

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（10例）、抗炎症薬（9例）、抗菌薬など（11例）、消化器疾患治療薬（12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46%であり、急性型57%、亜急性型32%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29%であった。肝移植は急性型7例、亜急性型9例、LOHF3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49%（急性型57%、亜急性型41%）、LOHF50%であった。

## 2. 成因と予後（表2）

ウイルス性症例は全体の53%を占めており、その比率は急性型（73%）が最も高く、以下亜急性型（38%）、LOHF（20%）の順であった。ウイルス性は大部分がB型（47%）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約6倍と多く、亜急性型では急性感染例とキャリア例は同数であった。B型以外のウイルス性はA型2例、C型1例、EBV1例、HSV1例で、E型の登録はみられなかった。ウイルス性以外では薬物性が10%、成因不明例が23%みられた。薬物性は急性型より亜急性型でその比率が高かった。成因不明例は亜急性型で多く32%を占めていた。薬物性9例のうち抗炎症薬によるものが2例（22%）、抗癌薬によるものが2例（22%）みられた。自己免疫性例は亜急性型7例、LOHF4例と全体で11例（12%）を占め、例年と比べ高率であった。

成因と予後の関連をみると、急性型のB型急性感染例は内科的治療で77%が救命されたが、亜急性型では50%の救命率であった。一方、B型キャリア例は急性型では救命例はなく、亜急性型でも17%の救命率であり統計学的にも有意にB型キャリア例の予後が不良であった。薬物性と成因不明例はそれぞれ全体で43%、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50%であったのに対し、亜急性型では29%と低率であった。自己免疫性例は亜急性型、LOHFとも33%の救命率でいずれも低率であった。

## 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）。高熱または低熱の体温変動が18%、羽ばたき振戦は78%で、腹水が49%、肝濁音界消失50%、肝性口臭が42%、頰脈が41%、下腿浮腫が32%で、呼吸促迫が49%で観察された。今回の調査では全身性炎症性症候群（SIRS: systemic inflammatory response syndrome）の診断基準に沿って測定体温が38℃以上または36℃以下の場合を体温変動とし、頰脈、呼吸促拍もSIRSの診断基準で判定した。これにより体温変動

例は例年の発熱例より頻度は少なかったが、呼吸促迫は高率であることが明らかになった。腹水と肝濁音界消失は急性型に比して亜急性型で有意に高率であった。また肝濁音界消失と下腿浮腫は急性型に比してLOHFで有意に高率であった。亜急性型では肝濁音界消失、羽ばたき振戦、下腿浮腫は死亡例が救命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49%、亜急性型の76%、LOHFの90%で観察され、亜急性型、LOHFはいずれも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（28%）に比して、死亡例（71%）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、PT（%）、HPT、総ビリルビン、直接ビリルビン濃度、D/T比が高値、PT（sec）、PT（INR）、アルブミン濃度、血清トランスアミナーゼ、CRNN、アンモニア濃度、赤血球数が低値であった（表5）。またLOHFは急性型に比してPT（%）、総ビリルビン濃度、直接ビリルビン濃度が高値、血清トランスアミナーゼ、アルブミン濃度、アンモニア濃度、赤血球数が低値であった。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が高値で、D/T比、ALT、赤血球数が低値であった。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であった。また死亡例と比してHGF値が高値、血小板数が高値であった。

## 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38%、DIC36%、腎不全33%の順で高かった。以下脳浮腫18%、消化管出血14%、心不全8%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。全体では感染、脳浮腫、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88%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、急性型で合併症数が3以上、亜急性型で2以上の症例では内科的治療による救命率が20%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（92%および70%）。副腎皮質ステロイドや抗凝固薬はそれぞれ72%、38%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39%、亜急性型の59%、LOHFの90%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11%、亜急性型

14%であり、それぞれ59%、49%は昏睡出現日に開始されていた。

B型43例のうちラミブジンが投与されたのは36例(84%)であり、うち急性感染例は23例(92%)、キャリア例は8例(80%)、判定不能例5例(63%)であった。キャリア例8例のうち救命例は昏睡Ⅱ度出現52日前よりラミブジンが投与されたLOHFの1例と、ステロイド、IFN、CyAとの併用治療が行なわれた亜急性型の1例のみであった(表10)。自己免疫性症例は11例とも副腎皮質ステロイドを投与されていたが、生存例は3例のみで移植例2例のほかはいずれも死亡した(表11)。

肝移植の適応は、急性型68%、亜急性型73%及びLOHF60%で検討され、計19例で生体部分肝移植が実施された(表12)。肝移植が実施された頻度は、急性型が16%、亜急性型24%、LOHF30%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47%、亜急性型76%、LOHF33%であった<sup>3)</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58%であった(表13)。肝移植非施行の72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%、5日後の再評価時が69%であり、急性型はⅡ度以上の昏睡出現時の正診率が76%、5日後の再評価では74%と亜急性型の再評価時を除きいずれも昨年に比べ正診率が高かった(表14、15)。

#### D. 考 察

2005年の症例では劇症肝炎、LOHFいずれも発症平均年齢が昨年同様に2003年までの報告に比べ高齢であった。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。薬物の内訳も抗菌薬、循環器疾患治療薬や消化器疾患治療薬が多くみられた。成因別ではウイルス性が53%を占め、その大部分がB型であった。B型では急性感染例(28%)がキャリア例(11%)より多くみられた。また、B型判定不能例(9%)も昨年とほぼ同率にみられた。昨年同様、CLIA法やCLEIA法によるHBc抗体測定が行われている施設が多く、施設によっては200倍希釈での測定がなされていないことなどが原因であった。今後、これらの測定法も含めた成因分類の判定基準見直しを検討する必要があると思われる。2005年の症例ではA型、C型がそれぞれ1例登録されたが、いずれも少数であった。A型は最近数年間は2例以下であり、減少傾向にあると思われる。また少数ではあるが、EBVやHSVといった性的接触による感染と思われる症例の報告はHBV急性感染例と同様、今後の動向に注意が必要と思われる。昨年増加が見られた薬物性例は10%でほぼ例年と同率であった。成因不明例は全体の23%を占めていたが、例年と比べるとやや低率であった。自己免疫性例は12%で、亜急性型、LOHFでの割合が高く、例年に比し増加し

ていた。

成因と予後との関連を検討すると、急性型ではB型キャリア例の救命率が低く、亜急性型ではB型キャリア例、自己免疫性例、薬物性例、成因不明例で内科的治療による救命率が低かった。例年に比べるとB型急性感染例の救命率の上昇がみられたのに対し、B型キャリア例はほとんど変化がみられなかった。B型に対しては全体の84%でラミブジン投与が行われており、治療開始時期も昨年同様早期化の傾向がみられたが、B型キャリア例に対してはこれらが必ずしも予後の改善につながっていなかった。今後ステロイドやIFN、CyAといった併用治療の有効性を検証していく必要がある。

劇症肝炎、LOHFの治療法として、生体部分肝移植の普及は著しいものがある。2005年の症例では、全体の21%で肝移植が実施されており、その比率は急性型で16%、亜急性型で24%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、短縮化の傾向があり、2005年は58%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、昨年より上回ったものの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、有意差はみられなかったが急性型では頻脈、呼吸促進などSIRSに関連した所見の頻度が高い傾向がみられたのに対して、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。SIRSの有無は劇症肝不全における短期予後予測に有用とされており、SIRS診断が可能となる今後の調査ではより正確なSIRS出現頻度と予後との関連性が明らかになるものと思われる<sup>4)</sup>。肝萎縮に関しては、亜急性型が急性型より高頻度であり、急性型でも死亡例で高率に観察された。CT volume metryでの測定値を含め、今後、有力な指標となるものと思われた。また合併症に関しては、これまでの報告と同様、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。特に急性型では3つ以上、亜急性型では2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

2005年の全国調査においては、2004年に引き続き劇症肝炎、LOHF患者平均年齢の上昇や自己免疫性例の増加などその実態は例年と比しやや変遷がみられた。しかし全体的な内科的治療成績、移植率に著変なく、依然としてB型キャリア例、自己免疫性例、成因不明例での予後は不良であった。今後更なる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) 坪内博仁, 桶谷真: 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2004年). 厚生労働省特定疾患対策事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成17年度 総括・分担研究報告書, 61-69, 2006.

- 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 (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, 93-107, 2005.

- 3) 杉本潤一, 内藤智雄, 石木佳英, 他: 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.

- 4) 白鳥康史, 他: 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, 93-107, 2004.

表 1 : 劇症肝炎, LOHFの背景因子と予後

		急性型 (n= 44)	亜急性型 (n=37)	LOHF (n= 10)
男:女		24:20	14:23	4:6
年齢		48.3 ±15.4 <sup>a</sup>	53.2 ±15.7	53.7 ±14.5
HBV carrier (%)		8.3 (3/36)	14.3 (5/35)	11.1(1/9)
基礎疾患 <sup>b</sup> (%)		37.2 (16/43)	40.0(14/35)	20.0 (2/10)
薬物歴(%)		47.4 (18/38)	64.7 (22/34)	70.0 (7/10)
救命率(%)	内科治療	<b>56.8 (21/37)</b>	<b>32.1 (9/28)*</b>	28.6 (2/7)
	肝移植	57.1 (4/7)	66.7 (6/9)	100.0 (3/3)
	全体	56.8 (25/44)	40.5 (15/37)	50.0 (5/10)

<sup>a</sup>平均±標準偏差, <sup>b</sup>HBV carrier を含まない: 生活習慣病, 悪性疾患, 精神疾患など

\*p<0.05 vs 急性型 by Student's t-test or Fisher's exact tests.

