

表7 劇症肝炎, LOHFにおける合併症と予後

	劇症肝炎+LOHF (n= 74)			急性型 (n= 37)			亜急性型 (n=36)			LOHF (n=1)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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	24/68(35.3)			12/33(36.4)			11/34(32.4)			1/1(100)		
	4/17	16/32	4/19	3/14	7/12	2/7	1/3	8/19	2/12	0/0	1/1	0/0
脳浮腫	6/60(10.0)			6/33(18.2)			0/26(0) *			0/1(0)		
	1/18	4/26	1/16	1/15	4/12	1/6	0/3	0/13	0/10	0/0	0/1	0/0
消化管 出血	10/71(14.1)			3/34(8.8)			6/36(16.7)			1/1(100)		
	1/18	9/34	0/19 ^{&}	1/15	2/12	0/7	0/3	6/21	0/12	0/0	1/1	0/0
腎不全	26/73(35.6)			12/37(32.4)			14/35(40.0)			0/1(0)		
	4/18	20/36 [#]	2/19 ^{&&}	2/15	9/15 [#]	1/7	2/3	11/20	1/12 ^{&}	0/0	0/1	0/0
DIC	20/67(29.9)			9/33(27.3)			10/33(30.3)			1/1(100)		
	3/17	17/33 [#]	0/17 ^{&&}	2/14	7/12 [#]	0/7 ^{&}	1/3	9/20	0/10 ^{&}	0/0	1/1	0/0
心不全	5/68 (7.4)			2/33 (6.1)			3/34(8.8)			0/1(0)		
	1/17	4/33	0/18	0/14	2/12	0/7	1/3	2/20	0/11	0/0	0/1	0/0

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

表8 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= 55)		急性型 (n= 30)		亜急性型 (n=24)		LOHF (n=1)	
	症例数 (%)	救命数 ^a (%)	症例数 (%)	救命数 (%)	症例数 (%)	救命数 (%)	症例数 (%)	救命数 (%)
0	13 (23.6)	8/13 ^{##} (61.5)	8 (26.7)	7/8 ^{##} (87.5)	5 (20.8)	1/5 (20.0)	0 (0)	0/0 (0)
1	15 (27.3)	7/15 ^{##} (46.7)	10 (33.3)	7/10 ^{##} (70.0)	5 (20.8)	0/5 (0)	0 (0)	0/0 (0)
2	17 (30.9)	2/17 ^{##} (11.8)	8 (26.7)	1/8 ^{##} (12.5)	9 (37.5)	1/9 (11.1)	0 (0)	0/0 (0)
3	3 (5.5)	1/3 ^{##} (33.3)	1 (3.3)	0/1 ^{##} (0)	2 (8.3)	1/2 (50.0)	0 (0)	0/0 (0)
4以上	7 (12.7)	0/7 ^{##} (0)	3 (10.0)	0/3 ^{##} (0)	3 (12.5)	0/3 (0)	1 (100)	0/1 (0)

^a 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9 劇症肝炎, LOHFで実施された治療法と予後

	劇症肝炎+LOHF (n= 74)			急性型 (n= 37)			亜急性型 (n=36)			LOHF (n=1)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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	53/74(71.6)			26/37(70.3)			26/36(72.2)			1/1(100)		
	14/18	28/37	11/19	11/15	10/15	5/7	3/3	17/21	6/12	0/0	1/1	0/0
GI療法	11/74(14.9)			6/37(16.2)			5/36(13.9)			0/1(0)		
	0/18	8/37 [#]	3/19	0/15	6/15 [#]	0/7	0/3	2/21	3/12	0/0	0/1	0/0
特殊組成 アミノ酸	11/74(14.9)			4/37(10.8)			7/36(19.4)			0/1(0)		
	1/18	7/37	3/19	1/15	2/15	1/7	0/3	5/21	2/12	0/0	0/1	0/0
血漿交換	65/74(87.8)			31/37(83.8)			34/36(94.4)			0/1(0)		
	15/18	32/37	18/19	12/15	12/15	7/7	3/3	20/21	11/12	0/0	0/1	0/0
血液濾過透析	60/74(81.1)			29/37(78.4)			31/36(86.1)			0/1(0)		
	13/18	31/37	16/19	11/15	12/15	6/7	2/3	19/21	10/12	0/0	0/1	0/0
PGE1	10/74(13.5)			4/37(10.8)			6/36(16.7)			0/1(0)		
	2/18	4/37	4/19	2/15	1/15	1/7	0/3	3/21	3/12	0/0	0/1	0/0
IFN	16/74(21.6)			10/37(27.0)			6/36(16.7)			0/1(0)		
	5/18	10/37	1/19	5/15	5/15	0/7	0/3	5/21	1/12	0/0	0/1	0/0
CyclosporinA	9/74(12.2)			4/37(10.8)			5/36(13.9)			0/1(0)		
	2/18	7/37	0/19	2/15	2/15	0/7	0/3	5/21	0/12	0/0	0/1	0/0
ラミブジ(エ ンテカビル)	26(1)/74(35.1)			17/37(45.9)			9(1)/36(25.0) *			0/1(0)		
	7/18	15(1)/ 37	4/19	7/15	7/15	3/7	0/3	8(1)/ 21	1/12	0/0	0/1	0/0
抗凝固療法	34/74(45.9)			15/37(40.5)			18/36(50.0)			1/1(100)		
	7/18	21/37	6/19	5/15	7/15	3/7	2/3	13/21	3/12	0/0	1/1	0/0
肝移植	19/74(25.7)			7/37(18.9)			12/36(33.3)			0/1(0)		
			19/19			7/7			12/12			0/0

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

表10 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 (37)			亜急性型 (36)			LOHF (1)			急性型 (37)			亜急性型 (36)			LOHF (1)		
	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移
~8	0(0.0)			7(19.4)			1(100)			0			2(5.6)			0(0)		
	0	0	0	0	5	2	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
-7~-3	2(5.4)			4(11.1)			0(0)			0			3(8.3)			0(0)		
	0	1	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
-2~-1	6(16.2)			3(8.3)			0(0)			3(8.1)			2(5.6)			0(0)		
	3	0	3	1	2	0	0	0	0	0	0	3	0	2	0	0	0	0
0	17(45.9)			10(27.8)			0(0)			16(43.2)			12(33.3)			0(0)		
	6	9	2	1	7	2	0	0	0	6	7	3	2	5	5	0	0	0
1~2	7(18.9)			7(19.4)			0(0)			9(24.3)			13(36.1)			0(0)		
	4	3	0	1	5	1	0	0	0	5	4	0	1	10	2	0	0	0
3~7	0(0.0)			1(2.8)			0(0)			2(5.4)			2(5.6)			0(0)		
	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0
8~	0(0.0)			1(2.8)			0(0)			0(0.0)			1(2.8)			0(0)		
	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
なし	4(10.8)			2(5.6)			0(0)			6(16.2)			1(2.8)			1(100)		
	2	2	0	0	1	1	0	0	0	3	3	0	0	0	1	0	1	0
不明	1(2.7)			1(2.8)			0(0)			1(2.7)			0(0)			0(0)		
	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

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*
75	F	急性	16	生存	パルス静注	Ⅱ度	1日
21	F	亜急性	17	死亡	パルス静注	Ⅱ~Ⅳ度	1日
63	F	亜急性	17	死亡	パルス静注	Ⅳ度	3日
61	F	亜急性	17	生存	パルス静注	なし	-1日
68	F	亜急性	-	死亡	-	-	-
68	F	亜急性	10	死亡	パルス静注	Ⅱ度	2日
73	F	亜急性	-	死亡	経口	なし	-40日
21	F	亜急性	16	肝移植	パルス静注	なし	-3日
37	F	亜急性	-	肝移植	パルス静注	-	-
56	F	亜急性	-	肝移植	パルス静注	なし	-4日
56	F	LOHF	-	死亡	パルス静注	なし	-30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=37)			亜急性型(n=36)			LOHF(n=1)		
	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(%)	24/37(64.9)			32/36(88.9)			1/1(100)		
	5/15	12/15	7/7	2/3	18/21	12/12	0/0	1/1	0/0
検討時期 ¹									
-8日以前	0	0	0	0	2	0	0	1	0
-7~-3日	0	1	0	0	1	4	0	0	0
-2~-1日	2	0	1	0	1	0	0	0	0
0日	2	6	3	1	5	1	0	0	0
1~2日	3	1	2	0	3	2	0	0	0
3~7日	0	2	1	0	2	1	0	0	0
8日以降	0	1	0	0	1	0	0	0	0
不明	0	1	0	1	3	4	0	0	0
適応基準の利用(%)	13/21(61.9)			20/29(69.0)			1/1(100)		
	2/5	6/9	5/7	0/1	9/16	11/12	0/0	1/1	0/0

¹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(%)
2006	19	6.8±11.2	9	3	4	1	2	12/19(63.2)
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 適応判定基準による予測と予後との関連：2006年の肝移植非施行例における検討

(昏睡出現時) 急性型 (n=30)					亜急性型 (n=24)				LOHF (n=1)			
	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B
救命	13	1	-	1	0	3	-	0	0	0	-	0
死亡	5	8	-	2	0	21	-	0	0	1	-	0

(5日後) 急性型 (n=30)					亜急性型 (n=24)				LOHF (n=1)			
	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B
救命	7	4	-	4	0	1	-	2	0	0	-	0
死亡	0	8	3	4	1	13	4	3	0	0	1	0

A：昏睡Ⅱ度以上出現5日以内の死亡， B：データ不足のため評価不能

	急性型	亜急性型	LOHF
5日後再評価不能例(%)	8/30(26.7)	5/24(20.8)	0/0(0)
昏睡出現時の正診率(%)	77.8	87.5	100
再評価できた症例での正診率(%)	78.9	86.7	-
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(%)	81.8	89.5	100

