

アンモニア血中濃度は、Online HDF 開始前 $234 \pm 126 \mu\text{g/dL}$ であったが、Online 開始翌日には $180 \pm 79 \mu\text{g/dL}$ まで低下しており、Online HDF 施行第5日目には、 $127 \pm 31 \mu\text{g/dL}$ であった。総ビリルビン値は、開始前 $19.3 \pm 7.4 \text{mg/dL}$ 、開始翌日 $17.4 \pm 4.9 \text{mg/dL}$ 、第5日目 $17.7 \pm 4.8 \text{mg/dL}$ と、血漿交換を行っていないにもかかわらず、上昇は見られなかった。

これら6例のうち、第2病日に死亡した1例を除く5例(83%)において、3日以内に意識覚醒が得られ、肝性昏睡I度以下となっていた。6例中3例に対して生体肝移植が施行され、移植例3例のみが救命された。

合併症として、全例において、低カリウム血症、低リン血症を来し、大量のカリウム製剤、リン製剤の投与を必要としていた。重篤な合併症は認めなかった。

#### D. 考 察

今回調査した3施設におけるOnline HDFの施行条件設定は、いくつかの点で異なっていることが判明した。このうち、血液濾過器膜面積の選択や、透析液流量・濾過液流量の設定などは、異なっているものの概ね同様であり、設定の違いによる有効性や安全性の差は認めにくいと考えられる。一方、Online HDFの持続的施行と間欠的施行で、治療効果や合併症の頻度に差があるか否かは、現時点では不明であり、今後検討する必要がある。

今回の検討症例の意識覚醒率は83%であったが、これは、Online HDF導入以前にHigh flow dialysate CHDFを施行した47例における意識覚醒率70%と比較しても高い傾向にあった。Online HDFは、肝性昏睡からの回復に関して有効であると考えられた。

一方、合併症として低カリウム血症、低リン血症を認めた。これは、現在販売されている全ての透析液が、腎不全患者を対象とした人工腎臓用透析液であるため、どの製品を選択しても、カリウム、リンの設定値が非常に低いことに起因する。今後、人工肝補助療法としての血液濾過透析を想定した、肝不全専用透析液の開発が望まれる。また現時点では、大量のカリウム製剤、リン製剤の持続投与を余儀なくされるため、電解質の厳密なモニターが必須であり、ICU以外では施行すべきでないと考えられる。

今回の検討症例においては、重篤な合併症は認めなかったが、Online HDFは強力な血液浄化法であるが故に、不均衡症候群や脳浮腫の増悪などの致死的な合併症を来す可能性が危惧される。急性肝不全症例に対するOnline HDFは、肝不全治療に習熟した施設のICUでのみ、行うべきであると考えられる。

#### E. 結 論

今後、急性肝不全に対するOnline HDFの適応基準や施行条件を明確にするために、さらなる調査・研究が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

藤原慶一, 横須賀収, 織田成人, 荒田慎寿, 井上和明, 滝川康裕, 井戸章雄, 持田智, 坪内博仁:「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 血液浄化法の有効性評価を目的としたワーキンググループ 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調査報告 肝臓 2012; 53: 530-533.

##### 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 難治性疾患等克服研究事業（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（LOHF）の実態（2011年）

－平成24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、2011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282例（非昏睡型136例，急性型92例，亜急性型54例）およびLOHFが7例登録され，急性肝不全は肝炎症例が230例（非昏睡型106例，劇症肝炎急性型71例，亜急性型53例），肝炎以外の症例が52例（非昏睡型30例，急性型21例，亜急性型1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，2010年の症例と同様に急性型におけるウイルス性症例の比率が減少し，成因不明例，薬物性症例，自己免疫性症例が増加するなど，2009年までの症例に比して，実態が変貌していることが明らかになった。一方，内科的治療による救命率は2009年までとほぼ同程度で，特にB型キャリア例と自己免疫性例が低率であった。なお，2010年の症例で比較的高かった肝移植実施例における死亡率は，2011年の症例では2009年までの水準に戻っていた。また，B型ではキャリアおよび既往感染例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発活動が重要と考えられた。一方，急性肝不全の非昏睡型および肝炎以外の症例は，前年度に比して登録数が飛躍的に増加した。その臨床像は前者が急性型劇症肝炎に類似してが，成因に差異が認められ，また，後者は劇症肝炎などの肝炎症例と病態，治療法，予後が大きく異なることも明らかになった。これら症例の実態に関しては，さらに症例を増加させて解析する必要がある。

### 共同研究者

中山 伸朗 埼玉医科大学 消・肝内科 准教授

### A. 研究目的

我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。これら疾患は病理組織学的にリンパ球浸潤など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<sup>1,2)</sup>。このため薬物中毒，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から除外していた。また，劇症肝炎の診断では，プロトロンビン時間（PT）40%以下を基準としているが，欧米ではINR表記が一般化している。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<sup>3)</sup>。

平成23年度はこの新診断基準に準拠して，2010年に発症した急性肝不全とLOHFの全国集計を実施した。同調査には急性肝不全211例，LOHF 9例が登録され，以下の知見が得られた<sup>4)</sup>。1) 急性型におけるウイルス性症例の比率が低下していた。2) 病型，成因を問わず，内科的治療による救命率が低下していた。3) 肝移植実施例における死亡率が以前に比して高率であった。これら2010年の症例で見られた動向を，2011年以降の症例で検証するとともに，新たに登録の対象とした非昏睡型および肝炎以外の症例の実態を明確にすることが，次年度以降の課題となった<sup>5)</sup>。

そこで，平成24年度は2011年に発症した急性肝不全とLOHF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，調査対象は前年度と同様に，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どの役員が所属する551診療科および日本救急医学会会員の所属する484診療科からなる計734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。496診療科（回収率47.9%）から回答があり，症例が存在した159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119診療科（60.6%）から354症例の登録があったが，記載内容に不明点がある112症例に関して3次調査を実施した。その結果，30例が基準に合致せず\*，これらと病態の異なる1歳未満の11症例を除外した計289例に関して，病型別にその実態を解析した。なお，本研究は埼玉医科大学の倫理委員会の承認の基に実施した。

\* B型慢性肝疾患1例，C型慢性肝疾患5例，アルコール性肝疾患7例，その他の慢性肝炎1例，基準値の逸脱など16例

### C. 成績

#### 1. 病型分類（図1，2）

診断基準に合致した289例は，急性肝不全282例（97.6%）とLOHF 7例（2.4%）で，急性肝不全は非昏睡型136例（48.2%）と昏睡型146例（51.8%）に分類

され、後者は急性型92例(63.0%：急性肝不全の32.6%)と亜急性型54例(27.0%：急性肝不全の19.1%)に区分された(図1)。一方、急性肝不全は肝炎症例230例(81.6%)と、肝炎以外が成因と考えられる52例(18.4%)に区分され、肝炎症例は非昏睡型106例(46.1%)、急性型71例(30.9%)、亜急性型53例(23.0%)に、肝炎以外の症例は非昏睡型30例(57.7%)、急性型21例(40.4%)、亜急性型1例(1.9%)に分類された(図2)。なお、LOHFは全例が肝炎症例であった。従って、肝炎で昏睡が出現した131例に限定すると、劇症肝炎急性型は71例(54.2%)、亜急性型は53例(40.5%)、LOHFは7例(5.3%)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が多かったが、亜急性型とLOHFでは性差が明らかでなかった。一方、肝炎以外の症例では、非昏睡型が男、急性型は女が多く、この差異は有意であった。

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、何れも有意差が認められた。肝炎以外の症例では、非昏睡型と急性型で差異は認められなかった。

B型キャリアの頻度は、肝炎症例では急性型が最も多かったが、その比率は7.6%で比較的低率であった。肝炎以外の症例における頻度も非昏睡型が3.4%と低率で、急性型、亜急性型には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の頻度は、肝炎症例では最低が非昏睡型の54.3%、最高がLOHFの100%で、何れの病型も高率であった。また、肝炎以外の症例でも非昏睡型が83.3%、急性型が75.0%と、高率に基礎疾患が認められた。薬物歴も同様で、肝炎症例、肝炎以外の症例ともに、全ての病型で高率であった。

## 3. 成因(図3)

非昏睡型(136例)はウイルス性が34例(25.0%)で、内訳はA型12例(8.8%)、B型17例(12.5%)、C型1例(0.7%)、E型3例(2.2%)、その他ウイルス1例(0.7%)であった。薬物性は19例(14.0%)、自己免疫性は16例(11.8%)で、成因不明が35例(25.7%)であり、分類不能例が2例(1.5%)存在した。肝炎以外の症例は30例(22.1%)であった。

急性型(92例)はウイルス性が34例(37.0%)で、A型3例(3.3%)、B型27例(29.3%)、C型2例(2.2%)、E型2例(2.2%)であった。薬物性は9例(9.8%)、自己免疫性は3例(3.3%)、成因不明は20例(21.7%)であり、分類不能例が5例(5.4%)、肝炎以外の症例が21例(22.8%)認められた。

亜急性型(54例)はウイルス性が11例(20.4%)で、その全例がB型であった。薬物性と自己免疫性は何れも11例(20.4%)で、成因不明は18例(33.3%)、分類不能例が2例(3.7%)、肝炎以外の症例は1例(1.9%)であった。

