

Ⅲ-3. 劇症肝炎分科会

【ワーキンググループ (WG) 研究報告】

1. WG-I 我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立
埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 持田 智
2. WG-II B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による劇症肝炎の劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性評価
山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学 坂井田 功

【分担研究報告】

1. ①劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF:lateonsethepaticfailure) の全国集計 (2009年)
② de novo B型肝炎における HBV 遺伝子解析および病態解明
鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学 坪内 博仁
2. 小児の劇症肝不全
済生会横浜市東部病院こどもセンター 藤澤 知雄
3. 成因不明の肝不全症例における分類法の確立—データマイニングによる分類法の作成
埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 持田 智
4. 急性肝炎劇症化予知における画像診断の意義: CT 肝容積計測とアジアロシンチグラフィーの比較検討
岩手医科大学 消化器・肝臓内科 鈴木 一幸
5. 劇症肝不全の臨床研究 (改正臓器移植法後の脳死肝移植の現状)
順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 市田 隆文
6. 自己免疫性急性肝不全の診断・治療に関する検討
千葉大学大学院 腫瘍内科学 横須賀 収
7. 急性肝不全における ADAMTS13の動態
奈良県立医科大学 第三内科 福井 博
8. 肝再生過程におけるアダプター蛋白質 Gab1 の肝幹/前駆細胞への関与について
大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 竹原 徹郎
9. 感染培養系を用いた劇症 E 型肝炎ウイルス株の解析
自治医科大学 感染・免疫学講座ウイルス学部門 岡本 宏明
10. 劇症肝炎における Toll-likereceptor を介した免疫応答に関する研究
岐阜大学大学院 消化器病態学 森脇 久隆
11. HGF による骨髄造血前駆細胞の肝臓へのホーミング促進作用
鳥取大学大学院医学系研究科 遺伝子医療学 汐田 剛史

12. 急性肝障害マウスモデルにおける骨髄細胞投与の検討

山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学 坂井田 功

13. 血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた人工肝補助療法の除去能力

昭和大学藤が丘病院 消化器内科 井上 和明

14. 劇症肝炎に対する肝移植：本邦の経験

東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学 國土 典宏

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

劇症肝炎分科会
分担研究報告書

WG-I

我が国における「急性肝不全」の概念、診断基準の確立

研究分担者 持田 智 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 教授

研究要旨：我が国における劇症肝炎、LOHFは組織学的に肝炎像を伴う症例のみを対象としており、欧米の急性肝不全とは疾患単位が異なる。また、その診断基準としてはプロトロンビン時間（PT）を%表記した基準を採用しており、INR表記を用いている欧米とは整合性がとれない場合がある。昨年度までの検討で、我が国ではPTの測定に16種類のキットが利用されており、PT40%に相当するINR値は1.6から2.12の間に分布していることが明らかになった。一方、劇症肝炎以外の急性肝不全に関する実態調査によって、我が国ではアルコール性が最も多く、循環障害がこれに次いでいるが、これらはacute-on-chronicないしは非昏睡型肝不全の病型を呈する症例が多く、劇症肝炎とは病態が異なることが明らかになった。これら検討を基に、我が国における「急性肝不全」の診断基準は以下のように決定した。“正常肝ないし肝機能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すものを「急性肝不全」と診断する。急性肝不全は肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度がI度までの「非昏睡型」と、昏睡II度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。また、「昏睡型急性肝不全」は初発症状出現から昏睡II度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が10日以内の「急性型」と、11日以降56日以内の「亜急性型」に分類する。”この診断基準に注記を併記して、従来の劇症肝炎との関連および成因分類を明確にした上で、欧米と整合性のとれた症例の分類、集積に利用する予定である。

共同協力者

中山 伸朗 埼玉医科大学消・肝内科 講師
名越 澄子 埼玉医科大学消・肝内科 教授

ワーキンググループ 1

滝川 康裕 岩手医科大学消・肝内科
中山 伸朗 埼玉医科大学消・肝内科
山岸 由幸 慶應義塾大学消化器内科
市田 隆文 順天堂大学静岡病院消化器内科
内木 隆文 岐阜大学第一内科
桶谷 真 鹿児島大学消化器・生活習慣病

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(1)。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。これら劇症肝炎、LOHFの診断に関する問題を解決すべく、ワーキンググループ（WG-1）ではこれら疾患を含む「急性肝不全」の定義、診断基準を作成した。

B. 研究方法

平成21年度までにWGの検討で明らかになった以

下3種類の調査結果(2, 3)を基にして、WGの構成員で我が国の「急性肝不全」の定義、診断基準に関して討議した。

- ①日本肝臓学会の理事、評議員、地方会評議員の所属する454施設を対象にして実施したPTの測定キットに関するアンケート調査
- ②各キットの%表記とINR表記の関連に関する製造業者の成績
- ③全国に救急センター553施設（救急救命センター218施設および救急科専門医指定の235施設）を対象として実施した劇症肝炎以外の急性肝不全に関する調査

WGで作成した「急性肝不全の診断基準」（案）は、研究班の研究分担者、研究協力者に提示し、その意見を基に修正、加筆を行って完成させた。

C. 研究結果

我が国における「急性肝不全の診断基準」は表1のように決定した。診断基準には従来の劇症肝炎、LOHFとの関連を明確するための注記を追記し、さらに肝性脳症の程度と成因の診断に関する表(表2, 3)を添付した。

表1. 急性肝不全の診断基準

正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すものを「急性肝不全」と診断する。急性肝不全は肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度がⅠ度までの「非昏睡型」と、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。また、「昏睡型急性肝不全」は初発症状出現から昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が10日以内の「急性型」と、11日以降56日以内の「亜急性型」に分類する。

- (注1) B型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は「急性肝不全」に含める。また、自己免疫性で先行する慢性肝疾患の有無が不明の症例は、肝機能障害を発症する前の肝機能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」に含めて扱う。
- (注2) アルコール性肝炎は原則的に慢性肝疾患を基盤として発症する病態であり、「急性肝不全」から除外する。但し、先行する慢性肝疾患が肥満ないしアルコールによる脂肪肝の症例は、肝機能障害の原因がアルコール摂取ではなく、その発症前の肝予備能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」として扱う。
- (注3) 薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、代謝異常など肝臓の炎症を伴わない肝不全も「急性肝不全」に含める。ウイルス性、自己免疫性、薬物アレルギーなど肝臓に炎症を伴う肝不全は「劇症肝炎」として扱う。
- (注4) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類(1972年)に基づく(表1)。但し、小児では「第5回小児肝臓ワークショップ(1988年)による小児肝性昏睡の分類」が用いられる。
- (注5) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針(2002年)を改変した新指針に基づく(表2)。
- (注6) プロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上で、初発症状出現から8週以降24週以内に昏睡Ⅱ度以上の脳症を発現する症例は「遅発性肝不全」と診断し、「急性肝不全」の類縁疾患として扱う。

表2. 肝性脳症の昏睡度分類(犬山シンポジウム:1972年)

昏睡度	精神症状	参考事項
I	睡眠・覚醒リズムの逆転 多幸気分、ときに抑うつ状態 だらしく、気にとめない状態	retrospective にしか判定できない 場合も多い
II	指南力(とき・場所)障害、物を取り違える(confusion) 異常行動(例:お金をまく、化粧品をゴミ箱にすてるなど) 時に傾眠傾向(普通の呼びかけで開眼し、会話ができる) 無礼な言動があったりするが、医師の指示には従う態度をみせる	興奮状態がない 尿、便失禁がない 羽ばたき振戦あり
III	しばしば興奮状態、せん妄状態を伴い、反抗的態度をみせる 嗜眠傾向(ほとんど眠っている) 外的刺激で開眼しうるが、意思の支持には従わない、または従えない(簡単な命令には応じる)	羽ばたき振戦あり 指南力障害は高度
IV	昏睡(完全な意識の消失) 痛み刺激には反応する	刺激に対して、払いのける 動作、顔をしかめ
V	深昏睡 痛み刺激に反応しない	

表3. 急性肝不全の成因分類

I. ウイルス性	
I - ① A 型	
I - ② B 型	
	I - ② - 1. 急性感染例
	I - ② - 2. キャリア例*
	I - ② - 2 - i. 無症候性キャリア例 (誘因なし)
	I - ② - 2 - ii. 無症候性キャリアの再活性化例
	I - ② - 2 - iii. 既往感染の再活性化例 (de novo 肝炎)
	I - ② - 3. 判定不能例
	I - ③ C 型
	I - ④ E 型
	I - ⑤ その他
II. 自己免疫性	
III. 薬物性	
	III - ① 薬物アレルギー
	III - ② 薬物中毒
IV. 循環障害	
V. 悪性腫瘍の肝浸潤	
VI. 代謝性	
VII. 術後肝不全	
VIII. その他	
IX. 成因不明	
X. 分類不能	

