

立病院機構の医療施設間の L-Net（肝ネット）による登録へと早急に移行し、日常診療の場で随時の症例登録を可能とすることが本データベースの維持、管理の最大の方策と考えられる。

そして、PBC の調査研究のさらなる発展のためには信頼性のあるデータを出せるだけ労力をかけることなく集積するようにするシステムの構築を行うとともに今回試みたように、時間を追って、登録症例に働きかけることによりさらに正確な疾患の把握を行っていくことが必要不可欠となってくる。

#### E. 結論

国立病院機構の医療施設における原発性胆汁性肝硬変症例のデータベースの基本構築、基本的システムの構築を完了した。本データベースの時間軸での症例の蓄積の効果を確認するために今回、再度の QOL アンケート調査を行い、データベースの有用性を確認した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 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(2003年)

分担研究者 藤原 研司 埼玉医科大学消化器・肝臓内科 教授

**研究要旨：**全国 623 施設を対象としたアンケート調査により、2003 年に発症した劇症肝炎 82 例（急性型 44 例、亜急性型 38 例）、LOHF 12 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、1998～2002 年の症例も加えた 698 例（劇症肝炎急性型 316 例、亜急性型 318 例、LOHF 64 例）を対象に、最近の急性肝不全の実態と肝移植適応ガイドラインの有用性を検討した。[2003 年の症例における動向] 例年とは異なり、急性型は女性、亜急性型と LOHF は男性が多く、病型による年齢の差異も認められなかった。亜急性型と LOHF は生活習慣病などの基礎疾患を有する症例が多く、薬物歴は両病型のみならず、急性型においても 40%以上と高率であった。成因はウイルス性が全体の 50%を占めており、その内訳では B 型（47%）が最多であった。また、B 型では急性感染例（32%）がキャリア例（11%）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った。急性型に限定するとウイルス性が 75%を占めていたが、その大部分は B 型で A 型は 2%に過ぎなかった。一方、亜急性型ではウイルス性は 32%で、成因不明例は 50%で最多であった。成因不明例は急性型の 21%、LOHF の 33%を占めており、全体の 34%に相当した。自己免疫性例は全体の 3%と低率であった。肝移植非実施症例における救命率は急性型 52%、亜急性型 31%、LOHF 9%であり、成因との関連では特に B 型キャリアの予後が不良であった。肝移植実施例は急性型 11 例（25%）、亜急性型 9 例（24%）、LOHF 1 例（8%）であり、これらも含めた救命率は、急性型 55%、亜急性型 45%、LOHF 17%であった。[1998～2003 年の症例のまとめ] 急性型は男性、亜急性型と LOHF は女性が多く、年齢は急性型に比して亜急性型、LOHF が高齢であった。基礎疾患を有する症例は急性型 33%、亜急性型 42%、LOHF 52%であり、その大部分では薬物歴が認められた。成因はウイルス性 47%（A 型 6%、B 型 38%、その他 3%）、自己免疫性 7%、薬物性 10%、成因不明例 32%であり、急性型はウイルス性（71%）、亜急性型と LOHF は成因不明例（42%および 50%）が最多であった。治療法では、ラミブジンによる抗ウイルス療法と肝移植の実施頻度が増加しているが、特殊組成アミノ酸製剤と GI 療法は減少向にある。肝移植非実施症例における救命率は急性型 54%、亜急性型 24%、LOHF 12%であり、B 型キャリア例と自己免疫性例は病型を問わず予後不良であった。肝移植実施例も含めた救命率は急性型 56%、亜急性型 39%、LOHF 23%であった。6 年間に登録された肝移植非実施 556 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）の有用性を検討すると、急性型は 5 日後の再評価を行っても sensitivity（56%）、specificity（74%）ともに低率であり、正診率も 66%に過ぎなかった。一方、亜急性型では sensitivity（87%）は高率であるが、specificity（39%）が低率であり、正診率は 78%であった。[結語] わが国における劇症肝炎、LOHF の実態と治療法は 1998 年から 2003 年にかけても、徐々に変貌している可能性がある。成因不明例の実態解明、B 型キャリア例と自己免疫性例における治療体系の確立、肝移植適応ガイドラインの改変が今後の課題である。

#### 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

#### A. 研究目的

我が国の劇症肝炎、LOHF は実態が変化しつつある。従来、非 A 非 B 型に分類さ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<sup>1)</sup>、また、平成 14 年度の調査からは HEV 国内固有株の感染例も登録されるようになった<sup>2)</sup>。しかし、未だ成因不明例が全体の 30%以上を占めており、その本態は明らか

になっていなお。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、更に成因に対する治療や肝庇護療法を肝性脳症出現前から実施することが一般化しつつある<sup>3)</sup>。しかし、内科的治療による救命率は最近 5 年間で必ずしも上昇する傾向が認められず<sup>1-5)</sup>、亜急性型や LOHF では救命のために肝移植を実施せざるを得ないのが現状である。

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 2003 年の発症例を対象に全国調査を実施した。また、1998～2003 年の全症例を対象とした解析も実施し、これら症例を基に肝移植適応ガイドライン（日本急性肝不全研

研究会：1996年)<sup>6)</sup>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621施設を対象に1次調査を行い、2003年に発症した劇症肝炎およびLOHFの症例数を調査した。359施設(58%)から回答があり、80施設に167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、67施設(84%)から113症例が登録された。データに不明な点のあった99例(53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19例(1歳以下4例、中毒性肝障害1例、アルコール性肝障害1例、B型慢性肝疾患5例、C型慢性肝疾患3例、PTが40%以上3例、原発性胆汁性肝硬変1例、カルテ紛失1例)を除外し、94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、1998～2002に登録された604例(劇症肝炎急性型272例、亜急性型280例、LOHF52例)も加えて、最近6年間の症例の実態と肝移植適応ガイドライン<sup>6)</sup>の有用性を評価した。

## B. 研究成果-I：2003年の症例

### 1. 患者背景と予後(表1a)

94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。急性型は女性が、亜急性型とLOHFは男性が多かったが、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、病型間で差異は認められなかった。

劇症肝炎急性型は9%、亜急性型は14%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25%、亜急性型41%、LOHF58%と高率であった。その大部分では薬物が投与されており、薬物歴を有する症例は急性型48%、亜急性型44%、LOHF58%に達していた。投与されている薬物としては、抗炎症薬(14例)、精神疾患治療薬(11例)、循環器疾患治療薬(10例)が多かったが、健康食品ないしサプリメント(6例)、漢方製剤(4例)なども認められた。

肝移植非実施例における救命率は、劇症肝炎全体では42%であり、急性型(52%)と亜急性型(31%)の間に差異は認められなかった。しかし、LOHFの救命率は9%であり、急性型に比して低率であった。肝移植は急性型11例、亜急性型9例、LOHF1例で実施され、これら症例も含めた救命率は、劇症肝炎50%(急性型55%、亜急性型45%)、LOHF17%であった。

### 2. 成因と予後(表2a)

ウイルス性症例は全体の50%を占めており、その比率は急性型(75%)が、亜急性型(32%)やLOHF(17%)に比して高率であった( $p<0.05$ )。ウイルス性は大部分がB型であり、その内訳では急性感染例がキャリア例の約3倍と多く、前者は急性型、後者は亜急性型に分類される症例が多かった( $p<0.05$ )。B型以外

のウイルス性はA型2例(2%)とサイトメガロウイルス1例(1%)に過ぎず、C、E型の登録はなかった。ウイルス性以外では薬物性が12%、成因不明例が34%を占めており、何れも亜急性型ないしLOHFに分類される症例が多かった。薬物性11例のうち4例(36%)において、健康食品が原因と推定された。なお、自己免疫性は2例(2%)と少なかった。

成因と予後の関連を見ると、B型急性感染例は内科的治療で54%が救命され、急性型と亜急性型で救命率に差異は認められなかった(58% vs 50%)。一方、B型キャリア例には内科的治療で救命された症例は存在しなかった。また、薬物性と成因不明例はそれぞれ27%、35%が内科的治療で救命されたが、成因不明例の救命率は急性型と亜急性型で同等であった(38% vs 42%)。

## 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3a)。羽ばたき振戦は75%で、発熱、腹水、肝濁音界消失、肝性口臭は40～50%で、頻脈、呼吸促迫、下腿浮腫は20～40%で観察された。頻脈は亜急性型に比して急性型で、腹水と羽ばたき振戦は急性型に比して亜急性型で、肝濁音界消失は急性型に比してLOHFで、有意に高率であった。また、腹水は死亡例が、肝濁音界消失は死亡例および移植例が、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48%、亜急性型の81%、LOHFの83%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4a)。また、肝移植非実施の救命例(28%)に比して、死亡例(80%)および移植例(81%)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35%、脳浮腫35%、消化管出血9%、腎不全40%、DIC39%、心不全8%であった(表6a)。各合併症の頻度に、病型による差異は認められなかった。感染症、消化管出血、腎不全、DICの頻度は死亡例が肝移植非実施の救命例および肝移植例に比して有意に高率であった。また、心不全の頻度も死亡例が肝移植非実施の救命例に比して高率であった。