表15 適応判定基準による予測と予後との関連：2004～2006年の肝移植非施行例における検討

(昏睡出現時) 急性型 (n=99)					亜急性型 (n=75)				LOHF (n=10)			
	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B
救命	33	14	-	7	6	12	-	0	2	1	-	0
死亡	11	28	-	6	0	56	-	1	1	5	-	1

(5日後) 急性型 (n=99)					亜急性型 (n=75)				LOHF (n=10)			
	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B
救命	29	17	-	8	6	10	-	2	2	1	-	0
死亡	2	28	8	7	4	43	7	3	0	4	1	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

	劇症肝炎全体	急性型	亜急性型	LOHF
昏睡出現時の正診率(%)	130/169(76.9)	61/86(70.9)	62/74(83.8)	7/9(77.8)
Sensitivity	89/101(88.1)	28/39(71.8)	56/56(100)	5/6(83.3)
Specificity	41/68(60.3)	33/47(70.2)	6/18(33.3)	2/3(66.7)
PPV	89/116(76.7)	28/42(66.7)	56/68(82.4)	5/6(83.3)
NPV	41/53(77.4)	33/44(75.0)	6/6(100)	2/3(66.7)
再評価後の正診率(%)	112/146(76.7)	57/76(75.0)	49/63(77.8)	6/7(85.7)
Sensitivity	75/81(92.6)	28/30(93.3)	43/47(91.5)	4/4(100)
Specificity	37/65(56.9)	29/46(63.0)	6/16(37.5)	2/3(66.7)
PPV	75/103(72.8)	28/45(62.2)	43/53(81.1)	4/5(80.0)
NPV	37/43(86.0)	29/31(93.5)	6/10(60.0)	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

②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相臨床試験

分担研究者 坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯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（rh-HGF）の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を医師主導治験の枠組みで実施した。本臨床試験は、単用量コホート漸増デザインで行われており、最低用量（rh-HGF 0.6mg/m²/日）を投与するコホート1（4例）を終了した。本コホートにおける4例のデータは京都大学医学部附属病院における独立データモニタリングにおいて検討され、rh-HGFの安全性が確認された。2008年6月30日までの臨床試験期間においてrh-HGF1.2mg/m²/日に増量したコホート2の被験者リクルートを行っているが、劇症肝炎の発生数が減少していることもあり、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ことを考えられ、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 鹿児島大学大学院医歯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
准教授
沼田 政嗣 京都大学医学部附属病院
探索医療センター 助教
山路 尚久 京都大学医学部附属病院
探索医療センター 助教
桶谷 真 鹿児島大学大学院医歯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
講師
宇都 浩文 鹿児島大学大学院医歯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
講師

A. 研究目的

肝細胞増因子（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（rh-HGF）の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を医師主導治験の枠組みで2005年9月1日から開始した。

B. 研究方法

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を作成、またGCPに対応した治験実施体制を整備して、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相臨床試験」を開始した。

C. 研究結果

1. 被験者リクルートの状況：2008年1月25日時点において、治験参加について50件の問い合わせがあり、そのうち19例が劇症肝炎亜急性型または遅発性肝不全であった。しかし、腎疾患や悪性腫瘍合併等から15例が除外規準によって適応外と判断され、4例を被験者として採用した（表1）。

表1 被験者リクルートの詳細

劇症肝炎 急性型	7例
亜急性型	17例（3例採用）
遅発性肝不全（LOHF）	2例（1例採用）
Acute-on-chronic肝不全	11例
急性肝炎重症型	6例
その他（肝硬変など）	7例

劇症肝炎亜急性型・LOHF（15例）の除外理由

• 年齢16歳未満	1例
• 妊娠可能女性	2例
• 腎疾患	5例
• 悪性疾患	1例
• 家族が希望しない	2例
• その他	4例

（2008年1月25日現在）

2. 被験者4例について：採用した4例の被験者（劇症肝炎亜急性型3例、遅発性肝不全1例）に対して、12～14日間のrh-HGF（0.6mg/m²/日）の反復静脈内投与を行った。非臨床安全性試験から予測された

タンパク尿、アルブミン尿は認められなかったが、4例全例においてrh-HGF投与中に軽度の血圧低下が認められた。しかし、この血圧低下は被験者の状態に影響を及ぼすことなく、rh-HGF投与終了後に速やかに改善した。2例はそれぞれ意識障害発現後69日目、29日目に死亡したが、2例は救命された。

3. コホート1の終了：コホート1（4例）を終了した。この4例の成績は独立データモニタリング委員会において検討されたが、rh-HGFの反復静脈内投与に重篤な副作用はみられないと評価され、投与量が2倍（1.2mg/m²/日）となるコホート2への移行が承認された。

D. 考 察

コホート1の4例の成績は独立データモニタリング委員会において、rh-HGFの反復静脈内投与に重篤な副作用はみられないと評価された。また4例のうち2例が救命され、死亡した2例も意識障害発現後の生存期間は長かった。rh-HGFの有効性はまだ評価できないが、劇症肝炎及び遅発性肝不全の予後を改善する可能性が考えられた。

E. 結 論

劇症肝炎及び遅発性肝不全の肝移植非実施例を対象としたrh-HGFの第I/II相臨床試験を実施した。4例の被験者を採用したが、組換えヒトHGFの反復静脈内投与に重篤な副作用はみられなかった。

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

- 1) 山路尚久, 井戸章雄, 瀬戸山仁, 他：組換えヒト肝細胞増殖因子を投与した劇症肝炎の2例. 第43回日本肝臓学会総会, 東京, 2007.
- 2) 沼田政嗣, 井戸章雄, 坪内博仁：組換えヒト肝細胞増殖因子を投与した劇症肝炎亜急性型, 遅発性肝不全症例. 第11回日本肝臓学会大会, 神戸, 2007.

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

臨床調査個人票に基づく劇症肝炎の臨床疫学像

研究協力者 森 満 札幌医科大学医学部 公衆衛生学教室 教授

研究要旨：平成15～18年度に登録された劇症肝炎の電子入力済み臨床調査個人票を利用し、その臨床疫学像の分析を行った。データは延べ878例で、受給者数からみた入力率は90%以上と良好であった。このうち新規症例702例に関して詳細な検討を行った結果、男女比は6:4、平均発症年齢は48.32±19.9歳、成因には男女差、年代差が見られ、成因が明らかなものの中ではウイルス性35.7%のうちB型肝炎が85.5%と最も多かったが、全体では成因不明の割合が46.3%に達した。各検査値には昏睡度や治療過程の段階に応じた特有のパターンがあり、病態の把握、予測に有用であると考えられた。治療としては、血漿交換が72.9%、血液濾過透析56.0%と、血液浄化療法が広く行われていた。肝移植は全体の6.4%に施行されており、今後予定とされる症例は18.2%であった。また、成因が明らかな症例に比して、成因不明の症例がより重篤であると考えられた。以上の研究結果から、本邦の劇症肝炎の臨床疫学像が明らかとなり、今後、特定疾患の疫学調査において臨床個人調査票の解析が中心的役割を果たす可能性が示唆された。

共同研究者

野島 正寛 札幌医科大学医学部 公衆衛生学教室
坂内 文男 札幌医科大学医学部 公衆衛生学教室
大西 浩文 札幌医科大学医学部 公衆衛生学教室
大浦 麻絵 札幌医科大学医学部 公衆衛生学教室
永井 正規 埼玉医科大学 公衆衛生学教室
大西 三朗 高知大学医学部 消化器内科学

A. 研究目的

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班（大西三朗・主任研究者）と特定疾患の疫学に関する研究班（永井正規・主任研究者）とが共同して、劇症肝炎の電子入力済み臨床調査個人票の解析を行い、その臨床疫学像を明らかにする。

B. 研究方法

平成19年5月に、平成15～18年度に登録された劇症肝炎の電子入力済み臨床調査個人票の使用を申請し、使用する期間は承認された日から平成20年3月末までとした。

個人表に記載されている項目のうち、申請年度、性別、年齢、家族歴、既往歴・生活歴、初発症状、昏睡Ⅱ度以上出現時の所見、成因、血液検査値、昏睡度、合併症、治療法などといった、劇症肝炎の疫学像を検討する上で重要な項目を抽出して集計を行った。さらに、経過中における検査値の推移、合併症数と検査値・治療法の関連、成因による異同、劇症肝炎治療の現状などについて検討した。解析にはSPSS 15.0Jを使用した。また、劇症肝炎に関する全国疫学調査のデータとの比較を行い、年次変化や本研究の妥当性についても検討を行った。

なお、本症が急性疾患であるという特性を踏まえ、検査値等の解析対象としては初回申請時の臨床調査個人票のみを使用することとした。

C. 研究結果

1. 臨床調査個人票の記載、電子入力に関して

① 受給者数と入力者数

今回入手可能であった電子入力済みデータは、新規・更新合わせて878例であった。電子入力の状況がよい2005年のデータによると、受給者277人に対し今回収集できたデータが251（新規・更新含む）であり、入力率は92.1%と比較的良好であった。しかし、都道府県により電子入力の状況に偏りがあるため、地域性の検討は困難であった。年度ごとの入力者数は（表1）の通りである。

② 成因

成因の項目で「ウイルス性」が選択されていないにも関わらず、ウイルス性の場合のみ入力されるべきA型、B型などの型別の項目が選択されている例が多く、16.7%に及んだ。今回の解析では、ウイルス型の選択がある場合には全てウイルス性と判断した。

