

表9 劇症肝炎およびLOHFにおける合併症と予後

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
感染	26/91(28.6)			9/36(25.0)			16/52(30.8)			1/3(33.3)		
	4/19	<b>17/42</b>	<b>5/30<sup>&amp;</sup></b>	2/10	6/17	1/9	2/9	10/23	4/20	—	1/2	0/1
脳浮腫	19/86(22.1)			12/36(33.3)			7/47(14.9)			0/3(0)		
	5/19	9/37	5/30	3/10	6/17	3/9	2/9	3/18	2/20	—	0/2	0/1
消化管 出血	9/94(9.6)			3/38(7.9)			6/53(11.3)			0/3(0)		
	1/19	6/45	2/30	1/10	1/19	1/9	0/9	5/24	1/20	—	0/2	0/1
腎不全	36/95(37.9)			15/38(39.5)			19/53(35.8)			2/4(50.0)		
	6/19	<b>24/46</b>	<b>6/30<sup>&amp;&amp;</sup></b>	3/10	10/19	2/9	3/9	12/24	4/20	—	2/3	0/1
DIC	32/91(35.2)			16/36(44.4)			14/51(27.5)			2/4(50.0)		
	5/19	20/43	7/29	3/10	9/18	4/8	2/9	9/22	3/20	—	2/3	0/1
心不全	4/93 (4.3)			3/38 (7.9)			1/51(2.0)			0/4(0)		
	1/19	3/44	0/30	0/10	3/19	0/9	1/9	0/22	0/20	—	0/3	0/1

<sup>&</sup>p<0.05 and <sup>&&</sup>p<0.01vs 死亡例 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
感染	163/455(35.8)			68/207(32.9)			81/221(36.7)			14/27(51.9)		
	<b>32/132</b>	<b>113/211<sup>#</sup></b>	<b>18/112<sup>SS</sup></b>	<b>18/90</b>	<b>45/82<sup>##</sup></b>	<b>5/35<sup>SS</sup></b>	13/39	<b>55/110</b>	<b>13/72<sup>SS</sup></b>	1/3	<b>13/19</b>	<b>0/5<sup>S</sup></b>
脳浮腫	76/406(18.7)			<b>46/191(24.1)</b>			<b>25/193(13.0) **</b>			5/22(22.7)		
	<b>13/128</b>	<b>50/171<sup>##</sup></b>	<b>13/107<sup>SS</sup></b>	<b>10/87</b>	<b>30/71<sup>##</sup></b>	<b>6/33<sup>S</sup></b>	3/38	15/85	7/70	0/3	5/15	0/4
消化管 出血	64/471(13.6)			24/219(11.0)			35/227(15.4)			5/25(20.0)		
	<b>4/134</b>	<b>55/224<sup>##</sup></b>	<b>5/113<sup>SS</sup></b>	<b>4/93</b>	<b>19/90<sup>##</sup></b>	<b>1/36<sup>S</sup></b>	<b>0/38</b>	<b>31/117<sup>#</sup></b>	<b>4/72<sup>SS</sup></b>	0/3	5/17	0/5
腎不全	188/483(38.9)			92/225(40.9)			85/230(37.0)			11/28(39.3)		
	<b>31/135</b>	<b>139/235<sup>##</sup></b>	<b>18/113<sup>SS</sup></b>	<b>22/93</b>	<b>61/96<sup>##</sup></b>	<b>9/36<sup>SS</sup></b>	<b>9/39</b>	<b>68/119<sup>##</sup></b>	<b>8/72<sup>SS</sup></b>	0/3	10/20	1/5
DIC	164/459(35.7)			76/213(35.7)			74/220(33.6)			14/26(53.8)		
	<b>29/132</b>	<b>120/219<sup>##</sup></b>	<b>15/108<sup>SS</sup></b>	<b>15/90</b>	<b>53/89<sup>##</sup></b>	<b>8/34<sup>SS</sup></b>	<b>13/39</b>	<b>54/112</b>	<b>7/69<sup>##SS</sup></b>	1/3	<b>13/18</b>	<b>0/5<sup>SS</sup></b>
心不全	34/452 (7.5)			19/214 (8.9)			12/213(5.6)			3/25(12.0)		
	<b>7/133</b>	<b>26/207<sup>#</sup></b>	<b>1/112<sup>SS</sup></b>	<b>4/92</b>	<b>14/86<sup>#</sup></b>	1/36	<b>3/38</b>	<b>9/104</b>	<b>0/71<sup>##S</sup></b>	0/3	3/17	0/5

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

表10 劇症肝炎およびLOHFにおける合併症数と予後

a) 2009年の症例

合併症数	劇症肝炎+LOHF (n=65)		急性型 (n=29)		亜急性型 (n=33)		LOHF (n=3)	
	症例数 (%)	救命率 <sup>a</sup> (%)	症例数 (%)	救命率 (%)	症例数 (%)	救命率 (%)	症例数 (%)	救命率 (%)
0	13 (20.0)	7/13 (53.8)	8 (27.6)	4/8 (50.0)	5 (15.2)	3/5 (60.0)	0 (0)	0/0 (0)
1	20 (30.8)	4/20 (20.0)	4 (13.8)	1/4 (25.0)	14 (42.4)	3/14 (21.4)	2 (66.7)	0/2 (0)
2	17 (26.2)	5/17 (29.4)	10 (34.5)	3/10 (30.0)	7 (21.2)	2/7 (28.6)	0 (0)	0/0 (0)
3	12 (18.5)	2/12 (16.7)	4 (13.8)	1/4 (25.0)	7 (21.2)	1/7 (14.3)	1 (33.3)	0/1 (0)
4以上	3 (4.6)	1/3 (33.3)	3 (10.3)	1/3 (33.3)	0 (0)	0/0 (0)	0 (0)	0/0 (0)

<sup>a</sup> 肝移植非実施例における救命症例数,

b) 2004~2009年の症例

合併症数	劇症肝炎+LOHF (n=374)		急性型 (n=191)		亜急性型 (n=160)		LOHF (n=23)	
	症例数 (%)	救命率 <sup>a</sup> (%)	症例数 (%)	救命率 (%)	症例数 (%)	救命率 (%)	症例数 (%)	救命率 (%)
0	84 (22.5)	<b>62/84</b> <b>(73.8)</b>	52 (27.2)	<b>45/52</b> <b>(86.5)</b>	30 (18.8)	<b>15/30</b> <b>(50.0)</b>	2 (8.7)	<b>2/2</b> <b>(100)</b>
1	95 (25.4)	<b>41/95</b> <b>(43.2)</b>	47 (24.6)	<b>30/47</b> <b>(63.8)</b>	43 (26.9)	<b>11/43</b> <b>(25.6)</b>	5 (21.7)	<b>0/5</b> <b>(0)</b>
2	89 (23.8)	<b>20/89</b> <b>(22.5)</b>	46 (24.1)	<b>13/46</b> <b>(28.3)</b>	37 (23.1)	<b>6/37</b> <b>(16.2)</b>	6 (26.1)	<b>1/6</b> <b>(16.7)</b>
3	69 (18.4)	<b>8/69</b> <b>(11.6)</b>	26 (13.6)	<b>2/26</b> <b>(7.7)</b>	37 (23.1)	<b>6/37</b> <b>(16.2)</b>	6 (26.1)	<b>0/6</b> <b>(0)</b>
4以上	37 (9.9)	<b>4/37</b> <b>(10.8)</b>	20 (10.5)	<b>3/20</b> <b>(15.0)</b>	13 (8.1)	<b>1/13</b> <b>(7.7)</b>	4 (17.4)	<b>0/4</b> <b>(0)</b>

<sup>a</sup> 肝移植非実施例における救命症例数,

「急性型」<sup>##</sup>, 「亜急性型」<sup>#</sup>, 「LOHF」<sup>###</sup>, 「劇症肝炎+LOHF」<sup>###</sup>: 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11 劇症肝炎および LOHF で実施された治療法と予後

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
ステロイド	75/95(78.9)			30/38(78.9)			41/53(77.4)			4/4(100)		
	17/19	38/46	20/30	8/10	16/19	6/9	9/9	19/24	13/20	—	3/3	1/1
GI 療法	14/94(14.9)			4/38(10.5)			10/52(19.2)			0/4(0)		
	2/19	8/45	4/30	0/10	4/19	0/9	2/9	4/23	4/20	—	0/3	0/1
特殊組成 アミノ酸	13/94(13.8)			2/37(5.4)			10/53(18.9)			1/4(25.0)		
	1/19	9/46	3/29	0/10	2/19	0/8	1/9	6/24	3/20	—	1/3	0/1
血漿交換	83/95(87.4)			34/38(89.5)			46/53(86.8)			3/4(75.0)		
	19/19	38/46	26/30	10/10	16/19	8/9	9/9	19/24	18/20	—	3/3	0/1
血液濾過透析	71/92(77.2)			30/37(81.1)			37/51(72.5)			4/4(100)		
	15/18	31/45	25/29	8/10	13/18	9/9	7/8	15/24	15/19	—	3/3	1/1
PGE1	3/94(3.2)			0/37(0)			3/53(5.7)			0/4(0)		
	1/19	1/45	1/30	0/10	0/18	0/9	1/9	1/24	1/20	—	0/3	0/1
IFN	17/95(17.9)			8/38(21.1)			8/53(15.1)			1/4(25.0)		
	6/19	7/46	4/30	3/10	5/19	0/9	3/9	1/24	4/20	—	1/3	0/1
CyclosporinA	13/95(13.7)			3/38(7.9)			9/53(17.0)			1/4(25.0)		
	4/19	5/46	4/30	<b>3/10</b>	<b>0/19<sup>#</sup></b>	0/9	1/9	4/24	4/20	—	1/3	0/1
核酸アナログ	37/95(38.9)			<b>20/38(52.6)</b>			<b>15/53(28.3)*</b>			2/4(50.0)		
	6/19	17/46	14/30	5/10	9/19	6/9	1/9	6/24	8/20	—	2/3	0/1
抗凝固療法	40/93(43.0)			18/38(47.4)			19/51(37.3)			3/4(75.0)		
	9/18	19/46	12/29	5/10	7/19	6/9	4/8	10/24	5/19	—	2/3	1/1
肝移植	30/95(31.6)			9/38(23.7)			20/53(37.7)			1/4(25.0)		
			30/30			9/9			20/20			1/1

