

PS2-19 劇症肝炎以外の急性肝不全症例の検討—高度救命救急センターからの報告—

○小野寺誠<sup>1</sup>, 井上義博<sup>1</sup>, 滝川康裕<sup>2</sup>

岩手医科大学医学部救急医学講座<sup>1</sup>, 岩手医科大学医学部内科学講座消化器・肝臓内科分野<sup>2</sup>

【目的】当施設における劇症肝炎を除く急性肝不全症例の予後因子を検討する。【方法】2003年1月より2012年3月までの期間に搬送された内因性疾患および急性中毒患者で「肝機能障害とPT-INR値1.5以上を示す急性肝不全」症例のうち、肝炎ウイルス感染を起因とする症例および心肺停止後症例を除いた49例を対象とした。成因の内訳はうっ血性心不全17例、敗血症による多臓器不全12例、慢性腎不全の急性増悪4例、消化管出血3例、急性中毒3例(アセトアミノフェン、ドクツルタケ、除草剤)、その他10例である。対象を生存群34例(男27例, 女7例, 平均年齢70±20歳)と死亡群15例(男10例, 女5例, 平均年齢71±12歳)に分け、搬入時のGlasgow Coma Scale (GCS), 総ビリルビン, AST, ALT, LDH, アンモニア値, PT-INR, 急性期DICスコア, 多臓器不全の指標としてSequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコア, 抗凝固剤や抗血小板薬の内服の有無について比較検討した。【成績】GCSは生存群13.1±3.5, 死亡群7.5±5.7と死亡群で有意に低下していた( $p<0.01$ )。PT-INRは生存群3.4±3.5, 死亡群2.1±0.8と生存群で有意に延長しており、この理由として抗凝固剤服用患者が生存群に有意に多い( $p<0.01$ )ことが考えられた。急性期DICスコアは生存群2.1±1.8, 死亡群3.3±2.3, SOFAスコアは生存群4.9±3.4, 死亡群8.8±4.8といずれも死亡群が有意に高値であった( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ )。血液浄化療法を施行した症例は9例。死因は多臓器不全死9例, 心不全死3例, 出血性ショック死2例, その他1例であった。【症例提示】ドクツルタケによるアマニタトキシン中毒の67歳女性。前医入院時、肝機能は正常値であった。入院翌日AST 380 IU/l, ALT 297 IU/lと上昇していたがプロトロンビン活性は85%であった。その翌日にはAST 1670 IU/l, ALT 1380 IU/l, プロトロンビン活性39%と悪化したため同日当院に紹介となった。搬入時、AST 3875 IU/L, ALT 3541 IU/L, プロトロンビン活性16.3%とさらに悪化していた。持続的血液濾過透析および血漿交換を施行したが肝不全は進行し第4病日多臓器不全で死亡した。【結論】劇症肝炎を除く急性肝不全症例では、搬入時のGCSが低い症例と急性期DICスコア, SOFAスコアが高い症例が予後不良であった。