表 2 : 劇症肝炎、LOHFの成因と予後

( )は疑診例	急性型 (n= 44)								亜急性型 (n=37)							
	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	32	72.7	15	11	3	3	58	56	14	37.8	4	8	2	0	33	43
A 型	2	4.5	1	1	0	0	50	50	0	0	0	0	0	0	0	0
B 型	29	65.9	14	10	2	3	58	55	12	32.4	3	7	2	0	30	46
急性感染	19 (11)	43.2	13 (7)	4 (3)	1	1 (1)	77	74	6 (4)	16.2	2 (2)	2 (1)	2 (1)	0	50	67
キャリア	3 (1)	6.8	0	3 (1)	0	0	0*	0*	6 (1)	16.2	1	5 (1)	0	0	17	17
判定不能	7	15.9	1	3	1	2	25	29	0	0	0	0	0	0	0	0
C 型	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2.7	0	1	0	0	0	0
E 型	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他(EBV)	1	2.3	0	0	1	0	0	100	1	2.7	1	0	0	0	0	0
自己免疫性	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (3)	18.9	2	4 (2)	1 (1)	0	33	43
薬物性	3	6.8	2	1	0	0	67	67	4	10.8	1	2	0	1	33	25
成因不明	7	15.9	3	3	1	0	50	57	12	32.4	2	5	3	2	29	42
評価不能	2	4.5	1	1	0	0	50	50	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	44	100	21	16	4	3	57	57	37	100	9	19	6	3	32	41

( )は疑診例	LOHF (n= 10)								全体 (n=91)							
	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	20.0	1	0	1	0	100	100	48	52.7	20	19	6	3	51	54
A 型	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2.2	1	1	0	0	50	50
B 型	2	20.0	1	0	1	0	100	100	43	47.3	18	17	5	3	51	53
急性感染	0	0	0	0	0	0	0	0	25 (15)	27.5	15 (9)	6 (4)	3 (1)	1 (1)	71	72
キャリア	1	10.0	1	0	0	0	100	100	10 (2)	11.0	2	8 (2)	0	0	20**	20**
判定不能	1	10.0	0	0	1	0	0	100	8	8.8	1	3	2	2	25	38
C 型	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.1	0	1	0	0	0	0
E 型	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他(EBV)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2.2	1	0	1	0	100	100
自己免疫性	4 (3)	40.0	1	2 (2)	1 (1)	0	33	50	11 (6)	12.1	3	6 (4)	2 (2)	0	33	45
薬物性	2	20.0	0	1	1	0	0	50	9	9.9	3	4	1	1	43	44
成因不明	2	20.0	0	2	0	0	0	0	21	23.1	5	10	4	2	33*	43*
評価不能	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2.2	1	1	0	0	50	50
合計	10	100	2	5	3	0	29	50	91	100	32	40	13	6	44	49

\*p<0.05 and \*\*p<0.01 vs 急性感染 by Fisher's exact tests.

表 3 : 劇症肝炎, LOHFにおける昏睡Ⅱ度以上出現時の身体所見と予後

	劇症肝炎+LOHF (n= 91 )			急性型 (n= 44 )			亜急性型 (n=37 )			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
体温変動 <sup>a</sup>	15/84(17.9)			7/39(17.9)			6/35(17.1)			2/10(20.0)		
	4/30	10/39	1/15	2/19	5/15	0/5	1/9	4/19	1/7	1/2	1/5	0/3
黄疸	87/90(96.7)			40/43(93.0)			37/37(100)			10/10(100)		
	28/31	40/40	19/19	17/20	16/16	7/7	9/9	19/19	9/9	2/2	5/5	3/3
腹水	43/87(49.4)			<b>13/41(31.7)</b>			<b>24/36(66.7)**</b>			6/10(60.0)		
	14/31	18/37	11/19	7/20	3/14	3/7	6/9	12/18	6/9	1/2	3/5	2/3
痙攣	3/88(3.4)			2/41(4.9)			1/37(2.7)			0/10(0)		
	0/30	3/40	0/18	0/19	2/16	0/6	0/9	1/19	0/9	0/2	0/5	0/3
頻脈 <sup>b</sup>	34/84(40.5)			17/39(43.6)			12/35(38.5)			5/10(50.0)		
	9/30	19/39	6/15	6/19	8/15	3/5	2/9	8/19	2/7	1/2	3/5	1/3
呼吸促進 <sup>c</sup>	34/69(49.3)			20/35(57.1)			10/26(36.0)			4/8(50.0)		
	10/24	17/30	7/15	9/16	9/14	2/5	1/7	6/12	3/7	0/1	2/4	2/3
肝濁音界消失	30/60(50.0)			<b>5/24(20.8)</b>			<b>19/27(70.4)**</b>			<b>6/9(66.7)*</b>		
	<b>6/26</b>	<b>17/21<sup>##</sup></b>	7/13	2/16	3/5	0/3	<b>3/8</b>	<b>12/12<sup>##</sup></b>	<b>4/7<sup>&amp;</sup></b>	1/2	2/4	3/3
羽ばたき振戦	61/78(78.2)			27/34(79.4)			27/35(77.1)			7/9(77.8)		
	20/27	29/35	12/16	13/16	10/12	4/6	<b>5/9</b>	<b>16/18<sup>#</sup></b>	6/8	2/2	3/5	2/2
肝性口臭	27/64(42.2)			12/24(50.0)			12/31(38.7)			3/9(33.3)		
	6/23	13/26	8/15	5/13	5/7	2/4	1/8	6/15	5/8	0/2	2/4	1/3
下腿浮腫	24/75(32.0)			<b>7/35(20.0)</b>			11/31(35.5)			<b>6/9(66.7)*</b>		
	<b>4/29</b>	<b>15/30<sup>##</sup></b>	5/16	2/18	3/11	2/6	<b>1/9</b>	<b>9/15<sup>#</sup></b>	1/7	1/2	3/4	2/3

<sup>a</sup>体温: 38℃以上または36℃以下, <sup>b</sup>脈拍数: 90/min以上, <sup>c</sup>呼吸数: 20/min以上またはPaCO<sub>2</sub>:32Torr以下

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

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= 91 )			急性型 (n= 44 )			亜急性型 (n=37 )			LOHF (n=10 )		
	(% )			(% )			(% )			(% )		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
肝萎縮	53/82(64.6)			<b>19/39(48.7)</b>			<b>25/33(75.8)*</b>			<b>9/10(90.0)*</b>		
	<b>12/28</b>	<b>29/37<sup>##</sup></b>	12/17	<b>5/18</b>	<b>10/14<sup>#</sup></b>	4/7	6/8	14/18	5/7	1/2	5/5	3/3

\*p<0.05 vs 急性型, #p<0.05 and ##p<0.01vs 生存例 by Fisher's exact tests.

