

- 12) 宮村達男. C型肝炎ウイルス発見まで. 日本臨床 2004 ; 62(増刊号7)7-9
- 13) Japanese Red Cross Non-A, Non-B Hepatitis Research Group : Effect of screening or hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis. *Lancet* 1991 ; 338 : 1040-41
- 14) Inaba S, Fukuda M, Okochi K, et al. HCV transmission after receiving anti-c 100-negative blood units. *Lancet* 1991 ; 337 : 1354
- 15) 永山亮造, 三宅和彦, 滝川 一, 他. HCV 感染早期の HCV 抗体陰性時期での献血に由来する輸血後 C 型肝炎の 1 例. *肝臓* 1998 ; 39 : 73-6
- 16) Kudo T, Yanase Y, Ohshiro M, et al. Analysis of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus : quasispecies nature and buoyant densities of maternal virus populations. *J Med Virol* 1997 ; 51 : 225-30
- 17) 白木和夫. C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究. 平成 15 年度厚生労働科学研究報告書, p 1-13
- 18) National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C. *Hepatology* 2002 ; 36(Suppl 1) : 5
- 19) Manzini P, Saracco G, Cerchier A, et al. Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission : *Hepatology* 1995 ; 21 : 328-32
- 20) Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995 ; 345 : 289-91
- 21) Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1994 ; 169 : 638-41
- 22) Nagata I, Iizuka T, Harada Y, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. In : *Viral Hepatitis and Liver Disease* (ed by Nishioka K, et al), 1994 ; 468-70
- 23) Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, et al. A review of hepatitis C virus(HCV) vertical transmission : risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998 ; 27 : 108-17
- 24) Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al. Prospective re-evaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus : high virus load, vaginal delivery and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000 ; 182 : 1511-14
- 25) Kaneda T, Shiraki K, Hirano K, et al. Detection of maternofetal transfusion by placental alkaline phosphatase levels. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 730-5
- 26) 長谷川泉, 田中靖人, 溝上雅史. 家族内感染に関する疫学と HCV の分子進化的解析. 日本臨床 2004 ; 62(増刊号7)291-5
- 27) Kao JH, Hwang YT, Chen PJ, et al. Transmission of hepatitis C virus between a couple. *Am J Gastroenterol* 1996 ; 91 : 2087-90
- 28) 奥新浩晃, 上田久志, 薮下和久, 他. C型肝炎ウイルスの配偶者感染の実態について. *肝臓* 1992 ; 33 : 667-76
- 29) Akahane Y, Kojima M, Sugai Y, et al. Hepatitis C virus infection in a couple of patients with type C chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1994 ; 220 : 748-52
- 30) Honda M, Kaneko S, Unoura M, et al. Risk of hepatitis C virus infections though household contact with chronic carriers ; Analysis of nucleotide sequences. *Hepatology* 1993 ; 17 : 971-6
- 31) Nakayama H, Sugai Y, Ikeya S, et al. Molecular investigation of interspousal transmission of hepatitis C virus in two Japanese patients who acquired acute hepatitis C after 40 or 42 years of marriage. *Journal of medical virology* 2005 ; 75 : 258-66
- 32) 矢倉道泰, 田中晃久, 時田 元, 他. 結婚 50 年後に感染した HCV 夫婦間感染の 1 例. *肝臓* 2005 ; 46 : 19-25
- 33) 荒川泰行, 田中直英, 金子弥樹, 他. 医療機関内における HCV 感染と予防対策総論—リスクマネージメントの立場から—. 日本臨床 2004 ; 62(増刊号7)291-5
- 34) Tallis GF, Ryan GM, Lambert SB, et al. Evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through contaminated intravenous anaesthetic ampoules. *J Viral Hepat*