\*p<0.05 vs 急性型, <sup>#</sup>p<0.05 vs 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
ステロイド	358/488(73.4)			<b>155/227(68.3)</b>			178/233(76.4)			<b>25/28(89.3)*</b>		
	<b>105/135</b>	<b>183/240</b>	<b>70/113<sup>ms</sup></b>	64/93	71/98	20/36	<b>38/39</b>	<b>94/122<sup>#</sup></b>	<b>46/72<sup>##</sup></b>	3/3	18/20	4/5
GI 療法	70/487(14.4)			31/227(13.7)			34/232(14.7)			5/28(17.9)		
	<b>13/135</b>	35/239	<b>22/113<sup>#</sup></b>	9/93	15/98	7/36	4/39	17/121	13/72	0/3	3/20	2/5
特殊組成 アミノ酸	98/484(20.2)			<b>32/223(14.3)</b>			<b>55/233(23.6)*</b>			<b>11/28(39.3)**</b>		
	22/134	54/239	22/111	14/92	14/97	4/34	6/39	33/122	16/72	2/3	7/20	2/5
血漿交換	438/488(89.8)			<b>210/227(92.5)</b>			<b>208/233(89.3)</b>			<b>20/28(71.4)**</b>		
	124/135	<b>208/240</b>	<b>106/113<sup>s</sup></b>	87/93	88/98	35/36	34/39	106/122	68/72	3/3	14/20	3/5
血液濾過透析	358/484(74.0)			169/225(75.1)			173/231(74.9)			16/28(57.1)		
	92/134	181/238	85/112	64/93	75/96	30/36	26/38	94/122	53/71	2/3	12/20	2/5
PGE1	33/486(6.8)			15/225(6.7)			17/233(7.3)			1/28(3.6)		
	9/135	14/238	10/113	5/93	5/96	5/36	4/39	8/122	5/72	0/3	1/20	0/5
IFN	68/488(13.9)			35/227(15.4)			30/233(12.9)			3/28(10.7)		
	<b>27/135</b>	33/240	<b>8/113<sup>##</sup></b>	<b>18/93</b>	<b>16/98</b>	<b>1/36<sup>##</sup></b>	<b>9/39</b>	15/122	<b>6/72<sup>#</sup></b>	0/3	2/20	1/5
CyclosporinA	49/488(10.0)			<b>16/227(7.0)</b>			<b>30/233(12.9)*</b>			3/28(10.7)		
	19/135	21/240	9/113	9/93	6/98	1/36	<b>10/39</b>	<b>13/122<sup>#</sup></b>	7/72	0/3	2/20	1/5
核酸アナログ	188/487(38.6)			<b>115/226(50.9)</b>			<b>64/233(27.5)**</b>			9/28(32.1)		
	58/135	95/239	35/113	48/93	48/97	19/36	9/39	<b>41/122</b>	<b>14/72<sup>s</sup></b>	1/3	6/20	2/5
抗凝固療法	227/486(46.7)			98/227(43.2)			118/231(51.1)			11/28(39.3)		
	<b>48/134</b>	<b>131/240<sup>##</sup></b>	48/112	<b>30/93</b>	<b>51/98<sup>##</sup></b>	17/36	18/38	<b>71/122</b>	<b>29/71<sup>s</sup></b>	0/3	9/20	2/5
肝移植	113/488(23.2)			36/227(15.9)			72/233(30.9)			5/28(17.9)		
			113/113			36/36			72/72			5/5

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

表12 劇症肝炎およびLOHFにおける治療開始の時期：昏睡Ⅱ度出現からの日数（2009年）

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 (36)			亜急性型 (52)			LOHF (4)			急性型 (38)			亜急性型 (52)			LOHF (4)		
	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移
～-8	1(2.8)			17(32.7)			1(25.0)			0(0)			3(5.8)			1(25.0)		
	0	1	0	2	7	8	0	1	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0
-7～-3	5(13.9)			12(23.1)			1(25.0)			0(0)			6(11.5)			1(25.0)		
	1	2	2	3	6	3	0	1	0	0	0	0	1	1	4	0	1	0
-2～-1	11(30.6)			6(11.5)			2(50.0)			8(21.1)			3(5.8)			0(0)		
	2	6	3	0	2	4	0	1	1	2	3	3	0	2	1	0	0	0
0	10(27.8)			9(17.3)			0(0)			20(52.6)			27(51.9)			1(25.0)		
	4	4	2	3	4	2	0	0	0	7	9	4	7	11	9	0	0	1
1～2	2(5.6)			2(3.8)			0(0)			6(15.8)			3(5.8)			1(25.0)		
	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	5	1	1	1	1	0	1	0
3～7	2(5.6)			2(3.8)			0(0)			2(5.3)			1(1.9)			0(0)		
	1	1	0	0	2	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
8～	0(0)			2(3.8)			0(0)			0(0)			2(3.8)			0(0)		
	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
なし	5(13.9)			2(3.8)			0(0)			2(5.3)			7(13.5)			0(0)		
	2	1	2	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	5	2	0	0	0

表13 肝移植適応の検討（2009年）

	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	
肝移植適応の検討(%)	26/38(68.4)			43/53(81.1)			3/4(75.0)			
	7/10	10/19	9/9	7/9	16/24	20/20	0/0	2/3	1/1	
検討時期 <sup>1</sup>	-8日以前	0	0	0	1	1	1	0	0	0
	-7～-3	0	0	0	2	3	2	0	1	1
	-2～-1	0	1	3	0	0	0	0	1	0
	0	4	6	3	3	6	2	0	0	0
	1～2	0	3	0	0	2	1	0	0	0
	3～7	2	0	3	0	2	3	0	0	0
	8日以降 不明	0	0	0	0	1	5	0	0	0
	1	0	0	1	1	3	0	0	0	
ガイドライン <sup>2</sup> 利用(%)	18/22(81.8)			27/35(77.1)			2/3(66.7)			
	5/6	5/7	8/9	2/5	12/14	13/16	0/0	1/2	1/1	

<sup>1</sup>昏睡Ⅱ度以上出現後の日数

<sup>2</sup>（新）肝移植適応ガイドライン（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班による）

表14 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(%)
2009	30	16.0±20.7	5	6	5	4	10	11/30(36.7)
2008	15	3.8±3.7	9	2	2	1	1	11/15(73.3)
2007	17	9.5±16.8	4	6	3	1	3	10/17(58.8)
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15 日本急性肝不全研究会の適応判定基準による予測と予後との関連：  
2004～2009年の肝移植非施行例における検討

(昏睡出現時) 急性型 (n=191)					亜急性型 (n=161)					LOHF (n=23)				
	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B		
救命	56	25	—	13	10	28	—	1	2	1	—	0		
死亡	24	63	—	10	1	120	—	1	1	17	—	2		

(5日後) 急性型 (n=191)					亜急性型 (n=161)					LOHF (n=23)				
	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B		
救命	49	30	—	15	11	21	—	7	2	1	—	0		
死亡	2	60	22	13	6	84	17	15	1	11	5	3		

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(%)	268/348(77.0)	119/168(70.8)	130/159(81.8)	19/21(90.5)
Sensitivity	200/226(88.5)	63/87(72.4)	120/121(99.2)	17/18(94.4)
Specificity	68/122(55.7)	56/81(69.1)	10/38(26.3)	2/3(66.7)
PPV	200/254(78.7)	63/88(71.6)	120/148(81.1)	17/18(94.4)
NPV	68/94(72.3)	56/80(70.0)	10/11(90.9)	2/3(66.7)
再評価後の正診率(%)	217/278(78.1)	109/141(77.3)	95/122(77.9)	13/15(86.7)
Sensitivity	155/164(94.5)	60/62(96.8)	84/90(93.3)	11/12(91.7)
Specificity	62/114(54.4)	49/79(62.0)	11/32(34.4)	2/3(66.7)
PPV	155/207(74.9)	60/90(66.7)	84/105(80.0)	11/12(91.7)
NPV	62/71(87.3)	49/51(96.1)	11/17(64.7)	2/3(66.7)