表5：劇症肝炎，LOHFにおける昏睡Ⅱ度以上出現時の血液検査所見

	劇症肝炎(n=81)			急性型(n=44)			亜急性型(n=37)			LOHF (n=10)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	37.5±31.1			50.0±39.5			24.8±7.2**			23.3±6.2
	34.5±16.8	46.0±44.1	31.9±18.4	36.9±17.2	70.2±54.8 <sup>#</sup>	41.9±33.2	22.4±6.6	23.8±6.7	27.6±8.5	
PT (%)	25.7±13.1			20.0±12.5			30.1±10.9**			34.4±13.1**
	25.4±11.2	24.0±13.6	24.2±14.4	21.8±9.3	17.8±14.9	19.5±16.1	33.9±11.2	29.3±10.0	27.9±12.6	
PT-INR	4.85±8.59			7.15±11.87			2.72±1.41*			2.48±0.99
	3.61±2.31	7.75±13.92	3.21±2.24	4.24±2.46	13.27±19.27	3.57±3.16	2.03±0.46	2.97±1.67	2.95±1.41	
HPT (%)	20.2±10.9			15.4±10.3			24.7±10.1**			20.0±10.6
	19.7±11.9	19.3±10.4	23.6±11.9	17.2±10.8	10.9±8.3	—	27.8±13.1	24.0±8.4	23.6±11.9	
ATⅢ (%)	44.7±23.2			41.9±21.7			46.3±26.3			51.8±11.4
	47.2±20.4	40.5±28.3	45.3±22.3	46.5±18.8	34.0±24.9	44.5±26.4	48.8±25.1	45.3±30.8	45.8±22.8	
albumin (g/dl)	3.2±0.5			3.4±0.4			3.0±0.5**			3.0±0.7*
	3.3±0.4	3.2±0.5	3.2±0.7	3.4±0.5	3.3±0.4	3.7±0.3	3.2±0.4	3.0±0.5	2.9±0.7	
T.Bil (mg/dL)	14.3±9.5			9.7±5.4			17.8±11.1**			21.2±7.2**
	7.8±4.3	17.2±10.4 <sup>###</sup>	15.5±9.4 <sup>##</sup>	8.4±4.8	11.4±6.2	9.5±5.1	6.6±2.8	22.1±10.8 <sup>###</sup>	20.1±9.5 <sup>###</sup>	
D.Bil (mg/dL)	9.3±6.8			5.7±2.8			12.3±8.4**			11.9±4.2**
	5.6±2.7	10.7±8.1 <sup>###</sup>	10.8±7.9 <sup>##</sup>	6.0±2.8	5.8±3.0	4.2±1.8	4.7±2.4	14.8±8.7 <sup>###</sup>	14.5±7.5 <sup>###</sup>	
D/T 比	0.65±0.14			0.61±0.14			0.70±0.10**			0.62±0.22
	0.70±0.09	0.62±0.15 <sup>#</sup>	0.65±0.11	0.69±0.08	0.55±0.15 <sup>###</sup>	0.54±0.09 <sup>###</sup>	0.72±0.10	0.68±0.11	0.71±0.07	
AST (IU/L)	1,189[33-29,680]			2,379[304-29,680]			369[33-17,400]**			91 [27-605]*
	1,674[56-22,240]	499[33-9,900]	1,163[166-29,680]	2,183[389-22,240]	1,720[304-9,900]	3,591[1322-29,680]	1,399[56-17,400]	157[33-1,363] <sup>###</sup>	618[166-1,844] <sup>§</sup>	
ALT (IU/L)	1,785[9-17,008]			3,452[412-17,008]			477[9-8,420]**			76 [13-899] **
	3,065[62-8,420]	667[9-8,118] <sup>###</sup>	1,051[207-17,008]	3,292[1,907-8,340]	3,622[412-8,118]	3,666[1,187-17,008]	1,298[62-8,420]	203[9-1,361] <sup>###</sup>	654[207-2,544]	
LDH (IU/L)	590[219-133,000]			662[253-133,000]			468[219-19,920]			335 [264-1,571]
	959[253-133,000]	367[219-7,490]	630[264-27,620]	650[253-133,000]	505[265-7,490]	797[630-27,620]	1,090[260-19,920]	342[219-681] <sup>#</sup>	590[264-876]	
CK (IU/L)	93[12-3,825]			102[12-3,825]			66[20-859]			54 [23-118]
	71[20-3,825]	143[12-3,220]	66[19-660]	56[21-3,825]	263[12-3,220]	261[19-660]	164[20-859]	86[33-737]	57[25-240]	
BUN (mg/dL)	17.6±20.7			17.8±23.2			16.2±16.3			21.9±24.9
	18.7±25.6	19.2±18.2	9.0±7.5	22.5±29.7	15.6±15.6	7.3±3.9	9.7±5.9	22.2±20.0	10.2±9.2	
CRNN (mg/dL)	1.2±1.2			1.6±1.6			0.9±0.6*			0.8±0.3
	1.3±1.4	1.4±1.4	0.9±0.5	1.6±1.6	1.8±1.9	1.0±0.6	0.7±0.3	1.0±0.8	0.7±0.4	
CRP (mg/dL)	1.7±2.7			1.5±1.3			1.9±3.6			2.3±3.2
	2.1±3.0	1.7±2.9	0.9±0.8	1.7±1.6	1.4±1.2	1.1±0.6	2.8±4.8	2.0±3.8	0.8±0.9	
AFP (ng/mL)	31.6[1.3-547.7]			6.3[1.3-233.0]			102.0[6.5-547.7]			7.0 [2.9-602.0]
	28.0[2.4-162.0]	16.0[1.3-408.6]	250.5[3.1-547.7]	10.0[2.4-162.0]	4.3[1.3-233.0]	3.1	46.0	24.8[6.5-408.6]	281.8[102.0-547.7]	
NH3 (ng/dL)	126±76			154±81			106±62**			72±36**
	114±62	133±87	171±66 <sup>###</sup>	122±63	179±96 <sup>#</sup>	196±60 <sup>#</sup>	95±61	89±49	153±67 <sup>§</sup>	
Fisher 比	0.79±0.27			0.66±0.04			1.20			2.63
	—	0.79±0.27	—	—	0.66±0.04	—	—	1.20	—	
BTR	2.98±1.91			3.05±1.95			2.93±2.05			—
	3.20±2.63	3.29±1.89	1.74±0.81	4.11±2.98	2.93±0.62	1.16	1.38	3.47±2.39	2.31	
HGF (ng/mL)	2.17[0.36-106.35]			2.54[0.36-14.49]			1.85[1.15-106.35]			3.51 [3.32-3.70]
	1.82[0.36-11.68]	2.54[1.15-14.49]	2.00[1.56-106.35] <sup>§</sup>	1.21[0.36-11.68]	3.83[1.27-14.49]	1.56	3.15[1.60-4.69]	1.58[1.15-3.76]	54.18[2.00-106.35] <sup>§</sup>	
血小板 (万/mm <sup>3</sup> )	13.0±7.3			12.8±7.2			13.1±6.1			13.5±11.5
	12.8±6.6	11.6±5.4	16.1±8.4 <sup>§</sup>	13.2±6.8	11.7±6.4	14.0±10.2	12.0±6.5	11.4±4.5	17.6±7.0 <sup>§</sup>	
白血球 (千/mm <sup>3</sup> )	9.9±5.6			10.4±5.4			9.1±5.8			10.6±5.9
	9.2±4.8	10.9±6.5	8.8±4.5	10.0±5.1	11.8±5.7	8.2±5.4	7.2±3.8	10.0±7.2	9.2±4.1	
赤血球 (万/mm <sup>3</sup> )	403±87			438±69			385±88**			325±84**
	440±76	384±88 <sup>#</sup>	429±59	451±73	410±66	466±40	415±83	361±100	405±58	

平均±標準偏差，中央値[最小-最大]

\*p<0.05 and \*\*p<0.01 vs 急性型

&p<0.05 vs 劇症肝炎全体

#p<0.05 and ##p<0.01 vs 生存例

§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=91)			急性型 (n=44)			亜急性型 (n=37)			LOHF (n=10)		
	(% )			(% )			(% )			(% )		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
感染	31/81(38.3)			12/38(31.6)			15/33(45.5)			4/10(40.0)		
	<b>8/30</b>	<b>19/34<sup>#</sup></b>	<b>4/17<sup>&amp;</sup></b>	4/19	6/13	2/6	3/9	10/16	2/8	1/2	3/5	0/3
脳浮腫	13/74(17.6)			6/37(16.2)			6/30(20.0)			1/7(14.3)		
	<b>2/30</b>	<b>10/27<sup>##</sup></b>	<b>1/17<sup>&amp;</sup></b>	2/20	4/10	0/7	0/8	5/14	1/8	0/2	1/3	0/2
消化管 出血	12/87(13.8)			4/44(9.1)			7/34(20.6)			1/9(11.1)		
	<b>0/32</b>	<b>11/37<sup>##</sup></b>	<b>1/18<sup>&amp;</sup></b>	<b>0/21</b>	<b>4/16<sup>#</sup></b>	0/7	0/9	6/17	1/8	0/2	1/4	0/3
腎不全	29/87(33.3)			15/42(35.7)			9/27(33.3)			2/10(20.0)		
	<b>6/32</b>	<b>19/37<sup>##</sup></b>	<b>4/18<sup>&amp;</sup></b>	5/21	7/14	3/7	<b>1/5</b>	<b>8/15<sup>#</sup></b>	<b>0/7<sup>&amp;</sup></b>	0/2	2/5	0/3
DIC	29/81(35.8)			10/40(25.0)			14/34(41.2)			5/10(50.0)		
	<b>7/30</b>	<b>20/34<sup>##</sup></b>	<b>2/17<sup>&amp;&amp;</sup></b>	<b>2/20</b>	<b>7/14<sup>#</sup></b>	1/6	4/9	9/17	1/8	1/2	<b>4/5</b>	<b>0/3<sup>&amp;</sup></b>
心不全	6/80(7.5)			3/42(7.1)			3/30(10.0)			0/8(0.0)		
	<b>2/32</b>	<b>3/30</b>	1/18	1/21	1/14	1/7	1/9	2/13	0/8	0/2	0/3	0/3

