SN: 3
	抗体陽性	0/15 (0) **#	8/14 (57.1) #	13/14 (92.9)	13/14 (92.9)	-
	その他	1/6 (7.1)	4/6 (66.7)	5/6 (83.3)	6/6 (100)	SC: 5
低DNA量	抗原陽性	15/35 (42.9)	27/34 (79.4)	31/34 (91.2)	33/34 (97.1)	SC: 14, SN: 5
	抗体陽性	15/33 (45.5)	31/33 (93.9)	33/33 (100)	33/33 (100)	-

*p<0.05 vs 低DNA量・抗原陽性, #p<0.05 vs 低DNA量・抗体陽性

ALT値	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	12ヶ月
全体	36/123 (29.3)	93/121 (76.9)	113/120 (94.2)	117/120 (97.5)
<300 IU/L	10/27 (37.0) *	20/27 (74.1)	27/27 (100)	27/27 (100)
300 ≤ <500	5/34 (14.7)	22/33 (66.7)	29/33 (87.9)	30/33 (90.9)
500 ≤ <1,000	13/33 (39.4) **	28/32 (87.5)	32/32 (100)	32/32 (100)
1,000 ≤	8/29 (27.6)	23/29 (79.3)	25/28 (89.3)	28/28 (100)

*p<0.1, **p<0.05 vs [300 ≤ <500]

<長期予後：6ヶ月での生存例で予後評価可能な120例を対象>

副作用で中止	2例	→	DNA再陽性化	2例	→	ALT正常	1例
					→	肝炎再燃	1例
							↓
						再投与	1例
DNA陰性持続で中止	31例	→	DNA陰性持続	9例	(2例でIFN併用中止)		
		→	DNA陽性化	22例	→	ALT正常	11例
					→	肝炎再燃	11例
							↓
						再投与	5例
上記以外の87例中							
変異株出現	31例	→	ALT正常	14例	(1例は原病増悪で死亡)		
DNA再上昇(35.6%)			肝炎再燃	17例	→	中止	1例
						治療継続	8例
						SNMC併用	3例
						Adefovir併用	2例
						IFN, Adefovir併用	3例(1例は死亡)

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) 肝炎の重症度を規定する宿主要因：Osteopontin Promoter SNPの検討
- 2) 肝炎劇症化に關与するHEV株の検討

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：① 肝炎劇症化にはTh1/Th2系免疫応答の不均衡が關与すると推定される。OsteopontinはTh1系免疫応答の開始に必須のcytokineである。そのpromoter領域の単塩基変異(SNP)を解析することにより、肝炎重症化に寄与する宿主要因を検討した。C型慢性肝炎症例を対象にdirect sequence法によってnt -1,880までの塩基配列を解析した。nt -156, -443, -616, -1,478の4ヶ所にSNPを見出したが、nt -443以外の3種類のSNPにはD'及びr²が0.9以上の不均衡が認められ、連鎖していた。これらSNPのうちnt -443は肝炎の活動性と關連が認められ、alleleがT/Tの頻度は、無治療で血清ALT値が2年以上にわたって正常の症例は13%であったのに対して、80IU/L以上の高値を呈する症例では44%と有意に高率であった。また、多重ロジスティック解析でもnt -443のSNPは、肝炎活動性に寄与する有意の要因として抽出された。本SNPは肝炎の重症化を規定する宿主要因である可能性があり、劇症肝炎を対象とした検討が今後の課題となる。② 国内固有のHEV株による急性肝疾患が注目されている。劇症肝炎の成因としてのE型肝炎の意義を明らかにする目的で、劇症肝炎、LOHFの全国集計に登録された症例を対象に、保存血清を供与いただいてHEV-RNAを測定した。A, B, C型肝炎ウイルスの感染が明らかでない症例は、2000~2001年には124例が登録されており、うち1例でHEV-RNAが測定されてE型であることが判明していた。HEV-RNAが未測定123例中37例(30%)で血清を供与いただき、新たに測定したところ1例が陽性であった。一方、2002年には同様の症例が69例登録された。うち11例(16%)では既にHEV-RNAが測定されており、2例が陽性であることからE型と診断されていた。未測定58例中13例(22%)で保存血清を供与いただいたが、これらは全例HEV-RNAが陰性であった。以上の検討からE型と判明した4症例は、全て北海道からの登録例であった。また、保存血清でHEV-RNA陽性であった症例はgenotype IVであり、ORF-1の塩基配列を一部解析したところ、ほぼ同時期に札幌地区で発症した急性肝炎重症型症例から検出された株と一致していた。肝炎重症化に關与するHEV株の可能性があり、その全塩基配列の解析を進めている。

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
稲生 実枝	埼玉医科大学消化器・肝臓内科	助手
内藤 雅之	埼玉医科大学消化器・肝臓内科	大学院生
小池 雅美	埼玉医科大学消化器・肝臓内科	大学院生

A. 肝炎の重症度を規定する宿主要因：Osteopontin Promoter SNPの検討

ウイルス性肝炎は感染肝細胞に対するTh1系免疫応答によって発症する。劇症肝炎は広汎肝壊死を特徴とするが、その成立にはTh1/Th2系免疫応答の不均衡が關与すると考えられている¹⁾。Th1系の反応が過剰の場合はCTLによる肝細胞障害が持続し、また、肝マクロファージの活性化も生じると微小循環障害を介して肝壊死は広汎に進展すると推定される²⁾。従って、Th1系の免疫応答を規定する遺伝的要因を明らかにすることは、肝炎劇症化に關わる宿主要因の解明に繋がると考えられる。