I, II, III - ①およびIXは「劇症肝炎」に相当する急性肝不全の成因である。一方, III - ②, IV~VIIIは肝臓に炎症を伴わない急性肝不全に相当する。なお, これら分類に際して用いる診断基準は別途定める。

*無症候性キャリアで免疫抑制・化学療法が誘因で発症した場合は再活性化例として扱う。また, HBs 抗原陰性の既往感染例も再活性化した場合はキャリア例として扱う。

D. 考 案

我が国の急性肝不全では、欧米と異なってアセトアミノフェン中毒が稀である。このため急性肝不全の大部分は組織学的に肝炎像を伴う、または臨床像から肝炎像を伴っていると想定され、これは成因不明例でも例外ではない。一方、劇症肝炎ないし LOHF 以外の急性肝不全に関する全国調査によって、アルコール性肝炎が最も多いが、その病態は acute-on-chronic であり、劇症肝炎とは病態が異なることが明らかになった(2)。また、循環不全などの急性肝不全は昏睡を伴わない症例が多く、死亡例でも死因は合併症の症例が多く、肝不全の程度は軽度の場合が多いことが判明した(2)。さらに、PT 測定キットに関する調査では、劇症肝炎の診断基準で採用している40%に相当する INR は1.6から2.12とキットによって多彩であり(2)、従来の劇症肝炎を網羅できる基準を設定するためには、INR を1.5以上と設定するのが妥当であると考えられた。

以上より、我が国における急性肝不全の診断基準としては、PT の INR が1.5以上の症例を対象とすることに決定したが、従来の診断基準との整合性を明らかにするため、「PT が40% 以下ないしは INR が1.5以上」

と併記することにした。なお、INR が1.5以上の症例には肝性脳症を発症しない症例も多く含まれると想定される。このため、急性肝不全は「非昏睡型」と「昏睡型」に分類し、後者は従来の劇症肝炎と同様に初発症状出現から昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を発症するまでの期間が10日以内の「急性型」と11日以降56日以内の「亜急性型」に区分することとした。一方、成因に関しては、acute-on-chronic に該当するアルコール性肝炎は除外することを注記において明記した。また、「非昏睡型」も病型として含めることになったため、肝炎像を伴わない症例も「急性肝不全」の範疇として扱うことになった。

先行する慢性肝疾患が存在する症例はアルコール性肝炎と同様に「急性肝不全」から除外するのが原則である。しかし、最近では脂肪性肝疾患など生活習慣病に起因する軽度の肝疾患を有する症例が増加していることから、「肝機能が正常と考えられる肝に肝障害が生じること」を急性肝不全の条件とした。このため、脂肪性肝疾患などの慢性肝疾患が認められる症例でも、先行する肝疾患が進展していて肝機能の低下が認められない限り、「急性肝不全」から除外しないことにした。さらに、自己免疫性症例では先行する慢性肝

疾患の有無が不明の場合が多いため、肝障害を発症する前の肝機能の低下が明らかでない場合は、「急性肝不全」から除外する必要はないことも明記した。

また、劇症肝炎の類縁疾患としては、初発症状出現から昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を発症するまでの期間が8～24週の症例をLOHFとして扱うことを注記に記載した。LOHFの診断基準は、従来の劇症肝炎の診断基準における注記とほぼ一致しているが、PTに関して40%以下とともに「INRが1.5以上」を併記した。今後、LOHFは成因に関しても、「急性肝不全」と同様に、肝炎像を伴わない症例も含めて診断することになる。なお、「急性肝不全」に「非昏睡型」の病型を設定したため、従来の急性肝炎亜急性型は類縁疾患から削除した。

以上の「急性肝不全」に関する診断基準の設定に伴って、成因の分類は表3のように変更した。診断に際しての混乱を避けるため、表3の下欄には「従来の劇症肝炎に相当する成因」と「急性肝不全として新たに加わった成因」を明記している。なお、各成因と診断するために用いる基準に関しては、今後、WGで詳細を決定する予定である。

E. 結 語

我が国における「急性肝不全」の診断基準を新たに作成した。今後、成因診断に際して用いる具体的な指針を設定するとともに、新たな診断基準に準拠して集計された症例を基に、この基準の意義を再評価する予定である。

F. 参考文献

- 1) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G; Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatology Res* 2008; 38: 646-657.
- 2) 持田 智, 中山伸朗, 森吉美穂, 名越澄子, 滝川康裕, 多田慎一郎, 市田隆文, 内木隆文, 矢野公士, 桶谷 真. 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. 厚生労働省科学研究費補助金（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20年度報告書, 2009; pp16-18.
- 3) 持田 智, 中山信朗, 名越澄子, 滝川康裕, 山岸由幸, 市田隆文, 内木隆文, 矢野公士, 桶谷 真. ワーキンググループ-1：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. 厚生労働省科学研究費補助金（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21年度報告書, 2010.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

劇症肝炎分科会
分担研究報告書

WG-II

B 型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎の 劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性評価

研究協力者 坂井田 功 山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学 教授

研究要旨：本研究は、HBV キャリア急性増悪による重症肝炎を対象集団とし、劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性と安全性を明らかにすることを目的とする。各施設において、登録している免疫抑制方法を用いて行う。現時点では3例の登録数にとどまっており、今後症例蓄積が必要である。

A. 研究目的

本研究は、HBV キャリア急性増悪による重症肝炎を対象集団とし、劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性と安全性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

多施設パイロット試験（各施設で治療群を選択する registry 形式）

各施設で選択した治療方法以外で治療した場合にも登録、転帰調査を行う。

参加施設は難治性の肝・胆道疾患に関する研究班（内科系29施設）およびその関連施設

主要エンドポイントは肝性脳症の発現（劇症化）、副次エンドポイントは、死亡、HBV-DNA、HBe 抗原、HBe 抗体、総ビリルビン、直接ビリルビン/総ビリルビン比、プロトロンビン時間（PT）、HGF 濃度、AST、ALT とする。

C. 研究結果

現在のところ3例の症例登録がなされている。

1. ステロイド+抗ウイルス剤+IFN 投与がなされた。劇症化2例、非劇症化1例の登録があった。
2. 劇症化例においては肝炎発現後長時間が経っている可能性が高く、治療スタートが遅い可能性が高い。
3. エントリー症例はいずれも高齢者で肝移植の適応はない症例であった。
4. 関連病院で患者発見の場合、移植施設との連携登録施設を介さないケースもあり、登録にこぎつけないケースもあった。

D. 考 察

抗ウイルス剤の使用により、HBV キャリアー急性増悪例が減ってきている可能性がある。今後は実態調査として de novo 肝炎も含めた、HBV 急性増悪例も考慮していく必要性も考えられる。

E. 結 論

現時点では劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性と安全性を明らかにするほどの症例が集まっていない

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 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

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（2009年）

研究代表者 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：全国549施設を対象としたアンケート調査では、2009年に発症した劇症肝炎は91例（急性型38例、亜急性型53例）、LOHFは4例であった。また、2004～2009年では劇症肝炎が460例（急性型227例、亜急性型233例）、LOHFは28例が集計された。2009年の動向：亜急性型の劇症肝炎が増加し、劇症肝炎総数は例年を上回った。成因はウイルス性が全体の43%を占め、そのほとんどがB型であった。B型例の18%は免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化肝炎で、de novo B型肝炎は2例であった。急性型および亜急性型とも薬物性例の割合が高かった。成因別の予後ではB型キャリア例と薬物性の予後が特に不良であった。肝移植非実施症例における救命率は急性型35%、亜急性型27%で、例年に比べ急性型の救命率が低かった。LOHFの救命例はなかった。肝移植は急性型9例（24%）、亜急性型20例（38%）、LOHF1例（25%）に行われ、これらを含めた救命率は、急性型45%、亜急性型45%、LOHF25%であった。2004～2009年の動向：急性型と亜急性型はほぼ同数で、LOHFは劇症肝炎の約1/9であった。急性型は男性が多く、亜急性型とLOHFは女性が多かった。年齢は急性型、亜急性型、LOHFの順に高く、2003年以前より高齢化していた。基礎疾患を有する割合は急性型40%、亜急性型53%、LOHF50%と高く、薬物服用者の割合はより高率であった。成因はウイルス性45%（A型3%、B型40%、その他3%）、自己免疫性10%、薬物性15%、成因不明29%であり、薬物性と自己免疫性の割合が増加していた。ウイルス性ではA型が減少し、B型の占める割合が高かった。急性型はウイルス性（63%）、亜急性型は成因不明（40%）、LOHFはウイルス性（32%）と自己免疫性（32%）が最多であった。治療法ではエンテカビルによる抗ウイルス療法と肝移植の実施頻度が増加していた。肝移植非実施症例における救命率は急性型49%、亜急性型24%、LOHF13%であった。自己免疫性と成因不明例の救命率はやや向上したが、ウイルス性と薬物性の救命率はやや低下した。成因ではB型キャリア例の予後が不良で、特に免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化肝炎の救命率は稀であった。肝移植非実施例も含めた救命率は急性型54%、亜急性型41%、LOHF29%であった。結語：わが国の劇症肝炎、LOHFの実態と予後は徐々に変化している。成因不明例およびHBV再活性化例の実態解明、成因別の効果的な治療体系の確立、適切な肝移植適応ガイドラインの適用などが重要な課題と思われた。

