

# 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

### 原発性胆汁肝硬変の分子疫学

分担研究者 大西 三朗 高知大学医学部 消化器病態学 教授

**研究要旨：**無症候性PBCの症候性への移行を阻止する治療法の開発が現在の課題であり、UDCA抵抗性PBCの生化学所見を改善するベザフィブラート（BF）に期待が寄せられている。しかし、UDCAとBFの併用療法でも生化学的検査が正常化しないものが、非黄疸PBCの約10%に認められ、治療抵抗性のPBCを判別するマーカーを明らかにすることが望まれている。臨床的マーカーとしては、 $\gamma$ -GTP、T-Bil、GOTが治療抵抗群で有意に高値であった。今後さらに病期進展に関与する遺伝的因子の検討を行なう。

#### A. 研究目的

ウルソデオキシコール酸（UDCA）はPBCの治療薬として広く使用されてきたが、必ずしもPBCの予後を改善していないことが国内外の報告から明らかとなってきた。20~30%の患者はUDCAでは胆道系酵素は正常化せず進行性の経過をとる。

本研究班で行なわれた全国調査によると、UDCAが使用され始めた1990年前後で比較すると、無症候性から症候性へ移行するまでの期間を数年遅らせてはいるものの20~30%という症候性への移行率には変化がない。またMarcovモデルを用いた統計学的解析から、UDCA開始後10年目の肝硬変移行率は、Scheuer I期17%、II期27%、III期76%と推測されている。

したがって、無症候性PBCの症候性への移行率を低下させる治療法の開発が今後の課題である。本研究班で行なわれた臨床的研究で、UDCA抵抗性PBCにBFが生化学所見を改善することが明らかとなり予後改善効果も期待されている。

また現状ではほぼ全例が早期治療の対象になるが、進行性PBCを区別できるマーカーが明らかになれば治療すべき症例が選択でき、医療経済学にも有利である。

今回我々は、進行性PBCの臨床的特徴を解析し、その結果を元に進行性に関与する遺伝マーカーの探索を行なう。

#### B. 研究方法

1) UDCA抵抗性のPBCにおけるBFの治療効果と、それに関与する因子の解析。

1995年から2004年7月までの期間、当科を受診していたT-Bil $<$ 2.0mg/dlのPBC89例を対象とした。UDCAおよびUDCA・BF併用療法の有効率を検討した。UDCA・BF併用療法の効果に影響する因子に関して、stage、年齢、各種生化学的免疫学的検査、HLA-DR、免疫学的パラメーターについて検討した。

2) 病態進展に関する遺伝的危険因子の解析

PBCの進展に関連する感受性遺伝子を解析し、発症と進展の要因を遺伝的側面より検討する。

#### C. 研究結果

PBC89例中28例（31%）でUDCA投与後も胆道系酵素のいずれかが正常上限の1.5倍以下に改善せず、BFの追加投与が行なわれた。それらのうち19例（67.8%）（stage I 10例；II 4例；III 4例；IV 1例）はBF追加投与で胆道系酵素は正常化した（有効群）。残り8例（stage I 4例；III 4例；IV 1例）では胆道系酵素の低下、上昇にかかわらず、正常化しなかった（無効群）。無効群のうち1例死亡、3例で進行、stage IIIの2例は肝移植を行なった。BF有効群においては無効群に比較しGOT（ $47.2 \pm 22.4$  IU/L vs  $66.3 \pm 13.1$ ； $p=0.03$ ）、T-Bil（ $0.59 \pm 0.17$  mg/dl vs  $1.05 \pm 0.42$ ； $p=0.0004$ ）、 $\gamma$ -GTP（ $118 \pm 66.3$  IU/L vs  $354 \pm 252$ ； $p=0.0007$ ）が有意に低値であった。有効群の4例でフォローアップ肝生検を行い、全例で進行を認めず2例でstageの改善を認めた。

PBCの進展に関連する感受性遺伝子解析に関する計画が、高知大学倫理委員会により承認された。現在、MRPなどの胆汁酸トランスポーター、CTLA-4などの免疫応答に関与する分子、Apolipoprotein-Eに関して検討中である。

#### D. 考察

UDCA抵抗性のPBCが約30%に認められ、BFの追加投与でその約3分の2に改善が認められた。すなわちPBC非黄疸例の約10%がUDCA・BFの併用投与に抵抗性を示す。BF追加投与前に $\gamma$ -GTP値が高い症例ではBF追加投与後も進行する可能性が高く、ALPよりもむしろ予後に関する指標になると考えられる。T-Bil値がほぼ正常値であっても、上昇傾向に転じつつある例ではBFが無効になる傾向がある。またBFが有効で胆道系酵素が正常化する場合は組織学的進展阻止が期待される。

#### E. 結論

UDCA・BFの併用投与は、非黄疸症例の90%で有効であり、有効例では組織学的改善が認められる症例もあり、早期から開始することが望ましい。今後病期進展に関与する遺伝的因子の解析を行なう。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 秋澤直明, 岩崎信二, 西原利治: UDCA抵抗性PBCに対するBezafibrateの治療効果に関する検討. 第47回日本消化器病学会大会, パネルディスカッション, 神戸, 2005.10.6.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得      なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他          なし

# 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

### 静脈瘤が他の症候に先行して出現した原発性胆汁性肝硬変の臨床像

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：我々は掻痒感・黄疸などの自覚症状に先行して食道・胃静脈瘤が先行した原発性胆汁性肝硬変（v-PBC）は、肝細胞癌（HCC）の合併が多く、予後が悪いことを報告してきた。しかしv-PBCの臨床的な位置づけ、特に同じ症候性である掻痒感、黄疸が食道・胃静脈瘤に先行したPBC（s-PBC）との初診時、症候の出現時の臨床的な差異、HCCの合併頻度について検討した。v-PBC12例とs-PBC42例において発症時、症候出現時の臨床像、HCC合併例6例とHCC非合併例46例の臨床像、v-PBCにおいてHCC合併例5例とHCC非合併例7例の臨床像を検討した。その結果v-PBC群はs-PBC群と比較し男性に多く、初診時のデータでは白血球数、アルカリフォスファターゼが低値であり、症候出現時では白血球数、血小板、中性脂肪、IgMが低値で、肝細胞癌の発生がv-PBC群に優位に多かった。s-PBCにおけるHCC合併群とHCC非合併群の患者背景、初診時の血液生化学検査を比較したところ、HCC合併群では年齢が有意に高く、白血球数、血小板、コリンエステラーゼ、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、中性脂肪、IgMが低かった。v-PBCではHCCの合併頻度が高く、v-PBCのB型肝炎ウイルス（HBV）キャリア率には差はみられなかった。

#### 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と症候性PBCに大きく分類され、症候性PBCも掻痒感と黄疸の有無によりs1-PBCとs2-PBCに分類されていた。一昨年度、昨年度に当科は掻痒感や黄疸のない無症候性PBCのうち食道・胃静脈瘤出現が先行したPBC（v-PBC）は食道・胃静脈瘤を合併しないs1-PBCと比較すると予後不良であり、肝細胞癌（HCC）の合併が多いこと、またPBCの食道・胃静脈瘤は治療後の再発が多いことを報告した。しかし、v-PBCの臨床的な位置づけ、特に同じ症候性であるs1、s2-PBCとの初診時、症候の出現時の臨床的な差異は不明である。また症候性PBC全体における肝細胞癌（HCC）の合併の危険因子も不明であり、これらを明らかにする目的で以下の検討を行った。

#### B. 研究方法

①掻痒感・黄疸に先行して食道・胃静脈瘤が出現したPBC（v-PBC）群12例の初診時、症候（食道・胃静脈瘤）出現時の臨床的特徴を食道・胃静脈瘤出現よりも掻痒感・黄疸が先行したPBC（s-PBC）群42人を対象に検討を行った。初診時と食道・胃静脈瘤、掻痒感・黄疸などの症候の出現時の患者背景、血液生化学検査について検討した。②症候性PBC54例におけるHCC合併群6例とHCC非合併群48例の患者背景、初診時の血液生化学検査について検討を行った。③v-PBC12例におけるHCC合併群5例についてHCC非合併群7例を対象に、初診時・食道・胃静脈瘤出現時・HCC合併時と最終観察時の患者背景、血液生化学検査について検討を行った。