OsteopontinはRGD配列を有する細胞外matrixであるが、Th1免疫応答の開始に必須のcytokineとしても作用する³⁾。障害肝では活性化したKupffer細胞、肝macrophage、星細胞にその発現が認められるが^{3,4)}、その程度に応じてTh1免疫応答が制御され、肝炎の重症度が決定される可能性がある。そこで同遺伝子のpromoter領域の遺伝子配列を解析し、肝炎活動性と關連する単塩基変異(SNP)の有無を検討した⁵⁾。

対象は遺伝子解析に同意の得られたC型慢性肝炎176例で、末梢血単核球からDNAを抽出した。まず、20例で、nt -27~-638, nt -236~-733, nt -595~-1,203, nt -1,153~-1,880の領域をPCRで増幅し、direct sequence法により塩基配列を解析した。その結果、nt -156, -443, -616, -1,478の4ヶ所にSNPを見出した。これらSNPに関して、夫々のprimer及びinvader probeを設計し、156例を対象にinvader assayを実施することで、各SNPのalleleを決定した。

nt -443以外の3種類のSNPにはD'及びr²が0.9以上の不均衡が認められ、互いに連鎖していた。nt -443のSNPの各alleleの頻度は、C/Cが17%、C/Tが51%、T/Tが32%であった。連鎖の認められたSNPでは、nt -1,478のalleleはG/Gが3%、G/Aが40%、A/Aが57%であり、nt -616のT/T、T/G、G/Gおよびnt -156の

G/G, G/-, -/-の頻度が夫々同等であった。

C型慢性肝炎の活動性は血清ALT値を基に分類した。肝庇護薬の投与なしで血清ALT値が2年以上にわたって正常値(30 IU/L以下)を持続していた16例を低活動性群とした。同様に無治療で血清ALTの最高値が80IU/L以下であった19例を中活動性群、一方、治療の有無に拘わらず80 IU/L以上を呈した60例を高活動性群と分類した。肝庇護療法を受けていて、血清ALTの最高値が80IU/L以下であった81例は解析から除外した。

連鎖の認められたnt -156, -616, -1,748のSNPは各alleleと肝炎活動性の間に関連は認められなかった。一方、nt -443のSNPに関しては、T/TおよびC/Tの頻度が低活動性は13%と75%、中活動性群が45%と45%、高活動性群は44%と40%であり、低活動性群と高活動性群の間に有意差が認められた($p < 0.05$)。また、多重ロジスティック解析でもnt -443のSNPは、肝炎活動性に寄与する有意の要因として抽出された。

Osteopontin遺伝子のpromoter領域におけるnt -443のSNPは肝炎の重症化を規定する宿主要因である可能性がある。現在、このSNPに関してpromoter assayを実施しており、osteopontin発現との関連を明らかにする予定である。また、劇症肝炎を対象とした検討も行うことで、劇症化に関わる宿主要因としての意義を明確にすることが、今後の課題である。

B. 肝炎劇症化に関与するHEV株の検討

国内固有のHEV株による急性肝疾患が注目されている。厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班が実施している劇症肝炎、LOHFの全国集計でも、2001年の発症例としてE型症例が登録された⁶⁾。今後、HEV-RNAの測定が普及すると、成因不明例の中からE型症例が抽出される可能性がある。そこで、劇症肝炎の成因としてのE型肝炎の意義を明らかにする目的で、劇症肝炎、LOHFの全国集計に登録された症例を対象に、保存血清を供与いただきHEV-RNAを測定した。

まず、2000~2001年に発症した劇症肝炎、LOHF 229例のうち、A、B、C型肝炎ウイルスの感染が明らかでない124症例(成因不明例、薬物性および自己免疫性も含む)を登録した施設に、保存血清の有無を問い合わせた。このうち1例は既にHEV-RNAが測定されており、陽性であったことからE型症例として登録されていた⁶⁾。しかし、他の123例はHEV-RNAが未測定であり、このうち45例(37%)で保存血清供与の申し出をいただいた。12月末日までに37例(82%)の検体が埼玉医科大学に届き、東芝病院のprimerを用いてRT-PCRを実施したところ、1例のみが陽性であることが判明した。一方、2002年には同様の症例が69例登録された。このうち11例(16%)では既にHEV-RNAが測定されており、2例が陽性であったことから、E型に分類されていた⁷⁾。未測定の58例中25例(43%)で保存血清供与の申し出をいただき、13例(52%)でHEV-RNAを測定したが、これらは全例が陰性であった。

以上の検討からE型と判明した4症例は、全て北海道からの登録例であった。HEVの国内固有株による急性肝疾患は北海道に多いことが知られているが、重症例に限定するとその地域的偏在はより顕著になる可能性がある。また、保存血清でHEV-RNA陽性であった症例はgenotype IVであり、ORF-1の塩基配列を一部解析したところ、ほぼ同時期に札幌地区で発症した急性肝炎重症型症例から検出された株と一致していた。肝炎重症化に関与するHEV株の可能性があり、その全塩基配列の解析を進めている。