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

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=72)		急性型 (n=37)		亜急性型 (n=28)		LOHF (n=7)	
	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	17 (23.6)	<b>15/17<sup>##</sup></b> <b>(88.2)</b>	13 (35.1)	<b>12/13<sup>##</sup></b> <b>(92.3)</b>	3 (10.7)	<b>2/3<sup>#</sup></b> <b>(66.7)</b>	1 (14.3)	1/1 (100)
1	21 (29.2)	<b>10/21<sup>##</sup></b> <b>(47.6)</b>	9 (24.3)	<b>5/9<sup>##</sup></b> <b>(55.6)</b>	10 (35.7)	<b>5/10<sup>#</sup></b> <b>(50.0)</b>	2 (28.6)	0/2 (0)
2	15 (20.8)	<b>5/15<sup>##</sup></b> <b>(33.3)</b>	9 (24.3)	<b>3/9<sup>##</sup></b> <b>(33.3)</b>	5 (17.9)	<b>1/5<sup>#</sup></b> <b>(20.0)</b>	1 (14.3)	1/1 (100)
3	15 (20.8)	<b>2/15<sup>##</sup></b> <b>(13.3)</b>	5 (13.5)	<b>1/5<sup>##</sup></b> <b>(20.0)</b>	8 (28.6)	<b>1/8<sup>#</sup></b> <b>(12.5)</b>	2 (28.6)	0/2 (0)
4以上	4 (5.6)	<b>0/4<sup>##</sup></b> <b>(0)</b>	1 (2.7)	<b>0/1<sup>##</sup></b> <b>(0)</b>	2 (7.1)	<b>0/2<sup>#</sup></b> <b>(0)</b>	1 (14.3)	0/1 (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 (<sup>#</sup>p<0.05 and <sup>##</sup>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= 91 )			急性型 (n= 44 )			亜急性型 (n=37 )			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	65/90(72.2)			<b>25/44(56.8)</b>			<b>32/36(88.9)**</b>			8/10(80.0)		
	24/32	28/40	13/18	14/21	8/16	3/7	8/9	16/19	8/8	2/2	4/5	2/3
GI 療法	16/90(17.8)			8/44(18.2)			5/36(13.9)			3/10(30.0)		
	3/32	7/40	6/18	2/21	3/19	3/7	1/9	3/19	1/8	0/2	1/5	2/3
特殊組成 アミノ酸	25/88(28.4)			10/42(23.8)			11/36(30.6)			4/10(40.0)		
	7/31	12/40	6/17	5/20	4/16	1/6	1/9	6/19	4/8	1/2	2/5	1/3
血漿交換	83/90(92.2)			41/44(93.2)			33/36(91.7)			9/10(90.0)		
	29/32	36/40	18/18	19/21	15/16	7/7	8/9	17/19	8/8	2/2	4/5	3/3
血液濾過透析	62/89(69.7)			29/43(67.4)			<b>29/36(80.6)</b>			<b>4/10(40.0)<sup>s</sup></b>		
	23/32	27/39	12/18	14/21	9/15	6/7	8/9	16/19	5/8	1/2	2/5	1/3
PGE1	6/90(6.7)			3/44(6.8)			2/36(5.6)			1/10(10.0)		
	1/32	3/40	2/18	0/21	1/16	2/7	1/9	1/19	0/8	0/2	1/5	0/3
IFN	11/90(12.2)			3/39(7.7)			6/36(16.7)			1/10(10.0)		
	6/32	4/40	1/18	4/21	0/16	0/7	2/9	3/19	1/8	0/2	1/5	0/3
CyclosporinA	8/90(8.9)			2/44(4.5)			5/36(13.9)			1/10(10.0)		
	5/32	1/40	2/18	1/21	0/16	1/7	<b>4/9</b>	<b>0/19<sup>##</sup></b>	1/8	0/2	1/5	0/3
ラミブジン	36/89(40.4)			<b>24/43(55.8)</b>			<b>10/36(27.8) *</b>			<b>2/10(20.0) *</b>		
	<b>18/32</b>	<b>12/39<sup>r</sup></b>	6/18	14/21	6/15	4/7	3/9	6/19	1/8	1/2	0/5	1/3
抗凝固療法	34/90(37.8)			<b>11/44(25.0)</b>			<b>22/36(61.1)**</b>			<b>1/10(10.0)<sup>ss</sup></b>		
	10/32	18/40	6/18	5/21	4/16	2/7	5/9	13/19	4/8	0/2	1/5	0/3
肝移植	19/91(20.9)			7/44(15.9)			9/37(24.3)			3/10(30.0)		
			19/19			7/7			9/9			3/3

\*p<0.05 and \*\*p<0.01vs 急性型, <sup>s</sup>p<0.05 and <sup>ss</sup>p<0.01vs 亜急性型, # p<0.05 and ## p<0.01vs 生存例 by Fisher's exact tests.

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 (37)			LOHF (10)			急性型 (44)			亜急性型 (37)			LOHF (10)		
	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移
~8	<b>0(0.0)</b>			<b>9(24.3)</b>			<b>8(80.0)</b>			0			1(2.7)			2(20.0)		
	0	0	0	0	7	2	1	4	3	0	0	0	0	1	0	1	0	1
-7~-3	<b>1(2.2)</b>			<b>4(10.8)</b>			<b>0(0.0)</b>			0			3(8.1)			0(0.0)		
	1	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
-2~-1	<b>16(36.4)</b>			<b>9(24.3)</b>			<b>1(10.0)</b>			5(11.4)			1(2.7)			0(0.0)		
	7	7	2	4	3	2	1	0	0	1	3	1	0	1	0	0	0	0
0	<b>22(50.0)</b>			<b>14(37.8)</b>			<b>1(10.0)</b>			<b>26(59.1)</b>			<b>18(48.6)</b>			<b>3(30.0)</b>		
	12	6	4	4	6	4	0	1	0	14	6	6	5	8	5	1	1	1
1~2	2(4.5)			0(0.0)			0(0.0)			9(20.5)			7(18.9)			2(20.0)		
	1	1	0	0	0	0	0	0	0	6	3	0	1	5	1	0	1	1
3~7	3(6.8)			1(2.7)			0(0.0)			3(6.8)			2(5.4)			1(10.0)		
	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	3	0	1	0	1	0	1	0
8~	0(0.0)			0(0.0)			0(0.0)			0(0.0)			1(2.7)			1(10.0)		
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
なし	0(0.0)			0(0.0)			0(0.0)			1(2.3)			3(8.1)			1(10.0)		
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0	0	1	0



表10：B型キャリア症例における治療

年齢	性	病型	転帰	ラミブジン 開始時期*	ステロイド 開始時期*	IFN 開始時期*	CyclosporinA 開始時期*
47	F	急性	死亡	0日	—	—	—
68	M	急性	死亡	4日	5日	—	—
66	F	急性	死亡	—	—	—	—
50	F	亜急性	生存	30日	0日	0日	4日
43	F	亜急性	死亡	-28日	-28日	—	—
48	M	亜急性	死亡	—	2日	—	—
65	M	亜急性	死亡	-8日	3日	-4日	—
63	F	亜急性	死亡	-6日	-5日	-5日	—
63	M	亜急性	死亡	不明	—	—	—
66	F	LOHF	生存	-52日	-45日	—	—

\*昏睡Ⅱ度出現時との期間

表11：自己免疫性症例の治療

年齢	性	病型	AIH スコア	転帰	ステロイド		
					投与方法	開始時脳症	時期*
52	F	亜急性	16	生存	パルス静注	0度	-4日
28	F	亜急性	17	生存	パルス静注	0度	0日
63	F	亜急性	17	死亡	パルス静注	0度	-25日
73	F	亜急性	17	死亡	パルス静注	Ⅱ度	1日
71	F	亜急性	—	死亡	経口	Ⅱ度	5日
41	F	亜急性	10	死亡	パルス静注	0度	-3日
61	M	亜急性	—	移植	パルス静注	0度	-3日
30	F	LOHF	16	生存	パルス静注	Ⅱ度	-2日
45	F	LOHF	—	死亡	パルス静注	0度	-11日
74	F	LOHF	—	死亡	パルス静注	0度	-22日
56	M	LOHF	—	移植	パルス静注	0度	-24日

\*昏睡Ⅱ度出現時との期間

表12：肝移植適応の検討

	急性型(n=44)			亜急性型(n=37)			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(%)	30/44(68.2)			27/37(73.0)			6/10(60.0)			
	12/21	11/16	7/7	4/9	15/19	8/9	0/2	3/5	3/3	
検討時期 <sup>1</sup>	-8日以前	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	-7~-3	1	0	0	1	3	0	0	2	0
	-2~-1	2	4	1	0	2	1	0	1	0
	0	7	2	4	3	2	1	0	0	1
	1~2	2	2	2	0	4	2	0	0	0
	3~7	0	2	0	0	0	1	0	0	0
	8日以降	0	0	0	0	1	2	0	0	1
	不明	0	1	0	0	2	1	0	0	0
適応基準の利用(%)	14/30(46.7)			19/25(76.0)			2/6(33.3)			
	4/14	4/10	6/6	4/4	9/14	6/7	0/1	0/2	2/3	

<sup>1</sup>昏睡Ⅱ度以上出現後の日数

表13：昏睡出現から肝移植までの日数

発症年	症例	平均±SD	0~2	3~4	5~7	8~14	15~	4日以内の比率(%)
2005	19	12.3±19.2	6	5	1	2	5	11/19(57.9)
2004	14	11.5±18.4	4	4	1	2	3	8/14(57.1)
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14：肝移植適応ガイドラインによる予測と予後との関連：2005年の肝移植非施行例における検討

(昏睡出現時) 急性型 (n=37)					亜急性型 (n=28)				LOHF (n=7)			
	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B
救命	13	5	-	3	4	5	-	0	2	0	-	0
死亡	3	12	-	1	0	19	-	0	1	3	-	1

(5日後) 急性型 (n=37)					亜急性型 (n=28)				LOHF (n=7)			
	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B
救命	10	7	-	4	3	6	-	0	2	0	-	0
死亡	0	10	3	3	2	15	2	0	0	3	-	2

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(%)	7/37(18.8)	0/28(0)	2/7(40.0)
昏睡出現時の正診率(%)	75.8	82.1	83.3
再評価できた症例での正診率(%)	74.1	69.2	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(%)	76.7	71.4	100

表15：肝移植適応ガイドラインの有用性（2004~2005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(%)	87/117(74.4)	40/59(67.8)	41/50(82.0)	6/8(75.0)
Sensitivity	59/66(89.4)	20/26(76.9)	35/35(100)	4/5(80.0)
Specificity	28/51(54.9)	20/33(60.6)	6/15(40.0)	2/3(66.7)
PPV	59/82(72.0)	20/33(60.6)	35/44(79.5)	4/5(80.0)
NPV	28/35(80.0)	20/26(76.9)	6/6(100)	2/3(66.7)
再評価後の正診率(%)	84/112(75.0)	42/57(73.7)	36/48(75.0)	6/7(85.7)
Sensitivity	54/59(91.5)	20/22(90.9)	30/33(90.9)	4/4(100)
Specificity	30/53(56.6)	22/35(62.9)	6/15(40.0)	2/3(66.7)
PPV	54/77(70.1)	20/33(60.6)	30/39(76.9)	4/5(80.0)
NPV	30/35(85.7)	22/24(91.7)	6/9(66.7)	2/2(100)