③ 検査値

検査値の誤りに関しては、非現実的な値（ビリルビン3桁など）を示す場合や、直接/総ビリルビン値が1を超えているなど、計算の誤りによる場合とがあった。正誤の恣意的な判断は避けるべきであるが、直接/総ビリルビン値が1以上となっているものは「確実に誤り」であるため、これを基に誤記率を算出したところ、13.5%の調査個人票に誤りがあることがわかった。また、記載されているビリルビン比と、別に記載されている直接ビリルビンと総ビリルビンの値から計算した比を比較したところ、18.4%に±0.02を超える誤差が認められた。

2. 劇症肝炎の臨床疫学像

新規症例702例に対し検討を行った。男女比は6:4で、いずれの年度もこの比率でほぼ一定していた（表

2)。平均年齢は48.32±19.9歳で、50代にピークが存在するものの、10歳以下から80代まで幅広い年齢層で発症していた(図1)。なお、図中左端に示す9歳以下の症例のうち、47.1%と半数近くが0歳の乳児例が占めている。

既往歴・生活歴としては、飲酒歴が56.3%(大酒家は全体の7.1%)、薬物服用46.7%、肝以外の疾患42.2%、肝疾患が20.7%、B型キャリアが15.1%、輸血歴が10.4%、家族歴が7.6%となっていた(図2)。初発症状としては、全身倦怠感が最も多く87.6%、以下食欲不振80.7%、黄疸66.6%、悪心・嘔吐51.0%、発熱45.0%、腹部膨満27.3%となっており(図3)、昏睡出現時には、黄疸が90%以上に見られるほか、40~50%以上の症例に羽ばたき振戦、腹水、発熱、頻脈、浮腫、肝性口臭、肝濁音界縮小などが見られた(図4)。

成因としては、ウイルス性が35.7%と最も多く、薬物性9.9%、自己免疫性4.1%のほか、成因不明が46.3%、評価不能が4.0%となっていた(図5)。ウイルス性の内訳は、B型が85.5%を占めており、以下C型8.1%、A型3.4%であった。成因には男女差が見られ(カイ2乗検定 $p<0.001$)、特に女性で自己免疫性と薬物性の比率が高く、ウイルス性の比率が低い(図6)。また、年齢層によっても成因に差が見られており、若年者、特に15歳以下で成因不明が多い傾向にあった(図6)。薬物性の原因とされる薬剤では、抗結核薬が最も多く9例、以下アセトアミノフェン、抗菌薬などが続いた(表3)。

劇症肝炎に伴う合併症として、DICが40.5%、腎不全30.9%、感染症23.8%、消化管出血13.8%、心不全9.8%、脳浮腫8.3%となっており、60%以上の症例が少なくとも一つの合併症を有しており、極めて重篤な状態と考えられる3つ以上は19.0%、さらに4つ以上の合併症を有した症例は7.3%であった(図7)。昏睡度は、最高でⅡ度を示したものが64.3%と最も多く、以下Ⅲ度20.1%、Ⅳ度8.9%、Ⅴ度4.3%となっていた。診断基準に満たないⅠ度と記されている例も2.4%に見られた(図8)。

経過中のトランスアミナーゼ値はAST、ALTいずれも約60%が1000IU/l以上の高値を示していた(図9)。また、日本急性肝不全研究会による肝移植適応基準の項目となっているプロトロンビン時間10%未満を示した症例は9.1%、同じく総ビリルビン18mg/dl以上を示した症例は35.8%、直接/総ビリルビン比0.67以下を示した症例は52.0%であった(図10)。

昏睡度と検査値の相関を検討したところ、アンモニア値、白血球値に関しては、値が高いほど昏睡度が高くなる傾向にあり、血小板、直接/総ビリルビン比に関しては、値が低くなるほど昏睡度が高くなる傾向にあった(図11)。覚醒時の年月日が記載されている症例を治癒傾向にあると判断した場合の覚醒までに要した日数は、中央値で7日であった。昏睡出現時と覚醒時には、検査値に大きな差を認める項目が存在し、トランスアミナーゼ、AST/ALT比、ビリルビン、アンモニア、各種凝固マーカーなどで有意差が見られた

(図12、図13)。

治療としてもっとも広く行われているものは、血漿交換であり、72.9%に対して行われていた。以下、血液濾過透析56.0%、ステロイド53.6%などとなっていた(図14)。抗ウイルス療法としては、B型、C型ともにインターフェロンは30%以下の症例に対して使用されているのみであったが、B型に対するラミブジンは81.6%の症例に対して使用されていた。また、2種類の血液浄化療法に関しては、血漿交換は合併症の有無を問わず広く行われているのに対し、血液濾過透析は合併症数が多くなるにつれ施行例が増える傾向にあった(図15)。肝移植は、全体として43例、6.4%の症例で選択されており、今後予定となっている症例は18.2%であった。肝移植は、成因不明の症例が65.7%と最も多く、年齢別では15歳以下が43.9%を占めていた。また、15歳以下の症例では36.0%に移植が選択されているのに対し、60歳以上では1%以下の1例のみとなっていた(図16)。

また、成因ごとの重症度の違いを見るため、合併症数別の成因をまとめたところ(図17)、合併症が3から4以上の症例では、ウイルス性の割合が顕著に減少し、成因不明の割合が50~60%と高くなることが明らかとなった。

D. 考 察

これまでの報告では男女比は1:1か若干女性が多いという報告が主であり、今回6:4という結果になった理由は明らかでないが、全ての年度においてこの比率が維持されていることから何らかの要因が存在するものと思われる。罹患の平均年齢は以前からあまり変わっていないが、今後B型キャリアなどの減少によって変化がある可能性がある。都道府県によってデータが電子入力されていないところがあり、今後、100%を目指して改善が期待される。

成因に関しては、調査によって成因不明の割合にやや幅があり、臨床調査個人票の提出時期の関係から本調査においては40%を超える割合となってしまったが、本邦ではどの調査においても、判明しているうちではHBVによるものが最も多い。成因に男女差と年代による差があったが、自己免疫性肝炎が女性に多いことと、母子感染対策により小児でHBV感染が減少していることなどに関連していると考えられる。以前から小児例では成因不明例が多いことが報告されており、今回の結果も同様の結果となっている¹⁾。

薬物性とされた症例の使用薬剤に関しては、抗結核薬が9例、次いで使用頻度の高さからアセトアミノフェンなどが(8例)と目立った。抗結核薬に関しては、処方対象が限定された中での数字であるため、より特異性は高いと言えるかもしれない。欧米ではアセトアミノフェンが圧倒的多数となっているが、抗結核薬であるイソニアジドの報告も多い²⁾。なお、薬物性の診断に関してはDLSTなどのマーカーはほとんど陽性になっておらず、消去法的に診断されているものと思われる。DLST陽性の3例のうち、2例はテガフル・ウ

ラシルであった。

全国集計の結果では、合併症が3つを超える症例の救命率は10%台にまで落ち込むため（4つ以上だとほぼ0%）³⁾、予後を規定する重要な因子となることが考えられるが、本調査では19.0%が合併症3つ以上となっていた。（図17）に示した、合併症数別の成因の割合を見ると、このような重篤な症例は成因不明例に際立って多いことがわかる。

昏睡度と検査値の関連についての結果からはほぼ予想されていた結果が得られたが、グラフを見る限りではやはりアンモニア値との相関が最も強いと考えられ、直接的な影響を伺わせた。治癒過程における検査値の推移を見ると、従来の知見と矛盾なく、当初AST優位であったものが、覚醒時にALT優位に変化するという結果が得られているほか、（図12、図13）のグラフから、それぞれの検査値が異なったパターンで推移することが明らかとなった。具体的には、トランスアミナーゼは病初期から高い値を示すもののその後早期から低下を示すこと、ビリルビンやアンモニア、プロトロンビン時間は病勢を比較的直接的に反映し、昏睡時に最も高くなり覚醒時には低下している一方、血小板値は覚醒に至ってもその回復が遅れる、などといったことを読み取ることができる。

治療に関しては、血液浄化療法の施行頻度が高く、血漿交換の施行率は70%を超え、重症度を問わず広く施行されているほか、血液濾過透析も50%を超える症例で施行されていた。後者は前者とは異なり、重症例においてより適用される傾向にあった。血液濾過透析の普及により、劇症肝炎の救命率は飛躍的に向上したとされており、過去の全国疫学調査⁴⁾を見ると（表4）脳浮腫や腎不全といった重篤な合併症はかなり減少しているが、この部分には大きく寄与していると考えられている⁵⁾。これをどの段階で開始すべきか、などに関しては議論の余地が残される。

肝移植に関しては、特に小児例で選択される傾向が強く、救命意思が強く働くことや、若い両親がおりドナーの確保がしやすい、などの要因が考えられる。小児例では成因不明が多く、効果的な治療の見通しが立たないことなども関係しているかもしれない。なお、全国集計では約20%に対し肝移植が行われるとされているが、これは今回の調査の6%に比し非常に高率である。全国集計の対象となった施設や、調査表提出までに移植となった例の差などがこのような差を生んでいる可能性がある。

今回の調査では、（表4）に示した過去3回の全国疫学調査の結果やこれまでに得られている知見などと比べ、データの整合性に大きな問題はなく、さらに死亡等の情報が得られることでより詳しい検討が可能になると考えられる。解析に耐えうる十分に良質なデータが得られたと考えられることから、今後、特定疾患等の疫学調査の主体を臨床調査個人票に委ねることで、調査の重複を避けることができ、より簡便な形で本邦の疫学調査を行うことが可能になるであろう。