# 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

### de novo B型肝炎における HBV 遺伝子解析および病態解明

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:** de novo B型肝炎は劇症化率が高く予後も不良であるが、その病態は明らかにされていない。今回、de novo B型肝炎におけるB型肝炎ウイルス（HBV）の遺伝子変異と病理組織所見を検討した。当科で経験したde novo B型肝炎の劇症化した2例は、悪性リンパ腫を背景にR-CHOP療法が施行された症例であった。HBV遺伝子解析では、何れもgenotype C型で、コアプロモーター変異とプレコア変異が見られた。さらにS領域に1256塩基の欠失やS promoter領域のG3087T変異を認めた。また、de novo B型劇症肝炎の病理所見では、劇症肝炎に特徴的なmassive necrosisはなく、炎症細胞浸潤は軽度で、肝細胞の変性、腫大、空胞化が主な所見であった。また、肝細胞内にはHBVコア抗原の著明な蓄積を認めた。de novo B型肝炎の病態は、急性肝炎の重症化とは異なる病態であることが明らかになった。HBV遺伝子変異とHBVコア抗原の蓄積や病理所見との関連について、今後も検討が必要である。

#### 共同研究者

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  
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  
熊谷公太郎 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

#### 研究協力者

豊田 成司 札幌厚生病院

#### A. 研究目的

近年、HBs抗体陽性またはHBc抗体陽性者におけるde novo B型肝炎が増加し、その予後は不良である。特に抗CD20モノクローナル抗体（リツキシマブ）とステロイドを併用した例では劇症化率が高く、死亡例も多く報告されている。しかし、de novo B型肝炎の劇症化の病態は不明である。今回、我々の施設で経験したde novo B型肝炎5例について、B型肝炎ウイルス（HBV）の全長シーケンスを行い、遺伝子変異と病態における特徴について比較検討した。さらに、de novo B型肝炎の劇症化死亡例の剖検組織を用いて、病理学的解析を行った。

#### B. 研究方法

2006年4月から2008年12月までに当科で経験したde novo B型肝炎5例を対象に患者背景（基礎疾患、前治療など）、検査所見などを解析した。また、保存血清からHBVの全長DNAを増幅し、その塩基配列を決定し、HBV-DNAの遺伝子変異と臨床像を解析した。

de novo B型劇症化死亡例の剖検組織を用いて、H-E染色、HBs抗原染色、HBc抗原染色を行い、急性肝炎例、HBVキャリアからの急性増悪例と比較した。

#### C. 研究結果

1. HBV genotypeは全例Cであった（表1）。背景疾患は悪性リンパ腫が4例、多発性骨髄腫が1例で、悪性リンパ腫の4例全てでリツキシマブとステロイドを併用したR-CHOP療法が施行されており、また多発性骨髄腫の1例では末梢血幹細胞移植（PBSCT）が施行されていた。核酸アナログ製剤は肝炎発症後、全例に投与され、5例中2例が劇症肝炎亜急性型で死亡、残り3例は救命された、うち2例がキャリア化した。

2. HBVの全長DNAの増幅が可能であった4例（症例1-4）について解析した。4例全例にコアプロモーター変異があり、死亡例にはプレコア変異が認められた（表2）。さらに、症例1はS promoter領域のG3087T変異、症例2はS領域の1256塩基が欠失していた。

3. de novo B型肝炎の病理像（H-E染色）では、劇症肝炎に特徴的なmassive necrosisはなく、炎症細胞浸潤は軽度で、肝細胞の変性、腫大、空胞化が主な所見であった（図1A）。また、de novo B型肝炎の免疫組織染色では急性肝炎例やHBVキャリアからの急性増悪例と比較し、肝細胞内にHBVコア抗原の著明な蓄積が見られた（図1B）。一方、HBs抗原の蓄積は見られなかった。

表1 当科における de novo B型肝炎の臨床背景

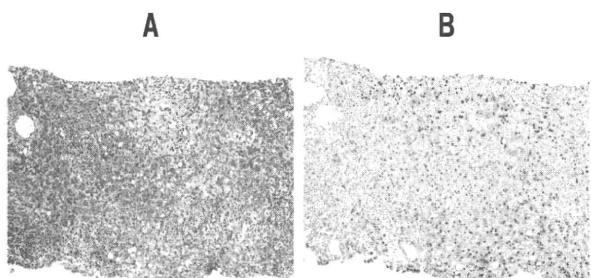
	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
年齢	76	70	61	83	53
性別	女性	男性	女性	男性	男性
HBsAb	-	+	-	未測定	+
HBcAb	+	+	+	未測定	+
背景疾患	悪性リンパ腫	悪性リンパ腫	多発性骨髄腫	悪性リンパ腫	悪性リンパ腫
原疾患治療	R-CHOP	R-CHOP	PBSCT	R-CHOP	PBSCT
化学療法終了後から肝臓発症までの期間	1.4ヵ月	6.4ヵ月	8.2ヵ月	20.7ヵ月	20.5ヵ月
予防投与の有無	-	-	+	-	-
経過	劇症化	劇症化	治癒	キャリア化	キャリア化
転帰	死亡	死亡	生存	生存	生存

表2 当科における de novo B 型肝炎の発症時検査所見

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
*ALT (IU/L)	232	145	2575	1279	218
*T-bil (mg/dl)	28.7	26.5	9.0	1.7	0.5
*Albumin (g/dl)	2.5	3.0	3.3	3.4	3.0
*PT (%)	21	19	72	83	88
HBV-DNA (LC/m)	>7.6	>8.8	4.4	>8.8	7.1
Genotype	C	C	C	C	C
PC変異	+	+	-	-	-
CP変異	+	+	+	+	-
IgM-HBeAb (S/CO)	0.03	0.07	23.3	42.6	19.0
HBeAg	+	+	+	+	+
HBeAb	+	+	+	-	-
HGF (ng/ml)	1.63	7.15	0.76	0.45	-
AFP (ng/ml)	23.4	19.9	12.2	30.5	-
CD20 (%)	0	0	13	4	-

\*経過中のpeak値

図1 de novo B 型肝炎の病理学的所見



\*札幌厚生病院 豊田成司先生よりご提供

#### D. 考 察

de novo B 型肝炎の死亡例 2 例にはいずれもプレコア、コアプロモーター変異、S 領域の一部欠損または S promoter 領域の変異を認めた。また、de novo B 型肝炎の死亡例の病理像では肝細胞の変性所見が主体で、肝細胞内に HBV コア抗原が蓄積していた。肝細胞内に蓄積する HBV コア抗原が肝細胞のアポトーシスを介して、肝細胞死および再生不全に関与する可能性が推測された。de novo B 型肝炎における HBV 変異と HBV コア抗原の蓄積など病態との関連は、今後さらに解析を進める必要がある。

#### E. 結 論

本研究では、劇症化した de novo B 型肝炎患者の HBV-DNA の S 領域に欠損および変異が存在することが明らかになった。また、de novo B 型劇症肝炎の病理所見では、炎症細胞浸潤は軽度で、肝細胞の変性が主体であった。さらに、肝細胞内には HBe 抗原の蓄積が見られた。今後、これらの HBV-DNA 変異と劇症化との関わりを明らかにすることが重要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 桶谷 真, 坪内博仁. 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

#### 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

### 小児の劇症肝不全

研究協力者 藤澤 知雄 済生会横浜市東部病院こどもセンター肝臓消化器部門長

**研究要旨：**2008年に当研究班から発表された新しい『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』が小児の劇症肝不全に対して適用できるかどうかを検討した。脳症Ⅱ度以上に進行した日（Day 0）での判定では正診率57.5%であったが、5日後（Day 5）の再判定では71.4%と成人と同程度の正診率が得られた。小児では経時的に繰り返し評価することが重要と考えられた。また、陽性的中率（PPV）はDay 0で100%、Day 5で95%と高く、スコアが5点以上となった時点で移植を考慮することが望ましい。

#### 共同研究者

十河 剛	済生会横浜市東部病院こどもセンター
村山 晶俊	済生会横浜市東部病院こどもセンター
角田 知之	済生会横浜市東部病院こどもセンター
小松 陽樹	済生会横浜市東部病院こどもセンター
乾 あやの	済生会横浜市東部病院こどもセンター
森實 雅司	済生会横浜市東部病院 ME センター
小原由起子	済生会横浜市東部病院集中治療科
阿久津麗華	済生会横浜市東部病院集中治療科
小林光太郎	済生会横浜市東部病院集中治療科
高橋 宏行	済生会横浜市東部病院集中治療科
垣内 俊彦	国立成育医療研究センター消化器科
筈原 群生	国立成育医療センター移植外科

症肝炎型 Wilson 病 1 例（2.5%）、ミトコンドリア枯渇症候群 1 例（2.5%）であった。転帰については内科的治療のみで生存（後遺症なし）8 例（20.0%）、内科的治療のみで死亡 5 例（12.5%）、肝移植により生存（後遺症なし）23 例（57.5%）、肝移植により生存（後遺症あり）1 例（2.5%）[言語発達遅滞]、肝移植後に死亡 3 例（7.5%）であった。

旧ガイドラインと新ガイドラインで、それぞれ感度、特異度、陽性的中率（PPV）、陰性的中率（NPV）および正診率を比較したものを表 1 に示す。新ガイドラインの PPV は Day 0 で 100%、Day 5 で 95% であり、ともに高く、NPV は Day 0 で 29.2%、Day 5 で 40.0% と、ともに低い。また、正診率は Day 0 で 57.5%、Day 5 で 71.4% と、Day 5 の方が高い傾向がみられた。

新ガイドラインにおいて、1 歳未満と 1 歳以上の群に分けて、感度、特異度、PPV、NPV および正診率を比較したものを表 2 に示す。1 歳以上の群では、1 歳未満の群と比較して、正診率が低い傾向がみられた。

