

- 6) Colson P, et al: Autochthonous infections with hepatitis E virus genotype 4, France. *Emerg Infect Dis* **18**: 1361–1364, 2012.
- 7) Gotanda Y, et al: Ongoing subclinical infection of hepatitis E virus among blood donors with an elevated alanine aminotransferase level in Japan. *J Med Virol* **79**: 734–742, 2007.
- 8) Sakata H, et al: A nationwide survey for hepatitis E virus prevalence in Japanese blood donors with elevated alanine aminotransferase. *Transfusion* **48**: 2568–2576, 2008.
- 9) Takahashi M, et al: Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) in highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* **43**: 49–56, 2005.
- 10) 飯野四郎ほか: E型急性肝炎の血清診断におけるIgAクラス抗HEV抗体測定試薬「イムニスIgA anti-HEV EIA」の有用性の検討. *医学と薬学* **53**: 461–469, 2005.
- 11) Ohnishi S, et al: A case report: two patients with fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan. *Hepatol Res* **25**: 213–218, 2003.
- 12) Mallet V, et al: Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med* **153**: 85–89, 2010.
- 13) Kamar N, et al: Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* **139**: 1612–1618, 2010.
- 14) Goyal R, et al: Ribavirin therapy for hepatitis E virus-induced acute on chronic liver failure: a preliminary report. *Antivir Ther* **17**: 1091–1096, 2012.
- 15) Gerolami R, et al: Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* **52**: 60–62, 2011.

《トピックス》

## 9 E 型肝炎の実態と診断法の進歩

姜 貞憲\*

ポイント

- 4 類感染症の E 型肝炎届出数は 2012 年に入り増加した。
- E 型肝炎症例の半数では HEV 感染経路が不明である。
- 抗 HEV IgA 抗体検査は保険適応である。

キーワード 急性肝炎, 遺伝子型, HEV 感染経路, 抗 HEV IgA 抗体

\* 手稲溪仁会病院 消化器病センター

E 型急性肝炎は流行地域における水系感染症とみなされてきた。しかし、2000 年前後から欧米の非旅行者における E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus : HEV) 感染の報告が相次いだ。日本では 2001 年、海外渡航歴のない成因不明急性肝炎男性例から遺伝子型 3 の HEV RNA を分離同定したと Takahashi らが報告し<sup>1)</sup>、HEV 感染に関する基礎および臨床研究に画期的転換をもたらした。

それ以降、成因不明急性肝炎について HEV 感染が検討され、日本国内型 HEV 感染の実相が解明されてきた。その過程でシカ、イノシシ、ブタが国内における HEV reservoir であることが判明し、HEV が人獣共通感染経路をたどって国内で循環している可能性が示された。

2011 年後半には HEV 抗体の IgA 分画検査に対する保険適応が承認され、A、B、C 型肝炎ウイルス検査と同様に HEV 感染指標の検査が日常臨床に導入された。

HEV 感染が容易に診断できるようになった環境の下で、明らかになりつつある E 型肝炎の実態と診断の進歩について簡単に記す。

### ● E 型急性肝炎発生の実態

HEV は日本における急性肝炎の成因の一つであることが周知の事実とはいえ、日常臨床の場において実際に E 型肝炎がどれほど発生しているかは明らかといえない。

#### 4 類感染症届出数によると E 型肝炎は増加している

E 型急性肝炎は、1999 年 4 月の感染症法施行から急性ウイルス性肝炎の一部として診断時に保健所へ報告することが求められ、2003 年 11 月からは 4 類感染症に分類され医療機関には届出が法的に義務づけられた。

国立感染症研究所感染症情報センターでは、ホームページ上に感染症発生動向調査週報 (IDWR)<sup>2)</sup> を up load しているが、各年次の最終週の速報データからその年の E 型肝炎症例の届出累計数を知ることができる。2004 年度から 2012 年 40 週までの届け出数の年次別推移をみると、2004 年度を除き 2005 年から 2011 年までの 7 年間では日本全国からおおむね年間 40~60 例ほどが届けられていた (図 1A)。しかし 2012 年の届出症例数は 40 週の時点ですでに 93 例であり、2012 年末には年間累計届出数が 100 例を超えた。

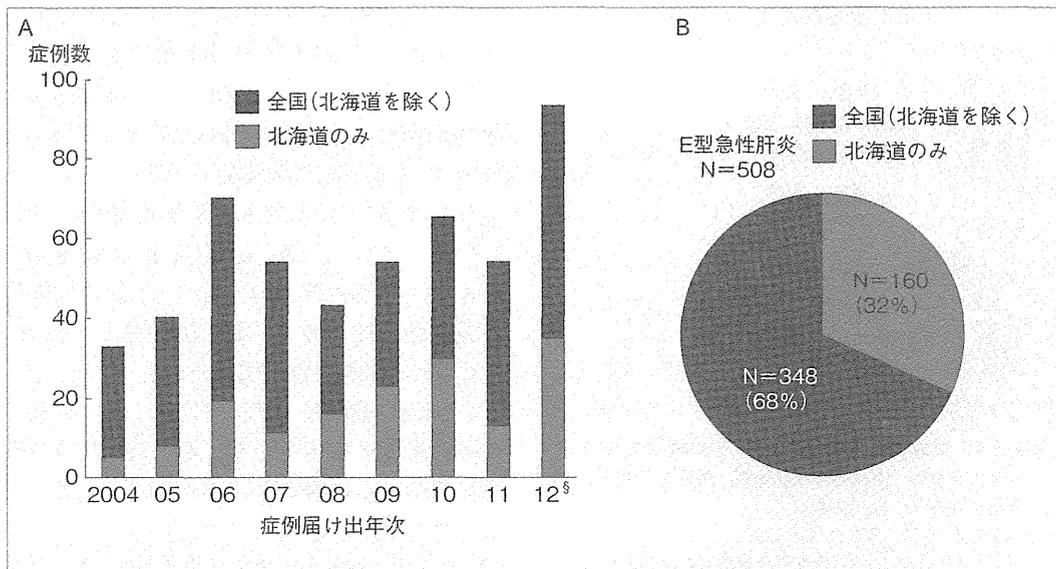


図 4 類感染症として届け出された E 型肝炎症例数の年次別推移 (国立感染症研究所感染症情報センター HP の感染症発生動向調査週報 [IDWR] から筆者が作成) (A) と 2004 年から 2011 年 40 週迄の 508 例における北海道症例の割合 (B)