合併症の数と予後の関連を検討したところ(表7a)、合併症の認められない症例は78%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、内科的治療による救命率が

50%以下であった。

## 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75%) 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73%、65%で投与されていた(表 8)。成因に対する治療や肝庇護療法は、急性型の 41%、亜急性型の 63%、LOHF の 67%で、昏睡出現前から実施されていた(表 9)。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 20%、亜急性型 21%、LOHF 33%であり、それぞれ 57%、50%、25%では昏睡出現日に開始されていた。

B 型 44 例のうち lamivudine が投与されたのは 39 例 (89%) であり、うち急性感染例は 28 例 (88%)、キャリア例は 9 例 (90%)、判定不能例 2 例 (100%) であった。キャリア例のうち 6 例では昏睡出現前より lamivudine が投与されていたが、内科的治療で救命された症例は存在しなかった。自己免疫性症例は 2 例とも副腎皮質ステロイドを投与されていたが、何れも死亡した。

肝移植の適応は、急性型 75%、亜急性型 90%及び LOHF 92%で検討され、計 21 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 25%、亜急性型 24%、LOHF が 8%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 73%、亜急性型 88%、LOHF が 81%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 62%であった。

## C. 研究成果-Ⅱ：1998～2003 年の症例における実態

### 1. 患者背景と予後(表 1b)

698 例のうち、劇症肝炎は 634 例(急性型 316 例、亜急性型 318 例)、LOHF は 64 例であった。急性型は男性が、亜急性型と LOHF では女性が多いが、これらの差異は有意でなかった。また、年齢は急性型に比して亜急性型と LOHF が有意に高齢であった。

劇症肝炎急性型は 12%、亜急性型は 17%が HBV キャリアであった。また、基礎疾患を有する症例は、急性型 33%、亜急性型 42%、LOHF 52%と高率で、その大部分では薬物が投与されていたため、薬物歴は急性型 37%、亜急性型 45%、LOHF 50%に認められた。

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 (54%) が亜急性型 (24%) に比して高率であった。LOHF の救命率は 12%であり、劇症肝炎よりも低率であった。肝移植を実施した 142 例も含めた救命率は、劇症肝炎 48% (急性型 56%、亜急性型 39%)、LOHF 23%であった。

### 2. 成因と予後(表 2b)

ウイルス性症例は全体の 48%を占めており、その比率は急性型 (71%) が、亜急性型 (31%) や LOHF (13%) に比して高率であった ( $p<0.05$ )。ウイルス性では B 型が最も多く、急性感染例とキャリア例の比率は約

2:1 であった。急性感染例は急性型、キャリア例は亜急性型に分類される症例が多く ( $p<0.05$ )、夫々の病型における 42%、17%を占めていた。A 型は大部分が急性型に分類され、その 12%を占めていた。ウイルス性には C 型、E 型国内固有株、EB ウイルスおよびサイトメガロウイルスなどが成因の症例も見られたが、何れも少数であり、合計しても全体の 3%を占めるに過ぎなかった。

ウイルス性以外では自己免疫性が 7%、薬物性が 10%、成因不明例が 32%を占めており、何れも亜急性型ないし LOHF に分類される症例が多かった。従って、これら 3 成因の頻度は、亜急性型では夫々 11%、11%、42%に、LOHF では 14%、19%、50%に達していた。

成因と予後の関連を見ると、A 型は内科的治療で 79%が救命され、予後良好であった。また、B 型急性感染例、薬物性および成因不明例では、急性型は内科的治療による救命率が 50%以上に達していたが、亜急性型は 30%前後であり、有意に低率であった。一方、B 型キャリア例と自己免疫性例は、病型を問わず救命率が低く、予後不良であった。

### 3. 肝性脳症出現時の身体所見、画像所見

劇症肝炎、LOHF の全体では、昏睡Ⅱ度出現時に 97%で黄疸が、74%で羽ばたき振戦が、52%で腹水が観察された(表 3b)。また、発熱、頻脈、肝濁音界消失、肝性口臭は 40～50%で、呼吸促迫、下腿浮腫は 20～30%で観察された。発熱、頻脈、呼吸促拍は亜急性型に比して急性型で有意に高率に認められた。一方、腹水、肝濁音界消失、羽ばたき振戦、下腿浮腫は急性型に比して亜急性型および LOHF で有意に高率であった。また、発熱、痙攣、頻脈、呼吸促拍、は肝移植非実施救命例に比して死亡例で、腹水、肝濁音界消失、下腿浮腫は肝移植非実施救命例に比して死亡例と肝移植例で高率に観察された。

腹部超音波または CT 検査における肝萎縮は、急性型の 46%、亜急性型の 82%、LOHF の 83%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 4b)。また、肝移植非実施救命例 (40%) に比して、死亡例 (77%) および移植例 (83%) では肝萎縮が有意に高率に認められた。病型ごとに予後との関連を検討した場合も、同様の差異は見られたが、肝移植非実施救命例における肝移植の頻度は亜急性型 (64%) が急性型 (23%) に比して有意に高率であった。

### 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 40%、脳浮腫 31%、消化管出血 20%、腎不全 37%、DIC 42%、心不全 11%であった(表 6b)。脳浮腫は LOHF に比して急性型で、腎不全は亜急性型に比して急性型と LOHF で、高率に観察された。脳浮腫以外の合併症の頻度は、肝移植非実施救命例および肝移植例に比して、死亡例において高率であった。また、一方、脳浮腫の頻度は肝移植非実施救命例に比して、死亡例と肝移植例で高率であった。

合併症の数と予後の関連を検討すると(表 7b)、何れの病型も合併症数に依存して内科的治療による救命率が低下することが判明した。急性型では合併症の認められない症例は 91%、合併症数が 1 の場合は 76%が救命されたが、2 以上では救命率が 40%以下に低下した。一方、亜急性型と LOHF も合併症が認められない場合は救命率が 70%以上であったが、1 つでも存在する場合は 25%以下へと低下した。

## 5. 治療法

劇症肝炎、LOHF 全体では血漿交換は 91%で、血液濾過透析は 75%で実施されていた(表 8b)。病型別に見ると、血漿交換は亜急性型に比して LOHF で、また、血液濾過透析は急性型や亜急性型に比して LOHF で、実施される頻度が低率であった。副腎皮質ステロイド、抗凝固療法は夫々 69%、60%で投与されていた。なお、GI 療法は 45%で実施され、特殊組成アミノ酸製剤は 34%で投与されていたが、何れの治療法の実施頻度も 1998 年から 2003 年にかけて減少する傾向が見られた(図 1)。一方、ラミブジンを用いた抗ウイルス療法と肝移植は全体で 24%および 20%で実施されていたが、両治療法の頻度は 6 年間で増加が顕著であった。また、肝移植の実施される頻度は急性型(15%)に比して亜急性型(26%)で有意に高率であった。

治療開始時期に関する検討では(図 2)、成因に対する治療や肝庇護療法は、1998 年には急性型 19%、亜急性型 37%で昏睡出現前から開始されていたが、2003 年にはこれらの比率が 36%、63%へと上昇した(表 9)。また、1999 年には昏睡出現 4 日以内に肝移植を実施した症例は 29%であったが、2003 年にはこれが 62%まで増加し(表 10)、肝移植の実施時期が早期になる傾向が認められた。

肝移植非実施の 556 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) とともに 70%以下と低値であり、正診率も 66%に過ぎなかった。また、5 日後に再評価を行っても、sensitivity は 56%、specificity は 74%、正診率は 67%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 21%と低率で、正診率は 80%であった。また、再評価時も sensitivity は 87%、specificity は 39%、正診率は 78%であり、昏睡出現時に比して向上は見られなかった。

## D. 考察

1998~2003 年に発症した劇症肝炎、LOHF はウイルス性が 48%を占めており、その大部分は B 型であった。また、B 型では急性感染例とキャリア例がほぼ 2:1 の比率で見られた。A 型は年毎に症例数は変動するが、急性型の 12%を占めていた。C 型や E 型国内株による症例は存在するが、ごく少数であると

考えられた。一方、成因不明例が 32%を占めており、亜急性型と LOHF では成因として最も多かった。自己免疫性、薬物性は夫々 7%、10%を占めており、何れも亜急性型、LOHF に分類される症例が多かった。2003 年の症例に限定しても、これら傾向は同様に認められたが、A 型と自己免疫性の症例が例年より少ないことが特徴的であった。また、2003 年は薬物性において健康食品が原因と推定される症例が 36%を占めており、劇症肝炎、LOHF の成因は最近 6 年間でも徐々に変化している可能性がある。なお、2003 年は亜急性型の症例数が急性型に比して少数であった。更に、亜急性型では、男性が女性よりも多く、患者年齢も急性型、亜急性型で差異が認められなかった。これら患者背景の変化に関して、自己免疫性症例の減少が関与しているかどうかを、今後の検証が必要であろう。