#### A. 研究目的

小児の劇症肝不全では 1 歳未満が予後不良因子であるにも関わらず、1996年の旧『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』（以下、旧ガイドライン）では「45 歳以上」のみリスク因子と扱っていたため、小児においては適応が難しかった。2008年、新しい『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』（以下、新ガイドライン）が発表され、年齢の因子が取り払われた。

我々はこの新ガイドラインが小児において適用できるか否かを検討した。

#### B. 研究方法

対象は済生会横浜市東部病院こどもセンターおよび国立成育医療研究センター移植外科で加療した 15 歳以下の劇症肝不全 40 例。後方視的に肝性昏睡Ⅱ度以上へ進行した日（Day 0）およびその 5 日後（Day 5）の時点で新ガイドラインによるスコアリングと旧ガイドラインでの判定を同時に行ない、実際の転帰と比較検討した。

#### C. 研究結果

男：女 = 22：18、発症年齢 0.08 - 15.67 歳（中央値 1.04 歳）。成因は不明 28 例（70.0%）、ウイルス感染 4 例（10.0%）[EBV, CMV, HHV-6, echo virus type 3, 各 1 例]、薬物 2 例（5.0%）、血球貪食症候群 2 例（5.0%）[うち 1 例はミトコンドリア異常症合併疑い]、自己免疫性肝炎 1 例（2.5%）、熱中症 1 例（2.5%）、劇

#### D. 考 察

小児劇症肝不全においては経時的に新ガイドラインによるスコアリングを行う必要がある。PPV が高く、NPV は低いいため、経時的評価でスコアが 5 点以上となった場合には、免疫抑制剤を中止するなど、肝移植を念頭に置いた治療に切り替える。

#### E. 結 論

小児の劇症肝不全においても新ガイドラインは適用できるが、経時的に評価して移植のタイミングを判断する必要がある。日本小児肝臓研究会において全国規模で新ガイドライン小児への適応を調査し、最終的には小児劇症肝不全の診療指針をつくる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

十河 剛、日衛嶋栄太郎、菅原秀典、角田知之、小松陽樹、乾あやの、阿久津麗華、小原由起子、宇佐美晶子、小林光太郎、高橋宏行、星野 健、藤澤



知雄. 『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』  
 の小児期発症劇症肝不全への適用. 肝臓 51:582-585,  
 2010

十河 剛, 小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄. 小児の  
 急性肝不全. 日本臨床 別冊 肝・胆道系症候群 (第  
 2版) I : 582-587, 2010

2. 学会発表

十河 剛, 小松陽樹, 乾あやの, 森實雅司, 藤澤知雄.  
 小児の劇症肝不全に対する血液浄化療法. 第47回日  
 本腹部救急医学会総会 (福岡), 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1

	旧ガイドライン		新ガイドライン	
	Day 0	Day 5	Day 0	Day 5
	n=40	n=35	n=40	n=35
Sensitivity (%)	39.4	39.3	48.5	67.9
Specificity (%)	71.4	85.7	100	85.7
PPV (%)	86.7	91.7	100	95.0
NPV (%)	20.0	26.1	29.2	40.0
Accuracy (%)	45.0	48.6	57.5	71.4

表2

	新ガイドライン			
	1歳未満		1歳以上	
	Day 0	Day 5	Day 0	Day 5
	n=17	n=16	n=23	n=19
Sensitivity (%)	66.7	85.7	33.3	50.0
Specificity (%)	100	50.0	100	100
PPV (%)	100	92.3	100	100
NPV (%)	28.6	33.3	29.4	41.7
Accuracy (%)	70.6	81.3	47.8	63.2

# 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

### 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－

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：**劇症肝炎、LOHFの約30%は成因が不明である。データマイニングの手法であるSOM法を用いたクラスタリングでは、これら疾患は3群に分類され、成因不明例の41%は自己免疫性および薬物性が多いクラスターに、39%はHAVないしHBVの急性感染例が多いクラスターに、20%はHBV急性感染例とキャリア例が多いクラスターに分類された。そこで、1998～2007年の発症例を対象として、各症例が分類されるクラスターを予測する試行モデルを決定木法によって作成した。試行モデルの正診率は昏睡出現時は68%、その5日後は75%であった。現在、対象を1998～2003年の症例に限定して実用化モデルを作成中であり、その正診率を2004～2007年の症例で再評価した上で、成因不明の新規症例を分類するシステムとして利用する予定である。

#### 共同研究者

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  
桶谷 真 鹿児島大学消化器・生活習慣病  
坪内 博仁 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の全国集計では(1-6)、これら疾患の成因として最も多いのはウイルス性で、全体の47%に相当し、薬物性が11%、自己免疫性が8%で次いでいた。しかし、成因が不明の症例が全体の31%を占めており、特に亜急性型とLOHFでは40%以上に及んでいた。これら成因不明例は、内科的治療による救命率が急性型で57%、亜急性型で27%、LOHFでは10%であり、亜急性型とLOHFでは肝移植を実施しないと救命できない症例が多いのが現状である。これら症例の治療成績を向上させるためには、成因不明例の本態を解明することが求められる。

我々は、1998～2007年に発症した劇症肝炎およびLOHFを対象に、データマイニングの自己組織化マップ(Self-Organizing Map: SOM)を用いたクラスタリングを実施した(7)。その結果、劇症肝炎、LOHFの症例は、従来の病型分類とは異なった3種類のクラスターに分類され、予後は各クラスターで差異が認められた。また、3群のクラスターでは、分類された症例の背景および臨床像も異なっていた。成因不明例も症例ごとに何れかのクラスターに分類された。従って、成因不明例の本態は分類されたクラスターを基に解析することが可能と考えられる。

本研究では、まず、SOM法によるクラスタリングを基に成因が不明である劇症肝炎、LOHF症例の本態を解析した。次いで、データマイニングの手法である決定木法を用いて、新規症例の属するクラスターを予想する方法の確立を目指した。

#### B. 方法

厚生省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の全国集計に登録された1998～2007年発症の劇症肝炎940例（急性型472例、亜急性型468例）およびLOHF82例を対象とした。昏睡II度の脳症出現時のデータに限定せず、経過中の全調査項目を対象として、Intelligent Miner (IBM)によるクラスタリングを実施し、各クラスターの成因を解析した。また、同様にIntelligent Minerを利用して、決定木法によって各症例が分類されるクラスターを予測するアルゴリズムを作成した。

#### C. 成績

##### ① SOM法による成因不明例の解析

対象とした劇症肝炎、LOHF症例の成因はウイルス性が48%（A型5%、B型40%）、自己免疫性が8%、薬物性が11%、成因不明が31%であった。これら症例はクラスタリングによってI群（411例）、II群（320例）、III群（291例）に分類された。成因不明の319例のうち131例（41%）は、自己免疫性の61%と薬物性の46%とともに、II群に分類された。この結果、II群の72%は成因不明例、自己免疫性および薬物性で占められた。残る成因不明例のうち124例（39%）はI群、64例（20%）はIII群に分類された。I群の53%、II群の64%はウイルス性であったが、前者ではA型とB型の急性感染例が73%を、後者ではB型急性感染例とキャリア発症が91%を占めていた。

##### ② クラスターを予測する決定木の作成

劇症肝炎、LOHFの全1,022例から1,000例を無作為に抽出し、決定木法によるアルゴリズムを作成した。

昏睡出現時の臨床所見を基に作成したアルゴリズム(図1)では、症例は先ず腎障害の有無によって区分され、認められる206症例のうち155症例（75%）はIII群に分類された。腎障害の認められない794例は先ず血清ALT値（616 IU/L）によって、次いで年齢（47歳）とDICに有無によって、更に肝濁音界の消失、

成因（B型急性感染例とE型）および年齢（59歳）によって7リーフに分類された。これら7リーフのうち、I群に分類される症例が多いのが2リーフ（73%、55%）、II群が多いのが3リーフ（71%、56%、46%）、III群が多いのが2リーフ（67%、60%）であった。各リーフで最も症例数の多い群を予測されるクラスターとすると、正診率は68%であった。

昏睡出現5日後の臨床所見を基に作成したアルゴリズム（図2）では、症例は先ず5日の時点における腎障害の有無で区分された。腎障害の認められない725例は、第一に昏睡出現時のALT値（607.5 IU/L）によって、次いで昏睡出現5日後のDICの有無によって、更に基礎疾患（生活習慣病、悪性腫瘍、精神疾患など）ないし消化管出血の有無および昏睡出現5日後のプロトロンビン時間（49.55%）によって7リーフに分類された（図2a）。これら7リーフのうち、分類された症例数が多かったのがI群であったのは4リーフ（90%、75%、71%、59%）、II群であったのは2リーフ（76%、75%）、III群であったのは1リーフ（66%）であった。

一方、腎障害に認められた275例は、先ず昏睡出現5日後のDICの有無、次いで昏睡出現時のALT値（1376 IU/L）によって、更に昏睡出現5日後の消化管出血と肝委縮の有無によって計5リーフに分類された。これらのうち、I群に分類された症例が多かったのは1リーフ（70%）、II群が多かったのが1リーフ（59%）、III群が多かったのが3リーフ（100%、93%、76%）であった。なお、昏睡出現5日後のアルゴリズムの正診率を昏睡出現時の場合と同様に計算すると75%であった。