§ : 2012 年は 40 週までの累計届出症例数を示す。

2012 年における E 型肝炎届出数の増加の背景をさらに探ってみた。

北海道は HEV 高侵淫地域とみなされている。IDWR から作成した data によると、2004 年以降に全国から届出された E 型肝炎は 508 例であったが、北海道からは 160 例が届出されており全体のおよそ 1/3 に相当する (図 1B)。北海道の人口は日本全体の約 5% とされているため、人口に比して北海道の E 型症例数は多いといえる。しかし、2012 年の北海道からの届け出数は 35 例で例年より増加した (図 1A) とはいえその占有率は 38% にとどまり、北海道の症例増の影響はそれほど大きいとはいえない。2012 年 40 週時点の IDWR による地域別届出症例数の分布では、特定地域における症例数の増加はみられず、各地域の症例数がまんべんなく増加していた。つまり、2012 年には日本全国で E 型肝炎症例の届出数が増加しているのである。

2011 年末に抗 HEV 抗体 IgA 分画の測定系が保険収載され、2012 年度は抗 HEV 測定系が全国的に普及し診断に活用された。その結果、HEV 診断症例数が増加し、届出件数が増えた可能性が

考えられる。他方、HEV 感染診断が公的保険では賄えなかった 2011 年までの E 型肝炎届出数は、実態を反映せず実際よりはかなり少ない可能性がある。このような推論が正しければ、2012 年以降の E 型肝炎届出症例数はしばらくの間それ以前より高いレベルで推移するものと考えられる。症例の届出は他のウイルス性肝炎同様に、実態としては各診療施設の任意登録に近いので、実際の診断症例数を下回る可能性は避けられない。しかし E 型肝炎については、国立感染症研究所 HP 上の IDWR により今まで以上に有用な data が提供されると思われる。

### ●E 型急性肝炎の臨床像

流行地における E 型肝炎は、通常は human to human 伝播で、流行時は雨期に発生する水系感染を背景に感染し、若年成人に多く発症し、HEV 遺伝子型は 1 で、妊娠中の劇症化が問題となっている。しかし、日本における E 型肝炎は発症の背景、感染経路、病型、遺伝子型、重症化因子が異なっている。日本国内における 254 例の

表 日本における E 型急性肝炎の臨床像<sup>§</sup>

患者背景		
性別	男性 vs 女性	3.5 : 1
年齢	40 歳未満 vs 40 歳以上	1 : 3
居住地	東日本 vs 西日本 <sup>¶</sup>	5 : 1
発生の季節性 <sup>§</sup>	夏季 : 冬季	1.2 : 1
HEV 遺伝子型	3 vs 4	1.7 : 1
病型	通常 : 重症 <sup>#</sup>	4 : 1
	女性 vs 男性	1 : 3.6
重症化関連因子 <sup>#</sup>	40 歳未満 vs 40 歳以上	1 : 8.2
	遺伝子型 3 vs 4	1 : 3.3
感染経路 <sup>‡</sup>	ブタ肉など摂取 vs 不明	1 : 1.8

§ : 阿部敏紀, 他: 肝臓 47 : 384-391, 2006<sup>3)</sup> から筆者が作成.

¶ : 東日本 : 関東甲信越, 東北および北海道, 西日本 : 中部北陸, 近畿, 中国, 九州沖縄

§ : 便宜上夏季を 4~9 月, 冬季は 10~3 月とした.

# : 重症化は PT 活性 40% 以下の急性肝炎重症型および劇症肝炎と定義した.

‡ : 動物との接触 (n=1), 輸血 (n=5), 国外感染 (n=17) を除外して記載した.

HEV 感染を対象とした 2006 年の全国集計<sup>3)</sup>を参照し臨床像をまとめた(表).

日本における E 型肝炎は東日本に居住する中高年男性に多く発症し, PT 活性 40% 以下の重症例は全体の 1/5 と少ないとはいえ, 重症例には遺伝子型 4 に感染した高齢の男性に多いことが判明している. HEV 感染経路としては, ブタ, イノシシ, シカの肉や肝臓等内蔵を十分加熱せずに摂取する事例が知られているが, これらは半数以下にとどまり, 隠れた感染経路の存在が示唆される.

HEV 感染では, ブタ, イノシシ, シカ肉摂取以外の感染経路が今なお存在する可能性について本稿の読者に注意を喚起したい.

### ●IgA 型抗 HEV 抗体による E 型肝炎診断

2011 年末から Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) による抗 HEV IgA 抗体の測定が保険収載され, 全国の医療施設および外注検査施設で抗 HEV IgA 検査が可能になったことは前述のとおりである.

Takahashi らによると, 研究段階の検討にお

ける本 ELISA の検出力は, 68 名の E 型肝炎症例と 2,781 名の HEV 非感染例に対し感度, 特異度ともに 100% と報告された<sup>4)</sup>. 本報告では, 15 例の E 型肝炎症例から得られた連続血清に対し, PCR による HEV RNA, ELISA による IgA, IgM 分画抗 HEV 抗体の検出可能期間を経時的に検証している. HEV RNA は E 型肝炎発症日から 7~40 (平均 21.4±9.7) 日までに採取された血液から同定され, 15~59 (32.7±13.4) 日後の血清では検出されなかった. 一方, 抗 HEV IgA 分画の ELISA では, 1 例において発症後 62 日後に未検出を示したが, それ以外の 14 例では, 発症 50~144 日後にも検出が確認された. 以上から, 発症後 8 週以内では抗 HEV IgA による HEV 感染診断の確実性はきわめて高いと考えられ, 発症から多少時間が経過した急性肝炎例においても HEV 感染診断はかなりの確度で可能と思われる. 一方, これら 15 例には, PCR による HEV RNA 陽性だが抗 HEV 系はまだ産生が微弱な, 発症のごく早期から観察し得た E 型肝炎例は含まれていない. したがって, 血清 AST が上昇中のきわめて早期の肝炎では抗 HEV IgA 陰性でも HEV 感染を除外できない可能性がある. Takahashi らの 68 例とは重複のない E 型肝炎 94 例を対象に抗 HEV IgA の成績を検討した飯野らの報告<sup>5)</sup>では, HEV RNA が検出された発症 3 日目の E 型 1 症例で抗 HEV IgA は陰性を示した. 発症早期と推測される急性肝炎では, たとえ病初期抗 HEV IgA が陰性でも, AST が peak を超えた時点で HEV IgA 抗体の再検査を試みる事が望ましい. 今後はより多数の HEV 感染症例において本 ELISA が適用されるため, 抗 HEV IgA 陰性を示す HEV 感染症例にも遭遇する可能性があり, さらなる臨床的検討が求められる.