1998~2003 年の症例を対象に、成因と予後の関連を検討すると、B 型キャリア例と自己免疫性は病型を問わず、内科的治療による救命率が低かった。2003 年の症例でも、B 型キャリア例は 90%でラミブジンが投与されていたが、内科的治療で救命できた症例は存在しなかった。成因に対する治療や肝庇護療法を開始する時期は、1998 年から 2003 年にかけて早期化が進んでいる。これら状況にも拘わらず、劇症肝炎、LOHF の予後が向上しないことは重大な問題である。B 型キャリア例に対しては、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ンポンプ阻害剤が 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<sup>7)</sup>。この知見が浸透し、B 型キャリアからの劇症化例が減少するかどうかについて、今後の全国集計の結果から検証する必要がある。また、2003 年は自己免疫性の症例が減少したが、これも早期治療の定着によるものかどうかに関して、検討が必要である。

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。2003 年の症例では全体の 22%で肝移植が実施されており、その比率は急性型 25%、亜急性型では 23%に達している。また、昏睡出現から肝移植を実施するまでの期間は、年々と短縮しており、2003 年は 63%が昏睡出現 4 日以内であった。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 をともに、亜急性型では specificity を向上させる必要がある。また、何れの病型においても、5 日後の再評価で正診率が向上しないことから、この規定に関しても見直すことが求められる。昏睡出現時の身体所見に関する検討では、急性型は発熱、頻脈、呼吸促拍など全身性炎症性症候群(SIRS: systemic inflammatory response syndrome)に関連した所見の頻度が高いのに対して、亜急性型では腹水、下腿浮腫など蛋白低栄養に起因する所見が高率に認

められることが判明した。また、何れの病型でも感染などの合併症が予後を規定しており、その数が急性型では2つ以上、亜急性型とLOHFでは1つ以上の場合には救命率が低率であった。また、肝萎縮に関しては、肝移植非実施救命例における頻度が、急性型は亜急性型の約1/3であるが、何れの病型でも救命例に比して死亡例で高率に観察された。従って、SIRS、合併症および肝萎縮の有無などを指標に加えることで、5日目の再評価を必要としない予後予測法を確立できる可能性がある。これらの成績を、肝移植適応ガイドラインの改変に応用することが今後の課題と言えよう。

#### E. 結語

わが国における劇症肝炎、LOHFの実態と治療法は1998年から2003年にかけても、徐々に変貌している可能性がある。成因不明例の実態解明、B型キャリア例と自己免疫性例における治療体系の確立、肝移植適応ガイドラインの改変が、今後の課題となる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の登録状況

なし

#### I. 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, pp81-90, 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) 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, pp85-106 2004.
- 6) 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.
- 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, pp107-113, 2004.

表 1. 劇症肝炎, LOHF の背景因子と予後

a) 2003 年の症例

		急性型 (n=44)	亜急性型 (n=38)	LOHF (n=12)
男:女		20:24	20:18	7:5
年齢		45.3 ± 14.2 <sup>a</sup>	43.2 ± 17.8	50.32 ± 16.9
HBV carrier (%)		9.3 (4/43)	13.9 (5/36)	0.0 (0/11)
基礎疾患 <sup>b</sup> (%)		<b>25.0 (11/44)</b>	40.5 (15/37)	<b>58.3 (7/12) **</b>
薬物歴 (%)		47.7 (21/44)	44.4 (16/36)	58.3 (7/12)
救命率 (%)	内科治療	<b>51.5 (17/33)</b>	31.0 (9/29)	<b>9.1 (1/11) **</b>
	肝移植	63.6 (7/11)	88.9 (8/9)	100.0 (1/1)
	全体	<b>54.5 (24/44)</b>	44.7 (17/38)	<b>16.7 (2/12) **</b>

b) 1998~2003 年の症例

		急性型 (n=316)	亜急性型 (n=318)	LOHF (n=64)
男:女 (:不明)		167:148 (:1)	151:166 (:1)	27:37
年齢		45.1 ± 16.6 <sup>a</sup>	47.8 ± 17.1**	51.9 ± 15.0** <sup>#</sup>
HBV carrier (%)		12.3 (37/302)	17.2 (53/308) *	4.8 (3/62) <sup>##</sup>
基礎疾患 <sup>b</sup> (%)		32.7 (102/312)	41.5 (130/313) **	51.6 (33/64) **
薬物歴 (%)		36.6 (112/306)	45.4 (138/304) **	50.0 (31/62) *
救命率 (%)	内科治療	53.7 (145/270)	24.4 (57/234) **	11.5 (6/52) ** <sup>#</sup>
	肝移植例	71.7 (33/46)	81.0 (68/84)	75.0 (9/12)
	全体	56.3 (178/316)	39.3 (125/318) **	23.4 (15/64) ** <sup>##</sup>

<sup>a</sup> 平均 ± SD, <sup>b</sup> 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, <sup>#</sup>p<0.1, <sup>##</sup>p<0.05 vs 亜急性型



表 2. 劇症肝炎, LOHF の成因と予後

a) 2003 年の症例

	計 (n=94)			急性型 (n=44)			亜急性型 (n=38)			LOHF (n=12)		
	症例数	比率 (%)	救命率 <sup>1</sup>	症例数	比率 (%)	救命率 <sup>1</sup>	症例数	比率 (%)	救命率 <sup>1</sup>	症例数	比率 (%)	救命率 <sup>1</sup>
ウイルス性	47	50.0	45.7 16/35	33	75.0	56.5 13/23	12	31.6	20.0 2/10	2	16.7	50.0 1/2
A 型	2	2.1	100.0 2/2	1	2.3	100.0 1/1	0	0	-	1	8.3	100 1/1
B 型	44	46.9	40.6 13/32	31	70.5	52.4 11/21	12	31.6	20.0 2/8	1	8.3	0 0/1
急性感染	32	34.0	54.2 13/24	27	61.4	57.9 11/19	4	10.5	50.0 2/4	1	0	0 0/1
キャリア	10	10.6	0 0/6	4	9.1	0 0/2	6	15.8	0 0/4	0	0	-
判定不能	2	2.1	0 0/2	0	0	-	2	5.3	0 0/2	0	0	-
C 型	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-
E 型	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-
その他	1	1.1	100.0 1/1	1	2.3	100.0 1/1	0	0	-	0	0	-
自己免疫性	2	2.1	0 0/2	0	0	-	1	2.6	0 0/1	1	8.3	0 0/1
薬物性	11	11.7	27.3 3/11	1	2.3	100.0 1/1	6	15.8	33.3 3/6	4	33.3	0 0/4
成因不明	32	34.0	34.8 8/23	9	20.5	37.5 3/8	19	50.0	41.6 5/12	4	33.3	0 0/3
分類不能	2	2.1	0 0/2	1	2.3	0 0/1	0		-	1	8.3	0 0/1

b) 1998~2003 年の症例

	計 (n=698)			急性型 (n=316)			亜急性型 (n=318)			LOHF (n=64)		
	症例数	比率 (%)	救命率 <sup>1</sup>	症例数	比率 (%)	救命率 <sup>1</sup>	症例数	比率 (%)	救命率 <sup>1</sup>	症例数	比率 (%)	救命率 <sup>1</sup>
ウイルス性	332	47.6	43.7 124/284	224	70.9	53.4 101/189	100	31.4	23.0 20/87*	8	12.5	41.9 3/7
A 型	45	6.4	78.6 33/42	38	12.0	83.3 30/36	6	1.9	40.0 2/5	1	1.6	100 1/1
B 型	268	38.4	36.3 82/226	178	56.3	45.6 67/147	85	26.7	17.6 13/74*	5	7.8	40.0 2/5
急性感染	164	23.5	48.1 65/135	133	42.1	51.9 56/108	29	9.1	32.0 8/25*	2	3.1	50.0 1/2
キャリア	93	13.3	20.7 17/82	37	11.7	33.3 11/33	53	16.7	10.9 5/46*	3	4.7	33.3 1/3
判定不能	11	1.6	0 0/9	8	2.5	0 0/6	3	0.9	0 0/3	0	0	-
C 型	10	1.4	66.7 4/6	5	1.6	75.0 3/4	4	1.3	75.0 3/4	1	1.6	0 0/1
E 型	3	0.4	50.0 1/2	0	0	-	3	0.9	50.0 1/2	0	0	-
その他	6	0.9	40.0 2/5	3	0.9	50.0 1/2	2	0.6	66.7 1/2	1	1.6	0 0/1
自己免疫性	48	6.9	14.3 5/35	5	1.6	20.0 1/5	34	10.7	13.0 3/23	9	14.1	14.3 1/7
薬物性	67	9.6	37.0 20/54	19	6.0	68.4 13/19	36	11.3	28.0 7/25*	12	18.8	0 0/10*
成因不明	224	32.1	34.4 56/163	59	18.7	59.2 29/49	133	41.8	28.1 25/89*	32	50.0	8.0 2/25*
分類不能	27	3.9	15.0 3/20	9	2.8	12.5 1/8	15	4.7	20.0 2/10	3	4.7	0 0/2