E. 結 論

平成15～18年に登録された電子入力済み劇症肝炎の臨床個人調査票の解析を行い、本邦の劇症肝炎の臨床疫学像を明らかにするとともに、今後、特定疾患の疫学調査において臨床個人調査票の解析が中心的役割を果たす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 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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) 松井陽：小児劇症肝炎（急性肝不全）の全国調査。厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成18年度総括・分担研究報告書、83-89、2006。
- 2) Russo MW：Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. Liver Transpl 10：1018-1023、2004。
- 3) 坪内博仁：劇症肝炎及び遅発性肝不全（LOHF：late onset hepatic failure）の全国集計（2005年）。厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成18年度総括・分担研究報告書、90-100、2006。
- 4) 森満：難治性の肝疾患に関する3回の全国疫学調査における二次調査結果の比較。厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成18年度総括・分担研究報告書、129-132、2006。
- 5) 井上和明、渡邊綱正：劇症肝炎内科治療の新たな視点－血漿交換療法、HDFと免疫抑制療法－。Surgery Frontier 14：138-142、2007。

表1 入力者数と受給者数

年度	入力者数 (新規・更新含む)	受給者数	入力率 (%)
2003	163		
2004	262		
2005	251	277	92.10
2006	147		
計	823		

表2 男女比

年度	男		女		計 症例数
	症例数	%	症例数	%	
2003	86	59.7	58	40.3	144
2004	141	60.3	93	39.7	234
2005	127	59.3	87	40.7	214
2006	66	60.0	44	40.0	110
計	420	59.8	282	40.2	702

