

# 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)

劇症肝炎分科会  
分担研究報告書

ワーキンググループ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。現時点で41症例の登録があり、各施設からの登録を継続している。

## 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、NH<sub>3</sub>、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<sup>\*1</sup> (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)<sup>\*2</sup>
- (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27施設)

## C. 研究結果

現在各施設での倫理委員会承認が終了した。27施設中13施設からエントリーがありその他の施設からの登録を継続している。

## D. 考 察

## E. 結 論

## 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 難治性疾患等克服研究事業 (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

## ワーキンググループ - III

急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言：

OLHDF, HFCHDF による覚醒率向上の認識とその全国標準化の必要性

研究協力者 横須賀 収 千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学 教授

研究要旨：本研究では、急性肝不全に対する血液浄化療法の現状を調査し、その有効性を検証し、望ましい人工肝補助療法の全国標準化を目的とする。今回は、急性肝不全症例における on-line HDF, high-flow CHDF による高率の覚醒率の認識の必要性和、現時点における最善の人工肝補助についての簡潔な提言を行なうことで、その全国標準化の必要性について報告する。

### 共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院 消化器・腎臓内科学  
ワーキンググループ III  
横須賀 収 千葉大学大学院 消化器・腎臓内科学  
教授  
織田 成人 千葉大学大学院 救急集中治療医学  
教授  
井上 和明 昭和大学藤が丘病院 消化器内科 准  
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 消化器内科肝臓分野  
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 教授  
安部 隆三 千葉大学大学院 救急集中治療医学  
藤原 慶一 千葉大学大学院 消化器・腎臓内科学

### A. 研究目的

昏睡型急性肝不全の症例数は減少しているが、その非移植救命率は改善していない。急性肝不全は多臓器不全を呈することが多く、その救命率を改善するには人工肝補助 (artificial liver support, ALS) による、肝移植を前提とした意識覚醒率の向上 (脳浮腫の防止, レシピエントの治療意志確認) と合併症治療を含む全身管理が不可欠である。

当 WG-III で 2011-12 年に行なった「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」(藤原他. 肝臓 2012; 53: 530-3) によると、全国の 80% 以上の施設で血漿交換 (plasma exchange, PE) と何らかの血液濾過透析 (hemodiafiltration, HDF) の併用が標準療法となっていた。HDF については、continuous HDF (CHDF)・HDF (従来法) が多く、透析液流量を大幅に増加させた high-flow CHDF (HFCHDF) や透析液を清浄化して補充液として用いる on-line HDF (OLHDF) のどちらかが施行されていたのは 23 施設にとどまっていた。ALS 施行例の覚醒率は全体で 53% であり、これは HFCHDF や OLHDF を用いた報告 (千葉大学, 昭和大学藤が丘病

院, 横浜市立大学) の 90% 前後と比較すると低率であり、より強力な覚醒能を有する ALS の標準化が急務である。

### B. 研究方法

前述の ALS の現状に関する全国アンケート調査の結果と、高率の覚醒率を達成している主要 3 施設 (千葉大学, 昭和大学藤が丘病院, 横浜市立大学) の ALS の方法を比較することで、将来的な全国標準化のための第一段階として、現状における最善の ALS の簡潔な提言を行なった。

### C. 研究結果

千葉大学における劇症肝炎・LOHF に対する ALS の変遷について述べる。1996 年までは現在でも全国的な標準療法である PE + continuous HDF (CHDF) を行なっていたが、1996 年以降、透析液流量 ( $Q_D$ ) を増やした HFCHDF ( $Q_D=300\text{ml}/\text{min}$ ) が導入された。2004 年からは更に透析流量を強化した ( $Q_D=500\text{ml}/\text{min}$ ) HFCHDF を施行し、覚醒率は 90% 弱にまで向上し、PE は補助的役割となった。更に 2011 年からは on-line HDF に切り替わり PE の施行頻度はさらに減少している (図 1-3)

主要 3 施設の昏睡型急性肝不全の覚醒率は、千葉大学 (HFCHDF/OLHDF) 88.9%, 昭和大学藤が丘病院 (OLHDF) 94.0%, 横浜市立大学 (OLHDF) 94.1% と全国標準の 52.7% と比較すると有意に高率であった ( $p<0.001$ ) (図 4)。

### D. 考 察

前希釈 on-line HDF は、①大量の置換液を用いることで単位時間当たり最高効率の HDF が可能であり、②回路凝固が起こりにくいため回路交換の頻度も少なく簡潔・安全で、しかも③透析液から置換液を作成することで大幅にコストが抑えられることから、ALS の第一選択と成り得ると思われる。しかし、①水質の清浄化管理設備の設置、②肝不全用透析液の開発、③適切・安全な施行条件の設定、④急性肝不全への保険未適応、⑤他透析関連学会との擦り合わせの必要性な

ど、全国標準化療法とするには解決すべき課題は多く、その壁は高い。

アンケート調査では HFCHDF・OLHDF のどちらかが施行されていたのは23施設にとどまっていたが、技術的にそれらが可能な施設は53施設あり、今回の簡潔な提言は主にこうした施設に向けられたもので、今後の早期の強化が期待される。それと平行して本ワーキンググループにおいては OLHDF の方法論の標準化を進めていくことが必要である。多くの施設で覚醒率の向上が確認されれば、詳細な最終提言（指針）を全国施設に向けて作成する予定である。将来、HFCHDF/OLHDF の施行により全国的に覚醒率の改善が確認された場合、ALS としての PE のあり方の見直しも必要になってくると思われる。また岩手医科大学においては、革新的医療機器等開発事業補助金「on-line HDF を基盤とした急性肝不全用の一体型個人用人工肝補助装置の開発」で試用器を開発中である。

## E. 結 論

現時点における最善の HDF としては、① OLHDF が施行可能で習熟している場合には OLHDF が第一選択となる。② OLHDF が施行困難な場合には、現状でも多くの施設で可能な透析液流量 ( $Q_D$ ) を強化した HFCHDF を施行しながら覚醒率の改善をはかることが肝要である。

HDF を主体とする日本の ALS は、OLHDF をもって最終型に近づいたと言える。しかしながら、昏睡型急性肝不全の非移植生存率は覚醒率に比べて依然として低率であり、ALS による覚醒・全身状態の維持は救命のための前提にすぎない。

早期診断・治療、内科的治療の徹底ができれば、現状でも ALS・肝移植を要する症例は大幅に減らすことができる可能性があり、そのための啓蒙が何より重要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 「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：藤原慶一，織田成人，井上和明，荒田慎寿，安部隆三，滝川康裕，井戸章雄，横須賀収，持田智，坪内博仁。急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言：high-flow CHDF, on-line HDF による覚醒率向上の認識とその全国標準化の必要性。肝臓 印刷中。
- 2) 藤原慶一，安部隆三，織田成人，横須賀収。急性肝不全に対する人工肝補助の現状と high flow-volume HDF の展望。第39回日本急性肝不全研究会 藤原研司先生メモリアル追悼文集・記録集（アーケメディア）135-140, 2013。

- 3) 柄沢智史，渡邊栄三，安部隆三，中田孝明，大島拓，服部憲幸，織田成人。劇症肝炎（FH）に対するオンライン血液濾過透析（on-line HDF）の施行経験－高流量持続血液濾過透析（HFCHDF）との臨床効果の比較－。第39回日本急性肝不全研究会 藤原研司先生メモリアル追悼文集・記録集（アーケメディア）153-156, 2013。
- 4) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O. Autoimmune acute liver failure: An emerging etiology for intractable acute liver failure. (Review) Hepatol Int 2013; 7: 335-346.
- 5) Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Mikata R, Arai M, Kanda T, Imazeki F, Oda S, Yokosuka O. Efficacy of high-dose corticosteroid in the early stage of viral acute liver failure. Hepatol Res in press.
- 6) Fujiwara K, Ohtsuka M, Yokosuka O. Radiological and histological heterogeneity in a case of autoimmune acute liver failure. Clin Gastroenterol Hepatol in press.
- 7) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O. Treatment of autoimmune acute liver failure beyond consensus guidelines. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 1143-1144.
- 8) Fujiwara K, Seza K, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O. A case of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap showing acute presentation and transient seropositivity for immunoglobulin G and anti-nuclear antibody. Clin J Gastroenterol 2013; 6: 465-469.
- 9) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O. Corticosteroid for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25: 1492.

### 2. 学会発表

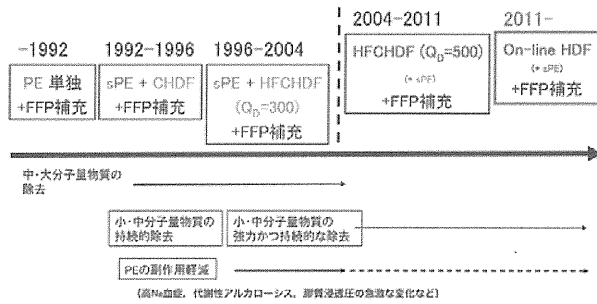
- 1) 藤原慶一，横須賀収 急性肝不全の現状と治療法の進歩：急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状。第99回日本消化器病学会総会ワークショップ 鹿児島 2013
- 2) 藤原慶一，安部隆三，織田成人，横須賀収 急性肝不全に対する人工肝補助の現状と high flow-volume HDF の展望。第39回日本急性肝不全研究会シンポジウム 東京 2013
- 3) 柄沢智史，服部憲幸，大島拓，幸部吉郎，中田孝明，安部隆三，渡邊栄三，織田成人 当院における劇症肝炎（FH）に対するオンライン血液濾過透析（OLHDF）の施行経験。第39回日本急性肝不全研究会シンポジウム 東京 2013

## 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

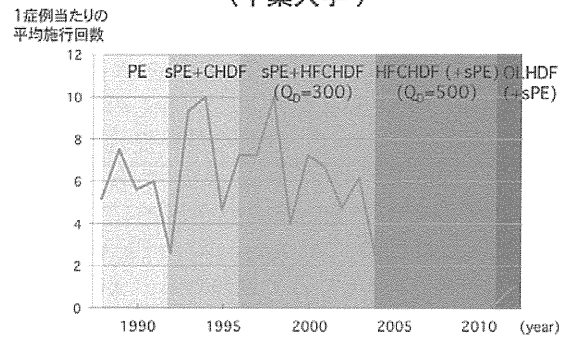
(図1)