# 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

分担研究者 坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨：肝細胞増殖因子（HGF）は肝再生を強力に促進する増殖因子で、抗アポトーシス作用も併せ持っている。本研究では、劇症肝炎に対する組換えヒトHGFの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を医師主導治験を実施している。これまでに劇症肝炎亜急性型の被験者二例に組換えヒトHGFを投与したが、重篤な有害事象は認められていない。組換えヒトHGFの安全性および臨床効果を評価するためにはさらに症例を積み重ねる必要があるが、本治験では被験者の安全性を確保するために詳細な除外規準を設定しており、また劇症肝炎の発生数も減少しているため、被験者リクルートは予定通りに進んでいない。今後、被験者リクルートに努め、治験を推進することが必要と考えられる。一方、医師が主導する臨床試験を治験の枠組みで実施することは、安全性および科学性が確保され、さらにその成績が国際的な評価に耐えうる事が考えられ、学術的、社会的意義は大きいと考えられる。

#### 共同研究者

井戸 章雄 京都大学医学部附属病院  
探索医療センター 助教授  
沼田 政嗣 京都大学医学部附属病院  
探索医療センター 助手  
山路 尚久 京都大学医学部附属病院  
探索医療センター 助手  
瀬戸 山仁 京都大学医学部附属病院  
消化器内科 医員  
桶谷 真 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 講師  
宇都 浩文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 講師

#### A. 研究目的

劇症肝炎および遅発性肝不全は急激に起こる肝の広範性壊死に基づいて意識障害（肝性昏睡）を主徴とする急性肝不全症状を呈する疾患で、2002年の劇症肝炎の全国調査では内科的治療（肝移植非実施例）の救命率は急性型57.1%、亜急性型23.3%、遅発性肝不全0.0%と未だ予後不良の疾患である。一方、肝移植を実施した劇症肝炎および遅発性肝不全の救命率は急性型63.6%、亜急性型76.2%、遅発性肝不全75.0%と良好である。従って、救命が困難と考えられる症例では早期に肝移植を前提とした治療体制をとることが救命につながる事が考えられる。一方、劇症肝炎および遅発性肝不全の75%以上の症例で肝移植の適応が検討されているにも関わらず、その実施率は28.3%であり、多くの症例が内科的治療で対処されている。しかし、生存率を改善する特異的な内科的治療法は未だ確立されていないのが現状である。

肝細胞増殖因子（hepatocyte growth factor：HGF）は肝細胞の増殖を強力に促進する増殖因子で、部分肝切除や肝障害モデルの肝再生を促進するのみならず、致死的な急性肝不全モデルにおいては肝細胞のアポトーシスを抑制してその生存率を改善する。このような

HGFの生理作用から、HGFは劇症肝炎に対して、肝再生促進作用のみならず抗アポトーシス作用を介した病態進展阻止作用を発揮し、その予後を向上させることが期待される。本研究では、劇症肝炎および遅発性肝不全患者を対象とした組換えヒトHGFの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を医師主導治験の枠組みで実施すべく、その準備を行い、医薬品医療機器総合機構への治験計画届を経て2005年9月1日から治験を開始した。

#### B. 研究方法

組換えヒトHGFは製薬会社から供給される人体に投与実績のない未承認臨床サンプルである。従って、その臨床試験は承認申請を目的とした「治験」として実施する必要がある。薬事法改正により、2003年7月より医師・医療機関が実施する治験が実施可能となったことから、組換えヒトHGFの臨床応用はこの「医師主導治験」として実施すべく、治験計画届に向けた準備を行った。すなわち、治験実施に関する正当性、倫理性を確保するために、対象を救命率約20%の劇症肝炎および遅発性肝不全の肝移植適応例における肝移植非実施例とし、治験計画届に向けた資料（治験薬概要書、治験実施計画書、説明同意文書等）を作成、またGCPに対応すべく、モニタリング、データマネージメント等の治験実施体制を整備した。その後、医薬品医療機器総合機構に治験計画届を行い、「劇症肝炎および遅発性肝不全に対する組換えヒトHGFの第Ⅰ/Ⅱ相治験」を開始した。

#### C. 研究結果

- 1) 被験者リクルートの状況：2007年1月17日時点において、治験参加について31件の問い合わせがあり、そのうち11例が劇症肝炎亜急性型であった。しかし、腎疾患や悪性腫瘍合併等から9例が除外規準によって適応外と判断され、2例のみを被験者として採用した。
- 2) 第一症例：劇症肝炎亜急性型の60歳代男性。代諾者から文書同意取得後に被験者登録を行い、組換え

ヒトHGF (0.6mg/m<sup>2</sup>)を連日静脈内投与した。HGF投与中、収縮期血圧の低下が出現したが、全身状態に影響を及ぼすことなく、輸液にて血圧上昇が得られた。また、反復静脈内投与によるタンパク尿の増悪はみられなかった。HGF投与13日目に脱水による血清クレアチニン上昇が出現し、プロトコルに定めた通り、HGFを休薬、そのままプロトコル治療終了となった。

本症例の成績は独立安全性データモニタリング委員会において審議され、重篤と考えられる有害事象はみられなかったという評価を受け、第二症例以降への治験継続が承認された。

- 3) 第二症例：劇症肝炎亜急性型の70歳代女性。代諾者から文書同意取得後に被験者登録を行い、組換えヒトHGF (0.6mg/m<sup>2</sup>)を連日静脈内投与した。HGF投与中、収縮期血圧が低下し、心拍数が上昇したが、特に自覚症状はなく、また全身状態も安定しており、輸液等の処置を必要としなかった。14日間のHGF投与を行い、その後14日間の経過観察を行った。HGF反復投与による重篤な有害事象は認められなかった。

#### D. 考 察

劇症肝炎に対する組換えヒトHGFの第I/II相臨床試験を本邦初の開発型医師主導治験の枠組みで開始した。現在までに、2例の被験者に組換えヒトHGFを投与したが、重篤な有害事象は発生していない。また、第一症例は治験期間(27日間)終了約4週間後に死亡したが、第二症例は救命された。組換えヒトHGFの安全性および臨床効果を評価するためにはさらに症例を積み重ねる必要があるが、組換えヒトHGFの非臨床試験成績から安全性を確保するために細かな除外規準を設定しており、また劇症肝炎自体の発生数も減少していることから、被験者リクルートが予定通りに進んでいない。治験の広報に努め、被験者リクルートをさらに推進する必要があると考えられる。

一方、本治験のように医師が主導する臨床試験を治験の枠組みで実施することは、安全性および科学性が確保され、さらにその成績が国際的な評価に耐えうるものが考えられ、学術的、社会的意義は大きいと考えられる。また、安全性および臨床効果が証明されれば、医薬品として承認されるまでの期間が短縮できることが考えられる。

#### E. 結 論

劇症肝炎および遅発性肝不全に対する組換えヒトHGFの第I/II相治験を開始した。劇症肝炎亜急性型の二例に組換えヒトHGFを投与したが、重篤と考えられる有害事象はみられなかった。今後、被験者リクルートに努めて本治験をさらに推進し、組換えヒトHGFの安全性と臨床効果を評価する計画である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kusumoto K, Uto H, Hayashi K, et al : Interleukin-10 or tumor necrosis factor-polymorphisms and the natural course of hepatitis C virus infection in a hyperendemic area of Japan. *Cytokine* 34 : 24-31, 2006.
- 2) Nakanishi C, Moriuchi A, Ido A, et al : Effect of hepatocyte growth factor on endogenous hepatocarcinogenesis in rats fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. *Oncol Rep* 16 : 25-31, 2006.
- 3) Suruki R, Hayashi K, Kusumoto K, et al : Alanine aminotransferase level as a predictor of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma incidence in a community-based population in Japan. *Int J Cancer* 119 : 192-195, 2006.
- 4) Uto H, Hayashi K, Kusumoto K, et al : Spontaneous elimination of hepatitis C virus RNA in individuals with persistent infection in a hyperendemic area of Japan. *Hepatology* 34 : 28-34, 2006.
- 5) Kusumoto K, Ido A, Moriuchi A, et al : Repeated intravenous injection of recombinant human hepatocyte growth factor ameliorates liver cirrhosis but causes albuminuria in rats. *Int J Mol Med* 17 : 503-509, 2006.
- 6) Kim ID, Azuma T, Ido A, et al : Navigator-echo-based MR provides high resolution images and precise volumetry of swine livers without breath holding or injection of contrast media. *Liver Transplant* 12 : 72-77, 2006.
- 7) 井戸章雄, 坪内博仁 : 劇症肝炎に対するHGFの臨床応用—開発型の医師主導型治験. *医学のあゆみ* 216 : 789-790, 2006.
- 8) 井戸章雄, 森内昭博, 瀬戸山仁, 他 : 劇症肝炎の診断と治療. *Modern Physician* 26 : 1301-1306, 2006.

##### 2. 学会発表

- 1) 森内昭博, 井戸章雄, 坪内博仁 : トランスレーショナルリサーチにおける医師主導治験の問題点—劇症肝炎に対する組換えヒトHGFの第I・II相治験の経験から. 第10回日本肝臓学会大会, 札幌, 2006.