- 2003 ; 10 : 234—9
- 35) 清澤研道, 小口寿夫, 神山 健, 他. 医療従事者とC型肝炎ウイルス感染. 肝胆膵. 1992 ; 24 : 31—4
- 36) van den Hoek JA, van Haastrecht HJ, Goudsmit J, et al. Prevalence, incidence, and risk factors of hepatitis C infection among drug users in Amsterdam. *J Infect Dis* 1990 ; 162 : 823—6
- 37) van Beek I, Buckley R, Stewart M, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection among injecting drug users in Sydney. *Genitourin Med* 1994 ; 70 : 321—4
- 38) Galeazzi B, Tufano A, Barbierato E, et al. Hepatitis C infection in Italian intravenous drug users : epidemiological and clinical aspects. *Liver* 1995 ; 15 : 209—12
- 39) Smyth BP, Keenan E, O'Connor JJ, et al. Blood-borne viral infection in Irish injecting drug users. *Addiction* 1998 ; 93 : 1649—56
- 40) 和田 清, 石橋正彦, 小田晶彦, 他. 薬物乱用・依存者における HIV 感染の実態とハイリスク行動についての研究. 厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)「HIV 感染の動向と予防介入に関する社会疫学的研究」(主任研究者 : 木原正博)平成 14 年度研究報告書 2003 : p 215—33
- 41) Garfein RS, Doherty MC, Monterroso ER, et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998 ; 18(Suppl 1) : S 11—19
- 42) Miller M, Mella I, Moi H, et al. HIV and hepatitis C virus risk in new and Longer-term injecting drug users in Oslo, Norway. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 ; 33 : 373—9
- 43) S J Hutchinson, S M Bird, D J Golaberg. Modeling the current and future disease burden of hepatitis C among injection drug users Scotland. *Hepatology* 2005 ; 42 : 711—23
- 44) MacDonald MA, Wodak AD, Dolan KA, et al. Hepatitis C virus antibody prevalence among injection drug users at selected needle and syringe programs in Australia. *Med J Aust* 2000 ; 172 : 57—61
- 45) Huder C. Needle Park. What can we learn from the Zurich experience? *Addiction* 1994 ; 89 : 513—6
- 46) 和田 清. 麻薬・覚せい剤乱用者と HCV 感染. *日本臨床* 2004 ; 62(増刊号 7)326—9
- 47) M Bourliere, j M Barberin, M Rotily, et al. Epidemiological changes in hepatitis C virus genotypes in France : evidence in intravenous drug users. *Journal of Viral Hepatitis* 2002 ; 9 : 62—70
- 48) Satoh Y, Hino K, Kato T, et al. Molecular epidemiologic analysis of hepatitis C virus infection in injecting drug user with acute hepatitis C in japan, *J Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 19 : 1305—11
- 49) 権藤和久, 江森啓悟, 松山幸弘, 他. 若年者に発生した覚醒剤乱用が原因と考えられる C 型肝炎. *日本消化器病学会雑誌* 2002 ; 99 : 10 : 1240—2
- 50) 日本透析医学会. わが国の慢性透析療法の現況(2002), 2003
- 51) 露口雅子, 齋藤正雄, 久木田和丘, 他. 血液透析患者における HCV 感染. *日本臨床* 2004 ; 62(増刊号 7)319—22
- 52) Post JJ, Dolan KA, Whybin LR, et al. Acute hepatitis C virus infection in an Australian prison inmate : tattooing as a possible transmission route. *Med J Aust* 2001 ; 174 : 183—4
- 53) Haley RW, Fischer RP. Commercial tattooing as a potentially important source of hepatitis C infection. *Clinical epidemiology of 626 consecutive patients unaware of their hepatitis C serologic status. Medicine* 2001 ; 80 : 134—51
- 54) 田中栄司, 古田精市. 抗 HCV 抗体よりみた C 型肝炎ウイルスの疫学 C 型肝炎の輸血外感染経路. *日本臨床* 1991 ; 49 : 351—6
- 55) Alter M J, Kruszon-Moran D, Nainan O V, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999 ; 34 : 556—62
- 56) Kaur S, Rybicki L, Bacon B R, et al. Performance characteristics and results of a large-scale screening program for viral hepatitis and risk factors associated with exposure to viral hepatitis B and C : results of the National Hepatitis Screening Survey, National Hepatitis Surveillance Group. *Hepatology* 1996 ; 24 : 979—86
- 57) Dubois F, Desenclos J C, Mariotte N, et al.

- Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. The Collaborative Study Group. *Hepatology* 1997 ; 25 : 1490-6
- 58) 南谷幹夫, 特殊浴場従業女性の HCV 抗体保有状況. *日本医事新報* 1990 ; 3460 : 28-9
- 59) 飯島敏彦, 金子和弘, 小町谷恭平, 他. C型肝炎ウイルスの感染経路に関する研究. *肝臓* 1993 ; 34 : 345-6
- 60) Nakashima K, Kashiwagi S, Hayashi J, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among female prostitutes in Fukuoka, Japan. *J Gastroenterol* 1996 ; 31 : 664-8
- 61) 宮崎元伸, 高木 繁. 特殊浴場で働く日本女性の性感染症. *医学のあゆみ* 2000 ; 194 : 700-1
- 62) David L.Tomas, Jonathan M. Zenilman, Harvey J. Alter, et al. Sexual Transmission of Hepatitis C Virus among Patients Attending Sexually Transmitted Diseases Clinics in Baltimore-An Analysis of 309 Sex Partnerships. *J Infect Dis* 1995 ; 171 : 768-75

特集・肝炎診療の最前線

肝炎治療の最前線—その実際

肝炎劇症化時の対応

滝川康裕<sup>\*1)</sup>・八角有紀<sup>\*</sup>・渡辺雄輝<sup>\*</sup>・  
佐藤彰宏<sup>\*</sup>・遠藤龍人<sup>\*</sup>・鈴木一幸<sup>\*2)</sup>

Summary

急性肝炎は本来、特別な治療を要さない予後良好の疾患であるが、1～2%が昏睡を発現し劇症肝炎となる。劇症化した場合の内科的救命率は急性型で約50%、亜急性型で約20%と極めて予後不良である。劇症化の予知・予防は困難だが、強い倦怠感、進行性の黄疸、肝濁音界の消失、プロトロンビン時間の延長、尿素窒素の低下などに注意し、劇症化が疑われた場合は専門施設への速やかな搬送を考慮する。劇症化した場合は、直ちに人工肝補助を中心とした集中治療を行いつつ、肝移植の準備も並行して進める。治療法、救命率、肝移植の必要性などを家族に説明する。

Key Words

劇症肝炎／急性肝不全／劇症化予知／人工肝補助／肝移植

劇症肝炎の定義と診断

急性肝炎のうち、重篤な肝機能障害により肝性脳症をはじめとする肝不全症状を呈する場合を劇症肝炎と言い、わが国では表1に示すような診断基準が定められている。この基準の特徴は、肝性脳症を客観的に判断が可能なⅡ度以上と定め、また、重篤な肝障害の客観的な指標としてプロトロンビン時間40%以下と定めていることである。

急性肝炎劇症化の頻度と予後

発生頻度は、日本では急性肝炎全体の約2%と言われている<sup>1)</sup>が、成因によって異なり、A型肝炎では0.14～0.35%、B型肝炎では1～4%、いわゆる非A非B型肝炎では2.3～4.7%が劇症化すると報告されている<sup>2-4)</sup>。

劇症肝炎の予後は発症から肝性昏睡発現までの期間により大きく異なることが知られており、この期間が10日以内の比較的予後良好な急性型と、11日以上極めて予後不良

\*岩手医科大学第一内科 (たきかわ やすひろ), (やすみ ゆうき), (わたなべ ゆうき), (さとう あきひろ), (えんどう りゅうじん), (すずき かずゆき) 1) 助教授, 2) 教授

表1 劇症肝炎の診断基準

劇症肝炎とは、肝炎のうち初発症状発現後8週以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症をきたし、プロトロンビン時間40%以下を示すものとする。そのうちには発病後10日以内に脳症が発現する急性型と、それ以後に発現する亜急性型がある。

- (注1) 先行する慢性肝疾患が存在する場合は劇症肝炎から除外する。ただし、B型肝炎の無症候性キャリアからの急性増悪例は劇症肝炎に含めて扱う。
- (注2) 薬物中毒、循環不全、妊娠性脂肪肝、Reye症候群など、肝炎を伴わない肝不全は劇症肝炎から除外する。
- (注3) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類(1972年)に基づく。
- (注4) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針(2002年)に基づく。
- (注5) プロトロンビン時間が40%以下を示す症例のうち、肝性脳症が認められないか、昏睡Ⅰ度以内の症例は急性肝炎重症型、初発症状出現から8週以降24週以内に肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症を発現する症例は遅発性肝不全に分類する。これは劇症肝炎の類縁疾患であるが、診断に際しては除外して扱う。

(第12回犬山シンポジウム, 1981年8月, 第89回日本消化器病学会総会, 2003年4月改訂より)