LOHF(7例)はウイルス性が2例(28.6%)で、何れもB型であった。薬物性と自己免疫性はともに1例(14.3%)、成因不明は3例(42.9%)で、肝炎以

外の症例は認められなかった。

以上より、肝炎症例(237例)に限定すると、その成因はウイルス性81例(34.6%)、薬物性40例(16.9%)、自己免疫性31例(13.1%)、成因不明例76例(31.9%)、評価不能9例(3.8%)となる。一方、昏睡型(153例)における成因は、ウイルス性49例(32.0%)、薬物性22例(14.4%)、自己免疫性16例(10.5%)、成因不明例44例(28.8%)、評価不能7例(4.6%)、肝炎以外22例(14.4%)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11.5%、急性型は45.5%であったが、亜急性型は78.8%、LOHFは85.7%であり、両病型は有意に高率であった。また、死亡例と移植例は生存例に比して有意に高率であり、この差異は急性型で特に顕著であった。

肝炎症例における合併症の頻度は(表5a)、劇症肝炎とLOHF、すなわち昏睡例では感染症が38.8%、脳浮腫が18.3%、消化管出血が17.1%、腎不全が46.0%、DICが44.4%、心不全が12.1%であった。しかし、非昏睡例ではそれぞれ11.9%、0%、1.9%、20.8%、13.7%、1.9%で、何れの合併症も低率であった。なお、肝炎症例で予後との関連を検討すると、心不全以外の合併症は何れも、死亡例が生存例および移植例に比して高率であった。特に、急性型では腎不全とDICで、非昏睡例では感染症、消化管出血、腎不全およびDICで、死亡例における合併頻度が生存例ないし移植例に比して有意に高率であった。

一方、肝炎以外の症例では、感染症(40.9%)、腎不全(56.9%)、DIC(54.0%)の合併頻度が高く、何れも非昏睡例に比して、急性型で高率であった(表5b)。予後との関連では、生存例に比して死亡例で腎不全とDICの合併頻度が有意に高率であった。

なお、肝炎症例における合併症数は、非昏睡型と急性型では3以上の場合に予後が不良であったが、亜急性型とLOHFでは予後との間に関連は見られなかった(表5c)。一方、肝炎以外の症例では非昏睡型、急性型ともに合併症数が2以上の症例で、予後が特に不良であった(図5d)。

## 5. 治療法(表6)

肝炎症例における治療法を表6に示す。血漿交換と血液濾過透析は、急性型では79.6%と73.2%、亜急性型では81.1%と67.9%、LOHFでは28.6%と42.9%で実施されていた。しかし、非昏睡型における実施頻度はそれぞれ9.4%と7.6%であり、ともに低率であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の53.5%、亜急性型の64.2%、LOHFの28.6%で投与され、非昏睡型における使用頻度も60.6%と高率であった。抗凝固療法および核酸アナログによる抗ウイルス療法は劇症肝炎、LOHFでは36.6%と29.8%で実施されており、病型による実施頻度に差異は認められなかった。しかし、非昏睡型における実施頻度は抗凝固療法が28.6%、抗ウ

イルス療法が13.3%であり、やや低率であった。グルカゴン・インスリン療法、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11例 (15.5%)、亜急性型が12例 (22.6%)、LOHF が2例 (28.6%) であり、非昏睡例でも1例 (0.9%) で実施されていた。

#### 6. 予後 (表7, 8)

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%、劇症肝炎急性型が50.0%、亜急性型が24.4%、LOHF が0%であった (表7)。肝移植実施例における救命率は、非昏睡型が100%、急性型が72.7%、亜急性型が91.4%、LOHF が100%で、全症例での救命率は非昏睡型が86.7%、急性型が53.5%、亜急性型が39.3%、LOHF が28.6%であった。一方、肝炎以外の症例では、亜急性型の1例が肝移植を実施して死亡した以外は、全てが内科的治療のみが行われ、その救命率は非昏睡型が63.3%、急性型が33.3%であった。

成因と内科的治療による救命率の関連を見ると (表8)、非昏睡型はウイルス性94.1%、自己免疫性66.7%、薬物性84.2%、成因不明例86.6%で、何れも高率であった。一方、昏睡型では、ウイルス性症例の内科治療による救命率は、急性型が46.7%であり、その内訳はA型66.7%、B型39.1%であった。一方、亜急性型11例とLOHFの2例は何れもB型であったが、その全例が死亡した。内科治療による救命率は、自己免疫性では急性型が0%、亜急性型が14.3%、LOHF が0%、薬物性 (アレルギー) はそれぞれ87.5%、50.0%、0%、成因不明例が35.3%、26.8%、0%であった。

#### 7. A型とE型症例の特徴 (図4)

HAV 感染の流行年であった2010年に引き続いて、2011年もA型症例が15例登録され、急性肝不全の5.2%、肝炎症例の6.3%を占めていた。東京都およびその近隣県からの登録が11例 (73.3%) と多かった。男13例 (86.7%)、女2例 (13.3%) で、年齢は22~71歳に分布しており、60歳未満が11例 (73.3%)、60から69歳が3例 (20.0%)、70歳以上が1例 (6.7%) であった。病型は非昏睡型が12例 (80.0%)、急性型が3例 (20.0%) であった。合併症は5例 (33.3%) で認められ、71歳の急性型症例は急性膵炎およびDICが原因で死亡した。他の14例は、全例が内科治療によって救命された。

E型症例は5例で、2例は北海道、他の3例は愛知、石川、福岡からの登録であった。全例が男性で、年齢は42~69歳に分布していた。病型は非昏睡型が3例 (60.0%)、急性型が2例 (40.0%) で、全例が内科的治療で救命された。診断に際してIgA抗体が測定されたのは2例で、うち1例を含む4例ではHEV-RNAが測定されていた。

#### 8. B型症例の特徴 (図5, 6)

B型は57例で急性肝不全の19.7%、肝炎症例の24.1%に相当し、急性感染35例 (61.4%)、キャリア19例

(33.3%) に分類され、3例 (6.3%) は分類不能であった (図5)。急性感染例は非昏睡型と急性型が32例 (91.4%) で大部分を占めており、一方、キャリア例は非昏睡型が4例 (21.1%)、急性型が6例 (31.6%)、亜急性型が7例 (36.8%)、LOHF が2例 (10.5%) であった。

急性感染例では、非昏睡型12例中11例 (91.7%) が内科的治療で救命されたが、急性型は20例中13例 (65.0%) が死亡例ないし移植例であり、亜急性型は3例全例が内科的治療で死亡した。キャリア例も非昏睡型は3例 (75.0%) が内科的治療で救命されたが、急性型は5例 (83.3%) が、亜急性型とLOHFは全例が内科的治療で死亡した。

キャリア例のうち14例 (73.7%) は肝不全発症前からHBs抗原が陽性で、うち3例は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方、5例はHBs抗原陰性の既往感染からの*de novo* B型肝炎 (26.3%) であった。従って、B型キャリア例の内訳は、「誘因なしのHBs抗原陽性キャリア例」が11例 (57.9%)、「HBs抗原陽性キャリア例における再活性化例」が3例 (15.8%)、「既往感染からの再活性化例：*de novo* 肝炎」が5例 (26.3%) であった (図6)。

「既往感染からの再活性化例」は非昏睡型が1例 (20.0%)、亜急性型とLOHFがそれぞれ2例 (40.0%) で、非昏睡型を含む全例が内科的治療で死亡した。これら5例は全例で誘因が認められ、うち4例が悪性リンパ腫で、3例ではリツキシマブが、1例ではリツキシマブ以外の多剤併用化学療法が実施されていた。なお、その他の1例は急性骨髄性白血病で同種骨髄移植後の症例であった。一方、「HBs抗原陽性の再活性化例」は関節リウマチに対してメトトレキサートと副腎皮質ステロイドを投与した非昏睡型症例、関節炎に対して副腎皮質ステロイドを投与した急性型症例および乳癌でFEC療法を実施した亜急性型症例で、非昏睡型症例のみが内科的治療で救命され、他の2例は死亡した。

#### 9. 薬物性症例の実態 (図7)

中毒症例を除く薬物性は40例で、肝炎症例全体の16.9%を占めていた。その内訳は非昏睡型が19例 (47.5%)、急性型が9例 (22.5%)、亜急性型が11例 (27.5%)、LOHFが1例 (2.5%) であった。なお、肝炎以外の症例で薬物中毒が7例 (非昏睡型2例、急性型5例) 登録されており、薬物性は全体で47例、急性肝不全289例の16.3%を占めていた。病型別では非昏睡型が21例 (44.7%)、急性型が14例 (29.8%)、亜急性型が11例 (23.4%)、LOHFが1例 (2.1%) であった。

肝炎症例における原因薬物は、抗菌薬、抗結核薬、抗炎症薬、抗悪性腫瘍薬、甲状腺治療薬、生活習慣病に対する薬物など多彩であった。しかし、サプリメントおよび健康食品が原因の症例が6例 (15.0%：ゴボウシ、ウコン、金鶏丸、胡麻瘦茶など) と多く、抗悪性腫瘍薬では治験薬が原因の症例が2例登録され、何れもレボラフェニブが原因薬物であった。肝炎症例における薬物性の診断根拠は、臨床経過が26例 (65.0%)、

D-LST が13例 (32.5%), 肝生検が1例 (2.5%) であった。一方、肝炎以外の中毒性症例の原因薬物はアセトアミノフェンが3例、精神疾患治療薬が2例、ナイアシン、鉄剤が各1例であった。