PS2-20 劇症肝炎 成因不明例の検討

○猪 聡志<sup>1</sup>, 井上和明<sup>1</sup>, 与芝真彰<sup>2</sup>

昭和大学藤が丘病院消化器内科<sup>1</sup>, せんぼ東京高輪病院<sup>2</sup>

【目的】劇症肝炎のうち成因不明例は、臨床的な特徴として大半の症例が亜急性型の経過をとり、自然治癒せずに肝細胞破壊が進行するものが多い。成因がわからないため、有効な内科的治療が行われずに、内科的に救命できないケースが多かった。我々は劇症肝炎の治療に人工肝補助、肝細胞破壊を止める治療、劇症化予知の三者を取り入れている。我々の近年の治療成績を振り返り今後の内科治療のあるべき姿を考える。【方法】症例は過去7年間に当院に入院して治療を受けた成因不明の急性肝炎5例、劇症肝炎急性型4例、劇症肝炎亜急性型22例、LOHF12例である。成因不明例の診断は既知のウイルスマーカーが陰性かつ自己抗体が陰性、明らかな薬物服用歴の無いものとした。脳症が出現した場合は血漿交換と血液濾過透析を組み合わせ合わせた血液浄化療法を行った。また全例でステロイドパルスとその漸減を、ステロイドの漸減過程でインターフェロンβの投与とサイクロスポリンAの持続投与を行った。【結果】急性肝炎は5例中5例が救命された。劇症肝炎急性型は4例中3例が救命された。亜急性型は22例中14例が救命された。LOHFは12例中5例が救命された。これらの症例は全例入院時に肝移植のICをしたが、肝移植を実施した症例は存在しなかった。また亜急性型2例とLOHF1例は生体肝移植直前にドナーの意思撤回、サイズミスマッチにより転医してきた症例であり、これら3例は死亡例となった。【結論】劇症肝炎には成因不明例が数多く占めている。我々のかつての検討では、成因不明例も病理組織学的には肝炎反応により肝細胞破壊が生じており、肝細胞破壊を止められるか否かが内科的に救命できるかどうかの分岐点である。ステロイドパルスとその漸減はほぼ全例に有効であり、漸減過程でflare upする場合のコントロール法としてサイクロスポリン、インターフェロンを用いているが、これらについては今後論理化してゆく必要がある。

### O-14 B型慢性肝炎に対して Tenofovir を使用し化学療法を行った悪性リンパ腫の1例

○葉山 讓, 中村仁美, 中本将秀, 龍 志依, 塩沢雄史, 永井晋太郎, 松本直樹, 松岡俊一, 森山光彦

日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学分野

【緒言】 Tenofovir (TDF) は日本では HIV 感染症に使用されている核酸アナログであるが, 海外では B 型慢性肝炎においても使用され良好な抗ウイルス効果をj得られている. 今回我々は悪性リンパ腫合併の B 型慢性肝炎患者に Tenofovir (TDF) を使用して化学療法を施行した症例を経験したので報告する. 【症例】 62 歳男性. 46 歳時に HBsAg (+) を指摘されて以降当科にj通院し, 57 歳時より Lamivudine (Lam) を投与開始した. 1 年後に Entecavir (ETV) に変更したが, 1 年経過してもウイルス量の減少なく ALT 値の変動を認めたため耐性ウイルス株と考え, Lam・ADV 併用療法に変更した. 3 年経過しても DNA 量減少なくなお ALT 変動があるため ETV と ADV 併用療法へ変更したが HBV DNA は 4 Log を下回ることjはなかった. 入院 1 か月前から心窩部痛が出現し, 食思不振・全身の浮腫をきたし精査加療目的に当院へ入院となった. 上部消化管内視鏡検査・腹部 CT を施行し, 右胸部腫瘍・腹腔内腫瘍・右胸水・腹水を認め, 右胸部腫瘍に対する経皮的肺生検を行い悪性リンパ腫 Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Stage4 と診断された. HBV DNA 量が多く, 耐性ウイルスによる Breakthrough hepatitis の危険性が高かったため, 第 19 病日から DLBCL に対しまず Rituximab・Steroid を除いた CHO 療法 (Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Vincristine) を開始した. HBV 制御のため十分な IC のもと患者の同意を得て, 第 22 病日より ETV・TDF 併用療法を開始した. HBV-DNA 量の減少と AST/ALT 値の改善を確認の上, 第 60 病日より Rituximab・Steroid を含めた R-CHOP 療法を開始し腹腔内に認められたリンパ腫がほぼ消失した. TDF 使用に伴う副作用は特に認めなかった. 現在 HBV-DNA 量 3.3 Log, AST/ALT 値の正常化を維持しながら DLBCL に対する化学療法を継続中である. 【考察】 B 細胞性悪性リンパ腫治療における R-CHOP の有効性は広く知られているが, その免疫抑制効果故に近年治療に伴う B 型肝炎ウイルスの再活性化とそれに随伴する劇症肝炎が問題となっている. 免疫抑制下でのウイルスのコントロールに際して日本では現在 Entecavir が第 1 選択であるが, ETV 耐性症例も存在する. TDF は ETV 耐性症例に対しても有効とされており, 本症例では耐性株ウイルス制御のため R-CHOP 前に TDF を使用した. 症例のような耐性株を持った B 型慢性肝炎において強力な免疫抑制を行う場合に TDF の使用は有用と考えられた. 【結語】 DLBCL 併発を合併した多剤耐性の B 型慢性肝炎に対して ETV・TDF 併用投与を行い Rituximab・Steroid を含む化学療法を完遂できた症例を経験したので報告する.