#### D. 考 案

我が国の劇症肝炎、LOHFなど急性肝不全の成因は、IgM-HA抗体、HBs抗原、IgM-ないしIgG-HBc抗体、HCV抗体、HEV-RNAなどの肝炎ウイルス検査、抗核抗体、IgGなどの血清g-グロブリン濃度および薬物の内服歴とリンパ球刺激反応などを指標に分類されている。しかし、その約30%では成因が不明であり、これらに対しては血漿交換、血液濾過透析などの人工肝補助療法が対症的に行われている。成因不明例でも過剰な免疫反応が劇症化の要因であるとの想定を基に、副腎皮質ステロイドを用いた免疫抑制療法が実施されているが、その有効性に関するエビデンスはないのが現状である。

そこで、成因不明例の病態を明確にするため、データマイニングの手法であるSOM法によってクラスタリングを実施したところ、劇症肝炎、LOHF症例は3群に分類され、成因不明例も何れかの群にも含まれていることが明らかになった。

成因不明例の39%はI群に分類された。このクラスターは劇症肝炎急性型の頻度が高率であり（60%）、若年者および女性の比率が高かった（7）。感染症、腎不全、DICなどの合併症は認められない症例が多く、34%の症例では肝移植が実施されていたが、肝移植

非実施例における救命率も94%と高率であった（7）。I群に分類された症例の成因は53%がウイルス性であり、その大部分はA型ないしB型の急性感染例であった。従って、このクラスターに分類された成因不明例は、同定不能のウイルス感染が原因である可能性があり、比較的良好な予後を呈するものと考えられた。

一方、成因不明例の41%はII群に分類された。II群は劇症肝炎亜急性型（65%）とLOHF（14%）が高率で、高齢者および女性の比率が高かった（7）。このクラスターに属した症例は合併症の併発する頻度が高く、肝移植が実施された症例は16%であり、肝移植非実施例における救命率も7%と低率であった（7）。また、II群には自己免疫性および薬物性の症例が多く、この群の成因不明例の原因も同様に、自己免疫性ないしが薬物性である可能性がある。

更に成因不明例の20%はIII群に分類された。この群の症例には高齢の男性が多く、病型では急性型に分類される頻度（59%）が高率であった（7）。III群はII群と同様に合併症を併発する頻度が高く、肝移植の実施された症例は7%と少なく、内科的治療による救命率も13%と低率であった（7）。III群に分類された症例の成因は64%がウイルス性であったが、その大部分はB型急性感染例ないしはキャリア例であった。従って、このクラスターに分類された成因不明例はウイルスマーカーが陰性のB型症例である可能性が否定できない。

以上のクラスタリングの成績から、成因不明例がI群に分類された場合は未知ウイルスの急性感染例を想定し、内科的な対症療法で救命が困難な場合は肝移植の適応を考慮すべきと考えられた。また、II群に分類された場合は自己免疫性または薬物性を想定して副腎皮質ステロイドによる免疫抑制療法を、一方、III群の場合はB型の可能性を考慮して核酸アナログ製剤による抗ウイルス療法を早期から実施することが推奨された。

本研究におけるクラスタリングは1998～2007年に発症した劇症肝炎およびLOHF症例を対象としたものであり、新規症例を対象にして分類を行うことはできない。そこで、データマイニングの決定木法を用いて、SOM法によって分類されるクラスターを予測するアルゴリズムを作成した。今回は、全症例を用いて昏睡出現時とその5日後の臨床所見を基にした試行モデルを確立した。図1、図2のように劇症肝炎、LOHF症例は患者年齢、成因、肝濁音界消失および肝委縮の有無、ALT値およびプロトロンビン時間などの血液検査所見、腎障害、DIC、消化管出血などの合併症によって分類され、各リーフによって所属するクラスターの頻度に差異が認められた。各リーフで最も症例数が多い群を予測されるクラスターとすると、作成したアルゴリズムの正診率は昏睡出現時が68%、その5日後が75%であり、その精度は比較的良好であった。

今回の検討ではSOM法でクラスタリングを実施した全症例を用いて決定木を作成した。このため決定木

の作成症例を用いた正診率は評価できたが、その validation を実施するのは不可能である。そこで、現在は、1998～2003年の症例を用いて新たなアルゴリズムを作成し（実用化モデル）、これを2004～2007年の症例を用いて validation を行う予定である。今後は試行モデルおよび実用化モデルを新規症例の分類に利用し、所属するリーフから予測されるクラスターに応じて、成因不明例の診療方針を決定するシステムを確立する予定である。

### E. 結 語

劇症肝炎、LOHF の成因不明症例は SOM 解析を実施すると従来の病型分類とは異なる3群に分類された。各クラスターを構成する疾患の成因の特徴から、成因不明例がI群へ分類された場合は「未知のウイルス感染」を、II群では「自己免疫性または薬物性」を、また、III群では「ウイルス指標が検出されないB型症例」を想定して診療することが推奨される。新規症例に関しては、何れのクラスターに分類されるかを予測する決定木法のアルゴリズム（試行モデル）を作成しており、今後はこれを validation 可能な実用化モデルに発展させ、診療に利用できるようにする予定である。

### F. 参考文献

- 1) Fujiwara K, *et al.* Hepatol Res 2008; 38: 646-657.
- 2) 坪内博仁, *et al.* 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17年度報告書, 2006; pp61-69.
- 3) 坪内博仁, *et al.* 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18年度報告書, 2007; pp90-100.
- 4) 坪内博仁, *et al.* 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19年度報告書, 2008; pp83-94.
- 5) 坪内博仁, *et al.* 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; pp83-93.
- 6) 坪内博仁, *et al.* 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; pp95-106.
- 7) Nakayama N, *et al.* (submitted)

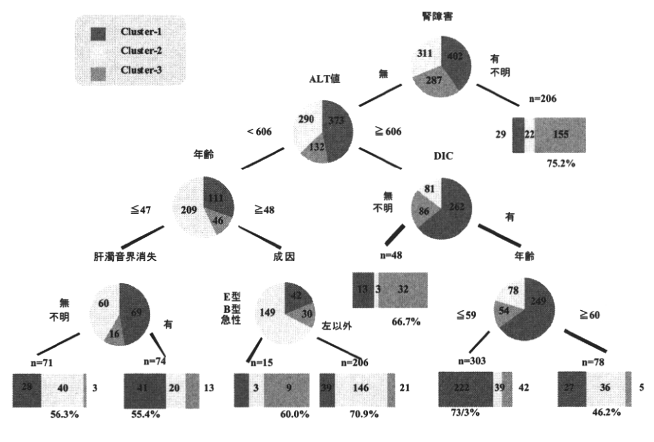


図1 昏睡出現時に分類されるクラスターを予測するアルゴリズム

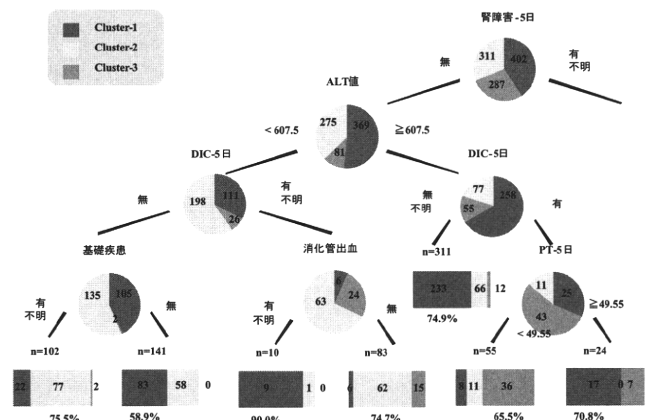


図2-a 昏睡出現5日後に分類されるクラスターを予測するアルゴリズム：腎障害の認められない場合

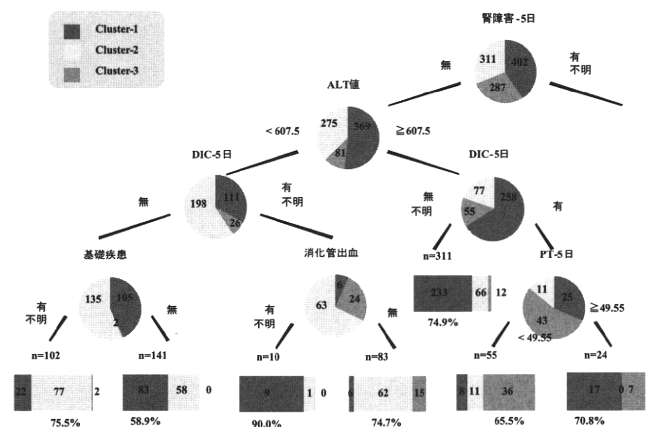


図2-b 昏睡出現5日後に分類されるクラスターを予測するアルゴリズム：腎障害の認められる場合

# 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

研究協力者 鈴木 一幸 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 教授

**研究要旨：**急性肝炎の劇症化予知においては、班会議で作成した劇症化予知式に加えて、肝萎縮の評価が課題であり、その客観的評価法の確立が望まれている。この観点から、CTによる肝容積計測（CTLV）とアジアロシンチグラフィー（GSA-S）の有用性を比較検討した。2008-2010年に岩手医大消化器肝臓内科に入院加療した急性肝炎51例のうち、入院早期にCTLVおよびGSA-Sを施行した30例（うち昏睡発現6例）を対象とし、CTLVでは標準肝容積に対する計測肝容積の比（CTLV/SLV）を、GSA-SではLHL15 [15分後の肝/（肝+心）]を指標とし、昏睡発現予知に対する寄与を両者で比較した。CTLV/CLVは昏睡発現群 vs. 非発現群で $0.70 \pm 0.25$  vs.  $1.02 \pm 0.40$ であり、有意の差を認めなかったが、LHL15は $0.72 \pm 0.11$  vs.  $0.86 \pm 0.06$ と有意の差（ $p < 0.01$ ）を認めた。ROC解析による曲線下面積は、劇症化予知式0.900、CTLV/SLV 0.758、LHL15 0.850で、それぞれのカットオフは50%、0.70、0.85が適切と考えられた。

