

図2 高度肥満者(BMI>35 kg/m²)に対する種々の癌死亡リスク(文献10より改変引用)

なっているばかりではなく、HCC発癌の危険因子にもなっていることも想定できる。

2. 糖尿病による影響

糖尿病がHCC発癌の危険因子となっている報告も認められる。2007年に日本糖尿病学会から、糖尿病患者18,385名中の死因別頻度について報告された⁹⁾。それによると、悪性腫瘍が34.1%、血管障害26.8%、感染症14.3%、肝硬変4.7%と、糖尿病患者の死因第1位は心血管疾患ではなく悪性腫瘍で、その中でも1番多かったのはHCCであり死亡原因全体の8.6%であった。HCC死亡者の中でC型肝炎やB型肝炎患者、さらにはNASH患者がどの程度いたのかなど詳細は不明だが、糖尿病がHCC発癌に少なからず影響していたことは、NASHからのHCC発癌の増加も示唆するデータのひとつといえよう。

3. 肝線維化による影響

C型肝炎のみならず他の肝疾患においても、肝硬変はHCCの明らかな危険因子であるとされており、NASH患者においても肝硬変を含む高度線維化進展がHCCの危険因子

として重要であるとの報告が多い。

橋本らの報告によると、HCCを合併したNASHとHCC非合併NASHとの臨床的、組織学的比較検討では、HCC合併NASHでは線維化が進行しており、F3-4 stageが全体の88%であった(80%が肝硬変)。さらに、多変量解析の結果から、線維化進展がOdds比4.232と、最も重要な因子として選択されており、高度な肝線維化進展がHCC発症危険因子として重要であると報告している¹⁰⁾。

しかしその一方で、NASH-HCC症例のなかには肝硬変を伴わない例が多いことも報告されている。Ertleらは、HCC症例162例中36例(24%)をNASH-HCCと診断し、非癌病変を組織学的に検討したところ、19例(53%)は肝硬変を伴うも、残りの症例は肝硬変ではなかったと報告している¹⁰⁾。また、上述の英国のErtle Jらは¹⁾、NASH-HCC 36名の内、肝硬変であったのが19名(52.8%)で、17名(47.2%)が非肝硬変であったと報告しており、非肝硬変からもHCC発症が多いと警告している。

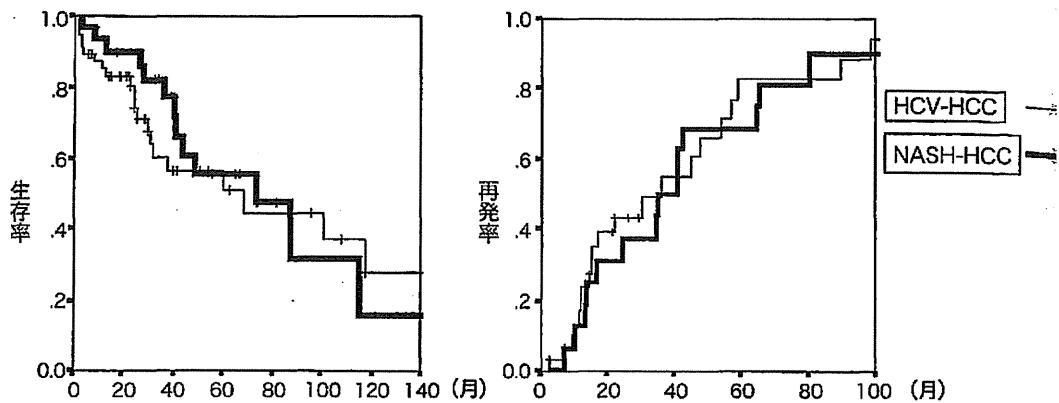


図3 NASH-HCCとHCV-HCCの生存・再発曲線(文献12より改変引用)

- A: 1年, 3年, 5年生存率はNASH-HCCでそれぞれ93.5%, 82.5%, 55.2%,
HCV-HCCでそれぞれ83.0%, 60.0%, 50.6%
- B: 1年, 3年, 5年再発率は, NASH-HCCでそれぞれ12.5%, 50%, 69.8%,
HCV-HCCでそれぞれ16.7%, 54.9%, 83.1%

さらに、厚生労働省NASH研究班(代表: 岡上武)の報告によると¹¹⁾、背景肝がNASHと診断できたHCC患者87名のうち背景肝が肝硬変であったのは44名(51%)の症例に留まっていた。さらに、女性は70%が肝硬変を合併していたにも関わらず、男性で肝硬変を合併していたのはわずか39%と男女で背景肝に違いがあり、男性の方がより軽い病態のNASHからHCC発癌した患者が多いことも明らかとなった。また、NASH-HCCでは腫瘍マーカーが上昇するケースが少ないことも特徴のひとつと述べている。一般に肝線維化が進行すると脂肪化は減少し、トランスアミナーゼも低下する傾向となるため、HCC発癌については血液検査のみならず、エコーやCTなど画像検査を用いたスクリーニングが重要であることを再認識される報告である。

4 HCC患者の予後

これまでC型肝炎に対しては少量の飲酒でもHCC発癌率を増加するとされてきた。Cleveland ClinicのAschaらは⁶⁾、NASH肝

硬変においても少量の飲酒(social alcohol intake)がC型肝炎と同様に、明らかにHCC発癌を助長することを示しており、NASH患者は少量の飲酒といえども肝障害の増悪のみならず、HCC発癌という観点からも控えることが重要であることを示したデータとして興味深い。

東京女子医科大学からの報告によると、34名のNASH-HCC患者と、年齢、性別をマッチさせたHCV-HCC患者56名について、予後とHCC再発について比較検討を行っている¹²⁾。それによると、NASH-HCC患者の5年生存率は55.2%、5年累積再発率は69.8%であり、HCV-HCCと比べ差を認めなかった(図3)。そして、再発の危険因子としては、初発時HCCの大きさおよび背景肝の線維化進展が有意な因子として抽出された。さらにHCV-HCC患者と同程度に再発は高率で、多中心性発癌の形態を取るのではないかと述べている。