#### C. 研究結果

①v-PBC群はs-PBC群と比較し肝炎ウイルス感染に

は差がないものの、男性に多かった。初診時のデータでは白血球数、アルカリフォスファターゼが低値であり、症候出現時では白血球数、血小板、中性脂肪、IgMが低値であった。死亡のリスクは変わらないものの肝細胞癌の発生がv-PBC群に優位に多かった。Cox比例ハザード解析にて症候性PBC全体におけるHCCの合併の因子はIgGの高値、血小板の低値、食道・胃静脈瘤があること、胃・食道静脈瘤が先行することであった。②症候性PBC全体におけるHCC合併群とHCC非合併群の患者背景、初診時の血液生化学検査を比較したところ、HCC合併群では年齢が有意に高く、白血球数、血小板、コリンエステラーゼ、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、中性脂肪、IgMが有意に低かった。③v-PBC群におけるHCCの合併の有無は、性・肝炎ウイルス感染では差がなく、HCC合併群の初診時・症候出現時・HCC合併時の年齢、IgGが有意に高かった。

#### D. 考察および結論

静脈瘤が掻痒感・黄疸に先行するv-PBCはPBCと比較し、男性に多いこと、IgM高値例が少ないこと、アルカリフォスファターゼが低いこと、HCCの合併が多いことより、v-PBCは掻痒感・黄疸が先行する症候性PBCと比べ病状の進行様式が異なる可能性が示唆された。また、HCCの合併は過去にB型肝炎ウイルス感染の関与が示唆される症例はあるが肝炎ウイルスマーカーや性には有意な差はなく、症候出現時の年齢が高いこと、アルカリフォスファターゼ、総ビリルビンが低いことなど血清学的にPBCの病像が軽度または病像の進行が緩徐であることがHCC合併と因果関係があると考えられた。今後v-PBCの門脈圧亢進症の発症機序、HCC合併の機序、遺伝背景などについて検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得      なし

2. 実用新案登録   なし

3. その他          なし

# 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

### 当科におけるPBC移植病例の予後とPBC病態進展に伴う遺伝子変化

研究協力者 金子 周一 金沢大学医学部医学系研究科 がん遺伝子治療学 教授

**研究要旨：**原発性胆汁性肝硬変（以下PBC）症例の中で早期に症候性PBC（s2-PBC）へ進展する予後不良群（6例）と予後良好群（12例）について診断時の各種検査成績，及び肝組織の遺伝子発現解析からPBCの進展因子の検討を行った。診断時年齢は予後不良群で有意に低く，AST/ALT値が有意に高値であった。予後良好群12例中7例，予後不良群6例中3例において肝組織の遺伝子発現をcDNAマイクロアレイを用いて解析した。予後不良群3例では肝不全発症前，2から4年の肝組織で経過中肝病変の進行を認めなかった7例と比し有意に異なる発現を示す遺伝子が存在し診断に有用であった。またcDNAマイクロアレイはPBCの再燃を含めた肝移植後の病態解析においても有用と考えられた。

#### A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変（以下PBC）症例の中で早期に症候性PBC（s2-PBC）へ進展する予後不良な群が存在する。診断時の各種検査成績，及び肝組織の遺伝子発現解析からPBCの進展因子の検討を行った。また，移植症例の予後について臨床的及び分子生物学的に検討した。

#### B. 研究方法

当科において1988年から2002年の期間に，厚生省研究班の診断基準を用いてPBCと診断した74例中，組織病期（Scheuer分類）がStage II以上であり4年以上の経過観察が可能であった18例を対象とした。これら18例を，その後の臨床経過により以下の2群に群別し，両群間の比較を行った。予後良好群は2005年12月の時点で症候性（s2）PBCへと移行せず，生存中であった12症例。予後不良群は経過観察中に肝不全死もしくは生体肝移植に至った6症例とした。

#### C. 研究結果

予後良好群と不良群で検査成績を比較すると，診断時年齢は予後不良群で有意に低く，AST/ALT値が有意に高い傾向が認められた。その他，自己抗体，抗ミトコンドリア抗体の陽性率に有意差は認められなかった。金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学教室による組織学的進分類では予後不良群では胆管の消失が有意に多かった。予後良好群12例中7例，予後不良群6例中3例において肝組織の遺伝子発現をcDNAマイクロアレイを用いて解析することができた。解析した予後不良群3例の内訳は肝移植例2例，肝不全死1例であり肝生検による組織採取後，2から4年で肝移植及び肝不全死に至った。経過中肝病変の進行を認めなかった7例と比し有意に異なる発現を示す遺伝子13個を抽出することができた。これらの遺伝子を用いた，予後良好群と予後不良群のclass predictionは100%と良好であり，今後多数例を用いた検討によりその有用性の確認が必要と考えられた。当科におけるPBC肝移植例10例中，1例がPBCを再発しており，病理

学的に肝生検にてPBC再発と診断の得られない生検組織の遺伝子発現パターンは既にPBC型を呈しており，後の肝生検にてPBC再燃と診断された。このようにcDNAマイクロアレイを用いた解析によって肝移植後の再発，病態の解析が正確に行われるものと考えられる。今後症例数を増やしさらに検討を進める予定である。

#### D. 考察

PBC症例の中で早期に症候性PBC（s2-PBC）へ進展する予後不良な群を早期に診断することはきわめて重要である。今回，cDNAマイクロアレイを用いて予後不良群の解析を試みた。症例数は不十分であるものの，肝細胞機能低下に加えケモカインの発現が予後不良群で増強しており肝不全へ至る遺伝子発現異常が移植前数年前から認められた。今後多数症例において検討を加えることによって，有用な診断法の一つに成りえると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Honda M, Kawai H, Shirota Y, et al : cDNA microarray analysis of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and consecutive disease manifestation. J Autoimmun 25(2) : 133-140, 2005.
- 2) Honda M, Kawai H, Shirota Y, et al : Differential gene expression profiles in stage I primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 100(9) : 2019-2030, 2005.

##### 2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得      なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他        なし

# 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

### 原発性硬化性胆管炎の全国調査

研究協力者 滝川 一 帝京大学医学部 内科 教授

**研究要旨：**以前われわれは、膵炎合併の頻度が高く、ステロイド治療効果の良好な原発性硬化性胆管炎（PSC）が50～60歳代に存在することを報告した。今回この亜群の特徴を明らかにするため、全国の施設に依頼し2次調査を行った。膵炎合併例は非合併例に比べ、年齢が有意に高く、ALT GTPが高値、肝内胆管病変を認める頻度が低いという特徴がみられた。膵炎合併例へのステロイド投与量では30mg以上投与された症例19例は全例有効だったが、唯一無効であった症例は最大投与量が20mgであり、30mg以上の投与が必要と思われた。一方、膵管病変を伴わず、ステロイドへの反応が良好である硬化性胆管炎症例を抽出するため、年齢・臨床検査値・HLA・自己抗体・肝組織像・画像診断所見などについて検討したが有意な因子はみられなかった。

共同研究者

田中 篤 帝京大学医学部 内科

#### A. 研究目的

われわれは2003年に、本研究班における調査研究の一環として、全国の施設を対象としたPSCの実態についての全国調査を行った。その結果、本邦のPSC患者の年齢分布は欧米と異なり2峰性であり、20歳代のピークに加えて60歳代にもうひとつのピークが存在すること、および自己免疫性膵炎（AIP）合併症例を除いてもこのピークはなお際立っており、膵管病変を伴わない硬化性胆管炎の亜群がこの年齢層に存在していることが明らかとなった。そこで今年度は、このPSCの亜群の特徴をより明確にすることを本研究班における研究課題とし、全国の施設に依頼して改めて2次調査を行い、PSC患者の膵炎の合併の有無、およびステロイドの適応に焦点をおいてより詳細な検討を行った。