#### 共同研究者

滝川 康裕 岩手医科大学内科学講座  
消化器肝臓内科学分野教授  
宮本 康弘 岩手医科大学内科学講座  
消化器肝臓内科学分野助教

#### A. 研究目的

劇症肝炎の救命率向上の目的で、我々はこれまで、専門施設（岩手医大消化器・肝臓内科）を中心とする急性肝炎の劇症化予知・患者搬送に関する地域医療ネットワークを構築し、肝炎劇症化の予知・予防に関するプロスペクティブな検討を進めてきた。これまでの検討で、予知式は特異性が高く、予測劇症化確率20%以下（搬送基準に満たない）の症例から、劇症化例は見いだされていない<sup>1)</sup>。

劇症化予知式は一般病院でも算出が可能なように、一般的な検査を独立変数として採用しているが、専門病院搬送後は、肝移植適応も視野に入れたより精度の高い予後判定が必要になる。この観点から、古くから肝萎縮の評価が課題とされているが、客観的評価が困難であった。近年、CT画像による肝容積計測（CTLV）が進歩し、迅速性や精度が向上している。また、アジアロシンチグラフィー（GSA-S）は、機能肝細胞量の非侵襲的測定方法として評価されている<sup>2)</sup>。この2者を劇症化予知の観点から比較検討した。

#### B. 研究方法

2008-2010年に岩手医大消化器肝臓内科に入院加療した急性肝炎51例のうち、入院早期にCTLVおよびGSA-Sを施行した30例（うち昏睡発現6例）を対象とした。CTLVでは標準肝容積（Urataら<sup>3)</sup>）に対する計測肝容積の比（CTLV/SLV）を、GSA-SではLHL15 [15分後の肝/（肝+心）]を指標とし、昏睡発現予知に対する寄与を両者で比較した。

#### C. 研究結果

##### 1. 昏睡発現群と非発現群の比較

昏睡発現、非発現群で比較すると、予測劇症化確率はそれぞれ $67.1 \pm 17.6\%$  vs.  $26.4 \pm 17.8\%$ 、CTLV/SLVは $0.73 \pm 0.11$  vs.  $0.85 \pm 0.06$ 、LHL15は $0.70 \pm 0.25$ 、 $1.02 \pm 0.40$ で、予測劇症化確率およびLHL15で有意の差を認めたが、CTLV/SLVでは有意の差を認めなかった（図1）。

予測劇症化確率の変数であるTotal bilirubin (TB)およびProthrombin time (PT)とCTLV/SLVおよびLHL15の値との相関を見ると、いずれもLHL15と有意の相関を示した（表1）。また、CTLV/SLVとLHL15は有意の正の相関を示した（図2）。

##### 2. ROC解析とカットオフ値

CTLV/SLVおよびLHL15を単独で予後予測（劇症化予知）に用いた場合のROC解析を図3に示す。いずれも比較的高い予測効果を示したが、特にLHL15は曲線下面積0.85と良好な判別力を示した（図3）。

各変曲点での感度、特異度から、有用度（感度+特異度-100）%の最も高い点をCutoffとすると、CTLV/SLVでは0.758、LHL15では0.850が選ばれた。

##### 3. 予知効果の比較

前項で設定したCutoffでの昏睡発現予知効果をCTLV/SLVおよびLHL15で比較すると、CTLV/SLVは特異度に優れ、LHL15は感度に優れていた（表2）。

#### D. 考 察

急性肝炎は、通常、肝が腫大することが多く、肝萎縮が認められた場合は、肝炎重症化あるいは劇症化の重要な徴候とされている。しかし、その客観的な指標は確立されておらず、一般的な指標として普及していない。

近年、生体肝移植の普及とともに、CTを用いた肝の正確な容積計測法が普及し、また、体格からの標準肝容積の指標も確立された<sup>3)</sup>。さらに、GSA-Sは機能肝細胞量の指標として確立されつつある。いずれの指

標も、一般病院での通常検査としては、施行が困難であるが、肝臓病専門施設では広く行われており、重症肝炎として搬送された患者の予後評価に重要な役割を果たしていると考えられる。

急性重症肝炎では、重症度あるいは予後評価に基づいて、肝庇護療法から人工肝補助、さらには肝移植まで視野に入れた治療法選択が必要である。この観点から、肝萎縮の客観的評価が重要である。

今回の検討から、GSA-Sが、肝の蛋白合成能（PT）と強く相関し、肝性脳症発現の予知に有効であるという結果が得られた。GSA-Sは放射性核種を必要とすることため、迅速性に問題があるが、原理上、機能肝細胞量を反映することから、急性肝細胞壊死における肝萎縮の指標として優れていると考えられる。

一方、CTLVは肝性脳症発現予知の面からは、GSA-Sにやや劣っているが特異性が高く、肝の蛋白合成能とも良好な相関を示し、迅速性にも優れていることから、肝萎縮評価法として、さらに有用性を検討する必要があると考えられた。

## E. 結 論

1. 急性肝炎の劇症化予知に関し、アジアロシンチグラフィは優れた予知効果を示した。
2. LHL15は感度が、CTLV/SLVは特異度が優れており、それぞれ機能的および形態的肝萎縮の指標として併用が望ましいと考えられた。
3. 重症肝炎搬送後の専門施設においては、これらの検査の迅速かつ経時的な施行が有用と考えられた。

## F. 参考文献

- 1) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, Tsubouchi H. Early prediction of short-term development of hepatic encephalopathy in patients with acute liver disease unrelated to paracetamol. A prospective study in Japan. *J Hepatol* 2009;51:1021-1029.
- 2) 鈴木一幸, 滝川康裕. 急性肝障害劇症化予知精度向上と予防治療の可能性に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業 平成21年度総括・分担研究報告書. 2010年, p114.
- 3) Urata K, Kawasaki S, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21: 1317-1321.

## G. 健康危険情報

該当無し

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Onodera M, Takikawa Y, Kakisaka K, Wang T, Horiuchi S. Differential evaluation of hepatocyte apoptosis and necrosis in acute liver injury. *Hepatol Res* 2010;40:605-612.
- 2) 佐原圭, 滝川康裕, 鈴木一幸. 猪瀬型肝性脳症 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No13 肝・胆

道系症候群第2版 I 肝臓編 (上) 2010; p326-329.

- 3) 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝不全 内科 2010;105:976-979.
  - 4) 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝障害 治療増刊号 2010;92:920-924.
  - 5) 滝川康裕, 鈴木一幸, 持田 智. プロトロンビン時間による肝障害の評価. 日本臨床検査自動化学会誌 2010;35:192-196.
- ### 2. 学会発表
- 1) Takikawa Y, Wang T, Suzuki K. The plasma of acute liver failure patients promotes the proliferation of mouse liver stem/progenitor cells through ATP receptor-induced JNK activation. AASLD, Nov 2, 2010, Boston, USA.
  - 2) Wang T, Takikawa Y, Satoh T, Kosaka K, Yoshioka Y, Tatemichi Y, Suzuki K. Carnosic acid protects against hepatic steatosis both in vivo and in vitro. 9th Japanese Society of Hepatology Single Topic Conference, Nov. 18, 2010, Tokyo.
  - 3) Ting Wang, Yasuhiro Takikawa, Takumi Satoh, Yoshichika Yoshioka, Kunio Kosaka, Yoshinori Tatemichi, Kazuyuki Suzuki. Carnosic acid protects against obesity associated with liver steatosis in ob/ob mice. APASL Beijing, China, March 25-27, 2010.
  - 4) Ichiro Kumagai, Kojiro Kataoka, Yukiho Kasai, Akio Miyasaka, Ryuji Endo, Yasuhiro Takikawa, Kazuyuki Suzuki, and Shide Lin. Differences among genotype, subgenotype, and mutation of precore and corepromoter regions of hepatitis B virus in patients with self-limiting acute hepatitis both in Japan and China
  - 5) 滝川康裕, 王 挺, 柿坂啓介, 小野寺美緒, 鈴木一幸. 肝幹/前駆細胞の増殖とシグナル伝達に対する劇症肝炎血漿の影響に関する検討. 第17回肝細胞研究会 シンポジウム「肝幹細胞と肝再生」2010年6月19日, 秋田市.
  - 6) 片岡晃二郎, 熊谷一郎, 吉田雄一, 小野寺美緒, 柿坂啓介, 葛西幸穂, 宮本康弘, 宮坂昭生, 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝障害におけるHBV肝炎の実態. 第46回日本肝臓学会総会 山形, 2010年5月26日.
  - 7) 熊谷一郎, 葛西幸穂, 宮坂昭生, 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸. B型急性肝炎・重症肝炎の治療に核酸アナログは必要か? : 遺伝子型および遺伝子変異の有無との検討を含めて第46回日本肝臓学会総会 山形, 2010年5月28日.
  - 8) 小野寺誠, 菊池哲, 藤野靖久, 井上義博, 遠藤重厚, 滝川康裕, 鈴木一幸. 肝炎以外の急性肝不全の実態と予後(中毒). 第36回日本急性肝不全研究会 ワークショップ1「肝炎以外の急性肝不全」山形, 2010年5月26日.
  - 9) 滝川康裕, 鈴木一幸, 持田 智, 中山伸朗, 桶

谷 真. 肝炎以外の急性肝不全に関する全国集計. 第36回日本急性肝不全研究会 ワークショップ1「肝炎以外の急性肝不全」山形, 2010年5月26日.