中毒性も加えた全47症例では35例 (74.5%) が救命され、内科的治療を実施した43例の救命率は72.1%、肝移植を実施した4例の救命率は100%であった。病型別では、内科的治療による救命率は非昏睡型が84.2%、急性型が87.5%、亜急性型が50.0%、LOHF が0%であり、肝移植を実施した急性型1例と亜急性型2例を加えた全症例での救命率は非昏睡型が84.2%、急性型が88.9%、亜急性型が63.6%、LOHF が0%であった。

#### 10. 自己免疫性症例の実態 (図8)

自己免疫性症例は31例で、肝炎症例の13.1%、急性肝不全全体の10.7%を占めていた。その内訳は、非昏睡型が16例 (51.6%)、急性型が3例 (9.7%)、亜急性型が11例 (35.5%)、LOHF が1例 (3.2%) であった。国際診断基準を満たした確診例は亜急性型の1例とLOHF の2例で、他の28例 (90.3%) は血清IgG濃度ないし抗核抗体力価を満たした疑診例であった。血清IgG濃度は最低1,285mg/dL、最大4,970mg/dLで、2,000mg/dL以上の症例は21例 (67.7%)、正常上限の1.1倍に相当する1,870mg/dL以上の症例は23例 (74.2%) であった。一方、抗核抗体は40倍以上の陽性例が26例 (83.9%)、160倍以上が11例 (35.5%) であった。

自己免疫性31例では17例 (54.8%) が救命され、内科治療を実施した25例における救命率は44.0%で、肝移植を実施した6例で全例が救命された。内科的治療による救命率は、非昏睡型では66.7%、急性型では0%、亜急性型では16.7%、LOHF では0%で、肝移植を実施した非昏睡型と急性型の各1例と亜急性型の4例を加えると、救命率は全体で非昏睡型が68.8%、急性型が33.3%、亜急性型が45.5%、LOHF が0%であった。

#### 11. 成因不明例の特徴 (図9)

成因不明例は76例で、肝炎症例の32.7%、急性肝不全全体の26.3%を占めていた。その病型は非昏睡型が35例 (46.1%)、急性型が20例 (26.3%)、亜急性型が18例 (23.7%)、LOHF が3例 (3.9%) であった。

成因不明例の救命率は全体では63.2%で、内科的治療を実施した67例では61.2%、肝移植を実施した9例では77.8%であった。病型別に内科的治療による救命率を見ると、非昏睡型35例では88.6%、急性型17例では35.3%、亜急性14例では28.6%、LOHF の1例では0%であった。肝移植例では、急性型3例中2例 (66.7%)、成因不明4例中3例 (75.0%)、LOHF の2例全例が救命され、全症例における救命率は非昏睡型が88.6%、急性型が40.0%、亜急性14例が38.9%、LOHF が33.3%であった。

#### 12. 肝炎以外の症例の特徴 (図10)

肝炎以外が成因の症例は52例で、急性肝不全の18.0%を占めており、その病型は非昏睡型が30例

(57.7%)、急性型が21例 (36.8%)、亜急性型が1例 (1.9%) であった。性別は男28例 (53.8%)、女24例 (46.2%) であり、非昏睡型は男、急性型は女が有意に高率であった。年齢は11~82歳に分布し、30歳以下は10例 (19.2%)、31~60歳が16例 (30.8%)、61歳以上が26例 (50.0%) で、高齢者が多かった。

成因は循環障害が34例 (65.4%) で最も多く、その内訳は非昏睡型が22例 (64.7%)、急性型が12例 (35.3%) であった。循環障害の症例には心疾患以外に、肝切除以外の術後肝不全、敗血症性ショック、熱中症、抗リン脂質抗体症候群が含まれていた。次いで多いのが薬物中毒7例 (13.5%:非昏睡型2例、急性型5例)、代謝性7例 (13.5%:非昏睡型5例、急性型1例、亜急性型1例) であり、悪性腫瘍の肝浸潤は4例 (7.7%:非昏睡型1例、急性型3例) であった。薬物中毒の詳細は「9. 薬物性症例の実態」に記した。代謝性では非昏睡型5例は全例が神経性食欲不振症であり、急性型は甲状腺中毒、亜急性型はWilson病であった。一方、悪性腫瘍の肝浸潤は悪性リンパ腫が3例、乳癌が1例であった。

肝炎以外の症例に対する治療としては、血漿交換は16例 (30.8%)、血液濾過透析は26例 (50.0%) で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では20.0%と33.3%、急性型および亜急性型では45.5%と72.7%であった。

肝炎以外の症例は52例中26例 (50.0%) が救命され、肝移植後に死亡したWilson病の1例を除くと、内科的治療による救命率は51.0%、非昏睡型は63.6%、急性型は33.3%であった。循環障害の救命されたのは非昏睡型で13例 (59.1%)、急性型で5例 (41.7%) であり、全体での救命率は52.9%であった。

#### D. 考 察

2011年に発表した「わが国における急性肝不全の診断基準」に従って<sup>3)</sup>、急性肝不全およびLOHFの全国調査を実施し、2011年に発症した289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124例 (急性型71例、亜急性型53例)、LOHF は7例であり、平成23年度までの全国調査の登録症例と比較して、急性型は増加し、亜急性型とLOHF はほぼ同数であった<sup>1, 2, 4, 5)</sup>。また、前年度に集計を開始した「肝炎症例の非昏睡型」は85例から106例、「肝炎以外の症例」は23例から52例と、何れも大幅に増加していた。

肝炎症例の年齢、性別は前年度までと同等であった。また、基礎疾患、薬物歴を有する症例の頻度も前年度と同様に高率であったが、HBVキャリアの頻度は低下する傾向が見られた。一方、肝炎以外の症例では、急性型の若年化と、非昏睡型で男、急性型、亜急性型で女が多いといった性差が認められることが、新たな知見として得られた。

急性肝不全の成因は2010年以降に変化が見られている。劇症肝炎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<sup>1, 2)</sup>、

2010年は急性肝不全「急性型」の46.8%、肝炎症例に限定しても53.6%と低率であった<sup>4, 5)</sup>。2011年はこの比率がそれぞれ37.0%, 47.9%であり、2010年に比較してもさらに低下していた。劇症肝炎亜急性型におけるウイルス性の頻度も2009年までの症例では30.9%, 2010年は急性肝不全全体の35.2%, 肝炎症例の41.3%であったが、2011年はそれぞれ20.4%と20.8%で低下していた。一方、成因不明例の比率は増加しており、2009年までは急性型が19.0%, 亜急性型が40.8%であったが、2010年は急性肝不全全体ではそれぞれ27.9%と39.2%, 肝炎症例で32.1%と41.3%, 2011年は前者では21.7%と33.3%, 後者では28.2%と34.0%であり、特に急性型で増加していた。なお、亜急性型で自己免疫性と薬物性の症例は1998~2009年の症例では12.2%と13.1%であったが、2010年は肝炎症例における比率が6.5%と8.7%に低下したものの、2011年はともに20.7%に増加していた。これら成因の症例に関しては、その動向を2012年以降も見守る必要がある。また、ウイルス性のうちB型に関しては、2004年以降になって既往感染の再活性化例が登録されるようになったが、2006~2007年をピークとして、2008年以降は減少する傾向が見られた<sup>2)</sup>。しかし、2010年には既往感染の再活性化症例が9例登録され、再び増加していたが<sup>4, 5)</sup>、2011年は5例で減少に転じていた。2009年までは、既往感染の再活性化例は何れも亜急性型であったが、2010年には急性型とLOHFの症例が見られ、2011年は非昏睡型の症例も1例登録された。しかし、既往感染の再活性化例は相変わらず予後不良であり、非昏睡例を含めて全例が死亡した。2004~2011年で既往感染の再活性化例は31例登録されたが、未だ救命できた症例が存在しないのが実態である。なお、既往感染の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未だ認められた。また、HBs抗原陽性のキャリア例には、関節リウマチ、関節炎で免疫抑制療法を実施した症例のみならず、乳癌で化学療法の実施した症例でも再活性化を生じて劇症化していた。厚生省研究班による「HBV再活性化予防のガイドライン」の遵守を徹底化する啓発活動を継続することが重要と考えられた。

2011年に発症した劇症肝炎およびLOHFは、合併症などの臨床所見と治療法に関して、2010年までの症例と大きな差異が見られなかった。一方、予後に関しては、内科治療による救命率が1998~2003年は急性型が53.7%, 亜急性型が24.4%, LOHFが11.5%<sup>1)</sup>、2004~2009年はそれぞれ48.7%, 24.4%, 13.0%であったのに対して<sup>2)</sup>、2010年は31.7%, 19.4%, 0%と何れの病型でも低率になっており<sup>4, 5)</sup>、2011年の症例における動向が注目された。今回の調査では、内科的治療による救命率が急性型が50.0%, 亜急性型が24.4%, LOHFが0%であり、急性型、亜急性型では2009年までと同程度の水準に戻っていた。しかし、2011年の症例でも、B型キャリア例と自己免疫性症例の救命率は病型と問わず低率であり、これら成因の症例の予後に関しては、2010年と差異が見られなかった。また、合併症

数ごとに予後を検討すると、急性型は2種類以上の合併症が認められる症例で予後が不良であったのに対して、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値であった。これは2010年以降の症例において顕著になった現象であり、2009年までの症例に比して、2010年以降の症例は、特に亜急性型とLOHFで予後が不良になっているとみなされる。その原因を解明することが、平成25年度以降の課題である。なお、2010年の症例では肝移植実施例における救命率が62.1%と低率であったが<sup>4, 5)</sup>、2011年の症例ではこの数値が81.5%であり、2009年までの症例と同程度まで改善していた。