#### 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

### 迅速簡便な肝細胞増殖因子（HGF）半定量測定キットの有用性

分担研究者 坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨：平成16年度からの急性肝疾患におけるHGF簡易測定キットの有用性に関する前向き試験を継続して行った。昨年同様、HGF簡易測定キットの結果はELISA法によるHGF濃度と相関するものの、判定者が実際のHGF濃度より低めに判定する傾向であった。また、HGF半定量が陽性と判断された症例は、劇症肝炎・LOHFに進展する頻度が陰性・弱陽性と判定された症例よりも高かったが、PT値と比較して感度が低く、特異度が高かった。以上のことから、HGF半定量はベッドサイドで僅かの血清を用いて、迅速簡便にHGF濃度を推定出来る点で非常に優れた検査法であるが、感度を上げる改良を加え、さらに、症例を積み重ねて検討を継続する必要があると考えられた。

#### 共同研究者

宇都 浩文 鹿児島大学大学院  
消化器疾患・生活習慣病学 講師  
持田 智 埼玉医科大学 消化器・肝臓内科 教授  
名越 澄子 埼玉医科大学 消化器・肝臓内科 助教授  
板垣はつえ 三菱化学 ヤトロン研究開発部  
井戸 章雄 京都大学医学部附属病院  
探索医療センター 助教授

#### A. 研究目的

血清HGF濃度は急性肝疾患の劇症肝炎予測や予後予測に極めて有用な検査であり、すでに保険適応となり広く臨床で利用されている。しかし、その測定は外注検査で行われ、測定結果を得るには数日を要することから、HGF検査データは必ずしも臨床の場で貢献していない。今までに、我々は迅速簡便なHGF半定量測定キットの開発に取り組み、本測定キットがベッドサイドで劇症肝炎、急性肝不全の予知や予後予測に有用な検査法となる可能性を後向き、および前向き試験で明らかにしてきている。本年度も、昨年度に引き続き、HGF半定量測定キットの前向き試験を行ったので報告する。

#### B. 研究方法

- 1) 急性肝疾患患者のうち、登録時にプロトロンビン時間が80%以下を呈した患者を対象とした（昨年度までに登録した症例を含む）。
- 2) 平成16年度に報告した手順を経て、HGF半定量測定キットの測定を各施設で行った。標準HGF液として1 ng/mlのHGF濃度を用意し、反応線を認めない場合を陰性、反応線が認められHGF濃度が1 ng/ml未満、1 ng/ml以上が予想される場合をそれぞれ弱陽性、陽性と判定した。
- 3) HGF半定量測定結果とELISA法によるHGF濃度との関連、HGF半定量測定結果と最終病型との関連を検討した。

#### C. 研究結果

- 1) 登録症例中HGF濃度が半定量測定キットで確認できた78例を解析した。最終病型は急性肝炎重症型32例、劇症肝炎急性型5例、劇症肝炎亜急性型5例、LOHF2例、その他31例、不明3例であった。
- 2) ELISA法によりHGF濃度を測定した74例での検討では、半定量測定キットとHGF濃度（ELISA法）は関連するものの、感度25.8%、特異度97.7%であり、感度が低く、判定者が実際のHGF濃度より低めに判定する傾向が明らかとなった（表1）。

表1：HGF簡易測定キットとELISA法によるHGF濃度の相関

実測HGF濃度 (ELISA法)	半定量キットの判定	
	陽 性	陰性/弱陽性
1 以上	8 名	23 名
1 未満	1 名	42 名

(P=0.003, Fisher's exact test)

- 3) 劇症肝炎、LOHFに進展する症例はその他の疾患に比較して、HGF半定量が陽性と判断される頻度が有意に高かった（33.3%vs.9.5%、表2）。

表2：HGF簡易測定キットの有用性—最終病型との関連—

病 型	HGF半定量	
	陽 性	陰性/弱陽性
劇症肝炎, LOHF (n=12)	4	8
急性肝炎, その他 (n=63)	6	57

(P=0.046, Fisher's exact test)

\* 病型は最終的なもの（HGF測定時とは異なる症例あり）

- 4) HGF半定量、HGF濃度（ELISA法）、PT値（症例登録時）、PT値（HGF測定時）と最終病型（肝不全に移行したか否か）との関連は表3のとおりで、HGF半定量値（陽性か否か）は感度が低かった。

表3：HGF半定量、PT、HGF濃度と最終病型との関連

測定項目	測定結果	最終病型*		感度 (%)	特異度 (%)
		劇症肝炎 LOHF	急性肝炎 その他		
HGF半定量	+	4	6	33.3	90.5
	-or±	8	57		
HGF濃度** (ng/ml)	≥ 1	11	20	91.7	67.2
	< 1	1	41		
PT (登録時)	≤40%	10	25	83.3	60.3
	>40%	2	38		
PT** (HGF測定時)	≤40%	11	14	91.7	78.5
	>40%	1	48		

\*欠損値は除く。病型は最終的なもの（HGF測定時ではない）。  
病型不明例を含まない。\*\*；未測定者を含まない。

#### D. 考 察

平成15年度から本研究では免疫クロマト法を用いて作成したHGF半定量測定キットの有用性を検討してきた。今までの検討から、HGF半定量は実際のHGF濃度より低めに判定する傾向であること、急性肝不全の推定には、感度がPTに劣るものの、特異度は優れていたことを明らかにした。

#### E. 結 論

HGF半定量はベッドサイドで僅か100μlの血清を用いて、20分で迅速簡便に結果を得ることが出来る点で、非常に優れた検査法であるが、感度を上げる改良を加え、さらに、症例を積み重ねて、検討を継続する必要があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

- 1) 宇都浩文, 井戸章雄, 森内昭博, 他: 急性肝疾患における迅速簡便なHGF半定量測定キットの有用性の検討. 第10回日本肝臓学会大会. 札幌, 2006.

#### 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

### 劇症肝不全の成因に関する臨床研究

研究協力者 市田 隆文 順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 教授

研究要旨：原因が肝炎ウイルスや薬剤以外で劇症肝炎と同じような病態を呈する劇症肝不全の成因に関する臨床研究を行った。劇症肝炎の診断基準（PT40%以下，肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症）を示し，他の成因で明らかになったのは，アルコール性，循環障害ならびに悪性腫瘍の肝浸潤などであり，代謝性，術後肝障害，中毒などの成因による劇症肝不全は認められなかった。劇症肝不全の成因別検討では，心疾患などの循環障害や悪性腫瘍の肝浸潤は，早期診断に困難性を示すが，適切な画像診断を駆使することにより，その精度は高まる。それにより，不必要な肝サポート治療は回避できる。

#### A. 研究目的

原因が肝炎ウイルスや薬剤と比較的明瞭な劇症肝炎とは異なり，それ以外の要因で劇症肝炎と同じような病態を呈する症候群を劇症肝不全とするならば，この二つの疾患と症候群を正確に区別することが重要である。そこで，昨年度は心疾患などの原因からPT40%以下，肝性昏睡Ⅱ度異常の脳症を有する症例を集積し，劇症肝炎との相違点を見出し得ることが出来たが，さらに本年度はその他の成因による劇症肝不全を検討し，その成因別，臨床的特徴を検討することを目的とした。

#### B. 研究方法

臨床的にPT40%以下，肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症を示し，明らかな肝炎ウイルスや薬剤の関与が認められない疾患を集積し，その臨床経過，画像所見，PT%の推移，HGFによる鑑別診断，肝生検組織所見などを検討し，通常の劇症肝炎との相違点を検討した。

#### C. 研究結果

過去二年間の検討では心疾患を基礎とした劇症肝不全は15例に認められた。多くの症例は高齢者であった。ASTは著明に上昇し，PT時間も40%以下を示し，同時に肝性昏睡Ⅱ度以上であった。相対的に総ビリルビン値は中等度以下の上昇であり，血清LDH値とCPK値の著明な上昇が特徴的であった。勿論，うっ血肝を呈する超音波所見やCT所見は発病当初には明らかでないが，時間を経て，肝静脈の拡張が見られるようになる。診断当初は画像所見ではうっ血肝の所見は認めないが，改善してからの肝生検所見ではうっ血肝の所見を得た。心疾患の治療が功を奏した場合は，早急にこれら検査値の正常化を認めた。

一方，悪性腫瘍の肝浸潤も劇症肝不全と同じ肝性昏睡とPT時間の延長を呈する。自験例二例の検討では悪性リンパ腫と胃内分泌癌の肝浸潤，肝転移であった。さらに，acute on chronicとしてのアルコール性肝炎も劇症肝不全として同じ病態を示した。勿論，基礎にアルコール性肝硬変を示しているのが，劇症肝不全とするには問題があるが，突然の肝性昏睡とPT時間の延長は劇症肝不全の範疇に入れても臨床的には違和

感はないと判断した。

その他，原因不明の劇症肝炎の中には劇症肝不全と鑑別することは困難で，さらに薬剤性の劇症肝不全もしばしば診断が困難となる。特に，昨今の抗凝固剤の使用頻度の増加は，PT時間の劇症肝炎としての診断能力を低下させ，さらにこの抗凝固剤による劇症肝不全の増加（自験例3例パナルジンとバイアスピリン）は，ますます早期診断を難しくさせた。

#### D. 考 察

心疾患を基礎とした劇症肝不全例はその臨床像は肝炎ウイルスや薬剤性起因の劇症肝炎と差を認めなかった。最大のポイントは早期に心疾患による変化か原因不明の劇症肝炎かの鑑別診断である。通常，心不全による肝臓の影響はうっ血肝であるが，発病初期には肝静脈の拡張所見はむしろ軽微で，血清学的指標としてLDH値，CPK値の上昇と総ビリルビン値の中等度以下の上昇などが鑑別診断の指針となる。しかし，症例数が少ないために劇症肝炎との統計学的検索は成し得なかった。さらに，今回，心不全などの循環障害とは異なる劇症肝不全症例の検討から，悪性腫瘍の肝浸潤や肝転移，さらにはacute on chronicとしての急性アルコール性肝炎なども劇症肝不全の成因となることが判明した。いずれも，発病初期の診断が困難で，劇症肝炎の原因不明例との鑑別が困難である。