#### B. 研究方法

前回、2003年の調査において回答のあったPSC症例388例のうち、1995年以降の症例269例に二次調査を依頼した。依頼対象は日本肝臓学会・日本消化器病学会・日本消化器内視鏡学会の評議員である。調査依頼項目は初診時の詳細な血液検査値、自己抗体、HLAタイピング、診断方法、膵炎を中心とする合併症の詳細、治療内容などである。この調査結果をもとに、膵管病変を伴う・あるいは伴わない、ステロイド治療が有効な60歳代PSC患者亜群を抽出するために統計学的解析を行った。統計手法はt検定、Fisherの直接法、カイ二乗検定、Mann-WhitneyのU検定、Wilcoxonの符号付順位検定、ロジスティック回帰を用いた。

#### C. 研究結果

調査対象となったPSC症例のうち、膵炎合併例は34例（8.6%）、合併のないことが明記された症例は324例（82.2%）であった。膵炎の内容は膵管狭細型17例、AIP11例、腫瘍形成型2例、その他4例であった。膵

炎合併例は非合併例に比べ、年齢が有意に高く（ $p < 0.0001$ ）、ALTおよびγGTPが高値であり（それぞれ $p = 0.0146$ 、 $p = 0.0223$ ）、肝生検において胆管病変を認める頻度が低く（ $p = 0.0028$ ）、画像診断でも肝内胆管の異常が少ない（ $p = 0.0137$ ）という特徴がみられた。性別、HLA、自己抗体では差がみられなかった。ステロイド有効例は膵炎合併例では20例中19例であったが、非合併例では94例中41例にとどまっていた（ $p = 0.0002$ ）。投与量についてみると、膵炎合併例では最大投与量が30mg以上の症例19例は全例有効だったが、唯一無効であった症例は最大投与量が20mgであり、30mg以上の投与が必要と思われた。一方、膵管病変を伴わず、ステロイドへの反応が良好である硬化性胆管炎症例を抽出するため、膵炎非合併324例のうちステロイド有効例41例、無効例48例について、年齢・臨床検査値・HLA・自己抗体・肝組織像・画像診断所見などについて比較したところ、有意差が得られた因子はなかったものの、肝組織での胆管病変の頻度がステロイド有効例で低い傾向がみられた（ $p = 0.067$ ）。膵炎非合併例ではステロイド投与量と効果との関係に関連はみられなかった。また、膵炎非合併症例においてステロイド効果を従属因子とし単変量・多変量解析も行ったが、ステロイド効果に寄与する独立因子は同定できなかった。

#### D. 考察

以上の結果から、PSCと診断されていても何らかの膵炎を合併している症例ではステロイド治療が有効であり、しかも30mg以上の投与量が必要であるという可能性が示唆された。一方、膵炎の合併がなく、膵管病変を伴わないPSC症例の中にもステロイド治療が有効な症例が存在し、このような症例を治療前にあらかじめ同定することができれば臨床的にきわめて有用であるが、現在まで得られた因子ではステロイド治療有効例の特徴を明らかにすることはできなかった。今後血清や病理組織、さらに患者DNAを収集し、さまざまな臨床・病理学的、さらに分子生物学的因子を検討す

ることにより、当初の目的を達成したいと考えている。

## E. 結 論

今回の調査から、PSCと診断されてもAIPや膵管狭細型膵炎を伴っている症例ではステロイド30mg以上の投与が有効であり第一選択となり得ると考えられた。また膵炎の非合併例でも、肝組織上胆管病変がみられない症例ではやはりステロイドが有効である可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 滝川一：胆・膵疾患の診療をめぐって 原発性硬化性胆管炎. 日本医師会雑誌 133(3) : 366, 2005.
- 2) 滝川一：肝・胆・膵 原発性硬化性胆管炎の診断基準. 内科 95(6) : 1168-1169, 2005.
- 3) 田中篤, 滝川一：高齢者の原発性硬化性胆管炎は存在するか?. 消化器画像 7(3) : 335-338, 2005.
- 4) 滝川一：PSCの概念を整理する. 胆と膵 26(4) : 343-345, 2005.

### 2. 学会発表

- 1) 滝川一, 田中篤, 高森頼雪：わが国のPSCの現況. 第41回日本胆道学会学術集会, シンポジウム, 岡山, 2005.9.29.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得      なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他          なし



# 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

### 原発性硬化性胆管炎の予後予測因子に関する検討

研究協力者 栗山 茂樹 香川大学医学部 第三内科 教授

研究要旨：原発性硬化性胆管炎の予後予測としては、Mayoモデルが広く知られているが、4年後までの生存率予測であるため、診断からの平均予後が12年とされているPSCの初期のステージでの予後予測には適していない。そこで、臨床像および血液所見と予後の関連を検討し、初期ステージでの予後予測に有用な因子を解析したところ、初期ステージのPSCでは、若年齢、腸管合併症の存在、IgG高値が予後不良因子であることが示唆された。

#### A. 研究目的

原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis; PSC) は、病因不明の慢性胆汁鬱滞をきたす疾患で、病理組織学的には肝内、肝外のびまん性の胆管周囲の輪状線維化を特徴としている。通常進行性で胆管炎を繰り返しながら、最終的には肝不全に至るが、進行速度はさまざまである。PSCの予後予測としては、Mayoモデルが広く知られているが、4年後までの生存率予測であるため、診断からの平均予後が12年とされているPSCの初期のステージでの予後予測には適していない。そこで今回、PSCの自験例に関して、臨床像および血液所見と予後の関連を検討し、初期ステージでの予後予測に有用な因子について検討を加えた。

#### B. 研究方法

Mayo natural history modelによる1～4年後の生存率予測式を示す。

Mayo PSC risk score(R)=0.03(age[year])+0.54 loge (bilirubin[mg/dL])+0.54 loge(AST[U/L])+1.24 (variceal bleeding [0/1]) -0.84 (albumin [g/dL])  
上式に現在の年齢、総ビリルビン値、血清AST値、静脈瘤出血の既往の有無（有れば1、無ければ0）、アルブミン値を代入してRを求める。次に、1、2、3、4年後の生存率算定のために、S0(t)値としてそれぞれ、0.963、0.919、0.873、0.833を代入し、 $S(t) = S0(t) \times e^{R \times (t-1.00)}$  の計算式より、1～4年後の予測生存率を算定する。

このモデルからは4年後までの生存率の予測は可能であるが、それ以上の予測はできない。このため、ある程度進行したPSCでは、肝移植のタイミングを決定するために有用であるが、初期のステージの予後予測には不向きである。

そこで、当科でPSCと診断された10例を対象に、個々の症例の経過を検討した。経過観察中に2例が肝不全で死亡し、1例は部分生体肝移植を施行した。これら3例（予後不良群）と生存例7例（生存群）との間で、臨床像、血液所見の差違について検討した。検討項目は、臨床像として経過観察期間、性差、初診時年齢、罹患胆管範囲、Ludwig病期分類、腸管合併症、予測

4年生存率 (Mayo natural history model) を検討した。血液検査所見として、初診時のAST、ALT、総ビリルビン、ALP、アルブミン、pANCA、好酸球、ANA、AMA、抗DNA抗体、IgG、ヘパプラスチンテスト(HPT)を検討した。

#### C. 研究結果

結果を表1に示す。これらの項目の中で予後不良群と生存群間において有意差が認められた項目は、臨床像としては年齢および腸管合併症の有無であり、血液検査所見としてはIgG値であった。すなわち、予後不良群は生存群と比べて有意に若年であり、腸管病変の合併率が有意に高く、さらに初診時のIgG値が有意に高値であった。

#### D. 考察

両群間のその他の項目に着目してみる。まず、経過観察期間に関しては両群間に有意差を認めず、生存群においても十分な長期観察が行われていた。初診時の組織像においては、両群ともLudwig分類のステージが1あるいは2の症例であり、診断時には10症例とも比較的早期のステージのPSCであったことが示された。また、Mayoモデルによる4年後の予測生存率も90%以上であり、両群間に有意差を認めなかった。さらに、肝予備能の指標として、総ビリルビン、アルブミン、HPTを検討してみたが、これらの値は10例全例において正常範囲内であり、両群間においても有意差を認めなかった。したがって、両群の症例ともに、診断時には比較的初期のステージのPSCであることが示された。

以上より初期ステージのPSCでは、若年齢、腸管合併症の存在、IgG高値が予後不良因子であることが示唆された。腸管合併症の特徴として、当科では右側結腸優位の腸炎が多く認められており、潰瘍性大腸炎やクローン病の典型例は認めなかった。

#### E. 結論

初期ステージのPSCでは、若年齢、腸管合併症の存在、IgG高値が予後不良因子であることが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 内田尚仁, 筒井邦彦, 鎌田英紀, 小川睦美, 栗山茂樹: 原発性硬化性胆管炎 (PSC) の予後と治療法の評価. 荒川泰行編, 消化器病学の進歩2005—モノグラファー消化器病学のニューフロンティア編. メディカルレビュー, 東京, 224-228, 2005.