図1 年齢階級別データ数

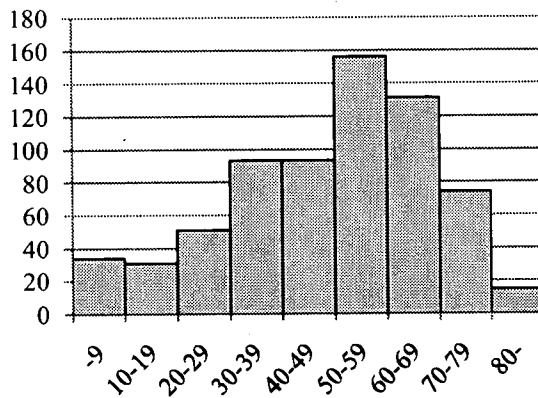


図2 既往歴・生活歴

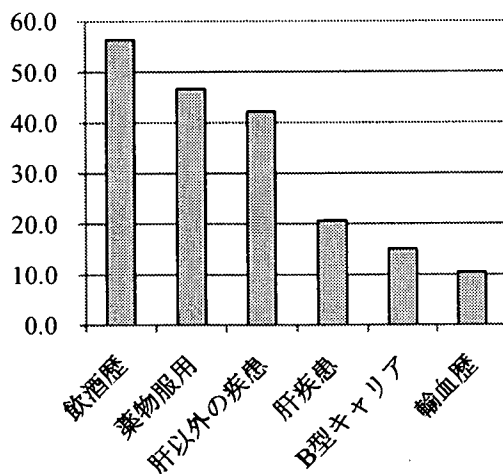


図3 初発症状

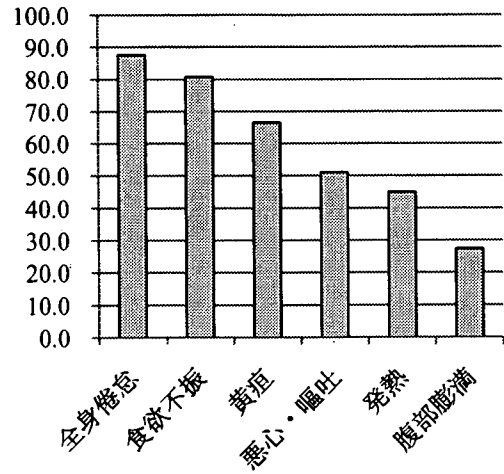


図4 昏睡Ⅱ度以上出現時の症状

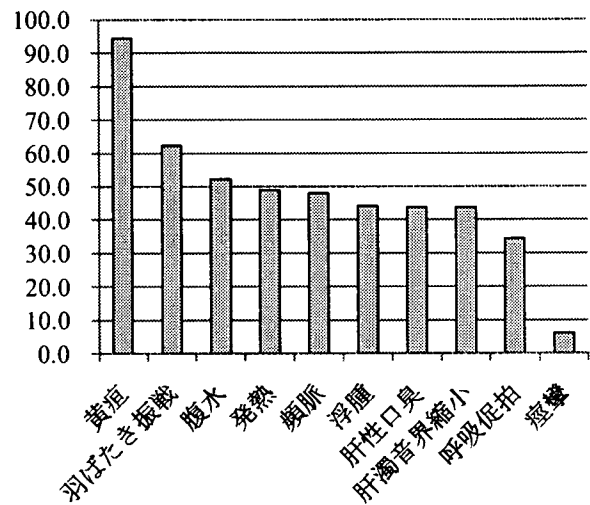


図5 成 因

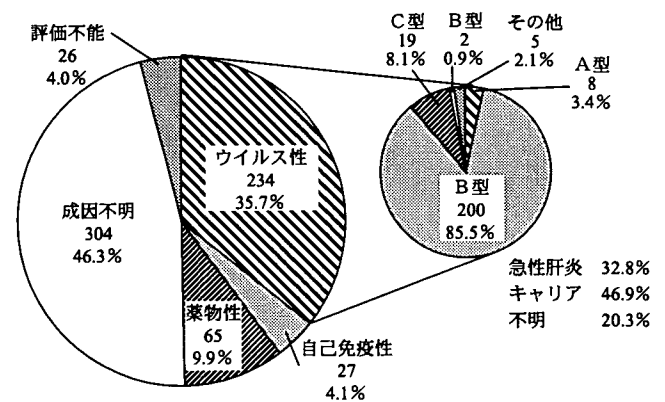


図6 男女別成因・年齢別成因

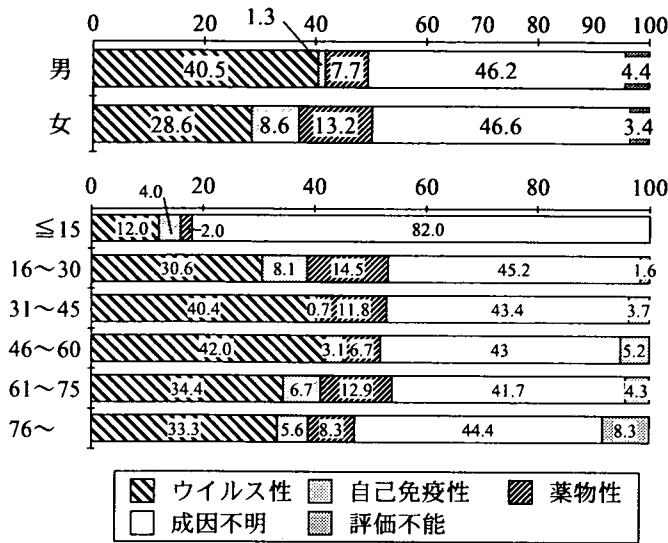


表3 薬物性の原因とされた薬剤

抗結核薬	9
アセトアミノフェン	8
抗菌薬	5
抗腫瘍薬	4
NSAID	3
抗けいれん薬	3
不明	17
アルコール性	5
その他	11
計	65

図7 合併症

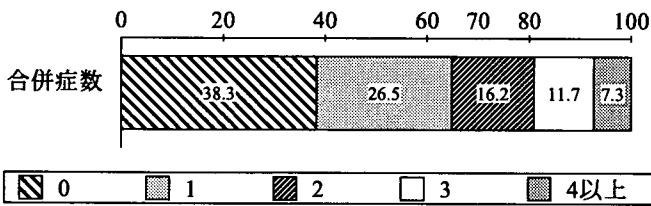


図8 昏睡度

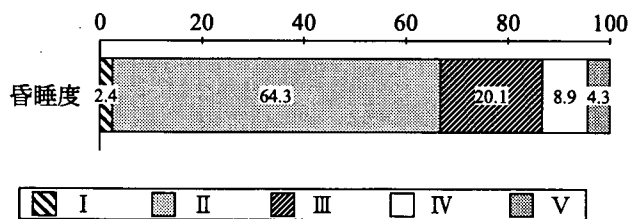


図9 トランスアミナーゼ値の最大値

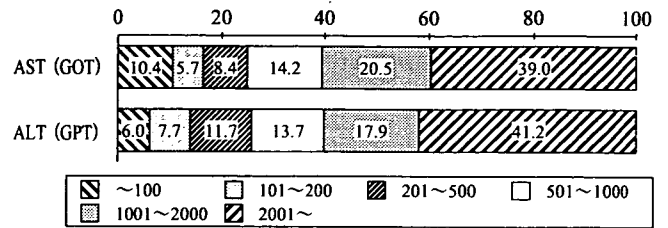


図10 肝移植適応基準（日本急性肝不全研究会）の各項目の基準を満たす症例の割合

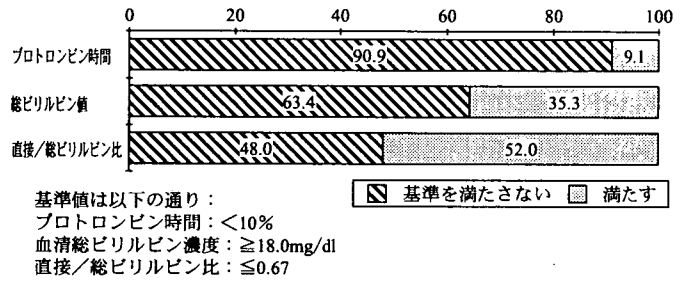


図11 昏睡度と検査値の関連

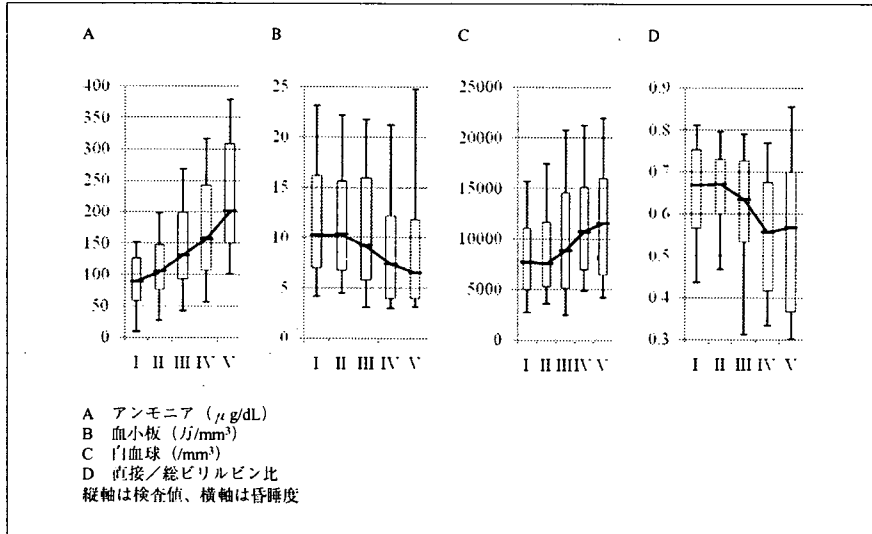


図12 治療過程における検査値の推移 1

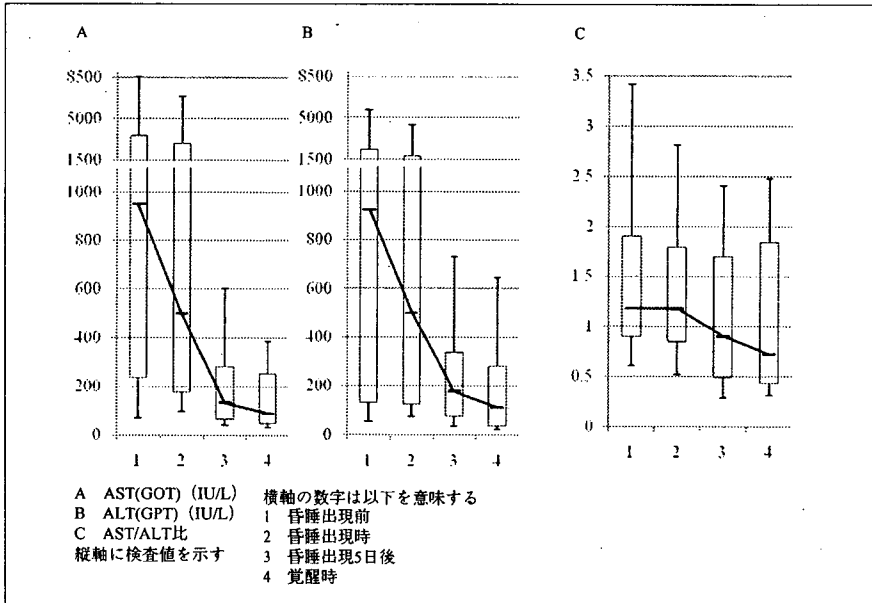


図13 治療過程における検査値の推移 2

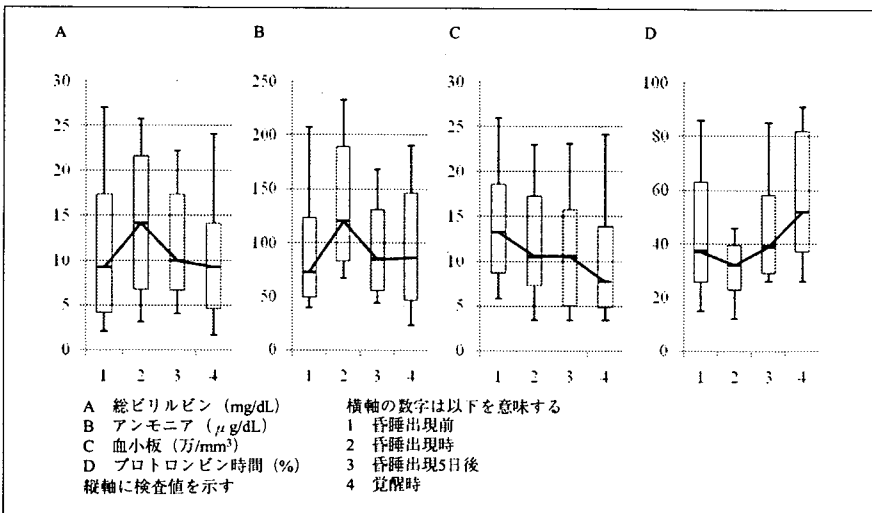


図14 治療

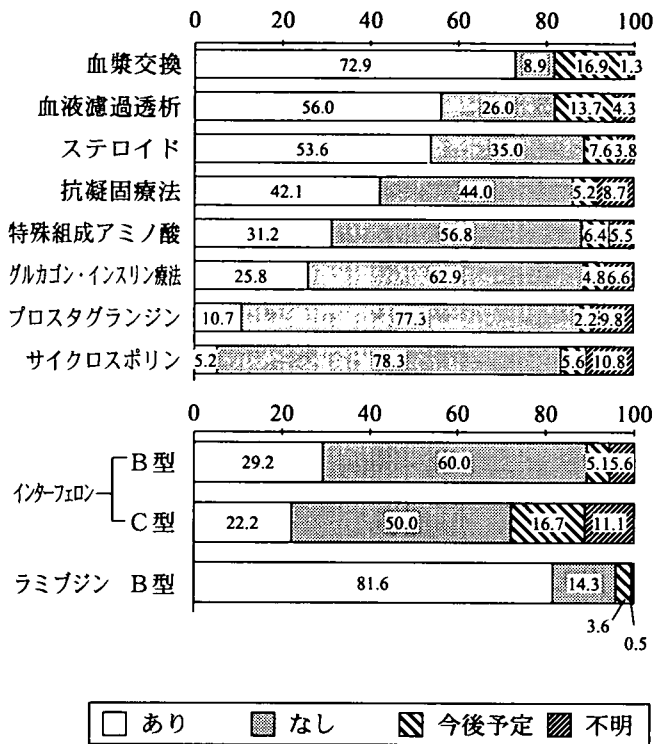
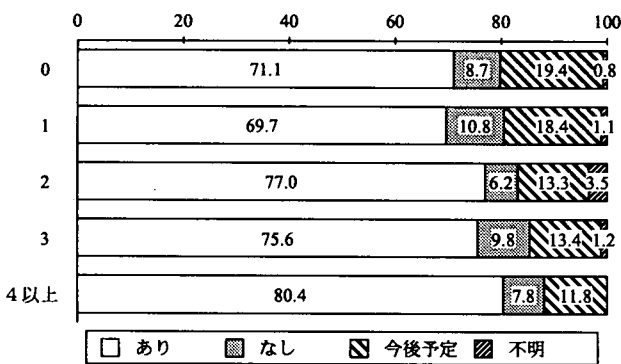
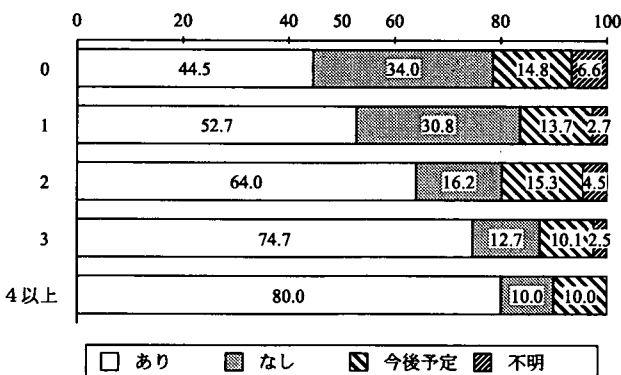


図15 治療と合併症

A 血漿交換



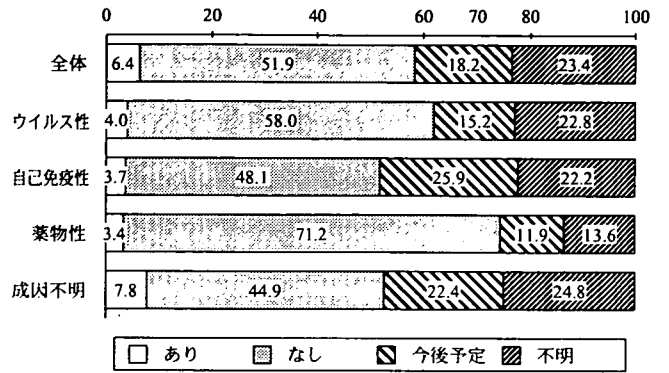
B 血液濾過透析



縦軸の数字は合併症数を表す

図16 肝移植の有無 (成因別, 年齢階級別)

A 成因別



B 血液濾過透析

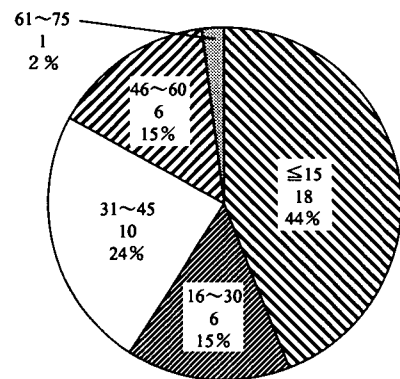
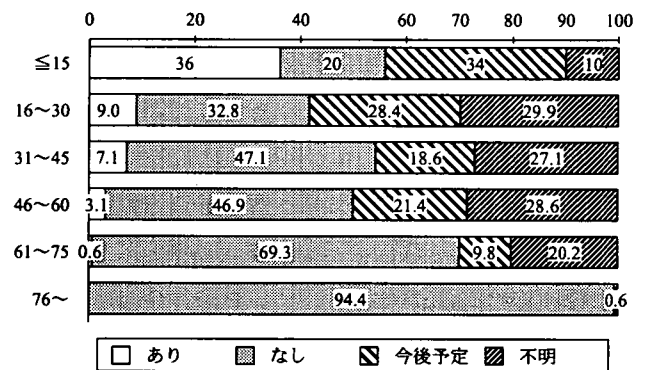