これら，劇症肝炎と劇症肝不全の鑑別は通常血漿交換やCHDFという標準治療を安易に行う臨床の現場では，必ずしも確定診断を行ってから始める訳ではないので，混乱が見られた。すなわち，肝萎縮と肝の再生不全を呈する劇症肝炎では血漿交換と原因治療とCHDFは必要な治療法であるが，これら劇症肝不全は原因治療が優先され，血漿交換やCHDFは不要な臨床行為であることが判明している。したがって，劇症肝炎はもとより，劇症肝不全の診断にPT時間と肝性脳症だけの診断項目に，成因別に特徴ある所見，検査項目を追加する必要があると思われる。

今後，原因が明確な劇症肝炎とそれ以外の原因の劇症肝不全の臨床的相違点を，さらに症例を重ねて検討し，的確な診断と適切な治療法の選択が望まれる。

## E. 結 論

心疾患を基礎とした劇症肝不全症例に加えて、悪性腫瘍の肝浸潤や肝転移、アルコール性肝炎などの劇症肝不全を臨床的に検討し、その特徴を解析した。劇症肝炎と異なる要因のこれら疾患は、通常 of 血漿交換、CHDFなどの治療を不必要とする場合が多く、治療面でもこれら劇症肝不全の成因別検討の重要性が示唆された。今後、劇症肝炎との相違点に関して、さらに症例を集積して検討したい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 森広樹, 嶋田裕慈, 渋谷智義, 他: 発熱, 黄疸と肝腫大を主症状とし進行性の病態を呈した胃内分泌細胞癌の1症例. 肝胆膵 53 : 433-439, 2006.
- 2) Ichida T, Narita Y, Murakami R : Model for end-stage liver disease (MELD) score and cost-effectiveness on living donor liver transplantation. J Gastroenterol 41 : 1023-1024, 2006.
- 3) 森広樹, 嶋田裕慈, 渋谷智義, 他: Spleno-mesentric-renal shuntによる高齢者の意識障害がB-RTOにより改善した一例. 日本門脈圧亢進症学会雑誌 11 : 218-221, 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

### 急性肝炎の重症化要因に関するプロスペクティブスタディー

研究協力者 鈴木 一幸 岩手医科大学 第一内科 教授

**研究要旨：** [目的] 急性肝炎劇症化の予知式をプロスペクティブに評価するとともに劇症化に関わる要因を検討する。 [方法] 2002年に定めた研究班の劇症化予知式および搬送基準（予測劇症化率20%）、特殊治療開始基準（予測劇症化率50%）に基づいて、岩手、青森、秋田、宮城4県の35研究協力施設において、PTが80%を下回った時点での急性肝障害例の臨床データを登録しプロスペクティブに評価した。 [結果] 1. 2004年8月から2006年12月までの29ヶ月間に適確症例106例が登録され、38例が搬送基準を満たし、30例が搬送された。 2. 搬送基準を満たした38例中28例（74%）が重症化（PT40%以下）し、5例（13%）が昏睡を発現したが、搬送基準を満たさない症例で昏睡が発現した例はなかった。 3. 搬送基準合致例の昏睡発現割合は、従来の劇症肝炎の成因対象例では高く、それ以外の成因による肝障害例では昏睡発現割合に比し死亡割合が高かった。 4. 劇症肝炎対象成因以外の急性肝障害例ではアルコール、敗血症・循環障害が多く、これらはPTの低下が著しいものの総ビリルビンの上昇程度が小さく、重症度過大評価の要因と考えられた。 [結論] 研究班の劇症化予知式に基づいた搬送基準は有効であったが、劇症肝炎の対象成因以外の成因による急性肝障害の予後評価に関しては改良が必要と考えられた。

#### 研究協力者

滝川 康裕 岩手医科大学 第一内科 助教授  
遠藤 龍人 岩手医科大学 第一内科 講師  
佐藤 彰宏 岩手医科大学 第一内科 助手

#### A. 研究目的

劇症肝炎、遅発性肝不全を急性肝炎の段階で予知し、早期に治療を開始することにより、肝性昏睡発現の阻止あるいは救命率の向上に繋げられる可能性がある。この観点から、PT80%以下の時点での劇症化予知式を作成し、専門施設への搬送基準（予測劇症化確率20%）および特殊治療開始基準（予測劇症化確率50%）を設定した<sup>1) - 3)</sup>。この基準の有効性を評価するとともに、治療法の評価や新たな劇症化の要因を検討する目的で多施設共同研究を行った。

#### B. 研究方法

岩手医科大学第一内科（岩手医大）を急性肝不全治療の専門施設として、岩手、青森、秋田、宮城4県の39施設と共同で患者登録、搬送システムを構築し、プロスペクティブスタディーを行った。

各協力施設において、PT80%以下を初めて確認した時点の急性肝障害患者の臨床データを、所定のFAX用紙を用いて岩手医大に登録し、逐次重症度および搬送基準、特殊治療開始基準の可否を判定し、搬送および治療法のアドバイスをを行った。また、非搬送例に関しては、後日、転帰調査用紙を用いて転帰調査を行った。

尚、本研究の倫理性に関しては、岩手医科大学医学倫理委員会の審査および承認を得て行った。

#### C. 研究結果

##### 1. 登録症例の転帰

2004年8月から2006年12月までの間に適格症例106例が登録された。そのうち38例が搬送基準に合致した。そのうち5例に肝性昏睡が発現し4例が死亡した。搬送基準に合致しなかった64例に昏睡が発現した例はなかった。人工肝補助を施行した例は1例あったが、最低PT値が56%の症例で、本来の適応例ではなく、搬送基準非合致例からの人工肝補助適応例は無かったと判断した（表1）。

表1：搬送基準と予後との関連

搬送基準 (予測劇症化確率20%)	重症化 (PT<40%) (%)	昏睡発現 (%)	人工 肝補助 (%)	死 亡 (%)
合 致 (38)	28 (74)	5 (13)	7 (18)	9* (24)
非合致 (68)	12 (18)	0	1** (1.4)	3* (4.4)

\*：他疾患（悪性腫瘍、甲状腺クリーゼ等含む）  
\*\*：アルコール（PT56%）

##### 2. 成因と予後予測効率

各症例の転帰を3臨床病型（非重症化、重症化、昏睡発現）に分類し肝不全予後とした。全症例の肝不全予後および生命予後と予測劇症化確率との関連を図1に示す。予測劇症化確率は臨床病型間で有意の差を示し、昏睡発現例を比較的効率良く判別することが可能であった。しかし、生命予後との関係を見ると、有意差はあるものの、両群間に重複が多く、必ずしも死亡例を効率的に判別しているとは言えなかった。

同様の検討を、成因別に行った。すなわち、わが国の劇症肝炎の対象成因に含まれるウイルス性（非A非B，成因不明も含む）、薬剤アレルギー性、自己免疫性に相当する71例（劇症肝炎対象成因群）とその他の成因による急性肝障害35例（その他の成因群）に分けて行った（図2，表2）。搬送基準に合致した症例数は、その他の成因群の方がむしろ多かった。劇症肝炎対象成因群では、搬送基準合致例の昏睡発現割合は18%と、搬送基準の予測劇症化確率20%にほぼ一致した。一方、その他の成因群では搬送基準合致例の重症化確率が比較的高いのに比して昏睡発現割合が低く、死亡割合が高いという結果であった。

図1：肝障害の予後、生命予後と劇症化予測

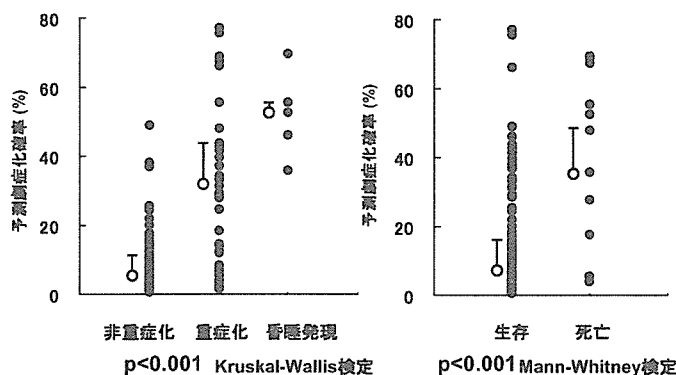
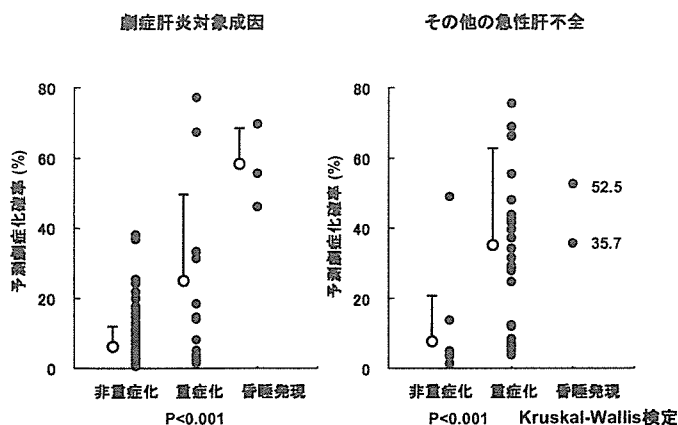


表2：成因別にみた搬送基準と予後との関連

搬送基準 (予測劇症化確率20%)	重症化 (%)	昏睡発現 (%)	死亡 (%)
劇症肝炎の成因			
合致 (17)	10 (59)	3 (18)	3 (18)
非合致 (54)	5 (9.3)	0	2* (3.7)
他の急性肝不全の成因			
合致 (21)	18 (86)	2 (9.5)	6 (29)
非合致 (14)	5 (36)	0 (0)	1 (7.1)