### 2. 学会発表

1) 内田尚仁, 筒井邦彦, 鎌田英紀, 他: 原発性硬化性胆管炎(PSC)の臨床像と血液所見. 第41回日本胆道学会学術集会, パネルディスカッション. 岡山. 2005. 9.28.  
2) 内田尚仁, 鎌田英紀, 栗山茂樹: 予後不良な原発性硬化性胆管炎(PSC)症例の特徴. 第47回日本消化器病学会大会, パネルディスカッション. 神戸. 2005.10. 6.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 PSCの初期ステージにおける予後予測因子としての各種パラメーターの検討

	死亡・肝移植群 (n=3)	生存群 (n=7)
観察期間(mean, months)	76.7(45-120)	74.0 (21-132)
年齢 (mean, years)	36.3 (21-51)	61 (36-83)#
性別 (male: female)	3:0	3:4
罹患胆管		
intrahepatic bile duct	1	4
extrahepatic bile duct	0	0
intra- and extrahepatic bile duct	2	2
Small duct PSC	0	1
Ludwig's stage		
I	1	2
II	2	3
III	0	0
IV	0	0
腸管合併症	3/3 (100%)	2/7 (28.6%)#
総ビリルビン (mg/dl)	0.87 ± 0.13	0.91 ± 0.54
Albumin (g/dl)	3.97 ± 0.31	3.44 ± 0.62
AST (IU/l)	44.3 ± 4.16	54.3 ± 46.7
ALT (IU/l)	88.3 ± 40.4	65.7 ± 86.5
ALP (U/l)	1437 ± 774.8	1491 ± 385.2
pANCA		
陽性/陰性	0/3	0/7
ANA		
陽性/陰性	1/2	3/4
AMA		
陽性/陰性	0/3	0/7
抗DNA抗体		
陽性/陰性	0/3	1/6
IgG (mean ± SD, mg/dl)	2090.3 ± 107.6 (1915-2286)	1491.3 ± 145.6(1060-2070)#
Hepaplastin test(mean ± SD, %)	101.7 ± 12.4 (78-120)	116.6 ± 8.2 (91-150)
予測4年生存率 (%) (Mayo model)	94.3	91.7

# P < 0.05 (univariate analysis)

# 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

### 小児期に発症する原発性硬化性胆管炎

研究協力者 藤澤 知雄 国際医療福祉大学附属熱海病院 小児科 教授

研究要旨：5年以上経過観察可能であった小児期発症の原発性硬化性胆管炎（PSC）の患児9例（平均発症年齢 $8.9 \pm 4.7$ 歳 [2～15歳，男：女=6：3]）の長期予後について検討した。診断時に高IgG血症が7例（78%），抗核抗体もしくは抗平滑筋抗体陽性となったのが7例（78%）であり，自己免疫現象が強くみられたが，ステロイドを含む免疫抑制療法に反応せず，移植となった症例が3例（33%）あった。7例は炎症性腸疾患を合併した。今後は症例を増やし検討したい。

#### A. 研究目的

小児期に発症した原発性硬化性胆管炎（PSC）の長期予後に関する報告は海外からは12.8年で約半数が移植もしくは死亡するとの報告があるが，本邦小児例の検討はまだない。今回，我々は小児期に発症したPSCの本邦での長期予後について検討した。

#### B. 研究方法

対象は5年以上経過観察可能であった小児期発症PSCの患児9例。診断はLaRusso et al. (N Eng J Med. 1984; 310: 899-903)らの診断基準により行なった。胆管造影は内視鏡的逆行性胆道造影（ERCP）7例，経皮経肝胆道造影1例，術中胆道造影1例に実施し，Majoieらの分類（AJR 1991; 157: 495-497）を用い評価した。肝組織はLudwigらの分類（1986）を用い評価した。臨床症状，合併症，血液検査所見，治療，AIHスコアリング（J Hepatology 1999; 31: 929-938）について検討した。

#### C. 研究結果

発症年齢2～15歳（平均 $8.9 \pm 4.7$ 歳），男児：女児=6：3，観察期間5年0か月～16年7か月（平均 $9.0 \pm 3.4$ 年）。初発症状で黄疸がみられた症例は1例のみでその他は非特異的症狀だった。転帰は肝移植3例，増悪2例，判定不能1例であったが，軽快した症例も3例みられた。炎症性腸疾患は7例78%に合併し，内訳は潰瘍性大腸炎5例，クローン病1例，非特異性腸炎1例であった。その他の合併症としてはアトピー性皮膚炎が3例，気管支喘息が1例にみられ，44%にアレルギー疾患を合併していた。AIHスコアリングでは1例がdefinite autoimmune hepatitis (AIH)，4例がprobable AIHと判定された。診断時臨床検査所見ではALT高値9例（100%）， $\gamma$ -GTP高値8例（89%）にみられたが，総ビリルビン高値は3例（33%），ALP高値4例（44%）にしかみられなかった。IgG高値7例（78%），抗核抗体・抗平滑筋抗体のいずれか一方もしくは両方陽性は8例（89%）であり，病初期には自己免疫現象が強く働くことが示唆された。5例ではステロイド剤を含む免疫抑制療法が行なわれたたてしたが，このうち3例で肝移植となっていた。肝移植

に至る症例では経時的に観察するとビリルビンが高値となる傾向があり，肝組織の経時的変化でも増悪していた。胆道造影ではMRCPでは病変を検出できず，AIHと長所診断されていた症例が8年後にERCPでPSCと診断された症例がみられた。

#### D. 考 察

小児期発症PSCでは病初期に自己免疫現象が強くみられる症例が多く，また，アレルギー合併症例も多いことから，自己免疫機序もしくはアレルギー機序が発症に関与している可能性があるが，ステロイド剤を含む免疫抑制療法には反応しない。PSCの発症と病変の進展を考える上で重要な所見と考えられた。

#### E. 結 論

小児では成人に比して予後良好な群が存在する可能性がある。また，病初期には自己免疫現象が強く見られるため，AIHと診断された症例の中にPSCが混在している可能性がある。今後，さらに多数例を集積し，予後予測因子を検討し，肝移植の適応基準を含む治療指針を考案したい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 十河剛，乾あやの，藤澤知雄，他：小児期発症原発性硬化性胆管炎の長期予後。第12回神奈川県小児肝疾患研究会。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

### Ⅲ－３．劇症肝炎分科会

27. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2004年) .....	61
鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 坪内 博仁	
28. 肝炎重症化を規定する宿主要因 .....	70
埼玉医科大学 消化器・肝臓内科学 持田 智	
29. 急性肝炎の劇症化予知に関する多施設プロスペクティブスタディー .....	72
岩手医科大学 第一内科 鈴木 一幸	
30. ①劇症肝炎に対する組換えヒト肝細胞増殖因子 (rh-HGF) の第 I / II 相治験 .....	76
②迅速簡便な肝細胞増殖因子 (HGF) 半定量キットの有用性 .....	78
鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 坪内 博仁	
31. マウス重症肝炎モデルにおける adiponectin の肝保護作用 .....	80
大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 林 紀夫	
32. 当院における HBV 急性感染による劇症肝炎の検討～ウイルス因子を中心に～ .....	82
昭和大学藤が丘病院 消化器内科 与芝 真彰	
33. CT volumetry による肝萎縮の客観的評価と劇症肝炎における臨床的有用性 .....	84
慶應義塾大学医学部 消化器内科 日比 紀文	
34. 心疾患を基礎とした劇症肝不全の臨床研究 .....	89
順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 市田 隆文	
35. 劇症肝炎に対する生体部分肝移植 .....	91
東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学 幕内 雅敏	
36. 自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の開発の研究 .....	95
山口大学医学部 消化器病態内科学 坂井田 功	
37. 転写因子 HNF-4 遺伝子導入による肝前駆細胞の分化誘導と細胞療法の確立 .....	98
岐阜大学医学部 腫瘍制御学講座消化器病態学分野 森脇 久隆	