### ●結びに代えて

E 型肝炎には解決を要する臨床的問題が少なくない. HEV 抗体検査の保険適応となり HEV 感染診断症例数が増加するため, E 型急性肝炎の実態が徐々に明らかとなりその臨床上の意義が解明

されることが望まれる。

#### 文 献

- 1) Takahashi K, Iwata K, Watanabe Y, et al. : Full-genome nucleotide sequence of hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 287 : 9-12, 2001
- 2) 国立感染症研究所ホームページ. IDWR 速報データ
- 3) 阿部敏紀, 相川達也, 赤羽賢浩, 他 : 本邦に於ける E 型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴 : 全国集計 254 例に基づく解析. *肝臓* 47 : 384-391, 2006
- 4) Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, et al : Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) in highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* 43 : 49-56, 2005
- 5) 飯野四郎, 狩野吉康, 前久保博士, 他 : E 型急性肝炎の血清診断における IgA クラス抗 HEV 抗体測定試薬「イムニス IgA anti-HEV EIA」の有用性の検討. *医学と薬学* 53 : 461-469, 2005

## 薬物性肝障害の診断が経過中に覆った症例

川上万里\* 藤岡真一\* 足立卓哉\*  
大澤俊哉\* 糸島達也\*

索引用語：薬物性肝障害，E型肝炎，自己免疫性肝炎，DLST，DDW-J 2004 ワークショップ診断基準

## 1 はじめに

高齢化社会における薬物常用者の増加や昨今の健康補助食品の汎用は薬物による健康被害が増加することを予測させる。薬物性肝障害は臨床像に特徴的なものがなく、自己免疫性肝炎との鑑別が難しい場合もある。われわれは過去9年間に経験した薬物性肝障害のうち約1割に後に診断が覆った症例を経験した。その背景や臨床像を薬物性肝障害症例と比較し、現在本邦での診断根拠となるDDW-J 2004 ワークショップ診断基準<sup>1)</sup>の有用性について検討した。

## 2 薬物性肝障害と暫定診断され、後に診断を覆した症例の頻度と内訳

2004年1月～2012年12月に当院に「薬物性肝障害」で入院した患者は107名おり、うち97名は確定診断も同一であった(90.7%)。一方で後に診断が覆った症例を10例認め(9.3%)、その内訳は「E型肝炎」3例(2.8%)、

「自己免疫性肝炎」，「アルコール性肝障害」が各2例(1.9%)，「総胆管結石」，「うっ血肝」，「C型肝炎」が各1例(0.9%)であった(表1)。

## 3 症例の検討 (表2)

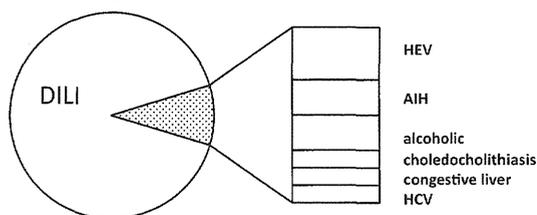
## 1. E型肝炎

否定群のうち最多数を占めた理由として調査期間にE型肝炎の診断項目が保険適用化された2011年10月より前の期間が含まれていたことが大きい。「E型肝炎」と「薬物性肝障害」との鑑別が難しいことは今までも指摘されており<sup>2)</sup>、当院に保存していた血清を用いてHEV RNAあるいはIgA-HEV抗体陰性を確認した肝細胞障害型薬物性肝障害24例とE型肝炎3例を比較すると、peak ALT値のほかは両群に有意差は得ず、臨床像は近似していた(表3)。HEV検査の保険適用後は速やかに診断されると思われるが、現行のDDW-J 2004診断基準の除外項目にHEV検査が含まれていない点が危惧される。

Manri KAWAKAMI *et al* : The cases that varied in diagnosis of the drug-induced hepatic injury all over the course

\*岡山済生会総合病院肝臓病センター [〒700-8511 岡山県岡山市北区伊福町 1-17-18]

表1 暫定診断「薬物性肝障害」107例の内訳



薬物性肝障害	97例 (90.7%)
E型肝炎	3例 (2.8%)
自己免疫性肝炎	2例 (1.9%)
アルコール性肝障害	2例 (1.9%)
総胆管結石	1例 (0.9%)
うっ血肝	1例 (0.9%)
C型肝炎	1例 (0.9%)

## 2. アルコール性肝障害

症例6と症例9は飲酒癖が判明していたが、アルコール性肝障害そのものの増悪か、アルコール性肝障害に薬物性肝障害を併発したか、が鑑別点となった。慢性アルコール摂取はアセトアミノフェンのようなCYP2E1で代謝される薬剤の場合は危険因子になるため、DDW-J 2004診断基準にも飲酒の有無が含まれている<sup>3,4)</sup>。症例9は被偽薬に本剤が含まれ、後者が疑われたが、両者とも退院後飲酒機会を得た折にトランスアミナーゼが再上昇したため診断が確定した(図1)。

## 3. 自己免疫性肝炎

症例8はDDW-J 2004診断基準スコア6点で肝細胞障害型薬物性肝障害と診断したが、高度の黄疸を伴ったためコルチコステロイドを導入した。黄疸、肝障害ともに改善したが、コルチコステロイド減量に伴い肝機能は再増悪をきたした(図1)。発症時抗核抗体は40倍と低値で、組織像も自己免疫性肝炎としての典型的な所見を呈さず、自己免疫性肝炎国際診断基準スコアでも「-1点」であったが、その後抗核抗体は160倍に上昇した。自己免

疫性肝炎として現在もコルチコステロイドを服薬している。

症例10は被偽薬の内服中止に伴い肝障害は速やかに改善し、DDW-J 2004診断基準スコア「10点」で肝細胞障害型薬物性肝障害と診断されたが、7カ月後肝機能は再増悪した(図1)。初回陰性であった抗核抗体が160倍と上昇し、自己免疫性肝炎国際診断基準スコアも発症時の「1点」から「9点」と上昇した。急性肝炎の自然治癒後に急性発症する自己免疫性肝炎と診断し、コルチコステロイドを導入したところ、トランスアミナーゼは正常化した。両者とも組織検査で自己免疫性肝炎の典型的所見を得ず、自己免疫性肝炎国際診断基準で「確診」域に至らないことから発症早期と考えられ、そのtriggerが薬物であった可能性が示唆される。熊木ら<sup>5)</sup>は現行のDDW-J 2004診断基準での自己免疫性肝炎との鑑別は困難であることを述べている。

## 4. 画像診断の有用性

症例3は3カ月後の再発時に「総胆管結石」と診断された。総胆管結石排石後は画像上結石が描出されないため診断が難しいが、初回より胆嚢内にdebrisがあることは指摘されていた。当初「薬物性肝障害」を疑ったことが画像検査を軽視させたとも考え得る。

## 5. DDW-J 2004診断基準を満たさなかった症例

「C型肝炎」と診断された症例1は膠原病にてコルチコステロイドを内服中に肝障害を認めたが、被偽薬が存在し、発症の2週間前に行われたスクリーニング検査でC型肝炎抗体が陰性であったため発症時の同検査が行われなかった。DDW-J 2004診断基準は満たさなかったが、当初は「薬物性肝障害」と、治癒が遅延した時点では「自己免疫性肝疾患」と診断され、C型肝炎の診断までに7カ月を要

