

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

原発性胆汁性肝硬変（PBC）のウイルス感染の基礎検討

研究協力者 上野 義之 山形大学内科学第二（消化器内科学）講座 教授

研究要旨：PBCは、肝内胆管の進行性破壊と消失が特徴的な原因不明の疾患で、ウイルスもしくはウイルス関連因子の関与も推察されている。しかしその詳細は不明であり、一定の見解を得るに至っていない。そのため、より感度が高く定量性にもすぐれている次世代シーケンサーを用いて、PBC発症の原因解析を、①直接ウイルス genome をシーケンスする方法、②血清内の遊離 miRNA を抽出することで検討した。今回の少数例での探索的検討では、①に関しては前段階として、既知の RNA ウイルスの C 型肝炎ウイルスの同定方法を確立したことで数々のウイルス同定が可能であることを示した。②に関して、血清内の遊離 miRNA を大量解析することで、原因解明の一助になり得る可能性を示した。今回の検討では、PBC の病態解析にも次世代シーケンサーが有用である可能性が示唆され、今後さらに解析を進める。

A. 研究目的

PBCは、肝内胆管の進行性破壊と消失が特徴的な原因不明の疾患で、ウイルスもしくはウイルス関連因子の関与も推察されている。我々は次世代シーケンサーを用いて、PBC発症の原因解析を、①直接ウイルス genome をシーケンスする方法、②血清内の遊離 miRNA を抽出することで検討した。本年度は、特に技術的な検討を行うために、PBCとウイルス感染の関与の可能性を次世代シーケンサーを用いて検討することが技術的に可能かということについて、少数例での端索的検討を行った。

B. 研究方法

- ① PBC患者での検討の前に、この手法により外来性のウイルスを同定可能かどうか、C型肝炎感染ヒト血清にて検討をおこなった。血清より遊離 RNA を抽出、mRNA-seq sample prep kit を用いて、ライブラリーを作成し、Illumina シーケンサーにてシーケンシング。
- ② PBC患者の血清内遊離 miRNA のプロファイリングを検討。血清より Trizol LS を用いて Total RNA を抽出、TruSeq small RNA sample prep kit を用いて、ライブラリーを作成し、シーケンシングを行った。

C. 研究結果

- ① C型肝炎感染血清2検体の解析をおこなった。1,000万-3,000万リード/1レーン解析され、C型肝炎由来のリードは0.1%程度であった。過去に報告されている HCV genome (MD5-1とMD2-2) を参考に mapping 解析することにより、3' UTR を除く全 genome 99% 以上の核酸情報を得られ、読み取り深度はそれぞれ51.1x と69.5x であった。ヒト由来ではない外来性の遺伝子断端も多数認められた。
- ② PBC患者血清5検体の血清内遊離 miRNA のプロファイリングを行い、B型肝炎、C型肝炎、健常者と多群比較しクラスターリング ANOVA（分散分析）で $P < 0.05$ を抽出した。P-value が計算できたものは670個

あり、解析の結果得られたものは、110個の miRNA。110個の miRNA について発現パターンによるクラスターリングを行い、ヒートマップを作成したところ、PBCは一つの群を形成した。

D. 考察

- ①次世代シーケンサーはウイルス解析においても強力なツールになることが示された。今回は mapping 解析であるが、assembly 解析も可能なため、新規ウイルスを同定することも可能である。PBC患者血清にて今後、解析予定である。
- ②血清内遊離 miRNA を解析することにより、疾患の新たな特徴を見い出せる可能性があり、発症原因の解明に迫ることができる。今後、PBCに特徴的な miRNA や新規 miRNA の同定を行う予定である。

E. 結論

次世代シーケンサーによる解析は、PBCの発症原因を解明する一つのツールになる可能性が示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ninomiya M, Ueno Y, Funayama R, Nagashima T, Nishida Y, Kondo Y, Inoue J, Kakazu E, Kimura O, Nakayama K, Shimosegawa T, Use of Illumina deep sequencing technology to differentiate hepatitis C virus variants., J Clin Microbiol. 2012 Jan 11. [Epub ahead of print]
- 2) Ninomiya M, Ueno Y, Shimosegawa T PBC: animal models of cholangiopathies and possible endogenous viral infections International Journal of Hepatology, 2012
- 3) Yang F, Priester S, Onori P, Venter J, Renzi A, Franchitto A, Munshi MK, Wise C, Dostal DE,

Marzioni M, Saccomanno S, Ueno Y, Gaudio E, Glaser S. Castration inhibits biliary proliferation induced by bile duct obstruction: novel role for the autocrine trophic effect of testosterone. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology. 2011;301(6):G981-91.

4) Renzi A, Glaser S, Demorrow S, Mancinelli R, Meng F, Franchitto A, Venter J, White M, Francis H, Han Y, Alvaro D, Gaudio E, Carpino G, Ueno Y, Onori P, Alpini G. Melatonin inhibits cholangiocyte hyperplasia in cholestatic rats by interaction with MT1 but not MT2 melatonin receptors. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology. 2011; 301: G634-43.

5) Alpini G, Franchitto A, Demorrow S, Onori P, Gaudio E, Wise C, Francis H, Venter J, Kopriva S, Mancinelli R, Carpino G, Stagnitti F, Ueno Y, Han Y, Meng F, Glaser S. Activation of alpha(1)-adrenergic receptors stimulate the growth of small mouse cholangiocytes via calcium-dependent activation of nuclear factor of activated T cells 2 and specificity protein 1. Hepatology. 2011;53(2):628-39.

2. 学会発表

二宮匡史 上野義之 舟山亮 西田有一郎 近藤泰輝 井上淳 嘉数英二 木村修 岩崎隆雄 中山啓子 下瀬川徹, 次世代シーケンサーを用いたC型肝炎ウイルスの解析, JDDW2011, 福岡

Masashi Ninomiya, Yoshiyuki Ueno, Ryo Funayama, Yuishiro Nishida, Yasuteru Kondo, Jun Inoue, Eiji Kakazu, Osamu Kimura, Takao Iwasaki, Keiko Nakayama, Tooru Shimosegawa, Efficiency of detecting hepatitis C virus using deep sequencing technology: high faculty to differentiate the viral variants compared with Sanger sequencing, AASLD 2011, San Francisco.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

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 急性肝不全における成因分類の診断基準の確立
埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 持田 智
2. WG II
 - ① 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 (前向き研究)
 - ② B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎に対する早期免疫抑制療法の劇症予防に関する調査研究 (後ろ向き研究)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
3. WG III 急性肝不全に対する血液浄化療法の有効性評価急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート (中間報告)
千葉大学大学院医学研究院 腫瘍内科学 横須賀 収

【分担研究報告】

1. ①我が国における急性肝不全および遅発性肝不全の実態 (2010年) -平成23年度全国調査-
②急性肝不全成因不明例の病態解析と肝移植の予後予測に関するシステムの実用化に向けた検討
埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 持田 智
2. ①劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドラインの有用性と問題点
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
3. 新ガイドラインの小児劇症肝不全への適応 第2報
済生会横浜市東部病院こどもセンター 肝臓消化器部門 藤澤 知雄
4. 肝疾患患者における Prothrombin time 測定と表記法の妥当性に関する研究
岩手医科大学 消化器・肝臓内科 鈴木 一幸
5. 劇症肝炎に対する肝移植の成績：移植手術適応時期についての客観的な評価
東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学 国土 典宏
6. 新劇症肝炎肝移植ガイドラインの治療効果判定への応用
岐阜大学大学院医学研究科 消化器病態学 森脇 久隆
7. 脳死肝移植待機リストにおける劇症肝炎患者の現状
順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 市田 隆文