2011年の劇症肝炎、LOHFには、A型、E型など糞口感染による症例が多く見られたが、その予後は比較的良好であった。また、薬物性症例では、2010年までと同様に、サプリメントなどの健康食品による症例が多かったが、治験中の分子標的薬(レゴラフェニブ)による症例が2例登録されていたことが注目される。また、自己免疫性症例では免疫マーカーに関する調査も実施したが、血清IgG濃度が正常上限の1.1倍(1,870 mg/dL)未満で、かつ抗核抗体が陰性の症例は1例も存在しなかった。この成績は自己免疫性に関する診断指針を作成する際に参考になると考えられた。

平成23年度以降の全国調査では、非昏睡型および肝炎以外の急性肝不全の実態も検討するようになった。非昏睡型の肝炎症例は、前年度の調査で2010年に発症した85症例が登録されたが<sup>4, 5)</sup>、今年度に登録されたのは2011年発症の106例であった。肝炎症例における非昏睡型の比率は、2010年の症例では43.1%, 2011年の症例では44.7%であり、差異は見られなかった。非昏睡例は患者年齢が劇症肝炎急性型とほぼ同等であった。しかし、成因はウイルス性が34例で急性肝不全全体の25.0%, 肝炎症例の32.1%に相当し、その比率は急性型に比して低率であった。成因不明例はそれぞれ25.7%と28.2%であり、急性型との間に差異は見られなかった。しかし、薬物性は14.0%と17.9%, 自己免疫性は11.8%と15.1%であり、より高率であった。2010年の症例では、非昏睡型の成因は劇症肝炎急性型とほぼ同等であったことから、2011年の症例で見られたこれらの動向を、2012年以降の症例でも観察していく必要がある。

2011年の症例における最も顕著な特徴は、肝炎以外の症例が著増したことで、前年度の23例に対して、今回の調査では52例が登録された。これら症例では非昏睡型では男、急性型、亜急性型などの昏睡型では女が有意に多かった。これは2010年の症例では見られなかった差異であり、今後の症例での検討が必要である。なお、肝炎以外の症例は肝炎症例に比して、非昏睡型、急性型ともに高齢の症例が多く、61歳以上が全体の50.0%を占めていた。なお、成因に関しては、肝切除以外の術後肝不全と感染症に伴う肝不全は、その病態から循環障害に分類した。その結果、肝炎以外の症例の65.4%は成因が循環障害であり、薬物中毒と代謝性疾患がともに13.5%でこれに次いでいた。2010年

の症例には血球貪食症候群による肝不全が含まれていたが、今回の調査には登録されなかった。

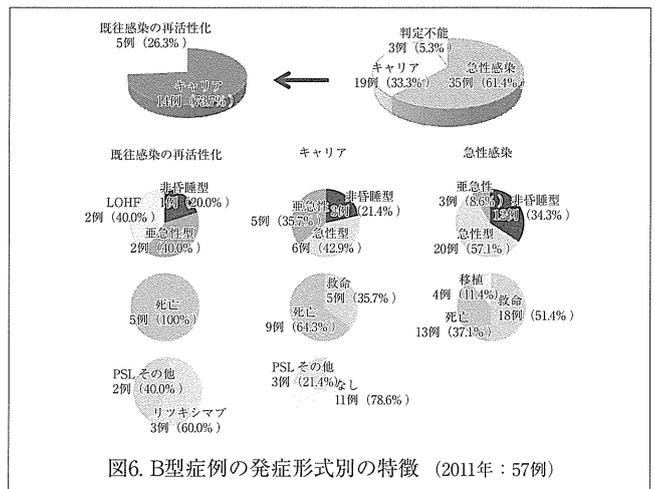
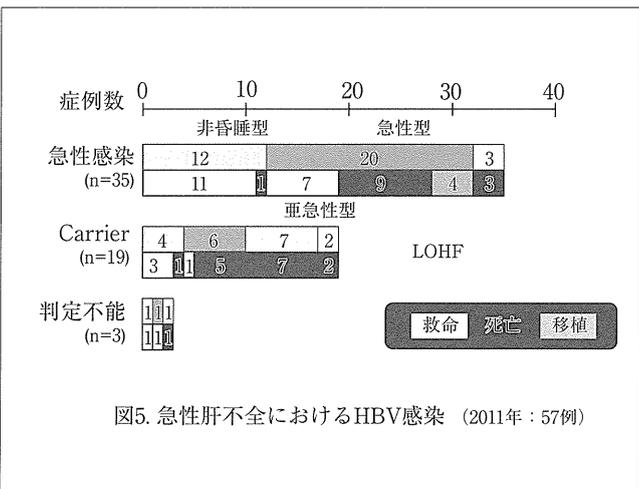
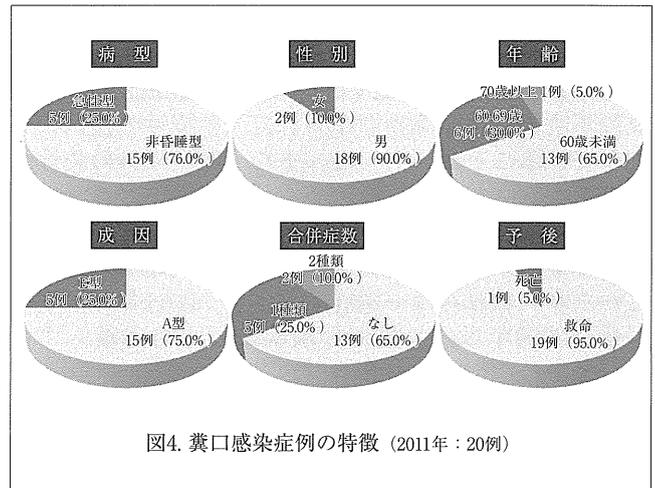
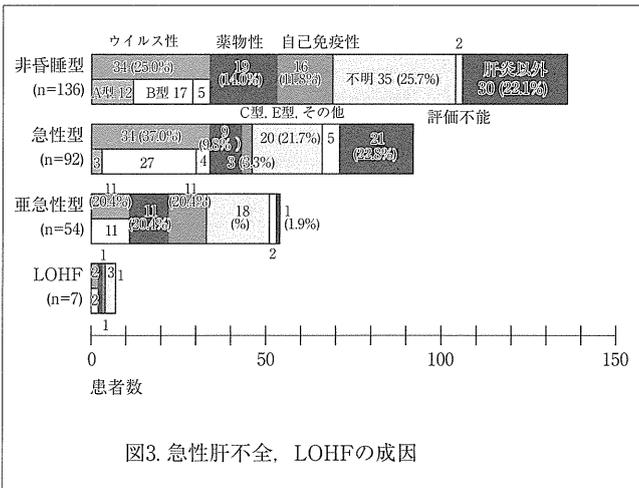
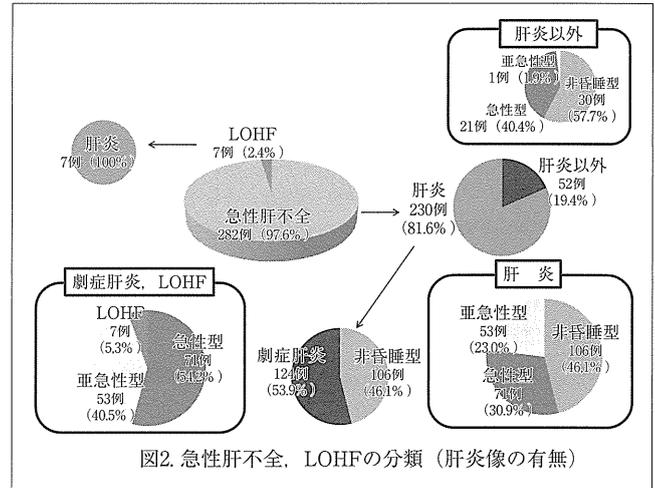
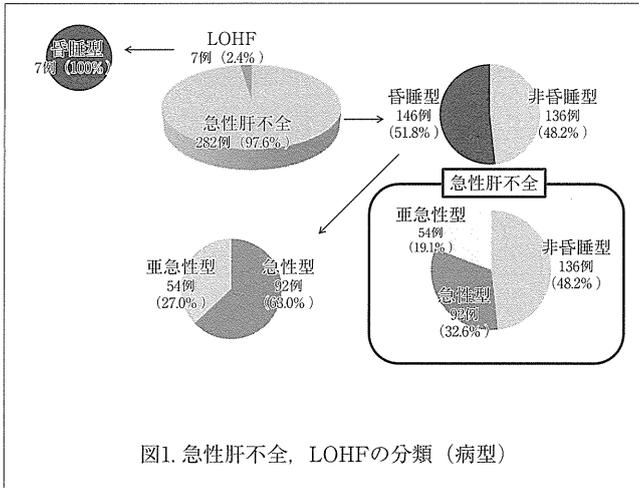
肝炎以外の症例における治療としては、急性型、亜急性型では血漿交換が42.5%、血液濾過透析が72.7%で実施されており、その頻度は肝炎症例に比して低率であった。しかし、非昏睡型ではこれら人工肝補助がそれぞれ20.0%と33.3%で施行されており、肝炎症例の非昏睡型における実施頻度に比して高率であったことが注目される。肝移植を実施したのは亜急性型のWilson病症例のみであり、その他の症例は内科的治療のみが実施されていた。2010年の症例でも、肝炎以外の症例は全例が内科的治療のみが実施されており、この点では変化が見られなかった。なお、2011年の症例では救命率が50.0%であり、2010年の症例における26.1%に比して高率であった。しかし、内科治療による救命率は非昏睡型が63.6%、急性型が33.3%であり、肝炎症例（それぞれ86.7%と50.0%）に比して低率であった。肝炎以外の症例では、原疾患ないし合併症が死因の症例が多いことが、その原因と推定される。