### 劇症肝炎・LOHFに対する人工肝補助の変遷 (千葉大学)



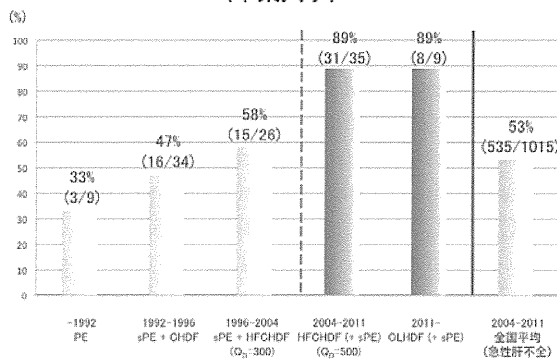
(図3)

### 劇症肝炎・LOHFに対するPE施行回数の推移 (千葉大学)



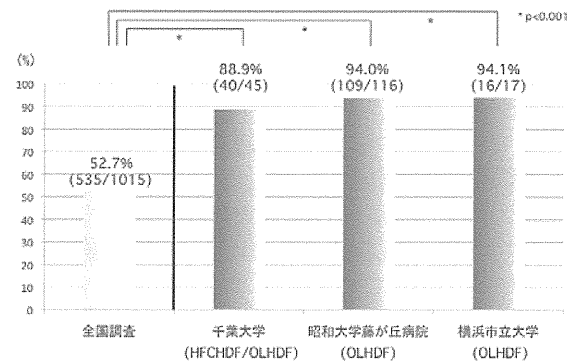
(図2)

### 劇症肝炎・LOHF 覚醒率の変遷 (千葉大学)



(図4)

### 昏睡型急性肝不全の意識覚醒率 (HFCHDF/OLHDF)



# 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 (2012年)

—平成25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、2012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267例 (非昏睡型155例, 急性型62例, 亜急性型50例) と LOHF 11例登録され, 肝炎症例は211例 (非昏睡型107例, 劇症肝炎急性型49例, 亜急性型45例, LOHF 10例), 肝炎以外の症例が67例 (非昏睡型48例, 急性型13例, 亜急性型5例, LOHF 1例) であった。これら症例の解析から, 非昏睡型と肝炎以外の症例が増加していること, 急性型におけるウイルス性症例の比率が低下し, 薬物性症例と成因不明例が増加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, 全体では前年までと同程度で, 1998年以降は明らかな変化が認められていない。しかし, 昏睡型では B 型の予後が特に不良であり, その中にはキャリアおよび既往感染の再活性化例が未だ多く含まれていた。一方, 予後不良であった自己免疫性の救命率は, 今年の症例では向上していた。なお, 非昏睡型の予後は肝炎症例では良好であったが, 循環不全が主体である肝炎以外の症例は, 非昏睡型, 昏睡型ともに救命率が低かった。治療法に関して, 非昏睡型で人工肝補助の実施頻度が増加していたが, 肝移植など他の治療法に関しては前年まで大きな変化は見られない。以上の動向に関して, 2013年以降の症例でも検討を重ね, 予後向上に寄与する施策を見出す必要がある。

### 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

わが国における急性肝不全の代表疾患は劇症肝炎で, その成因はウイルス感染, 自己免疫性肝炎, 薬物アレルギーに分類される<sup>1, 2)</sup>。しかし, 厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班は欧米と整合性を考慮して, 薬物中毒, 循環障害, 術後肝不全, 妊娠脂肪肝など肝炎以外の症例も含めた「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, 4)</sup>。同基準ではプロトロンビン時間 INR1.5以上の症例を急性肝不全と診断しており, 劇症肝炎より軽症例が含まれるため, 非昏睡型が病型として設けられた。

平成23~24年度はこの新診断基準に準拠して, 2010~2011年に発症した急性肝不全と遅発性肝不全 (LOHF) の全国集計を実施した。同調査には急性肝不全491例, LOHF17例が登録され, 以下の知見が得られた<sup>5-7)</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る。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る。3) ガイドライン非遵守で *de novo* B 型劇症肝炎を発症する症例が根絶されず, その予後は不良である。4) 肝炎以外の症例では循環不全が成因として最も多く, その予後は非昏睡型でも低率である。これら動向を, 2012年以降の症例で検証するとともに, 新たに登録の対象となった非昏睡型および肝炎以外の症例を集積して, その実態をより明確にすることが, 今年度以降の課題となった。

そこで, 平成25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, 非昏睡型および肝炎以外の症例の実態を明らかにし, これら症例の予後向上に

寄与する知見を見出すことを目指した。

### 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525診療科および日本救急医学会の会員が所属する482診療科からなる計731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。472診療科 (回収率46.9%) から回答があり, 症例が存在した144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 (82.6%) から313症例の登録があったが, 記載内容に不明点がある127症例に関して3次調査を実施した。その結果, 31例が基準に合致せず\*, これらと病態の異なる1歳未満の4症例を除外した計278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2例, C 型慢性肝疾患3例, アルコール性肝疾患18例, その他の慢性肝炎7例, 基準値の逸脱など1例

### C. 成績

#### 1. 病型分類 (図1, 2)

診断基準に合致した278例は, 急性肝不全267例 (96.0%) と LOHF11例 (4.0%) で, 急性肝不全は非昏睡型155例 (58.1%) と昏睡型112例 (41.9%) に分類され, 昏睡型は急性型62例 (55.4%: 急性肝不全の23.2%) と亜急性型50例 (44.6%: 急性肝不全の18.7%) に区分された (図1)。一方, 急性肝不全は肝炎症例201例 (75.3%) と, 肝炎以外が成因の66例 (24.7%) に区分され, 肝炎症例は非昏睡型107例 (53.2%), 急

性型49例 (24.4%), 亜急性型45例 (22.4%) に、肝炎以外の症例は非昏睡型48例 (72.7%), 急性型13例 (19.7%), 亜急性型5例 (7.6%) に分類された。なお、LOHFは10例 (90.9%) が肝炎症例、1例 (9.1%) が肝炎以外の症例であった。従って、非昏睡型、急性型、亜急性型、LOHFの頻度は、全体ではそれぞれ55.8%, 22.3%, 18.0%, 4.0%, 肝炎症例では50.7%, 23.2%, 21.3%, 4.7%, 肝炎以外の症例では71.6%, 19.4%, 7.5%, 1.5%であった (図2)。また、従来の劇症肝炎、LOHFに相当するのは104例 (58.4%) で、その病型は急性型49例 (47.1%), 亜急性型45例 (43.3%), LOHF 10例 (9.6%) であった。

## 2. 背景因子 (表1)

肝炎症例は急性型とLOHFは男、非昏睡型と亜急性型では女が多かったが、明らかな性差は見られなかった。一方、肝炎以外の症例では、非昏睡型で男、亜急性型で女が多いなどの性差が認められた。

患者年齢に関しては、肝炎症例では非昏睡型に比して、急性型、亜急性型、LOHFは何れも有意に高齢で、特にLOHFでは高齢者が多く認められた。肝炎以外の症例では、病型による年齢の差異は見られなかった。

B型キャリアの頻度は、肝炎症例では亜急性型が15.0%で最も多かったが、非昏睡型と急性型は何れも5%前後で低率であった。肝炎以外の症例における頻度は非昏睡型が2.2%と低率で、昏睡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42.5%、最高がLOHFの70.0%で、何れの病型も高率であった。また、肝炎以外の症例では、非昏睡例72.3%、急性型83.3%、亜急性型60.0%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 (155例) はウイルス性が41例 (26.4%) で、その内訳はA型が8例 (5.2%), B型が27例 (17.4%), E型が3例 (1.9%), その他ウイルスが3例 (1.9%) であった。薬物性は15例 (9.7%), 自己免疫性は17例 (11.0%) で、成因不明が31例 (20.0%) であり、分類不能例が3例 (1.9%) 存在した。肝炎以外の症例は48例 (31.0%) であった。

急性型 (62例) はウイルス性が20例 (32.3%) で、A型1例 (1.6%), B型15例 (24.2%), C型2例 (3.2%), その他ウイルス2例 (3.2%) に分類された。薬物性は12例 (19.4%), 自己免疫性は2例 (3.2%), 成因不明は15例 (24.2%) で、肝炎以外の症例は13例 (21.0%) 認められた。

亜急性型 (50例) はウイルス性が12例 (24.0%) で、A型1例 (2.0%), B型10例 (20.0%), その他ウイルス1例 (2.0%) であった。薬物性は7例 (14.0%), 自己免疫性は6例 (12.0%) で、成因不明が17例 (34.0%), 分類不能例が3例 (6.0%) 認められ、肝炎以外の症例は5例 (10.0%) であった。

LOHF (11例) はウイルス性が7例 (63.6%) で、

その内訳はB型6例 (54.5%), その他ウイルス1例 (9.1%) であった。薬物性は1例 (9.1%), 自己免疫性は2例 (18.2%) であったが、成因不明は認められなかった。肝炎以外の症例は1例 (9.1%) であった。

以上より、肝炎例 (211例) に限定すると、その成因はウイルス性80例 (37.9%), 薬物性35例 (16.6%), 自己免疫性27例 (12.8%), 成因不明例63例 (29.9%), 評価不能6例 (2.8%) となる。一方、昏睡型 (123例) における成因は、ウイルス性39例 (31.7%), 薬物性20例 (16.3%), 自己免疫性10例 (8.1%), 成因不明32例 (26.0%), 評価不能3例 (2.4%), 肝炎以外が19例 (15.4%) 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17.6%と低率であるが、急性型は45.2%と有意に高率で、亜急性型は74.4%, LOHFは70.0%とさらに頻度が高かった。なお、肝萎縮は死亡例と移植例で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5), 劇症肝炎とLOHF, すなわち昏睡型全体では感染症が34.4%, 脳浮腫が18.0%, 消化管出血が13.1%, 腎不全が45.5%, DICが42.7%, 心不全が10.4%であった。しかし、非昏睡型ではそれぞれ9.7%, 0%, 4.7%, 11.3%, 4.8%, 1.0%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、何れの合併症も死亡例は生存例および移植例に比して高率であった。特に、急性型では脳浮腫とDICの、非昏睡型では感染症、消化管出血、腎不全およびDICの合併頻度が、生存例ないし移植例に比して死亡例で有意に高率であった。