\*：EBVの消化管出血，薬剤性肝炎契機多臓器不全

図2：劇症化予測の成因別予測効果



### 3. 成因による予後・検査成績の相違

その他の成因群の搬送基準合致例における具体的な成因と予後を表3に示す。症例数ではアルコールや敗血症・循環障害が大半を占め、これらは昏睡発現例は少なく、死亡割合が15%程度であった。これらの成因と劇症肝炎対照群の臨床検査成績を表4に示す。アルコールや敗血症・循環障害は、劇症肝炎対照群に比し、総ビリルビンは低いもののPTの低下が強い傾向を示した。また、ALTに比しASTが優位で、敗血症・循環障害ではLDHの高値が特徴的であった。

表3：劇症肝炎対象成因以外の搬送基準合致例の昏睡発現率と予後

	例数	昏睡発現割合(%)	死亡割合(%)
アルコール	8	0	13
敗血症・循環障害	7	0	14
悪性腫瘍・術後肝不全他	4	25	100
薬物中毒	2	50	50
計	21	9.5	33
劇症肝炎対象成因	17	18	18

### D. 考 察

全症例の検討では、搬送基準（予測劇症化確率20%）合致例の実際の昏睡発現割合は13%とやや低かったが、非合致例からの重症化割合は低く、また、昏睡発現例が無く、人工肝補助適応例が無かったことから、全体としてこの搬送基準はほぼ満足すべき基準と考えられた。さらに、劇症肝炎の対象成因に限るとこの予知式の予測効率さらには良好となり、肝不全の予後のみならず生命予後の予知も可能と考えられた。

一方、劇症肝炎の対象成因以外の成因による急性肝障害に関しては、その予知効率は劣るという結果であった。その原因は、予知式が本来、劇症肝炎対象成因による肝障害の昏睡発現をエンドポイントとして作成されたものであること、また、その他の成因群の死亡原因が必ずしも肝不全によるものではなくDICや感染症、心不全によるものであること、さらに、PTが低値を示しやすく予測劇症化確率が高く計算されやすいことなどが原因と考えられた。今後、肝炎のみでなく、急性肝不全全体を対象を広げるといった観点からは、アルコールや敗血症・循環障害などに適合した予知式の改良が重要と考えられた。

また、本来の目的が、早期予知、専門施設搬送、早期集中治療開始による救命割合の向上であることから、このシステムによる救命率向上の評価も重要と考えられ、多施設間の治療法の統一による救命割合の評価も進める必要があると考えられた。

表 4 : 肝障害成因別の初回登録時肝機能検査

	劇症肝炎対象	アルコール	敗血症・循環障害	p
WBC ( $\times 10^3/\mu\ell$ )	5.40 [ 3.98-7.43 ]	6.66 [ 4.93-9.77 ]	12.9 [ 10.6-16.1 ]	***
Platelet ( $\times 10^4/\mu\ell$ )	14.5 [ 10.4-21.9 ]	14.5 [ 4.9-20.6 ]	16.4 [ 6.9-17.8 ]	n.s.
T.Bil.(mg/dl)	5.3 [ 2.1-9.4 ]	3.8 [ 1.8-13.0 ]	2.2 [ 1.6-2.7 ]	*
D/T	0.72 [ 0.67-0.76 ]	0.59 [ 0.52-0.76 ]	0.53 [ 0.38-0.68 ]	n.s.
AST (IU/l)	1141 [ 416-2165 ]	1528 [ 384-11115 ]	1431 [ 870-2937 ]	***
ALT (IU/l)	1503 [ 582-2390 ]	1368 [ 500-4155 ]	1143 [ 693-2251 ]	n.s.
LDH (IU/l)	513 [ 374-885 ]	1324 [ 449-6205 ]	1868 [ 1257-4331 ]	***
CHE (IU/l)	156 [ 107-270 ]	212 [ 186-281 ]	131 [ 13.6-523 ]	n.s.
TC (mg/dl)	148 [ 119-170 ]	167 [ 121-204 ]	123 [ 106-129 ]	n.s.
UN (mg/dl)	10.7 [ 8.5-14.9 ]	11.6 [ 7.0-19.8 ]	20.5 [ 14.2-40.8 ]	**
NH3 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	46 [ 38-63 ]	47 [ 27-108 ]	52 [ 43-88 ]	n.s.
PT (%)	64 [ 50-72 ]	46 [ 27-58 ]	36 [ 25-53 ]	***

Median [ 25-75 percentile ], p : Kruskal-Wallis検定

### E. 結 論

1. PT80%以下の急性肝障害例を対象とした予後予測および患者搬送システムを構築し多施設プロスペクティブスタディーを行った。
2. 登録患者106例中, 38例(36%)が搬送基準に合致し, そのうち5例(13%)に昏睡が発現したが, 搬送基準に満たない症例からの昏睡発現例はなかった。
3. 搬送基準合致例の昏睡発現割合は, 従来の劇症肝炎の成因対象例では高く, それ以外の成因による肝障害例では低かった。
4. 劇症肝炎の成因対象例では昏睡発現割合と死亡割合が同程度であったが, それ以外の成因による肝障害では昏睡発現割合に比し死亡割合が高かった。
5. 劇症肝炎対象成因以外の急性肝障害例ではアルコール, 敗血症・循環障害が多く, これらはPTの低下が著しいものの総ビリルビンの上昇程度が小さく, 重症度判定にあたっては判定基準の改良が必要と考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Yasumi Y, Takikawa Y, Endo R, et al : Interleukin-17 as new marker of severity of acute hepatic injury. Hepatol Res : In press, 2007.
- 2) Takikawa Y, Yasumi Y, Sato S, et al : A case of acute hepatitis E associated with multidrug hypersensitivity and cytomegalovirus reactivation. Hepatol Res 37 : 158-165, 2007.
- 3) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, et al :

- Prediction of hepatic encephalopathy development in patients with severe acute hepatitis. Dig Dis Sci 51 : 359-364, 2006.
- 4) Lin SD, Kawakami T, Ushio A, et al : Ratio of circulating follistatin and activin A reflects the severity of acute liver injury and prognosis in patients with acute liver failure. J Gastroenterol Hepatol 21 : 374-380, 2006.
- 5) Maesawa C, Ogasawara S, Yashima-Abo A, et al : Aberrant maspin expression in gallbladder epithelium is associated with intestinal metaplasia in patients with cholelithiasis. J Clin Pathol 59 : 328-330, 2006.
- 6) Takahashi H, Kato A, Onodera K, et al : Fasting plasma ghrelin levels reflect malnutrition state in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 34 : 117-123, 2006.
- 7) 滝川康裕, 鈴木一幸 : 主要疾患 現況・病態・診断・治療 劇症肝炎. 医のあゆみ 218 (suppl3) : 544-547, 2006.
- 8) 鈴木一幸 : 病態生理の基礎的・臨床的研究の進歩 肝と栄養 Overview. 医のあゆみ 218 (suppl3) : 243-246, 2006.
- 9) 鈴木一幸, 遠藤龍人 : 臨床栄養の観点からみた診療ガイドライン(急性・慢性)肝不全における栄養治療ガイドライン. 医学のあゆみ 218 : 449-452, 2006.
- 10) 滝川康裕, 八角有紀, 渡辺雄輝, 他 : 肝炎治療の最前線-その実際 肝炎劇症化時の対応. 消化器の臨床 9 : 320-324, 2006.
- 11) 肥田憲彦, 岩井正勝, 高橋裕也, 他 : 肝疾患における肝実質機能評価法としての $^{13}\text{C}$ -フェニルアラニン呼気試験の有用性. 消化器科 42 : 84-89,

2006.

## 2. 学会発表

- 1) Endo R, Takikawa Y, Suzuki K. et al : Establishment and prospective verification of early prediction and patient transferring system for fulminant hepatic failure in Japan. The 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease, Bostone, 2006.
- 2) 佐藤彰宏, 滝川康裕, 遠藤龍人, 他 : 劇症肝炎診断基準におけるプロトロンビン時間の意義と表記法に関する検討. 第32回日本急性肝不全研究会, パネルディスカッション, 京都, 2006.
- 3) 遠藤龍人, 滝川康裕, 佐藤彰宏, 他 : 劇症肝炎に対する血液浄化法の有効性と今後の課題, 第32回日本急性肝不全研究会, ワークショップ, 京都, 2006.
- 4) 八角有紀, 滝川康裕, 渡辺雄輝, 他 : 肝移植非実施施設における肝移植の現状と問題点. 第92回日本消化器病学会総会, 北九州, 2006.
- 5) 八角有紀, 滝川康裕, 鈴木一幸 : 新たな肝細胞アポトーシス検出方法 (活性化カスパー3によるCK-18解裂ペプチド検出法) の基礎的・臨床的意義. 第42回日本肝臓学会総会, 京都, 2006.
- 6) 妻神重彦, 滝川康裕, 鈴木一幸 : B型急性肝炎および劇症肝炎のB型肝炎ウイルス量の推移と予後. 第10回日本肝臓学会大会, シンポジウム, 札幌, 2006.

## 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) 鈴木一幸, 他 : 急性肝炎重症型の劇症化予知に関するprospective study. 厚生労働省 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13年度総括・分担研究報告書. 104-109, 2002.
- 2) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, et al : Prediction of hepatic encephalopathy development in patients with severe acute hepatitis. Dig Dis Sci 51 : 359-364, 2006.
- 3) 鈴木一幸, 他 : 急性肝炎の劇症化予知に関する研究. 厚生労働省 特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する調査研究」班 平成15年度総括・分担研究報告書. 85-89, 2004.