共同研究者

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
井戸 章雄 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 准教授
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

2004～2009年の全症例を対象とした解析も実施した²⁻⁶⁾。

B. 研究方法

日本消化器学会及び日本肝臓学会の評議員が所属する549施設を対象に1次調査を行い、2009年に発症した劇症肝炎およびLOHFの症例数を調査した。321施設（59%）から回答があり、84施設に172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、66施設（79%）から118症例が登録された（8症例が重複）。データに不明な点のあった85例（55施設）に対しては3次調査を行い、83例（50施設）から回答を得た。これらのうち23例（アルコール性肝疾患4例、ウイルス性慢性肝疾患5例、その他の慢性肝疾患4例、代謝性疾患1例、中毒1例、循環不全2例、1歳以下1例、その他5例）を除外し、計95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して解析を行った。また、2004～2009年に登録された劇症肝炎460例（急性型227例、亜急性型233例）とLOHF28例を対象に、2003～2008年の症例と比較し、最近6年間の動向を解析した⁷⁾。

A. 研究目的

わが国の劇症肝炎、LOHFの背景および成因は徐々に変化しつつある¹⁾。発症平均年齢は高齢化の傾向にあり、基礎疾患や薬物服用歴を有する症例の割合が増加している。成因ではA型例は減少し、ウイルス性のほとんどをB型が占めつつある。また、B型キャリア発症例では、免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化肝炎の占める割合が高くなっている。自己免疫性肝炎やE型が成因分類に加わったにもかかわらず、未だに成因不明例が全体の約30%を占めている。治療法としてはB型に対する核酸アナログを主とする抗ウイルス療法の進歩などが見られるにも関わらず、内科的治療による救命率は必ずしも向上していない。

これら、劇症肝炎および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2009年の発症例を対象に全国調査を実施し、解析を行った。また、

C. 研究成果-I：2009年の症例

1. 患者背景と予後（表1a）

劇症肝炎は91例（急性型38例，亜急性型53例），LOHFは4例であった。急性型は男性が多く，亜急性型とLOHFは女性が多かった。平均年齢は亜急性型が急性型およびLOHFより高かったが，有意差は見られなかった。

HBVキャリアは急性型の13%，亜急性型の23%，LOHFの50%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，急性型の32%，亜急性型の56%，LOHFの50%，薬物歴を有する症例は急性型の50%，亜急性型の65%，LOHFの50%を占めた。投与されている薬物としては，消化器疾患治療薬（15例），循環器疾患治療薬（14例），抗炎症薬（13例），代謝疾患治療薬（12例），抗菌薬（12例）などが多かった。

肝移植非実施例における救命率は，劇症肝炎全体では31%（急性型35%，亜急性型27%）で，LOHFの救命例はなかった。救命率は2008年と比べ急性型が低下し，亜急性型がやや向上していた⁶⁾。この結果，急性型と亜急性型の救命率の差は縮小した。肝移植は急性型の9例，亜急性型の20例，LOHFの1例で実施され，これら肝移植を含めた救命率は劇症肝炎では45%（急性型45%，亜急性型45%），LOHFでは25%であった。

2. 成因と予後（表2a）

ウイルス性は全体の43%を占めており，病型別では急性型の55%，亜急性型の34%，LOHFの50%を占めていた。ウイルス性の大部分がB型であり，急性型の53%を占め，その内訳は急性感染例が34%，キャリア例が11%であった。一方，亜急性型ではB型が32%を占め，急性感染例が4%，キャリア例が23%であった。また，B型例の18%（7/39）は免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化肝炎であった。背景は悪性リンパ腫が3例，悪性リンパ腫と間質性肺炎の合併が1例，慢性骨髄性白血病が1例，乳癌が1例，慢性関節リウマチが1例であった（表3）。またHBV再活性化肝炎の7例中2例は発症前のHBs抗原が陰性で，de novo B型肝炎と考えられた。1例は悪性リンパ腫に対するリツキシマブとステロイドの併用，1例は慢性骨髄性白血病に対するシクロフォスファミドとステロイドの併用によるものであった。B型以外のウイルス性は，A型とC型の各1例のみであった。

ウイルス性以外では全体で薬物性が17%，自己免疫性が8%，成因不明例が28%みられた。薬物性は急性型の21%，亜急性型の13%を占めた。薬物性の起因薬物は抗菌薬，抗結核薬，感冒薬，抗甲状腺薬，抗不整脈薬，抗炎症薬，抗アレルギー薬，代謝改善薬，健康食品，漢方薬などであった（表4）。自己免疫性は亜急性型の13%，LOHFの25%を占めた。成因不明は急性型の21%，亜急性型の36%を占め，亜急性型で高率であった。

成因と予後の関連をみると，B型急性感染の救命率は内科的治療で56%であるのに対し，キャリア例では救命例は見られなかった。HBV再活性化肝炎の7例は，1例の肝移植例を除いて全例が死亡した。薬物性の内科的治療の救命率は，急性型で13%，亜急性型

で救命例はなく，全体でも8%と低率であった。成因不明では急性型の救命率が67%であったのに対し，亜急性型では38%と低率であった。自己免疫性の内科的治療の救命率は33%であった（表5）。

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

劇症肝炎およびLOHF全体では，昏睡Ⅱ度以上出現時に97%で黄疸がみられた（表6a）。全身性炎症性症候群（SIRS: systemic inflammatory response syndrome）の診断基準による高熱または低熱の体温変動が11%，頻脈が32%，呼吸促進が49%で観察された。羽ばたき振戦は74%で，腹水は58%，肝濁音界消失は40%，肝性口臭は53%，下腿浮腫は40%で観察された。羽ばたき振戦は救命例に比し移植例では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36%，亜急性型の64%，LOHFの全例で観察された（表7a）。急性型に比して亜急性型とLOHFは有意に高率であった。また，劇症肝炎およびLOHF全体では救命例に比して，死亡例および移植例では有意に高率であった。

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，AFP，BTRが高値，PT-INR，アルブミン，AST，ALT，LDH，赤血球数，FDPが低値であった（表8）。LOHFは急性型に比してAST，ALTが低値であった。また赤血球数は急性型，亜急性型，LOHFの順に低値で3群間に有意差がみられた。劇症肝炎全体では救命例に比して死亡例では，アルブミン，ALT，赤血球数が低値であった。また移植例では救命例に比してAST，ALT，CRNN，赤血球数が低値であった。

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，腎不全が38%，DICが35%，感染症が29%，脳浮腫が22%，消化管出血が10%，心不全が4%の順であった（表9a）。劇症肝炎およびLOHF全体では感染症と腎不全の頻度は死亡例に対し移植例では低率であった。

合併症の数と予後の関連を検討したところ（表10a），急性型および亜急性型とも合併症数が増加するに従って救命率は低下した。しかし，急性型および亜急性型とも合併症数が0または1個の症例でも死亡例が多く，2008年より救命率が低くなっていた。

5. 治療法

劇症肝炎およびLOHF全体では血漿交換が87%，血液濾過透析が77%に実施されていた。副腎皮質ステロイドや抗凝固薬はそれぞれ79%，43%で投与されていた（表11a）。成因に対する治療や肝底療法は，急性型の47%，亜急性型の67%，LOHFの全例で，昏睡出現前から実施されていた（表12）。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の21%，亜急性型の23%であり，それぞれ53%，52%は昏睡出現日に開始されていた。