C. 参考文献

- 1) 藤原研司, 持田 智. 肝炎劇症化の機序. <Editorial>. 肝臓 43: 341-351, 2002.
- 2) Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaidh S, Rittling SR, Denhardt DT, Glimcher MJ, Cantor H. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. Science 2000; 287: 860-864.
- 3) Kawashima R, Mochida S, Matsui A, et al. Expression of osteopontin in Kupffer cells and hepatic macrophages and Stellate cells in rat liver after carbon tetrachloride intoxication: A possible factor for macrophage migration into hepatic necrotic areas. Biochem Biophys Res Commun 1999; 256: 527-531.
- 4) Wang Y, Mochida S, Kawashima R, et al. Increased expression of osteopontin in activated Kupffer cells and hepatic macrophages during macrophage migration in Propionibacterium acnes-treated rat liver. J Gastroenterol 2000; 35: 696-701.
- 5) Mochida S, Hashimoto M, Matsui A, et al. Genetic polymorphisms in promoter region of osteopontin gene may be a marker reflecting hepatitis activity in chronic hepatitis C patients. Biochem Biophys Res Commun 313: 1079-1085, 2004.
- 6) 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.
- 7) 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 (2002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15年度報告書, 印刷中, 2004.

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

重症型アルコール性肝炎の全国調査—予後と治療指針について—

研究協力者 石井 裕正 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：

【背景】重症型アルコール性肝炎(Severe alcoholic hepatitis: SAH)は、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併や、エンドトキシン血症などを伴い、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患である。われわれは、近年SAHの全国調査を行い、SAH症例が増加し傾向にあり、また依然として予後不良であることを報告した。

【目的・方法】今回、その後2年間の追跡調査として、日本消化器病学会認定施設、関連施設にSAHについて同様のアンケートを行い、5年間のSAH症例について予後予測因子を解析した。また、ステロイド、血漿交換などの治療効果について、生存例と死亡例で有意差があるか検討した。

【成績】SAH患者は女性を中心に増加傾向にあった。生存率は33.4%であり、依然として予後不良な疾患である。プロトロンビン時間延長、貧血、白血球数増加例、感染症、消化管出血、敗血症合併例で死亡例が多く、このような例では血漿交換、血液濾過透析や白血球除去療法などの集学的治療を早期から行う必要がある。また、血小板数が減少する例や総ビリルビン値が増加する例も予後が悪く、積極的に集学的治療を早期から行う必要がある。合併症のない例では血漿交換が有効であり、早期からの導入が必要であることが示唆された。

A. 研究目的

重症型アルコール性肝炎(Severe alcoholic hepatitis: SAH)は、アルコール性肝炎の中で、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併や、エンドトキシン血症などを伴い、禁酒しても肝腫大は持続し、多くは1ヶ月以内に死亡する病態を示すものである。プロトロンビン時間は50%以下で著しい多核白血球増加を示し、病理組織学的には多数のマロリー体の出現と強い肝細胞変性、壊死などがみられるのが特徴であり、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患である。劇症肝炎においては、血漿交換(PE)など人工肝補助がほぼ全例で実施されており、また亜急性型では生体部分肝移植の増加が顕著である。これら集学的治療により劇症肝炎患者の予後は向上している。劇症肝炎同様予後不良であるSAHへの対応も急務と考えられるが、予後の改善には早期発見と早期の治療開始が不可欠である。われわれは、近年SAHの全国調査を行い、SAH症例が増加し傾向にあり、また依然として予後不良であることを報告した。しかし、いまだに一般の臨床医や内科医においてはこの疾患についての認識が少なく、急性肝炎と診断され肝庇護剤などの投与を受け、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併症が出現した時点で専門病院に紹介されることが少なくない。また、その進展機序については不明な点が多く、そのため、標準的な治療法もまだ確立されていない。

今回、前回の全国規模での調査の追跡調査として、日本消化器病学会認定施設、関連施設にその後2年間SAHについて同様のアンケートを行い、合計5年間のSAH症例について予後予測因子を解析した。

B. 研究方法

全国の日本消化器病学会認定施設、関連施設と当院の関連病院併せて1200施設に対して平成10年から平成15年度に退院したSAH患者を含むアルコール性肝障害患者についてアンケートを行った。重症型アルコール性肝炎患者については、劇症肝炎に準じた臨床データ(血液検査データ、合併症、飲酒量など)の追跡調査を実施し、予後予測因子につき生存例と死亡例との間で臨床データを比較解析し、統計学的に検討した。また、ステロイド、血漿交換などの治療効果についても、生存例と死亡例で治療法別に有意差の検討を行った。生存例と死亡例における身体所見、合併症などの有無、治療法による効果などの相異については乗二乗検定を用いて有意差を検討した。血液検査データについては重回帰分析を用いた多変量解析を行い、有意差を認める項目を用いて予想死亡率(%)を推計した。また、血漿交換の施行の有無により群別して同様の解析を行った。P値が0.05未満の場合を有意差ありとした。

C. 研究結果

(1) アンケート回答率と症例数

郵送対象施設数1200施設に対して、回答のあった施設は167施設で、回答率は約14%であった。重症型アルコール性肝炎を経験した施設は36施設で、90症例の臨床データが寄せられた。そのうち4例は重度のアルコール性肝炎であったが、プロトロンビン時間(PT)が50%以上など、SAHの基準に合致しない症例や、転院のため生死の判定が出来なかった症例などは解析対象から除外し、解析可能な症例は86例であった。生存例が28例で、死亡例が58例であった。この