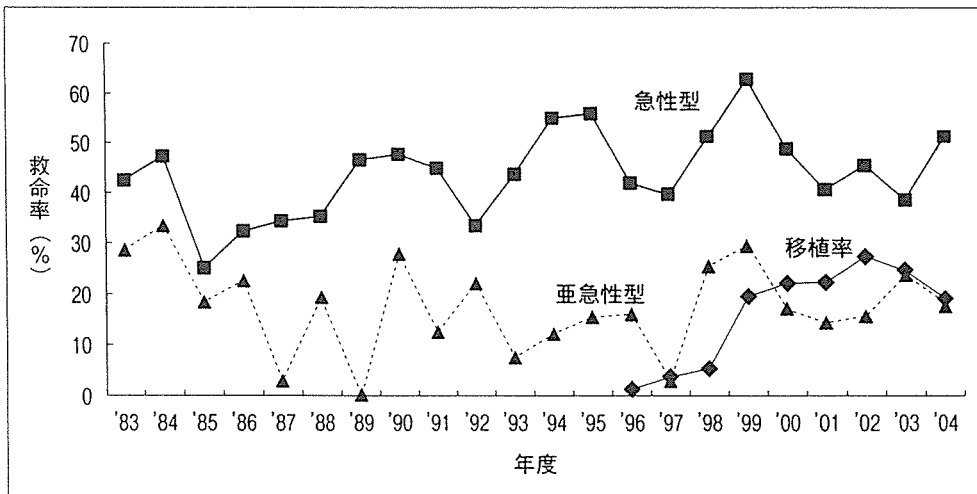


図1 劇症肝炎の病型別内科的救命率の変遷

な亜急性型に分類している。

急性肝炎は自己終息的な疾患であり、通常特殊な治療をせずに回復する予後良好な疾患であるが、劇症肝炎に至ると内科的救命率は全体として30～40%程度と極めて予後不良である。図1にわが国における劇症肝炎の内科的救命率の変遷を示す。急性型の予後はやや改善傾向を示すが、亜急性型は依然として予後不良であり、肝移植の適応である。

### 劇症化の機序

ウイルス肝炎における肝細胞障害機構として、感染細胞に表出されるウイルス抗原を、これに特異的な細胞障害性T細胞が攻撃することが想定されている。通常のウイルス性急性肝炎では、このような機構で巣状の壊死が形成されると考えられるが、劇症肝炎においてこの機構が広汎肝細胞死にまで至る機序

として、被感染者（宿主）の過剰な炎症・免疫反応やこれに伴う循環障害が想定されている。一方、性交渉や院内感染などにおいて、同じ感染源から複数の劇症肝炎患者が発生した事例がいくつか報告されたことから、宿主側の要因である免疫過剰反応のみならず特殊なウイルス株が肝炎の劇症化を引き起こす可能性が示唆された。このようなウイルス側の要因として、ウイルス遺伝子の変異による抗原性あるいは増殖力、蛋白転写活性の変化が想定され、B型肝炎ウイルスを中心に研究されている。

### ▶ 劇症化予知の試み

急性肝炎の予後が良好なのに反し、劇症化した場合の予後が極めて不良なことから、急性肝炎の段階で劇症化を早期に予知し、集中治療を行うことにより劇症化を阻止あるいは予後を改善しようとする試みが行われている。

急性肝炎の劇症化の徴候として古くから進行性の黄疸、強い全身倦怠感と食欲不振、悪心・嘔吐、肝性口臭、発熱、頻脈、出血傾向、浮腫、腹水、乏尿、肝濁音界の縮小（肝の萎縮）、羽ばたき振戦などが挙げられており、注意して観察すべき症候である。

臨床検査としては、総ビリルビン高値や、総蛋白、アルブミン、プロトロンビン時間、尿素窒素、コリンエステラーゼ、総コレステロール、HDLコレステロールなどの低値に注意すべきである。

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患調査研究班」では、プロトロンビン時間80%以下を示した段階での多変量解析（多重ロジスティックモデル）による予知式（表2）を提唱し、プロスペクティブな検証を進めている。この式では、予測劇症化確率20%を専門施設への搬送基準、50%を人工肝補助などの特

表2 プロトロンビン時間(PT)80%以下を示した急性肝炎の劇症化予知式

選択変数	回帰係数	有意確率	オッズ比
ln(1+TB)	0.692	0.016	1.997
PT (%)	-0.065	0.000	0.937
年齢	1.388	0.001	4.009
成因	0.868	0.031	2.382
定数	-1.156		