表2 「薬物性肝障害」が否定された症例の背景

age sex	被偽薬	飲酒	A N A	アレルギー 素因	慢性肝疾患	投与期間	TB (mg/dL)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	PT (%)	DILI TYPE	EO ↑	DLST	特殊 治療	半減期 (days)	DDW-J 2004 診断	最終診断
1 39F	Conjugated estrogens	-	+	+	+	1M	1.0	346	436	81	肝	-	無	-	遷延	×	HCV
2 71F	dietary supplement	-	-	-	-	1M	1.2	2,600	265	75	肝	-	+	-	4	○	HEV
3 85M	Carvedilol	-	-	-	-	12M	3.2	535	383	68	肝	+	-	-	3	○	choledo- cholithiasis
4 71M	Vardenafil Hydrochloride Hydrate	-	-	-	-	7d	1.9	726	809	83	肝	-	-	-	5	○	HEV
5 25F	Cefteram Pivoxil	+	-	+	-	7d	1.2	1,297	649	81	肝	-	無	-	5	○	alcoholic liver injury
6 71F	Cibenzoline Succinate	-	+	-	-	6M	2.6	208	357	88	肝	-	無	-	50	×	congestive liver
7 38M	Serrapeptase Ractec acid bacteriae	+	-	-	-	1M	1.7	248	497	NT	混合	-	+	-	2	○	alcoholic liver injury
8 87M	Acetaminophen Clarithromycin Solifenacin Succinate	-	+	-	-	1M	5.4	733	409	86	肝	-	-	+	7	○	AIH
9 82F	Imidafenacin Ibudilast	-	-	-	-	1M	3.3	1,498	447	90	肝	-	-	-	4	○	HEV
10 45F	dietary supplement	-	-	-	-	2M	11.1	724	464	81	肝	+	+	-	5	○	AIH

NT: not tested

表3 「肝細胞障害型薬物性肝障害」群と「E型肝炎」群との比較

	肝細胞障害型薬物性肝障害 (n=24)	E型肝炎 (n=3)	p
年齢 (y.o.)	57±16	75±6	0.0745
高齢者 (>65 y.o.)	11 (46%)	3 (100%)	0.0767
性別 (male/female)	7/17	1/2	0.8815
飲酒	3 (13%)	0 (0%)	0.5160
アレルギー素因	6 (25%)	0 (0%)	0.3261
複数回の肝疾患既往	9 (38%)	0 (0%)	0.1939
TB (mg/dL)	2.2 (0.6-17.4)*	1.9 (1.2-3.3)*	0.5216
PT (%)	80.5 (30-110)*	83 (75-90)*	0.8163
ALT (IU/L)	693.5 (140-2,185)*	1,498 (726-2,600)*	0.0111
ANA陽性	8/21 (38%)	0/2 (0%)	0.2798
好酸球数高値	7 (29%)	0 (0%)	0.2771
DLST陽性	5/11 (45%)	1/3 (33%)	0.7069
半減期 (days)	7.5 (2-28)*	4 (4-5)*	0.2087
DDW-J 2004 診断基準スコア	7±1	8±2	0.2999
DDW-J 2004 診断基準適合	22 (92%)	3 (100%)	0.6033

\*median (range)

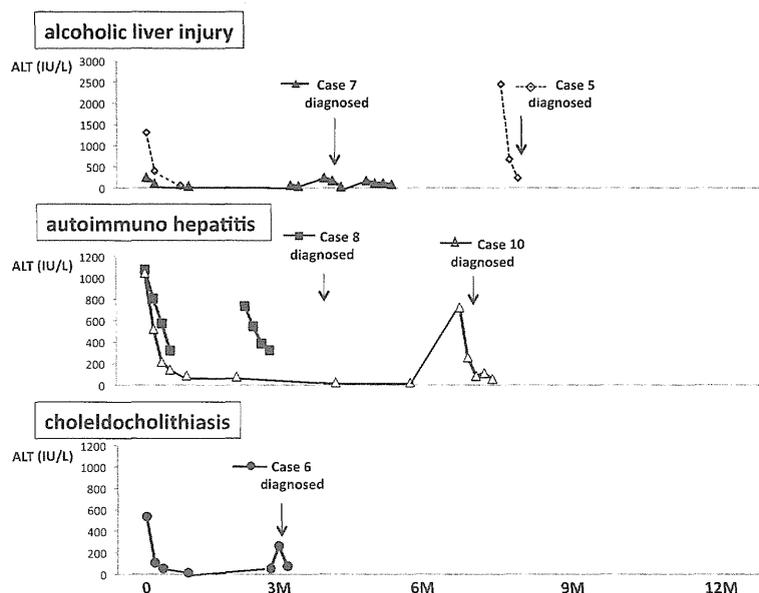


図1 否定された症例の経過

した。急性肝障害発症時にはウイルス抗体検査のスクリーニングを行うなど、丁寧な鑑別診断が必要であることを改めて認識した。また症例6はもともと弁膜症を有していた。被

偽薬中止により肝障害は軽快したが、遷延した。その後弁膜症手術が行われ、肝機能が正常化し、「うっ血肝」と診断した。

表4 「薬物性肝障害」群と「否定」群の比較

	薬物性肝障害 (n=97)	否定例 (n=10)	p
年齢 (y.o.)	62±17	61±23	0.9292
高齢者 (>65 y.o.)	53 (55%)	6 (60%)	0.7455
性別 (male/female)	41/56	4/6	0.8900
飲酒	15 (15%)	2 (20%)	0.7087
アレルギー素因	20 (21%)	2 (20%)	0.9632
慢性肝疾患	20 (21%)	1 (10%)	0.4208
1カ月以内の被疑薬内服	61 (63%)	4 (40%)	0.1582
ANA陽性	34/78 (44%)	2/7 (29%)	0.4411
好酸球数高値	30 (31%)	2 (20%)	0.4724
DLST陽性	10/44 (23%)	3/7 (43%)	0.2563
DDW-J 2004 診断基準スコア	6±1	6±2	0.9393
DDW-J 2004 診断基準適合	85 (88%)	8 (80%)	0.4958
肝庇護薬	36 (37%)	4 (40%)	0.8574
特殊加療 (corticosteroid, PE)	9 (9%)	1 (10%)	0.9405
半減期 (days)	7 (1-60)*	5 (2-50)*	0.7003

\* median (range)

## 4

薬物性肝障害群との比較とDDW-J  
2004ワークショップ診断基準の  
有用性

表4に薬物性肝障害群97例と否定群10例の比較を提示する。「高齢者の割合」、「飲酒歴」、「アレルギー素因の保有率」などの背景には有意差を得なかった。否定群のうち好酸球増多は2例(20%)に、リンパ球幼弱化刺激試験(DLST)は施行7例中3例(43%)に陽性例を認めた。自己免疫性肝炎と診断した2例が薬物誘発性であったことを加味し、これらを除いた5例で検討しても、2例(40%)が陽性となる。DLSTは検査時期による差異<sup>6)</sup>や偽陽性薬<sup>5)</sup>などの問題が指摘されているが、今回の検討でも薬物性肝障害の確定診断に有用な項目ではなかった。