症例数は、平成2年-4年度文部省科学研究費補助金総合研究(A)アルコール性肝硬変・肝癌の病態と成因に関する総合的(疫学から分子生物まで)研究(高田班)のときの42例を大きく上回るものである。

(2) 年齢、男女比、飲酒様式と理学所見

SAH患者の生存例、死亡例、それぞれの患者背景では、死亡例の平均年齢が50歳と生存例の44歳に対して有意に高かった。PE施行例でも同様に死亡例の平均年齢が高い傾向にあったが、PE未施行例では有意な差を認めなかった。また性差については、男性64例中42例(65%)が死亡で、女性22例中16例(73%)が死亡と女性で死亡例が多い傾向にあったが、有意差は認めなかった。

飲酒歴(総飲酒量、直前飲酒量)については、ほとんどの例で1日5合以上摂取されており有意差を認めなかったが、死亡例では十分な飲酒歴を聴取できない症例が多かった。身体所見でも、発熱、腹水、頰脈などの退薬症候群の症状出現頻度は、生存例と死亡例両群で高頻度に認め、有意な差を認めなかった。血液データでは、ウイルスマーカー陽性者は86例中14例で、生存例と死亡例で有意な差を認めなかった。

(3) 血液検査所見

SAH診断時のPT延長例、赤血球数(RBC)減少例、白血球(WBC)数増加例に死亡例が有意に多かった(表2)。血清総ビリルビン値や腎機能(クレアチニン:Cr)も死亡例で高値を示したが、ばらつきが多く有意差は認めなかった。肝逸脱酵素では有意差はないものの、むしろ生存例で高値を示した。血小板数にも有意差を認めなかった。

しかし、全症例の検討で有意差のあったPT、RBC、WBCは、PE施行例では有意差は認めなかった。ただし、WBCは死亡例で多い傾向にあった($p=0.08$)。PE施行によりこれらが補正されたと考えられたため、PE未施行例についてのみの血液検査所見を検討したところ、やはりPT延長例、RBC減少例、WBC増加例に死亡例が有意に多かった。TBは死亡例で高い傾向にあった($p=0.08$)。PE未施行例のSAH診断時の血液検査値で有意差のあったPT、RBC、WBCについて、死亡例を死亡予測率100%、生存例を0%として多変量解析(重回帰分析: Multiple Regression)を行うと、死亡予測率($\%$) = $150 - 1.81 \times \text{PT}(\%) - 0.168 \times \text{RBC} (\times 10^4 / \mu\text{l}) + 0.001 \times \text{WBC} (/ \mu\text{l})$ という式が得られた。

診断後5日目の値を比較すると、PE施行例では、PTの回復しない例が死亡例に多かった。PE未施行例でも、PTの回復しない例が死亡例に多かった。PE未施行例では、診断後5日目のPLT値の少ない例が死亡例に多かった。

診断後5日目の回復度、つまり診断後5日目の値と診断時との差で比較しても、PE施行例、PE未施行例ともに、PTの回復しない例が死亡例に多かった。PE未施行例では、むしろ診断後5日目のPLT値の減少している例が死亡例に多かった。また、PE未施行例では、診断後5日目のTB値の増加している例が死亡例に多かった。

PE施行例とPE未施行例の診断時の血液データを比

較すると、TBがPE施行例で高い傾向にあった。

(4) 合併症と治療法

合併症の有無から比較すると、SAH患者の死亡例では、生存例より感染症、消化管出血とDICの合併が有意に多かった。治療に関しては、肝移植例はなく、血漿交換、血液(濾過)透析、抗凝固療法、副腎皮質ステロイド投与などが施行されていた。血漿交換、血液濾過)透析、抗凝固療法などの治療は、予後に有意な影響を与えなかった。これらの集学的治療の施行率は、生存例、死亡例ともに低かった。

消化管出血またはDICの合併例では、PE施行の有無にかかわらず予後不良であった。消化管出血またはDICをとともに認めない例では、PE施行により全例救命し得た。

D. 考察

SAHは、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患である。この疾患の予後を改善するには、早期発見と早期の治療開始が不可欠である。今回の検討でも、SAH患者86例中生存例が28例(33.6%)で、死亡例が58例(66.4%)ときわめて予後不良な疾患と考えられた。高田班でのSAH症例の集計と比較してみると、高田班でのSAH症例は8施設からのもので単純には比較できないが、症例数は16年間8施設で42例(1年1施設あたり0.33症例)に対し、今回は5年間36施設で86例(1年1施設あたり0.48症例)と若干症例が増加していることが推察される。

SAH患者の生存例、死亡例、それぞれの年齢では、死亡例の平均年齢が50歳と生存例の44歳に対して有意に高かった。PE施行例でも同様に死亡例の平均年齢が高い傾向にあったが、PE未施行例では有意な差を認めなかった。この結果は、比較的若年者でのPEの有効性を示唆している可能性がある。