#### E. 結 論

2011年に発症した急性肝不全の全国調査によって、2010年以降はB型などのウイルス性症例が減少し、成因不明例および薬物性ないし自己免疫性の症例が増加していることが判明した。また、肝炎以外の急性肝不全も増加しており、その多くは成因が循環不全であることも明らかになった。2010年の症例では内科的治療のみならず肝移植を実施した症例の救命率が低下していたが、これらは一過性の現象で、2011年の症例の予後は2009年以前の症例と同水準にまで回復していた。しかし、B型キャリア例および自己免疫性症例は病型を問わず予後不良であり、B型既往感染例のみならずキャリア例からの再活性化症例が未だ登録されている。これらの対策が平成25年度以降の課題となる。

#### F. 参考文献

1. Fujiwara K, *et al.* Hepatol Res 2008; 38: 646-657.
2. Oketani M, *et al.* Hepatol Res (in press)
3. Mochida S, *et al.* Hepatol Res 2011; 41: 805-812.
4. 持田 智, *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23年度報告書, 2012; pp101-112.
5. Sugawara K, *et al.* J Gastroenterol 2012; 47: 849-861



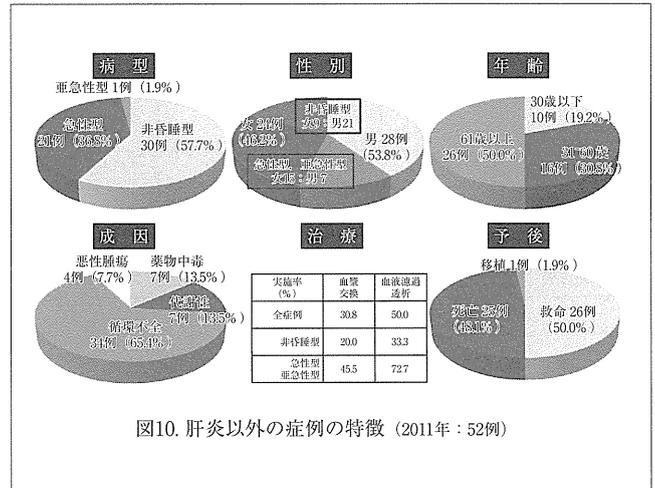
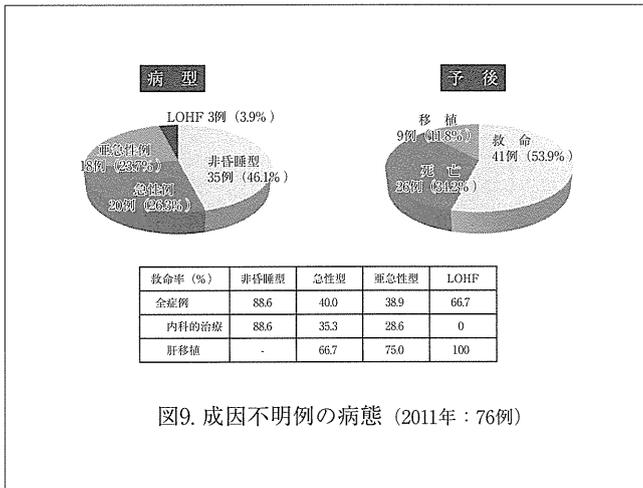
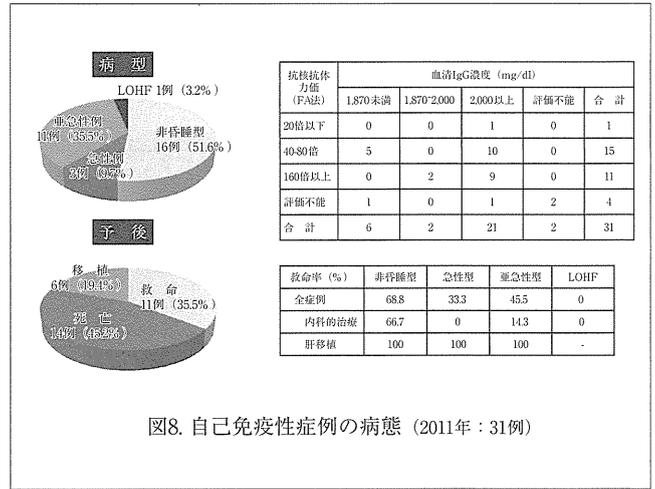
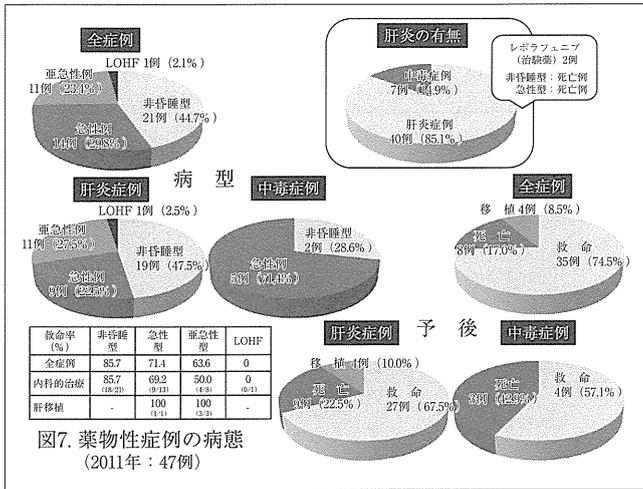


表1. 急性肝不全の背景因子

肝 炎	非昏睡型 (n=106)	急性型 (n=71)	亜急性型 (n=53)	LOHF (n=7)
男：女	65：41	40：31	27：26	4：3
年齢(平均±SD)	48.1 ± 16.0	48.4 ± 17.9	55.3 ± 17.5* #	63.4 ± 1.6* #
HBV carrier(%)	3.9	7.6	6.1	0
基礎疾患 (%)	54.3	59.4	54.7	100
薬物歴 (%)	60.4	64.6	66.0	100
肝炎以外	非昏睡型 (n=30)	急性型 (n=21)	亜急性型 (n=1)	LOHF (n=0)
男：女	21：9	4：17*	0：1	-
年齢(平均±SD)	53.9 ± 22.1	53.0 ± 19.7	44.0	-
HBV carrier (%)	3.4	0	0	-
基礎疾患 (%)	83.3	75.0	0	-
薬物歴 (%)	62.1	81.0	100	-

\*p<0.05 vs 非昏睡型, #p<0.05 vs 急性型

表7. 急性肝不全の救命率 (%)

肝 炎	非昏睡型 (n=106)	急性型 (n=71)	亜急性型 (n=53)	LOHF (n=7)
内科治療	86.7 (91/105)	50.0 (30/60)	24.4 (10/41)	0 (0/5)
肝移植	100 (1/1)	72.7 (8/11)	91.7 (11/12)	100 (2/2)
全体	86.7 (92/106)	53.3 (38/71)	39.3 (21/53)	28.6 (2/7)
肝炎以外	非昏睡型 (n=30)	急性型 (n=21)	亜急性型 (n=1)	LOHF (n=0)
内科治療	63.6 (19/30)	33.3 (7/21)	-	-
肝移植	-	-	0 (0/1)	-
全体	63.6 (19/30)	33.3 (7/21)	0 (0/1)	-

表8. 急性肝不全の成因と内科的治療による救命率 (%)

	非昏睡	急性型	亜急性型	LOHF
ウイルス性	94.1	46.7	0	0
A 型	100	66.7	-	-
B 型	88.2	39.1	0	0
急性感染	91.7	43.8	0	-
Carrier	75.0	16.7	0	0
自己免疫性	66.7	0	14.3	0
薬物性	84.2	87.5	50.0	0
成因不明	88.6	35.2	28.6	0
肝炎以外	63.3	33.3	-	-

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= 131			急性型 n= 71			亜急性型 n= 53			LOHF n= 7		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
体温変動 <sup>a</sup>	19/112 (17.0)			10/61 (16.4)			9/46 (19.6)			0/5 (0)		
	5/36	11/60	3/16	4/27	4/26	1/7	0/9	7/29	2/7	—	0/4	0/2
黄疸	117/125 (93.6)			61/69 (88.4)			49/49 (100)			7/7 (100)		
	37/40	59/64	21/21	27/30	25/30	9/9	10/10	29/29	10/10	—	5/5	2/2
腹水	70/115 (60.9)			29/60 (48.3)			34/48 (70.8)			7/7 (100)		
	15/34	43/61	12/20	10/25	14/27	5/8	5/9	23/28	5/10	—	5/5	2/2
痙攣	7/113 (6.2)			5/61 (8.2)			1/47 (2.1)			1/5 (20.0)		
	3/36	2/60	2/17	2/27	2/27	1/7	1/9	0/29	0/9	—	0/4	1/1
頻脈 <sup>b</sup>	47/114 (41.2)			29/63 (46.0)			17/46 (37.0)			1/5 (20.0)		
	15/36	27/62	5/16	12/27	16/29	1/7	3/9	11/29	3/8	—	0/4	1/1
呼吸促進 <sup>c</sup>	41/90 (45.6)			29/57 (50.9)			12/31 (38.7)			0/2 (0)		
	15/30	20/48	6/12	12/24	14/27	3/6	3/6	6/19	3/6	—	0/2	—
肝濁音界 消失	32/72 (44.4)			10/40 (25.0)			20/30 (66.7)			2/2 (100)		
	5/27	20/32	7/13	3/21	5/13	2/6	2/6	13/17	5/7	—	2/2	0/0
羽ばたき 振戦	75/105 (71.4)			37/57 (64.9)			36/46 (78.3)			2/2 (100)		
	22/32	36/55	17/18	14/23	16/27	7/7	8/9	18/26	10/11	—	2/2	0/0
肝性口臭	34/83 (41.0)			14/44 (31.8)			18/37 (48.6)			2/2 (100)		
	7/28	21/42	6/13	3/20	9/18	2/6	4/8	10/22	4/7	—	2/2	0/0
下腿浮腫	43/107 (40.2)			16/61 (26.2)			24/42 (57.1)			3/4 (75.0)		
	10/34	28/56	5/17	7/28	6/26	3/7	3/6	19/26	2/10	—	3/4	0/0