一方、Reddy SKらは、肝移植、肝切除、ラジオ波焼灼療法(RFA)などにより根治的治

療を施したHCC患者303名について、NASH患者(52名, 17.2%), HCV患者(and/or アルコール性肝障害)(162名, 53.5%)について、再発率や生存率などの予後について比較検討を行っている¹³⁾。それによると、両群とも無再発生存率には差がないが(中央値:NASH-HCC 60カ月vs HCV-HCC 56カ月, $p=0.303$)、生存率についてはNASH-HCC患者の方が、治療の種類や臨床データに関わらず予後が良いと述べている。ただ、背景肝の組織学的な評価としてNASH患者の方が肝線維化進展が少ないことや、HCV-HCC群については飲酒歴のある患者やアルコール性肝障害患者を含んでいる影響を考慮に入れた評価は必要である。しかし、いずれの報告も、NASH-HCC患者の再発・予後はHCV-HCC患者よりも悪いわけではないとの認識は共通するものであろう。

Hernandez-Alejandro Rらは、肝移植患者(NASH患者102名, HCV患者283名)においてHCCを合併していた患者の予後調査を行っている¹⁴⁾。それによると、HCCを合併していたのはNASH患者の16.7% (17名)、C型肝炎患者の22.6% (64名)であった。HCV-HCCはNASH-HCCに比べ、血管浸潤を認めるケースが多く(23.4% vs 6.4%, $p<0.002$)、低分化のHCCが多かった(4.7% vs 0%, $p<0.001$)。さらに、有意差はなかったものの、5年無再発生存率についてはNASH患者の方がやや予後が良い傾向であったと述べている。

5 おわりに

ウイルス性肝炎と同様に、NASHにおいてもHCCを発癌するのは肝硬変などの線維化進展群とされてきたが、線維化が軽い症例からのHCC発癌の報告も多い。しかし、いわ

ゆる単純性脂肪肝からのHCC発癌は極めて少ないと考えられており、線維化進展群もしくはNASH症例からのHCC発癌が一般的であるため、これらHCC発症高危険群の絞り込みとともに、そのような患者に対してはC型慢性肝炎やB型慢性肝炎などと同様に血液検査のみならず、エコーやCTなどの画像検査などによる定期的なスクリーニングを行うことが重要である。

また、肥満や糖尿病そのものの悪化もNASHからのHCC発癌や治療後再発を増進している可能性が指摘されており、NASHの治療とともに随伴疾患に対する治療をすることがHCC発症抑制にも重要であると考えられる。

文 献

- 1) Ertle J, Dechêne A, Sowa JP et al : Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 128 : 2436-2443, 2011
- 2) Kawada N, Imanaka K, Kawaguchi T et al : Hepatocellular carcinoma arising from non-cirrhotic nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 44 : 1190-1194, 2009
- 3) Nagaoki Y, Hyogo H, Aikata H et al : Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 42 : 368-375, 2012
- 4) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M et al : Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 24 : 248-254, 2009
- 5) Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M et al : Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 44 : 89-95, 2009
- 6) Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R et al : The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 51 : 1972-1978, 2010
- 7) 工藤正俊 : わが国の肝炎・肝癌対策について, *THE GI FORFRONT* 7 : 103-106, 2012
- 8) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al

- : Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348 : 1625-1638, 2003
- 9) 堀田 鏡, 中村二郎, 岩本安彦, 他 : アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1991~2000年の10年間, 18,385名での検討—, *糖尿病* 50 : 47-61, 2007
- 10) Hashimoto E, Yatsuji S, Tobar M et al : Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 44 : 89-95, 2009
- 11) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y et al : Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9 : 428-433, 2011
- 12) Tokushige K, Hashimoto E, Yatsuji S et al : Prospective study of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis in comparison with hepatocellular carcinoma caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 45 : 960-967, 2010
- 13) Reddy SK, Steel JL, Chen HW et al : Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in nonalcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease. *Hepatology* 55 : 1809-1819, 2012
- 14) Hernandez-Alejandro R, Croome KP, Drage M et al : A comparison of survival and pathologic features of non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C virus patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 18 : 4145-4149, 2012

* * *

Frequent Detection of Immunoglobulin M Anti-Herpes Simplex Viral Antibody in Patients with Primary Biliary Cirrhosis

To the Editor:

We read with great interest the article by McNally et al.,¹ who reported the involvement of a seasonally varying environmental agent in the etiology of primary biliary cirrhosis (PBC), and who have reported previously that a transient environmental agent may be involved in the etiology using a space-time clustering method among cases of PBC in a defined geographical population of northeast England.²

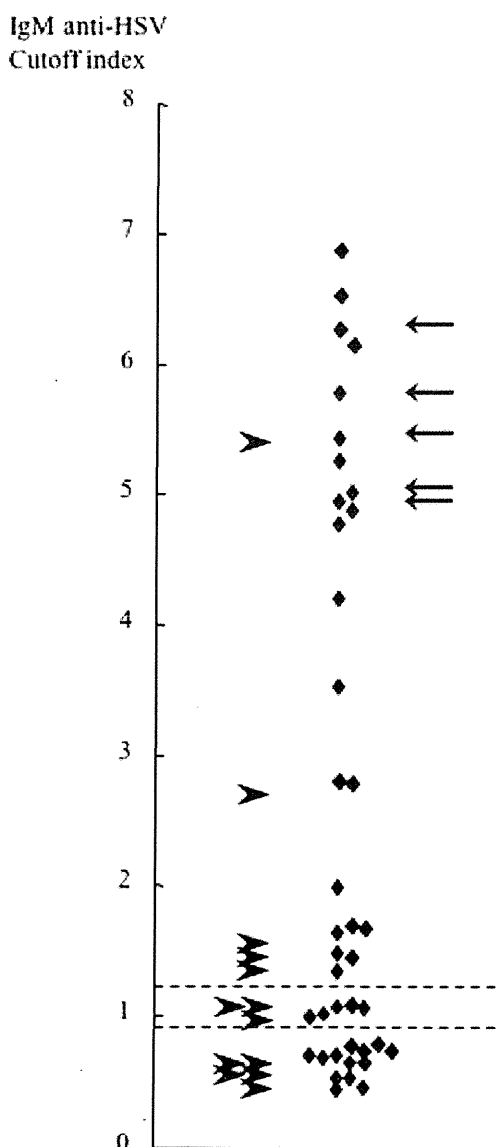


Fig. 1. Immunoglobulin M anti-HSV antibody in patients with primary biliary cirrhosis. Arrows and arrowheads represent antinuclear membrane antibody positivity and anticentromere antibody positivity, respectively.

A combination of genetic predisposition and environmental factors are thought to contribute the etiology of PBC.³ As environmental factors, certain bacterial and viral infections, including *Escherichia coli*, mycobacteria, and a retrovirus, are reported to be involved.⁴ To date, however, no specific virus has been implicated in the pathogenesis, although cases of PBC tend to cluster within areas.