また性差については、男性64例、女性22例中で、女性の比率が26%あり、アルコール性肝硬変の女性の比率がおおよそ10%程度であることと比較しても、SAHは女性に発症しやすいことが示唆される。男性64例中42例(65%)が死亡で、女性22例中16例(73%)が死亡と女性で死亡例が多い傾向にあったが、有意差は認めず、予後への性差の影響は今後の検討を要する。女性は男性と比べ比較的少量の飲酒でアルコール性の肝障害に進展し、また、重症化しやすいことが知られている。近年、先進諸国の中で我が国だけが成人一人当りの飲酒量が増加傾向を示しており、この原因として女性の社会進出に伴う飲酒機会の増加や、女性を中心としたワイン、カクテル、発泡酒ブームが関与していると推察される。平成2年から4年の高田班の集計時はSAHの女性の割合はすでに高かったものの19%であったことを考えると、今後、特に女性の大酒家に対する節酒指導が重要となり、SAH罹患の際には特に注意を要すると考えられた。

一方、総飲酒量、直前飲酒量については有意差を認めなかった。これは正確な飲酒量の把握が難しく、死亡例では同居している家族のいないことや意識障害から飲酒量について十分に把握できない例が多かったこ

とによる可能性も考えられる。身体所見でも、発熱、頻脈、腹水の頻度は、生存例と死亡例両群において高率に認められ、有意な差を認めなかった。

血液データでは、肝炎ウイルスマーカー陽性者は86例中14例で、生存例と死亡例で有意な差を認めず、肝炎ウイルスは予後には有意な影響を与えていないと考えられた。また、血小板数には有意差を認めず、死亡例の血小板数平均値も14万以上あった。このことから、文部省科学研究費補助金総合研究(高田班)にあるように、末期肝硬変は今回の症例からは除外されており、肝硬変の有無は予後には有意な影響を与えていないと考えられた。また、末期肝硬変が疑われる肝萎縮例は今回の検討からは除外した。

PE未施行例についてのみの血液検査所見の検討では、PT延長例、RBC減少例、WBC増加例に死亡例が有意に多かった。血清総ビリルビン(TB)値や腎機能も死亡例で高値を示したが、ばらつきが多く有意差は認められなかった($p=0.08$)。肝逸脱酵素は、有意差はないもののむしろ生存例で高値を示した。このことから、予後の予測には肝予備能(PT)が重要であり、AST、ALTからみた肝細胞障害の程度から予後を予測することは困難であると考えられる。

PE未施行例のSAH診断時の血液検査値で有意差のあったPT、RBC、WBCについて、死亡例を死亡予測率100%、生存例を0%として多変量解析(重回帰分析: Multiple Regression)を行うと、死亡予測率(%) = $150 - 1.81 \times PT - 0.168 \times RBC + 0.001 \times WBC$ という式が得られた。このことから、PT、RBC、WBCの補正が、SAHの予後改善に重要と考えられる。PE施行例では、生存例と死亡例でPT、RBC、WBCに有意差は認めなかったという結果は、PEによるSAH患者のPT、RBC、WBCの補正を示唆するものである。実際、PE未施行例では、PTの回復しない例が死亡例に多かった。さらに診断後5日目の回復度、つまり診断後5日目の値と診断時との差で比較しても、PE未施行例では、PTの回復しない例が死亡例に多かった。このようにPEは、特にPT延長の補正には明らかに有効であり、PEによりPT延長による死亡リスクの増加を抑制できることが示唆される。劇症肝炎急性型では、PEを中心とした集学的治療によりその予後は向上しており、これらの結果からはSAHにおいてもPEによる予後の改善が期待される。しかし、PE施行例でもPTの回復しない例があり、このような例に死亡例が多いことから、PEによりPTが回復しない例では、劇症肝炎亜急性型のように生体部分肝移植などの治療も念頭に置く必要がある。

PLT値についての検討では、全SAH症例では、生存例 11.9 ± 7.8 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)、死亡例 14.1 ± 8.7 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)、PE未施行例でも、生存例 13.7 ± 8.4 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)、死亡例 14.2 ± 8.8 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)と有意差はなく、むしろ死亡例で高い傾向にあったが、診断後5日目のPLT値を比較すると、PE未施行例でも、生存例 15.3 ± 8.8 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)に対して死亡例 9.3 ± 5.1 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)と有意に死亡例で低下していた。診断後5日目の回復度でも、生存例は 1.5 ± 4.0 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)増加しているの

に対し、死亡例は 4.4 ± 4.8 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)逆に減少していた。TB値については、PE未施行例では、生存例 9.2 ± 6.3 (mg/dl)、死亡例 14.5 ± 11.7 (mg/dl)と高い傾向にあり($p=0.08$)、診断後5日目の回復度でも、生存例は 1.6 ± 5.5 (mg/dl)減少しているのに対し、死亡例は 2.1 ± 7.2 (mg/dl)逆に増加していた。これらの結果から、PLT値が減少してくる例やTB値の増加してくる例では予後が悪いことが示唆される。

PE施行例とPE未施行例の診断時の血液データを比較すると、TBがPE施行例で高い傾向にあった。この結果は、PEを施行するか否かの判断材料として、TB値が用いられている可能性を示唆するものである。これには、Maddreyら(7)の提唱したDiscriminant Function (DF)の影響が考えられる。DFは、 $DF=4.6 \times PT(\text{sec})+TB(\text{mg/dl})$ で表され、Maddreyらはこの値が93をこえる例でステロイドの有効性を示した。しかし、現在ではPTを秒で示すことの意義が疑問視され、標準薬剤との比較によりINRや%で表示されるようになり、DFの定量性が薄れて定性的にPT延長とTB上昇の程度で重症度を判定していることが予想される。今回の予後予測式にはTB値は入っていないが、前述の通り診断5日目でTB値の増加してくる例では予後が悪く、TB値の増加してくる例にPEを施行することは正しい判断であり、推奨されるべきと考えられる。