一方、肝炎以外の症例では、腎不全 (64.6%), DIC (55.7%), 感染症 (36.7%) 心不全 (32.8%) の合併頻度が高かったが、非昏睡型と昏睡型での頻度の差異は明らかでなかった (表5)。予後との関連では、消化管出血、腎不全とDICの合併頻度が、死亡例で生存例ないし移植例に比して有意に高率であった。

なお、肝炎症例における合併症数を見ると、非昏睡型、急性型、亜急性型ともに2以上の症例で予後が不良であったが、LOHFでは予後との間に関連は見られなかった (表6)。肝炎以外の症例でも同様に合併症数が2以上の症例の救命率が低かった。

## 5. 治療法 (表7)

肝炎症例における治療法を表7に示す。血漿交換と血液濾過透析は、急性型では78.7%と70.2%, 亜急性型では75.6%と60.5%, LOHFでは60.0%と80.0%で実施されていた。一方、非昏睡型における実施頻度はそれぞれ20.8%と12.4%であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の65.2%, 亜急性型の75.6%, LOHFの55.6%で投与され、非昏睡型における使用頻度も57.9%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35.4%と30.3%で実施されており、病型による実施頻度に差異は明らかでなかった。しかし、非昏睡型における実施頻度は抗凝固療法が19.8%、抗ウイルス療法が23.6%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。

肝移植は急性型8例(16.3%)、亜急性型11例(24.4%)、LOHF3例(30.0%)で施行され、非昏睡型でも4例(3.7%)の実施例が存在した。また、肝炎以外の症例でも5例(7.5%)で肝移植が行われていた。

#### 6. 予後(表8, 9)

肝炎症例における内科治療による救命率は、非昏睡型が93.2%、急性型が46.3%、亜急性型が29.4%、LOHFが0%であった(表8)。肝移植実施例における救命率は、非昏睡型が100%、急性型が75.0%、亜急性型が63.6%、LOHFが100%で、全症例での救命率は非昏睡型が93.5%、急性型が51.0%、亜急性型が37.8%、LOHFが30.0%であった。

一方、肝炎以外の症例では、内科治療による救命率は非昏睡型が55.6%、急性型が16.7%、亜急性型が50.0%、LOHFが0%であった。肝移植実施例における救命率は、非昏睡型と急性型が100%、亜急性型が0%で、全症例での救命率は非昏睡型が58.3%、急性型が23.1%、亜急性型が40.0%、LOHFが0%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9)、非昏睡型はウイルス性92.1%、自己免疫性100%、薬物性86.7%、成因不明例96.8%で、何れも高率であった。一方、昏睡型では、ウイルス性症例の救命率が急性型でも18.8%と低率で、特にB型は急性感染例が8.3%、キャリア例が0%で、予後が特に不良であった。亜急性型とLOHFもB型の救命率が10.0%と0%で、予後が不良であった。しかし、自己免疫性では内科治療による救命率が急性型50.0%、亜急性型66.7%、LOHF0%で、LOHF以外では比較的高値であった。また、薬物性(アレルギー)の救命率も急性型と亜急性型が75.0%と60.0%と高く、成因不明例でも急性型は54.5%が救命され、亜急性型(16.7%)に比して予後が良好であった。

#### 7. A型とE型症例の特徴(図4)

2012年はA型10例、E型3例が登録され、糞口感染症は計13例で、急性肝不全、LOHF全症例の4.7%、肝炎症例の6.2%を占めていた。

A型は関東地方が5例で最も多く、その他は京都府2例、広島県1例、福岡県1例、長崎県1例であった。E型は北海道が2例、岩手県が1例で、A型とは登録地域が異なっていた。

糞口感染症全体では、男10例(76.9%)、女3例(23.1%)で、E型症例は全例が男であった。年齢は24~68歳に分布しており、50歳未満が6例(46.2%)、50~59歳が3例(23.1%)、60歳以上が4例(30.8%)で、E型症例は全例50歳以上であった。病型は非昏睡型が

11例(84.6%)、急性型が1例(7.7%)、亜急性型が1例(7.7%)であった。合併症は3例(23.1%)で認められた。A型の8例とE型3例は内科治療で救命され、肝移植を実施したのはA型の2例で、うち1例が救命された。従って、内科治療による救命率は84.6%で、肝移植例も含める92.3%が救命された。

#### 8. B型症例の特徴(図5, 6)

B型は58例で全体の20.9%、肝炎症例の27.5%に相当した。感染形式は急性感染34例(58.6%)とキャリア23例(39.7%)に分類され、1例(1.7%)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31例(91.2%)で大部分を占めていた。一方、キャリア例は非昏睡型が7例(30.4%)、急性型が3例(13.0%)、亜急性型が9例(39.1%)、LOHFが4例(17.4%)であった。

急性感染例では、非昏睡型20例中17例(85.0%)が内科的治療で救命された。しかし、急性型は11例中10例(90.9%)が死亡例ないし移植例で予後不良であった。従って、急性感染例の昏睡型は、亜急性型とLOHFを含めても内科的治療で救命できたのは14例中2例(14.3%)に過ぎなかった。キャリア例も非昏睡型のうち5例(71.4%)が内科的治療で救命されたが、急性型、亜急性型、LOHFは16例全例が内科的治療で死亡した。

キャリア例のうち16例(69.6%)は肝不全発症前からHBs抗原が陽性で、うち5例は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方、7例(30.4%)はHBs抗原陰性の既往感染からの再活性化例であった。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(47.8%)、「HBs抗原陽性キャリア例における再活性化例」が5例(21.7%)、「既往感染からの再活性化例」が7例(30.4%)であった(図6)。

「既往感染からの再活性化例」は非昏睡型が2例(28.6%)、急性型と亜急性型が各1例(14.3%)、LOHFが3例(42.9%)で、非昏睡型の1例を除く6例は死亡し、内科的治療による救命率は14.3%であった。これらのうち6症例(85.7%)では誘因が認められ、2例は悪性リンパ腫の治療でリツキシマブが投与されていたが、うち1例が内科的治療で救命された。その他の症例は、潰瘍性大腸炎(副腎皮質ステロイド、アザチオプリン)が2名、腎移植後(タクロリムス)が1例、急性骨髄性白血病(多剤併用療法)が1例であった。また、誘因となる薬物の投与が全くない88歳、女性で、HBs抗原陰性から再活性化して、LOHFに進行した死亡例も登録された。

#### 9. 薬物性症例の実態(図7)

中毒症例を除く薬物性は35例で、肝炎症例の16.6%を占めていた。その内訳は非昏睡型が15例(42.9%)、急性型が12例(34.3%)、亜急性型が7例(20.0%)、LOHFが1例(2.9%)であった。なお、肝炎以外の症例として薬物中毒が3例(非昏睡型1例、急性型2例)登録されており、薬物性は全体で38例、急性肝不全とLOHF全体の13.7%に相当した。病型別では非

昏睡型が16例 (42.1%), 急性型が14例 (36.8%), 亜急性型が7例 (18.4%), LOHF が1例 (2.6%) 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が、サプリメント、健康食品など医薬品以外および漢方製剤による症例が計8例 (22.9%) と多かった。肝炎症例における薬物性の診断根拠は、臨床経過が18例 (51.4%), D-LST が17例 (48.6%) 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2例、アスピリン大量内服が1例であった。

中毒性も加えた全38症例では30例 (78.9%) が救命され、内科的治療を実施した34例の救命率は79.4%, 肝移植を実施した4例の救命率は75.0%ではあった。病型別では、内科的治療による救命率は非昏睡型が87.5%, 急性型が76.9%, 亜急性型が60.0%であり、肝移植実施例を加えた全症例での救命率は非昏睡型が87.5%, 急性型が78.6%, 亜急性型が57.1%, LOHF が100%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27例で、肝炎症例の12.8%, 急性肝不全と LOHF 全体の9.7% を占めていた。その内訳は、非昏睡型が17例 (63.0%), 急性型が2例 (7.4%), 亜急性型が6例 (22.2%), LOHF が2例 (7.4%) であった。国際診断基準を満たした確診例は非昏睡型の6例と急性型の1例で、他の20例 (74.1%) は血清 IgG 濃度ないし抗核抗体力価が基準を満たした疑診例であった。血清 IgG 濃度は最低619mg/dL, 最大3,610mg/dL で、2,000mg/dL 以上は13例 (48.1%), 正常上限の1.1倍に相当する1,870mg/dL 以上は18例 (66.7%) であった。一方、抗核抗体は26例 (96.3%) が40倍以上の陽性例で、160倍以上の症例は16例 (59.3%) であった。

自己免疫性27例では21例 (77.8%) が救命され、内科治療を実施した26例における救命率は80.8%であった。肝移植を実施した1例は救命された。病型別では、内科的治療による救命率は非昏睡型が100%, 急性型が50.0%, 亜急性型が66.7%, LOHF が0%であった。肝移植を施行したのは非昏睡型の1例で、これを加えても、各病型の救命率は変化しなかった。

#### 11. 成因不明例の特徴 (図9)

成因不明例は63例で、肝炎症例の29.9%, 急性肝不全、LOHF 全体の22.7% を占めていた。その病型は非昏睡型が31例 (49.2%), 急性型が15例 (23.8%), 亜急性型が17例 (27.0%) であった。

成因不明例の救命率は全体では73.0% で、内科的治療を実施した54例では70.4%, 肝移植を実施した9例では88.9%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31例では96.8%, 急性型11例では54.5%, 亜急性型12例では16.7%であった。肝移植例では、急性型の4例全例と亜急性型の5例中4例が救命され、全症例における救命率は非昏睡型96.8%, 急性型66.7%, 亜急性型35.3%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67例で、急性肝不全、

LOHF 全体の24.1% を占めており、その病型は非昏睡型が48例 (71.6%), 急性型が13例 (19.4%), 亜急性型が5例 (7.5%), LOHF が1例 (1.5%) であった。性別は男40例 (59.7%), 女27例 (40.3%) 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16~85歳に分布し、30歳以下は12例 (17.9%), 31~60歳が22例 (32.8%), 61歳以上が33例 (49.3%) で、高齢者が多かった。