### O-15 我々の経験した de novo B 型肝炎の 2 例

○黒田高明<sup>1</sup>, 田上 靖<sup>1</sup>, 下田浩輝<sup>1</sup>, 中野利香<sup>1</sup>, 笹平直樹<sup>1</sup>, 前川久登<sup>1</sup>, 与芝真彰<sup>1</sup>, 井上和明<sup>2</sup> せんば東京高輪病院<sup>1</sup>, 昭和大学藤ヶ丘病院<sup>2</sup>

【はじめに】我々は Rituximab を含む化学療法後に生じた de novo 症 B 型肝炎を 2 例経験した. いずれも entecavir および IFN B の投与により劇症化することなく軽快したので報告する. 【症例】症例 1: 56 歳女性. 200X-1 年 9 月に悪性リンパ腫と診断され, 同月より R-CHOP 療法を開始し改善を認めた. 最終投与は 200X 年 1 月であった. その後放射線治療を勧められたが拒否し部分寛解の状態であった. 200X 年 1 月, 免疫療法を受けるため受診した他院にて HBsAg 陽性および肝機能障害を指摘された. 癌研初診時には HBsAg 陰性であったことから, HBV の再活性化と診断され ETV の投与を開始された. その後改善ないため 200X 年 4 月 18 日に昭和大学藤ヶ丘病院を受診し ETV を増量された. 4 月 25 日の検査データにて, AST 1032U/l, ALT 1198U/l, Alb 4.3g/dl, ChE 471U/l, Plt 11.6 万, HBeAg 陰性, HBeAb 陽性, HBV DNA 7.0 Log copy/ml であり, 同日 IFN 治療目的のため入院となった. 症例 2: 68 歳女性. 200X-1 年 3 月より, 他院にて濾胞性リンパ腫に対し, R-CHOP 療法を 6 コース施行した. なお初診時には HBsAg 陰性 HCV Ab であった. 200X 年 2 月より Rituximab 維持療法を 8 回施行した. 200X 年 3 月に鼠径部への再発を認め, 臨床試験参加目的にて 4 月同院に入院した. その際血液検査で肝酵素の上昇(100 前後), HBsAg 陽性, HBeAg 陽性, HBV DNA TMA 8.4LGE/ml であり HBV の再活性化と判断された. 同日より ETV の内服を開始した (鼠径部のリンパ腫に対しては抗癌剤投与を行わずに放射線治療を施行した). しかし, 5 月 12 日より肝酵素の上昇傾向を認め (AST 519U/l, ALT 562U/l), 以後改善認めず経過した. 劇症化への進展を示唆する所見に乏しかったが, 本人の希望もあり 200X 年 5 月 23 日昭和大学藤ヶ丘病院に紹介入院となる. 転院直前の HBV DNA TMA は 6.5LGE/ml まで減少していた.