今回、肝予備能(PT)の他にWBCの増加が、死亡予測に関与していた。PE施行例では、有意差は認めなかったがWBCは死亡例で多い傾向にはあり($p=0.08$)、WBCの上昇がSAHの進展に関与し、予後に影響していることが示唆される。アルコール性肝障害の進展には、WBCの関与、特にWBCの肝類洞、終末肝静脈枝への膠着が関与していることが報告されている。白血球除去療法は、現在臨床的に潰瘍性大腸炎の治療に用いられているが、今回白血球除去療法を施行し救命された例が2例報告された。PEに加えて白血球除去療法など、WBCの肝への膠着を抑制する加療も考慮されるべきと考えられる。

合併症の有無から比較すると、SAH患者の死亡例では、生存例より感染症、消化管出血とDICの合併が有意に多かった。全SAH患者の検討では、ステロイド投与、血漿交換、血液(濾過)透析などの治療は、予後に影響を与えなかった。しかし、これらの集学的治療は、病状の進行した後に開始されている例が多かった。また、合併症(消化管出血またはDIC)をとともに認めない例では、PEにより全例が救命し得た。このことから、感染症に対する予防、治療に加えて、血漿交換、血液濾過透析、抗凝固療法などの集学的治療をできるかぎりSAH診断早期から行う必要性が示唆された。

副腎皮質ホルモン(ステロイド)の投与は、SAHの治療として最も試みられている治療ではあるが、その有用性についてはいまだ議論のあるところである。その有用性について多くの研究があるが、投与量、期間、方法および対象の重症度が一定しておらず、その効果については賛否両論ある。脳浮腫があるなど一定の条件を満たす群で生命予後の改善を認め、それ以外では

有効でないという報告が多い。また、ステロイドの投与は、短期的な生存率の上昇は認めるが、長期的生存率には影響を与えないというのがコンセンサスと考えられる。今回の検討ではステロイド投与は合併症（感染症、消化管出血）を増悪させて予後を悪化させる可能性も示唆されたが、ステロイド投与群で死亡例の多くは発症からしばらくして改善傾向がないために投与されている例であり、感染症や消化管出血を伴っている例も含まれていた。感染症、消化管出血例ではステロイド投与は慎重に行うべきであると考えられた。しかし、ステロイド投与は、エンドトキシン血症から生じるサイトカインを中心とした重症化のネットワークを最初の段階で断つ有効な手段であり、抗生剤でコントロールできない重症感染症や消化管出血例を除いては発症早期に短期間使用するべきと考えられ、今後プロスペクティブな研究を通じて治療指針を決定する必要がある。ただ、感染症、消化管出血を認めない例でも抗生剤や制酸剤の同時投与などの合併症予防対策を講じて慎重に投与するべきと考えられた。

E. 結論

今回の全国レベルでのアンケート調査によれば、近年SAH患者は女性を中心に増加傾向にあった。PT延長、RBC減少、WBC増加例や、感染症、消化管出血、敗血症合併例で死亡例が多く、このような例では集学的治療を早期から行う必要があると考えられた。今回の結果をもとに、私案ではあるがSAHの治療指針案を以下にまとめた。

重症型アルコール性肝炎治療指針(案)

抗潰瘍薬、抗生剤の投与や抗凝固療法など、消化管潰瘍、感染症、DICに対する積極的な予防対策（発症例では治療）が必要である。Cr上昇例では、血液（濾過）透析を積極的に行う。ステロイドの投与は合併症に注意し慎重に行う。適宜、抗凝固療法、白血球除去療法、エンドトキシン吸着療法などを行う。可能な限り、血漿交換施行可能な病院への転院が望ましい。

死亡予測率(%) = $150 - 1.81 \times \text{PT} - 0.168 \times \text{RBC} + 0.001 \times \text{WBC}$ で50%以上の症例には血漿交換が推奨される。

PT 30%以下の例、血小板が減少する例、総ビリルビン値が上昇する例や、DIC、消化管出血などの合併症を認める例では、死亡予測式の値にかかわらず、血漿交換が推奨される。

今後、さらに症例を集積し、SAHの臨床像を掌握し、進展機序をさらに解明していく必要がある。また、今後は全国的な研究班を設け、集学的治療についてプロスペクティブな研究を行い、それを元にした治療指針を作成することが必要である。

F. 謝辞

今回のアンケート調査にご協力いただいた下記施設に深謝いたします。相川内科病院、相澤病院、愛生会山科病院、愛知医科大学第1内科、秋田大学第1内科、旭川医科大学第2内科、旭川医科大学第3内科、