<sup>1</sup> 内科的治療による救命率, \*p<0.05 vs 急性型

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

a) 2003 年の症例

	劇症肝炎 + LOHF (n=94)			急性型 (n=44)			亜急性型 (n=38)			LOHF (n=12)		
	(% )			(% )			(% )			(% )		
	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	38/91 (41.8)			19/44 (43.2)			11/35 (31.4)			8/12 (66.7)		
	9/27	23/44	6/20	7/17	7/16	5/11	2/9	9/18	0/8	0/1	7/10	1/1
黄疸	91/93 (97.8)			42/43 (97.7)			37/38 (97.4)			12/12 (100)		
	25/27	45/45	21/21	16/17	15/15	11/11	8/9	20/20	9/9	1/1	10/10	1/1
腹水	45/91 (49.5)			14/41 (34.1) *			23/38 (60.5)			8/12 (66.7)		
	7/25 <sup>s</sup>	28/45	10/21	2/15	7/15	5/11	4/9	14/20	5/9	1/1	7/10	0/1
瘰癧	5/91 (5.5)			3/43 (7.0)			1/36 (2.8)			1/12 (8.3)		
	1/26	3/45	1/20	1/16	1/16	1/11	0/9	1/19	0/8	0/1	1/10	0/1
頻脈	33/90 (36.7)			21/42 (50.0) *			8/36 (22.2)			4/12 (33.3)		
	9/26	18/44	6/20	8/16	7/15	6/11	1/9	7/19	0/8	0/1	4/10	0/1
呼吸促迫	18/86 (20.9)			12/38 (31.6)			5/37 (13.5)			1/11 (9.1)		
	6/25	9/43	3/18	6/15	3/14	3/9	0/9	5/20	0/8	0/1	1/9	0/1
肝濁音界消失	36/77 (46.7)			11/36 (30.6) #			17/31 (54.8)			8/10 (80.0)		
	4/24 <sup>s*</sup>	21/35	11/18	1/14 <sup>s</sup>	4/13	6/9	3/9	10/14	4/8	0/1	7/8	1/1
羽ばたき振戦	60/80 (75.0)			22/37 (46.8) *			29/33 (87.9)			9/10 (90.0)		
	18/23	27/37	15/20	8/13	6/13	8/11	9/9	14/16	6/8	1/1	7/8	1/1
肝性口臭	30/72 (41.7)			17/35 (48.6)			9/29 (31.0)			4/8 (50.0)		
	9/21	11/33	10/18	8/13	4/13	5/9	1/8	4/13	4/8	0/0	3/7	1/1
下腿浮腫	22/76 (28.9)			6/38 (15.8)			12/27 (44.4)			4/11 (36.4)		
	4/25	10/32	8/19	2/15	0/13	4/10	1/9 <sup>s</sup>	8/10	3/8	1/1	2/9	1/1

b) 1998~2003 年の症例

	劇症肝炎 + LOHF (n=698)			急性型 (n=316)			亜急性型 (n=318)			LOHF (n=64)		
	(% )			(% )			(% )			(% )		
	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	285/658 (43.3)			142/301 (47.2) *			109/296 (36.8)			34/61 (55.7) *		
	72/199 <sup>s</sup>	155/329	57/130	57/139 <sup>s*</sup>	59/119	26/43	16/55	68/166	25/75	0/5 <sup>s</sup>	28/44	6/12
黄疸	667/685 (97.4)			291/305 (95.4)			312/316 (98.7)			64/64 (100.0)		
	192/204	336/342	139/139	132/142	115/119	44/44	54/56	175/177	83/83	6/6	46/46	12/12
腹水	335/641 (52.3)			104/283 (36.7) **			182/297 (61.3) #			49/61 (80.3)		
	57/192 <sup>s*</sup>	205/322	73/127	36/135 <sup>s*</sup>	50/109	18/39	16/51 <sup>s*</sup>	119/169	47/77	5/6	36/44	8/11
瘰癧	44/649 (6.8)			24/299 (8.0)			14/297 (4.7)			6/53 (11.3)		
	8/199 <sup>s*</sup>	23/331	13/129	7/139	11/118	6/42	1/55	7/167	6/75	0/5	5/46	1/12
頻脈	255/623 (40.9)			131/285 (46.0) *			103/281 (36.7)			21/57 (36.8)		
	59/183 <sup>s</sup>	147/321	49/119	44/134 <sup>s*</sup>	64/112	23/39	13/44 <sup>s</sup>	69/164	21/73	2/5	14/45	5/7
呼吸促迫	153/615 (24.9)			83/275 (30.2) *			58/281 (20.6)			12/59 (20.3)		
	37/189 <sup>s</sup>	86/305	30/121	31/129	37/108	15/38	5/55 <sup>s</sup>	38/154	15/72	1/5	11/43	0/11
肝濁音界消失	248/514 (48.2)			83/243 (34.2) **			130/223 (58.3)			35/48 (72.9)		
	46/170 <sup>s*</sup>	142/249	60/95	21/118	44/92	18/33	22/47 <sup>s*</sup>	73/125	35/51	3/5	25/32	7/11
羽ばたき振戦	455/617 (73.7)			181/272 (66.5) **			225/285 (78.9)			49/60 (81.7)		
	138/190	229/304	88/123	88/130	68/103	25/39	45/54	127/159	53/72	5/6	34/42	10/12
肝性口臭	258/524 (49.2)			114/244 (46.7)			123/233 (52.8)			21/47 (44.7)		
	72/162	132/256	54/106	48/116	49/94	17/34	22/43	71/128	30/62	2/3	12/34	7/10
下腿浮腫	165/584 (28.3)			45/262 (17.2) **			88/266 (33.1) #			32/56 (57.1)		
	25/184 <sup>s*</sup>	99/284	41/116 <sup>s</sup>	14/127 <sup>s</sup>	22/99	9/36	7/52	56/146	25/68	4/5	21/39	7/12

\*p<0.05 vs 亜急性, #p<0.05 vs LOHF, <sup>s</sup>p<0.05 vs 死亡例, <sup>s</sup>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

a) 2003 年の症例

	劇症肝炎 + LOHF (n=94)			急性型 (n=44)			亜急性型 (n=38)			LOHF (n=12)		
	(% )			(% )			(% )			(% )		
	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	60/91 (65.9)			20/42 (47.6) *#			30/37 (81.1)			10/12 (83.3)		
	7/25 <sub>s&amp;</sub>	36/45	17/21	3/15 <sub>s&amp;</sub>	10/16	7/11	4/9*	17/19	9/9	0/1	9/10	1/1

\*p<0.05 vs 亜急性, #p<0.05 vs LOHF, §p<0.05 vs 死亡例, &p<0.05 vs 移植例 by Fisher's exact tests.

b) 1998~2003 年の症例

	劇症肝炎 + LOHF (n=698)			急性型 (n=316)			亜急性型 (n=318)			LOHF (n=64)		
	(% )			(% )			(% )			(% )		
	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	409/629 (65.0)			140/302 (46.4) *#			245/298 (82.2)			50/60 (83.3)		
	78/196 <sub>s&amp;</sub>	232/301	109/132	33/141 <sub>s&amp;</sub>	78/116	29/45	34/53 <sub>s&amp;</sub>	138/165	73/80	3/6 <sub>&amp;</sub>	35/42	12/12

\*p<0.05 vs 亜急性, #p<0.05 vs LOHF, §p<0.05 vs 死亡例, &p<0.05 vs 移植例 by Fisher's exact tests.