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

表 3. 急性肝不全（肝炎症例）における昏睡Ⅱ度出現時の血液検査所見

	劇症肝炎 n=131			急性型 n= 71			亜急性型 n=53			LOHF n=7
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	37.1±36.8			45.6±42.5			28.8±28.9			21.9±2.6*
	26.4±9.7	44.6±47.1	33.2±24.2	27.5±10.9	63.6±56.2 <sup>#</sup>	45.6±33.3	23.9±5.9	32.1±36.3	22.5±3.5	
PT (%)	28.3±16.5			26.3±19.5			30.0±12.1			34.8±5.2
	31.5±12.2	26.1±13.9	28.9±28.1	31.6±12.4	19.3±12.3 <sup>#</sup>	31.7±44.0	31.5±11.9	31.4±13.3 <sup>#</sup>	26.2±7.7 <sup>#</sup>	
PT-INR	3.0±2.6			3.5±3.0			2.5±1.9*			2.1±0.5*
	2.5±1.2	3.1±2.8	3.7±3.7	2.6±1.3	3.7±3.2	6.0±5.3	2.2±0.6	2.6±2.4	2.3±0.7	
HPT (%)	20.5±12.8			19.3±13.9			21.6±12.5			20.0
	20.7±9.6	20.6±16.3	18.9±6.4	20.2±10.0	17.8±20.0	20.0±0.0	21.4±10.1	22.4±15.4	18.3±8.9	
ATⅢ (%)	40.7±19.8			44.7±22.0			34.2±13.9			—
	44.6±19.8	38.1±21.6	38.5±16.6	48.1±21.8	40.5±23.5	49.2±19.0	38.0±14.5	32.1±16.0	32.3±12.6	
albumin (g/dl)	2.9±0.6			3.1±0.6			2.7±0.6*			2.6±0.2*
	3.1±0.7	2.7±0.6	3.1±0.5	3.2±0.6	3.0±0.6	3.2±0.5	2.5±0.6	2.6±0.6	3.0±0.4 <sup>¥</sup>	
T.Bil (mg/dL)	13.9±9.5			9.4±6.5			19.5±9.8*			16.2±10.5*
	10.6±9.8	15.3±9.2	16.1±8.3	7.6±5.7	10.5±7.0	12.2±6.3	19.4±14.0	19.3±8.8	20.0±8.4	
D.Bil (mg/dL)	9.7±7.2			6.4±4.7			13.2±7.7*			11.2±8.3
	7.8±7.3	11.1±7.2	9.3±6.3	5.5±4.5	7.8±5.4	5.7±2.6	14.0±9.9	13.5±7.3 <sup>#</sup>	11.7±7.2	
D/T 比	0.5±0.3			0.5±0.3			0.6±0.2			0.7±0.1*
	0.6±0.3	0.5±0.3	0.5±0.2	0.5±0.3	0.4±0.3	0.4±0.3	0.6±0.2	0.6±0.3	0.5±0.2 <sup>¥</sup>	
AST (IU/L)	2097±3893			3619±4810			342±459*			195±198*
	3067±5315	1647±2956	1549±2747	4017±5886	3301±3845	3247±3675	313±399	360±506	320±407	
ALT (IU/L)	1781±2371			2977±2673			423±542*			112±134*
	2273±2494	1491±2298	1702±2300	2949±2560	2825±2895	3594±2541	313±369	485±659	352±224	
LDH (IU/L)	1543±2925			2586±3722			366±161*			324±108*
	1961±3366	1302±2733	1430±2534	2547±3763	2518±3873	2988±3507 <sup>#</sup>	320±159	392±175	335±96 <sup>¥</sup>	
CK (IU/L)	640±3021			1013±3921			104±122			242±304
	343±771	962±4257	309±803	443±891	1624±5711	722±1260	82±59	141±160	51±26	
BUN (mg/dL)	25.4±30.3			25.4±27.5			22.6±31.6			47.6±42.3
	19.9±17.5	34.0±37.5	9.6±11.3	21.7±19.0	32.6±35.9	15.1±15.5	14.9±12.1	31.4±38.4	5.4±4.6 <sup>¥</sup>	
CRNN (mg/dL)	1.6±1.6			1.9±1.6			1.0±0.9*			3.1±3.6
	1.3±1.2	2.0±1.8	0.9±1.1	1.4±1.4	2.4±1.8 <sup>#</sup>	1.5±1.6	1.0±0.5	1.3±1.0	0.5±0.1 <sup>¥</sup>	
CRP (mg/dL)	1.8±2.3			2.1±2.4			1.5±2.1			1.4±0.8
	2.1±2.5	2.1±2.4	0.6±0.6	2.1±2.6	2.5±2.5	0.7±0.8	2.0±2.2	1.7±2.4	0.4±0.3 <sup>¥</sup>	
AFP (ng/mL)	280.6±1154.3			19.8±64.0			1062.7±2301.1			—
	5.7±5.5	43.5±101.7	1059.7±2302.8	4.1±2.3	51.6±111.5	3.7±0.1	19.2±0.0	3.0±0.0	1763.8±2957.5	
NH3 (ng/dL)	160±139			188±176			130±66*			106±69
	155±125	173±165	131±62	163±137	238±225	122±68	133±87	123±61	145±60	
HGF (ng/mL)	2.9±2.2			2.8±2.5			3.1±0.7			—
	2.1±1.6	3.9±3.2	4.8±1.8	2.0±1.8	3.9±3.9	6.1±0.0	2.5±0.0	3.8±0.0	3.5±0.0	
血小板 (万/mm <sup>3</sup> )	18.7±50.8			24.5±68.2			12.3±14.6			10.9±4.6
	27.8±82.9	14.2±28.7	15.8±8.4	33.5±94.0	18.0±39.3	13.3±8.4	8.8±5.4	11.4±17.4	17.5±8.9	
白血球 (千/mm <sup>3</sup> )	10.6±6.4			11.2±6.0			10.2±7.1			7.3±2.5
	10.3±5.9	10.5±6.9	11.4±5.6	9.4±4.0	12.8±7.1	12.4±6.6	13.0±9.2	8.9±6.8	11.2±5.0	
赤血球 (万/mm <sup>3</sup> )	383.9±89.1			405.5±78.5			366.5±93.5*			314.3±97.5*
	396.6±82.1	368.4±98.6	410.2±56.2	410.0±67.2	398.3±90.5	415.1±78.6	361.8±108.5	353.7±99.2	408.1±42.5	
FDP (μg/mL)	30.2±38.5			33.1±33.7			25.2±46.9			25.3
	34.9±50.1	31.0±32.6	13.5±9.3	27.8±30.2	39.7±38.6	21.6±9.8	55.0±86.3	16.5±11.4	8.6±4.9	
D-dimer (μg/mL)	13.0±16.4			16.6±19.8			7.0±5.3			14.6
	11.4±14.7	17.6±19.4	4.7±3.1	12.4±17.1	23.1±22.6	6.4±4.5	9.2±6.9	7.5±4.7	3.9±2.4	

平均±標準偏差

\*p<0.05 vs 急性型, <sup>#</sup>p<0.05 vs 生存例, <sup>¥</sup>p<0.05 vs 死亡例 (ANOVA)

表 4. 急性肝不全（肝炎症例）における画像所見

(%)	劇症肝炎 + LOHF n=131			急性型 n=71			亜急性型 n=53			LOHF n=7		
	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	77/125 (61.6)			30/66 (45.5)			<b>41/52 (78.8) †</b>			<b>6/7 (85.7) †</b>		
	<b>15/39</b>	<b>41/61*</b>	<b>21/25<sup>#</sup></b>	<b>7/29</b>	<b>15/26*</b>	<b>8/11<sup>#</sup></b>	8/10	22/30	11/12	—	4/5	2/2

†p<0.05 vs 急性型,

\*p<0.05 vs 生存および移植例, <sup>#</sup>p<0.05 vs 生存例および死亡例  
( $\chi$  square tests and residual analysis) .