飯山赤十字病院、石川病院、市川クリニック、市立札幌病院、市立備前病院、稲沢市民病院、岩手医科大学附属病院、岩手県立宮古病院、愛媛大学第3内科、大分赤十字病院、大阪大学消化器内科、大阪市立総合医療センター、大阪市大第3内科、大阪社会医療センター、大阪大学病態制御外科、太田西ノ内病院、大田原赤十字病院、大手前病院、岡山市立せのお病院、沖縄協同病院内科、小郡第一総合病院、鬼石町病院、尾道総合病院、香川医科大学第3内科、鹿児島大学第2内科、金沢医科大学消化器内科、金沢大学がん研究所内科、金沢大学付属病院、亀谷内科クリニック、川崎医科大学、川崎市立川崎病院、関西医科大学第3内科、関東中央病院、癌研病院内科消化器、北里研究所病院、北里大学東病院、岐阜市民病院、岐阜大学第1内科、九州大学第1内科、九大災害救急医学、杏雲堂病院、京都桂病院、京都第一赤十字病院、京都大学消化器内科、京都通信病院、京都府立医大消化器内科、杏林大学第3内科、近畿大学付属病院消化器内科、釧路労災病院、熊本中央病院、群馬大学第1内科、県立広島病院、厚生連広島総合病院、厚生連広島総合病院、高知医科大学第1内科、公立南丹病院、公立横手病院、国際医療福祉病院、小倉記念病院、国立大竹病院、国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院肝胆膵内科、国立成育医療センター、国立栃木病院、国立病院長崎医療センター、国立療養所久里浜病院、国立療養所中信松本病院、国立療養所久里浜病院、済生会有田病院、済生会宇都宮病院、済生会中央病院、済生会新潟第2病院、済生会福岡総合病院、榊原病院、相模台病院、札幌東徳洲会病院、自衛隊中央病院、自治医科大学、下関厚生病院、下関厚生病院、社会保険田川病院、順天堂大学、消化器医療センター朝倉病院、昭和大学豊洲病院、信州大学第2内科、新日鉄広畑病院、新別府病院、聖マリアンナ医科大学西部病院、聖路加看護大学、清和医院、瀬戸内海病院、仙台厚生病院、高村病院、田川病院、立川共済病院、玉置病院、千葉大学第1内科、長寿医療研究センター、土浦協同病院、土谷総合病院、手稲溪仁会病院、同愛記念病院、東海病院、東京医科歯科大学附属病院、東京医療センター消化器内科、東京厚生年金病院、東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科、東京慈恵会医科大学第3病院、東京女子医科大学消化器内科、東京専売病院、東京通信病院、同好会病院、東京大学医学部附属病院、東部地域病院、東邦大学大森第2内科、東北大学消化器外科、東北大学消化器病態分野、遠軽病院、鳥取県立リハビリテーション病院、鳥取大学第2内科、富山医薬大学第3内科、都立広尾病院、長崎医療センター、中谷病院、長野県立木曾病院、名古屋大学第2外科、新潟大学第3内科、日本医科大学附属病院、日本鋼管病院、日本大学板橋病院、野上病院、浜松医科大学第2内科、浜松医療センター、浜松赤十字病院、浜松労災病院内科、兵庫大学総合内科学講座、弘前大学第一内科、広島大学大学院分子病態制御内科学、広島通信病院、広瀬町立病院、福井医科大学第2内科、藤井寺市民病院、藤田胃腸科病院、牧方市民病院、松下記念病院、三越診療所、緑市民病院、南多摩

病院、宮本病院、六日市病院、名鉄病院、焼津市立病院、山形大学第2内科、横須賀共済病院、横浜新緑病院、与謝の海病院（アイウエオ順）

G. 研究発表

1. 論文発表

堀江 義則、石井 裕正. わが国のアルコール性肝障害の現状—全国調査にもとづく肝炎ウイルス関与の推移— 肝臓 44: 47-48, 2003.

堀江義則、梶原幹生、加藤眞三、石井裕正. 重症型アルコール性肝炎の全国調査—平成13年度集計結果. アルコールと医学生物学（東洋書店、東京）23: 164-170, 2003.

Horie Y, Yamagishi Y, Kajihara M, Kato S, Ishii H. National Survey of Hepatocellular Carcinoma in Heavy Drinkers in Japan. Alcohol Clin Exp Res 27 (Suppl): 32S-36S, 2003

2. 学会発表

第39回日本肝臓学会総会 2003.5 福岡

重症型アルコール性肝炎の全国調査—平成13年度集計結果—

堀江義則 梶原幹生 小西正洋 玉井博修 加藤眞三 石井裕正

第38回アルコール・薬物医学会 2003.7 東京

重症型アルコール性肝炎の全国調査（平成13年度集計結果）

堀江 義則、石井 裕正

第12回アルコールと健康研究会 2003.8. 山梨

アルコール発癌性に関する研究

—大酒家肝癌の特徴と肝炎ウイルスによる修飾—

山岸由幸 堀江義則 加藤眞三 石井裕正

第45回日本消化器病学会大会、第7回日本肝臓学会大会（合同ワークショップ）2003.10 大阪

重症型アルコール性肝炎の全国調査

堀江義則、石井裕正

第7回日本肝臓学会大会、消化器集団検診学会（合同ワークショップ）2003.10 大阪

わが国のアルコール性肝障害の現状

山岸由幸、堀江義則、石井裕正

The 26th Annual Scientific Meeting of Research Society on Alcoholism. Fort Lauderdale 2003.6

National survey on the prevalence of alcoholic liver diseases in Japan. Y. Horie, H. Ishii.