Herpes simplex virus (HSV) is a hepatotropic virus, but it is an uncommon cause of hepatitis in immunocompetent adults. HSV hepatitis occurs in neonatal infections, pregnancy, and immunosuppressed patients. Recently, we frequently detected immunoglobulin M (IgM) anti-HSV antibody in patients with PBC. Twenty-two (55%) of 40 patients were positive (cutoff index >1.2) for IgM anti-HSV, 13 (33%) were negative (<0.8), and five (12%) were undetermined (0.8-1.2) (Fig. 1). Nineteen of 22 patients with positive IgM anti-HSV were positive for immunoglobulin G (IgG) anti-HSV, and three were negative. Nine of 13 patients with negative IgM anti-HSV were positive for IgG anti-HSV, and four were negative. Four of five undetermined patients were positive for IgG anti-HSV, and one was negative.

Nakamura et al.⁵ reported that two different progression types exist in PBC and that positive anti-gp210 (antinuclear membrane) and positive anticentromere antibodies represent the hepatic failure type and portal hypertension type, respectively. All five patients with antinuclear membrane antibodies showed strong positivity (Fig. 1, arrows). Five of 13 patients with anticentromere antibodies showed weak positivity (Fig. 1, arrowheads).

Our results support environmental factors involved in the etiology of PBC, although further studies should be done to evaluate whether HSV is an infectious agent or whether IgM anti-HSV is the result of a response to cross-reactive cellular proteins.

KEIICHI FUJIWARA, M.D., PH.D.
OSAMU YOKOSUKA, M.D., PH.D.
Department of Medicine and Clinical Oncology
Graduate School of Medicine
Chiba University
Chiba, Japan

References

- McNally RJ, James PW, Ducker S, James OF. Seasonal variation in the patient diagnosis of primary biliary cirrhosis: further evidence for an environmental component to etiology. *HEPATOLOGY* 2011;54:2099-2103.
- McNally RJ, Ducker S, James OF. Are transient environmental agents involved in the cause of primary biliary cirrhosis? Evidence from space-time clustering analysis. *HEPATOLOGY* 2009;50:1169-1174.
- Selmi C, Mayo MJ, Bach N, Ishibashi H, Invernizzi P, Gish RG, et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 2004;127:485-492.
- Mason AL, Xu L, Guo L, Munoz S, Jaspán JB, Bryer-Ash M, et al. Detection of retroviral antibodies in primary biliary cirrhosis and other idiopathic biliary disorders. *Lancet* 1998;351:1620-1624.
- Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *HEPATOLOGY* 2007; 45:118-127.

Copyright © 2012 by the American Association for the Study of Liver Diseases.
View this article online at www.wileyonlinelibrary.com.
DOI 10.1002/hep.25597
Potential conflict of interest: Nothing to report.

201324028B (別刷 4/6)

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)

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

平成23～25年度 総合研究報告書

研究成果の刊行物・別刷 (平成24年度)

分冊 6 - 4

研究代表者 坪内 博仁

平成26 (2014) 年 3 月

V. 研究成果の刊行物・別刷
(平成24年度)

分冊 6 - 4

研究成果の刊行に関する一覧表（平成24年度）

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujiwara K, <u>Yokosuka O.</u>	Frequent detection of IgM anti-herpes simplex viral antibody in patients with primary biliary cirrhosis.	Hepatology	56	395	2012
藤原慶一, 横須賀收, 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	53	530-533	2012
Miyamura T, Ishii K, Kanda T, Tawada A, Sekimoto T, Wu S, Nakamoto S, Arai M, Fujiwara K, Imazeki F, Kiyohara T, Wakita T, <u>Yokosuka O.</u>	Possible widespread presence of hepatitis A virus subgenotype IIIA in Japan: Recent trend of hepatitis A causing acute liver failure.	Hepatol Res	42	248-253	2012
藤原慶一, 神田達郎, <u>横須賀收</u>	A型肝炎のウイルス学	化学療法の領域増刊 号 (ウイルス 肝炎の すべて)		58-66	2012
Ishibashi H, Maruyama H, Takahashi M, Shimada T, Kamesaki H, Fujiwara K, Imazeki F, <u>Yokosuka O.</u>	Demonstration of intrahepatic accumulated microbubble on ultrasound represents the grade of hepatic fibrosis.	Eur Radiol	22	1083-1090	2012
Maruoka D, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Fujiwara K, <u>Yokosuka O.</u>	Longitudinal changes of the laboratory data of chronic hepatitis C patients with sustained virological response on long-term follow-up.	J Viral Hepat	19	97-104	2012
Wakamatsu T, Kanda T, Tawada A, Miyamura T, Takahashi M, Chiba T, Arai M, Maruyama H, Fujiwara K, Imazeki F, <u>Yokosuka O.</u>	Acute liver failure in an antimitochondrial antibody-positive 63-year-old man.	Case Rep Gastroenterol	6	394-399	2012
Miyamura T, Kanda T, Nakamoto S, Wu S, Jiang X, Arai M, Fujiwara K, Imazeki F, <u>Yokosuka O.</u>	Roles of ITPA and IL28B genotypes in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon plus ribavirin.	Viruses	4	1264-1278	2012