年齢：0：50歳以下，1：51歳以上

成因：0：HAV, HCV, HEV, acute HBV, 他のウイルス, 薬剤

1：HBV carrier, 成因不明

殊治療開始基準としている<sup>5)</sup>。

### ▶ 劇症化時の対応

#### 1. 家族への説明と特定疾患申請

劇症肝炎は若年者にも発症し急激かつ重篤な経過をたどるため、家族の動揺は大きく、家族への説明は極めて重要である。しかも現状の説明に終わることなく、近い将来予測される事態に対する対策をあらかじめ説明しておく必要がある。そのためには客観的な資料が必要であり、わが国でこれまで行われてきた全国集計のデータ<sup>6)</sup>が有用である。これらの客観的な資料を基に、頻回にきめ細かく説明しておくことが患者およびその家族との信頼関係の確立に繋がり、人工肝補助や移植準備などに円滑に進むことができる。

具体的には、急性肝炎の段階では先に述べた予測劇症化確率と仮に劇症化した場合の特殊治療や肝移植の必要性などを簡単に説明し、劇症化が懸念される場合は専門の施設への搬送が必要な旨をあらかじめ説明する。劇症化した場合は、人工肝補助療法の必要性を説明し速やかに開始する。これと同時に、先に述べたわが国の内科的救命率および移植による

表3 劇症肝炎に対する主な内科的治療法

●全身管理
1. 安静度：絶対安静
2. 栄養管理：原則として絶飲絶食，中心静脈栄養管理（ブドウ糖を中心に水分，電解質，ビタミン，微量元素を調節する。分岐鎖アミノ酸を多く含有する特殊組成アミノ酸溶液は肝予備能が高度に低下している時期は原則として使用しない。）
3. 呼吸管理：必要に応じて気管内挿管，人工呼吸器装着
4. 循環管理：心・肺・腎機能維持（中心静脈圧測定，アルブミン，時に塩酸ドパミン，塩酸ドブタミン持続点滴）
●特殊療法
1. 人工肝補助：血漿交換＋血液濾過透析，生物学的人工肝補助療法
2. 肝細胞保護：糖質コルチコイド プロスタグランジン（E <sub>1</sub> ，E <sub>2</sub> ，I <sub>2</sub> ，肝動脈持続注入療法？） インターフェロン サイクロスポリンA
3. 肝再生促進：グルカゴン－インスリン療法 サイクロスポリンA
●合併症対策
1. 肝性脳症：ラクツロース，フルマゼニル
2. 脳浮腫：頭蓋内圧モニタリング，頭部挙上，D-マンニトール，チオベンタールナトリウム，低体温療法
3. 腎不全：血液透析，塩酸ドパミン
4. 消化管出血：ヒスタミンH <sub>2</sub> 受容体拮抗薬
5. 血液凝固線溶異常：アンチトロンビン製剤ほかの蛋白分解酵素阻害薬（メシル酸ガベキサートなど）
6. 低血糖：血糖値モニタリング，ブドウ糖注射
7. 感染症：血液・尿・喀痰の頻回培養，抗生剤・抗菌薬，抗真菌薬の投与

救命率の現状から，特に亜急性型においては移植による救命に頼らざるをえないことを説明する。また，劇症肝炎においては移植可能な期間も極めて短く，内科的特殊治療開始と同時に移植準備を進める必要性を説明する。

劇症肝炎に対する特殊治療の医療費は極めて高額なため，国の医療費補助を受けるための特定疾患の申請を速やかに行う必要がある。

## 2. 治療法

劇症肝炎の基本的な病態は，強い壊死炎症反応による広範肝細胞壊死と肝再生不全のため，肝機能低下による代謝負荷が全身の臓器に及んだ状態である。肝再生を促進する有効な治療法がないことから，嚴重なモニタリングと一般的治療の上に，肝炎の沈静化，肝補助と合併症予防・治療を行い，肝の充分な再

生を待つのが内科治療の基本的な方針である（表3）。特に，わが国で開発された人工肝補助療法は，先に述べた急性型の救命率向上傾向に寄与した可能性があり，劇症化後は速やかに開始すべきである。基本的には1日に40単位程度の凍結新鮮血漿を用いた血漿交換と高流量血液濾過透析を併用し，さらに持続血液濾過透析で維持する。しかし，比較試験が困難なこともあり，単独で救命率の向上を証明しえた治療法はなく，肝移植が生命予後を改善する唯一の治療法であると考えられている。