成因は循環不全が48例 (71.6%) で最も多く、その病型は非昏睡型が38例 (79.2%), 急性型が9例 (18.8%), 亜急性型が1例 (2.1%) であった。循環不全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、VOD、Budd-Chiari 症候群が含まれていた。次いで多かったのは代謝性9例 (13.4%: 非昏睡型6例, 急性型1例, 亜急性型2例) で、その内訳は Wilson 病が7例、アミロイドーシスが1例、甲状腺中毒が1例であった。悪性腫瘍の肝浸潤は6例 (非昏睡型3例, 亜急性型2例, LOHF 1例)、薬物中毒は3例 (非昏睡型1例, 急性型2例) で、HPS (急性型) も1例存在した。

肝炎以外の症例に対する治療としては、血漿交換は21例 (31.3%), 血液濾過透析は30例 (44.8%) で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では25.0%と37.5%, 昏睡型では47.4%と63.2%であった。

肝炎以外の症例では肝移植が5例で実施され、うち1名が死亡したが、その他の4例を含む計33例 (49.3%) が救命された。内科的治療による救命率は46.8%で、非昏睡型が55.6%, 急性型が16.7%, 亜急性型が50.0%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)4)</sup>、急性肝不全および LOHF の全国調査を実施し、2012年に発症した278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94例 (急性型49例, 亜急性型45例)、LOHF は10例であり、2010~2011年の症例と比較して、急性型がやや減少したが、亜急性型と LOHF はほぼ同数であった<sup>5)7)</sup>。また、平成23度から集計を開始した「肝炎症例の非昏睡型」は、2010年の84例から2011年に106例まで増加し、2012年は107例で前年と同等であった。一方、「肝炎以外の症例」は2010年が23例、2011年が52例、2012年が67例と徐々に増加していた。

肝炎症例の性別は前年度までと同等であったが、年齢は急性型で高齢化する傾向が見られた。また、基礎疾患、薬物歴を有する症例の頻度は、前年度までと同様に高率であった。HBV キャリアの頻度は年によって病型ごとに変動があり、一定の傾向が見られない。一方、肝炎以外の症例では、年齢には一定の動向は見られないが、性別は非昏睡型では男、昏睡型では女が多いといった差異が、2010年以降3年間に亘って続いている。

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%に減少し<sup>5,7)</sup>、2011年はそれぞれ37.0%と47.9%<sup>6)</sup>、2012年は32.3%と40.8%とさらに低率になっていた。劇症肝炎亜急性型におけるウイルス性の頻度は2009年までは30.9%、2010年は急性肝不全全体では35.2%、肝炎症例では41.3%と増加したが、2011年は20.4%と20.8%で低下していた。しかし、2012年はそれぞれが34.0%と37.8%で、年による変動はあるものの、急性型のような一貫した動向は認められないようである。一方、成因不明例の比率は年々増加している。2009年までは急性型で19.0%、亜急性型で40.8%であったが<sup>1,2)</sup>、2010年は全体で急性型の27.9%、亜急性型の39.2%、肝炎症例ではそれぞれ32.1%と41.3%になり、特に急性型で増加していた。これが2011年には、前者が21.7%と33.3%、後者が28.2%と34.0%となったが、2012年には24.7%と34.0%および30.6%と37.8%であり、急性型における比率の上昇は続いている。

なお、亜急性型で自己免疫性と薬物性の症例は1998～2009年が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14.1%と15.2%に再び増加していた。2012年はこれら比率がそれぞれ15.6%と13.3%であり、亜急性型における自己免疫性と薬物性の比率は2009年以前と著変はないと考えるべきであろう。しかし、薬物性は2012年の肝炎症例では急性型の24.5%を占めており、その著明な増加に関しては、2013年以降で動向を確認する必要がある。

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り、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>5,7)</sup>、2011年は5例で減少に転じていた<sup>6)</sup>。しかし、2012年も7例のHBs抗原陰性の再活性化例が認められており、*de novo* B型劇症肝炎は根絶するに至っていない。また、HBs抗原陽性例で免疫抑制・化学療法による再活性化例も5例登録されていた。これら再活性化例は何れもガイドラインを遵守していない症例であり、再活性化予防のための啓発活動を継続する必要があると残っている。

HBs抗原陰性の既往感染例からの再活性化による急性肝不全は、2009年までの症例と比較して、病態に変化が見られている。2009年までは全例が亜急性型であったが、2010年以降は他の病型も見られるようになり、2012年はLOHFが最多で、非昏睡例がこれに次いでいた。但し、予後は不良であり、非昏睡例の1例を除いて全例が死亡していた。2004～2011年までに登録された*de novo* B型急性肝不全は31例で、その全例が死亡していた。しかし、今年も救命例が初めて1例登録された。この症例はリツキシマブで治療していた悪性リンパ腫症例であるが、急性肝不全と診断される23日前から副腎皮質ヅテロイドが、14日前から核酸ア

ナログ製剤が投与されていた、早期治療がリツキシマブによるHBV再活性化に対しても有用である可能性を示す貴重な症例である。また、誘因となる薬物にも変化が見られ、2012年はアザチオプリンを含む治療を実施していた潰瘍性大腸炎が2例登録されたことも注目された。

2012年にはHBs抗原陰性の既往感染からの再活性化例に、誘因となる薬物が認められない症例が存在した。同症例はHBc抗体が高力価であり、HBs抗原が陰性化した免疫監視期のキャリア症例と推定される。このような症例の存在に関しては、過去の登録症例に遡って精査し、急性肝不全における位置づけを明確にする必要がある。

2012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および治療法に関して、2011年までの症例と大きな差異が見られなかった。しかし、非昏睡型の症例では、血漿交換、血液濾過透析などの人工肝補助を実施する頻度が増加しており、この治療法に関する動向も2013年以降の症例で確認する必要がある。

一方、予後に関しては、内科治療による救命率が1998～2003年は劇症肝炎急性型が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>、2010～2012年は43.3%、21.6%、0%と何れの病型でも低率になっていた<sup>5,7)</sup>。2012年の症例では肝炎症例における内科的治療による救命率が、急性型が46.3%、亜急性型が29.4%、LOHFが0%であり、最近3年間の症例の救命率はほぼ一定で、LOHFの予後は不良になっているものの、急性型と亜急性型は2009年までと著変がないと考えられた。しかし、成因別では救命率に変化が見られ、今まで一貫して予後不良であった自己免疫性症例で内科治療による救命率が向上していたことが注目される。一方、B型キャリア例は、昏睡型に関しては予後不良の状態が続いており、特に2010年以降は2009年以前に比して、内科的治療による救命率が低下する傾向が認められている。しかし、一方では、非昏睡型はB型キャリア例、自己免疫性症例ともに予後良好であることも明らかになった。これら従来から救命率が低値であった成因の症例の予後の変化に関しては、治療開始時期との関連で詳細に検討する必要がある。

肝炎以外の症例は、2012年の症例でも循環不全が大部分を占めており、薬物中毒、代謝性疾患は比較的少ないことが確認され、欧米の急性肝不全との差異が明確になった。しかし、肝炎以外の症例は非昏睡型でも予後不良であり、その治療体系は原疾患の治療以外には確立されていない。2013年以降の症例も集積して、その実態をより明確にし、治療法の確立に繋げることが、今後の課題である。

## E. 結 論

2012年に発症した急性肝不全、LOHF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明確になった。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確認された。予後に関しては、自己免疫性症例では弧状が見られるものの、再活性化例を含むB型キャリア例と肝炎以外の症例では、不良な状況が続いている。これら症例の治療体系の確立に向けた知見の集積が、来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* 43: 97-105, 2013.
3. 持田 智, *et al. 肝臓* 52: 393-398, 2011.
4. Mochida S, *et al. Hepatol Res* 2011; 41: 805-812.
5. 持田 智. 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.
6. 持田 智. 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24年度報告書, 2013; pp108-124.
7. Sugawara K, *et al. J Gastroenterol* 2012; 47: 849-861.

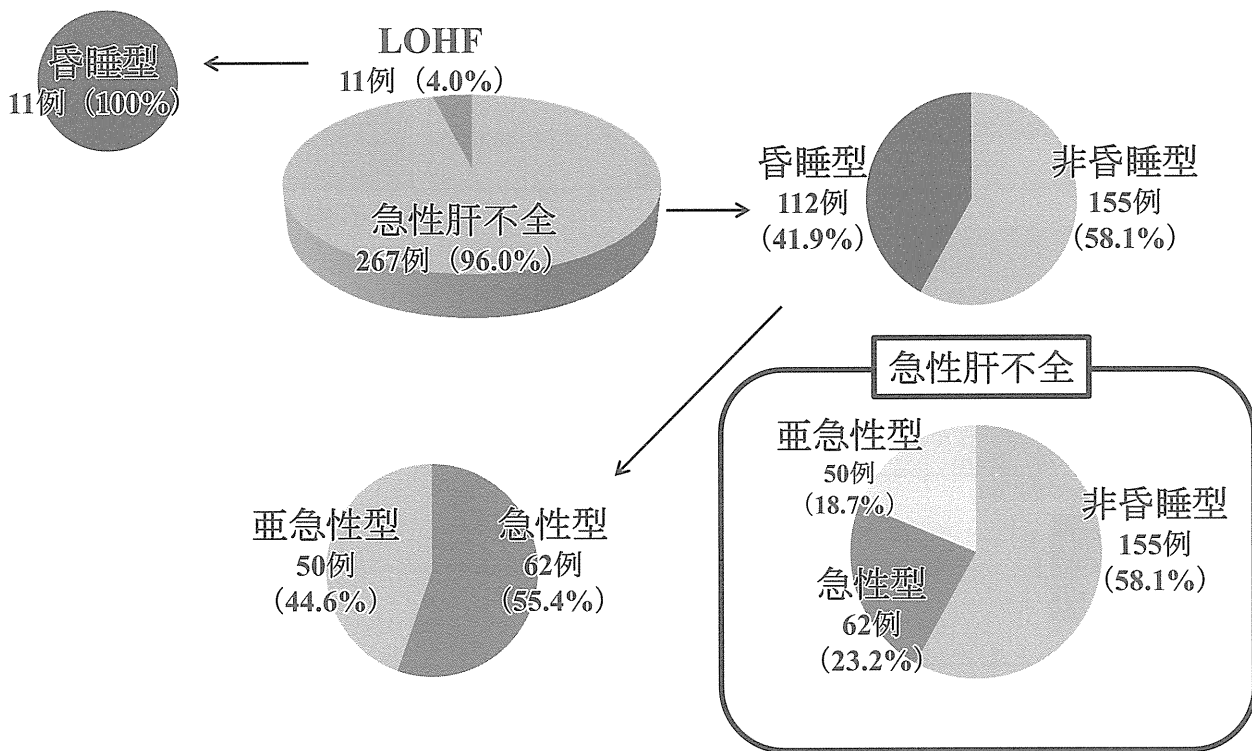


図1. 急性肝不全, LOHFの昏睡度による分類 (2012年 : 278例)