Kanda T, Nakamoto S, Nishino T, Takada N, Tsubota A, Kato K, Miyamura T, Maruoka D, Wu S, Tanaka T, Arai M, Mikami S, Fujiwara K, Imazeki F, <u>Yokosuka O.</u>	Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin in Japanese Patients Infected with Hepatitis C Virus Genotype 2 Who Failed Previous Interferon Therapy.	Int J Med Sci	10	43-49	2013
Takase HM, Itoh T, Ino S, Wang T, Koji T, Akira S, Takikawa Y, Miyajima A.	FGF7 is a functional niche signal required for stimulation of adult liver progenitor cells that support liver regeneration.	Genes & Development	27	169-181	2013
Takikawa Y, Miyamoto Y, Onodera M, Kuroda H, Kasai K, Miyasaka A, Okamoto H, Takahashi M, <u>Suzuki K.</u>	A case with icteric acute hepatitis E with no response of IgM class anti-HEV antibody.	Hepatol Res	42	1196-1199	2012
Wang T, Takikawa Y, Sawara K, Yoshida Y, <u>Suzuki K.</u>	Negative regulation of human astrocytes by Interferon (IFN) α in relation to growth inhibition and impaired glucose utilization.	Neurochem Res	37	1898-1905	2012
Wang T, Takikawa Y, Tabuchi T, Kosaka K, Satoh T, <u>Suzuki K.</u>	Carnosic acid prevents lipid accumulation in hepatocytes through EGF/MAPK pathway.	J Gastroenterol	47	805-813	2012
<u>鈴木一幸</u>	肝性脳症	Medicina	7	1170-1173	2012
滝川康裕, 宮本康弘	肝胆臓領域の EBM Update2012 劇症肝炎 急性肝不全	肝胆臓	64	297-307	2012
滝川康裕	重症肝炎克服に向けた取り組み	岩手医誌	63	343-349	2012
Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Iwasa J, Shiraki M, Takai K, Naiki T, <u>Moriwaki H.</u>	Combination of acyclic retinoid with branched-chain amino acids inhibits xenograft growth of human hepatoma cells in nude mice.	Hepatol Res	42	1241-1247	2012
Terakura D, Shimizu M, Iwasa J, Baba A, Kochi T, Ohno T, Kubota M, Shirakami Y, Shiraki M, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, <u>Moriwaki H.</u>	Preventive effects of branched-chain amino acid supplementation on the spontaneous development of hepatic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db obese mice.	Carcinogenesis	33	2499-2506	2012
Shimizu M, Imai K, Takai K, <u>Moriwaki H.</u>	Role of acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma: Basic aspects, clinical applications, and future prospects.	Curr Cancer Drug Targets	12	1119-1128	2012

Shimizu M, Shirakami Y, Imai K, Takai K, <u>Moriwaki H.</u>	Acyclic retinoid in chemoprevention of hepatocellular carcinoma: targeting phosphorylated retinoid X receptor- α for prevention of liver carcinogenesis.	J Carcinog	11	11	2012
Shimizu M, Kubota M, Tanaka T, <u>Moriwaki H.</u>	Nutraceutical approach for preventing obesity-related colorectal and liver carcinogenesis.	Int J Mol Sci	13	579-595	2012
Ohno T, Shirakami Y, Shimizu M, Kubota M, Sakai H, Yasuda Y, Kochi T, Tsurumi H, <u>Moriwaki H.</u>	Synergistic growth inhibition of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid and GW4064, a farnesoid X receptor ligand.	Cancer Lett	323	215-222	2012
Suzuki K, Endo R, Kohgo Y, Ohtake T, Ueno Y, Kato A, Suzuki K, Shiraki R, <u>Moriwaki H.</u> , Habu D, Saito M, Nishiguchi S, Katayama K, Sakaida I; for the Japanese Nutritional Study Group for Liver Cirrhosis 2008.	Guidelines on nutritional management in Japanese patients with liver cirrhosis from the perspective of preventing hepatocellular carcinoma.	Hepato Res	42	621-626	2012
Kaneko S, Furuse J, Kudo M, Ikeda K, Honda M, Nakamoto Y, Onchi M, Shiota G, Yokosuka O, Sakaida I, Takehara T, Ueno Y, Hiroishi K, Nishiguchi S, <u>Moriwaki H.</u> , Yamamoto K, Sata M, Obi S, Miyayama S, Imai Y.	Guideline on the use of new anticancer drugs for the treatment of Hepatocellular Carcinoma 2010 update.	Hepato Res	42	523-542	2012
Ninomiya S, Shimizu M, Imai K, Takai K, Shiraki M, Hara T, Tsurumi H, Ishizaki S, <u>Moriwaki H.</u>	Possible role of visfatin in hepatoma progression and the effects of branched-chain amino acids on visfatin-induced proliferation in human hepatoma cells.	Cancer Prev Res	4	2092-2100	2011
Watanabe N, Takai K, Imai K, Shimizu M, Naiki T, Nagaki M, <u>Moriwaki H.</u>	Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment.	J Clin Biochem Nutr	49	153-158	2011
Sato S, Genda T, Hirano K, Tsuzura H, Narita Y, Kanemitsu Y, Kikuchi T, Iijima K, Wada R, <u>Ichida T.</u>	Up-regulated aldo-keto reductase family 1 member B10 in chronic hepatitis C: association with serum alpha-fetoprotein and hepatocellular carcinoma.	Liver Int	32	1382-1390	2012

Marubashi S, Umehita K, Asahara T, Fujiwara K, Haga H, Hashimoto T, Hatakeyama K, <u>Ichida T</u> , Kanematsu T, Kitajima M, Kiyosawa K, Makuuchi M, Miyagawa S, Satomi S, Soejima Y, Takada Y, Tanaka N, Teraoka S, Monden M.	Steroid-free living donor liver transplantation for HCV - a multicenter prospective cohort study in Japan.	Clin Transplant	26	857-867	2012
玄田拓哉, <u>市田隆文</u>	原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植	日本消化器病学会雑誌	110	22-28	2013
Hikita H, Kodama T, Shimizu S, Li W, Shigekawa M, Tanaka S, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Kanto T, Hiramatsu N, Morii E, Hayashi N, <u>Takehara T</u> .	Bak deficiency inhibits liver carcinogenesis: a causal link between apoptosis and carcinogenesis.	J Hepatol	57	92-100	2012
Shimizu S, <u>Takehara T</u> , Hikita H, Kodama T, Tsunematsu H, Miyagi T, Hosui A, Ishida H, Tatsumi T, Kanto T, Hiramatsu N, Fujita N, Yoshimori T, Hayashi N.	Inhibition of autophagy potentiates the anti- tumor effect of the multi-kinase inhibitor sorafenib in hepatocellular carcinoma.	Int J Cancer	131	548-557	2012
Oketani M, <u>Ido A</u> , UtoH, <u>Tsubouchi H</u> .	Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy.	Hepatol Res	42 (7)	627-636	2012
<u>井上和明</u> , 五味邦代, 与芝真彰	劇症肝炎	検査と技術	40 (10, 増刊 号)	884-890	2012
<u>井上和明</u>	サイクロフィリンインヒビターの今後の 展開について	肝臓	53 (Suppl.1)	A148	2012
<u>井上和明</u>	劇症肝炎成因不明例における肝細胞破 壊機序の免疫学的検討	肝臓	53 (Suppl.1)	A311	2012
<u>井上和明</u> , 与芝真彰	劇症肝炎成因不明例の検討	肝臓	53 (7)	447-448	2012