# 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（2004年）

分担研究者 坪内 博仁 鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 教授

**研究要旨：**全国600施設を対象としたアンケート調査により、2004年に発症した劇症肝炎68例（急性型35例、亜急性型33例）、LOHF 3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。患者平均年齢は急性型52歳、亜急性型53歳、LOHF62歳と各病型とも例年に比べ高齢であった。生活習慣病などの基礎疾患を有する症例の割合は、急性型、亜急性型とも約50%、薬物歴を有する症例の割合は全病型で60%以上に達しており、いずれも例年に比べ高率であった。成因はウイルス性が全体の39%を占めており、その内訳はB型（37%）が最多であった。B型では急性感染例（16%）がキャリア例（11%）より多くみられたが、判定不能例（10%）も存在した。急性型に限定するとウイルス性は54%を占めていたが、そのほとんどはB型で、A型・E型はそれぞれ1例と少数であった。一方、亜急性型ではウイルス性は21%で全例B型であった。成因不明例は急性型の11%、亜急性型の42%を占め、全体では24%に相当した。また、薬物性は急性型の29%、亜急性型の30%を占め、全体の28%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56%、亜急性型26%、LOHF50%であり、成因との関連では特に亜急性型B型ウイルス性例、成因不明例の予後が不良であった。肝移植実施例は急性型3例（9%）、亜急性型10例（30%）、LOHF 1例（33%）であり、これらも含めた救命率は急性型60%、亜急性型46%、LOHF67%であった。

共同研究者

桶谷 真 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院  
消化器内科 講師

### A. 研究目的

これまでの劇症肝炎、LOHFの全国調査では、わが国の劇症肝炎、LOHFの実態が徐々に変化しつつあることが報告されている<sup>1</sup>。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、最近では化学療法によるHBキャリアからの発症例が明らかになるなどその成因の解明がすすんでいる。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されていない。一方、治療法では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、生体部分肝移植の普及も進んでいる。しかし、内科的治療の進歩にかかわらず、その救命率は必ずしも改善がみられず、亜急性型やLOHFでは救命のために肝移植が実施されることが多い。

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2004年の発症例を対象に全国調査を実施した。

### B. 研究方法

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600施設を対象に1次調査を行い、2004年に発症した劇症肝炎およびLOHFの症例数を調査した。232施設（39%）から回答があり、53施設に106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、44施設（83%）から86症例が登録された。データに不明な点のあった42例（26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15例

（妊娠性脂肪肝1例、自己免疫性慢性肝疾患3例、シヨク肝1例、B型慢性肝疾患7例、Wilson病1例、1歳以下1例、PT40%以上1例）を除外し、71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。

### C. 研究結果

#### 1) 患者背景と予後（表1）

71例のうち、劇症肝炎は68例（急性型35例、亜急性型33例）、LOHFは3例であった。急性型、亜急性型とも男性、女性の割合はほぼ同数であった。患者平均年齢は急性型52歳、亜急性型53歳、LOHF62歳といずれも50歳以上で、例年に比べ高齢であった。

HBVキャリアは劇症肝炎急性型の17%、亜急性型の16%を占めていた。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47%、亜急性型53%、LOHF67%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61%、亜急性型67%、LOHF67%に達しており、これも例年に比べ高率であった。投与されている薬物としては、循環器疾患治療薬（13例）、抗炎症薬（11例）、抗菌薬など（10例）、代謝疾患治療薬（10例）が多かったが、健康食品ないしサプリメント、漢方製剤なども認められた。

肝移植非実施例における救命率は、劇症肝炎全体では44%であり、急性型56%、亜急性型26%と亜急性型の救命率が急性型と比べ有意に低率であった。またLOHFの救命率は50%であった。肝移植は急性型3例、亜急性型10例、LOHF 1例で実施され、これら症例も含めた救命率は劇症肝炎全体53%（急性型60%、亜急性型46%）、LOHF 67%であった。

## 2) 成因と予後 (表2)

ウイルス性症例は全体の39%を占めており、その比率は急性型(54%), LOHF(67%)が多く、亜急性型(21%)が少なかった。ウイルス性は大部分がB型(37%)であり、その内訳は急性型では急性感染例がキャリア例の2倍と多かったが、亜急性型では逆にキャリア例が多かった。また、例年と比べB型判定不能例が多くみられた。B型以外のウイルス性はA型1例、E型1例であった。C型とサイトメガロウイルスなどその他のウイルスの登録はみられなかった。ウイルス性以外では薬物性が28%、成因不明例が27%みられた。薬物性は急性型、亜急性型ともほぼ同じ比率でみられたが、特に亜急性型での比率は30%と例年に比し高率であった。成因不明例は亜急性型で多く42%を占めていた。薬物性20例のうち抗結核薬によるものが4例(20%)、健康食品によるものが5例(25%)と多かった。自己免疫性は2例(3%)と少なかった。

成因と予後の関連をみると、B型急性感染例は内科的治療で75%が救命されたが、亜急性型では救命例はみられなかった。一方、B型キャリア例では急性型50%、亜急性型67%で救命された。薬物性と成因不明例はそれぞれ39%、33%が内科的治療で救命されたが、成因不明例の急性型の救命率が67%であったのに対し、亜急性型では13%と低率であった。

## 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全体では、昏睡Ⅱ度出現時に97%で黄疸がみられた(表3)。羽ばたき振戦は83%で、腹水が63%、肝濁音界消失、肝性口臭が50%、発熱、頻脈、下腿浮腫が30~40%で、呼吸促進が25%で観察された。呼吸促進は亜急性型に比して急性型で有意に高率であった。また、呼吸促進は肝移植非実施の救命例および死亡例で移植例に比して有意に高率に観察された。羽ばたき振戦は移植例が肝移植非実施の救命例および死亡例に比して有意に高率であった。

腹部超音波またはCT検査における肝萎縮は、急性型の53%、亜急性型の76%、LOHFの67%で観察され、亜急性型の頻度は急性型に比して高率であった(表4)。また急性型の肝移植非実施の救命例(35%)に比して、死亡例(79%)では肝萎縮が有意に高率に認められた。

血液検査成績では亜急性型は急性型に比して、総ビリルビン、直接ビリルビン濃度、AFPが高値、血清トランスアミナーゼ、BTRが低値であった(表5)。またLOHFは急性型に比して総ビリルビン濃度が高値、血清トランスアミナーゼが低値であった。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、血清総ビリルビン、直接ビリルビン濃度、アンモニア濃度が高値で、アルブミン濃度が低値であった。また移植例では肝移植非実施の救命例に比して総ビリルビン、直接ビリルビン濃度、アンモニア濃度が高値、血清トランスアミナーゼ、血小板値が低値であった。また死亡例と比してプロトロンビン活性が高値、ALTが低値であった。

## 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43%、DIC39%、腎不全34%の順で高かった。以下脳浮腫15%、消化管出血13%、心不全9%であった(表6)。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、腎不全の頻度は死亡例が肝移植非実施の救命例や肝移植例に比して、有意に高率であった。

合併症の数と予後の関連を検討したところ(表7)、合併症の認められない症例は100%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、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全体では大部分の症例で血漿交換と血液濾過透析による人工肝補助が実施されていた(87%および63%)。副腎皮質ステロイドや抗凝固薬はそれぞれ73%、55%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47%、亜急性型の60%、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14%、亜急性型30%であり、それぞれ49%、39%は昏睡出現日に開始されていた。

B型26例のうちラミブジンが投与されたのは24例(92%)であり、うち急性感染例は9例(82%)、キャリア例は8例(100%)、判定不能例7例(100%)であった。キャリア例8例は全例昏睡出現前よりラミブジンが投与されていたが、肝移植非実施の救命例は3例であった。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、いずれも死亡した。