DDW-J 2004 診断基準も否定群の8割が5点以上であり、薬物性肝障害との有意差は得なかった。滝川らは本診断基準を客観的評価が行える点を評価しながらも、肝臓専門医以外

の利用を目的としたことを述べており<sup>1,7)</sup>、見落し例をつくらないことに重点がおかれている。

本稿でも当初に「薬物性肝障害」と診断したために診断が遅れた症例を提示したが、診断基準の偽陽性率が高いことは正規の診断を遅らせる可能性を高めてしまう。紛らわしい症例は肝臓専門医の意見を取り入れるなど、多方面からの診断が必要であることを周知するべきだろう。また、保険適用されたHEV検査が含まれず、適用されていないDLSTが含まれる点には解決が望まれる。

## 5

## おわりに

自験例を顧みて、現行のDDW-J 2004 診断基準には偽陽性例が存在することをふまえ、治癒後も経過を追い、再発時には画像検査を含めた細やかな除外診断を行うことなどが重要と思われた。

謝辞：HEV検査を行っていただいた自治医科大学  
感染・免疫学講座ウイルス学部門の岡本宏明先生，  
高橋雅春先生，東芝病院研究部の三代俊治先生，高  
橋和明先生に深謝します。

#### 文 献

- 1) 滝川 一，恩地森一，高森頼雪，他：DDWJ 2004  
ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案。  
肝臓46：85-90，2005
- 2) Dalton ER, Fellows HJ, Stableforth W et al : The  
role of hepatitis E virus testing in drug-induced  
liver injury. Aliment Pharmacol Ther 26 :  
1429-1435, 2007
- 3) Caro AA and Cerderbaum AI : Oxidative stress,  
toxicology and pharmacology of CYP2E1. Annu  
Rev Pharmacol Toxicol 44 : 27-42, 2004
- 4) 恩地森一 編. 薬物性肝障害の実態. 中外医学  
社 東京, 2008
- 5) 熊木天児, 村田洋介, 恩地森一. 新しい診断基  
準の有用性と問題点. 医学のあゆみ214 :  
779-784, 2005
- 6) 滝川 一, 村田洋介, 村脇義和, 他 : 薬物性肝  
障害をめぐって. 肝臓49 : 537-548, 2008
- 7) 滝川 一 : 薬物性肝障害の診断基準. 肝臓48 :  
207-209, 2007

\* \* \*

## 急性肝不全の予後

滝川 康裕\* 鈴木 一幸\*

索引用語：肝性脳症，劇症肝炎，プロトロンビン時間，肝移植，多臓器不全

### 1 はじめに

急性肝不全 (Acute liver failure : ALF) とは急激かつ高度の肝細胞機能障害に基づいて肝性脳症をはじめとする肝不全症状をきたす予後不良の疾患群である<sup>1)</sup>。多くの場合，病理学的には広汎あるいは亜広汎肝細胞死の像を呈する。肝細胞死(急性肝障害)の原因はウイルスなどによる炎症の場合と薬物中毒や循環障害などによる非炎症の場合に大別される。

わが国では急性肝障害の原因の大多数がウイルス性と考えられてきたことから，肝炎(ウイルス性肝炎，薬剤アレルギー性肝炎，急性発症自己免疫性肝炎)による急性肝不全を「劇症肝炎」とし，急性肝不全の代表として扱ってきた経緯がある。したがって，米国や英国で急性肝不全の成因の第1位を占めるアセトアミノフェン中毒や循環障害などはわが国の劇症肝炎からは除外されてきた。一方で，劇症肝炎の成因のひとつとして，その多くを占める「成因不明(あるいは非A非B型肝炎)」例が本当に「肝炎」であるのかは明確ではなかった。

これらの問題点を解消し，欧米の概念との整合性を得る目的から，わが国でも急性肝不全の概念の導入が検討され，2011年厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班において定義が定められた(表1)<sup>2)</sup>。この定義では，従来の劇症肝炎は，成因不明を含む肝炎による昏睡型急性肝不全に相当する。

### 2 わが国における劇症肝炎の予後の変遷

前述の経緯から，わが国では急性肝不全としての全国統計はなく，劇症肝炎の全国統計が1983年以来行われてきた。これを基に，わが国の急性肝不全の予後の変遷を述べる。

#### 1. 臨床病型と予後

昏睡型の急性肝不全の予後は発症あるいは黄疸の発現から肝性昏睡の発現までの期間により異なることが知られており，この期間によっていくつかの臨床病型に分けられている。わが国では劇症肝炎の全国集計を基に，初発症状から昏睡までの期間が10日以内の

Yasuhiro TAKIKAWA et al : Prognosis of acute liver failure

\*岩手医科大学消化器・肝臓内科 [〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1]

表1 急性肝不全の定義(厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班, 文献2)

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. ただし, 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. ただし, 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」を用いる.
- (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.
- (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.

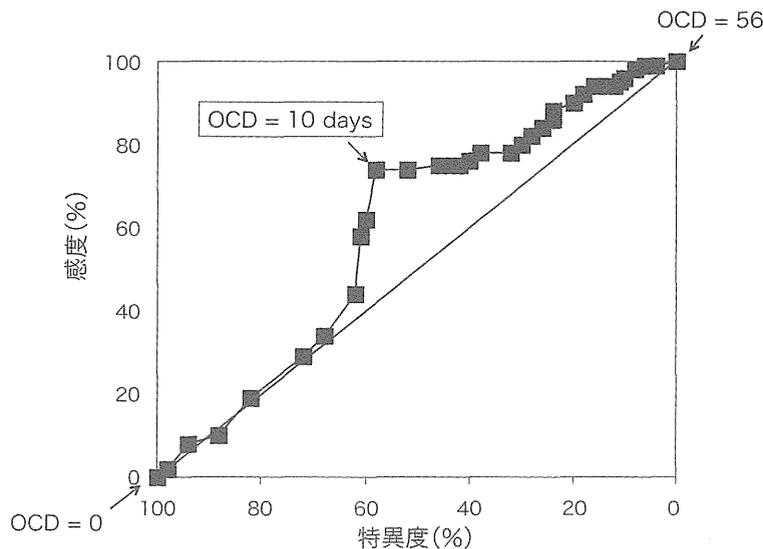


図1 発症-昏睡日数(OCD)による致死例の判別: ROC解析

表2 成因別内科的救命率の変遷(厚生労働省全国統計)