井上和明, 五味邦代, 与芝真彰	劇症肝炎超急性型から考える内科治療 の意義と肝移植の時期とシステムの問題点	肝臓	53 (7)	451	2012
井上和明, 与芝真彰	成因から考える治療 移植医療との連携	肝臓	53 (Suppl.2)	A624	2012
五味邦代, 井上和明, 与芝真彰	超急性の経過をとるB型劇症肝炎の検討	肝臓	53 (Suppl.3)	A822	2012
猪 聡志, 井上和明, 与芝真彰	劇症肝炎 成因不明例の検討	肝臓	53 (Suppl.3)	A829	2012
黒田高明, 田上 靖, 下田浩輝, 中野利香, 笹平直樹, 前川久登, 与芝真彰, 井上和明	我々の経験した de novo B 型肝炎の2例	肝臓	53 (Suppl.3)	A884	2012
井上和明, 与芝真彰	急性肝不全治療の進歩	人工臓器	41 (2)	S88	2012
渡邊綱正, 井上和明, 田中靖人	血小板低値のC型肝炎治療	消化器の臨床	15 (3)	303-308	2012
井上和明, 与芝真彰	臓器移植法改正後の急性肝不全治療の 実態と問題点	日腹部救急医学会誌	33 (2)	316	2013
井上和明	劇症肝不全のバイオマーカー	ICU と CCU	37 (1)	59-67	2013
Inoue K, Yoshiba M.	Online Hemodiafiltration Is a Promising Method To Give a Greater Chance of Undergoing Transplantation.	Liver Transpl	18 (Suppl.1)	S245- S246	2012
Inoue K.	Intensive artificial liver support systems as periooperative care in liver transplantation improves survival.	Transplantation	94 (10S)	566	2012
Inoue K.	Immune-modulatory role of artificial liver support system using huge volume of buffers.	Transplantation	94 (10S)	40	2012
荒田慎寿, 森脇義弘, 高山和久, 森本 学, 沼田和司, 田栗正隆, 森田智視, 今成秀則,	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

田中克明					
Takaya, H. Uemura, M. Fujimura, Y. Matsumoto, M. Matsuyama, T. Kato, S. Morioka, C. Ishizashi, H. Hori, Y. Fujimoto, M. Tsujimoto, T. Kawaratani, H. Toyohara, M. Kurumatani, N. <u>Fukui, H.</u>	ADAMTS13 activity may predict the cumulative survival of patients with liver cirrhosis in comparison with the Child-Turcotte-Pugh score and the Model for End- Stage Liver Disease score.	Hepatol Res	42 (5)	459-472	2012
高谷広章, 植村正人 松山友美, 石川昌利 藤本正男, 森岡千恵 辻本達寛, 瓦谷英人 福井 博, 松本雅則 藤村吉博	アルコール性肝炎における ADAMTS13 活性の動態	アルコールと医学生物学	31	57-65	2012
高谷広章, 植村正人 藤本正男, 松山友美 森岡千恵, 石川昌利 辻本達寛, 瓦谷英人 松本雅則, 藤村吉博 福井 博	肝不全における血漿エンドトキシン濃度と ADAMTS13 活性の動態	エンドトキシン・自然免疫研究	14	61-65	2011
<u>田妻 進</u>	2 次性硬化性胆管炎	胆と膵	33	475-478	2012
<u>田妻 進</u>	検診における胆道疾患の取り扱い～胆石症診療ガイドラインに基づく胆道がんへの取り組み～	日本消化器がん検診学会雑誌	50	415-420	2012
Ikegami T, Hyogo, Honda A, Miyazaki T, Y. Matsuzaki, <u>Tazuma S</u>	Increased serum liver X receptor ligand oxysterols in patients with non-alcoholic fatty liver disease.	J Gastroenterology	47	1257-1266	2012
Yokobayashi K, Matsushima M, Fujimura Y, <u>Tazuma S</u>	Retrospective cohort study of the incidence and risk of fever in elderly people living at home: A pragmatic aspect of home medical management in Japan.	Geriatr Gerontol Int	13 (4)	887-893	2012
Ohara H, Okazaki K, <u>Tsubouchi H</u> , Inui K, Kawa S, Kamisawa T, <u>Tazuma S</u> , Uchida K, Hirano K, Yoshida H, Nishino T, Ko SB, Mizuno N, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Nakazawa T,	Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	19	536-542	2012

<u>Nakanuma Y,</u> <u>Takikawa H.</u>					
小泉 大, 兼田裕司, 俵藤正信, 清水 敦, 佐田尚宏, 安田是和	術中胆道損傷に対する胆嚢管切開による3管合流部アプローチを用いたCチューブドレナージ術	手術	66	471-474	2012
Inoue Y, Hayashi M, Komeda K, Masubuchi S, Yamamoto M, Yamana H, Kayano H, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, Miyamoto Y, Takeshita A, Shibayama Y, <u>Uchiyama K.</u>	Resection Margin with Anatomic or Nonanatomic Hepatectomy for Liver Metastasis from Colorectal Cancer.	Gastrointest Surg	16	1171-1180	2012
<u>内山和久</u>	最新の肝癌手術 系統的肝切除のための工夫	大阪医科大学雑誌	71	9-13	2012
井上善博, <u>内山和久</u>	3D シミュレーション・ナビゲーションによるグリソン先行処理肝切除の実際	胆と膵	34	35-41	2013
<u>Tsuyuguchi T,</u> Sugiyama H, Sakai Y, Nishikawa T, <u>Yokosuka O,</u> Mayumi T, Kiriya S, Yokoe M, Takada T.	Prognostic factors of acute cholangitis in cases managed using the Tokyo Guidelines.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	19	557-565	2012
<u>Nakanuma Y,</u> Sato Y, Ikeda H, Harada K, Kobayashi M, Sano K, Uehara T, Yamamoto M, Ariizumi S, Park YN, Choi JH, Yu E.	Intrahepatic Cholangiocarcinoma With Predominant "Ductal Plate Malformation" Pattern: A New Subtype.	Am J Surg Pathol	36	1629-1635	2012
Matsubara T, Sato Y, Sasaki M, Harada K, Nomoto K, Tsuneyama K, Nakamura K, Gabata T, Matsui O, <u>Nakanuma Y.</u>	Immunohistochemical characteristics and malignant progression of hepatic cystic neoplasms in comparison with pancreatic counterparts.	Hum Pathol	43	2177-2186	2012
Kimura Y, Harada K, <u>Nakanuma Y.</u>	Pathologic significance of immunoglobulin G4-positive plasma cells in extrahepatic cholangiocarcinoma.	Hum Pathol	43	2149-2156	2012
Igarashi S, Matsubara T, Harada K, Ikeda H, Sato Y, Sasaki M, Matsui O, <u>Nakanuma Y.</u>	Bile duct expression of pancreatic and duodenal homeobox 1 in perihilar cholangiocarcinogenesis.	Histopathology	61	266-276	2012