10) 柿坂啓介, 滝川康裕, 吉田雄一, 鈴木一幸. 生体肝移植ドナー肝切除後の血液検査による肝機能の経時的検討. 第46回日本肝臓学会総会 山形, 2010年5月27日.

11) 熊谷一郎, 葛西幸穂, 宮坂昭生, 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸. 初感染B型急性肝炎に対する核酸アナログの使用適応についての検討. 第14回日本肝臓学会大会, 横浜, 2010年10月14日.

12) 吉田雄一, 及川寛太, 滝川康裕, 鈴木一幸, 他. 4年後に非代償性肝硬変となり生体部分肝移植を施行した急性肝炎重症型の1例. 日本肝臓学会東部会, 東京, 2010年12月2日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

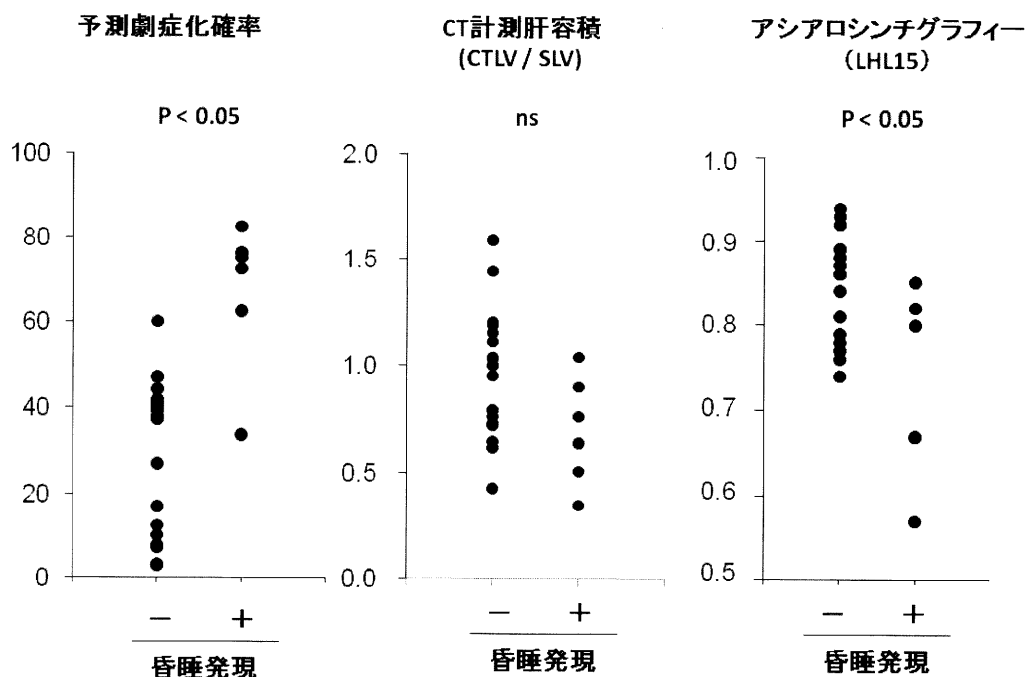


図1 予測劇症化率および肝画像評価法と睡眠発現との関連

表1 CTLV/SLV および LHL15と T. Bilirubin, Prothrombin time との相関

	CTLV / SLV	LHL15
T. Bilirubin	0.060	-0.080
Prothrombin time	0.489*	0.504**

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$

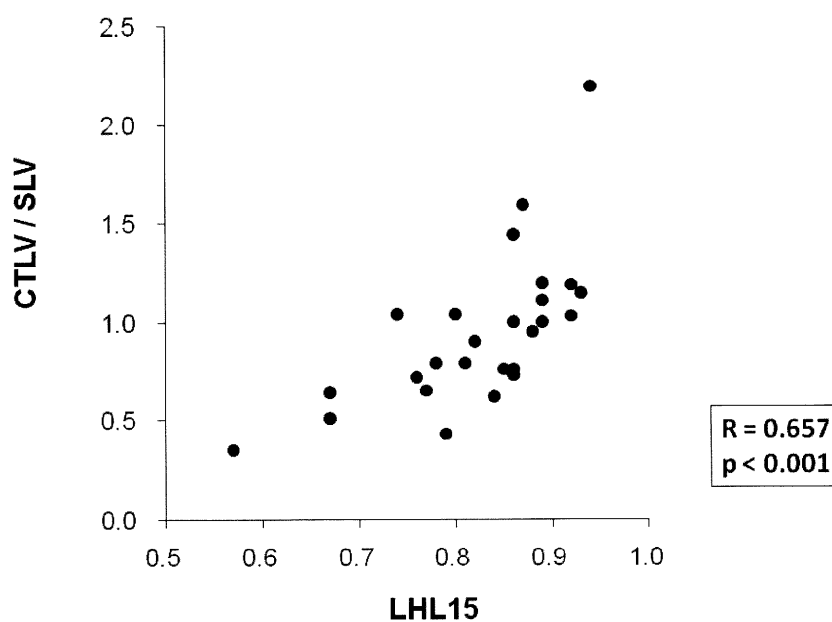


図2 CTLV / SLV と LHL15の関連



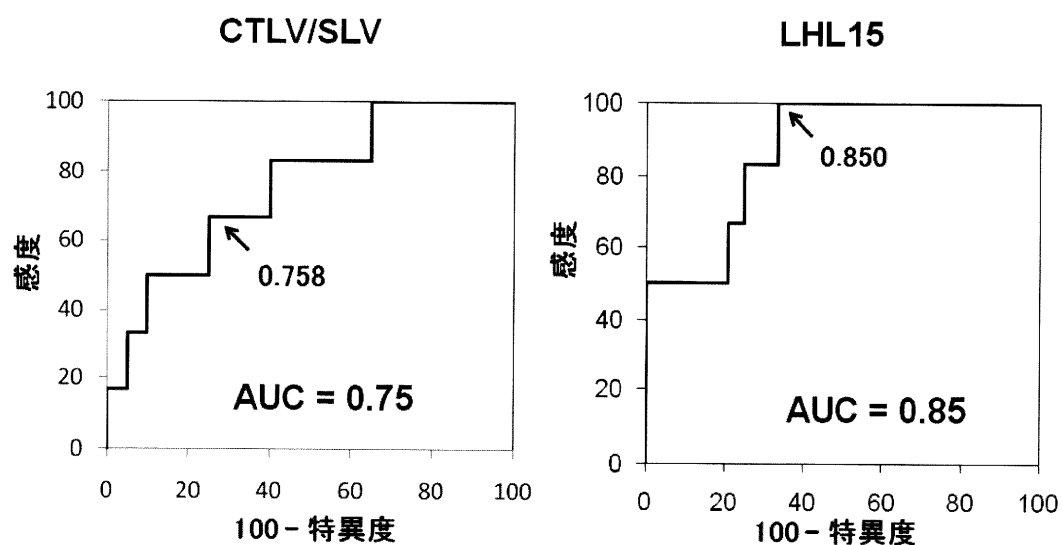


図3 昏睡発現予知に関する CTLV / SLV および LHL15の ROC 解析

表2 昏睡発現予知に関する CTLV / SLV および LHL15の予知効果

	CTLV / SLV	LHL15
Cutoff	0.758	0.85
感度	50	100
特異度	85	67
有用度	35	67

# 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

### 劇症肝不全の臨床研究（改正臓器移植法後の脳死肝移植の現状）

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：**平成22年7月17日改正臓器移植法が施行され、家族の同意に基づく脳死肝移植が可能となり脳死ドナーの出現と脳死肝移植の実施率が飛躍的に増加した。脳死肝移植を受けるべく日本脳死肝移植適応評価委員会に申請登録し、医学的緊急度9点と判断された症例の中には、①劇症肝炎、②生体肝移植後グラフト機能不全の劇症肝炎に準ずる症例と③非代償性肝硬変の劇症肝炎に準ずる病態が挙げられた。これら症例60例を解析し、脳死肝移植の臨床的意義を検討した。劇症肝炎36例中12例が肝移植を受け8例の生存（75%）を認めたが、内科的治療では24例中6例（25%）が改善した。生体肝移植グラフト機能不全12例中6例は全例肝移植で生存を得たが、内科的治療の6例は死の転帰をとった。

#### 研究協力者

玄田 拓哉  
平野 克治

#### A. 研究目的

日本脳死肝移植適応評価委員会に申請依頼を受け医学的緊急度9点（推測余命一ヶ月）と評価をされた症例を対象とし、その劇症肝炎もしくは劇症肝不全の要因と申請症例の予後追跡調査を行った。

さらに、平成22年7月17日に公布された改正臓器移植法後の脳死肝移植の増加に伴う、劇症肝炎、劇症肝不全に対する治療効果の変遷と脳死肝移植の臨床的意義に関して検討した。

#### B. 研究方法

2009年5月15日より2011年1月12日までに日本脳死肝移植適応評価委員会に申請された症例のうち医学的緊急度9点、すなわち予後余命1カ月と推定され評価された60例の病態ならびのその予後に関して検討を加えた。この解析は日本脳死肝移植適応評価委員会と日本臓器移植ネットワークとの共同研究である。