	年代による変遷					臨床病型(1998～2010)	
	'83～'97	'98～'01	'02～'04	'05～'07	'08～'10	急性型	亜急性型
A型肝炎	57.8	76.5	54.5	54.5	66.7	72.7	40.0
B型肝炎	29.3	29.6	36.1	38.8	12.8	36.9	18.1
自己免疫性	-	16.1	0	25.0	17.6	30.0	14.1
薬物性	23.6	41.0	30.6	39.1	16.7	50.9	18.7
成因不明	17.1	27.4	24.4	24.2	26.7	42.5	17.8
全体	25.9	32.6	31.5	35.2	20.8	42.2	18.8

%

表3 B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎の分類、頻度、救命率(厚生労働省全国統計)

	例数	臨床病型頻度(%)		救命	
		急性	亜急性	救命例	救命率(%)
急性感染	254	84.3	15.7	105	41.3
キャリア例	151	35.1	64.9	21	13.9
判定不能	38	73.7	26.3	9	23.7
計	443	66.6	33.4	135	30.5

急性型と11日以上亜急性型に分類している(表1)。この基準は後の全国統計に基づくReceiver-oriented curve (ROC) 解析(図1)でも再確認されている<sup>3)</sup>。発症-昏睡期間のさらに長い遅発性肝不全は、極めて予後不良で、急性肝不全の類縁疾患とされる。

米国では、予後を規定しているのは成因であり、発症-昏睡期間(臨床病型)が本質ではないとし、臨床病型が一見予後と関連しているように見えるのは、各病型に含まれる成因に偏りがあるからだとしている<sup>4)</sup>。

しかし、わが国の全国統計による内科的救命率をみると、急性型、亜急性型それぞれ40%、20%程度であり、いずれの成因においても急性型は亜急性型に比して救命率が高い(表2)。このことは、少なくとも肝炎や成因不明例においては、臨床病型は予後を規定す

る重要な因子であることを示している。

米国の見解との違いの原因は、対象とする疾患の違いによると考えられる。すなわち、わが国では肝炎による昏睡型急性肝不全つまり劇症肝炎といういわば単一疾患を対象としてきたのに対し、欧米では肝炎、非肝炎を含めた急性肝不全という症候群を対象にしてきたためと考えられる。その意味でも、わが国の急性肝不全の新定義に即した昏睡型急性肝不全の予後の解析が待たれる。

## 2. 成因と予後

米国のALF study groupが主張するように、成因は臨床病型と並んで重要な予後因子であることはいうまでもない。表に示すように、内科的救命率は成因により大きく異なり、A型肝炎が比較的良好で自己免疫性、成因不明が予後不良である(表2)。

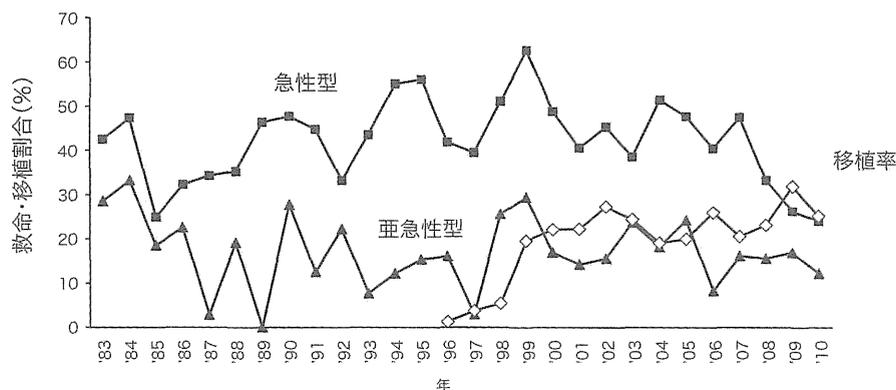


図2 わが国における劇症肝炎の内科的救命率と肝移植率の変遷(厚生労働省全国統計)

B型肝炎の予後は急性感染とキャリアからの発症では大きく異なる。急性感染の約85%は急性型で救命率は約40%と比較的良好であるが、キャリアからの発症では約65%が亜急性型で、救命率は約15%と低い(表3)。さらに近年ではHBV既感染からの再活性化いわゆる*de novo* B型肝炎による劇症肝炎が問題となっており<sup>6)</sup>、これまで昏睡発現(劇症化)に至った症例はいずれも内科的救命ができていない。*de novo* B型肝炎は免疫抑制療法に際して、再活性化予防のガイドライン<sup>9)</sup>を踏襲することで完全に予防しうるので、今後発生数の減少が期待される。

1997年以前は自己免疫性肝炎としての成因分類がなかったため、非A非B肝炎として集計されており<sup>7)</sup>、成因不明に含まれていたと考えられる。このため、1998年以降<sup>8)</sup>と単純な比較はできないが、A型、B型、薬物性に関しては比較が可能と考えられ、これらの救命率に大きな改善はみられない(表2)。

### 3. 予後の変遷と背景・治療因子

わが国における劇症肝炎の内科的救命率の変遷と肝移植率を図2、表に示す。内科的救命率は、1990年代後半から急性型でやや改善している傾向がみられる。この時期は、人

工肝補助療法として、血液濾過透析(HDF)が導入され普及した時期にほぼ一致することから、HDFの効果と考えられる。これに対し、亜急性型の救命率は依然として低く、改善がみられていない。代わって、2000年代から亜急性型を中心に主に生体肝移植による救命が図られるようになり、劇症肝炎の25%前後に施行されている。

先にも述べたように、各成因とも年代による大きな改善はみられず、むしろ近年(2008～2010年)はB型肝炎、自己免疫性、薬物性ともに救命率が低下している(表2)。この原因は不明であるが、劇症肝炎患者の高齢化がいわれており、基礎疾患保有率、薬物内服率などの複合的な影響の解析が必要と思われる。

一方で、専門施設ではHDFにより少なくとも急性型劇症肝炎の救命率が格段に向上し、昏睡からの覚醒率も飛躍的に改善したとする報告が多い<sup>9)~11)</sup>。しかし、疾患の性質上無作為化比較試験(RCT)が困難であり、実証は得られていない。今後は、人工肝補助療法を標準化したうえで多施設の臨床研究により、効果を実証していくことが望まれる。

### 4. 移植成績

わが国では劇症肝炎の約25%に肝移植が

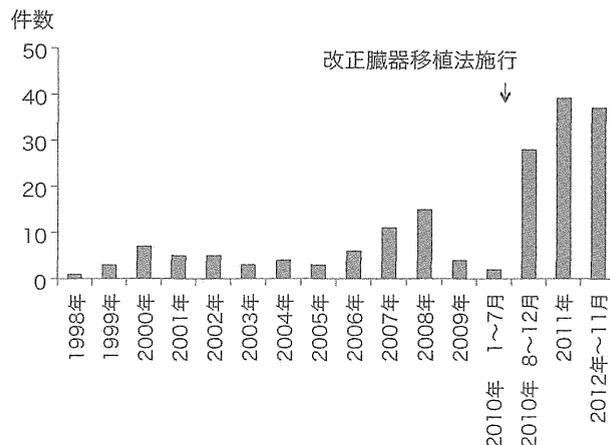


図3 わが国における脳死肝移植件数の変遷(日本臓器移植ネットワークホームページ)