8. 自己免疫性急性肝不全の画像的 heterogeneity を用いた診断の試み
千葉大学大学院医学研究院 腫瘍内科学 横須賀 収
9. 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
10. Fas 型劇症肝炎における Bcl-2ファミリー蛋白の意義
大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 竹原 徹郎
11. 急性肝障害におけるマクロファージの役割の役割
鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 井戸 章雄
12. テトラサイクリン応答性 HNF3 β 導入マウス iPS 細胞による肝細胞分化誘導の試み
鳥取大学大学院 遺伝子医療学 汐田 剛史
13. 自己骨髄細胞による肝硬変治療～脾摘の効果について～
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
14. 人工肝補助療法から見えてきたもの
昭和大学藤が丘病院 消化器内科 井上 和明

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

急性肝不全における成因分類の診断基準の確立

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：厚労省研究班は2011年に薬物中毒、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も加えて、プロトロンビン時間のINRも併記した「我が国における急性肝不全の診断基準」を発表した。ワーキンググループ-1では、この基準に準拠した急性肝不全の診断に際して用いる「成因分類法」の確立を目指して、同研究班に登録された2004-2009年の劇症肝炎およびLOHF症例における成因の診断根拠を解析した。その結果、B型症例における急性感染例とキャリア例の鑑別診断および自己免疫性、薬物性ないし成因不明例の明確な区分は現状では困難な場合があることが明らかになった。今後、これら症例を増加させて検討を行うことで、明確な成因分類の体系を確立することが課題である。

共同協力者

桶谷 真 鹿児島大学 消化器・生活習慣病
中山 伸朗 埼玉医科大学 消・肝内科 講師
ワーキンググループ-1
滝川 康裕 岩手医科大学 消・肝内科
藤原 慶一 千葉大学 腫瘍内科
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、遅発性肝不全（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、その成因はウイルス性、薬物アレルギーおよび自己免疫性に限定している¹⁾。また、診断に際して、プロトロンビン時間（PT）が40%以下であることを基準としているが、欧米ではINRが一般化しており、両者の成績を比較するのが困難である。そこで、厚労省研究班は2011年に薬物中毒、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も加えて、プロトロンビン時間のINRも併記した「我が国における急性肝不全の診断基準」を発表した（表1）²⁾。従って、厚労省研究班は平成23年度には、同基準に準拠して、2010年に発症した急性肝不全の全国集計を実施している³⁾。その際には、共通した基準によって成因を診断することが重要であり、この目的では2002年に同研究班が発表した「劇症肝炎、LOHFの成因分類」を用いている¹⁾。しかし、その後の10年間でウイルス検査法の測定系などが変化し、この分類に関する基準は見直す必要が生じている。

そこで、ワーキンググループ（WG-1）では、研究班の全国集計に登録された2004～2009年の劇症肝炎、LOHF症例を対象に、成因がB型急性感染ないしキャリア、自己免疫性および薬物性と診断された場合の根

拠となる臨床所見および検査所見を解析した。この成績を叩き台として、WG構成員で更なる詳細な解析および討論を行い、現状に適合した成因診断の基準を確立することを目指している。

B. 方法

対象は厚労省研究班が平成17～22年度に実施した全国調査に登録された劇症肝炎460例（急性型227例、亜急性型233例）およびLOHF28例。これらのうちB型194例、自己免疫性例47例および薬物性例72例に関して、その成因診断の根拠となった臨床所見、検査所見を解析した。また、これらの所見を成因不明例141例と比較した。

C. 成績

1. B型急性感染例とキャリア例の診断

B型症例におけるIgM-HBc抗体の測定法は、CLIA法が87例、EIA法が27例、RIA法が16例、CLEIA法が15例、FEIA法が1例であった。一方、HBc抗体の測定法は、CLIA法が63例、CLEIA法が43例、EIA法が41例、PHA法が4例、RIA法が4例、FEIA法が4例であった。これら症例のうち、CLIA法でIgM-HBc抗体ないしHBc抗体が測定されている症例で、各抗体の力価と病型の関連を評価した。急性感染例におけるIgM-HBc抗体価は91.7%（22/24）で高力価（10.0以上）であったのに対して、HBc抗体が低力価（9.99以下）であったのは75.0%（18/24）であった（表2a）一方、キャリア例ではIgM-HBcが低力価（9.99以下）の症例は92.3%（12/13）、HBc抗体が高力価（10.0以上）の症例は61.5%（8/13）であった（表2b）。

2. 自己免疫性肝炎の診断

自己免疫性肝炎の国際診断基準によるスコアリングシステムで³⁾、16点以上の症例は46例中14例（30.4%）で、このうち抗核抗体価が80倍より高値で、血清IgG濃度が2,000mg/dL以上の症例は9例（64.3%）であった。抗核抗体が40倍以下の症例は4例（28.5%）、IgG

濃度が2,000mg/dL未満の症例は1例(7.1%)であった(表3a)。また、同スコアが10~15点の症例および14点以下の症例はいずれも16例(34.8%)で、抗核抗体価と血清IgG濃度がともに高値の症例は前者では6例(37.5%)、後者では5例(31.3%)であった(表3b, c)。これら32例には抗核抗体が低力価の症例が8例(25.0%)、血清IgG濃度が低値の症例が18例(56.3%)存在した。

一方、薬物性症例と成因不明例にも、抗核抗体が80倍を越える症例がそれぞれ8例(11.3%)と4例(3.5%)、血清IgG濃度が2,000mg/dL以上の症例がそれぞれ4例(5.6%)と17例(14.8%)認められた(図3d, e)。

3. 薬物性肝障害の診断

薬物性症例で「DDW-J 2004薬物性肝障害ワークショップ」⁴⁾のスコアリングが検討されていたのは36例(50.0%)で、うち5点以上で「可能性が高い」症例は29例(40.3%)。3, 4点で「可能性がある」症例は6例(8.3%)、2点以下で「可能性が低い」症例は1例(1.4%)であった。

また、これら症例の診断根拠は、「臨床経過」が18例(50.0%)、「臨床経過とDLST」が7例(19.4%)、「DLST」が8例(22.2%)、「偶然の再投与」が2例(5.6%)、記載無しが1例(2.8%)であった。

D. 考 案

B型の急性肝不全症例は急性感染例とキャリア例に分類され、後者は誘因のないキャリア例とキャリアの再活性化例および既往感染の再活性化例に分類される²⁾。急性感染例とキャリア例の鑑別は、肝炎発症前のHBs抗原が判明している症例を除くと困難な場合が多い。従って、肝炎発症前ないしは治癒後のウイルス指標の経過から、急性感染例とキャリア例の鑑別が確実な場合は「確診例」、肝炎発症時の検査指標から診断した場合は「疑診例」として扱うと規定されている¹⁾。この鑑別にはIgM-HBc抗体およびHBc抗体の力価が利用されており、従来は測定系としてRIAないしEIA法が利用され、HBc抗体価に関しては血清を200倍希釈して測定することで力価を判定していた。しかし、近年はCLIA法が普及して、200倍希釈による判定が不可能になり、同法で急性感染例とキャリア例をどのように鑑別するのかが問題になっている。