わが国では脳死肝移植が行われることは極めて少ないため，親族をドナーとした生体肝移植が普及し，2003年の集計では劇症肝炎の24%に行われ，その75%が救命されている<sup>7)</sup>。劇症肝炎は基本的には可逆的（回復可

表 4 劇症肝炎の肝移植判定基準

<p>I) 脳症発症時に次の5項目のうち、2項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行う</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 年齢 &gt; 45 歳</li> <li>2. 亜急性型</li> <li>3. プロトロンビン時間 &lt; 10%</li> <li>4. 血清総ビリルビン濃度 <math>\geq</math> 18mg/dL</li> <li>5. 直接/総ビリルビン比 <math>\leq</math> 0.67</li> </ol> <p>II) 治療開始(脳症発現)から5日後における予後の再予測</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 脳症がI度以内に覚醒、あるいは昏睡度でII度以上の改善</li> <li>2. プロトロンビン時間が50%以上に改善以上の項目のうち、認められる項目数が2項目以上の場合: 生存と予測して肝移植の登録を取り消す</li> <li>0または1項目の場合: 死亡と再予測して肝移植の登録を継続する</li> </ol>
--

(杉原潤一ほか：肝臓 543-557 (2001) より)

能)な状態であり、内科的治療は第一に救命を目指すのはもちろんであるが、移植の普及によりこれを念頭に入れた内科的管理も重要性を増している。特に消化管出血、感染、腎不全、播種性血管内血液凝固異常症(DIC)などの重篤な合併症を併発した場合は、救命率が著しく低下するばかりでなく肝移植の適応外になることも多いため、合併症予防を含めた内科的管理に努めるべきである。

したがって、劇症肝炎の治療は、内科的集中治療により救命を目指すと同時に、タイミングを逸することなく肝移植ができるよう並行して準備を進めるとというのが基本的な方針となる。

### 3. 肝移植移植のタイミング

わが国における劇症肝炎の肝移植適応ガイドラインを表4に示す。このガイドラインは、脳症発現時の予後予測因子5項目の最も有効な判別点を採用したものである。さらにこのガイドラインでは、5日間の内科的集中治療

後の再評価の基準も示している。これは5日間の内科的治療が必須という意味ではなく、5日以内に移植ができなかった場合の再判定により、脳症発現時の判断の精度を高めようとするものである。

一方、肝移植の禁忌は、一般的には心肺機能低下患者、コントロール不能な全身性感染症、その他の重篤な病態、肝外の悪性腫瘍(皮膚扁平上皮癌を除く)、明らかな精神・神経疾患、アルコールあるいは薬物中毒などが挙げられている。さらに劇症肝炎の場合、脳浮腫の有無は脳障害の可逆性に深く関わるため、生命予後はもちろんのこと移植適応判定にも極めて重要であり、移植のタイミング決定に最も大きな要素の一つである。

### 文 献

- 1) 武藤泰敏：[肝移植適応基準] 各肝疾患の適応基準、劇症肝炎における肝移植の適応、肝移植適応基準、日本肝移植適応研究会記録(市田文弘、谷川久一編)、国際医書出版、東京(1991) p4-12.
- 2) McNeil M, Hoy JF, Richards MJ *et al* : Aetiology of fatal viral hepatitis in Melbourne. A retrospective study. *Med J Aust* 141 : 637-640 (1984)
- 3) Papaevangelou G, Tassopoulos N, Roumeliotou-Karayannis A *et al* : Etiology of fulminant viral hepatitis in Greece. *Hepatology* 4 : 369-372 (1984)
- 4) Kim WR, Brown RS Jr, Terrault NA *et al* : Burden of liver disease in the United States : summary of a workshop. *Hepatology* 36 : 227-242 (2002)
- 5) 鈴木一幸：急性肝炎の劇症化予知の関する研究、厚生労働科学研究費補助金(難治性の肝疾患克服研究事業)、平成15年度報告書 p123-130 (2004)
- 6) 滝川康裕、佐藤彰宏、鈴木一幸ほか：劇症肝不全の全国統計。肝・胆・膵 51 : 7-15 (2005)
- 7) 藤原研司：劇症肝炎、遅発性肝不全(LOHF : late onset hepatic failure)の全国集計(2003)、厚生労働科学研究費補助金(難治性の肝疾患克服研究事業)、平成16年度報告書、p93-107(2005)