(%)	非昏睡型 + 昏睡型 n=237			非昏睡型 n=106		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
肝萎縮	88/193 (45.6)			12/104 (11.5)		
	<b>22/128</b>	<b>45/75*</b>	<b>22/26*</b>	7/89	4/14	1/1

\*p<0.05 vs 生存例 ( $\chi$  square tests and residual analysis)

表 5. 急性肝不全における合併症

a) 肝炎症例における頻度と予後

(%)	劇症肝炎 + LOHF n=131			急性型 n=71			亜急性型 n=53			LOHF n=7		
	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	47/121 (38.8)			17/63 (27.0)			26/52 (50.0)			4/6 (66.7)		
	10/38	28/58	9/25	4/28	11/24	2/11	6/10	14/30	6/12	—	3/4	1/2
脳浮腫	21/113 (18.6)			16/65 (24.6)			5/42 (12.0)			0/6 (0)		
	4/38	13/51	4/24	4/29	9/25	3/11	0/9	4/22	1/11	—	0/4	0/2
消化管 出血	21/123 (17.1)			12/65 (18.5)			9/51 (17.6)			0/7 (22.2)		
	6/38	13/60	2/25	4/28	7/26	1/11	2/10	6/29	1/11	—	0/5	0/2
腎不全	58/126 (46.0)			33/67 (49.3)			20/52 (38.5)			5/7 (71.4)		
	<b>12/39<sup>&amp;</sup></b>	<b>38/63</b>	<b>8/24<sup>&amp;</sup></b>	<b>9/29<sup>&amp;</sup></b>	<b>21/28</b>	<b>3/10<sup>&amp;</sup></b>	3/10	13/30	4/12	—	4/5	1/2
DIC	55/124 (44.4)			28/67 (41.8)			25/50 (50.0)			2/7 (28.6)		
	<b>8/38<sup>&amp;</sup></b>	<b>41/63</b>	<b>6/23<sup>&amp;</sup></b>	<b>5/28<sup>&amp;</sup></b>	<b>21/29</b>	<b>2/10<sup>&amp;</sup></b>	3/10	18/29	4/11	—	2/5	0/2
心不全	15/124 (12.1)			8/66 (12.1)			7/51 (13.7)			0/7 (0)		
	3/38	12/62	0/24	3/28	5/28	0/10	0/10	7/29	0/12	—	0/5	0/2

(%)	非昏睡型 + 昏睡型 n=237			非昏睡型 n=106		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
感染	59/222 (26.6)			12/101 (11.9)		
	<b>15/128<sup>&amp;</sup></b>	<b>35/68</b>	<b>9/26<sup>&amp;</sup></b>	<b>5/90<sup>&amp;</sup></b>	<b>7/10</b>	<b>0/1<sup>&amp;</sup></b>
脳浮腫	21/215 (9.8)			0/102 (0)		
	<b>4/129<sup>&amp;</sup></b>	<b>13/61</b>	<b>4/25<sup>&amp;</sup></b>	0/91	0/10	0/1
消化管出血	22/226 (9.7)			2/104 (1.9)		
	<b>6/129<sup>&amp;</sup></b>	<b>15/72</b>	<b>2/26<sup>&amp;</sup></b>	<b>0/91<sup>&amp;</sup></b>	<b>2/12</b>	<b>0/1<sup>&amp;</sup></b>
腎不全	79/231 (34.2)			22/106 (20.8)		
	<b>24/130<sup>&amp;</sup></b>	<b>48/77</b>	<b>8/25<sup>&amp;</sup></b>	<b>12/91<sup>&amp;</sup></b>	<b>10/14</b>	<b>0/1<sup>&amp;</sup></b>
DIC	69/226 (30.5)			14/102 (13.7)		
	<b>14/127<sup>&amp;</sup></b>	<b>47/74</b>	<b>7/24<sup>&amp;</sup></b>	<b>6/89<sup>&amp;</sup></b>	<b>7/12</b>	<b>1/1</b>
心不全	17/228 (7.5)			2/106 (1.9)		
	4/128	13/76	0/25	1/90	1/14	0/1

<sup>&</sup>p<0.05 vs 死亡例 (  $\chi$  square tests and residual analysis)

b) 肝炎以外の症例における頻度と予後

(%)	昏睡型+非昏睡型 n=52			非昏睡型 n=30			急性型 n= 21			亜急性型 n=1		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
感染	18/44 (40.9)			7/25 (28.0)			10/18 (55.6)			1/1 (100)		
	9/25	8/18	1/1	5/18	2/7	—	4/7	6/11	—	—	—	1/1
脳浮腫	2/47 (4.3)			0/28 (0)			2/18 (11.1)			0/1 (0)		
	0/24	1/22	0/1	0/18	0/10	—	0/6	2/12	—	—	—	0/1
消化管 出血	9/50 (18.0)			6/29 (20.7)			3/20 (15.0)			0/1 (0)		
	2/25	7/24	0/1	2/18	4/11	—	0/7	3/13	—	—	—	0/1
腎不全	29/51 (56.9)			12/29 (41.4)			17/21 (81.0)			0/1 (0)		
	<b>9/25<sup>&amp;</sup></b>	<b>20/25</b>	0/1 <sup>&amp;</sup>	<b>5/18<sup>&amp;</sup></b>	<b>7/11</b>	—	4/7	13/14	—	—	—	0/1
DIC	27/50 (54.0)			14/29 (48.3)			13/20 (65.0)			0/1 (0)		
	<b>9/24<sup>&amp;</sup></b>	<b>18/25</b>	0/1 <sup>&amp;</sup>	7/18	7/11	—	2/6	11/14	—	—	—	0/1
心不全	18/50 (36.0)			13/29 (44.8)			5/20(25.0)			0/1(0)		
	9/25	9/24	0/1	8/18	5/11	—	1/7	4/13	—	—	—	0/1

<sup>&</sup>p<0.05 vs 死亡例 (  $\chi$  square tests)

c) 肝炎症例における合併症数と予後

合併症数	劇症肝炎 + LOHF n=131		急性型 n=71		亜急性型 n=53		LOHF n=7	
	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	37 (28.2)	16/26 (61.5)	25 (35.2)	14/18 (77.8)	11 (20.8)	2/8 (25.0)	1 (14.3)	—
1	29 (22.1)	12/23 (52.2)	16 (22.5)	9/13 (69.3)	11 (20.8)	3/9 (33.3)	2 (28.6)	0/1 (0)
2	30 (23.0)	7/24 (29.2)	10 (14.1)	5/9 (55.6)	17 (32.0)	2/13 (0)	3 (42.9)	0/2 (0)
3	20 (15.3)	2/18 (11.1)	9 (12.7)	0/9 (0)	10 (18.9)	2/8 (25.0)	1 (14.3)	0/1 (0)
4以上	15 (11.5)	2/14 (14.3)	11 (15.5)	2/10 (20.0)	4 (7.5)	0/4 (0)	0 (0)	—

合併症数	非昏睡型+非昏睡型 n=237		非昏睡型 n=106	
	症例数 (%)	救命率 (%)	症例数 (%)	救命率 (%)
0	114 (47.9)	91/103 (87.4)	77 (72.0)	75/77 (97.4)
1	43 (18.1)	21/36 (58.3)	14 (13.2)	9/13 (69.2)
2	38 (16.0)	13/32 (40.6)	8 (7.5)	6/8 (75.0)
3	26 (10.9)	3/24 (12.5)	6 (5.6)	1/6 (16.7)
4以上	16 (6.7)	2/15 (13.3)	1 (0.9)	0/1 (0)

<sup>a</sup> 肝移植非実施例における救命率

d) 肝炎以外の症例における合併症数と予後

合併症数	昏睡型+非昏睡型 n= 52		非昏睡型 n=30		急性型 n=21		亜急性型 n=1	
	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	9 (17.3)	7/9 (77.8)	7 (23.3)	6/7 (85.7)	2 (0)	1/2 (50.0)	0 (0)	—
1	12 (23.1)	8/11 (72.7)	7 (23.3)	5/7 (71.4)	4 (14.3)	3/4 (75.0)	1 (100)	—
2	12 (23.1)	6/12 (50.0)	7 (23.3)	4/7 (57.1)	5 (28.6)	2/5 (40.0)	0 (0)	—
3	11 (21.2)	2/11 (18.2)	5 (16.7)	2/5 (20.0)	6 (0)	0/6 (0)	0 (0)	—
4以上	8 (15.4)	3/8 (37.5)	4 (13.3)	2/4 (50.0)	4 (57.1)	1/4 (25.0)	0 (0)	—

<sup>a</sup> 肝移植非実施例における救命率

表 6. 肝炎症例における治療法

(%)	劇症肝炎+LOHF n=131			急性型 n=71			亜急性型 n=53			LOHF n=7		
	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	76/131 (58.0)			38/71 (53.5)			34/53 (64.2)			2/7 (28.6)		
	20/40	39/66	17/25	15/30	16/30	7/11	5/10	22/31	7/12	—	1/5	1/2
GI 療法	12/130 (9.2)			8/71 (11.3)			4/52 (7.7)			0/7 (0)		
	5/39	6/66	1/25	4/30	4/30	0/11	1/9	2/31	1/12	—	0/5	0/2
特殊組成 アミノ酸	29/127 (22.8)			10/69 (14.5)			17/51 (33.3)			2/7 (28.6)		
	8/38	16/65	5/24	5/29	4/29	1/11	3/9	11/31	3/11	—	1/5	1/2
血漿交換	105/131 (80.2)			60/71 (79.6)			43/53 (81.1)			2/7 (28.6)		
	34/40	50/66	21/25	25/30	26/30	9/11	9/10	23/31	11/12	—	1/5	1/2
血液濾過透析	91/131 (69.5)			52/71 (73.2)			36/53 (67.9)			3/7 (42.9)		
	27/40	46/66	18/25	20/30	25/30	7/11	7/10	19/31	10/12	—	2/5	1/2
PGE1	3/130 (2.3)			1/71 (1.4)			2/52 (3.8)			0/7 (0)		
	0/40	2/65	1/25	0/30	1/30	0/11	0/10	1/30	1/12	—	0/5	0/2
IFN	10/131 (7.7)			6/71 (8.5)			3/53 (5.7)			1/7 (14.3)		
	3/40	5/66	2/25	2/30	2/30	2/11	1/10	2/31	0/12	—	1/5	0/2
CyclosporinA	2/130 (1.5)			1/71 (1.4)			1/53 (1.9)			0/6 (0)		
	1/40	0/66	1/24	0/30	0/30	1/11	1/10	0/31	0/12	—	0/5	0/1
核酸アナログ	39/131 (29.8)			26/71 (36.6)			11/50 (22.0)			2/7 (28.6)		
	7/40	28/66	4/25	7/30	15/30	4/11	0/10	11/31	0/12	—	2/5	0/2
抗凝固療法	48/131 (36.6)			24/71 (33.8)			21/53 (39.6)			3/7 (42.9)		
	8/40	33/66	7/25	6/30	15/30	3/11	2/10	15/31	4/12	—	3/5	0/2
肝移植	25/131 (19.1)			11/71 (15.5)			12/53 (22.6)			2/7 (28.6)		
			25/25			11/11			12/12			2/2