肝移植の適応は、急性型77%、亜急性型88%及びLOHF100%で検討され、計14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9%、亜急性型30%、LOHF33%であった。肝移植適応の決定に急性肝不全研究会の肝移植適応ガイドライン(日本急性肝不全研究会:1996年)を用いた症例は、急性型が54%、亜急性型73%、LOHF33%であった<sup>2</sup>。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57%であった(表10)。肝移植非施行の57症例を対象に、肝移植適応ガイドラインの有用性を検討した。亜急性型はⅡ度以上の昏睡出現時の正診率が82%であったが、5日後の再評価時も正診率は82%と変化みられなかった。急性型はⅡ度以上の昏睡出現時の正診率が58%であったが、5日後の再評価では73%と上昇した(表11)。

## D. 考 察

2004年の症例では劇症肝炎、LOHFいずれも発症平均年齢が50歳以上と例年に比し高齢であった。また、基礎疾患を有する割合は約50%、薬物歴は全病型とも60%以上にみられ、いずれも例年に比し高率であった。薬物の内訳も循環器疾患治療薬や代謝疾患治療薬が多

くみられた。劇症肝炎症例に対しLOHF症例は3例と例年に比べ少なかった。この原因が、LOHFの成因自体の変化による為か、あるいは成因に対する治療、肝庇護療法が奏功している為なのかは今後の推移をみて検討する必要がある。成因別ではウイルス性が39%を占め、その大部分がB型であった。B型では急性感染例(15%)がキャリア例(11%)より多くみられた。また、B型判定不能例(10%)が例年に比し多くみられたが、これは最近CLIA法によるHBc抗体測定方法が普及し、従来のEIA法などによる200倍希釈でのHBc抗体価での急性感染例とキャリア例との判別が困難となったこと、発症前のHBs抗原の確認が困難な例が多かったことなどが原因と思われる。今後、成因分類の判定基準見直しも検討の必要があると思われる。2004年の症例ではA型、E型がそれぞれ1例、自己免疫性が2例登録されたが、いずれも少数であった。薬物性は28%、成因不明例が27%を占めていたが、特に例年に比し亜急性型での薬物性症例の増加がみられた。薬物の内訳をみると2004年の症例では健康食品が全体の25%、抗結核薬が20%と多くを占めていた。わが国では結核の標準治療である医療基準が平成16年7月に改正され、RFP+INH+PZAにSM (orEB) の4剤併用で2ヶ月間治療後、REP+INH (orEB) で4ヶ月間治療完了する初期強化短期療法が初回治療肺結核症例の標準治療の中心となっている。抗結核薬使用時の肝障害は比較的高頻度に認められており、今後劇症化にも十分注意が必要と思われる。

成因と予後との関連を検討すると、急性型ではB型キャリア例、薬物性の救命率が低く、亜急性型ではB型急性感染例、自己免疫性例、成因不明例で内科的治療による救命率が低かった。B型に対しては全体の92%でラミブジン投与が行われており、治療開始時期も例年同様早期化の傾向がみられたが、これらが必ずしも予後の改善につながっていなかった。

劇症肝炎、LOHFの治療法として、生体部分肝移植の普及は著しいものがある。2004年の症例では、全体の20%で肝移植が実施されており、その比率は急性型で9%、亜急性型で30%に達していた。また昏睡出現から肝移植を実施するまでの期間は、年々短縮の傾向があり、2004年は57%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、急性型の昏睡出現時の正診率が低かった。昏睡出現時の身体所見に関する検討では、急性型では発熱、頻脈、呼吸促進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た。肝萎縮に関しては、亜急性型が急性型より高頻度であり、急性型でも死亡例が高率に観察された。合併症に関しては、感染、腎不全、DICの合併が高率で、それらが予後と密接に関連していた。昨年と同様、急性型では2つ以上、亜急性型では1つ以上の場合が救命率は低率であった。今後、これらの指標を肝移植適応ガイドラインの改変に応用することを検討す

る必要がある。

## E. 結 論

2004年の全国調査においては、劇症肝炎、LOHF患者平均年齢の上昇や薬物性症例の増加などその実態は例年と比し変遷がみられた。また、B型キャリア例、自己免疫性例、成因不明例での予後は未だに不良であった。今後成因不明例の実態解明や基礎疾患、併用薬物の影響などの検討が必要と思われる。また、B型キャリア例、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などが今後の課題であった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## (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(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, pp93-107 2005.
- 2) 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.

表1 劇症肝炎、LOHFの背景因子と予後

		急性型 (n=35)	亜急性型 (n=33)	LOHF (n=3)
男	女	17:18	17:16	2:1
年 齢		51.8±16.5*	52.7±14.4	62.0±3.0
HBV carrier (%)		17.2 (5/29)	15.6 (5/32)	0.0 (0/3)
基礎疾患 <sup>b</sup> (%)		47.1 (16/34)	53.1 (17/32)	66.7 (2/3)
薬物歴 (%)		60.6 (2/33)	66.7 (22/33)	66.7 (2/3)
救命率 (%)	内科治療	56.3 (18/32)	26.1 (6/23)*	50.0 (1/2)
	肝移植	100.0 (3/3)	90.0 (9/10)	100.0 (1/1)
	全 体	60.0 (21/35)	45.5 (15/33)	66.7 (2/3)

\*平均±標準偏差, <sup>b</sup>HBV carrierを含まない: 生活習慣病, 精神疾患, 肺結核など

\*p<0.05vs急性型 by Fisher's test.

表2 劇症肝炎、LOHFの成因と予後

( )は疑診例	急性型 (n=35)								中急性型 (n=33)							
	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	19	54.3	11	6	2	0	65	68	7	21.2	2	4	1	0	33	43
A型	1	2.9	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B型	17	48.6	10	5	2	0	67	71	7	21.2	2	4	1	0	33	43
急性感染	8 (2)	22.9	6 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	75	75	2	6.1	0	2	0	0	0	0
キャリア	4	11.4	1	1	2	0	50	75	4	12.1	2	1	1	0	67	75
判定不能	5	14.3	3	2	0	0	60	60	1	3.0	0	1	0	0	0	0
C型	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E型	1	2.9	1	0	0	0	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0
その他(CMV)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自己免疫性	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6.1	0	1	1	0	0	50
薬物性	10	28.6	4	6	0	0	40	40	10	30.3	3	5	2	0	38	50
成因不明	4	11.4	2	1	1	0	67	75	14	42.1	1	7	5	1	13	43
評価不能	2	5.7	1	1	0	0	50	50	0	0	0	0	0	0	0	0
合 計	35	100	18	14	3	0	56	60	33	100	6	17	9	1	26	46

( )は疑診例	急性型 (n=35)								中急性型 (n=33)							
	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	2	66.7	0	1	1	0	0	50	28	39.4	13	11	4	0	54	61
A型	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.4	0	1	0	0	0	0
B型	2	66.7	0	1	1	0	0	50	26	36.6	12	10	4	0	55	62
急性感染	1	33.3	0	0	1	0	0	100	11 (2)	15.5	6 (1)	4 (1)	1 (0)	0 (0)	60	64
キャリア	0	0	0	0	0	0	0	0	8	11.3	3	2	3	0	60	75
判定不能	1	33.3	0	1	0	0	0	0	7	9.9	3	4	0	0	43	43
C型	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E型	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.4	1	0	0	0	10 0	10 0
その他(CMV)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自己免疫性	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2.8	0	1	1	0	0	50
薬物性	0	0	0	0	0	0	0	0	20	28.2	7	11	2	0	39	45
成因不明	1	33.3	1	0	0	0	100	100	19	26.8	4	8	6	1	33	53
評価不能	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2.8	1	1	0	0	50	50
合 計	3	100	1	1	1	0	50	67	71	100	25	32	13	1	40	54