## WS1-3 急性肝不全に対する Plasma Diafiltration (PDF)、Plasma exchange with dialysis (PED) 療法

<sup>1</sup>秋田大学大学院医学系研究科医学専攻病態制御医学系救急・集中治療医学講座、<sup>2</sup>滋賀医科大学救急集中治療医学講座

中永士師明<sup>1</sup>、江口 豊<sup>2</sup>

Plasma Diafiltration (PDF) は膜型血漿分離器を用いて単純血漿交換を行いながら、その中空糸外側に透析液を流す血液浄化療法である。我々はこれまでに急性肝不全に対して血漿交換 (PE) と血液濾過透析 (HDF) を同時に施行していたが、PDF により、施行が簡便になった。しかし、プライミングにまだ煩雑なところがある。そこで、血液濾過分を透析に一本化した Plasma exchange with dialysis (PED) というべき血液浄化療法を考案した。PED は 1 回 8 時間で、血漿分離器はエバキュアー EC-2A (川澄化学工業) を使用する。置換液は FFP1,800 mL を使用した。血液流量 100mL/min、透析液流量 2,000mL/h、置換液流量 230mL/h、濾液流量 2,230mL/h で施行する。抗凝固剤はメシル酸ナファモスタットを 30mg/h で開始し、活性化凝固時間が 150-180 秒になるように調節する。今回、これまでの多施設での PDF 施行成績を海外とのアルブミン透析と比較検討した。また、急性肝不全 4 例に PED を施行し、サイトカイン、酸化ストレス防御系の変動について検討した。PDF、PED ともに水毒性物質とアルブミン結合物質ともに除去できる血液浄化療法として肝不全に適応できる可能性がある。

## WS1-4 急性肝不全治療の進歩

<sup>1</sup>昭和大学藤が丘病院消化器内科、<sup>2</sup>せんば東京高輪病院

井上 和明<sup>1</sup>、与芝 真彰<sup>2</sup>

【目的】 我々の急性肝不全に対する治療は、出血傾向や昏睡などの症候に対する治療と肝細胞破壊を止める治療に分けられる。症候に対する治療は人工肝補助療法であり、血漿交換に大量の緩衝液で血液を浄化する血液濾過透析を組み合わせ、高率に患者を覚醒させることに成功した。肝細胞破壊を止める治療としては、ステロイドパルスとその漸減にサイクロスポリンを併用し、原因がウイルスと想定される場合には、これらに抗ウイルス療法も加えている。また劇症肝炎亜急性型のように肝細胞破壊のスピードが緩徐な場合は、脳症出現時に不可逆的に肝細胞破壊が進行することがあるので、劇症化の予知を急性肝炎の段階で行い早期に破壊を止める治療を導入した。これらの治療を組み合わせた近年の治療成績を示す。【方法】 対象は昭和大学藤が丘病院に過去 7 年間に入院して治療を受けたプロトロンビン時間 60% 以下の肝炎 119 例である。これらのうち入院時から劇症化していた症例は 45 例 (38%) で、残りの症例には与芝の予知式を適応して分類した。【成績】 はじめから劇症化した 45 例は 29 例が生存し 16 例が死亡した (救命率 64%)。入院時に劇症化していなかった残りの 74 例のうち与芝の予知式陽性が 34 例で予知式陰性が 40 例であった。予知式陽性の 34 例のうち 13 例が劇症化し (亜急性 7 例、LOHF 6 例) うち 10 例が救命された。死亡した 4 例は全例 LOHF で死因は肺梗塞、肺アスペルギルス症、肝再生不全であり、1 例のみ治療に無反応で肝不全死した。残りの 21 例は劇症化せず 20 例が救命された。予知式陽性群の救命率は 88% (30/34) であった。予知式陰性の 40 例のうち 4 例が劇症化したが (4 例とも急性型) 4 例とも救命された。残りの 36 例は劇症化せず 35 例が救命された。死亡した 1 例は悪性リンパ腫治療中の肺炎と消化管出血であった (救命率 98%)。【結論】 人工肝補助の改良により患者の覚醒率が向上し、それに肝細胞破壊を止める治療を組み合わせることで高率の救命が可能になった。さらに劇症化予知を組み合わせることにより高率な救命が可能となった。

## 特集・C型肝炎—新時代の治療戦略

この症例はどう治療すればよいか? [症例提示]