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=82)			急性型 (n=44)			亜急性型 (n=38)			LOHF (n=12)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (%)	20.9 ± 11.3			17.0 ± 10.8			25.2 ± 10.4**			23.3 ± 10.8 *
	19.8±11.6	21.5±12.1	21.2±9.9	17.8±10.9	15.4±11.9	18.0±9.9	23.4±12.6	26.2±10.4	25.0±8.9	
HPT (%)	17.2 ± 11.9			12.8 ± 10.7			21.8 ± 11.6**			18.1 ± 11.1
	18.8±15.0	17.7±11.8	14.9±8.2	14.0±12.3	11.7±12.5	13.0±7.8	23.5±16.7	22.2±9.2	18.2±8.8	
albumin (g/dL)	3.3 ± 0.6			3.5 ± 0.5			3.1 ± 0.6**			3.3 ± 0.6
	3.6±0.6	3.2±0.5	3.2±0.5	3.7±0.6	3.3±0.3	3.4±0.4	3.3±0.4	3.1±0.6	3.0±0.6	
		\$\$	\$		\$					
T.Bil (mg/dL)	13.0 ± 7.7			9.6 ± 4.6			16.9 ± 8.8**			24.8 ± 10.2 **&###
	10.4±7.0	14.1±7.8	14.4±8.1	8.6±3.6	10.3±5.4	10.1±4.7	13.7±10.3	17.2±8.1	19.6±8.5	
		\$	\$							
D.Bil (mg/dL)	8.1 ± 5.5			5.8 ± 3.4			10.5 ± 6.3**			15.4 ± 10.2 **&###
	7.1±5.5	8.5±5.9	8.5±4.8	5.5±2.7	5.9±3.9	5.9±3.6	9.7±7.9	10.6±6.4	11.1±4.5	
D/T 比	0.60 ± 0.14			0.60 ± 0.14			0.60 ± 0.15			0.57 ± 0.21
	0.66±0.13	0.58±0.16	0.56±0.10	0.65±0.14	0.57±0.15	0.54±0.11	0.66±0.11	0.58±0.17	0.58±0.10	
		\$	\$\$			\$				
AST (IU/L)	687 [31-27,600]			1,565 [70-27,600]			327 [31-8,760]**			101 [30-222] **&###
	1,157[92-21,900]	528[31-27,600]	387[55-7,126]	1,558[242-21,900]	2,152[304-27,600]	1,350[70-7,126]	668[92-8,760]	255[31-3,550]	253[55-1,098]	
		\$\$	\$\$					\$		
ALT (IU/L)	1,062 [45-9,860]			3,942 [119-9,860]			459 [45-6,489]**			77 [22-277] **&###
	2,649[104-8,700]	941[45-9,860]	631[74-9,690]	4,495[349-8,700]	3,416[411-9,860]	1,955[119-9,690]	812[104-6,489]	352[45-4,065]	521[74-1,014]	
		\$\$	\$\$					\$	\$\$&&	
AFP (ng/ml)	15 [0-1,924]			6 [0-786]			63.5 [0-1,924]**			[6.1-21.5]
	31[0-786]	19[0-1,924]	6.7[0-184]	8[0-786]	2.7[0-67]	48[2.9-184]	64[2.1-698]	165[0-1,924]	4.1[0-64]	
									¥¥	
NI3 (ng/dL)	159 ± 90			176 ± 103			138 ± 68*			120 ± 52 *
	145±97	172±96	155±66	149±109	210±112	178±69	136±75	143±72	129±55	
Fisher 比	0.80 ± 0.78			1.31 ± 1.40			0.68 ± 0.29			1.08 ± 0.65
	1.56±1.61	0.71±0.29	0.44, 0.58	3.4	0.62±0.22	-	0.4, 0.87	0.76±0.33	0.44, 0.58	
BTR	2.14 ± 1.41			2.87 ± 1.86			1.63 ± 0.63*			2.12 ± 0.29
	2.80±1.88	1.72±0.92	1.57±0.45	4.17±2.05	2.10±1.21	1.29	1.78±0.99	1.44±0.68	1.33, 2.08	
HGF (ng/ml)	2.9 [0.52-102.1]			2.78 [0.57-24.6]			3.01 [0.52-102.1]			2.0 [0.98-5.41]
	2.0[0.52-24.6]	4.22[0.71-102.1]	3.26[2.54-72]	2.0[0.57-24.6]	9.85[1.67-13.5]	3.5[2.78-5.12]	1.95[0.52-11.6]	3.56[0.71-102.1]	3.01[2.54-72]	
血小板 (万/mm <sup>3</sup> )	12.3 ± 6.3			11.6 ± 5.8			13.2 ± 6.9			10.0 ± 9.2
	13.9±6.1	12.1±7.4	10.6±3.4	13.4±4.9	10.1±7.0	10.3±4.0	14.2±8.2	13.8±7.4	10.1±3.7	
			\$\$		\$	\$				
白血球 (/mm <sup>3</sup> )	9.8 ± 5.5			10.3 ± 5.9			9.3 ± 5.0			8.4 ± 4.0
	9.6±5.2	9.9±6.0	10.0±5.2	10.8±5.5	9.9±6.6	10.0±6.1	7.3±3.9	9.8±5.7	10.1±4.2	

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, by Student's *t*-test or Mann-Whitney *u*-test.

表 6. 劇症肝炎, LOHF における合併症と予後

a) 2003 年の症例

	劇症肝炎 + LOHF (n=94)			急性型 (n=44)			亜急性型 (n=38)			LOHF (n=12)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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	31/89 (34.8)			11/40 (27.5)			14/37 (37.8)			6/12 (50.0)		
	4/27 <sup>5</sup>	25/42	2/20 <sup>5</sup>	2/17 <sup>5</sup>	7/13	2/10	2/9 <sup>5</sup>	12/19	0/9	0/1	6/10	0/1
脳浮腫	28/81 (34.6)			16/37 (43.2)			9/36 (25.0)			3/8 (37.5)		
	6/25	17/35	5/21	5/16 <sup>5</sup>	8/10	3/11 <sup>5</sup>	1/9	7/18	1/9	0/0	2/7	1/1
消化管出血	8/93 (8.6)			4/44 (9.1)			2/37 (5.4)			2/12 (16.7)		
	0/27 <sup>5</sup>	8/45	0/21 <sup>5</sup>	0/17	4/16	0/11	0/9	2/19	0/9	0/1	2/10	0/1
腎不全	37/92 (40.2)			16/44 (36.4)			13/36 (36.1)			8/12 (66.7)		
	5/27 <sup>5</sup>	30/44	2/21 <sup>5</sup>	3/17 <sup>5</sup>	12/16	1/11 <sup>5</sup>	1/9 <sup>5</sup>	11/18	1/9 <sup>5</sup>	1/1	7/10	0/1
DIC	35/91 (38.5)			20/44 (45.5)			11/36 (30.6)			4/11 (36.4)		
	5/27 <sup>5</sup>	29/43	1/21 <sup>5</sup>	4/17 <sup>5</sup>	15/16	1/11 <sup>5</sup>	1/9 <sup>5</sup>	10/18	0/9 <sup>5</sup>	0/1	4/9	0/1
心不全	7/91 (7.7)			2/42 (4.8)			4/37 (10.8)			1/12 (8.3)		
	0/26 <sup>5</sup>	7/44	0/21	0/16	2/15	0/11	0/9	4/19	0/9	0/1	1/10	0/1

b) 1998~2003 年の症例

	劇症肝炎 + LOHF (n=698)			急性型 (n=316)			亜急性型 (n=318)			LOHF (n=64)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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	257/642 (40.0)			110/296 (37.2)			117/287 (40.8)			30/59 (50.8)		
	63/208 <sup>5&amp;</sup>	167/299	27/135 <sup>5</sup>	46/150 <sup>5</sup>	54/105	10/41 <sup>5</sup>	16/52 <sup>5</sup>	86/153	15/82 <sup>5</sup>	1/6 <sup>5</sup>	27/41	2/12 <sup>5</sup>
脳浮腫	173/558 (31.0)			91/258 (35.3)			73/252 (29.0)			9/48 (18.8) *		
	30/190 <sup>5&amp;</sup>	99/236	44/132	26/131 <sup>5&amp;</sup>	47/83	18/44	4/54 <sup>5&amp;</sup>	47/122	22/76 <sup>5</sup>	0/5	5/31	4/12
消化管出血	135/668 (20.2)			67/302 (22.2)			52/305 (17.0)			16/61 (26.2)		
	20/204 <sup>5</sup>	102/327	13/137 <sup>5</sup>	15/142 <sup>5</sup>	44/116	8/44 <sup>5</sup>	5/56 <sup>5</sup>	42/168	5/81 <sup>5</sup>	0/6	16/43	0/12 <sup>5</sup>
腎不全	250/672 (37.2)			129/301 (42.9)			93/308 (30.2) * <sup>#</sup>			28/63 (44.4)		
	40/206 <sup>5</sup>	192/336	18/130 <sup>5</sup>	33/144 <sup>5&amp;</sup>	83/122	13/35 <sup>5</sup>	5/56 <sup>5</sup>	83/169	5/83 <sup>5</sup>	2/6	26/45	0/12 <sup>5</sup>
DIC	271/647 (41.9)			129/297 (43.4)			123/294 (41.8)			19/56 (33.9)		
	48/202 <sup>5</sup>	193/316	30/129 <sup>5</sup>	35/141 <sup>5</sup>	78/111	16/45 <sup>5</sup>	13/55 <sup>5</sup>	97/166	13/73 <sup>5</sup>	0/6	18/39	1/11 <sup>5</sup>
心不全	70/665 (10.5)			33/303 (10.9)			29/302 (9.6)			8/60 (13.3)		
	6/202 <sup>5</sup>	62/323	2/140 <sup>5</sup>	5/142 <sup>5</sup>	27/116	1/45 <sup>5</sup>	0/54 <sup>5</sup>	28/165	1/83 <sup>5</sup>	1/6	7/42	0/12

\*p<0.05 vs 急性型, <sup>#</sup>p<0.05 vs LOHF

<sup>5</sup>p<0.05 vs 死亡例 & p<0.05 vs 移植例 by Fisher's exact tests.