(%)	非昏睡型+昏睡型 n=198			非昏睡型 n=106		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
ステロイド	138/234 (59.0)			63/104 (60.6)		
	72/129	48/79	18/26	52/89	10/14	1/1
GI 療法	16/234 (6.8)			5/105 (4.8)		
	10/129	5/79	1/22	5/90	0/14	0/1
特殊組成 アミノ酸	39/228 (17.1)			11/102 (10.8)		
	14/126	20/77	5/25	6/88	5/13	0/1
血漿交換	114/236 (48.3)			10/106 (9.4)		
	37/131	55/79	22/26	3/91	6/14	1/1
血液濾過透析	98/235 (41.7)			8/105 (7.6)		
	28/130	51/79	19/26	1/90	6/14	1/1
PGE1	3/234 (1.3)			1/105 (1.0)		
	0/130	2/78	1/26	0/90	0/14	0/1
IFN	16/235 (6.8)			6/104 (5.7)		
	8/130	6/79	2/26	5/90	1/14	0/1
CyclosporinA	3/233 (1.3)			1/104 (1.0)		
	2/129	0/79	1/25	1/89	0/14	0/1
核酸アナログ	53/235 (22.6)			14/105 (13.3)		
	19/130	30/79	4/26	12/90	2/14	0/1
抗凝固療法	68/235 (28.9)			30/105 (28.6)		
	25/130	36/79	7/26	17/90	3/14	10/1
肝移植	26/236 (11.0)			1/106 (0.9)		
			26/26			1/1

# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

## 分担研究報告書

### 劇症肝炎における高精度予後予測システムの実用化

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：**劇症肝炎および LOHF の予後予測法として、厚労省研究班は多変量解析を利用したスコアリングシステムを発表した。しかし、同システムでは総スコアが4点の症例における予測死亡率は50～60%であり、肝移植の適応を判断することが困難である。そこで、我々はデータマイニングの手法である決定木法、RBF法、BP法を利用して、より精度の高い予後予測モデルを作成し、更にこれらモデルを複合して予測死亡率を算出する統合モデルを含めて、5種類のモデルを完成させた。今年度は、E-mail を介して患者データを授受することにより、これらモデルによる5種類の予測死亡率を報告するスタンダードアローン・システムを確立した。当面は研究班の協力者に限定して運用を行い、validation を行った後に、ブラウザ／サーバー・システムとして全国に公開する予定である。

#### 共同研究者

中山 伸朗 埼玉医科大学 消・肝内科 准教授  
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  
河村 佳洋 日本IBM ライフサイエンスソリューションズ

#### A. 研究目的

劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン（日本急性肝不全研究会）は最近の症例を対象にすると正診率が低下していることから<sup>1)</sup>、厚労省研究班は多変量解析に基づくスコアリングシステムを発表した<sup>2)</sup>。しかし、このシステムによる予測死亡率は、スコアの合計が4点では50～60%であり、肝移植適応を判断が困難である。この問題を解決するために、我々はデータマイニングの手法である決定木法<sup>3)</sup>、radial basis function (RBF) 法および back propagation (BP) 法を用いて、より精度の高い3種類の予後予測モデルを作成した。このモデルを実用化するために、今年度はインターネット上で全ての医師がこれら予後予測モデルにアクセスするクライアントサーバー・システムの開発を目指した。

#### B. 研究方法

##### 1) 予後予測プログラムの設計

データマイニングのソフトである Intelligent Miner (IBM 社製) より、決定木法、RBF 法および BP 法の C プログラムとして取り出し、C コンパイラでコンパイルした。なお、最も精度が高い BP 法に関しては、数値モデルとともに判別モデルも作成し、これも同様に抽出して利用できるようにした。これら4種類の予後予測モデルによってスコアリングを行い、算出した予測値をサンプルとしてテストランすることで、プログラム上の不備を修正した。また、4種類のモデルを複合して、予測死亡率を算出する複合モデルも設計し、計5種類のモデルの予測値を一括して算出する形式とした。

##### 1. 基本モデル

###### 1) 決定木モデル<sup>1)</sup>

決定木－脳症発現時モデル (5変数)

決定木－5日後モデル (7変数)

##### 2) RBF 判別モデル

RBF 判別－脳症発現時モデル (45変数)

RBF 判別－5日後モデル (51変数)

##### 3) BP 判別モデル

BP 判別－脳症発現時モデル (45変数)

BP 判別－5日後モデル (51変数)

##### 4) BP 数値モデル

BP 数値－脳症発現時モデル (45変数)

BP 数値－5日後モデル (51変数)

##### 2. 総合モデル

総合予後予測－発現時モデル (45変数)

総合予後予測－発現時モデル (51変数)

#### 2) 予後予測プロトタイプ的设计と使用形態

モデリング機能とスコアリング機能を配備する汎用 Intelligent Miner の導入に代えて、独立した劇症肝炎専用システムの開発することにした。また、クライアント／サーバー・システムを設計することを目指したが、当面は各施設の末端と中央施設間でのデータの授受には E-mail を利用することにして、スタンドアローン・システムの形態をとることにした。

#### C. 成績

予後予測プログラムのテストランを反復して行い、プログラムの予後予測値が正しく算出されることを確認した。

当面は使用形態として、スタンドアローン・システムを構築した。同システムでは、まず、各施設の端末でデータを入力し、これを中央のサーバーに送信する。これを基に5種類のモデルで予測死亡率を算出し、これを該当端末へ返信、端末のクライアント・システムで受信することとした。

具体的な運用方法は以下のようになる。

- 1) 各施設の担当医が入力データを EXCEL シート・フォーマットで用意し、同データ・ファイルをインターネット・メールに添付して、埼玉医科

大学の情報処理室へ送信する。

- 2) 情報処理室の担当者は受信した当該データ・ファイルをプロトタイプに読み込ませて予後予測を実行し(図1, 2), 出力された予後予測結果(図3)をデータ・ファイルとして, インターネット・メールに添付して依頼元の担当医へ返送する。
- 3) 研究班の協力者にのみ公開して運用を開始し, 問題点がないか検証した後に, 全国の施設に公開することとした。

#### D. 考 察

3種類の予後予測モデルはいずれも正診率が高く, 早期の実用化が期待されていた。昨年度までに, 依頼元でEXCELシート・フォーマットに用意した入力データをE-mailに添付してサーバーへ送信し, サーバーでは手動操作でデータをプロトタイプに入力して自動計算させ, 成績を依頼元へmailで送信するスタンドアローン・システムの設計の概要は完成していた。しかし, CプログラムとしてIntelligent Minerから取り出したプログラムのテストランが不調であり, 同プロトタイプを実用化するのは, 次年度への持ち越しとなった。

しかし, 今年度はテストランの問題を解決し, プログラムを修正して, 同システムが実用化して運用可能であることが確認できた。また, BP法に関しては, 数値モデルと判別モデルも実用化し, 更に決定木モデルとRBFモデルも含めた4種類のモデルを利用した複合モデルも確立した。これによって, E-mailでデータの授受を行うことで, これら5種類の予後予測モデルを利用できるようにするシステムが完成した。今後はクライアント/サーバー・システムの形態を目指す。今年度はデータの授受にE-mailによる過程を挟むため, 本プロトタイプはスタンドアローン・システムに相当する。

来年度は, システム本体を中央のサーバーに搭載し, 全国の施設端末から入力した患者データオンラインで直接にサーバーへ送信し, サー予後予測値を算出して, 予測結果は該当施設へ自動返信するブラウザ/サーバー・システムの開発も目指す。

#### E. 結 論

データマイニングの決定木法, RBF法およびBP法を応用した5種類の予後予測モデルによって, 劇症肝炎患者の予後を予測する実用化システムが設計した。現状ではE-mailを介するシステムであり。リアルタイムで成績を送信できないが, 研究班の協力者に限定して利用してvalidationを行うことで, より利便性に優れたブラウザ/サーバー・システムに発展させる予定である。

#### F. 参考文献

1. Mochida S, *et al.* Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group

of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatol Res* 2008; 38: 970-979.

2. Naiki T, *et al.* Scoring System as a Useful Model to Predict the Outcome of Patients with Acute Liver Failure: Application to Indication Criteria for Liver transplantation. *Hepatol Res* 2012; 42: 68-75.
3. Nakayama N, *et al.* Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data mining analysis using decision trees. *J Gastroenterol* 2012; 47: 664-677.