#### C. 研究結果

2011年7月17日の改正臓器肝移植法公布前後における症例の転帰を検討した。劇症肝炎36例中脳死肝移植は改正前で1例（生存1例）、改正後3例（生存3例）、生体肝移植は改正前5例（生存3例）、改正後3例（生存2例）であり、肝移植による劇症肝炎の生存率は75%であった。一方、肝移植に至らず内科的治療を継続した症例では改正前15例（生存3例）、改正後9例（生存3例）と内科的治療による生存率は25%であった。医学的緊急度9点の中に従来病態を逸脱する病態があり、それが生体肝移植後グラフト機能不全である。この12例を検討した。改正前9例中脳死肝移植を受けた1例、生体肝移植を受けた2例と改正後脳死肝移植を受けた3例は全例生存した。しかし、脳死あるいは生体肝移植に至らず内科的治療を継続した6例はいずれも死の転帰をとった。さらに従来医学的緊急度6点（予後余命6カ月）と評価されている非代償

性肝硬変の中でChildスコア13点以上、MELDスコア25点以上で脳症を発現し、PT%40%以下に陥った病態を急性肝不全に準ずる病態として医学的緊急度を9点と評価した11例では改正前には2例の登録申請があったが肝移植に至らず死の転帰をとった。しかし、改正後11例の評価申請があり4例に脳死肝移植（生存3例）、2例に生体肝移植（生存1例）が施行され、大半は肝移植による救命された。

#### D. 考察

劇症肝炎36例の臨床成績は脳死肝移植75%（4例中3例生存）、生体肝移植62%（8例中5例生存）であり、肝移植による救命率は75%であった。一方、脳死肝移植に登録申請を行いながら適切な肝移植を受けることができずに内科的治療を継続した24例中改善した症例は6例でその生存率は25%であった。一方、生体肝移植後グラフト機能不全という新しい病態は劇症肝炎に準ずる予後不良の病態を示し、いずれも脳死、もしくは生体肝移植により高い救命率を得ることはできるが、内科的治療では全く予後改善が認められないことが判明した。

さらに医学的緊急度9点の帰結を検討すると、脳死肝移植は平均9.2日で受けることが出来た。申請後、脳死ドナーの出現がないか、あっても血液型不適合で見合わせ、その結果、生体肝移植に成った症例12例も平均14.3日で施行している。また、内科的治療を継続しながら適切な肝移植を受けずに死の転帰をとった症例も平均13.2日でお亡くなりになっている。

医学的緊急度9点の患者は約2週間でその帰結が明確になることが判明した。

現在法改正後平均5.6日に一例脳死ドナーの提供があり、平均6.2日で脳死肝移植が施行されていることを考え合わせると、感染症やその他の合併症がない劇症肝炎患者は適切な管理のもと迅速に脳死肝移植に登録すると大半の患者は脳死肝移植を受けることが出来るようになったと判断できる。

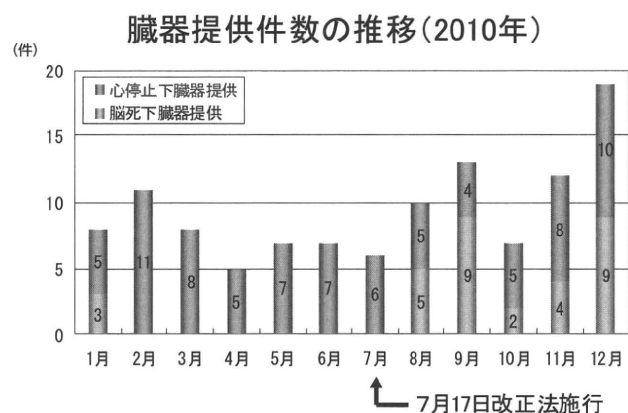
#### E. 結論

脳死肝移植評価申請例を対象に適応疾患、予後、転

帰を検討した。法改正後、劇症肝炎は迅速な申請と適切な管理を行えば脳死肝移植で改善することが判明した。今後はそれ以外の申請患者を如何に公平に脳死肝移植の適応として評価し、脳死肝移植を実践するかが問題となるであろう。

#### F. 健康危険情報

なし



#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 玄田拓哉, 市田隆文: わが国の肝移植のガイドラインを解釈する. 肝胆膵2010; 60 (2) : 293-302.
- 2) 市田隆文. 4予後予測, 肝硬変診療ガイドブック, 編集日本消化器病学会, 南江堂, 東京, 2010年, 177-186頁
- 3) 市田隆文. 5肝移植, 肝硬変診療ガイドブック, 編集日本消化器病学会, 南江堂, 東京, 2010年, 187-203頁.
- 4) 市田隆文, 玄田拓哉, 平野克治. 肝移植医療 update, Annual Review 消化器, 中外医学, 東京, 2011年, 213-222頁.

##### 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

### 自己免疫性急性肝不全の診断・治療に関する検討

研究協力者 横須賀 収 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学 教授

**研究要旨：**急性発症型自己免疫性肝炎には未だ診断基準が存在せず、適切な診断・治療がなされずに重症化・劇症化すると肝再生不全に陥り、内科的には救命困難な状況となる。その発症進展様式は症例によって実に様々であり、重症・劇症例では progenitor cell から hepatocyte への分化の障害が認められ、特に治療不応例で著明であった。予後不良の自己免疫性急性肝不全の救命率を改善するには、重症化・劇症化する前に免疫抑制療法を開始することが必要である。我々は病早期、診断前でステロイドを投与しづらい段階の症例に対して、十分量の静注用グリチルリチン（SNMC）を投与して ALT を低下させつつ肝生検を施行して鑑別・除外診断を行なうことを提案した。SNMC はステロイドと比較して、病早期には有意差なく ALT 低下効果を示し、ステロイド開始までの bridge use として有用と考えられた。

#### 協同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学 助教

急性発症型 AIH の病態・治療反応性と比較して肝再生状態について検討した（図1）。

#### A. 研究目的

非典型的な自己免疫性肝炎（AIH）は診断困難なことが多く、中でも急性発症型 AIH には診断基準が存在せず、適切な診断・治療がなされずに重症化すると治療抵抗性となり、さらに劇症化すると肝再生不全に陥り内科的には救命困難な状況となる。

急性発症型 AIH は医療機関初診時には非重症であることがほとんどであるが、診断不確定のまま ALT 高値が長期間持続し、亜急性の経過で重症化・劇症化することが多い。そのため、予後不良の自己免疫性急性肝不全の救命率を改善するためには、発症早期の非重症例を診断し、重症化させないことが最も重要である。

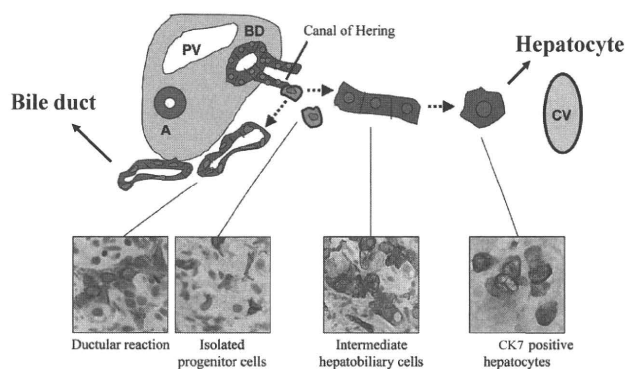
そこで、急性発症型 AIH の診断基準の作成を念頭において、その発症進展様式と組織学的進行度、病態・治療反応性と肝再生状態の関連、発症早期でのステロイド（CS）治療に先立つ静注用グリチルリチン（SNMC）の有効性について検討した。

#### B. 研究方法

①2000-2010年に当科で経験した急性発症型 AIH を対象として、発症から受診・組織学的検索までの期間と重症度・組織学的進行度との関連について検討した。

②急性発症型 AIH のような激しい centrilobular necrosis, massive/submassive necrosis を起こす病態における肝再生は、periportal area に存在する progenitor cell からの pathway (ductular reaction) が主体であると考えられている。Ductular reaction における細胞マーカーとして近年 cytokeratin 7 (CK7) が用いられることが多い。我々も基礎実験の結果、CK7が ductular reaction を観察する上で最も適していることを見出した。そこで、肝組織標本を用い、CK7で免疫組織染色することにより、急

図1  
Cell types with Cytokeratin 7 immunostaining



(Eleazar et al. J Hepatol 2004を改変)

③病早期の非重症例では急性発症型 AIH の診断は特に困難であり、ステロイドを投与できずに重症化することも多い。主たる原因が否定された原因不明例において ALT 高値が持続する場合には、除外診断・肝生検などで確定診断がつくまでの間、何らかの方法で ALT をコントロールすることが重要と我々は考えている。そこで、ステロイド投与に先立つ十分量の SNMC (100ml/day) の ALT 改善効果における有用性について検討した。

#### C. 研究結果

①対象は59例（非重症33例，重症14例，劇症12例）。発症から受診までの期間（日数）は、非重症 $38.0 \pm 31.0$ ，重症 $49.1 \pm 34.9$ ，劇症 $37.7 \pm 35.9$ ，全例で $43.2 \pm 33.8$ ，各群間で有意差を認めなかった。また、肝組織像と組織検索までの期間（日数）は chronic hepatitis で $63.9 \pm 64.1$ ，severe acute hepatitis で $75.8 \pm 32.8$ ，massive/submassive necrosis で $71.6 \pm 49.5$ ，全例で $70.1 \pm 50.2$ とこちらも各群間で有意差