表 7. 劇症肝炎, LOHF における合併症数と予後

a) 2003 年の症例

合併症数	劇症肝炎 + LOHF (n=94)		急性型 (n=44)		亜急性型 (n=38)		LOHF (n=12)	
	症例数 (%)	救命数 <sup>a</sup> (%)	症例数 (%)	救命数 (%)	症例数 (%)	救命数 (%)	症例数 (%)	救命数 (%)
0	31 (33.0)	<b>14/18</b> <b>(77.8)</b>	15 (34.1)	<b>8/9</b> <b>(88.9)</b>	15 (39.5)	<b>6/8</b> <b>(75.0)</b>	1 (8.3)	0/1 (0.0)
1	17 (18.1)	<b>6/13</b> <b>(46.2)</b>	7 (15.9)	<b>5/5</b> <b>(100)</b>	8 (21.1)	<b>1/6</b> <b>(16.7)</b>	2 (16.7)	0/2 (0.0)
2	18 (19.1)	<b>6/15</b> <b>(40.0)</b>	8 (18.2)	<b>3/6</b> <b>(50.0)</b>	5 (13.2)	<b>2/5</b> <b>(40.0)</b>	5 (41.7)	1/4 (25.0)
3	18 (19.1)	<b>1/17</b> <b>(5.9)</b>	9 (20.5)	<b>1/8</b> <b>(12.5)</b>	6 (15.8)	<b>0/6</b> <b>(0.0)</b>	3 (25.0)	0/3 (0.0)
4 以上	10 (10.6)	<b>0/10</b> <b>(0.0)</b>	5 (11.4)	<b>0/5</b> <b>(0.0)</b>	4 (10.5)	<b>0/4</b> <b>(0.0)</b>	1 (8.3)	0/1 (0.0)

b) 1998~2003 年の症例

合併症数	劇症肝炎 + LOHF (n=698)		急性型 (n=316)		亜急性型 (n=318)		LOHF (n=64)	
	症例数 (%)	救命数 <sup>a</sup> (%)	症例数 (%)	救命数 (%)	症例数 (%)	救命数 (%)	症例数 (%)	救命数 (%)
0	171 (24.5)	<b>91/110</b> <b>(82.7)</b>	75 (23.7)	<b>57/63</b> <b>(90.5)</b>	85 (26.7)	<b>30/42</b> <b>(71.4)</b>	11 (17.2)	4/5 (80.0)
1	176 (25.2)	<b>59/131</b> <b>(45.0)</b>	75 (23.7)	<b>47/62</b> <b>(75.8)</b>	85 (26.7)	<b>12/57</b> <b>(21.1)</b>	16 (25.0)	0/12 (0.0)
2	147 (21.1)	<b>30/128</b> <b>(23.4)</b>	63 (19.9)	<b>20/52</b> <b>(38.5)</b>	66 (20.8)	<b>9/60</b> <b>(15.0)</b>	18 (28.1)	1/16 (6.3)
3	107 (15.3)	<b>16/97</b> <b>(16.5)</b>	49 (15.5)	<b>11/42</b> <b>(26.2)</b>	45 (14.2)	<b>4/42</b> <b>(9.5)</b>	13 (20.3)	1/13 (7.7)
4 以上	93 (13.3)	<b>10/86</b> <b>(11.6)</b>	52 (16.5)	<b>9/48</b> <b>(18.8)</b>	35 (11.0)	<b>1/32</b> <b>(3.1)</b>	6 (9.4)	0/6 (0.0)

<sup>a</sup> 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 test)

表 8. 劇症肝炎, LOHF で実施された治療法と予後

a) 2003 年の症例

(% )	劇症肝炎 + LOHF (n=94)			急性型 (n=44)			亜急性型 (n=38)			LOHF (n=12)		
	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	69/94 (73.4)			31/44 (70.5)			28/38 (73.7)			10/12 (83.3)		
	20/27	36/46	13/21	12/17	12/16	7/11	7/9	16/20	5/9	1/1	8/10	1/1
GI 療法	22/94 (23.4)			11/44 (25.0)			7/38 (18.4)			4/12 (33.3)		
	7/27	12/46	3/21	5/17	3/16	3/11	2/9	5/20	0/9	0/1	4/10	0/1
特殊組成 アミノ酸	14/94 (14.9)			4/44 (9.1) #			5/38 (13.2) #			5/12 (41.7)		
	3/27	8/46	3/21	2/17	0/16	2/11	1/9	4/20	0/9	0/1	4/10	1/1
血漿交換 <sup>a</sup>	86/94 (91.5)			38/44 (86.4)			38/38 (100)			10/12 (83.3)		
	22/27	43/46	21/21	13/17	14/16	11/11	9/9	20/20	9/9	0/1	9/10	1/1
血液濾過透析	70/94 (74.5)			31/44 (70.5)			30/38 (78.9)			9/12 (75.0)		
	19/27	38/46	13/21	11/17	12/16	8/11	8/9	18/20	4/9 <sup>5</sup>	0/1	8/10	1/1
PGE1	10/94 (10.6)			5/44 (11.4)			4/38 (10.5)			1/12 (8.3)		
	3/27	4/46	3/21	2/17	1/16	2/11	1/9	2/20	1/9	0/1	1/10	0/1
IFN	19/94 (20.2)			10/44 (22.7)			8/38 (21.1)			1/12 (8.3)		
	8/27	7/46	4/21	4/17	2/16	4/11	4/9	4/20	0/9	0/1	1/10	0/1
Cyclosporin A	12/94 (12.8)			5/44 (11.4)			6/38 (15.8)			1/12 (8.3)		
	5/27	6/46	1/21	2/17	2/16	1/11	3/9	3/20	0/9	0/1	1/10	0/1
ラミブジン	39/94 (41.5)			27/44 (61.4) *#			11/38 (28.9)			1/12 (8.3)		
	11/27	17/46	11/21	9/17	9/16	9/11	2/9	7/20	2/9	0/1	1/10	0/1
抗凝固療法	61/94 (64.9)			27/44 (61.4)			23/38 (60.5)			11/12 (91.7)		
	13/27	33/46	15/21	8/17	12/16	7/11	4/9	12/20	7/9	1/1	9/10	1/1
肝移植	21/94 (22.3)			11/44 (25.0)			9/38 (23.7)			1/12 (8.3)		
	-	-	21/21	-	-	11/11	-	-	9/9	-	-	1/1

a) 1998~2003 年の症例

(% )	劇症肝炎 + LOHF (n=698)			急性型 (n=316)			亜急性型 (n=318)			LOHF (n=64)		
	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	480/695 (69.1)			190/314 (60.5) *#			242/317 (76.3)			48/64 (75.0)		
	130/207 <sup>5</sup>	258/347	92/141 <sup>5</sup>	79/144 <sup>5</sup>	83/124	28/46	47/57	139/177	56/83	4/6	36/46	8/12
GI 療法	300/663 (45.2)			118/314 (37.8) *			150/285 (52.6)			32/64 (50.0)		
	91/207	162/345	47/111	59/144	47/124	12/46	30/57	90/175	30/53	2/6	25/46	5/12
特殊組成 アミノ酸	228/678 (33.6)			86/301 (28.6) *#			113/313 (36.1)			29/64 (45.3)		
	50/206 <sup>5</sup>	132/343	46/129 <sup>5</sup>	35/143	38/123	13/35	13/57 <sup>5</sup>	72/174	28/82 <sup>5</sup>	2/6	22/46	5/12
血漿交換 <sup>a</sup>	634/696 (91.1)			283/314 (90.1)			297/318 (93.4) #			54/64 (84.4)		
	181/207 <sup>5</sup>	316/348 <sup>5</sup>	137/141	127/144 <sup>5</sup>	110/124 <sup>5</sup>	46/46	50/57 <sup>5</sup>	166/178	81/83	4/6	40/46	10/12
血液濾過透析	518/694 (74.6)			236/314 (75.2) #			244/317 (77.0) #			38/63 (60.3)		
	147/207	265/346	106/141	102/144	96/124	38/46	42/57	141/177	61/83	3/6	28/45	7/12
PGE1	162/692 (23.4)			61/314 (19.4) *			83/315 (26.3)			18/63 (28.6)		
	36/207 <sup>5</sup>	86/345	40/140	23/144 <sup>5</sup>	23/124	15/46	10/57	52/176	21/82	3/6	11/45	4/12
IFN	135/691 (19.5)			69/314 (22.0) #			62/314 (19.7) #			4/63 (6.3)		
	45/207 <sup>5</sup>	75/344 <sup>5</sup>	15/140	30/144	28/124	11/46	15/57 <sup>5</sup>	43/175 <sup>5</sup>	4/82	0/6	4/45	0/12
Cyclosporin A	106/691 (15.3)			35/314 (11.1) *			60/314 (19.1)			11/63 (17.5)		
	34/207	55/344	19/140	14/144	18/124	3/46	17/57 <sup>5</sup>	27/175	16/82	1/6	10/45	0/12
ラミブジン	164/687 (23.9)			96/311 (29.3) *#			64/314 (20.4) #			4/62 (6.5)		
	46/205	87/342	31/140	36/142 <sup>5</sup>	40/123	20/46	9/57	45/175 <sup>5</sup>	10/82	1/6	2/44	1/12
抗凝固療法	412/692 (59.5)			180/314 (57.3)			189/315 (60.0)			43/63 (68.3)		
	107/207 <sup>5</sup>	231/345	74/140 <sup>5</sup>	75/144 <sup>5</sup>	81/124	24/46	28/57 <sup>5</sup>	118/176	43/82 <sup>5</sup>	4/6	32/45	7/12
肝移植	142/698 (20.3)			46/316 (14.6) *			84/318 (26.4)			12/64 (18.8)		
	-	-	142/142	-	-	46/46	-	-	84/84	-	-	12/12

<sup>a</sup> 交換輸血を含む

\*p<0.05 vs 亜急性, #p<0.05 vs LOHF, <sup>5</sup>p<0.05 vs 死亡例, &p<0.05 vs 移植例 by Fisher's exact tests.