図17 成因と合併症数

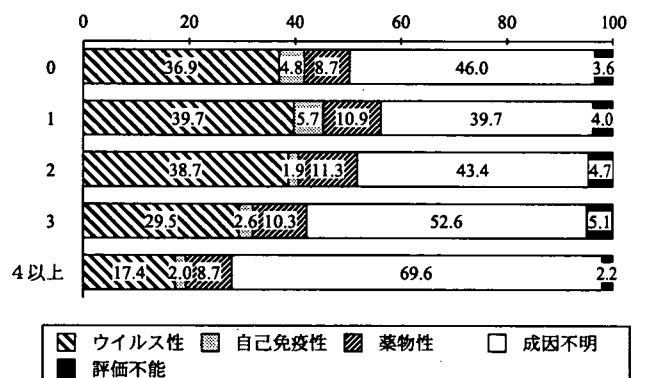


表4 過去3回の全国疫学調査（二次調査）と本研究の比較

項目	1989年	1996年	2004年	本研究
二次調査の患者数	90人	118人	32人	702人
男：女	1：1.3	1：1.0	1：1.1	1：0.67
発症時の平均年齢 (標準偏差)	48.3歳 (16.1)	47.1歳 (16.8)	44.0歳 (18.2)	48.3歳 (19.9)
輸血歴	14.8%	7.4%	6.3%	10.1%
IgM型HA抗体陽性	12.2%	2.5%	3.5%	1.1%
HBs抗原陽性	25.3%	37.2%	38.7%	28.1%
HCV抗体陽性	4.4%	5.1%	3.4%	5.6%
薬物・薬剤の服用歴	25.6%	39.1%	46.9%	46.7%
感染症	22.0%	37.3%	19.4%	23.8%
脳浮腫	20.0%	17.8%	6.3%	8.3%
消化管出血	40.0%	22.9%	15.6%	13.8%
腎障害	43.3%	49.2%	21.9%	30.9%
心不全	18.9%	16.1%	3.5%	9.8%

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

小児劇症肝炎（急性肝不全）の全国調査に基づく治療ガイドライン作成の検討

分担研究者 松井 陽 国立成育医療センター 病院長

研究要旨：小児急性肝不全（劇症肝炎と代謝性肝不全をあわせた症例）の治療ガイドラインを作成するために、昨年度に本研究事業によって行われた全国調査のデータベースを用いて、治療成績を解析した。解析対象は1995年から2005年の11年間に、PT<40%と肝性昏睡Ⅱ度以上の両項目を満たした小児急性肝不全（以下、劇症肝不全と記す）105例である。全体の救命率は69%で、同時期のイギリスや北米の成績よりも良好であった。人工肝補助は85%に、肝移植は74%に実施されていた。PT<40%から肝性昏睡出現までの期間は中央値2日、90%以上の症例で6日以内であった。乳幼児の軽い肝性昏睡は判定困難なことが多く、高度の肝障害があり、PT<40%でビタミンK不応性の場合、人工肝補助を準備することが望ましいと考えられる。成人患者向けの劇症化予知式はいずれも、小児例には適用できなかった。小児劇症肝不全における生体肝移植の決断には、脳死肝移植適応ガイドラインに含まれているDB/TB比<0.67、PT<10%、TB>18mg/dlの3項目が有用であることが判明した。3項目とも、肝移植または死亡の予測率は79-95%であった。小児急性肝不全には内科的治療が可能な代謝性肝疾患、ウイルス肝炎、自己免疫性肝炎が多く含まれており、調査症例の中には成因に対する特異的治療が著効を示した症例が散見された。したがって、小児急性肝不全に対する早期診断・早期治療のガイドラインを治療現場に普及できれば、さらに予後の改善が期待できる。

共同研究者

日本小児肝臓研究会 小児急性肝不全 WG
乾 あやの 済生会横浜市東部病院
こどもセンター 副部長
位田 忍 大阪府立母子医療センター
消化器・内分泌科 科長
須磨崎 亮 筑波大学大学院小児科学 教授
長田 郁夫 鳥取大学医学部
周産期小児医学 准教授
虫明聡太郎 大阪大学医学系研究科小児科 准教授

A. 研究目的

現行の成人を対象にした劇症肝炎の全国集計は主として内科系評議員を対象に調査されており、小児劇症肝炎は多くが調査対象から漏れている。一方、小児急性肝不全の病因は成人のそれと異なること、小児例では生体肝移植が多いことなど、成人と明らかに異なる点が多い。

平成18年度の本研究事業により、12年ぶりに小児急性肝不全の全国調査が行われて、その全貌が明らかになってきた。昨年度の本研究では、小児急性肝不全の頻度と病因に焦点を絞って解析し、小児劇症肝不全の発症頻度は年間10例程度と推定され、成人と異なる多様な疾患が急性肝不全の病因となることが判明した。1施設あたりの経験症例数が少ないことから、今後は全国調査成績に基づいて、小児急性肝不全の診療ガイドラインを作成することが期待される。本年度は、小児劇症肝不全の全国集計データを治療面から解析して、小児急性肝不全の治療ガイドライン作成のための基礎的検討を行った。

B. 研究方法

1) 全国調査の方法

調査方法は平成18年度の実担研究報告書に記載したので、要点のみを記す。1995年1月1日から2005年12月31日の11年間に診療した15歳以下の劇症肝炎、急性肝炎重症型、遅発性肝不全（LOHF）、代謝性急性肝不全の症例について、全国の大学病院小児科、小児病院内科および300床以上の総合病院小児科（計640施設）を対象とした全数調査を行った。はがきによるアンケート調査（1次調査）後に2次調査用紙を郵送した。対象症例を明確にするために、本研究班によって成人患者用に作製された2003年版の劇症肝炎診断基準に準拠しつつ、小児急性肝不全が漏れなく把握できるような診断基準を作成した（平成18年度分担研究報告書、別表1参照）。具体的な変更点としては成人劇症肝炎の診断基準にある「肝臓の炎症を伴わない肝不全は劇症肝炎から除外する。」を小児用に改めた。すなわち、小児に多い代謝性肝疾患やReye症候群、血球貪食症候群なども調査対象に含めた。また、同じく成人患者用の「肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類に基づく」は、乳幼児例の意識障害を正確に把握するために、犬山分類に準拠して作成された小児肝性昏睡の分類（1998年に第5回小児肝臓ワークショップで作成）を使用することとした。さらに、急性肝不全の成因分類を一定の基準で行うために、同じく2003年に作成された劇症肝炎の成因分類ならびに、Wilson病、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症などの尿素サイクル異常症、RyeおよびRye様症候群、血球貪食症候群の診断基準を同封した。

一方、肝移植の適応と移植後の予後を正確に把握するために、主要な肝移植施設（北海道、慶應、信州、

名古屋, 藤田保健衛生, 京都, 大阪, 九州, 熊本大学) を, 小児急性肝不全WGメンバーが直接訪問し, 患者病歴を閲覧して3次調査を行った。

2) 倫理面への配慮

患者情報を保護するために, 1次調査の結果に基づいて事務局で患者をすべて番号化して, 調査・解析を行った。この方法により, 個人を特定できるような情報を調査から一切省き, 本研究によって対象患者が不利益を蒙ることのないように配慮した。

C. 研究結果

1) 調査結果の概要と小児急性肝不全の特徴

1次調査の回答率は49%, 2次及び3次調査の回答率はあわせて56%であった。2次調査と3次調査では症例ごとに移植施設などの転院先を照合して, 重複登録を防いだ。本集計により, 劇症肝炎77例, 急性肝炎重症型20例, 代謝性急性肝不全38例の計135例が収集された。このうちプロトロンビン時間40%以下を呈して, 肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症をきたした105例を小児劇症肝不全として, 以下の解析に使用した。これら小児劇症肝不全症例の特徴を(表1)に示した。

表1

劇症肝不全の診断基準	
劇症肝不全とは, 症状発現後 8週間以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症の来し, プロトロンビン時間40%以下を示す疾患。	
小児劇症肝不全105例の特徴	
年間10例程度の発症。男:女=58:47, 平均年齢5歳	
急性型:亜急性型:遅発性肝不全=64:31:6	
1歳未満の乳児例が35%を占め, 救命率が有意に低い。	
中枢神経後遺症が10%に見られ, 特に乳児例に多い。	
成 因	
代謝性 (ウィルソン病, チロジン血症, 尿素サイクル異常症など)	27%
ウイルス (HBV, EBVと血球貪食症候群, HSV, HAVなど)	19%
薬剤性 (抗生剤, 消炎鎮痛剤, 鎮咳剤, 漢方生薬など)	9%
自己免疫	2%
成因不明	43%

2) 日本における小児劇症肝不全の治療成績

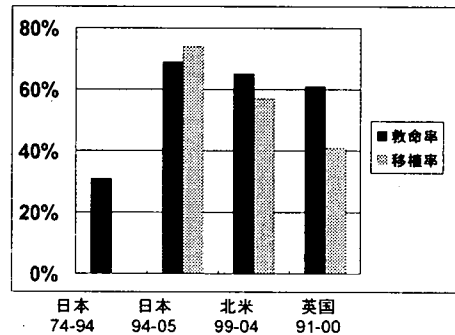
日本と欧米における劇症肝不全の特徴を(表2)に示した。英国, 北米共に1歳以下の乳児例が多く, 成因不明例が全体の37~49%を占めるという特徴は日本の集計と共通していた。ただし, 英国, 北米共にアセトアミノフェンを中心とした薬剤性肝不全が多く, 全体の20%程度を占めており, 日本の約2倍の頻度であった。日本, 北米, 英国における小児劇症肝不全の治療成績を(図1)に示した。日本の救命率は69%でもっとも良好であった。