2004~2009年の登録例では、IgM-HBc抗体は59.6%(87/146)、HBc抗体は40.6%(63/155)がCLIA法で検査を実施されていた。そこで、これら症例を対象に病型との関連を検討したところ、IgM-HBc抗体に比してHBc抗体は力価によって急性感染例とキャリア例の鑑別精度が低かった。これら検査を利用して両病態を区分する診断体系に関しては、さらに症例数を増やすとともに、RIA法ないしEIA法で200倍希釈を利用した場合の鑑別精度と比較検討する必要があると考えられた。また、既往感染例における再活性化に関しても、今後、診断基準を設定することが求められる。

自己免疫性症例に関しては、抗核抗体、血清IgG濃度が必ずしも高力価でない症例が存在すること、これら症例は国際基準のスコアが低い症例が多いことが明らかになった。一方、薬物性症例および成因不明例に関しても抗核抗体ないし血清IgG濃度が高値の症例が存在し、これら病型を鑑別するのは困難であるのが現状である。なお、厚労省研究班の検討では、データマイニングの手法であるSelf-Organizing Map(SOM)法を利用すると、成因不明の劇症肝炎、LOHFの多くは自己免疫性症例および薬物性症例と同一のクラスターに分類されることが判明している⁵⁾。免疫学的検査指標、国際基準のスコアリングシステム³⁾および薬物性肝障害の診断に関するDDW-Jの診断基準⁴⁾などを併用して、これら病型を鑑別する体系を確立することも、今後の課題である。

E. 結 語

厚労省研究班に登録された2004~2009年の劇症肝炎およびLOHF症例を解析することで、B型症例における急性感染例とキャリア例の鑑別診断および自己免疫性、薬物性ないし成因不明例の明確な区分が困難であることが明らかになった。今後、これら症例を増加させて検討を行うことで、成因分類の体系を確立することが今後の課題である。

F. 参考文献

1. Fujiwara K, et al. Hepatol Res 2008; 38: 646-657.
2. Mochida S, et al. Hepatol Res 2011; 41: 805-812.
3. Alvarez F, et al. J Hepatol 1999; 31: 929-938.
4. 滝川 一. 肝臓 2007; 48: 207-209.
5. Nakayama N, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1127-1135.

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. B型劇症肝炎, LOHFにおけるウイルス検査所見

a) 急性感染例

	HBc 抗体		
	高力価 (10.0以上)	低力価 (1.00-9.99)	判定不可
IgM-HBc 抗体 高力価 (10.0以上)	4	16	2
低力価 (1.00-9.99)	0	2	0
陰性 (1.0未満)	0	0	0
判定不可	0	0	0

b) キャリア例

	HBc 抗体 (CLIA 法)		
	高力価 (10.0以上)	低力価 (1.00-9.99)	判定不可
IgM-HBc 抗体 高力価 (10.0以上)	0	1	0
低力価 (1.00-9.99)	2	2	0
陰性 (1.0未満)	5	2	0
判定不可	1	0	0

表3. 劇症肝炎, LOHF における免疫学的検査所見

a) 自己免疫性症例 (AIH スコアが16以上の症例)

	IgG 2,000mg/dl 以上	IgG 2,000mg/dl 未満
ANA >80	9	0
ANA =80	1	0
ANA ≤40	3	1

b) 自己免疫性症例 (AIH スコアが10以上15以下の症例)

	Ig 2,000mg/dl 以上	IgG 2,000mg/dl 未満
ANA >80	6	7
ANA =80	1	2
ANA ≤40	0	0

c) 自己免疫性症例 (AIH スコアが9以下または未記載の症例)

	Ig 2,000mg/dl 以上	IgG 2,000mg/dl 未満
ANA >80	5	6
ANA =80	0	1
ANA ≤40	2	2

d) 薬物性症例

	Ig 2,000mg/dl 以上	IgG 2,000mg/dl 未満
ANA >80	5	6
ANA =80	0	1
ANA ≤40	2	2

e) 成因不明例

	Ig 2,000mg/dl 以上	IgG 2,000mg/dl 未満	未測定
ANA >80	3	1	0
ANA =80	3	8	4
ANA =40	8	33	6
ANA <40	3	29	8
未測定	1	9	9

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（前向き研究）

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4例の登録数にとどまっております、今後も継続し研究を続けていく。

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4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2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ため、今後の症例蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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に対する
早期免疫抑制療法の劇症化予防に関する調査研究（後ろ向き研究）

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、2006年1月～2011年12月におけるHBVキャリア急性増悪による重症肝炎を対象集団とし、早期免疫抑制療法を含めた治療法による転帰等を後ろ向きに調査することで、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。

A. 研究目的

本研究は、2006年1月～2011年12月におけるHBVキャリア急性増悪による重症肝炎を対象集団とし、早期免疫抑制療法を含めた治療法による転帰等を後ろ向きに調査することで、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

1) 研究の種類・デザイン

後ろ向き調査研究（多施設共同研究）

2) 研究のアウトライン

(1)各施設の専任の医師が適格性を確認の上、症例を選定する。

(2)各施設の番号を振って調査票に記載し、研究事務局に送付する。

(3)得られた調査票から、データを抽出し解析を行う。

主要エンドポイントはステロイド治療による劇症化予防効果で、副次エンドポイントは、転帰、HBV-DNA、HBe抗原（HBe抗原陽性例）、HBe抗体、総ビリルビン、直接ビリルビン、プロトロンビン時間（PT；％、INR）、AST、ALT、Alb、NH₃、HGF濃度、その他患者背景のプロファイルとする。

3) 調査対象（適格基準）

以下の1) 選択基準をすべて満たし、2) 除外基準のいずれにも該当しない症例を調査対象とする。

1) 選択基準

(1)成因：HBV無症候性キャリアないし慢性肝炎の急性増悪例*1

（過去6カ月以上HBs抗原陽性を確認可能な症例）

(2)肝性脳症I度以下（1972年 犬山分類）*2

(3)PT 60%以下

*1 成因分類は、「難治性の肝疾患に関する研究班」による劇症肝炎の成因分類（2002年）に基づく。

*2 肝性脳症の昏睡度分類は、表1の犬山分類（1972年）に基づく。

4) 研究組織

難治性の肝・胆道疾患に関する研究班およびその関連施設（内科系28施設）

C. 研究結果

現在各施設での倫理委員会承認を行っている。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 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）

劇症肝炎分科会
分担研究報告書

WG-III

急性肝不全に対する血液浄化療法の有効性評価

急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート（中間報告）

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：本研究は急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状を調査し、将来的には on-line HDF を中心とした血液浄化療法の有効性を検証することを目的とする。今回は急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査を開始した。

共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院腫瘍内科学 講師
ワーキンググループ-3
織田 成人 千葉大学大学院救急集中治療医学 教授
荒田 慎寿 横浜市立大学高度救命救急センター 准教授
滝川 康裕 岩手医科大学消化器・肝臓内科 教授
井上 和明 昭和大学藤が丘病院消化器内科 准教授
井戸 章雄 鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学 准教授
藤原 慶一 千葉大学大学院腫瘍内科学 講師