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=71)			急性型 (n=35)			亜急性型 (n=33)			LOHF (n=3)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
発熱	27/70 (38.6)			14/35 (40.0)			12/32 (37.5)			1/3 (33.3)		
	11/25	12/31	4/14	10/18	4/14	0/3	1/6	7/16	4/10	0/1	1/1	0/1
黄疸	68/70 (97.1)			32/34 (94.1)			33/33 (100)			3/3 (100)		
	23/24	31/32	14/14	16/17	13/14	3/3	6/6	17/17	10/10	1/1	1/1	1/1
腹水	43/68 (63.2)			17/33 (51.5)			23/32 (71.9)			3/3 (100)		
	11/23	22/31	10/14	8/16	8/14	1/3	2/6	13/16	8/10	1/1	1/1	1/1
痙攣	2/69 (2.9)			1/33 (3.0)			1/33 (3.0)			0/3 (0)		
	0/24	1/31	1/14	0/17	1/13	0/3	0/6	0/17	1/10	0/1	0/1	0/1
頻脈	23/67 (34.3)			14/32 (43.8)			8/32 (25.0)			1/3 (33.3)		
	7/23	14/31	2/13	5/16	8/13	1/3	1/6	6/17	1/9	1/1	0/1	0/1
呼吸促進	16/64 (25.0)			12/30 (40.0)			3/31** (9.7)			1/3 (33.3)		
	8/22	8/30	0/12**	6/15	6/12	0/3	1/6	2/17	0/8	1/1	0/1	0/1
肝濁音界消失	23/46 (50.0)			8/21 (38.1)			14/23 (60.9)			1/2 (50.0)		
	6/17	11/19	6/10	2/11	4/7	2/3	4/6	7/11	3/6	0/0	0/1	1/1
羽ばたき振戦	49/59 (83.1)			22/28 (78.6)			24/28 (85.7)			3/3 (100)		
	17/21	20/25	12/13**	11/15	8/10	3/3	5/5	11/14	8/9	1/1	1/1	1/1
肝性口臭	29/58 (50.0)			16/26 (61.5)			13/30 (43.3)			0/2 (0)		
	12/20	14/24	3/14	10/14	6/9	0/3	2/6	8/14	3/10	0/0	0/1	0/1
下肢浮腫	20/59 (33.9)			7/26 (26.9)			12/31 (38.7)			1/2 (50.0)		
	6/20	9/25	5/14	4/14	2/9	1/3	2/6	7/15	3/10	0/0	0/1	1/1

\*\*p<0.01vs急性型, \*p<0.05 生存例\*p<0.05vs死亡例 by Fisher's exact test.

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=71)			急性型 (n=35)			亜急性型 (n=33)			LOHF (n=3)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
肝萎縮	45/70 (64.3)			18/34 (52.9)			25/33* (75.8)			2/3 (66.7)		
	11/24	24/32*	10/14	6/17	11/14*	1/3	4/6	13/17	8/10	1/1	0/1	1/1

\*p<0.05vs急性型, \*p<0.05and\*\*p<0.01vs生存例, \*p<0.05 and p<0.01vs死亡例 by Fisher's exact test.

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=68)			急性型 (n=35)			亜急性型 (n=33)			LOHF (n=3)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (%)	25.3±14.0			23.9±15.9			26.7±11.7			29.3±7.7
	28.4±16.5	21.1±12.5	29.7±9.7 <sup>§</sup>	28.5±18.1	17.9±13.1	25.3±3.3	28.0±12.1	23.7±11.8	31.1±10.8	
HPT (%)	17.2±11.3			14.2±10.5			19.0±11.6			22.2±3.5
	14.1±7.0	16.7±10.4	21.5±16	13.4±8.6	16.0±14.9	11.0	15.4±4.1	17.1±8.7	23.3±16.8	
albumin (g/dl)	3.1±0.5			3.2±0.5			3.0±0.5			2.8±0.6
	3.3±0.5	3.0±0.4 <sup>#</sup>	3.0±0.5	3.4±0.5	2.9±0.4 <sup>#</sup>	3.1	3.2±0.2	3.0±0.4	3.0±0.6	
T. Bil (mg/dl)	14.3±8.7			9.6±5.6			19.2±8.8 <sup>**</sup>			25.7±16.2 <sup>***</sup>
	9.6±5.8	15.8±9.6 <sup>**</sup>	19.4±7.1 <sup>**</sup>	9.2±6.1	9.1±4.9	14.9±4.9	10.9±5.1	21.2±9.5 <sup>#</sup>	20.8±7.2 <sup>#</sup>	
D. Bil (mg/dl)	9.1±6.1			6.1±4.3			12.0±6.2 <sup>**</sup>			8.8±0.8
	6.2±4.9	10.8±6.8 <sup>#</sup>	11.0±4.9 <sup>#</sup>	5.9±5.3	6.0±3.0	7.4±0.6	6.9±4.2	14.5±6.6 <sup>#</sup>	11.8±5.1	
D/T比	0.62±0.12			0.63±0.12			0.61±0.12			0.55±0.09
	0.62±0.14	0.64±0.11	0.57±0.11	0.62±0.13	0.64±0.12	0.62±0.06	0.61±0.16	0.65±0.10	0.56±0.12	
AST (IU/L)	541 [43-15,660]			1,234 [210-14,670]			111 [43-15,660] <sup>**</sup>			86 [61-402] <sup>*</sup>
	726 [84-14,670]	545 [43-15,660]	116 [44-3,274] <sup>**</sup>	786 [229-14,670]	2,050 [210-12,330]	711 [368-3,274]	151 [84-1,610]	111 [43-15,660]	106 [44-707]	
ALT (IU/L)	737 [22-11,340]			1,888 [133-11,340]			186 [22-6,470] <sup>**</sup>			118 [57-573] <sup>**</sup>
	1,205 [54-8,151]	727 [22-1,340]	176 [33-5,208] <sup>***</sup>	1,744 [133-8,151]	2,585 [206-11,340]	653 [208-5,208]	359 [54-892]	267 [22-6,470]	142 [33-946]	
AFP (ng/ml)	33.5 [0.5-1,224.5]			6.6 [0.5-67.1]			60.3 [4.1-1,224.5] <sup>**</sup>			11.7
	20.4 [4.0-864.0]	46.9 [0.5-1,224.5]	35.0 [10.7-660.0]	12.5 [4.0-67.1]	2.6 [0.5-0.1]	-	29.0 [4.1-864.0]	63.0 [33.5-1,224.5]	35.0 [10.7-660.0]	
NH3 (ng/dL)	157±144			148±136			165±152			99±1
	101±55	202±193 <sup>#</sup>	154±67 <sup>#</sup>	102±57	212±188 <sup>#</sup>	117	97±53	195±202	158±69	
Fisher比	0.75±0.44			1.05±0.53			0.51±0.10			-
	0.99±0.57	0.60±0.22	0.40	1.41±0.50	0.70±0.28	-	0.57±0.05	0.50±0.14	0.40	
BTR	1.90±0.89			2.97±0.77			1.61±0.69 <sup>*</sup>			-
	2.29±0.87	1.88±0.95	1.38±0.79	2.84	3.04±1.08	-	2.01±1.02	1.55±0.66	1.38±0.79	
HGF (ng/ml)	3.53 [0.51-55.00]			4.24 [1.50-55.00]			2.58 [0.51-46.58]			1.99
	1.70 [1.35-11.28]	4.24 [0.51-55.00]	2.79 [1.50-4.54]	2.82 [1.70-3.93]	5.96 [3.53-55.00]	1.50	1.66 [1.35-11.28]	2.36 [0.51-46.58]	3.67 [2.79-4.54]	
血小板 (万/mm <sup>3</sup> )	13.4±8.6			13.8±8.2			13.0±9.0			12.0±6.8
	16.3±8.6	12.6±8.1	10.3±8.3 <sup>#</sup>	16.5±8.2	12.0±8.0	6.4±5.3	15.4±10.4	13.1±8.8	11.4±9.3	
白血球 (千/mm <sup>3</sup> )	12.7±9.0			12.2±5.9			13.3±11.4			12.2±4.0
	12.9±6.3	13.9±11.5	9.4±4.5	13.3±6.9	11.3±3.9	7.7±8.3	11.7±4.5	15.9±15.0	9.7±4.0	

平均±標準偏差, 中央値 [最小-最大]