表2 日本と欧米における急性肝不全の比較

	日 本	英 国*	北 米**
調査期間	'95~'05	'91~'00	'99~'04
症例数(人)	105	97	348
年齢(<1歳)	35%	40%	24%
成 因			
代謝性	27%	23%	12%
ウイルス性	19%	18%	6%
薬剤性	9%	20%	19%
自己免疫性	2%	3%	6%
成因不明	44%	37% (nAnBnC肝炎)	49%

(★JPGN, 2005, 40:575-81 ★★JP, 2006,148:652-8)

図1 小児劇症肝不全の治療成績

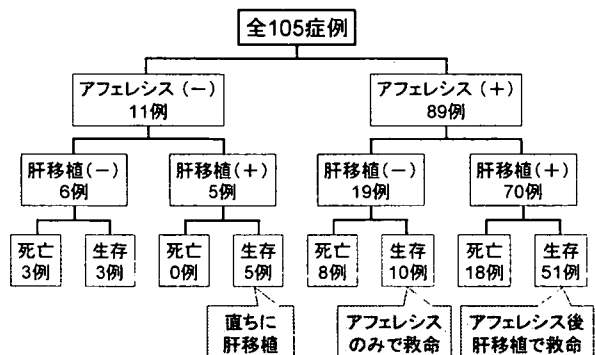


3) 治療法の概要

肝不全の原因となった基礎疾患に対する治療として, 自己免疫性肝炎の免疫抑制療法, B型肝炎や単純ヘルペスウイルス感染症に対する抗ウイルス剤の治療, 劇症型Wilson病など代謝性疾患の特異的治療が行われ, 著効例が散見された。

一方, 肝不全に対する治療として, 多くの症例で人工肝補助(アフェレシス)や生体肝移植が実施されていた。これらの治療別の予後を(図2)に示した。小児でも成人と同様に85%の症例で人工肝補助治療が行われていた。生体肝移植は74%で実施されていた。一部の限られた施設ではあるが, 乳児例であっても年長児や成人と同様に人工肝補助療法や生体肝移植が行われていた。

図2 小児劇症肝不全の予後



4) 治療ガイドライン作成上の問題点

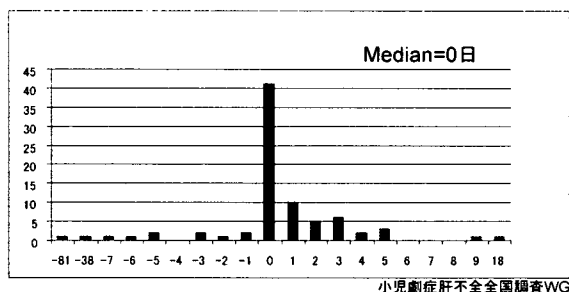
小児劇症肝不全の治療について、上記の治療技術の進歩によって、基本的な方針には成人例と大きな差はなくなった。しかし、各治療の適応時期については問題が残されている。小児劇症肝不全の好発時期である乳幼児では（表1）、軽度の肝性昏睡を判定するのが困難であり、人工肝補助をいつ開始するかが問題となっている。また、小児劇症肝不全105例中11例（10%）で中枢神経後遺症がみられ、うち9例で肝移植が行われていることから、肝移植をいつ行うかのタイミングも重要である。この2点に焦点を絞り、全国調査の解析を行った。

① 小児劇症肝不全の経過と人工肝補助開始の時期について

人工肝補助を開始してからⅡ度以上の肝性昏睡が出現するまでの日数を（図3）に示した。肝性昏睡出現と同時に人工肝補助を開始している症例が最も多い。しかし乳幼児例の場合には、「あやしても笑わない。母親と視線が合わない。」といった微妙な神経学的所見によって肝性昏睡Ⅱ度を判定するため、しばしば判定が困難である。一方、客観的な判定の容易なPT<40%となった日から肝性昏睡出現までの日数を（図4）に示した。さらに、PT<40%から人工肝補助開始までの日数を調べると（図5）、中央値は2日であった。

成人劇症肝炎で用いられている劇症化予知式はいずれも小児では適用できなかった。これは予知式に含まれている年齢や成因、亜急性型などの項目が、小児劇症肝不全の予後予測に有用でないためである。

図3 アフェレシス開始から肝性昏睡出現までの日数



⇒ 肝性昏睡出現と同時にアフェレシスを開始した症例が多い。

図4 PT<40%から肝性昏睡出現までの日数

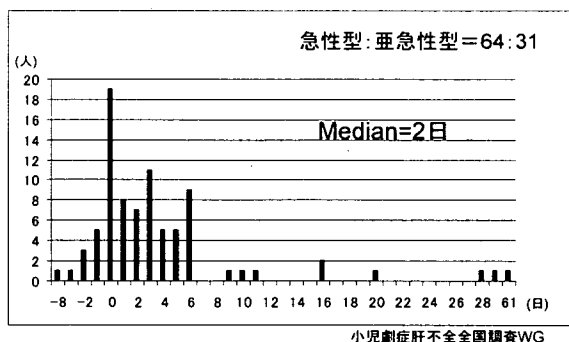
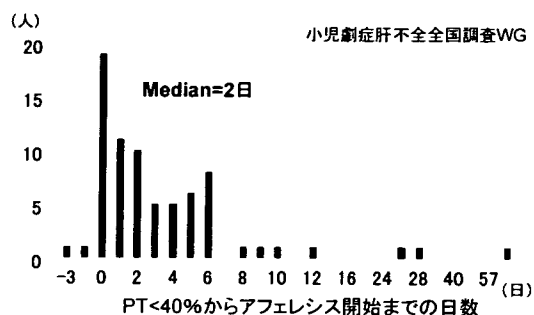


図5 アフェレシス開始のタイミング



② 生体肝移植の決断時期について

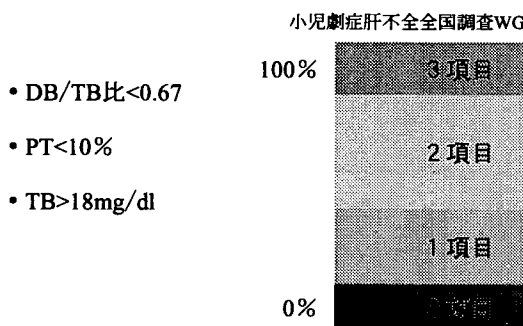
現在日本で用いられている肝移植適応ガイドラインのうち、年齢45歳以上と亜急性型をのぞく、DB/TB比0.67以下、PT10%以下、TB18mg/dl以上の3項目が小児劇症肝不全でどの程度に予後予測、すなわち肝移植または死亡の予測に有用であるかを検討した（表3）。また実際に各移植症例について、肝移植を実施する時点でこの3項目のうち何項目を満たしていたかを集計して、（図6）に示した。

表3 肝移植または死亡の予測

予測の項目	出現率	肝移植または死亡の予測率	検査法の注意点
DB/TB比:0.67以下	83%	89%	安定した検査値
TB 18mg/dl以上	49%	95%	アフェレシスにより低下
PT 10%以下	24%	79%	血漿交換直前に測定
肝臓の萎縮	—	—	触診、腹部超音波、CT

（小児劇症肝不全の全国調査105例による解析）

図6 移植までに肝移植適応ガイドラインを満たした項目数



D. 考 察

1) 小児急性肝不全の治療法とその成績

急性肝不全の基本的な治療方針には、成人と小児で大きな差はない。なるべく早期から各成因に対する治療を開始して、劇症化したら人工肝補助を含む全身管理を行い、内科的治療で救命不可能と判断したら肝移植の実施を考慮する。治療技術の進歩によって、限られた特定の施設ではあるが、人工肝補助や肝移植につ

いても乳児例を含めて、小児と成人ではほぼ同水準の治療が可能になってきた。このような人工肝補助と生体肝移植を組み合わせた日本独自の治療法は、今回の小児急性肝不全の全国調査によって、欧米以上に良好な成績を挙げていることが確認された。

B型肝炎ウイルス (HBV) 母子感染予防の普及により、小児では急性肝不全に占めるウイルス肝炎の割合が著減した。これに伴って、日本と欧米の小児急性肝不全はほぼ同一の疾患群であると考えられるようになった。今回の全国調査では、(表2)に示したように、日本、英国、北米のいずれも、乳児例が24-40%を、成因不明例が37-49%を占めていることから、このことは裏づけられる。ほぼ同じ疾患群を対象にしていながら、日本の治療成績が欧米より良好な理由は、生体肝移植の普及に負う点が多いと推測される。保護者が積極的に肝移植ドナーになることを希望することが多い日本では、劇症肝不全の74%で肝移植が実施されていた。国別の治療成績を概観すると、(図1)に示したように、移植率と救命率はほぼ平行している。

一方、(図2)に示したように、人工肝補助が実施された小児劇症肝不全89例中10例(11%)は肝移植なしで救命されていた。この人工肝補助も治療成績の向上に関与している可能性はある。しかし、明確なエビデンスを得ることはできない。日本の現状では、保護者が生体肝移植をよく理解できるための時間を作るといふ治療現場の要請からも、人工肝補助治療を欠くことはできない。