B型の39例では7例にラミブジン，30例にエンテカ

ビル, 2例に両剤が投与され, 計35例(90%)で核酸アナログが投与されていた(表3)。自己免疫性の8例中5例でパルス療法が, 3例で経口の副腎皮質ステロイドが投与されていた(表5)。

肝移植の適応は, 急性型の68%, 亜急性型の81%およびLOHFの75%で検討され, 計30例で生体部分肝移植が実施された(表13)。肝移植の実施率は, 急性型が24%, 亜急性型が38%で, 特に亜急性型で高率であった。肝移植適応の決定に難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班が作成した肝移植適応ガイドラインを用いた症例は, 急性型が82%, 亜急性型が77%, LOHFが67%であった⁸⁾。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37%であった(表14)。

C. 研究成果-II: 2004~2009年の症例

1. 患者背景と予後(表1b)

劇症肝炎は460例(急性型227例, 亜急性型233例), LOHFは28例であった。急性型は男性が多く, 亜急性型とLOHFは有意に女性が多かった。平均年齢は急性型(49歳)に比して亜急性型(53歳)とLOHF(58歳)は有意に高かった。

HBVキャリア率は急性型が11%, 亜急性型が15%, LOHFが22%であった。基礎疾患を有する症例は, 急性型の40%, 亜急性型の53%, LOHFの50%を占め, 薬物歴を有する症例は急性型の51%, 亜急性型の68%, LOHFの71%に達した。

肝移植非実施例における救命率は, 劇症肝炎全体では38%(急性型49%, 亜急性型24%), LOHFでは13%であった。急性型に比して亜急性型とLOHFは有意に低率であった。肝移植を実施した113例も含めた救命率は, 劇症肝炎では47%(急性型54%, 亜急性型41%), LOHFでは29%であった。

2. 成因と予後(表2b)

ウイルス性は全体の45%を占めており, 病型別では急性型の63%, 亜急性型の30%, LOHFの32%を占めた。ウイルス性はB型が最も多く, 急性感染例とキャリア例の比は約4:3であった。急性型では急性感染例が35%, 亜急性型ではキャリア例が19%を占めていた。B型の37例(19%)は免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化肝炎であり, 20例はキャリアからの発症, 17例は感染既往からの発症(de novo B型肝炎)と考えられた。A型はほとんどが急性型で, 全体の3%を占めていた。C型は5例(1.0%), E型は4例(0.8%)みられ, その他はEBウイルス2例, HSVとHHV6が各1例であった。

ウイルス性以外では薬物性が15%, 自己免疫性が10%, 成因不明が29%を占めた。薬物性は急性型, 亜急性型, LOHFの何れの病型でも見られた。自己免疫性は亜急性型とLOHFで多く, 成因不明は亜急性型で多く見られた。

成因と予後の関連をみると, A型は内科的治療で57%が救命され, 成因の中では最も高率であった。B型急性感染例は53%が救命されたが, B型キャリアの

救命率は16%と有意に低率であった。HBV再活性化例の救命率は6%で, de novo B型肝炎の救命例はなかった。成因不明, 薬物性, 自己免疫性の救命率は急性型より亜急性型で低率で, 全体の救命率はそれぞれ37%, 31%, 28%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

劇症肝炎およびLOHF全体では, 昏睡Ⅱ度以上出現時に97%で黄疸が, 79%で羽ばたき振戦が, 59%で腹水が観察された。また, 肝濁音界消失と肝性口臭が40~50%で, 下腿浮腫, 頰脈, 呼吸促拍が30~40%で観察された。体温変動は亜急性型に比して急性型で有意に高率に見られた。黄疸, 腹水, 肝濁音界消失, 下腿浮腫の頻度は急性型に比して亜急性型では有意に高率であった。また, 腹水, 頰脈, 下腿浮腫は救命例に比して死亡例で多く, 肝濁音界消失は救命例に比して死亡例と肝移植例で多く観察された。

腹部超音波またはCT検査における肝萎縮は, 急性型の46%, 亜急性型の72%, LOHFの93%で観察され, 3群間で有意差が見られた(表7b)。また, 劇症肝炎とLOHF全体では救命例に比して死亡例および移植例では有意に高率であった。

4. 合併症

劇症肝炎およびLOHF全体における合併症の頻度は, 感染症が36%, 脳浮腫が19%, 消化管出血が14%, 腎不全が39%, DICが36%, 心不全が8%であった(表9b)。脳浮腫の頻度は亜急性型に比して急性型は有意に高率であった。また, 全ての合併症において死亡例における合併症の頻度は救命例または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10b), 何れの病型も合併症数に依存して内科的治療による救命率が低下した。急性型では合併症のない症例の救命率は87%であったが, 合併症1個では64%, 2個以上では30%以下に低下した。一方, 亜急性型では合併症のない症例でも救命率は50%であり, 1個以上では30%以下に低下した。

5. 治療法

劇症肝炎およびLOHF全体では血漿交換が90%, 血液濾過透析が74%に実施されていた。抗凝固薬は47%で投与されていた(表11b)。GI療法, 特殊組成アミノ酸療法, PGE1療法はそれぞれ14%, 20%, 7%に実施されていた。抗ウイルス療法ではラミブジンまたはエンテカビルの核酸アナログが39%に, インターフェロンが14%に投与されていた。免疫抑制療法では副腎皮質ステロイドが73%に, シクロスポリンが10%に投与されていた。肝移植の実施率は急性型の16%, 亜急性型の31%, LOHFの18%であった。

肝移植非実施の375例を対象に, 日本急性肝不全研究会の肝移植適応ガイドラインの有用性を評価した(表15)⁹⁾。急性型は, 脳症出現時の予後判定の感度が72%, 特異度が69%, positive predictive value (PPV)が72%, negative predictive value (NPV)が70%, 正診率が71%であった。一方, 亜急性型では, 脳症

出現時の感度は99%であったが、特異度は26%と低率で、正診率は82%であった。また、再評価時も感度が93%、特異度が34%、正診率が78%であり、脳症出現時と比べてあまり向上は見られなかった。

D. 考察-I：2009年の症例

2009年の劇症肝炎は亜急性型が増加し、全体数も例年を上回った。亜急性型での女性の割合が高くなっていた。平均年齢はLOHFを除いて例年と同様であった。基礎疾患および薬物歴を有する症例の割合は何れも高く、亜急性型で最も高率であった。

成因ではウイルス性が43%を占め、成因不明が29%、薬物性が17%、自己免疫性が8%を占めた。例年と比べ、急性型および亜急性型の何れも薬物性の割合が増加した。ウイルス性ではA型は1例のみで、そのほとんどをB型が占めた。例年と異なり、B型では急性感染例よりキャリア例がやや多く見られた。B型の7例(18%)が免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化肝炎で、2例がde novo B型肝炎と考えられた。HBV再活性化の基礎疾患として悪性リンパ腫や慢性リンパ性骨髄性白血病以外に乳癌や慢性リウマチなどの症例が見られており、関係領域へのHBV再活性化対策ガイドラインの周知が必要と思われた¹⁰⁾。

例年と比べ亜急性型の内科的治療による救命率はやや向上したのに対し急性型では低下し、その差は縮小した。これは急性型のキャリア発症例および薬物性例の救命率の低下が関与していた。救命率の低下の原因の詳細は不明だが、B型急性感染例では4例中2例が、薬物性では8例中5例が70歳以上の高齢者であり、予後不良の一因と思われた。亜急性型では肝移植率が上昇したため、肝移植例を含めた救命率は急性型と亜急性型でほぼ同率となった。成因と予後との関連では、B型急性感染例の救命率が56%であったのに対し、キャリア例の救命率はなく、その差が顕著であった。また薬物性の救命率は急性型、亜急性型とも低率であった。HBV再活性化肝炎は肝移植の1例以外で救命例はなく、従来の報告と同様に予後不良であった。

合併症では例年と同様に、感染、腎不全、DICの頻度が高かった。治療法では血漿交換、血液濾過透析の肝補助療法が高率に実施されていた。核酸アナログはB型例のほとんどで使用されており、ラミブジンよりエンテカビルの使用が多かった。肝移植の実施率は急性型とLOHFに比べ亜急性型で最も高く38%に達していた。全体の76%で肝移植の適応が検討され、本研究班で作成した肝移植適応ガイドラインが約80%に利用されていた。