The 9th Congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism. Prague

2003.9 National survey of the prevalence of alcoholic liver disease in Japan. Y. Horie; H. Ishii.

(Alcohol and Alcoholism: 38,496, 2003)

The 9th Congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism. Prague 2003.9 Symposium: Alcoholic Liver Disease: From Pathophysiology to Treatment.

Pathophysiology and treatment of severe alcoholic hepatitis: Current status. H. Ishii, Y. Horie, Adachi M.

(Alcohol and Alcoholism: 38,469, 2003)

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

劇症肝不全における短期予後予測システム

研究協力者 白鳥 康史

岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・肝臓・感染症内科学 教授

研究要旨：劇症肝不全患者における2週間後の予後と関連する予後予測因子は劇症肝不全診断時（day1）では病因とSIRSの有無、T/D ratioであった。また、day4とday8、day15では肝性脳症の程度が2週間後の予後と最も強く関連していた。これら4因子を使用した2-week予後予測システムはvalidationにおいて感度87.5%、特異度90.0%であり、2週間後の予後予測における正確性が示された。このシステムは劇症肝不全患者の短期予後予測のみでなく肝移植のタイミングを決定するうえでも有用と考えられた。

共同研究者

三宅康広、大西秀樹、高木章乃夫、岩崎良章、
坂口孝作 岡山大学大学院医歯学総合研究科
消化器・肝臓・感染症内科学
森井和彦 姫路赤十字病院内科
三好健司、山本和秀 岡山済生会総合病院内科
池田 弘 倉敷中央病院消化器内科
小橋春彦 津山中央病院内科
岡本良一、荒木康之
広島市立広島市民病院内科
藤尾耕三 福山市民病院内科
牧野泰裕 国立岩国病院内科
高口浩一、喜田恵治
香川県立中央病院内科
大西 亨、安東正晴
三豊総合病院内科
大本昌樹 済生会今治病院内科
坂井宣行 住友別子病院内科

て検討した。

I 群：1990年1月から2001年3月までに当科及び関連
11施設に入院した80例

II 群：2001年4月から2003年12月までに当科及び関
連11施設に入院した26例はじめにI群における予後予
測因子について検討した。検討した項目は劇症肝不全
診断時（day1）及びday4、day8、day15における以
下の各項目：年齢（ ≤ 40 歳 vs. > 40 歳）、性別（男性
vs. 女性）、病因（B型肝炎または不明 vs. その他）、初
発症状から肝性昏睡II度発現までの期間（ < 7 日 vs. \geq
7日）、肝性昏睡の程度（II vs. IIIまたはIV）、systemic
inflammatory response syndrome（SIRS）の有無
（yes vs. no）、血清総ビリルビン（T.Bil）（ ≤ 15 mg/dl
vs. > 15 mg/dl）、総ビリルビン/直接比（T/D ratio）
（ ≤ 2.0 vs. > 2.0 ）及びPT（ $< 10\%$ vs. $\geq 10\%$ ）。統計
にはstepwise multiple liner regression analysisを
使用した。

SIRSについては以下の4項目中2項目以上をみたく
場合をSIRS有とした：1) 体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ または $< 36^{\circ}\text{C}$ 、2)
脈拍数 > 90 回/分、3) 呼吸数 > 20 回/分または $\text{PaCO}_2 < 32$
mmHg、4) 白血球数 $> 12000/\text{mm}^3$ または $< 4000/\text{mm}^3$
または未熟型 $> 10\%$ 。

次に、この検討で得られた結果に基づいて2-week
予後予測システムを考案し、II群についてvalidation
を行った。

なお、今回の解析におけるエンドポイントは各予後
予測日（day及びday4、day8、day15）から2週間後
における生死とした。肝移植症例は移植施行日をもっ
て死亡として解析した。

C. 研究結果

1. I 群における検討

Day1では、病因とSIRSの有無、T/D ratioが2
週間後の予後と関連していた。Day4では肝性脳症の程
度とSIRSの有無、T.Bil、T/D ratioが2週間後の予後
と関連していた。Day8では肝性脳症の程度とSIRSの
有無、T/D ratio、day15では肝性脳症の程度のみが
2週間後の予後と関連していた。

以上より、Day1において2週間後の死亡と関連し

A. 研究目的

肝補助療法の進歩により劇症肝不全の救命率は改善
傾向にあるが、2000年における肝移植非実施例の救
命率は31.8%と未だ満足できるものではない¹⁾。

劇症肝不全に対して最も効果的な治療は肝移植であ
る。しかし、わが国における肝移植のほとんど、特に
劇症肝不全のように緊急を要する症例では、ほぼ全例
が生体肝移植であり、その適応には慎重を要する。わ
が国における劇症肝不全に対する肝移植の適応は第22
回日本急性肝不全研究会の案に基づいているが、その
正診率は年々低下傾向にある。劇症肝不全に対する肝
移植では、各症例における予後予測と適確な肝移植の
タイミングを予測することが重要である。

これらを踏まえて、劇症肝不全症例における短期予
後予測因子の検討と新たな予後予測システムの考案を
行った。

B. 研究方法

対象は、初発症状より8週間以内に肝性昏睡II度以
上の脳症をきたし、プロトロンビン時間（PT）40%以
下を示した劇症肝不全症例であり、以下の2群に分け