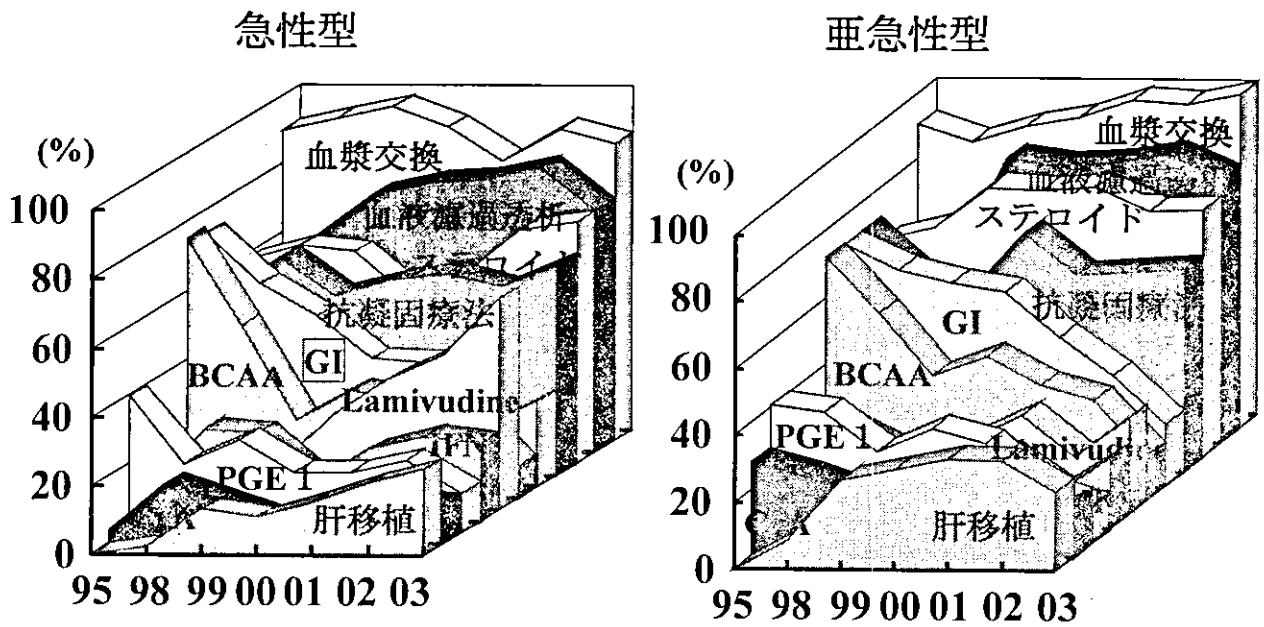


図1. 劇症肝炎, LOHFの治療 (1995~2003年)

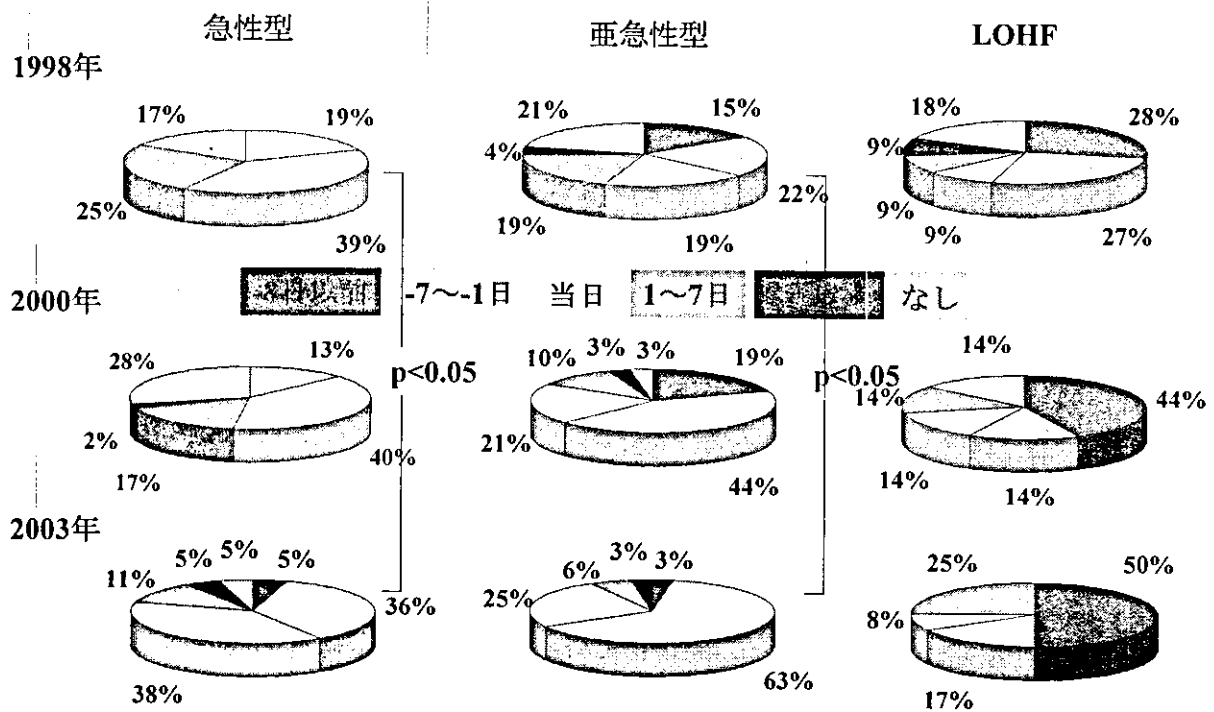


図2. 劇症肝炎, LOHFにおける治療の開始時期: 昏睡出現日からの日数  
- 成因に対する治療, 肝庇護療法 -



表 9. 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 (44)			亜急性型 (38)			LOHF (12)			急性型 (44)			亜急性型 (38)			LOHF (12)		
	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移
～ -8	2 (4.5)			1 (2.6)			6 (50.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			4 (33.3)		
	0	1	1	0	1	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
-7 ～ -3	5 (11.4)			12 (31.6)			1 (8.3)			1 (2.3)			5 (13.2)			0 (0.0)		
	1	0	4	2	5	5	0	1	0	0	1	0	0	4	1	0	0	0
-2 ～ -1	11 (25.0)			11 (28.9)			1 (8.3)			8 (18.2)			3 (7.9)			0 (0.0)		
	5	5	1	2	7	2	0	1	0	1	2	5	1	1	1	0	0	0
0	17 (38.6)			9 (23.7)			1 (8.3)			25 (56.8)			19 (50.0)			3 (25.0)		
	8	5	4	4	4	1	0	1	0	11	8	6	6	9	4	0	2	1
1 ～ 2	4 (9.1)			2 (5.3)			3 (25.0)			5 (11.4)			8 (21.1)			3 (25.0)		
	1	2	1	0	2	0	1	1	1	2	3	0	2	4	2	0	3	0
3 ～ 7	1 (2.3)			2 (5.3)			0 (0.0)			1 (2.3)			3 (7.9)			0 (0.0)		
	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2	1	0	0	0
8 ～	2 (4.5)			1 (2.6)			0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)		
	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
なし	2 (4.5)			0 (0.0)			0 (0.0)			4 (9.1)			0 (0.0)			2 (16.7)		
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	1	1	0

表 10. 昏睡出現から肝移植までの日数

発症年	症例数	平均 ± SD	0～2	3～4	5～7	8～14	15～	4日以内の比率 (%)
2003	21	5.9 ± 7.0	4	9	4	3	1	13/21 (61.9) *
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 1998年

表 11. 肝移植適応ガイドラインの有用性 (1998～2003年の症例)

	劇症肝炎全体	急性型	亜急性型	LOHF
昏睡出現時の正診率 (%)	342/472 (72.5)	159/242 (65.7)	183/230 (79.6)	47/51 (92.2)
Sensitivity	242/285 (84.9)	71/112 (63.4)	171/173 (98.9)	45/45 (100.0)
Specificity	100/187 (53.5)	88/130 (67.7)	12/57 (21.1)	2/6 (33.3)
PPV	242/329 (73.6)	71/113 (62.8)	171/216 (79.2)	45/49 (91.8)
NPV	100/143 (69.9)	88/129 (68.2)	12/14 (85.7)	2/2 (100.0)
再評価後の正診率 (%)	319/444 (71.8)	159/239 (66.5)	160/205 (78.0)	37/44 (84.1)
Sensitivity	195/260 (75.0)	56/100 (56.0)	139/160 (86.9)	35/38 (92.1)
Specificity	124/193 (64.2)	103/139 (74.1)	21/54 (38.9)	2/6 (33.3)
PPV	195/264 (73.9)	56/92 (60.9)	139/172 (80.8)	35/39 (89.7)
NPV	124/180 (68.9)	103/147 (70.1)	21/33 (63.6)	2/5 (40.0)