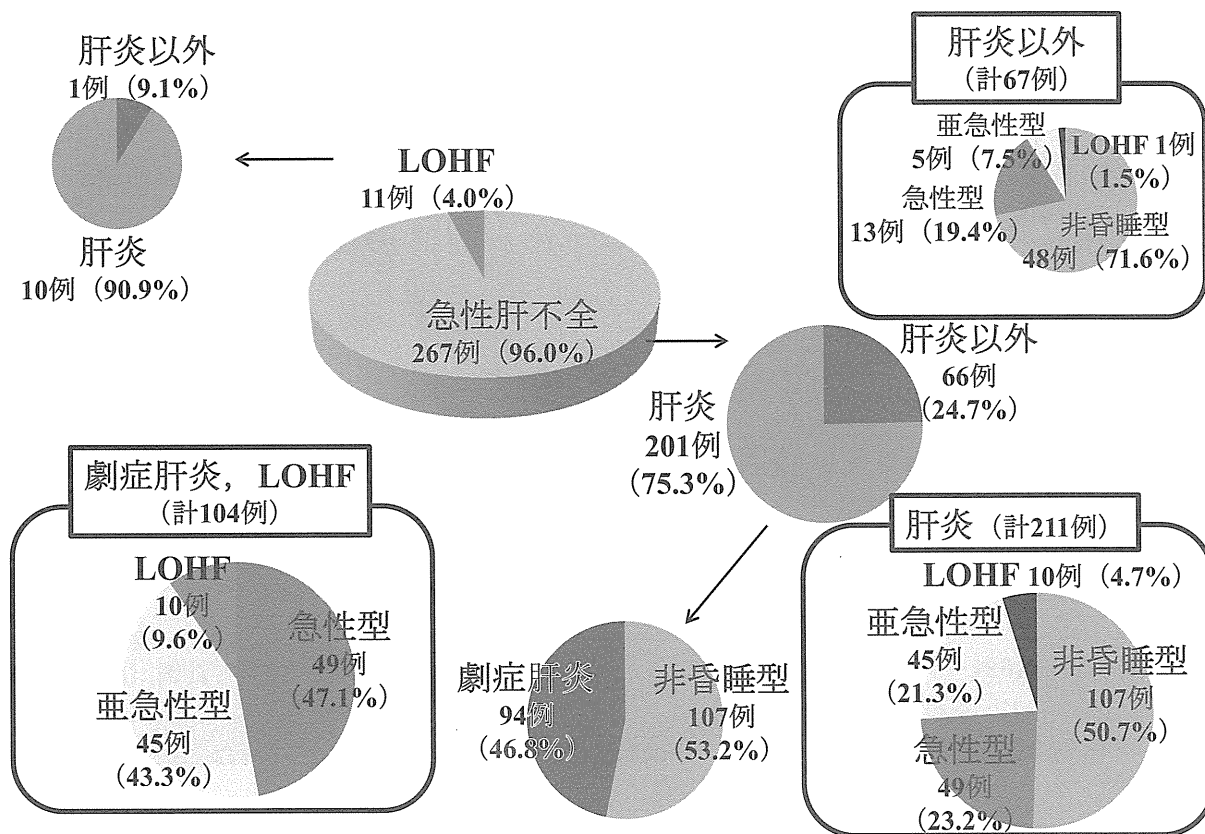


図2. 急性肝不全, LOHFの肝炎所見による分類 (2012年 : 278例)

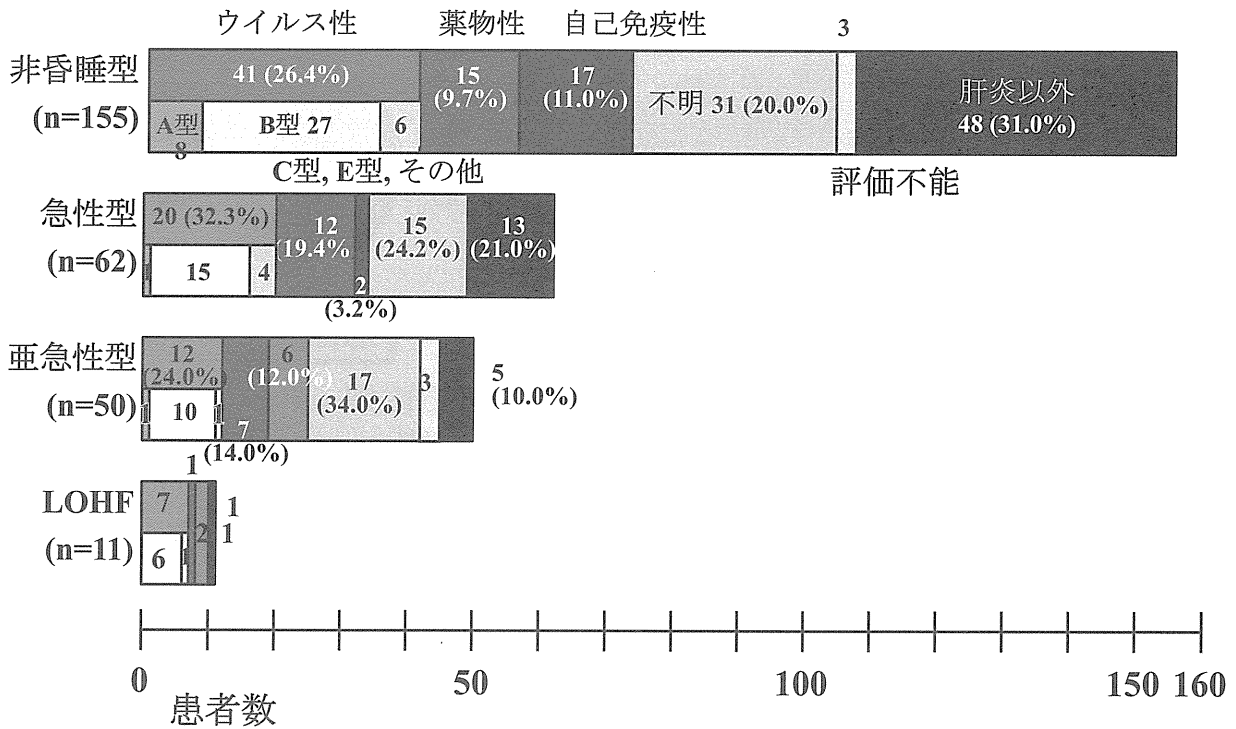


図3. 急性肝不全, LOHFの成因 (2012年 : 278例)

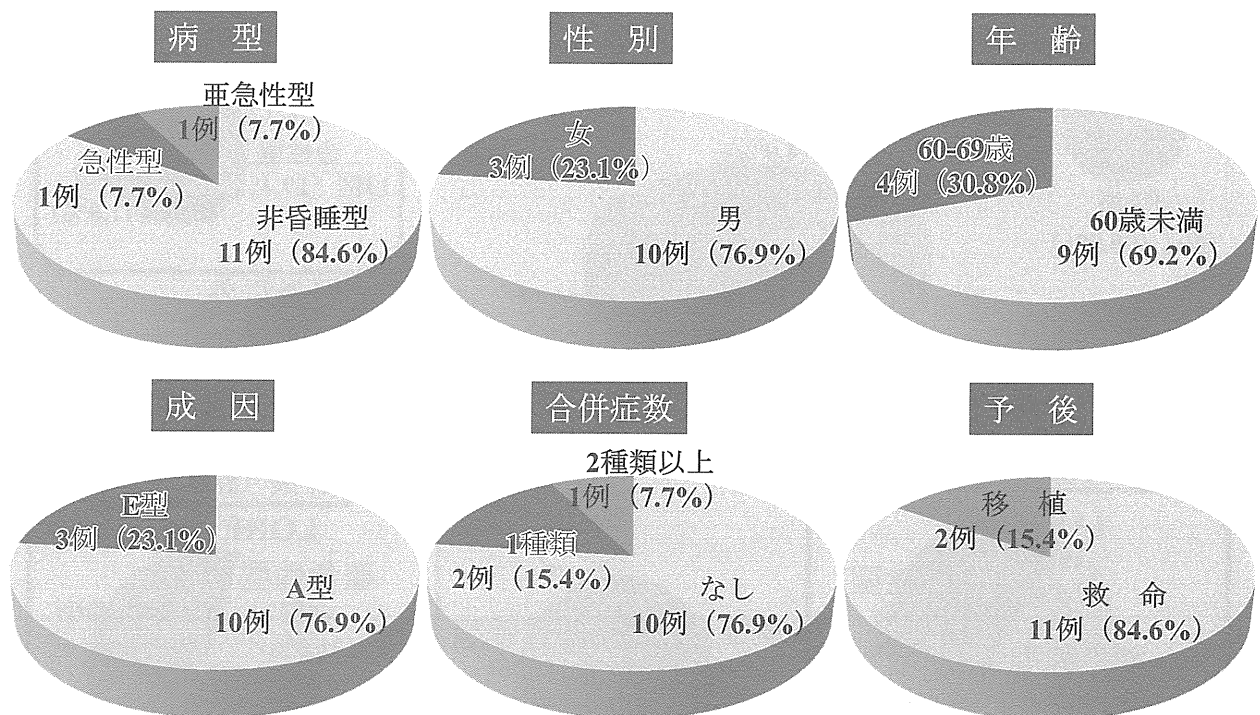


図4. 糞口感染症例の特徴 (2012年 : 13例)