D. 考察-II：2004～2009年の症例

2004～2009年の劇症肝炎は急性型と亜急性型がほぼ同数で、LOHFは劇症肝炎の約1/9であった。急性型では男性が多く、亜急性型とLOHFでは女性が有意に多かった。2003年以前と比べ、何れの病型も発症年

齢の高齢化が見られた。基礎疾患および薬物歴を有する症例の割合は高率で、何れも2003年以前より高かった⁷⁾。患者の高齢化による基礎疾患の存在や常用的な薬物服用は潜在的に肝障害のリスクを高める可能性が考えられる。

2004～2009年の劇症肝炎およびLOHFの成因ではウイルス性が45%を占め、成因不明が29%、薬物性が15%、自己免疫性が10%であった。ウイルス性と成因不明がやや減少し、薬物性と自己免疫性の割合が増加した。ウイルス性のほとんどがB型であり、A型例が減少したため、B型がウイルス性全体に占める割合は上昇した。B型では急性感染例がキャリア例よりやや多く、急性感染例は急性型が、キャリア例は亜急性型が多かった。B型例の19%が免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化肝炎で、その約半数がde novo B型肝炎と考えられた。HBV再活性化肝炎のほとんどが亜急性型を呈していた。HBV再活性化肝炎は、血液疾患のみならずリウマチ・膠原病や固形腫瘍でも散発しており、今後も注意が必要である。

急性型、亜急性型、LOHFの順に内科的治療による救命率は低かった。2003年以前と比べ、亜急性型とLOHFでは救命率は変化なかったが、急性型は救命率がやや低下していた。成因と予後との関連では、特にB型キャリア例の予後が不良であった。中でもde novo B型肝炎を含むHBV再活性化肝炎では救命例は稀であった。B型急性感染例、自己免疫性、成因不明例の救命率は上昇したが、A型および薬物性の救命率は低下していた。B型急性感染例の救命率の向上には核酸アナログが、また自己免疫性例では副腎皮質ステロイドの早期治療の効果が関与している可能性も推測された。また、A型および薬物性例の救命率の低下では、患者の高齢化、合併症の影響などが関与している可能性がある。

合併症では感染、腎不全、DICの頻度が高かった。脳浮腫、消化管出血、心不全の合頻度は2003年以前と比べ低下傾向にあった。

治療法では血漿交換、血液濾過透析の肝補助療法が高率に実施されており、ほぼ定常状態と思われた。GI療法、特殊組成アミノ酸療法、PGE1療法の施行率は2003年以前と比べ著減していた。ステロイドの実施率はやや上昇し、シクロスポリン、インターフェロン、抗凝固療法の実施率はやや低下していた。核酸アナログはB型例のほとんどで使用されており、近年はラミブジンに替わりエンテカビルが多く用いられていた。肝移植の実施率は急性型とLOHFに比べ亜急性型で高率であった。2003年以前と比べ、亜急性型の移植率は高率であり、重要な選択肢となっている。日本急性肝不全研究会が作成した肝移植適応ガイドラインに関しては、従来報告されたように急性型の正診率が低く、亜急性型の特異度が低いことなどの問題がみられた¹¹⁾。2009年の調査では本研究班で作成した肝移植適応ガイドラインが使用されつつあり、今後はガイドラインの有用性の評価が必要である。

E. 結 論

患者背景では、高齢化とともに基礎疾患や薬物服用者の割合がさらに高くなっていた。成因ではウイルス性と成因不明例が減少し、薬物性と自己免疫性の割合が増加していた。ウイルス性ではA型例が減少し、B型例におけるHBV再活性化肝炎の割合が増加していた。核酸アナログの普及などにも関わらず、亜急性型だけでなく急性型の内科的治療による救命率は向上していなかった。一方、肝移植率はやや上昇傾向にあり、その成績も良好であった。成因別のより効果的な治療体系の確立、適切な肝移植適応ガイドラインの適用などが今後の重要な課題と思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 1:65-71.
- 2) 桶谷 真, 井戸章雄, 坪内博仁. 劇症肝炎治療の現況. *Annual Review 消化器*2011 160-165, 2011
- 3) 桶谷 真, 井戸章雄, 坪内博仁. 劇症肝炎の現況総合臨床 60 117-122, 2011
- 4) 桶谷 真, 坪内博仁. B型肝炎再活性化による劇症肝炎の現状と対策 *日本消化器病学会雑誌* 107 1426-1433, 2010
- 5) 桶谷 真, 坪内博仁. ウイルス性肝炎の疫学4 劇症肝炎 *治療学*44 22-24, 2010

2. 学会発表

- 1) 熊谷公太郎, 桶谷 真, 小田耕平, 最勝寺晶子, 橋口正史, 馬渡誠一, 呉 建, 玉井 努, 森内昭博, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁. de novo B型肝炎における劇症化の病態と対策 第96回日本消化器病学会九州支部例会 沖縄 2010年11月12日
- 2) 森内昭博, 桶谷 真, 井戸章雄, 坪内博仁. 全国調査からみた劇症肝炎の治療法の変遷 第46回日本腹部救急医学会総会 富山 2010年3月18日-19日)

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

I. 参考文献

- 1) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G; Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol Res*. 2008

Jul;38 (7) :646-57.

- 2) 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17年度 総括・分担研究報告書, pp61-69 2006.
- 3) 坪内博仁, 桶谷 真. 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (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, pp90-100 2007.
- 4) 坪内博仁, 桶谷 真. 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2006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19年度 総括・分担研究報告書, pp83-94 2008.
- 5) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2007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20年度 総括・分担研究報告書, pp83-93 2009.
- 6) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2008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21年度 総括・分担研究報告書, pp95-106 2010.
- 7) 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). 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝疾患に関する調査研究班」平成16年度報告書, pp93-107 2005.
- 8) 持田 智, 中山伸朗, 森吉美穂, 他. 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. 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20年度報告書, pp16-18 2009.
- 9) 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.
- 10) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策-厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告-*肝臓* 50:38-42, 2009
- 11) 藤原研司, 持田 智, 松井 淳. 劇症肝炎の肝移植適応ガイドラインの再評価 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝疾患に関する調査研究班」平成16年度報告書, pp108-109 2005.

表1 劇症肝炎およびLOHFの背景因子と予後

a) 2009年の症例

		急性型 (n= 38)	亜急性型 (n=53)	LOHF (n= 4)
男：女		25:13	22:31*	1:3
年齢 ^a		49.5 ±19.5	53.9 ±16.8	46.5 ±17.7
HBV carrier (%)		13.3 (4/30)	23.4 (11/47)	50.0 (2/4)
基礎疾患 ^b (%)		32.4 (12/37)	55.8 (29/52) *	50.0 (2/4)
薬物歴(%)		50.0 (18/36)	64.7 (33/51)	50.0 (2/4)
救命率(%)	内科治療	34.5 (10/29)	27.3 (9/33)	0 (0/3)
	肝移植	77.8 (7/9)	75.0 (15/20)	100 (1/1)
	全体	44.7 (17/38)	45.3 (24/53)	25.0 (1/4)

^a 平均±標準偏差, ^bHBV 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 Fisher's exact tests.

b) 2004~2009年の症例

		急性型 (n= 227)	亜急性型 (n=233)	LOHF (n= 28)
男：女		127:100	100:133**	9:19*
年齢 ^a		48.8 ±16.9	53.4 ±16.7**	58.0 ±14.4**
HBV carrier (%)		10.5 (19/181)	15.3 (33/216)	22.2 (6/27)
基礎疾患 ^b (%)		40.0 (88/220)	52.6 (120/228) **	50.0 (14/28)
薬物歴(%)		51.2 (108/211)	68.2 (152/223)**	71.4 (20/28)*
救命率(%)	内科治療	48.7 (93/191)	24.2 (39/161) **	13.0 (3/23) **
	肝移植	83.3 (30/36)	77.8 (56/72)	100 (5/5)
	全体	54.2 (123/227)	40.8 (95/233) **	28.6 (8/28) *

^a 平均±標準偏差, ^bHBV carrier を含まない：生活習慣病,悪性疾患,精神疾患など

*p<0.05 **p<0.01 vs 急性型

by Student's t-test or Fisher's exact tests.