表4 非肝炎急性肝不全の特徴(文献16)

	例数	昏睡発現				昏睡発現割合(%)	死亡割合(%)	肝不全死の割合(%)	移植割合(%)
		急性型	亜急性型	LOHF	ACLF				
中毒性	3	2	0	0	0	66.7	0	-	0
アルコール性	24	5	2	0	9	45.8	37.5	66.7	0
循環障害	18	4	1	0	2	33.3	56.3	11.1	0
悪性腫瘍浸潤	5	0	3	1	0	80.0	60.0	33.3	0
代謝性	6	2	1	0	1	50.0	16.7	0	16.7
術後肝不全	2	0	0	0	2	100	100	0	0
その他	4	1	1	0	0	50.0	75.0	0	0

行われており、そのほとんどは生体肝移植である。1年、5年、10年生存率はそれぞれ74%、70%、68%と報告されており、内科治療の成績より遙かに高い<sup>12)</sup>。しかも、肝移植は原則として内科的治療による救命を断念した患者に対して行われることから、その意義は極めて大きい。

わが国における脳死肝移植は、1997年に脳死臓器移植法が成立し、1998年に第1例目が行われたが、2009年までの10年間で66例が行われたにすぎなかった。そのうち、劇症肝炎は8例(14%)である。しかし、2010年7月に改正臓器移植法が施行されてからは、

28カ月で104例の脳死肝移植が行われている(図3)。劇症肝炎は、レシピエントの医学的緊急度が最上位にあることから、ドナーの増加により劇症肝炎に対する脳死肝移植が増加することが期待される。

欧米においても、急性肝不全における肝移植の救命効果についてはRCTがなされていない。しかし、無作為ではないが移植例と内科治療例との救命率の比較から、肝移植が急性肝不全の救命率を有意に向上すると考えられている<sup>13)</sup>。米国での急性肝不全に対する脳死肝移植の1年生存率は近年82%に向上したといわれる<sup>14)</sup>。英国では1年、5年生存率は

表5 急性肝障害のPTの値と昏睡発現割合(岩手医科大学  
消化器・肝臓内科, 北東北肝炎調査・治療研究会)

	PT (%)		
	< 40	40 ~ 60	60 ~ 80
例数	67	86	112
昏睡発現例	19	1	1
	28.4	1.2	0.9
昏睡発現率(%)	13.1		
	7.9		

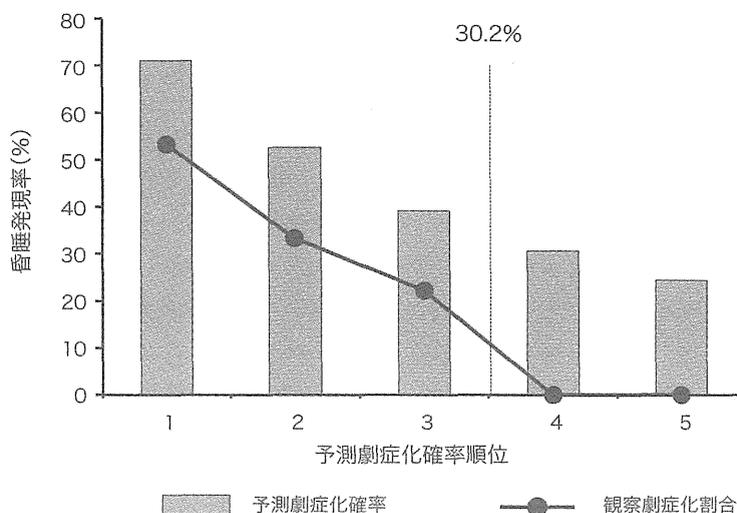


図4 劇症化予知精度: Hosmer-Lemeshow test (予測劇症化確率 20% 以上) (文献19)

それぞれ81%, 73%と報告されている<sup>15)</sup>。日本と異なり, 欧米では脳死肝移植がほとんどを占め, 米国では急性肝不全に対する生体肝移植は, 移植全体のわずか2%である。

### 3 非肝炎急性肝不全の予後

#### 1. わが国の成績

先にも述べた通り, 劇症肝炎の対象成因すなわち肝炎および成因不明以外の急性肝不全に関する全国調査は2010年に開始されたばかりで, まだ, データの集積が十分ではない。2011年の急性肝不全の定義策定のための基

礎資料として, プロトロンビン時間50%以下, PT-INR 1.5以上を示した急性肝障害を暫定的な急性肝不全として2008~2009年, 全国調査を行った<sup>16)</sup>。この資料を基に, 非肝炎による急性肝不全の予後の特徴を述べる。

肝炎も含めて124例の暫定的急性肝不全が集計されたが, このうち非肝炎急性肝不全72例の特徴を表4に示す。この中で最も多いアルコール性はacute-on-chronic liver failure (ACLF)の病型をとることが多いため, 急性肝不全の定義では対象疾患から除外されている。アルコール性に次いで多いのは循環障害

によるもので、これには心原性ショックや急性Budd-Chiari症候群、敗血症、DICなどが含まれる。死亡割合に比し肝不全死の割合が低いのが特徴で、原疾患や多臓器不全による死亡が多いといわれる。合併症を有することも多く、肝移植に至ることは稀である。

## 2. 米国の成績

米国のALF study groupにより、多施設共同研究が行われ昏睡型急性肝不全1,000例以上の解析が発表されている<sup>17)</sup>。成因の46%をアセトアミノフェン中毒が占めており、日本の肝炎に相当するのは、成因不明14%、A型肝炎2.6%、B型肝炎7.7%、自己免疫性肝炎5.9%および特異体質による薬物性肝障害(アレルギーと中毒を含む)12%の計42.2%である。

米国の診断基準が肝性昏睡I度も昏睡型に含めていることと、日本ほど人工肝補助を行わないことなどのため、内科治療成績を比較するのは困難だが、内科的救命率は全体で46%であり、アセトアミノフェン65%、A型肝炎58%と良好で、薬物29%、B型肝炎25%、成因不明25%と日本の成績に類似している<sup>18)</sup>。また、肝移植が全体の25%に施行され、3年生存率が約80%である点も同様である。

## 4 予知システムからみた急性肝障害の予後

わが国の急性肝不全の定義が、非昏睡型も規定したことから、PTが40%以下あるいはPT-INRが1.5.以上を示した急性肝障害の昏睡発現率が算出されるようになった。全国統計での登録では、非昏睡型の把握がまだまだ不十分なため、みかけ上高い昏睡発現率になっているが、岩手医科大学の劇症化予知システム<sup>19,20)</sup>では、PT80%以下の段階から症例を