2) 治療ガイドライン作成上の問題点

小児急性肝不全の全国調査では、とくにB型肝炎、単純ヘルペスウイルス肝炎、Wilson病で、内科的治療が著効した症例が散見された。小児B型肝炎では、キャリア発症の劇症肝炎はほとんどなく、ほぼ全例が急性発症例であることから、抗ウイルス剤による治療効果が成人以上に期待できる。また、B型肝炎、単純ヘルペスによる肝炎とも、母子感染例が多く発症年齢が限られていることから、早期診断・早期治療の普及によって、肝移植せずに救命できる症例を比較的容易に増やせる可能性がある。

つぎに肝性昏睡の判定が困難な乳幼児例で、いつ劇症化を予測して治療を開始するかを考察したい。成人劇症肝炎では、岩手医科大学のプロスペクティブスタディによれば、PT<40%確認時点から3日以内に60%が劇症化すると報告されている。一方小児でPT<40%から人工肝補助開始までの日数を調べると(図5)、中央値は2日であった。また、成人劇症肝炎では急性型と亜急性型はほぼ1:1であるが、小児では2:1であった(表1)。したがって小児急性肝不全の進行は、成人以上に早いことが推測される。もちろん軽症の肝性昏睡を診断するためには、微妙な神経学的所見や脳波検査などにより注意深く意識状態を評価する必要がある。一方、現実的な判断としては、高度の肝障害があり、PT<40%であってビタミンK静注に反応しない場合には、人工肝補助治療の準備を開始するのがよい

と考えられる。

小児劇症肝不全の治療では、生体肝移植が高率に実施されていることから、これをいつ決断するかは臨床的に最重要の課題である。不必要な移植を避けながら、移植の決断が遅くなりすぎて小児に多い不可逆的な中枢神経後遺症をきたすのを防ぐことは、しばしば困難である。成人症例でも肝移植適応ガイドラインの正診率が問題となっているが、小児急性肝不全の治療では、より切迫した課題である。今回の全国調査では、小児劇症肝不全ではじめて、このガイドラインの有効性を評価することができた。その結果、(表3)や(図6)に示したように、小児劇症肝不全でもガイドラインの3項目は肝障害の程度をよく反映しており、肝移植を決断する際に有用な所見であることが判明した。中枢神経後遺症は、脳浮腫が原因と考えられており、数時間のうちに進行することも珍しくない。その意味で、重篤な肝障害の存在を客観的に判定できるこれらの項目を用いて、あらかじめ予後を予測しながら移植の準備を進めることは、治療の改善に大いに役立つであろう。

E. 結 論

小児劇症肝不全は比較的稀な疾患であり、各施設で経験する症例数が少ないことから、小児科の治療現場に診療ガイドラインを提示することは極めて有効である。肝不全をきたす基礎疾患として原因治療の可能な代謝性疾患、ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎が多く含まれることから、早期診断・早期治療のシステムを普及させる必要がある。成人と異なる人工肝補助や生体肝移植のタイミングを決める客観的な目安を提案することは、予後の改善に役立つ可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 須磨崎亮, 乾あやの, 位田忍, 他: 急性肝不全 6 小児. 治療学 41: 358-362, 2007.
- 2) 須磨崎亮, 乾あやの, 位田忍, 他: 小児の急性肝不全の特徴. 肝胆膵 55: 197-205, 2007.
- 3) 藤澤知雄, 乾あやの, 市田隆文, 他: 小児の急性肝不全. 肝胆膵 55: 337-358, 2007.

2. 学会発表

- 1) 位田忍, 乾あやの, 須磨崎亮, 他: 本邦小児劇症肝炎(肝不全)全国調査結果: 肝移植導入後の動向(1995-2005年). 第110回日本小児科学会学術集会. 京都, 2007.
- 2) 虫明聡太郎, 別所一彦, 長田郁夫, 他: 症候と検査値の推移からみた小児劇症肝不全における劇症化の診断・予知に関する検討. 第110回日本小児科学会学術集会. 京都, 2007.
- 3) 須磨崎亮, 乾あやの, 虫明聡太郎, 他: 小児劇症肝炎におけるウイルス性疾患と病因不明例の頻度と診療上の問題点. 第110回日本小児科学会学

術集会. 京都, 2007.

- 4) 乾あやの, 長田郁夫, 虫明聡太郎, 他: 小児劇症肝不全における代謝性肝疾患等の頻度と問題点. 第110回日本小児科学会学術集会. 京都, 2007.
- 5) 長田郁夫, 乾あやの, 虫明聡太郎, 他: 本邦小児劇症肝不全の全国調査結果: 小児劇症肝不全の治療と肝移植医療について. 第110回日本小児科学会学術集会. 京都, 2007.
- 6) 乾あやの, 位田忍, 須磨崎亮, 他: 招待講演 本邦における小児期の劇症肝不全. 第44回日本小児外科学会学術集会. 東京, 2007.
- 7) 長田郁夫, 乾あやの, 須磨崎亮, 他: 全国調査による新生児, 乳児期の劇症肝不全例の検討 (第一報) —疫学, 成因, 予後—. 第43回日本周産期・新生児医学会. 東京, 2007.
- 8) 長田郁夫, 乾あやの, 須磨崎亮, 他: 全国調査による新生児, 乳児期の劇症肝不全例の検討 (第二報) —疫学, 成因, 予後—. 第43回日本周産期・新生児医学会. 東京, 2007.
- 9) 清原由起, 中元保子, 川井正信, 他: Wilson病の関与を勘案して治療を行った劇症肝不全の1例. 第34回日本小児栄養消化器肝臓学会. 仙台, 2007.

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

- ①劇症肝炎の診断基準：プロトロンビン時間の扱いに関する検討
- ②劇症肝炎，急性肝不全の概念の改変
- ③肝移植適応ガイドラインの改訂

研究協力者 持田 智 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 教授

研究要旨：① わが国では劇症肝炎の診断に際して，プロトロンビン時間（PT）が40%以下であることを指標としている。しかし，国際的にはPTの表記にはINRを採用するのが一般的であり，この点での改変を目指した。国内ではPT測定に19種類のキットが用いられており，%表記は正常新鮮プール血漿を用いた計測を施設で実施して算出するものと，メーカーが設定したロット毎の式により自動的に算出できるものがある。このため個々の施設では%表記とINRは高い相関が認められるが，異なる施設では用いるキットによってこの関連性に大きな差異が生じる可能性があることが考えられた。このため，平成20年度にワーキンググループ（WG）-1の施設においてPT（%）とINRの関連を評価し，施設間での差異と採用しているキットとの関連を検討することが決定した。② 血清ALT値が300IU/l以上に上昇し，発症から24週以内に肝性脳症を発症ないしはPTが50%以下またはINR1.5以上になった急性肝不全で，劇症肝炎およびLOHFには分類されない症例の調査を実施した。2006年の発症例で同条件を満たした急性肝不全51例が登録されたが，その成因は中毒性1例，循環不全3例で悪性腫瘍や代謝性は認められなかった。従って，肝疾患専門医を対象とした検討では，劇症肝炎に含めない成因の急性肝不全の実態を解明するのは困難であると考えられ，平成20年度は消化器内科以外の全診療科を対象とした実態調査を，WG-1の施設に限定してpreliminaryに実施することが決定した。③ 1998～2003年に発症した劇症肝炎648例，LOHF 64例のうち肝移植非実施例の556例（救命208例，死亡348例）を対象に肝移植適応ガイドラインを作成した。まず，多変量解析を用いた従来法では，1) 発症から昏睡までの日数，2) PT（%），3) 総ビリルビン濃度（mg/dl），4) 直接/総ビリルビン濃度比，5) 血小板数，6) 肝萎縮の有無を指標に0から2点でスコア化し，その合計が5点以上の場合には死亡予測として肝移植を推奨するシステムを開発した。このシステムの正診率は78%で，2004年以降に発症した83例を対象としたvalidationでも69%との数値が得られている。また，データマイニングの手法を用いた解析も進めており，決定木法を用いた解析では合併症数，治療開始5日後のPT（%），肝萎縮などを指標とした予後予測アルゴリズムが完成した。

共同協力者

中山 伸朗 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 講師
森吉 美穂 埼玉医科大学 中央検査部 講師
名越 澄子 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 教授

ワーキンググループ-1

滝川 康裕 岩手医科大学 第一内科
中山 伸朗 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科
多田 慎一郎 慶應義塾大学医学部 消化器内科
市田 隆文 順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科
内木 隆文 岐阜大学医学部 腫瘍制御学講座 消化器病態学分野
矢野 公士 国立病院機構長崎医療センター
桶谷 真 鹿児島大学大学院医歯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

A. 研究目的

わが国における劇症肝炎，LOHFは，病理組織学的にリンパ球浸潤などの肝炎像を呈する急性肝不全に限定しており，肝炎ウイルス感染，自己免疫性肝炎，薬

物アレルギーなどがその成因である。薬物中毒，循環障害，術後肝不全，妊娠脂肪肝など肝炎像を呈しない急性肝不全は劇症肝炎，LOHFから除外しているが，欧米ではこれらも含めて劇症肝不全と診断している。また，劇症肝炎の診断では，プロトロンビン時間（PT）が40%以下であることを基準としているが，欧米ではINR表記が一般化しており，成績を比較するのが困難である。一方，劇症肝炎，LOHFの予後は，日本急性肝不全研究会の肝移植ガイドライン（1996年）を基に予測されてきた。しかし，このガイドラインは最近の劇症肝炎，LOHF症例を対象にした検討では正診率が低下していることが指摘されている。

以上のような，わが国における劇症肝炎，LOHFの新たな課題，特に，定義，診断基準，予後予測指針を再評価することを目的として，研究班に所属する施設の研究者からなるワーキンググループ（WG）-1が発足した。

①劇症肝炎の診断基準：プロトロンビン時間の扱いに関する検討

B. 研究方法

1999年2月から2006年12月に埼玉医科大学病院に入院した急性肝不全27例133検体（劇症肝炎12例，LOHF