覚醒例

内科的治療例（生存，死亡）
肝移植例（生存，死亡）

II. 最近3年間の治療法の現状

(1)主に行っている人工肝補助

- ①血漿交換単独
- ②血液ろ過透析単独
- ③①+②

(2)人工肝補助の導入時期

- ①脳症（昏睡II度）発現前
- ②脳症（昏睡II度以上）発現時
- ③その他

(3)劇症肝炎・遅発性肝不全以外の急性肝不全で人工肝補助を行っている疾患

III. 血漿交換療法（PE）について

(1)方法

- ①PE（2～4時間）
- ②slow PE（①③以外）
- ③continuous PE（24時間）

(2)一例あたりの施行回数（平均）

（ ）回／例

(3)施行頻度

1回／（ ）日

(4)1回（1日）あたりの使用新鮮凍結血漿（FFP）量
（ ）単位／日

(5)PEの目的

- ①血液浄化
- ②凝固因子の補充
- ③その他

(6)PTの目標値（PEおよびFFP補充）

PT%
PT INR

A. 研究目的

劇症肝炎の症例数は減少しているが、内科的救命率には改善が認められない。内科的救命率を改善するには覚醒率の向上が大前提である。

WG-IIIでは急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状を調査し、将来的には on-line HDF を中心とした血液浄化療法の有効性を検証する。今回は急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査を行なった。

B. 研究方法

2004年1月～2011年12月の8年間に経験した急性肝不全例について人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査を行なった。

アンケート送付施設は、消化器病学会評議員および肝臓学会評議員の所属施設（劇症肝炎全国調査の実施施設）（522施設）、救急科専門医指定施設（220施設）、救命救急センター（245施設）の計987施設である。

アンケート項目は、以下の通りである。

I. 症例数

劇症肝炎急性型，劇症肝炎亜急性型，遅発性肝不全（LOHF），その他の急性肝不全について，

症例数

人工肝補助施行例

IV. 血液ろ過透析（HDF）について

(1)方法

- ①HDF
- ②CHDF

- ③ high flow CHDF
(QD \geq 300ml/mim)
- ④ on-line HDF
- (2) 1例あたりの施行回数 (日数の平均)
() 回 (日)
- (3) 置換液の使用量
() L/回 (日)
- (4) 血液浄化器の名称, または膜素材
- (5) 施設で技術的に可能な方法
(導入予定の方法についても)
 - ① HDF
 - ② CHDF
 - ③ high flow CHDF
 - ④ on-line HDF

C. 研究結果

2012年2月14日現在, 201施設から回答があり, 解析中である。症例を有する施設が117, 人工肝補助療法に関する回答のあった施設が119である。

D. 考 察

アンケート送付からの時間が短く, 各施設とも十分な解析・集計ができていないのが現状である。

また劇症肝炎分科会で「急性肝不全」の概念が提唱されてから日が浅く, 各施設とも「急性肝不全」としての症例の検討, pick up が不十分であるものと考えられる。

E. 結 論

現時点で結論を導き出すのは時期尚早である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1. 論文発表
なし
- 2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1. 特許取得 なし
- 2. 実用新案登録 なし
- 3. その他 なし

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

我が国における急性肝不全および遅発性肝不全の実態（2010年）

－平成23年度全国調査－

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：厚労省研究班が2011年に発表した急性肝不全の診断基準に準拠して、2010年に発症した急性肝不全および LOHF の全国調査を実施した。急性肝不全が211例（非昏睡型96例，急性型61例，亜急性型54例）および LOHF が9例登録され，急性肝不全は肝炎症例が198例（非昏睡型85例，劇症肝炎急性型54例，亜急性型49例），肝炎以外の症例が23例（非昏睡型11例，急性型7例，亜急性型5例）であった。これら症例の解析から，同年の劇症肝炎および LOHF は，急性型でウイルス性症例が減少し，成因不明例が増加するなど実態が変貌していることが明らかになった。また，病型，成因，合併症の多寡を問わず，内科的治療による救命率が低下しており，さらに肝移植実施例の死亡率も高くなっていた。これらの原因を解明し，対策法を確立することが急務である。また，B型では既往感染の再活性化例は未だ多く登録されており，その予防ガイドラインを遵守するための啓蒙活動が重要である。一方，急性肝不全の非昏睡型および肝炎以外の症例に関しては，今年度になってその実態を解析することが可能になった。これら症例に関しては，来年度以降さらに症例数を増加させ，詳細な検討を進める必要がある。

共同研究者

中山 伸朗 埼玉医科大学 消・肝内科 講師

A. 研究目的

わが国における急性肝不全の代表疾患は劇症肝炎と遅発性肝不全（LOHF）であるが，これらは病理組織学的にリンパ球浸潤などの肝炎像を呈する症例に限定しており，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急性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。そこで，厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班は欧米と整合性のとれた「我が国における急性肝不全の診断基準」を2011年に発表した²⁾。

同基準で急性肝不全は，「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」と定義され，肝炎像を呈さない症例も含めて診断することになった。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度まで症例は「非昏睡型」と，昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を呈する症例は「昏睡型」に分類する。また，「昏睡型」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」に区分することとなった。なお，発症から56日以降6ヵ月以内に肝性脳症を併発する症例は，従来通り遅発性肝不全（LOHF）と診断するが，プロトロンビン時間の基準は急性肝不全と同様とし，肝炎像を呈さない症

例も含めることとした²⁾。

そこで，平成23年度は新たな診断基準に従って，2010年に発症した急性肝不全の全国調査を実施し，我が国における劇症肝炎，LOHFのみならず，非昏睡型症例および肝炎像を呈さない症例の実態を明らかにすることを目指した。なお，肝炎像を呈さない急性肝不全は肝臓病専門医のみならず，救急救命センターで診療する機会が多いため，今年度からは調査対象を日本救急医学会の会員施設にも拡大した。

B. 研究方法

日本肝臓学会，日本消化器病学会の評議員ないし理事の所属する552診療科および日本救急医学会会員の所属する463診療科からなる計742施設を対象として，厚労省研究班の発表した急性肝不全ないしLOHFの診断基準に合致する症例の有無を確認する1次アンケート調査を行った。439診療科（回収率43.3%）から回答があり，症例が存在した130診療科を対象に，その背景，臨床像，治療法と予後に関する2次調査を実施した。同調査では94診療科（72.3%）から288症例の登録があったが，10症例の重複があり，また，診断の不明確な54症例に関して3次調査を実施したところ，57例*が基準に合致しないことが判明した。これらと病態の異なる1歳未満の1症例を除外した計220例に関して，病型別にその実態を解析した。

* B型慢性肝疾患5例，C型慢性肝疾患7例，アルコール性肝疾患8例，自己免疫性慢性肝炎2例，その他の慢性肝疾患5例，基準値の逸脱など30例

C. 成績

1. 病型分類（図1，2）

診断基準に合致した220例は急性肝不全の211例（95.9%）とLOHFの9例（4.1%）で，急性肝不全は非昏睡型96例（45.5%）と昏睡型115例（54.4%）に分

類され、後者は急性型61例(53.0%)と亜急性型54例(47.0%)に区分された(図1)。一方、急性肝不全は肝炎である188例(89.1%)と肝炎以外の成因と考えられる23例(10.9%)に区分され(図2)、肝炎症例は非昏睡型85例(54.2%)、急性型54例(28.7%)、亜急性型49例(26.1%)に、肝炎以外の症例は非昏睡型11例(47.8%)、急性型7例(30.4%)、亜急性型5例(21.7%)に分類された。なお、LOHFは全例が肝炎症例であった。従って、昏睡出現例に限定すると、劇症肝炎急性型は54例(48.2%)、亜急性型は49例(43.8%)、LOHFは9例(8.0%)であった。