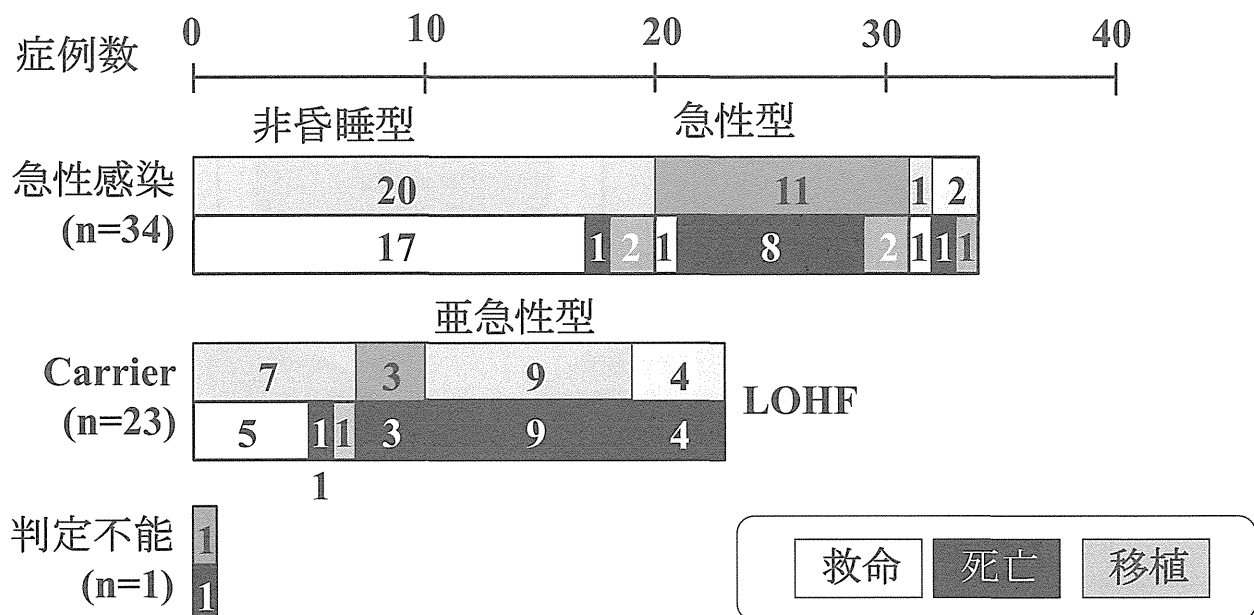


図5. 急性肝不全, LOHFにおけるHBV感染 (2012年: 58例)

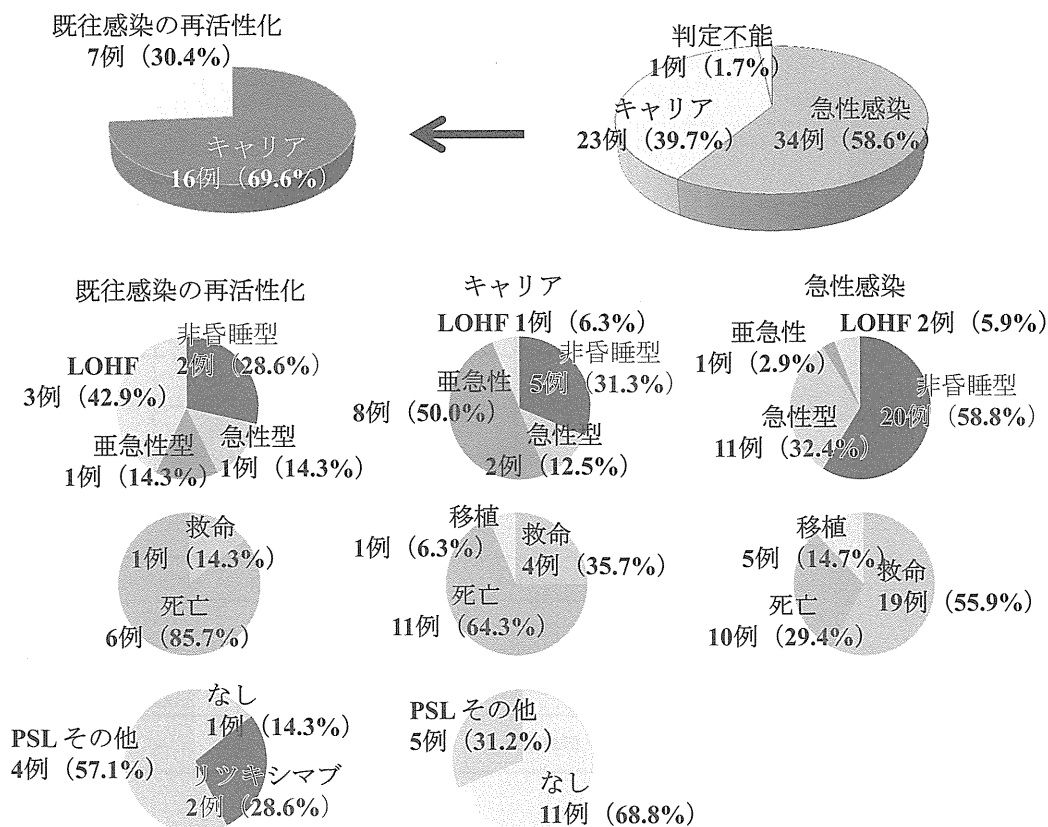


図6. B型症例の発症形式 (2012年: 58例)

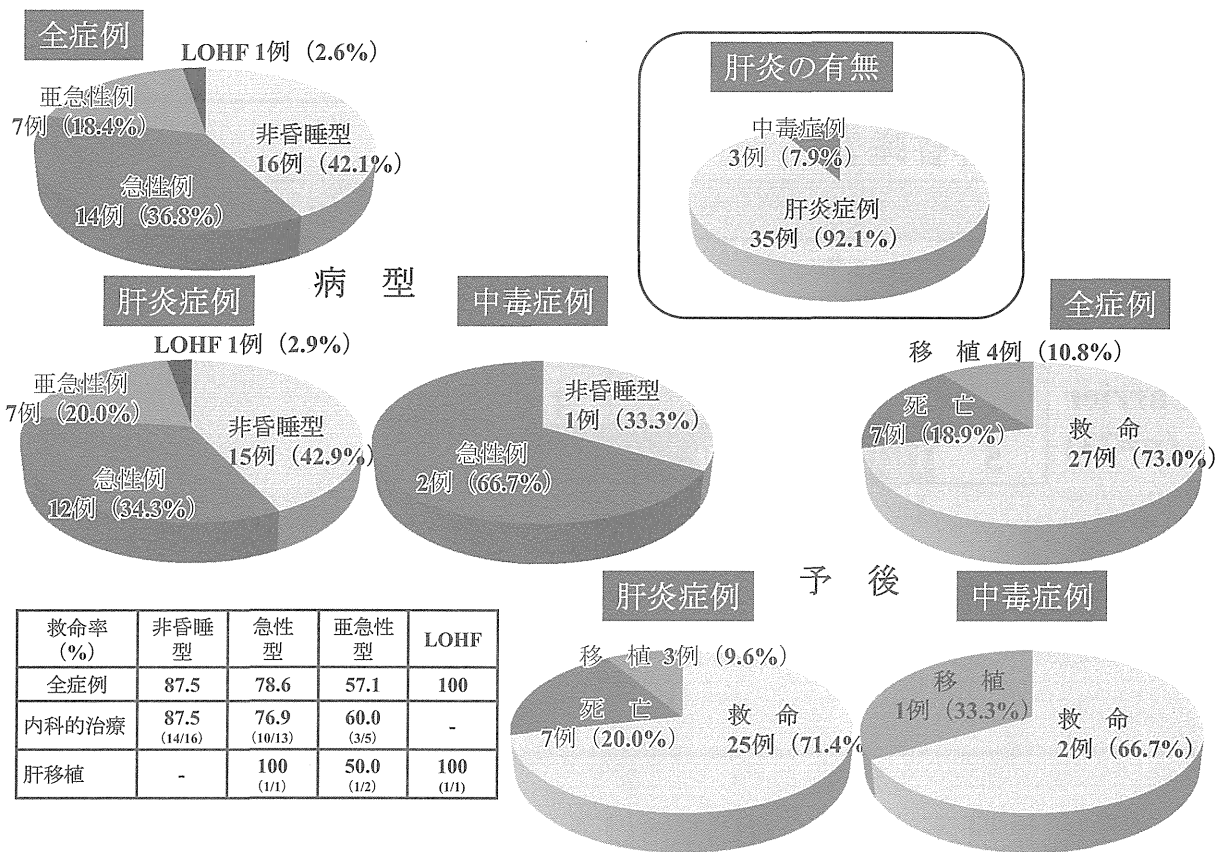


図7. 薬物性症例の病態 (2012年 : 38例)