Xu J, Igarashi S, Sasaki M, Matsubara T, Yoneda N, Kozaka K, Ikeda H, Kim J, Yu E, Matsui O, <u>Nakanuma Y.</u>	Intrahepatic cholangiocarcinomas in cirrhosis are hypervascular in comparison with those in normal livers.	Liver Int	32	1156-1164	2012
Harada K, Shimoda S, Kimura Y, Sato Y, Ikeda H, Igarashi S, Ren XS, Sato H, <u>Nakanuma Y.</u>	Significance of IgG4-positive cells in extrahepatic cholangiocarcinoma: Molecular mechanism of IgG4 reaction in cancer tissue.	Hepatology	56	157-164	2012
<u>中沼安二.</u>	肝内胆管癌の腫瘍分類—最近の展開, 新たな提案を踏まえて	日本消化器病学会雑誌	109	1865-1871	2012
<u>中沼安二</u> , 佐藤保則, 中西喜嗣.	分枝型胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB, branch type) : その病理学的特徴と発生・進展機序	胆道	26	592-598	2012
<u>中沼安二.</u>	膵癌・胆道癌—診断・治療 Q&A. IPNB (胆管内乳頭状腫瘍) について詳しく教えてください	膵・胆道癌 FRONTIER	2	34-37	2012
佐藤保則, <u>中沼安二.</u>	胆管内上皮性腫瘍 BillIN と癌化	肝胆膵	65	503-510	2012
中西喜嗣, 大原正範, <u>中沼安二</u> , 新田健雄, 平野 聡.	胆管付属腺に発生する IPNB と悪性化	肝胆膵	65	495-502	2012
<u>中沼安二</u> , 原田憲一, 佐藤保則, 丸藤ちひろ, 五十嵐沙耶, 池田博子.	胆道癌幹細胞の同定と臨床的意義—胆管周囲 付属腺のインパクト	肝胆膵	65	95-105	2012
佐々木素子, <u>中沼安二.</u>	胆・膵腫瘍の分子病理診断.	最新医学	3	405-411	2012
<u>正田純一</u>	肝疾患と分子スポーツ医学	医学のあゆみ	24410	934-938	2013
<u>正田純一</u>	胆石と胆嚢がん	胆道	26	205-211	2012
Yamanashi Y, Takada T, <u>Shoda J</u> , Suzuki H.	Novel Function of Niemann-Pick C1-Like 1 as a Negative Regulator of Niemann-Pick C2 Protein.	Hepatology	55	953-964	2012

Onuki K, Sugiyama H, Ishige K, Kawamoto T, Ota T, Ariizumi S, Yamato M, Kadota S, Takeuchi K, Ishikawa A, Onodera M, Onizawa K, Yamamoto M, Miyoshi E, <u>Shoda J.</u>	Expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in the subserosal layer correlates with postsurgical survival of pathological tumor stage 2 carcinoma of the gallbladder.	J Gastroenterol		In press	
Onuki K, <u>Shoda J.</u> , Kawamoto T, Ariizumi S, Yamamoto M.	Expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in intrahepatic cholangiocarcinoma and its association with clinical findings.	Tokyo Joshiikadaigaku Zasshi	82	62-69	2012
佐藤巳喜夫, 海老沼次男, 松尾亮太, 佐々木亮孝, 大河内信弘, 森下由紀雄, 野口雅之, <u>正田純一</u> , 兵頭一之介	総胆管結石内視鏡治療 1 年後に発見された上部胆管早期癌の 1 例	胆道	26	749-755	2012
Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Gotoh N, Tokushige K, Hashimoto E, Utsunomiya H, Takahashi H, Ishii T, Yamamoto M, <u>Shoda J.</u>	Deletion of Nrf2 leads to rapid progression of steatohepatitis in mice fed atherogenic plus high-fat diet.	J Gastroenterol	48 (5)	620-632	2013
Mizukoshi E, Fushimi K, Arai K, Yamashita T, <u>Honda M.</u> , Kaneko S.	Expression of chondroitin-glucuronate C5-epimerase and cellular immune responses in patients with hepatocellular carcinoma.	Liver Int	32 (10)	1516-1526	2012
Okada H, <u>Honda M.</u> , Campbell JS, Sakai Y, Yamashita T, Takebuchi Y, Hada K, Shirasaki T, Takabatake R, Nakamura M, Sunagozaka H, Tanaka T, Fausto N, Kaneko S.	Acyclic retinoid targets platelet-derived growth factor signaling in the prevention of hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma development.	Cancer Res	72 (17)	4459-4471	2012
Mizuno H, <u>Honda M.</u> , Shirasaki T, Yamashita T, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S.	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 in association with hTERT is a potential biomarker for hepatocellular carcinoma.	Liver Int	32 (7)	1146-1155	2012

<短 報>

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

藤原 慶一^{1)*} 横須賀 収¹⁾ 織田 成人²⁾ 荒田 慎寿³⁾ 井上 和明⁴⁾
 滝川 康裕⁵⁾ 井戸 章雄⁶⁾ 持田 智⁷⁾ 坪内 博仁⁶⁾
 「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⁸⁾

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

厚労省「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では、脳症改善効果の高い血液浄化療法の有効性を検証することを目的としているが、今回はそれに先立ち急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関する全国アンケート調査を行なったので報告する。

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

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

アンケート項目および結果は、以下の通りである。

I. 症例数 (210施設より回答をいただいた)

- 1) 千葉大学大学院腫瘍内科学
- 2) 千葉大学大学院救急集中治療医学
- 3) 横浜市立大学医学研究科
- 4) 昭和大学藤が丘病院消化器内科
- 5) 岩手医科大学消化器・肝臓内科
- 6) 鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学
- 7) 埼玉医科大学消化器内科肝臓内科
- 8) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

*Corresponding author: fujiwara-cib@umin.ac.jp

\$利益相反申告 持田 智ニグラクソ・スミスクライン(株)、田辺三菱製薬(株)、東レメディカル(株)、中外製薬(株)、MSD(株)