2. 背景因子(表1)

肝炎症例では、非昏睡型と急性型は男、亜急性型とLOHFは女が多かった。一方、肝炎以外の症例では、非昏睡型が女、急性型と亜急性型では男が多かったが、これら差異は有意差ではなかった。

患者年齢に関しては、肝炎症例では非昏睡型と急性型に比して亜急性型とLOHFは高齢で、LOHFとの間に有意差が認められた。肝炎以外の症例では、非昏睡型に比して、急性型と亜急性型が高齢であった。

HBVキャリアの頻度は、肝炎症例では急性型の6.8%から亜急性型の14.3%の間に分布しており、比較的高率であった。しかし、肝炎以外の症例には、HBVキャリアは存在しなかった。生活習慣病、精神疾患、悪性腫瘍などの基礎疾患は、肝炎症例における頻度は、亜急性型の49.0%からLOHFの66.7%の間に分布していた。一方、肝炎以外の症例では、非昏睡例が54.5%であったのに対して、急性型と亜急性型では全例で認められ、この差異は有意であった。また、薬物歴は肝炎症例、肝炎以外の症例ともに、全ての病型で高率に認められた。

3. 成 因(図3)

非昏睡型はウイルス性が43例(44.8%)で、その内訳はA型11例、B型26例、C型1例、E型3例、その他ウイルス2例であった。薬物性は9例(0.9%)、自己免疫性は4例(0.4%)で、成因不明が27例(28.1%)認められた。肝炎以外の症例は11例(11.5%)であった。

急性型はウイルス性が29例(47.5%)で、その内訳はA型4例、B型19例、C型1例、その他ウイルス5例であった。薬物性は3例(0.5%)であったが、自己免疫性は存在しなかった。また、成因不明は17例(27.9%)認められた。肝炎以外の症例は7例(11.5%)であった。

亜急性型はウイルス性が19例(32.5%)で、その内訳はA型1例、B型17例、E型1例であった。薬物性は4例(0.7%)、自己免疫性は4例(0.7%)で、成因不明が22例(40.7%)と多かった。肝炎以外の症例は5例(9.3%)であった。

LOHFはウイルス性が3例(33.3%)で、その内訳はB型2例、C型1例であった。薬物性は1例(11.1%)、自己免疫性は3例(33.3%)で、成因不明は

2例(22.2%)であった。肝炎以外の症例は認められなかった。

以上より、肝炎例(197例)に限定すると、その成因はウイルス性94例(47.7%)、薬物性12例(6.1%)、自己免疫性16例(8.1%)、成因不明例68例(34.5%)、評価不能7例(3.6%)となる。一方、昏睡型(124例)における成因は、ウイルス性51例(41.1%)、薬物性8例(6.5%)、自己免疫性7例(5.6%)、成因不明例41例(33.1%)、評価不能5例(4.0%)、肝炎以外12例(9.7%)であった。

4. 臨床所見(表2~5)

肝炎症例における昏睡II出現時の身体所見および血液検査所見を表2、3に示す。

画像検査による肝萎縮の有無を肝炎症例で検討すると(表4)、非昏睡型における頻度は17.1%、劇症肝炎急性型は49.1%であったが、亜急性型は78.7%、LOHFは88.9%であり、有意に高率であった。

合併症に関しては(表5)、急性型、亜急性型およびLOHFでは感染症が36.7%~71.4%、消化管出血が10.6%~22.2%、腎不全が40.8%~55.6%、DICが44.7%~88.9%と高率であったが、非昏睡型ではそれぞれ21.4%、5.9%、21.4%、19.5%、と低率であった。一方、肝炎以外の症例では54.5%、38.1%、52.2%、73.9%と高率であった。心不全は非昏睡例のみならず、急性型、亜急性型、LOHFともに低率であったが、肝炎以外の症例では28.6%で比較的高率で会った。脳浮腫は急性型で20.5%、亜急性型で22.7%で観察されたが、非昏睡型と肝炎以外の症例では見られなかった。

5. 治療法(表6)

肝炎症例における治療法を表6に示す。血漿交換、血液濾過透析による人工肝補助は、劇症肝炎急性型ではそれぞれ79.6%、亜急性型では65.3%と69.4%、LOHFではそれぞれ55.6%で実施されていたが、非昏睡型における実施頻度は19.0%と18.1%で低率であった。

副腎皮質ステロイドは急性型、亜急性型、LOHFでは59.6%、76.6%、66.7%で、非昏睡型でも67.6%で投与されていた。抗凝固療法は35.3%~44.4%、核酸アナログによる治療は22.2%~35.3%で、非昏睡型も含めて比較的高率に実施されていた。GI療法、特殊組成アミノ酸、プロスタグランジン製剤、インターフェロン製剤、サイクロスポリンAによる治療の頻度は何れの病型でも低率であった。

肝移植施行例は急性型が13例(24.1%)、亜急性型が13例(26.5%)、LOHFが1例(11.1%)であり、非昏睡型でも2例(2.4%)で実施されていた。

6. 予後(表7, 8, 図4, 5)

肝炎症例における内科治療による救命率は、非昏睡型が86.7%(72/83)、劇症肝炎急性型が31.7%(13/41)、亜急性型が19.4%(7/36)、LOHFが0%(0/8)であった(図4)。肝移植実施例における救命率は、非昏睡

型が100% (2/2) であったが、急性型と亜急性型は何れも61.5% (8/13), LOHF が0% (0/1) であり (図5), 全症例での救命率は非昏睡型が87.1% (74/85), 急性型が38.9% (21/54), 亜急性型が30.6% (15/49), LOHF が0% (0/9) であった。一方、肝炎以外の症例には肝移植実施例が存在せず、内科的治療による救命率は非昏睡型が45.5% (5/11), 急性型が14.3% (1/7), 亜急性型が0% (0/5) であった (図4)。

成因と内科的治療による救命率の関連を見ると (表7), 非昏睡型はウイルス性90.5%, 自己免疫性88.9%, 薬物性75.0%, 成因不明例80.8% で、何れも高率であった。急性型ではウイルス性の救命率は27.3% と低率であり, A 型でも50% に過ぎなかった。B 型キャリア例と自己免疫性症例は、昏睡型は全例が死亡した。薬物性の救命率は、急性型が33.3%, 亜急性型が0%, LOHF が0% であり、何れの病型も低率であった。成因不明例の救命率は急性型が41.7%, 亜急性型が28.6%, LOHF が0% であった。

肝炎症例の身体所見では、画像所見における肝萎縮が劇症肝炎急性型、亜急性型のみならず、非昏睡例でも救命例に比して死亡例ないし移植例で有意の高率であった (表4)。合併症は非昏睡型、急性型、亜急性型および LOHF の病型別に比較すると、腎不全のみが死亡例で救命例および移植例に比して有意に高率であった。しかし、肝炎症例全体で解析すると、感染症、脳浮腫、消化管出血、腎不全、DIC とともに死亡例は救命例および移植例に比して高率であった。また、合併症の数と予後の関連を評価すると (表8), 救命率は急性型が0 で80.0%, 1 が44.4% であったが、2 以上の症例では大幅に低下した。一方、非昏睡例は1 までは90% 以上、2 以上でも42.9% ~66.7% であった。亜急性型と LOHF では合併症の数と関係なく救命率は低率であった。