# 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

## 劇症肝炎の肝移植適応ガイドラインの再評価

分担研究者 藤原 研司 埼玉医科大学消化器・肝臓内科 教授

**研究要旨：**わが国では、劇症肝炎に対する肝移植の適応を日本急性肝不全研究会のガイドライン（1996年）に準拠して決定している。その正診率は、作成当初は82.5%と高率であったが、1998～2003年の症例を対象とした検討では、急性型が66.5%、亜急性型が78.0%であり、特に急性型における低下が問題となっている。最近、岡山大学のグループはSIRSの有無を指標に加えた新たな予後予測システムを提唱した。広汎肝壊死を特徴とする劇症肝炎急性型ではSIRSを呈する症例が多数存在することから、これを指標とすることによって、予後予測の精度が向上した可能性がある。そこで、1998～2002年の全国調査に登録された劇症肝炎552例のうち、肝移植非実施442例（急性型237例、亜急性型205例）を対象に、劇症肝炎診断時における同予後予測システムの有用性を検討した。SIRSは急性型の23.6%、亜急性型の21.8%に認められた。岡山大学の予後予測システムの正診率は急性型が76.6%、亜急性型59.8%であった。同システムの正診率は急性型では日本急性肝不全研究会のガイドラインよりも高率であり、SIRSを指標として加えることで、そのガイドラインの精度を向上できると考えられた。

### 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

劇症肝炎の内科的治療による救命率は、集学的治療の進歩により改善傾向にあるが、1998～2003年の発症例における内科的治療での救命率は、急性型54%、亜急性型24%と低率である<sup>1)</sup>。一方、劇症肝炎に対する肝移植は1998年以降普及しつつあり、2003年までに急性型46例（15%）、亜急性型84例（26%）で実施され、救命率は夫々72%、81%であった。この結果、肝移植例も含めた救命率は急性型56%、亜急性型39%に達しており<sup>1)</sup>、肝移植の普及が劇症肝炎の予後向上に寄与しているのは明らかである。

わが国で一般に、劇症肝炎に対する肝移植の適応を、日本急性肝不全研究会のガイドライン（1996年）に準拠して決定している。本ガイドラインの正診率は、作成当初は82.5%と高率であったが、1998～2003年の症例を対象とした検討では、急性型が66.5%（感度56%、特異性74%、PPV 61%、NPV 70%）、亜急性型が78.0%（夫々87%、39%、81%、64%）であり、特に急性型における低下が顕著であることが問題となっている<sup>1)</sup>。一方、岡山大学のグループはSIRSの有無を指標に加えた新たな予後予測システムを提唱し、自験例における感度は87.5%、特性は90.0%と良好な成績が得られることを報告した<sup>2)</sup>。広汎肝壊死を特徴とする劇症肝炎急性型では、SIRSを呈する症例が多数存在することから、これを指標とすることによって、予後予測の精度が向上した可能性がある。そ

こで、厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究班」に登録された劇症肝炎症例を対象に、同予後予測システムの有用性を検討した。

### B. 研究方法

岡山大学のグループが提唱した新たな予後予測システムは、成因（B型または不明で1点）、SIRSの有無（有で1点）、脳症（III度以上で1点）、直接/総ビリルビン比（0.5未満で1点）を劇症肝炎診断時（day 1）、day 4、day 8、day 15と経時的に検討し、3点以上となった時点で、その2週間以内に死亡と予測するものである。

全国集計では、発熱、頻脈、呼吸促迫などのSIRSの診断に必要な身体所見を、昏睡II度以上の肝性脳症出現時にもみ集計しており、経時的なスコアリングは不可能である。そこで、劇症肝炎診断時におけるスコアリングの有用性を検討した。

対照は1998～2002年の全国調査に登録された劇症肝炎552例のうち、肝移植非実施442例（急性型237例、亜急性型205例）である。劇症肝炎診断時の身体所見、白血球数からSIRSの有無を判定した。解析可能であったのは、394例（急性型205例、亜急性型189例：男：女＝219：175、年齢2～89歳）であった。

### C. 研究結果

SIRSは急性型の23.6%、亜急性型の21.8%に認められた。岡山大学の予後予測システムの精度は急性型が正診率76.6%（感度38.5%、特異性89.5%、PPV 55.6%、NPV 81.1%）、亜急性型が夫々59.8%（13.5%、89.6%、45.5%、61.7%）であった。

#### D. 考察

SIRS を指標に加えた予後予測システムは、正診率が亜急性型より急性型において高率であった。特に、急性型では、劇症肝炎診断時における予後予測の正診率が、日本急性肝不全研究会のガイドラインに比して高率であり、SIRS の有無はその予後を規定する要因として重要と推定された。

#### E. 結論

日本急性肝不全研究会ガイドラインに SIRS を指標として加えることで、その正診率を向上できる可能性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, 遅発性肝不全の全国集計 (2003 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 16 年度報告書, 印刷中 2005.
- 2) 鳥康史. 劇症肝不全における短期予後予測システム. 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, 2004; pp121-122

# 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

## 非 B 非 C 肝癌に関する研究

分担研究者 小俣 政男 東京大学大学院医学系研究科消化器内科 教授

**研究要旨：**東京大学消化器内科の肝癌症例を基に B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス以外の肝発癌への経路を明らかにすべく、HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性の肝細胞癌患者 146 人を対象に研究を行った。BMI、アルコール摂取量等の臨床データから階層化クラスタリングの手法を用いて分類を試みたところ、比較的若年男性の大量飲酒者、高齢肥満女性、高齢中等度飲酒男性、その他に大まかに分類された。原発性胆汁性肝硬変合併肝癌は、全肝細胞癌患者のうちの 0.2%、非 B 非 C 肝癌の 2% であり、自己免疫性肝炎と同一のクラスタに集簇した。

### 共同研究者

吉田晴彦 東京大学消化器内科  
建石良介 東京大学消化器内科

形成しなかった。HBc 抗体陽性者も明確なクラスタを形成しなかった。

### A. 研究目的

肝細胞癌患者のうち、B 型肝炎、C 型肝炎を合併しない患者の割合が増加している。当研究は、非 B 非 C 肝癌の背景因子を解析することを目的として行われた。

### B 研究方法

1990 年～2003 年までに東京大学消化器内科で診断された肝細胞癌患者 1558 人のうち、HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性の 146 人（外国人 5 人を除く）を対象とした。年齢、性、肝癌診断時の BMI、GOT/GPT 値、血小板値、 $\gamma$ -GTP 値、過去の飲酒量、肝硬変診断前の糖尿病の有無、HBc 抗体の陽性・陰性を変数とし、階層クラスタリングを用いてグループ化を試みた。

### C. 研究結果

対象となった 146 人の内訳は、男性 106 人、女性 40 人、平均年齢  $66 \pm 10$  歳、HBc 抗体陽性者 51 人（35%）であった。原発性胆汁性肝硬変（PBC）合併者は、3 人、自己免疫性肝炎（AIH）合併者は、2 人であった。

階層化クラスタリングを用いた解析では、全体は、3 つの大きなブロックとそれ以外に分かれた。ブロックの詳細を検討すると、まず男女が大きな塊として別れており、さらに男性と大量飲酒者の分布に重なりが見られ、一方女性の大量飲酒者は、皆無に等しかった。PBC 及び AIH は、女性集団中に固まって存在していた。男女を問わず、高齢者もクラスタを形成しており、男性では、大量飲酒者以外、女性では自己免疫性肝疾患以外の領域に分布していた。BMI25 以上の肥満者は、男女均等に分布していたが、男性の大量飲酒者のクラスタ中にまったく肥満者がいない領域が見られた。肝硬変発症前の糖尿病歴の分布は、全体に散らばっており、明確なクラスタを

### D. 考察

階層化クラスタリングでは、相互に結びつきの強い因子が集団を形成する。男性では、大量飲酒、痩せ型、比較的若年という典型例を初めとして、アルコールとの関連が最も強く示唆された。1 日純アルコール 80 g 程度で高齢、非肝硬変という集団も存在し、肝硬変、肝不全にならない程度でも長期間の肝障害と加齢の影響で発癌が起こりうるということが示唆された。女性では、アルコールとの関連が薄く、肥満、加齢との関連が強く示唆された。これらの中には、脂肪肝炎を経て、肝硬変、発癌という経路も含まれている可能性がある。ただし、その割合は、NBNC 肝癌全体の 10% に満たないと考えられた。糖尿病/耐糖能異常の存在も発癌への関与が疑われているが、本研究では、明らかにならなかった。

HBc 抗体陽性は、B 型肝炎既往を示していると考えられるが、その関与はあきらまにならなかった。PBC や AIH からの発癌は、稀である。

### E. 結論

B 型肝炎、C 型肝炎を経ない発癌経路の内、男性では、アルコールと加齢が、女性では肥満と加齢が重要であると考えられた。PBC ないし AIH 合併肝癌は稀であるが、共に女性・非肥満・超高齢以外を特徴とするクラスタに集簇し、発癌機序の類縁性が示唆された。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Taniguchi H, Kato N, Otsuka M, Goto T, Yoshida H, Shiratori Y, Omata M. Hepatitis C virus core protein upregulates transforming