<受付日2012年5月1日><採択日2012年6月4日>

アンケート項目は、劇症肝炎急性型、劇症肝炎亜急性型、遅発性肝不全(late onset hepatic failure, LOHF)、その他の急性肝不全について、症例数、人工肝補助施行例、覚醒例、内科的治療例(生存、死亡)、肝移植例(生存、死亡)。

126施設で症例があり、劇症肝炎急性型512例、劇症肝炎亜急性型482例、LOHF62例、その他の急性肝不全383例、の計1439例の回答があった。

人工肝補助施行例の覚醒率と非移植生存率はそれぞれ、劇症肝炎急性型で51%、47%、劇症肝炎亜急性型で48%、27%、LOHFで60%、12%、その他の急性肝不全で69%、69%であった。その他の急性肝不全では非施行例が63%を占めた。移植例の生存率は77%であった。

II. 最近3年間の治療法の現状

(125施設より回答をいただいた)

(1) 主に行っている人工肝補助

- | | |
|-----------|-----|
| ①血漿交換単独 | 14% |
| ②血液ろ過透析単独 | 2% |
| ③①+② | 84% |

(2) 人工肝補助の導入時期

- | | |
|-----------------|-----|
| ①脳症(昏睡II度)発現前 | 25% |
| ②脳症(昏睡II度以上)発現時 | 70% |
| ③その他 | 5% |

I度以上の脳症出現時、出血傾向が認められる時期、劇症化予知時、III度以上の脳症出現時、またPT<20%、NH3>150μg/dlを満たす時期など

(3) 劇症肝炎・LOHF以外の急性肝不全で人工肝補助を行なっている疾患：薬物中毒、術後肝不全、移植前肝不全、重症アルコール性肝炎、循環不全、急性肝炎重症型、非昏睡型急性肝不全など

III. 血漿交換療法(plasma exchange, PE)について

- (1) 方法
- | | |
|------------------------|-----|
| ①PE (2~4 時間) | 83% |
| ②slow PE (①③以外) | 9% |
| ③continuous PE (24 時間) | 8% |
- (2) 一例あたりの施行回数
平均 4.6 (1-15) 回/例
- (3) 施行頻度
1 回/平均 1.8 (1-18) 日
- (4) 1 回 (1 日) あたりの使用新鮮凍結血漿 (FFP) 量
平均 36 (10-50) 単位/日 : ほとんどの施設で 40 単位/日であった
- (5) PE の目的 (複数回答)
- | | |
|----------|--------|
| ①血液浄化 | 93 回答 |
| ②凝固因子の補充 | 103 回答 |
| ③その他 | 3 回答 |
- (高サイトカイン血症の是正など)
- (6) PT の目標値 (PE および FFP 補充) (mean ± SD)
PT 43 ± 13 (20-80) %
PT INR 1.7 ± 0.3 (1.2-2.5)
- IV. 血液ろ過透析 (hemodiafiltration, HDF) について
- (1) 方法 (施設数, 複数回答)
- | | |
|---|-------|
| ①HDF (従来法) | 41 回答 |
| ②continuous HDF (CHDF) | 92 回答 |
| ③high flow CHDF (HFCHDF, QD ≥ 300 ml/mim) | 17 回答 |
| ④on-line HDF | 8 回答 |
- (2) 1 例あたりの施行回数
平均 5.3 (1-21) 回 (日)
- (3) 置換液の使用量
1.6-216 L/回 (日) : 方法が異なり更なる詳細な調査が必要
- (4) 血液浄化器の名称, または膜素材 : 膜素材は多くの施設でポリスルホンが使用されていた
- (5) 施設で技術的に可能な方法
(導入予定の方法についても, 施設数, 複数回答)
- | | |
|--------------|--------|
| ①HDF (従来法) | 94 回答 |
| ②CHDF | 117 回答 |
| ③HFCHDF | 47 回答 |
| ④on-line HDF | 20 回答 |

考察 : 急性肝不全症例数については, 詳細な研究班の診断基準との照合, 症例の重複の確認がされていないため, 正確な数は急性肝不全全国調査集計結果を参照いただきたい。しかし, 実際に急性肝不全の診療に

関与している施設数を知る上で有用と考えられた。また, 「その他の急性肝不全」症例数が少なく, 劇症肝炎分科会で「急性肝不全」の概念が提唱されてから日が浅く, 各施設とも「急性肝不全」としての症例の検討, pick up が不十分であるものと推測された。

人工肝補助の方法としては, 80% 以上の施設で PE と何らかの HDF の併用¹⁾が行われ標準療法となっていた。開始時期, 対象疾患については各施設で必ずしも劇症肝炎・肝不全の定義に拘束されずに施行されていた。

PE については, 80% 以上の施設で 2-4 時間に FFP 40 単位を用いた方法がとられていた。HDF については, CHDF・HDF (従来法) が多く, HFCHDF・on-line HDF 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 3 倍近くあり, 今後の強化が期待された。

劇症肝炎・LOHF 人工肝補助施行例の覚醒率は全体で 50-60% に満たなかった。各施設で経時的に複数の治療法が施行されており, 今回のアンケートでは各治療法別の覚醒率の回答は求めなかったため不明であるが, HFCHDF や on-line HDF を用いた報告の 70-90%²⁻⁴⁾と比較すると低率であり, より強力な覚醒能を有する方法が標準化される必要性が認識された。前希釈 on-line HDF は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, 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, 標準血液浄化療法の有力候補であると思われる。また, 非移植生存率は覚醒率に比べて依然として低率であり, 早期診断・早期治療, 内科的治療の徹底, 肝再生医療の必要性も改めて痛感させられた。

その他の急性肝不全例は劇症肝炎・LOHF 例と比較して非昏睡型が多く, また覚醒率・非移植生存率も高かった。劇症肝炎・LOHF と同等に血液浄化療法の有効性の評価の対象として適切かどうかの判断も今後の検討課題である。

謝辞 : 本アンケートにご協力いただきました以下の 210 施設および担当者に深謝いたします。

愛生会山科病院内科, 愛知医科大学総合診療科, 愛知厚生連足助病院, 青森労災病院, 秋田大学第一外科, 朝倉医師会病院消化器内科, 旭川医科大学消化器内科, 旭川医科大学第二外科, 旭川赤十字病院消化器内科, 荒尾市民病院, 石巻赤