登録しており、PTに応じたほぼ正確な昏睡発現率が計算されていると思われる(表5)。

このデータからも、PT40%以下で昏睡発現率が急激に増加することが示されており、1982年に定められた劇症肝炎の診断基準<sup>21)</sup>が極めて優れていることが改めて確認された。

また、この予知システムでは、予測劇症化確率に比して観察劇症化割合が低下しており(図4)、早期に予知して専門施設に搬送することが劇症化予防に有効となる可能性を示唆している。

## 5 おわりに

急性肝不全の予後改善のために、移植の推進、強力な人工肝補助の開発、細胞移植や再生治療法など、さまざまなアプローチがなされている。しかし、いまだに予後改善効果が実証された治療法はない。劇症化予知・予防も含めたこれらのアプローチが、急性肝不全による死亡の減少に繋がることを期待する。

## 文 献

- 1) Trey C, Lipworth L, Chalmers TC et al : Fulminant hepatic failure. Presumable contribution to halothane. N Engl J Med 279 : 798-801, 1968
- 2) 持田 智, 滝川康裕, 中山伸朗, 他 : 我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確率 : 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, ワーキンググループ-1, 研究報告. 肝臓 52 : 393-398, 2011
- 3) Takikawa Y, Suzuki K : Clinical epidemiology of fulminant hepatitis in Japan. Hepatol Res 38 : S14-S18, 2008
- 4) Polson J, Lee WM : AASLD position paper: The management of acute liver failure. Hepatology 41 : 1179-1196, 2005
- 5) Yeo W, Chan TC, Leung NW et al : Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol

- 27 : 605-611, 2009
- 6) 楠本 茂 : 癌化学療法によるB型肝炎ウイルス再活性化の対策と問題点. 医学のあゆみ 242 : 437-442, 2012
  - 7) Sato S, Suzuki K, Takikawa Y et al : Clinical epidemiology of fulminant hepatitis in Japan before the substantial introduction of liver transplantation: an analysis of 1309 cases in a 15-year national survey. Hepatol Res 30 : 155-161, 2004
  - 8) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A et al : Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. Hepatol Res 38 : 645-657, 2008
  - 9) Inoue K, Kourin A, Watanabe T et al : Plasma wxchange in combination with online-hemodiafiltration as a promising method for purifying the blood of fulminant hepatitis patients. Hepatol Res 38 : S46-S51, 2008
  - 10) Yokai T, Oda S, Shiga H et al : Efficacy of high-flow dialysate continuous hemodiafiltration in the treatment of fulminant hepatic failure. Transfus Apher Sci 40 : 61-70, 2009
  - 11) 荒田慎寿, 森脇義弘, 高山和久, 他 : 急性肝不全に対するon-line hemodiafiltration を用いた人工肝補助療法の確立. 肝臓 53 : 7-17, 2012
  - 12) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 46 : 524-536, 2010
  - 13) Bernal W, Wendon J : Liver transplantation in adults with acute liver failure. J Hepatol 40 : 192-197, 2004
  - 14) O'Mahony C, Petel S, Suaretz J et al : Have U.S. orthotopic liver transplant (OLT) outcomes for acute liver failure improved in the last decade? Hepatology 46 : 492A, 2007
  - 15) Wigg AJ, Gunson BK, Mutimer DJ : Outcomes following liver transplantation for seronegative acute liver failure: Experience during a 12-year period with more than 100 patients Liver Transpl 11 : 27-34, 2005
  - 16) Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N et al : Diagnostic criteria of acute liver failure: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. Hepatol Res 41 : 805-812, 2011
  - 17) Stravitz RT, Kramer D : Management of acute liver failure. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 6 : 542-553, 2009
  - 18) Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL et al : Acute liver failure: summary of a workshop. Hepatology 47 : 1401-1415, 2008
  - 19) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K et al : 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 51 : 1021-1029, 2009
  - 20) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K et al : Prediction of hepatic encephalopathy development in patients with severe acute hepatitis. Dig Dis Sci 51 : 359-364, 2006
  - 21) 犬山シンポジウム記録刊行会 : A型肝炎・劇症肝炎. 第12回犬山シンポジウム, 中外医学社, 東京 pp110-230, 1982

\* \* \*

《トピックス》

# 11 劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン

中山 伸朗\*  
なかやま のぶ あき

持田 智\*  
もち た さとし

 **ポイント**

- 1996年発表のガイドラインは、最近の症例に適用すると、正診率が低下している。
- ガイドライン変更のため、厚生労働省研究班は多変量解析に基づきスコアリングシステムを、我々はデータマイニング手法で決定木、RBF法、BP法の予後予測モデル3種を作成した。
- 新規に開発された予後予測モデルは、いずれも正診率、感度、特異度、とも向上したが、BP法モデルの検証結果がもっとも良好である。
- スコアリングシステムはⅡ度以上の脳症出現時の評価モデルで、決定木には脳症出現時と5日後のモデルがあり、すでに実用化されている。
- BP法とRBF法、両モデルの実用化に向けて、オンラインシステムの整備が進んでいる。

 **キーワード** 多変量解析, データマイニング, 決定木, 放射基底関数, 誤差逆伝播法

\*埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科

日本急性肝不全研究会の作成した肝移植の適応ガイドラインは、1996年に発表された当初、正診率が高く、信頼性の高い簡便なガイドラインとして今日まで臨床の場で使用されてきた。しかし、最近の劇症肝炎全国調査のデータで、このガイドラインの有用性を検討すると脳症出現時の正診率は低下しており、5日後の再評価でも改善しない<sup>1)</sup>。特に、亜急性型では特異性が40%と低く、救命例を死亡と予測して肝移植を実施していた可能性がある。

そこで、厚生労働省研究班のワーキング・グループでは、多変量解析に基づく探索的検討により、スコアリングシステムの新たな指針を提唱した<sup>2)</sup>。一方、我々はデータマイニング手法を採用し、複数の新たな劇症肝炎の予後予測モデルを開発し、その有用性を検討している<sup>3)</sup>。

## ●スコアリングシステム

Ⅱ度以上の肝性脳症発現時に予後予測を行うモデルを作成することを目的として、厚生労働省研究班が実施した劇症肝炎・LOHFの全国調査に登録された1998年から2008年までに発症した1,096例を対象とした。98年から2003年までに発症した698例を予後予測モデル生成に、2004年から2008年発症の394例をモデル検証にそれぞれ振り分けた。さらに肝移植を実施した症例、欠損値のある症例を解析から除外した結果、モデル生成症例は421例、検証症例は231例になった<sup>2)</sup>。Ⅱ度以上の肝性脳症出現時に予後に関する項目を背景因子および血液検査値より抽出するため、まず、モデル生成症例のデータを対象に単変量解析が行われた。18項目が抽出され、次に多変量解析のステップワイズ法で10項目までに絞られた。そのうち年齢は、小児でも使用できるようにするために除外した。ROC曲線を作成し、