<sup>\*</sup>p<0.05 and <sup>\*\*</sup>p<0.01 vs 急性型

<sup>#</sup>p<0.05 vs 劇症肝炎全体

<sup>\*</sup>p<0.05 and <sup>\*\*</sup>p<0.01 vs 生存例

<sup>§</sup>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

	劇症肝炎+LOHF (n=71) (%)			急性型 (n=35) (%)			亜急性型 (n=33) (%)			LOHF (n= 3) (%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
感 染	28/65 (43.1)			15/31 (48.4)			12/31 (38.7)			1/3 (33.3)		
	8/25	18/26 <sup>#</sup>	2/14 <sup>&amp;&amp;</sup>	7/18	8/10 <sup>#</sup>	0/3 <sup>&amp;</sup>	1/6	9/15	2/10	0/1	1/1	0/1
脳 浮 腫	8/53 (15.1)			6/26 (23.1)			2/24 (8.3)			0/3 (0)		
	3/22	4/19	1/12	3/15	3/9	0/2	0/6	1/9	1/9	0/1	0/1	0/1
消化管出血	9/70 (12.9)			4/34 (11.8)			5/33 (15.2)			0/3 (0)		
	1/25	8/31 <sup>#</sup>	0/14 <sup>&amp;</sup>	1/18	3/13	0/3	0/6	5/17	0/10	0/1	0/1	0/1
腎 不 全	24/71 (33.8)			10/35 (28.6)			13/33 (39.4)			1/3 (33.3)		
	2/25	20/32 <sup>#</sup>	2/14 <sup>&amp;&amp;</sup>	2/18	8/14 <sup>#</sup>	0/3	0/6	12/17 <sup>#</sup>	1/10 <sup>&amp;&amp;</sup>	0/1	0/1	1/1
D I C	27/70 (38.6)			12/34 (35.3)			14/33 (42.4)			1/3 (33.3)		
	5/25	21/31 <sup>#</sup>	1/14 <sup>&amp;&amp;</sup>	3/18	9/13 <sup>#</sup>	0/3	2/6	11/17	1/10 <sup>&amp;&amp;</sup>	0/1	1/1	0/1
心 不 全	6/68 (8.8)			4/33 (12.1)			2/32 (6.3)			0/3 (0)		
	1/25	5/29	0/14	1/18	3/12	0/3	0/6	2/16	0/10	0/1	0/1	0/1

\*p<0.01 and <sup>#</sup>p<0.01 vs 生存例, <sup>&</sup>p<0.05 and <sup>&&</sup>p<0.01 vs 死亡例 by Fisher's exact test.

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=71)		急性型 (n=35)		亜急性型 (n=33)		LOHF (n= 3)	
	症例数(%)	救命数 <sup>a</sup> (%)	症例数(%)	救命数 <sup>a</sup> (%)	症例数(%)	救命数 <sup>a</sup> (%)	症例数(%)	救命数 <sup>a</sup> (%)
0	14 (24.6)	14/14 (100)	9 (28.1)	9/9 (100)	4 (17.4)	4/4 (100)	1 (50.0)	1/1 (100)
1	17 (29.8)	7/17 (41.2)	10 (31.3)	6/1 (60.0)	7 (30.4)	1/7 (14.3)	0 (0.0)	0/0 (0.0)
2	8 (14.0)	2/8 (25.0)	4 (12.5)	1/4 (25.0)	3 (13.0)	1/3 (33.3)	1 (50.0)	0/1 (0.0)
3	10 (17.5)	0/10 (0.0)	4 (12.5)	0/4 (0.0)	6 (26.1)	0/6 (0.0)	0 (0.0)	0/0 (0.0)
4以上	8 (14.0)	2/8 (25.0)	5 (15.6)	2/5 (40.0)	3 (13.0)	0/3 (0.0)	0 (0.0)	0/0 (0.0)

<sup>a</sup>肝移植非実施例における救命症例数, 「急性型」, 「亜急性型」, 「劇症肝炎+LOHF」: 救命率が合併症数に依存する (p<0.01 by Kruskal Wallis test)

表8 劇症肝炎，LOHFで実施された治療法と予後

	劇症肝炎+LOHF (n=71)			急性型 (n=35)			亜急性型 (n=33)			LOHF (n=3)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
ステロイド	51/70 (72.9)			24/35 (68.6)			24/33 (72.7)			3/3 (100)		
	19/25	24/32	8/14	12/18	10/14	2/3	6/6	13/17	5/10	1/1	1/1	1/1
G I 療法	12/71 (16.9)			6/35 (17.1)			6/33 (18.2)			0/3 (0)		
	5/25	4/32	3/14	4/18	1/14	1/3	1/6	3/17	2/10	0/1	0/1	0/1
特殊組成 アミノ酸	18/71 (25.4)			9/35 (25.7)			7/33 (21.2)			2/3 (66.7)		
	7/25	7/32	4/14	5/18	3/14	1/3	1/6	4/17	2/10	1/1	0/1	1/1
血漿交換	62/71 (87.3)			33/35 (94.3)			28/33 (84.8)			1/3* (33.3)		
	21/25	29/32	12/14	17/18	13/14	3/3	3/6	16/17*	9/10	1/1	0/1	0/1
血液濾過透析	45/71 (63.4)			23/35 (65.7)			21/33 (63.6)			1/3 (33.3)		
	14/25	25/32	6/14*	10/18	12/14	1/3	3/6	13/17	5/10	1/1	0/1	0/1
P G E I	2/71 (2.8)			1/35 (2.9)			1/33 (2.9)			0/3 (0)		
	2/25	0/32	0/14	1/18	0/14	0/3	1/6	0/17	0/10	0/1	0/1	0/1
I F N	4/71 (5.6)			1/35 (2.9)			2/33 (6.1)			1/3 (33.3)		
	3/25	0/32	1/14	1/18	0/14	0/3	2/6	0/17	0/10	0/1	0/1	1/1
CyclosporinA	7/71 (9.9)			1/35 (2.9)			5/33 (15.2)			1/3 (33.3)		
	4/25	2/32	1/14	1/18	0/14	0/3	3/6	2/17	0/10*	0/1	0/1	1/1
ラミブジン	26/71 (36.6)			16/35 (45.7)			8/33 (24.2)			2/3 (66.7)		
	13/25	9/32	4/14	10/18	4/14	2/3	3/6	4/17	1/10	0/1	1/1	1/1
抗凝固療法	39/71 (54.9)			19/35 (54.3)			18/33 (54.5)			2/3 (66.7)		
	10/25	24/32**	5/14**	8/18	11/14	0/3*	2/6	12/17	4/10	0/1	1/1	1/1
肝移植	14/71 (19.7)			3/35 (8.6)			10/33 (30.3)			1/3 (33.3)		
			14/14			3/3			10/10			1/1

\*p<0.05 and vs 急性型, \*p<0.05 and \*\*p<0.01 vs 生存例, \*p<0.05 and \*\*p<0.01 vs 死亡例 by Fisher's exact test.

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 (35)			亜急性型 (33)			LOHF (3)			急性型 (35)			亜急性型 (33)			LOHF (3)		
	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移
~-8	0 (0.0)			6 (18.8)			2 (66.7)			0			2 (6.1)			0 (0.0)		
	0	0	0	1	2	3	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
-7~-3	4 (11.8)			9 (28.1)			0 (0.0)			0			3 (9.1)			0 (0.0)		
	3	1	0	4	2	3	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0
-2~-1	12 (35.3)			4 (12.5)			0 (0.0)			5 (14.3)			5 (15.2)			0 (0.0)		
	4	5	3	1	3	0	0	0	0	3	0	2	2	1	2	0	0	0
0	10 (29.4)			8 (25.0)			0 (0.0)			17 (48.6)			13 (39.4)			0 (0.0)		
	6	4	0	0	8	0	0	0	0	9	7	1	0	11	2	0	0	0
1~2	6 (17.6)			2 (6.3)			0 (0.0)			8 (22.9)			4 (12.1)			0 (0.0)		
	3	3	0	0	1	1	0	0	0	3	5	0	0	3	1	0	0	0
3~7	1 (2.9)			0 (0.0)			1 (33.3)			2 (5.7)			1 (3.0)			1 (33.3)		
	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0
8~	1 (2.9)			2 (6.3)			0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)		
	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
なし	0 (0.0)			1 (3.1)			0 (0.0)			3 (8.6)			5 (15.2)			2 (66.7)		
	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0	3	1	1	0	1	1