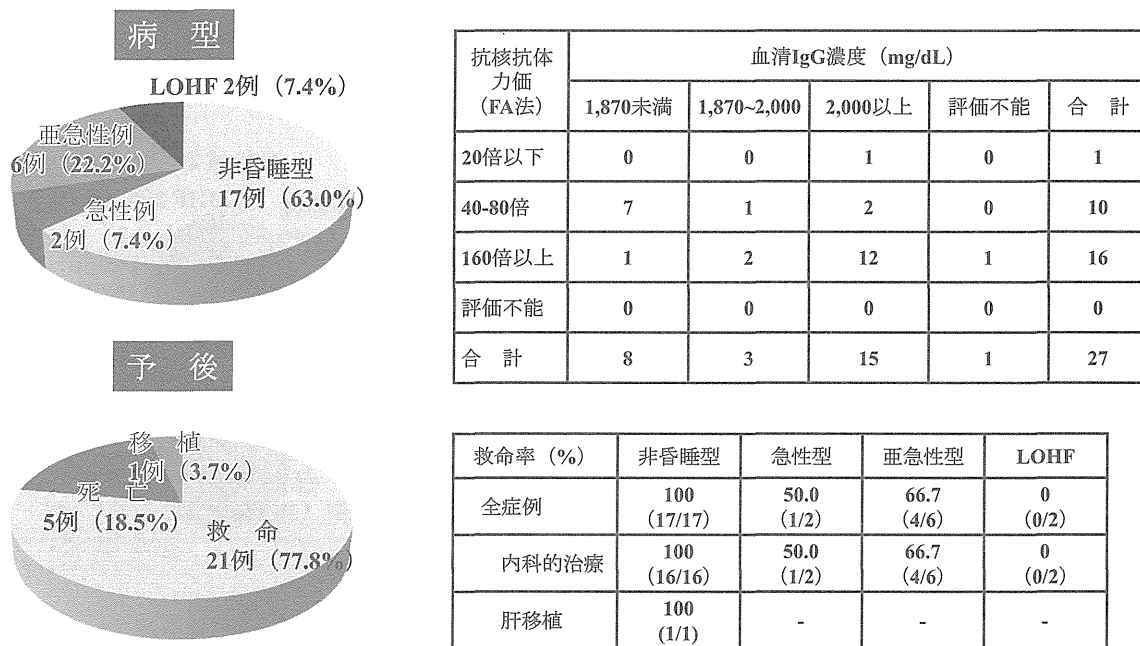
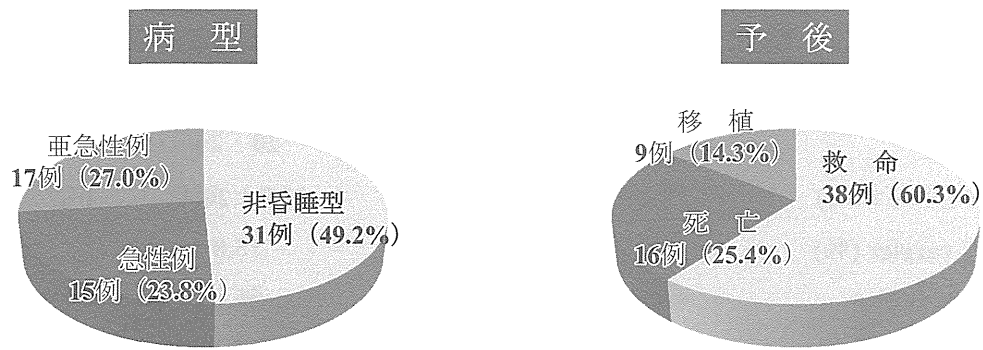


図8. 自己免疫性症例の病態 (2012年 : 27例)



救命率 (%)	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
全症例	96.8	66.7	35.3	-
内科的治療	96.8 (30/31)	54.5 (6/11)	16.7 (2/12)	-
肝移植	-	100 (4/4)	80.0 (4/5)	-

図9. 成因不明例の病態 (2012年 : 63例)

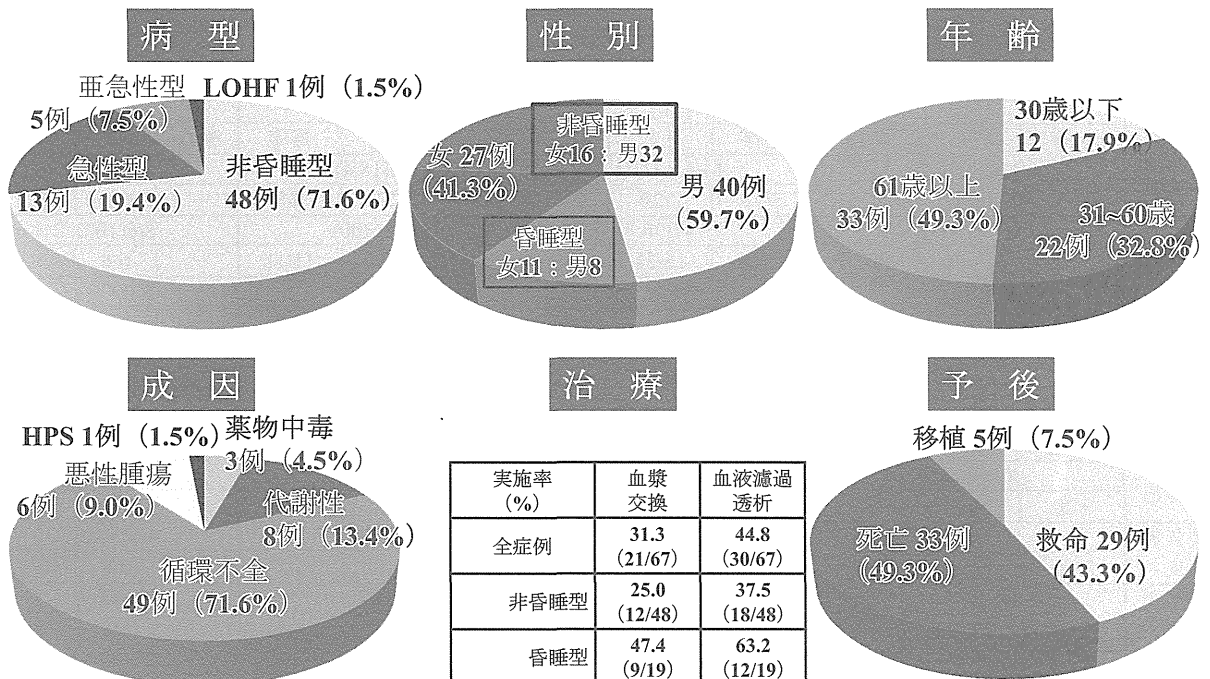


図10. 肝炎以外の症例の特徴 (2012年 : 67例)

表1. 急性肝不全, LOHFの背景因子  
-2012年: 278例-

肝 炎	非昏睡型 (n=107)	急性型 (n=49)	亜急性型 (n=45)	LOHF (n=10)
男:女	50:57	29:20	20:25	6:4
年齢(平均±SD)	45.7±20.0	53.5±22.7*	52.9±20.4*	65.2±11.7*
HBV carrier (%)	5.6	4.9	15.0	11.1
基礎疾患 (%)	42.5	55.3	56.8	70.0
薬物歴 (%)	53.3	58.7	63.4	66.7

肝炎以外	非昏睡型 (n=48)	急性型 (n=13)	亜急性型 (n=5)	LOHF (n=1)
男:女	32:16	6:7	1:4	1:0
年齢(平均±SD)	56.1±20.6	55.2±21.1	46.6±31.2	67
HBV carrier (%)	2.2	0	0	0
基礎疾患 (%)	72.3	83.3	60.0	100
薬物歴 (%)	64.9	100	60.0	100

\*p<0.05 vs 非昏睡型

表2. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における昏睡Ⅱ度出現時の身体所見  
- 2012年: 104例 -

	劇症肝炎+LOHF (n=104)			急性型 (n=49)			亜急性型 (n=45)			LOHF (n=10)		
	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>	27/88(30.7)			14/42(33.3)			7/38(18.4)			0/8(0)		
	7/26	12/47	2/15	5/17	7/20	2/5	2/9	5/21	0/8	—	0/6	0/2
黄疸	86/96(89.6)			37/47(78.7)			41/41(100)			8/8(100)		
	24/28	43/48	19/20	15/19	16/21	6/7	9/9	21/21	11/11	—	6/6	2/2
腹水	57/90(63.3)			19/44(43.2)			31/38(81.6)			7/8(87.5)		
	12/26	31/47	14/17	4/17	11/21	4/6	8/9	15/20	8/9	—	5/6	2/2
痙攣	0/93(0)			0/44(0)			0/41(0)			0/8(0)		
	0/27	0/48	0/18	0/18	0/20	0/6	0/9	0/22	0/10	—	0/6	0/2
頻脈 <sup>b</sup>	35/90(38.9)			15/44(34.1)			15/38(39.5)			5/8(62.5)		
	10/26	19/48	6/16	6/17	9/21	0/6	4/9	7/21	4/8	—	3/6	2/2
呼吸促進 <sup>c</sup>	30/68(44.1)			15/36(41.7)			12/27(44.4)			3/5(60.0)		
	9/20	14/34	7/14	7/15	6/16	2/5	2/5	6/14	4/8	—	2/4	1/1
肝濁音界消失	15/45(33.3)			3/24(12.5)			8/16(50.0)			4/5(80.0)		
	2/15	11/25	2/5	0/11	2/11	1/2	2/4	5/10	1/2	—	4/4	0/1
羽ばたき振戦	64/83(77.1)			30/37(81.1)			27/38(71.1)			7/8(87.5)		
	21/26	35/45	8/12	13/17	15/17	2/3	8/9	15/22	4/7	—	5/6	2/2
肝性口臭	28/58(48.3)			11/28(39.3)			11/23(47.8)			6/7(85.7)		
	10/19	14/30	4/9	6/14	4/12	1/2	4/5	6/13	1/5	—	4/5	2/2
下腿浮腫	26/69(37.7)			5/34(14.7)			18/28(64.3)			6/7(85.7)		
	3/22	22/39	4/8	1/16	4/15	0/3	2/6	13/18	3/4	—	5/6	1/1

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



表 3. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における昏睡Ⅱ度出現時の血液検査所見  
- 2012 年 : 104 例 -