十字病院救命救急センター, 和泉市立病院, 出雲市総合医療センター, 茨城県立中央病院消化器内科, 岩手医科大学消化器内科, NTT 西日本大阪病院消化器内科, NTT 西日本九州病院, NTT 東日本関東病院消化器内科, 太黒胃腸内科病院, 大阪市立総合医療センター肝臓内科, 大阪赤十字病院, 大阪府済生会吹田病院, おおしまクリニック, 岡山済生会総合病院肝臓病センター, 岡山大学消化器内科, 沖縄県立中部病院, 尾道総合病院, 帯広厚生病院小児科, 香川医科大学救命センター, 香川県立中央病院, 香川大学消化器神経内科, 鹿児島市医師会病院, 加登病院, 金沢医科大学氷見市民病院, 金沢医科大学消化器内科, 金沢医療センター消化器科, 金沢大学がん研究所腫瘍外科, 金沢大学肝胆膵移植外科, 川崎医科大学, 関西医科大学校方病院, 北九州市立医療センター内科, 北九州市立八幡病院外科, 北里大学東病院, 岐阜県総合医療センター, 九州医療センター, 九州大学消化器外科, 杏雲堂病院, 京都第一赤十字病院消化器科, 京都大学肝胆膵移植外科, 京都通信病院第二内科, 京都府立医科大学消化器外科, 京都府立医科大学消化器内科, 杏林大学第三内科, 近畿大学消化器内科, 釧路労災病院, 宮内庁病院外科, 熊本市医師会熊本地域医療センター, 熊本大学消化器内科, 久留米大学消化器内科, 黒岩病院, 群馬大学肝臓代謝内科, 群馬大学外科, 慶應義塾大学救急科, 慶應義塾大学外科, 慶應義塾大学消化器内科, 健生会土倉庫病院, 厚生連海南病院, 厚生連周東総合病院, 高知大学, 高知大学消化器内科, 神戸大学救急部, 神戸大学消化器内科, 公立陶生病院腎膠原病内科, 公立能総合病院, 公立福生病院内科, 国際親善総合病院, 国保坂下病院医療機器管理科, 国立がん研究センター中央病院, 国立国際医療研究センター病院消化器内科, 国立相模原病院消化器内科, 国立東京病院, 済生会新潟第二病院, 済生会松山病院, 埼玉医科大学消化器内科, 埼玉医科大学総合医療センター高度救命救急センター, 埼玉県がんセンター消化器内科, 埼玉済生会川口総合病院消化器内科, 佐伯内科医院, 佐賀社会保険病院, 佐賀大学肝臓内科, 札幌医科大学救急集中治療部, 札幌医科大学第一外科, 札幌医科大学第一内科, 札幌厚生病院, 札幌道都病院, 産業医科大学第三内科, 塩釜市立病院, 自治医科大学さいたま医療センター, 島根大学, 社会保険紀南病院消化器科, 順天堂大学順天堂医院外科, 順天堂大学順天堂医院救急科, 順天堂大学順天堂医院消化器内科, 順天堂大学練馬病院救急集中治療科, 聖隷浜松病院肝臓内科, 昭和大学消化器外科, 昭和大学豊洲病院, 昭和大学藤が丘病院消化器内科, 市立芦屋病院, 市立伊勢総合病院, 市立豊中病院救急科, 信州上田医療センター, 清智会記念病院, 聖路加国際病院救急部, 仙台市医療センター仙台オープン病院消化器内科, 総合南東北病院, 第二岡本総合病院, 高山通信病院,

多久市立病院, 知多厚生病院, 千葉県救急医療センター, 千葉大学救急部・集中治療部, 千葉大学消化器内科, 中部ろうさい病院, 津軽健生病院, 帝京大学ちば総合医療センター救急集中治療センター, 帝京大学内科, 手稲溪仁会病院消化器病センター, 東海大学消化器内科, 東京医科歯科大学消化器内科, 東京医科大学八王子医療センター救命救急センター, 東京医療センター, 東京警察病院外科, 東京慈恵医科大学救急科, 東京慈恵医科大学外科, 東京大学移植外科, 東京大学血液浄化療法部, 東京大学消化器内科, 東京通信病院, 東芝病院消化器内科, 東邦大学医療センター大森病院消化器内科, 東北大学消化器内科, 東北大学総合診療部, 東名厚木病院, 獨協医科大学越谷病院消化器内科, 獨協医科大学第二外科, 鳥取大学第二内科, 富山県立中央病院, 富山大学救急部, 富山大学消化器内科, 長岡中央総合病院, 長崎医療センター, 長崎大学移植外科, 長崎大学消化器内科, 長野県立木曾病院, 長野市民病院, 名古屋市立大学消化器代謝内科, 名古屋大学消化器内科, 名古屋第二赤十字病院麻酔集中治療部, 奈良県立医科大学第三内科, 新潟大学消化器内科, 新座志木中央総合病院, 新津医療センター病院, 日鋼記念病院, 日赤長崎原爆諫早病院, 日本医科大学外科, 日本医科大学千葉北総病院, 日本大学消化器肝臓内科, 沼津市立病院救命救急センター, 博愛会病院, 八戸市立市民病院, 花巻温泉病院, 浜松医科大学, 浜松医科大学救急部, はらだ病院, 日立総合病院, 姫路医療センター, 弘前市立病院, 弘前大学消化器内科, 福岡大学消化器内科, 福島県立医科大学救急医学, 福島県立医科大学消化器内科, 福山医療センター, 藤田保健衛生大学肝胆膵内科, 防衛医科大学校内科 2, 北海道大学臓器移植医療部, 前橋赤十字病院, 真島消化器クリニック, 松坂市民病院, 松山赤十字病院, 三重大学, 三宿病院, 水戸済生会総合病院救命救急センター, みどりヶ丘病院, 南和歌山医療センター救命救急センター, 宮城公立黒川病院, 宮崎善仁会病院, 名城病院, 明和病院, もりおか胃腸科内科クリニック, 盛岡市立病院消化器内科, 盛岡赤十字病院, 山形大学消化器内科, 山口大学消化器内科, 横須賀共済病院消化器内科, 横浜医療センター, 横浜市立大学救命センター, 琉球大学第一内科, 和歌山医科大学小児科, 和歌山県立医科大学腎臓内科血液浄化センター (50 音順)

索引用語: 急性肝不全, 人工肝補助療法,
on-line HDF

文献: 1) Yoshiba M, Inoue K, Sekiyama K, et al. *Artif Organs* 1996; 20: 1169—1172 2) 荒田慎寿, 森脇義弘, 高山和久, 他. *肝臓* 2012; 53: 7—17