表2 劇症肝炎および LOHF の成因と予後

a)2009年の症例

()は疑診例	急性型 (n= 38)								亜急性型 (n=53)							
	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	21	55.3	5	9	5	2	36	48	18	34.0	2	8	5	3	20	39
A型	1	2.6	1	0	0	0	100	100	0	0	0	0	0	0	—	—
B型	20	52.6	4	9	5	2	31	45	17	32.1	1	8	5	3	11	35
急性感染	13 (11)	34.2	4 (4)	4 (4)	4 (2)	1 (1)	50	62	2 (1)	3.8	1 (1)	0	1	0	100	100
キャリア	4 (3)	10.5	0	3 (2)	0 (1)	1	0	0	12 (3)	22.6	0	6 (3)	3	3	0	25
判定不能	3	7.9	0	2	1	0	0	33	3	5.7	0	2	1	0	0	33
C型	0	0	0	0	0	0	—	—	1	1.9	1	0	0	0	100	100
E型	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—
その他	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—
自己免疫性	0	0	0	0	0	0	—	—	7 (5)	13.2	2	3 (3)	2 (2)	0	40	57
薬物性	8	21.1	1	7	0	0	13	13	7	13.2	0	5	2	0	0	29
成因不明	8	21.1	4	2	2	0	67	75	19	35.8	5	8	4	2	38	47
評価不能	1	2.6	0	1	0	0	0	0	2	3.8	0	0	2	0	—	100
合計	38	100	10	19	7	2	34	45	53	100	9	24	15	5	27	45

	LOHF (n= 4)								全体 (n=95)							
	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	50.0	0	2	0	0	0	0	41	43.2	7	19	10	5	27	41
A型	0	0	0	0	0	0	—	—	1	1.1	1	0	0	0	100	100
B型	2	50.0	0	2	0	0	0	0	39	41.1	5	19	10	5	21	38
急性感染	0	0.0	0	0	0	0	—	—	15 (12)	15.8	5 (5)	4 (4)	5 (2)	1 (1)	56	67
キャリア	2 (2)	50.0	0	2 (2)	0	0	0	0	18 (8)	18.9	0	11 (7)	3 (1)	4	0**	17*
判定不能	0	0	0	0	0	0	—	—	6	6.3	0	4	2	0	0	33
C型	0	0	0	0	0	0	—	—	1	1.1	1	0	0	0	100	100
E型	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—
その他	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—
自己免疫性	1 (1)	25.0	0	1 (1)	0	0	0	0	8 (6)	8.4	2	4 (4)	2 (2)	0	33	50
薬物性	1	25.0	0	0	1	0	—	100	16	16.8	1	12	3	0	8	25
成因不明	0	0	0	0	0	0	—	—	27	28.4	9	10	6	2	47	56
評価不能	0	0	0	0	0	0	—	—	3	3.2	0	1	2	0	0	67
合計	4	100	0	3	1	0	0	25	95	100	19	46	23	7	29	44

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

b) 2004～2009年の症例

()は疑診例	急性型 (n= 227)								亜急性型 (n=233)							
	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	142	62.6	58	60	19	5	49	54	70	30.0	12	46	9	3	21**	30**
A型	13	5.7	8	5	0	0	62	62	1	0.4	0	1	0	0	0	0
B型	123	54.2	47	55	16	5	46	51	62	26.6	8	42	9	3	16**	27**
急性感染	80 (38)	35.2	37 (15)	31 (17)	10 (5)	2 (1)	54	59	10 (2)	4.3	3 (2)	5	2	0	38	50
キャリア	18 (7)	7.9	3 (1)	11 (4)	3 (2)	1	21 [#]	33	45 (18)	19.3	5	32 (18)	5	3	14	22
判定不能	25	11.0	7	13	3	2	35	40	7	3.0	0	5	2	0	0	29
C型	2	0.9	1	0	1	0	100	100	3	1.3	1	2	0	0	33	33
E型	2	0.9	2	0	0	0	100	100	2	0.9	1	1	0	0	50	50
その他	2	0.9	0	0	2	0	—	100	2	0.9	2	0	0	0	100	100
自己免疫性	5 (2)	2.2	2	3 (2)	0	0	40	40	33 (22)	14.2	7 (2)	16 (11)	9 (8)	1 (1)	30	48
薬物性	31	13.7	13	17	0	1	43	42	36	15.5	6	22	7	1	21	36
成因不明	44	19.4	18	15	11	0	55	66	92	39.5	14	38	29	11	27*	47*
評価不能	5	2.2	2	3	0	0	40	40	2	0.9	0	0	2	0	—	100
合計	227	100	93	98	30	6	49	54	233	100	39	122	56	16	24**	41**

()は疑診例	LOHF (n= 28)								全体 (n=488)							
	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	9	32.1	1	6	2	0	14	33	221	45.3	71	112	30	8	39	46
A型	0	0	0	0	0	0	—	—	14	2.9	8	6	0	0	57	57
B型	9	32.1	1	6	2	0	14	33	194	39.8	56	103	27	8	35	43
急性感染	1	3.6	0	0	1	0	—	100	91 (40)	18.6	40 (17)	36 (17)	13 (5)	2 (1)	53	58
キャリア	6 (2)	21.4	1	5 (2)	0	0	17	17	69 (27)	14.1	9 (1)	48 (24)	8 (2)	4	16 ^{##}	25 ^{##}
判定不能	2	7.1	0	1	1	0	0	50	34	7.0	7	19	6	2	27	38
C型	0	0	0	0	0	0	—	—	5	1.0	2	2	1	0	50	60
E型	0	0	0	0	0	0	—	—	4	0.8	3	1	0	0	75	75
その他	0	0	0	0	0	0	—	—	4	0.8	2	0	2	0	100	100
自己免疫性	9 (5)	32.1	1	7 (4)	1 (1)	0	13	22	47 (29)	9.6	10 (2)	26 (17)	10 (9)	1 (1)	28	43
薬物性	5	17.9	0	3	2	0	0	40	72	14.8	19	42	9	2	31	39
成因不明	5	17.9	1	4	0	0	20	20	141	28.9	33	57	40	11	37	52
評価不能	0	0	0	0	0	0	—	—	7	1.4	2	3	2	0	40	57
合計	28	100	3	20	5	0	13**	29*	488	100	135	240	91	22	36	46

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

表3 B型キャリア症例における治療（2009年）

核酸アナログはB型症例の89.7%(35/39)で投与(ラミブジン7例、エンテカビル30例、重複2例)急性感染例93.3%(14/15)(ラミブジン3例、エンテカビル11例), キャリア例88.9%(16/18)(ラミブジン3例、エンテカビル15例、重複2例), 判定不能例83.3%(5/6)(ラミブジン1例、エンテカビル4例)

年齢・性	病型	転帰	基礎疾患	薬物療法 その他	発症前 HBs 抗原	治療内容	ステロイド /核酸アナ ログ開始日*
61 女	急性	死亡			+	Pulse+ETV	-1/-1
89 男	急性	死亡			+	Pulse+ETV	1/1
35 男	急性	肝移植			+	Pulse+ETV	-3/-3
61 男	亜急性	死亡	DM		+	Pulse+IFN+ETV	-1/-1
77 男	亜急性	死亡			不明	Pulse+CyA+ETV	-17/-17
30 男	亜急性	肝移植			+	Pulse+IFN+CyA +LMV+ETV	-1/0
39 男	亜急性	肝移植			+		
60 女	亜急性	肝移植	RA	MTX	+	ETV	/-19
33 男	亜急性	肝移植			+	ETV	/-15
36 女	亜急性	肝移植			+	IFN+LMV+ETV	/-7
43 男	遅発性	死亡			+	Pulse+ETV	-60/-60
84 男	急性	死亡	ML(CR 後)、 IP	PSL	+	Pulse+IFN+ETV	0/-8
67 女	亜急性	死亡	ML	(LMV 予防投与中)	+	ETV	/-3
58 男	亜急性	死亡	ML	R-CHOP	+	Pulse+ETV	-4/-20
46 女	亜急性	肝移植	乳癌	Farmorubicin, CPA, 5FU, Dexamethasone	+	Pulse+IFN+CyA +LMV	-20/-20
69 女	遅発性	死亡	RA	MTX, Tacrolimus	+	Pulse+IFN+ETV	-5/-5
76 男	亜急性	死亡	CLL	CPA, PSL	-	PSL+ETV	1/-14
86 男	亜急性	死亡	ML	R-THP-COP	-	PSL	0/

*昏睡Ⅱ度以上出現時との期間

ML;Malignant lymphoma, IP;Interstitial pneumonia, RA;Rheumatoid arthritis, CLL;Chronic lymphocytic leukemia
R-CHOP;Rituximab, CPA, ADM, VCR, PSL R-THP-COP;Rituximab, Therarubicin, CPA, VCR, PSL
MTX;Methotrexate
LMV;Lamivudine ETV;Entecavir