	劇症肝炎・LOHF (n= 104)			急性型(n= 49)			亜急性型(n=45)			LOHF (n=10)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	38.5±25.6			42.8±28.3			35.8±23.7			25.9±6.7
	32.9±13.0	43.6±32.1	33.3±17.1	33.4±11.1	56.7±37.8	29.9±9.9	31.9±17.2	36.2±27.0	39.3±22.3	
PT (%)	23.9±12.5			21.9±13.7			26.0±11.2			26.0±10.5
	24.2±11.8	22.8±12.4	26.4±14.1	21.4±10.4	20.7±14.7	27.0±19.9	29.8±12.9	24.9±11.5	24.4±9.0	
PT-INR	3.3±2.0			3.6±2.1			3.1±2.1			2.4±0.6
	3.0±1.3	3.5±2.5	3.1±1.6	3.3±1.3	4.0±2.6	3.4±2.2	2.4±1.3	3.4±2.6	3.1±1.4	
HPT (%)	17.4±8.9			17.5±8.8			17.5±10.4			16.7±4.2
	13.7±6.3	19.3±9.7	19.7±10.8	13.2±4.0	20.4±7.3	23.8±18.1	14.3±9.1	19.9±12.5	16.5±9.2	
ATⅢ (%)	38.8±22.5			39.7±24.8			40.0±18.1			31.8±29.4
	44.8±27.3	33.5±19.8	42.7±20.4	46.0±32.9	30.3±12.3	44.8±21.4	42.5±13.4	36.4±19.2	46.4±24.7	
Albumin (g/dl)	3.1±0.5			3.2±0.6			2.9±0.4			2.8±0.6
	3.3±0.5	3.0±0.5	3.1±0.6	3.5±0.5	3.1±0.5	3.0±0.7	3.1±0.3	2.8±0.4	3.1±0.6	
T.Bil (mg/dL)	13.1±9.0			8.9±6.1			16.2±9.0			22.8±9.7
	8.6±6.6	14.3±9.0	17.2±9.5	6.2±3.3	10.3±5.9	12.2±10.3	13.4±8.8	15.4±8.7	20.8±9.1	
D.Bil (mg/dL)	8.7±6.2			5.7±4.2			10.4±6.0			16.3±6.6
	5.2±3.3	9.9±6.6	10.4±6.4	4.4±2.5	6.9±5.1	4.6±3.1	6.5±4.4	10.8±5.9	13.0±6.5	
D/T 比	0.6±0.1			0.6±0.1			0.6±0.1			0.7±0.1
	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.1	0.7±0.1	0.6±0.2	0.5±0.1	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.1	
AST (IU/L)	1923±2722			3034±3113			967±1851			217±257
	2752±3032	1471±2083	1835±3471	3421±2874	2420±2555	4019±5270	1413±3050	821±1241	843±1574	
ALT (IU/L)	1847±2171			2836±2375			1020±1509			214±247
	2432±2099	1685±2271	1386±1927	3064±2178	2791±2610	2306±2393	1167±1245	926±1596	1068±1688	
LDH (IU/L)	1379±2273			2125±2942			680±800			339±107
	1768±2561	1014±1465	1775±3451	2331±2984	1512±1974	3683±5069	810±1220	658±607	551±546	
CK (IU/L)	1393±7653			2177±10101			451±1196			61±56
	3735±13287	275±401	184±323	4625±15480	371±477	382±475	1244±2260	213±326	55±23	
BUN (mg/dL)	27.1±24.4			28.4±29.1			23.7±19.1			34.5±15.5
	30.7±30.7	28.6±22.1	16.3±15.6	33.2±35.2	28.4±26.3	12.6±10.2	26.0±20.9	28.4±19.5	10.6±8.9	
CRNN (mg/dL)	1.7±1.9			2.1±2.4			1.2±1.3			1.1±0.5
	1.9±2.4	1.7±1.8	1.2±1.5	2.0±2.7	2.2±2.2	2.0±2.3	1.6±1.6	1.3±1.3	0.5±0.2	
CRP (mg/dL)	1.9±2.2			2.2±2.5			1.3±1.6			3.0±2.1
	1.7±2.4	2.2±2.2	1.4±1.6	2.1±2.7	2.5±2.5	1.9±2.3	1.2±1.6	1.6±1.8	0.6±0.7	
AFP (ng/mL)	98.0±230.2			28.1±64.8			175.4±344.6			168.8±216.5
	159.9±349.7	89.6±164.6	15.7±10.8	53.3±100.5	8.0±5.1	13.1±12.4	337.5±576.3	131.7±224.2	19.7±10.3	
NH3 (ng/dL)	140±108			153±119			133±102			104±56
	124±69	143±133	160±89	122±67	167±148	193±126	128±77	125±132	156±53	
HGF (ng/mL)	3.4±2.8			2.0±0.8			4.3±3.6			8.3
	1.5±0.6	3.1±2.6	6.5±3.0	1.6±0.6	2.1±1.0	3.0	1.0	2.0±0.2	8.2±0.2	
血小板 (万/mm <sup>3</sup> )	12.4±7.1			12.8±7.0			12.2±7.3			11.1±7.0
	12.8±6.8	11.7±7.6	13.4±6.0	12.9±7.4	12.8±7.1	12.3±5.9	12.6±5.7	11.5±8.4	13.3±7.0	
白血球 (千/mm <sup>3</sup> )	10.6±5.1			11.0±5.3			10.1±4.7			10.9±6.8
	10.9±5.6	10.5±5.1	10.6±4.7	10.9±5.7	11.2±5.4	10.8±4.1	10.8±5.6	10.5±4.8	8.3±2.8	
赤血球 (万/mm <sup>3</sup> )	396.8±79.7			423.9±75.4			383.9±67.8			307.0±78.2
	425.4±69.7	387.5±77.8	374.1±93.3	436.1±80.6	415.5±73.2	417.8±76.8	405.3±38.8	374.9±75.7	380.9±76.9	
FDP (μg/mL)	26.9±36.7			39.8±49.2			15.2±15.1			17.9±10.5
	26.0±29.8	22.2±20.8	37.7±63.9	31.8±36.2	31.3±24.4	83.2±102.4	17.8±16.6	15.8±16.7	11.1±11.7	
D-dimer (μg/mL)	12.4±12.2			14.8±13.7			9.1±10.5			12.7±8.4
	10.7±12.6	13.7±11.7	11.0±13.8	12.0±14.6	16.3±12.2	16.7±19.2	8.6±9.4	11.3±11.9	1.7±1.2	

平均±標準偏差,

表4. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) の画像所見  
-2012年: 211例-

	非昏睡型 n=107	急性型 n=49	亜急性型 n=45	LOHF n=10
肝萎縮 (%)	17.6 (18/102)	45.2* (19/42)	74.4** (29/39)	70.0** (7/10)

\*p<0.01 vs 非昏睡型, \*\*p<0.05 vs 急性型

表5. 急性肝不全における合併症 (%)  
- 2012年: 278例 -

	肝 炎				肝炎以外 n=67
	非昏睡型 n=107	急性型 n=49	亜急性型 n=45	LOHF n=10	
感 染	9.7	34.1	30.2	55.6	36.7
脳浮腫	0	27.5	10.3	10.0	1.7
消化管出血	4.7	8.9	13.6	30.0	25.6
腎不全	11.3	46.8	40.9	60.0	64.6
DIC	4.8	48.9	39.0	30.0	55.7
心不全	1.0	11.6	9.3	10.0	32.8

表6. 急性肝不全の合併数と内科的治療例における救命率 (%)  
- 2012年: 278例 -

	肝 炎								肝炎以外 n=67	
	非昏睡型 n=107		急性型 n=49		亜急性型 n=45		LOHF n=10			
	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)
0	88	98.8	13	72.7	16	45.5	2	0	15	85.7
1	11	90.9	13	60.0	11	50.0	2	0	7	66.7
2	3	33.3	8	33.3	7	16.7	2	0	22	38.1
3	4	0	10	22.2	8	0	3	0	14	38.5
4以上	1	100	5	20.0	3	0	1	0	9	0

表7. 急性肝不全（肝炎症例）における治療（％）  
- 2012年：278例 -

	非昏睡型 n=107	急性型 n=49	亜急性型 n=45	LOHF n=10
副腎皮質ステロイド	57.9	65.2	75.6	55.6
GI療法	1.9	8.9	7.0	0
特殊組成アミノ酸	2.9	15.6	16.3	22.2
血漿交換	20.8	78.7	75.6	60.0
血液濾過統制	12.4	70.2	60.5	80.0
プロスタグランジン	0	0	4.8	0
インターフェロン	3.8	6.4	11.4	0
サイクロスポリン	4.8	8.5	11.6	0
核酸アナログ	23.6	29.8	23.3	66.7
抗凝固療法	19.8	40.0	27.9	50.0
肝移植	3.7	16.3	24.4	30.0

表8. 急性肝不全，LOHFの救命率（％）  
- 2012年：278例 -

肝 炎	非昏睡型 (n=107)	急性型 (n=49)	亜急性型 (n=45)	LOHF (n=10)
内科治療	93.2 (96/103)	46.3 (19/41)	29.4 (10/34)	0 (0/7)
肝移植	100 (4/4)	75.0 (6/8)	63.6 (7/11)	100 (3/3)
全体	93.5 (100/107)	51.0 (25/49)	37.8 (17/45)	30.0 (3/10)
肝炎以外	非昏睡型 (n=48)	急性型 (n=13)	亜急性型 (n=5)	LOHF (n=1)
内科治療	55.6 (25/45)	16.7 (2/12)	50.0 (2/4)	0 (0/1)
肝移植	100 (3/3)	100 (1/1)	0 (0/1)	-
全体	58.3 (28/48)	23.1 (3/13)	40.0 (2/5)	0 (0/1)

表9. 急性肝不全, LOHFの成因と内科的治療による救命率 (%)

- 2012年：肝移植実施を施行していない247例 -

	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
ウイルス性	<b>92.1</b> (35/38)	<b>18.8</b> (3/16)	<b>10.0</b> (1/10)	<b>0</b> (0/5)
A 型	<b>100</b> (8/8)	-	-	-
B 型	<b>91.7</b> (22/24)	<b>8.3</b> (1/12)	<b>10.0</b> (1/10)	<b>0</b> (0/5)
急性感染	<b>94.4</b> (17/18)	<b>11.1</b> (1/9)	<b>100</b> (1/1)	<b>0</b> (0/1)
Carrier	<b>100</b> (4/4)	<b>0</b> (0/1)	<b>0</b> (0/4)	<b>0</b> (0/1)
自己免疫性	<b>100</b> (16/16)	<b>50.0</b> (1/2)	<b>66.7</b> (4/6)	<b>0</b> (0/2)
薬物性	<b>86.7</b> (13/15)	<b>75.0</b> (9/12)	<b>60.0</b> (3/5)	-
成因不明	<b>96.8</b> (30/31)	<b>54.5</b> (6/11)	<b>16.7</b> (2/12)	-
肝炎以外	<b>55.6</b> (25/45)	<b>16.7</b> (2/12)	<b>50.0</b> (2/4)	<b>0</b> (0/1)