7. A 型症例の特徴 (図6)

2010年は HAV 感染の流行年であり、A 型症例は16例登録され、急性肝不全の7.3%, 肝炎症例の8.1% を占めていた。男が13例 (81.3%), 女が3例 (18.7%) であり、年齢は31~69歳に分布しており、31~60歳が11例 (68.8%) であったが、68歳以上も5例 (31.2%) 認められた。病型は非昏睡型が11例 (68.8%), 急性型が4例 (25.0%), 亜急性型が1例 (6.5%) であった。合併症は7例 (43.7%) に併発しており、4種類を併発する多臓器不全の症例も1例存在した。肝移植実施例は見られず、内科的治療の救命率は87.5% (14/16) であった。57歳で合併症数が4の急性型男性と、68歳で合併症数が2の急性型男性が死亡した。

8. B 型症例の特徴 (図7, 8)

B 型は64例で急性肝不全の29.1%, 肝炎症例の32.5% に相当し、急性感染36例 (56.3%), キャリア25例 (39.1%) に分類され、3例 (4.7%) は評価不能であった (図7)。急性感染例は非昏睡例と急性例で88.9% を占めており、一方、キャリア例は亜急性型が48.0%

と多かった。急性感染例では、非昏睡例は全例が内科治療で救命されたが、急性型と亜急性型は死亡例と移植例が大部分を占めていた。キャリア例は非昏睡例でも内科的治療で救命されたのは2例 (33.3%) であり、急性型、亜急性型および LOHF は全例が死亡例ないし移植例であった。

キャリア25例のうち16例 (64.0%) は肝不全発症前から HBs 抗原陽性であったが、9例 (36.0%) は HBs 抗原陰性の既往感染例であった (図8)。既往感染例は2例が (22.2%) が急性型、5例 (55.6%) が亜急性型、2例 (22.2%) が LOHF で全例が内科的治療で死亡した。既往感染例のうち6例 (55.6%) は悪性リンパ腫でリツキシマブを含む化学療法を実施していた。他の3例は、副腎皮質ステロイド投与の多発性骨髄腫症例、副腎皮質ステロイドとエンドキサン投与の肥厚性硬膜炎症例、副腎皮質ステロイドとカベシタピン投与の乳癌を併発した関節リウマチ症例であった。

無症候性キャリアで再活性化した16例のうち9例 (56.3%) では誘因となる薬物は認められなかった。これら症例のうち1例 (6.3%) は悪性リンパ腫でリツキシマブを含む治療が終了した後に肝不全を発症した。他の6例 (37.5%) は副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、生物製剤、メトトレキサートなどの投与を契機に肝不全を発症した。

9. 肝炎以外の症例の特徴 (図9)

肝炎以外は23例で、急性肝不全の10.5% を占めており、その病型は非昏睡型が11例 (47.8%), 急性型が7例 (30.4%), 亜急性型が5例 (21.7%) であった。性別は男12例 (52.2%), 女11例 (47.8%) であり、年齢は17~77歳に分布し、30歳以下も3例 (13.0%) 存在したが、61歳以上が14例 (60.9%) で多かった。

成因は循環不全が6例 (26.1%) で最も多く、悪性腫瘍の肝浸潤が5例 (21.8%), 術後肝不全が4例 (17.4%), 血球貪食症候群3例 (13.0%), 代謝性疾患3例 (13.0%), 薬物中毒2例 (8.7%) の順で次いでいた。代謝性疾患は Wilson 病、ヘモクロマトーシス、アミロイドーシスであった。

肝移植実施例は認められず、内科的治療による救命率は26.1% (6/23) であった。死亡した17例の死因は、肝不全が10例 (58.8%), 原疾患の進展が2例 (11.8%), 合併症が5例 (29.4%) であった。

D. 考 案

新たな急性肝不全の診断基準に従って、急性肝不全および LOHF の全国調査を実施し、2010年発症の220例が登録された。これらのうち、従来の劇症肝炎に相当する症例は103例 (急性型54例、亜急性型49例)、LOHF は9例であり、平成22年度までの全国調査の登録症例数とほぼ同等の登録症例数であった^{1,3,8)}。これら症例の性別、年齢、HBV キャリアおよび基礎疾患と薬物歴の頻度は2004~2009年の症例と同等であった³⁻⁸⁾。従って、1998~2003年の症例に比して1)、患者年齢が高齢化し、基礎疾患の頻度が高くなる傾向

は、2010年も継続していることが確認された。

しかし、2010年の劇症肝炎、LOHFでは成因に変化が見られ、急性型におけるウイルス性の比率は1998～2009年の症例では67.4%であったのに対して^{13,8)}、同年は全体で47.5%、肝炎症例に限定しても53.7%と低率であり、一方、成因不明例が増加していた。また、亜急性型では自己免疫性と薬物性の症例が1998～2009年の症例では12.2%、13.1%であったが、同年は肝炎症例における比率が何れも8.2%と低率であった。なお、ウイルス性のうちB型に関しては、2004年以降は既往感染の再活性化例が登録されているが、2006～2007年をピークとして、2008年以降は減少する傾向があった³⁸⁾。しかし、2010年には既往感染の再活性化例が9例登録されており、今までで最大であった。また、従来、再活性化例は何れも亜急性型であったが、本年は急性型、LOHFの症例も見られたことが注目される。但し、再活性化例の予後は不良で、2010年も全例が死亡していた。再活性化例には悪性リンパ腫でリツキシマブを含む化学療法を実施している症例が相変わらず多く認められる。また、関節リウマチ、膠原病で免疫抑制療法を実施している症例も存在した。同様の症例は無症候性キャリアの再活性化例にも存在しており、厚生労働省研究班による「HBV再活性化予防のガイドライン」⁹⁾の遵守を徹底化する啓蒙活動を継続することが重要と考えられた。

2010年の劇症肝炎およびLOHFは、合併症などの臨床所見と治療法に関しても2009年までの症例と差異が認められなかったが(表5, 6)、予後は例年に比して不良であった。内科治療による救命率は、1998～2003年は急性型が53.7%、亜急性型が24.4%、LOHFが11.5%、2004～2009年はそれぞれ48.7%、24.4%、13.0%であったのに対して、2010年はそれぞれ31.7%、19.4%、0%であり(図4)、何れの病型でも低率になっていた。同年はウイルス性、自己免疫性、薬物性、成因不明例の何れ成因の症例も、1998～2009年の症例に比して内科治療による救命率が低下していた(表7)。また、合併症数ごとに検討すると(表8)、急性型は1種類以上の合併症が認められる症例で、亜急性型とLOHFでは合併症を併発していない症例でも救命率が低下していることが明らかになった。さらに、肝移植実施例における救命率も62.1%と低率であることが判明した(図5)。2010年の劇症肝炎およびLOHFでは、内科的治療のみの実施した症例、肝移植実施例ともに予後が不良になっているが、その原因をさらに検討するとともに、2011年以降の動態を観察することが今後の課題となる。