表4 薬物性症例とその診断根拠 (2009年)

年齢	性	病型	転帰	薬物名	診断根拠	薬物性肝障害スコア
55	男	急性	生存	代謝改善薬 (クレストール)	D-LST	8
28	女	急性	死亡	抗甲状腺薬 (プロパジール)	臨床経過 D-LST	—
38	男	急性	死亡	抗菌薬 (メイアクトMS)	D-LST	7
73	女	急性	死亡	抗アレルギー薬 (オノン)	D-LST	3
76	女	急性	死亡	抗結核薬 (INH or RFP or PZA)	臨床経過	—
77	男	急性	死亡	抗不整脈薬 (ソタコール)	臨床経過 D-LST	8
81	男	急性	死亡	漢方薬 (防風通聖散)	臨床経過	—
83	男	急性	死亡	感冒薬 (PL 顆粒)	臨床経過 D-LST	8
54	男	亜急性	死亡	抗結核薬 (INH or PZA) or 抗菌薬 (レボフロキサシン)	D-LST	9
57	女	亜急性	死亡	抗癌薬 (5-FU)	臨床経過	5
69	女	亜急性	死亡	抗炎症薬 (ハイペンR)	臨床経過 D-LST	8
73	女	亜急性	死亡	抗菌薬 (フロモキシセフ)	臨床経過	2
80	女	亜急性	死亡	健康食品 (コンドロイチン)	臨床経過	4
19	男	亜急性	肝移植	感冒薬 (コンタック or ビタクールV or 新フステノン or パファリン)	臨床経過	—
27	女	亜急性	肝移植	漢方育毛薬 (何首烏)	臨床経過 D-LST	—
26	女	遅発性	肝移植	抗甲状腺薬 (プロパジール)	臨床経過	5

表5 自己免疫性症例の治療 (2009年)

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*
49	女性	亜急性	20	生存	パルス静注	なし	-4
67	女性	亜急性	21	生存	経口	不明	-1
33	女性	亜急性	11	死亡	パルス静注	なし	-4
57	女性	亜急性	14	死亡	パルス静注	II	0
73	女性	亜急性	5	死亡	パルス静注	II	1
53	女性	亜急性	13	肝移植	経口	なし	-4
64	女性	亜急性	15	肝移植	経口	なし	-28
48	女性	遅発性	16	死亡	パルス静注	なし	-2

*昏睡II度以上出現時との期間

表6 劇症肝炎およびLOHFにおける昏睡Ⅱ度以上出現時の身体所見と予後

a) 2009年の症例

	劇症肝炎+LOHF (n= 95)			急性型 (n= 38)			亜急性型 (n=53)			LOHF (n=4)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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 ^a	8/72(11.1)			6/30(20.0)			2/38(5.3)			0/4(0)		
	2/17	4/40	2/15	2/8	2/17	2/5	0/9	2/20	0/9	—	0/3	0/1
黄疸	87/90(96.7)			33/36(91.7)			50/50(100)			4/4(100)		
	17/17	43/46	27/27	8/8	16/19	9/9	9/9	24/24	17/17	—	3/3	1/1
腹水	46/80(57.5)			14/31(45.2)			28/45(62.2)			4/4(100)		
	6/16	28/44	12/20	2/7	10/19	2/5	4/9	17/22	9/14	—	3/3	1/1
痙攣	5/79(6.3)			3/32(9.4)			2/43(4.7)			0/4(0)		
	1/16	2/43	2/20	1/7	2/18	0/7	0/9	0/22	2/12	—	0/3	0/1
頻脈 ^b	23/73(31.5)			9/31(29.0)			11/38(28.9)			3/4(75.0)		
	3/17	17/41	3/15	2/8	6/18	1/5	1/9	9/20	1/9	—	2/3	1/1
呼吸促進 ^c	30/61(49.2)			13/26(50.0)			15/32(46.9)			2/3(66.7)		
	8/15	17/31	5/15	4/8	8/13	1/5	4/7	8/16	3/9	—	1/2	1/1
肝濁音界消失	20/50(40.0)			7/23(30.4)			12/26(46.2)			1/1(100)		
	4/12	11/25	5/13	1/6	4/12	2/5	3/6	6/12	3/8	—	1/1	—
羽ばたき振戦	58/78(74.4)			20/30(66.7)			35/44(79.5)			3/4(75.0)		
	10/16	26/38	22/24[#]	3/7	9/15	7/8	6/9	15/20	14/15	—	2/3	1/1
肝性口臭	27/51(52.9)			12/21(57.1)			15/30(50.0)			—		
	7/12	13/27	7/12	3/5	6/12	3/4	4/7	7/15	4/8	—	—	—
下腿浮腫	26/65(40.0)			8/27(29.6)			17/37(45.9)			1/1(100)		
	6/15	16/37	4/13	1/6	6/16	1/5	5/9	9/20	3/8	—	1/1	—

b) 2004~2009年の症例

	劇症肝炎+LOHF (n= 488)			急性型 (n= 227)			亜急性型 (n=233)			LOHF (n=28)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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 ^a	42/345(12.2)			28/160(17.5)			14/162(8.6)*			0/23(0)*		
	12/90	21/186	9/69	10/61	14/75	4/24	2/27	7/94	5/41	0/2	0/17	0/4
黄疸	454/469(96.8)			208/219(95.0)			219/222(98.6)*			27/28(96.4)		
	118/126	231/237	105/106	80/86	92/97	36/36	35/37	120/120	64/65	3/3	19/20	5/5
腹水	259/441(58.7)			88/204(45.2)			149/210(71.0)**			22/27(81.5)**		
	53/122	147/223^{##}	59/96	32/82	44/91	12/31	19/37	87/113^{##}	43/60	2/3	16/19	4/5
痙攣	22/449(4.9)			14/210(6.7)			8/212(3.8)			0/27(0)		
	4/125	13/228	5/96	3/85	10/93	1/32	1/37	3/116	4/59	0/3	0/19	0/5
頻脈 ^b	128/342(37.4)			62/157(39.5)			55/162(34.0)			11/23(47.8)		
	24/87	79/186[#]	25/69	16/58	35/75[#]	11/24	7/27	36/94	12/41	1/2	8/17	2/4
呼吸促進 ^c	93/271(34.3)			52/133(39.1)			35/119(29.4)			6/19(31.6)		
	23/71	51/140	19/60	15/51	32/60[#]	5/22^S	8/19	16/66	11/34	0/1	3/14	3/4
肝濁音界消失	139/298(46.6)			42/141(29.8)			86/139(61.9)**			11/18(61.1)*		
	25/97	84/144^{##}	30/57^{##}	11/65	24/58^{##}	7/18	13/30	54/74^{##}	19/35	1/2	6/12	4/4
羽ばたき振戦	330/417(79.1)			144/190(75.8)			165/201(82.1)			21/26(80.8)		
	89/115	162/209	79/93	60/77	60/83	24/30	26/35	88/107	51/59	3/3	14/19	4/4
肝性口臭	154/332(46.4)			73/149(49.0)			73/164(44.5)			8/19(42.1)		
	42/100	87/168	25/64	33/66	33/64	7/19	9/32	47/91[#]	17/41	0/2	7/13	1/4
下腿浮腫	142/378(37.6)			42/174(24.1)			85/184(46.2)**			15/20(75.0)**^{&}		
	32/113	80/185[#]	30/80	18/75	17/71	7/28	13/36	52/100	20/48	1/2	11/14	3/4

^a ^b ^c 2005~2009年の症例

^a 体温: >38°Cまたは<36°C, ^b 脈拍数:> 90/min, ^c 呼吸数:>20/min または PaCO₂<32Torr

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

表7 劇症肝炎およびLOHFにおける肝委縮の有無と予後

a) 2009年の症例

	劇症肝炎+LOHF (n= 95)			急性型 (n= 38)			亜急性型 (n=53)			LOHF (n=4)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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	49/90(54.4)			13/36(36.1)			32/50(64.0) *			4/4(100) *		
	4/18	26/42[#]	19/30^{##}	1/9	9/18	3/9	3/9	14/21	15/20[#]	—	3/3	1/1

*p<0.05 vs 急性型, [#]p<0.05 and ^{##}p<0.01vs 生存例 by Fisher's exact tests.

b) 2004~2009年の症例

	劇症肝炎+LOHF (n= 488)			急性型 (n= 227)			亜急性型 (n=233)			LOHF (n=28)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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	280/461(60.7)			98/215(45.6)			157/219(71.7) **			25/27(92.6) **&		
	44/127	167/226^{##}	69/108^{##}	22/88	60/93^{##}	16/34[#]	20/36	89/114[#]	48/69	2/3	18/19	5/5

**p<0.01vs 急性型, &p<0.05 vs 亜急性型, [#]p<0.05 and ^{##}p<0.01vs 生存例 by Fisher's exact tests.

表8 劇症肝炎およびLOHFにおける昏睡Ⅱ度以上出現時の血液検査所見 (2009年)

	劇症肝炎(n= 91)			急性型(n= 38)			亜急性型(n=53)			LOHF (n=4)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	33.8±29.6			45.6±43.4			25.6±7.3*			25.0±9.0
	32.8±15.1	40.0±39.8	23.8±4.8 [†]	39.6±21.4	52.9±52.4	26.0±1.5	29.0±10.1	26.1±6.9	23.1±5.3	
PT (%)	28.0±12.2			25.4±14.0			29.8±10.6			34.9±12.5
	29.1±10.8	25.5±12.9	31.1±11.5	29.5±13.3	22.6±15.3	27.4±11.2	28.7±8.4	27.8±10.3	32.6±11.6	
PT-INR	3.50±3.43			4.75±5.07			2.70±1.21**			2.12±0.57
	2.76±1.22	4.12±4.50	2.95±1.89	2.87±1.43	6.18±6.48	3.42±2.36	2.65±1.09	2.67±0.83	2.76±1.71	
HPT (%)	22.4±9.5			24.0±13.1			21.6±7.6			-
	21.3±11.1	24.4±10.6	20.2±6.0	21.1±21.1	29.0±15.9	20.9±8.2	21.4±8.6	22.7±8.7	19.8±5.0	
ATⅢ (%)	40.6±20.5			46.0±19.8			36.6±20.7			51.0
	42.2±16.8	38.6±24.6	41.6±19.8	48.0±8.5	45.7±29.3	44.5±13.9	37.6±21.2	32.6±20.0	40.0±23.5	
albumin (g/dl)	3.1±0.6			3.4±0.5			3.0±0.6**			3.1±0.4
	3.4±0.6	3.0±0.6 [†]	3.2±0.6	3.6±0.7	3.3±0.4	3.4±0.5	3.2±0.4	2.8±0.6	3.0±0.6	
T.Bil (mg/dL)	14.6±8.5			10.0±7.0			17.8±8.1**			10.8±7.2
	12.8±8.6	13.5±7.9	17.4±9.1	8.7±5.4	9.7±6.4	12.2±9.5	17.0±9.5	16.5±7.7	19.9±8.0	
D.Bil (mg/dL)	9.7±6.7			6.6±5.7			11.7±6.6**			2.2
	9.4±5.9	8.7±6.6	11.5±7.3	7.0±5.0	5.6±4.1	8.6±8.9	11.3±6.0	11.0±7.2	12.9±6.3	
D/T 比	0.63±0.14			0.60±0.16			0.65±0.12			0.56
	0.69±0.09	0.61±0.15	0.62±0.14	0.71±0.13	0.54±0.15 [†]	0.60±0.15	0.67±0.05	0.66±0.12	0.63±0.14	
AST (IU/L)	454[33-18,740]			1,936[61-18,740]			200[33-4,156]**			109 [56-323] *
	1,610[58-18,740]	553[51-12,379]	189[33-5,184] [†]	2,395[436-18,740]	1,265[61-12,379]	899[136-5,184]	339[58-2,384]	257[51-4,156]	145[33-3,298]	
ALT (IU/L)	760[44-8,790]			2,321[60-8,790]			332 [44-4,329]**			130 [77-339] **
	2,100[55-8,790]	649[45-7,848] [†]	347[44-8,545] ^{###}	3,950[1,720-8,790]	1,747[60-7,848] ^{###}	1,793[313-8,545]	529[55-2,617]	349[45-4,329]	167[44-3,745]	
LDH (IU/L)	411[170-16,319]			999[170-16,319]			327[196-2,481]**			260 [220-300]
	677[196-4,956]	428[170-16,319]	335[208-4,160]	1,284[506-4,956]	1,072[170-16,319]	784[277-4,160]	343[196-2,448]	330[206-2,481]	296[208-804]	
CK (IU/L)	110[10-1,0673]			116[20-10,673]			110[10-638]			96 [70-122]
	169[20-638]	117[18-10,673]	79[10-233]	153[20-568]	116[27-10,673]	154[26-233]	202[30-638]	117[18-580]	62[10-155]	
BUN (mg/dL)	21.5±22.1			20.7±23.1			22.1±21.6			22.4±16.5
	21.6±19.4	24.0±21.2	17.2±25.4	24.1±23.2	25.1±26.6	7.4±3.8	19.1±15.7	23.3±16.8	22.1±30.1	
CRNN (mg/dL)	1.6±2.3			2.1±2.9			1.3±1.8			1.3±0.9
	2.7±3.5	1.5±2.1	1.0±0.9 [†]	2.9±3.5	2.2±3.1	1.0±0.9	2.4±3.7	1.1±0.8	0.9±1.0	
CRP (mg/dL)	1.5±1.7			1.7±1.6			1.3±1.8			0.4±0.4
	1.6±2.2	1.6±1.6	1.1±1.1	1.6±1.8	1.9±1.5	1.3±1.6	1.6±2.7	1.4±1.7	0.9±0.8	
AFP (ng/mL)	11.7[0.8-2470]			3.4[0.8-52.2]			42.3[2.0-2470]**			-
	5.3[2.1-2470]	14.0[0.8-226.7]	11.7[2.0-87.0]	3.4[2.1-22.3]	2.6[0.8-52.2]	5.9[2.0-22.0]	686.1[5.3-2470]	50.7[2.0-226.7]	11.9[8.9-87.0]	
NH3 (ng/dL)	143±80			164±98			128±62			68±5
	131±48	144±97	150±69	147±52	174±126	162±77	117±42	123±67	143±66	
Fisher 比	1.26±0.24			0.90			1.38±0.02			-
	1.13±0.33	-	1.40±0.01	0.9	-	-	1.36	-	1.4±0.01	
BTR	1.97±1.0			1.32±0.51			2.94±0.67**			-
	2.16±1.03	1.49±0.72	2.18±1.26	1.58±0.23	1.24±0.8	1.15±0.63	3.34	2.0	3.21±0.39	
HGF (ng/mL)	2.79[1.14-9.08]			2.83[1.23-5.99]			2.67[1.14-9.08]			-
	1.91[1.34-4.10]	2.18[1.14-8.93]	3.9[2.13-9.08]	3.06[1.69-4.1]	1.77[1.23-4.88]	3.9[2.59-5.99]	1.63[1.34-1.91]	2.85[1.14-8.93]	4.38[2.13-9.08]	
血小板 (万/mm ³)	12.6±6.8			11.6±6.4			13.4±7.0			8.4±5.4
	15.1±7.5	12.7±6.7	11.0±6.2	12.2±6.8	12.2±7.1	9.9±4.7	18.0±7.2	13.1±6.4	11.5±6.9 [†]	
白血球 (千/mm ³)	11.5±6.5			12.0±7.7			11.1±5.6			10.2±4.4
	10.7±4.9	11.9±7.4	11.3±6.2	10.3±5.3	12.9±8.7	11.8±7.7	11.2±4.7	11.1±6.1	11.1±5.5	
赤血球 (万/mm ³)	404±79			434±77			383±74**			272±62 **&&&††
	448±79	386±82 [†]	405±61 [†]	493±78	403±71 ^{###}	449±55	408±57	373±90	384±54	
FDP (μg/mL)	20.4±23.2			28.5±27.8			13.5±16.0*			-
	17.1±12.3	21.7±29.9	21.9±18.3	21.2±14.2	32.0±39.3	34.0±5.0	12.2±8.6	13.5±18.1	14.6±20.0	
D-dimer (μg/mL)	8.7±9.7			11.4±10.9			5.7±7.4			4.8±1.5
	7.9±6.8	10.8±12.5	5.6±5.2	10.4±7.8	12.8±13.4	8.8±7.6	5.0±4.5	7.8±11.0	3.7±2.2	

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 and &&p<0.01 vs 亜急性型, ††p<0.01 vs 劇症肝炎全体,

†p<0.05 and ††p<0.01 vs 生存例 by Student's t-test or Mann-Whitney u-test.