平成23年度の全国調査では、非昏睡型および肝炎以外の急性肝不全の実態を評価することが可能になった。非昏睡型は96例登録されたが、このうち劇症肝炎およびLOHFと成因が同様で、肝炎像が認められると考えられる症例は85例(88.5%)であった。これら症例は、性別、年齢、HBVキャリアおよび基礎疾患の頻度などの背景因子が急性型と同様であった。また、成因もウイルス性が44.8%、成因不明例が28.1%

で急性型と同様であったが、ウイルス性ではA型が25.6%で、急性型の13.8%より高率であった。しかし、臨床所見には急性型と差異が見られ、肝萎縮と各種合併症の頻度が低率で、また、内科的治療による予後も86.7%と高率であった。非昏睡型も合併症数が2種類以上の症例では救命率が低下することから(表8)、死亡例における死因は合併症など肝不全以外の要因であったと推定される。但し、非昏睡型でも肝移植実施例が2例存在したことが注目される。これら症例は、亜急性肝炎として経過し、肝性脳症が出現してLOHFと診断される前に、肝移植を実施されたものと考えられる。これら症例の臨床像も更に検討する必要があると考えられる。

肝炎以外の急性肝不全は23例が登録され、非昏睡型と昏睡型はほぼ同数であった。男女もほぼ同数で、年齢は30歳以下の若年症例(血球貪食症候群、Wilson病、循環障害)も存在したが、61歳以上の高齢者が60.9%と高率であった。原疾患は多彩であったが、循環障害が最も多く、悪性腫瘍の肝浸潤、術後肝不全、血球貪食症候群、代謝性疾患の順で次ぎ、薬物中毒は少数であった。また、救命率は26.1%と低率であったが、肝不全でなく原疾患の進展ないし合併症によって死亡した症例も多かったことが注目される。肝炎以外の症例の実態に関しては、さらに症例数を増加させて解析する必要があると考えられる。

E. 結 語

2010年に発症した急性肝不全の全国調査によって、同年の劇症肝炎およびLOHFは、A型肝炎の流行年であったにも拘わらず、急性型でウイルス性症例が減少し、成因不明例が増加するなど実態が変貌していることが明らかになった。また、病型、成因、合併症の多寡を問わず、内科的治療による救命率が低下しており、さらに肝移植実施例の死亡率も高率になっていた。これらの原因を解明し、対策法を確立することは急務である。また、B型では既往感染の再活性化例が未だ多く登録されており、その予防ガイドラインを遵守するための啓蒙活動も重要と考えられた。一方、急性肝不全の非昏睡型および肝炎以外の症例に関しては、今年度からその実態を解析する体制が整った。来年度以降、さらに症例数を増加させ、詳細な検討を進めることが課題である。

F. 参考文献

1. Fujiwara K, et al. *Hepato Res* 2008; 38: 646-657.
2. Mochida S, et al. *Hepato Res* 2011; 41: 805-812.
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17年度報告書, 2006; pp61-69.
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18年度報告書, 2007; pp90-100.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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22年度報告書, 2011; pp96-113.
- 坪内博仁, et al. 肝臓 2009; 50: 38-42.

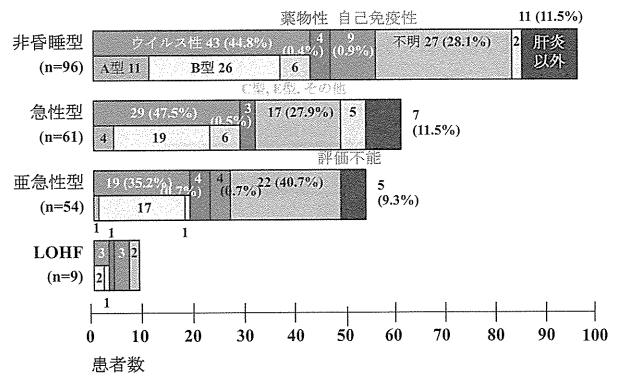


図3. 急性肝不全, LOHFの成因

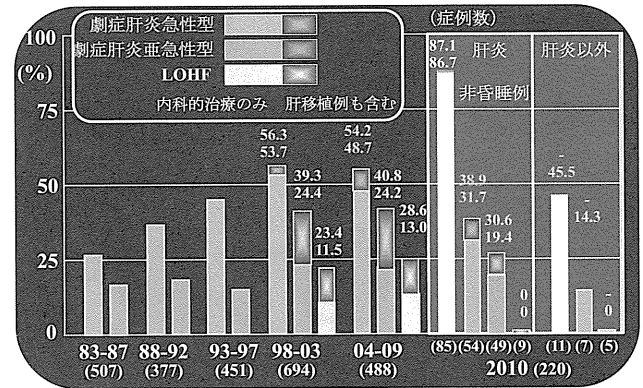


図4. 急性肝不全の救命率 (1983~2010年)

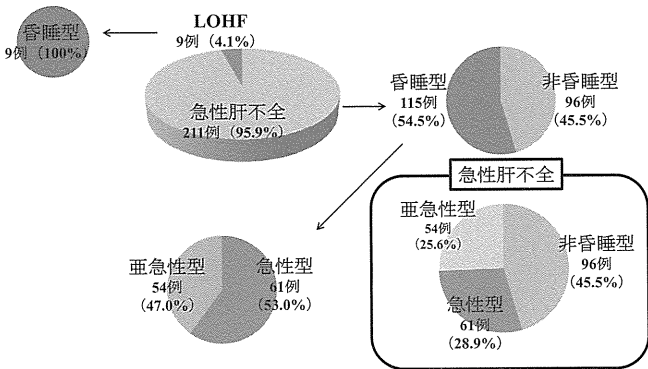


図1. 急性肝不全, LOHFの分類 (病型)

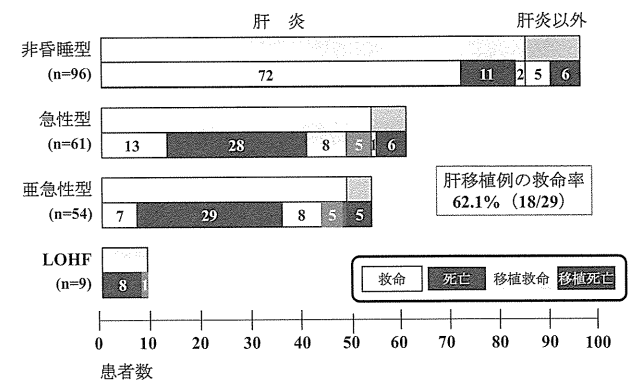


図5. 急性肝不全の予後 (2010年: 220例)

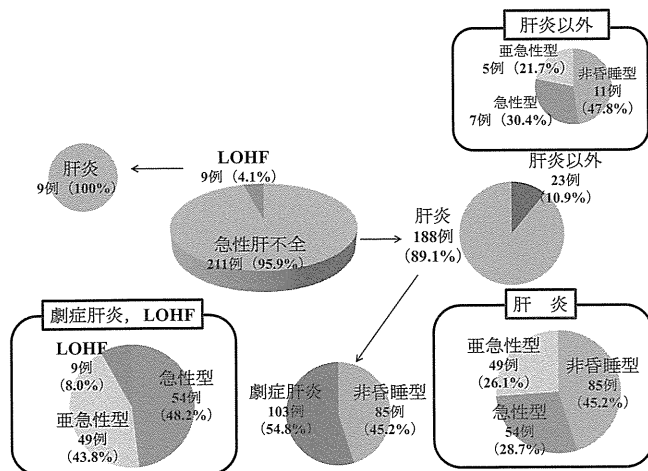


図2. 急性肝不全, LOHFの分類 (肝炎像の有無)

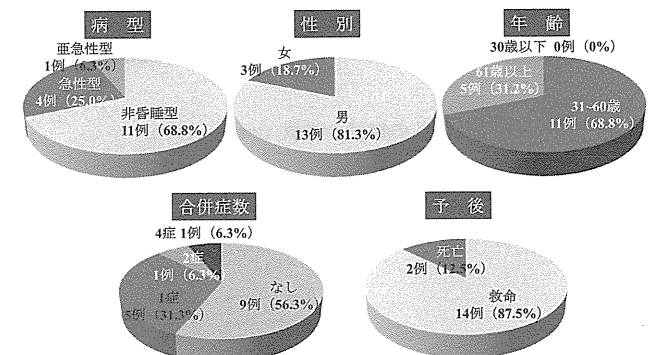


図6. A型症例の特徴 (2010年: 16例)

急性感染例は非昏睡型と急性型, carrier例は亜急性型が多い
 Carrier例は予後不良である

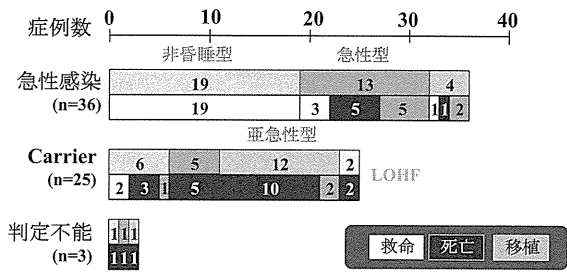


図7. 急性肝不全におけるHBV感染 (2010年: 64例)

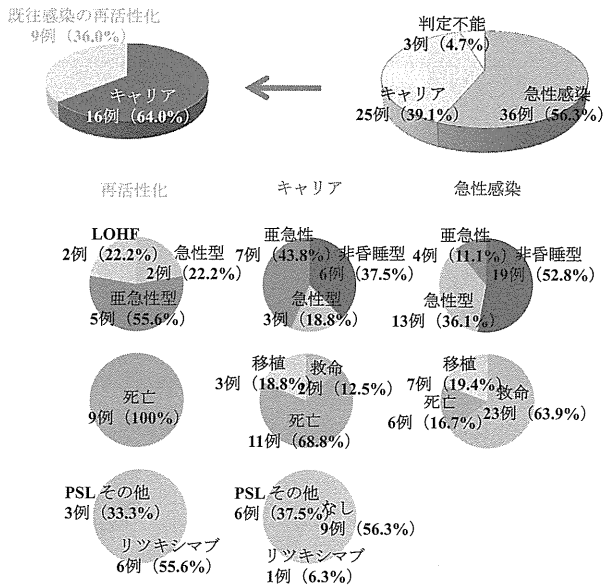


図8. B型症例の特徴 (2010年: 64例)

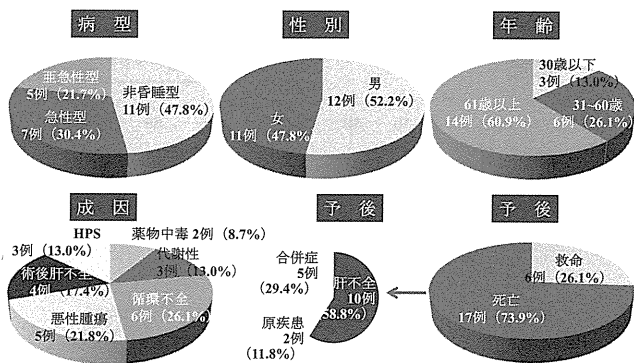


図9. 肝炎以外の症例の特徴 (2010年: 16例)

表 1. 急性肝不全の背景因子

肝 炎	非昏睡型 (n=85)	急性型 (n=54)	亜急性型 (n=49)	LOHF (n=9)
男：女	51：34	30：24	21：28	3：6
年齢 (平均±SD)	47.2±17.9*	47.5±22.0*	53.8±19.9	63.1±8.5
HBV carrier (%)	10.7	6.8	14.3	11.1
基礎疾患 (%)	51.8	57.4	49.0	66.7
薬物歴 (%)	51.3	66.6	74.5	62.4
肝炎以外	非昏睡型 (n=11)	急性型 (n=7)	亜急性型 (n=5)	LOHF (n=0)
男：女	4：7	4：3	4：1	-
年齢 (平均±SD)	50.7 ± 22.1	65.0 ± 13.7	58.8 ± 19.1	-
HBV carrier (%)	0	0	0	-
基礎疾患 (%)	54.5	100**	100**	-
薬物歴 (%)	51.3	66.0	74.5	-

*p<0.05 vs LOHF, **p<0.05 vs 非昏睡型

表2. 急性肝不全（肝炎症例）における昏睡Ⅱ度以上出現時の身体所見

	劇症肝炎+LOHF (n= 112)			急性型 (n= 54)			亜急性型 (n=49)			LOHF (n=9)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	救命	死亡	移植	救命	死亡	移植	救命	死亡	移植	救命	死亡	移植
体温変動 ^a	20/94(21.3)			16/42(38.1)			4/43(9.3)			0/9(0)		
	5/18	14/61	1/15	4/11	11/26	1/5	1/7	3/27	0/9	—	0/8	0/1
黄疸	96/106(90.7)			42/50(84.0)			45/47(95.7)			9/9(100)		
	16/20	57/62	23/24	10/13	22/26	10/11	6/7	27/28	7/7	—	8/8	1/1
腹水	57/99(58.0)			20/44(45.5)			28/46(60.9)			9/9(100)		
	7/17	34/60	16/22	4/10	8/25	8/9	3/7	18/27	7/12	—	8/8	1/1
瘧瘧	3/102(2.9)			3/48(6.3)			0/45(0)			0/9(0)		
	1/20	1/59	1/23	1/13	1/25	1/10	0/7	0/26	0/12	—	0/8	0/1
頻脈 ^b	52/96(54.2)			31/44(70.5)			19/43(44.2)			2/9(22.2)		
	8/17	34/63	10/16	5/10	21/27	5/7	3/7	11/28	5/8	—	2/8	0/1
呼吸促進 ^c	36/36(100)			24/24(100)			11/11(100)			1/1(100)		
	8/8	23/23	5/5	6/6	16/16	2/2	2/2	6/6	3/3	—	1/1	—
肝濁音界消失	23/65(35.4)			7/28(25.0)			13/32(40.6)			3/5(80)		
	2/13	13/38	8/14	1/8	4/17	2/3	1/5	7/17	5/10	—	2/4	1/1
羽ばたき振戦	60/96(62.5)			24/42(57.1)			28/45(62.2)			8/9(88.9)		
	8/17	37/57	15/22	6/10	13/23	5/9	2/7	17/26	9/12	—	7/8	1/1
肝性口臭	29/67(43.3)			12/27(44.4)			14/32(43.8)			3/8(37.5)		
	6/16	17/37	6/14	5/10	6/12	1/5	1/6	9/18	4/8	—	2/7	1/1
下腿浮腫	35/86(40.7)			14/37(37.8)			13/40(32.5)			8/9(88.9)		
	4/19	24/52	7/15	3/12	6/18	5/7	1/7	11/26	1/7	—	7/8	1/1

^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