## 血小板低値のC型肝炎治療

渡邊綱正<sup>\*1)</sup>・井上和明<sup>\*\*</sup>・田中靖人<sup>\*2)</sup>

血小板低値のC型肝炎に対する治療は、発がん予防目的のIFN少量長期投与が推奨されている。発がん抑止に最も寄与する因子は持続的ウイルス排除(SVR)であるが、血小板低値では標準治療が導入困難と予測され、SVRを目指す治療法が選択されにくい。PEG-IFN $\alpha$ 2aの少量単独投与を開始後、血小板値を指標に投与量を増量し、さらにRBVを追加投与する段階的治療強化療法(Step-up療法)を紹介する。この治療法の利点は、IFN治療反応性により治療目標を発がん予防からウイルス排除に変更可能な点であり、血小板低値のC型肝炎患者に応用可能と考える。

## Key Words

IFN少量長期療法/発がん阻止/肝線維化進展/治療忍容性/Step-up療法

## はじめに

現在のC型慢性肝炎(CHC)治療はインターフェロン(IFN)に免疫調節作用を有するリバビリン(RBV)併用療法や、ウイルス蛋白阻害剤であるテラプレビル(TPV)を追加した3剤併用療法が行われている。治療のベースであるIFN製剤に共通の副反応である血球系減少は、ほぼ全例に必発であり、その程度によりC型肝炎治療の継続可否が判断されているのが現状である。したがって、治療前にすでに血球系減少を伴う症例では、現行の標準治療の導入ないし継続が困難と予

測され、標準療法以外の治療法が選択されている。

血球系減少の代表である血小板低下をきたす要因の一つに、ヘリコバクターピロリ(HP)菌感染による二次的な血小板減少症が挙げられる。この場合、抗菌薬によるHP除菌療法を行うと半数以上で血小板数が増加するとされる。したがって、HP陽性の血小板減少を伴うCHCに対しては、IFN製剤の導入前にHP除菌を試みることも検討するべき事項であろう。

一方、血小板低下要因の大半を占める背景肝の線維化進展したケースでは、血小板値上昇を期待する治療として腹腔鏡下脾臓摘出術

\*名古屋市長立大学大学院病態医科学 1) 講師, 2) 教授

\*\*昭和大学蕨が丘病院消化器内科 准教授

などがある。さらに現在では、全身麻酔を要する脾摘術ではなく、Interventional Radiology (IVR) を用いた部分脾動脈塞栓術による脾重量の減少から血小板値の上昇などが報告されている<sup>1)</sup>。

しかしながら、背景肝が線維化進展したケースは一般に高齢者が多く、侵襲的な処置を選択できるケースは限定されることが想定される。

そこで今回は、血小板低値のC型肝炎症例に対する治療法の一つとして、IFNをベースに治療忍容性を考慮した治療法について紹介する。

### ▶ 血小板低値C型肝炎の治療目標

通常のC型肝炎治療目標は、C型肝炎ウイルス(HCV)を排除し、肝硬変への進展および肝がんを阻止することとされる。現行のIFNによる治療では、一時的な血中ウイルス消失のみでは持続的なウイルス排除(SVR)は期待できず、設定された期間の継続的な治療が必要と考えられている。しかしながら、欧米諸国と比較して高齢化しているわが国のC型肝炎患者では、IFN製剤による血小板低下やRBVによる貧血のため、治療脱落する症例が少なくない。したがって、治療脱落の可能性が高い肝線維化進展の血小板低値例では、当初からウイルス消失を目的とせず、IFN投与量を通常の1/2~1/4程度に減量し長期投与する少量長期療法が選択される。このIFN治療の目的は、肝炎の鎮静化やHCV-RNAの陰性化による肝線維化進行の抑制や肝がんの予防とされている。

これまでに、わが国を中心に少量のIFN投与がC型肝炎硬変における肝がんを抑制し、肝不全への進展も抑制することが報告されている<sup>2)</sup>。さらにC型慢性肝炎を対象とし

て同様のことが確認され、特にSVRが得られた症例における発がん率の抑制は肝線維化の程度によらず有意に抑制効果を示すことが報告されている<sup>3)</sup>。また、肝がん治療後にIFNを長期投与することにより、再発率を抑制できることも報告されている<sup>4)</sup>。

したがって、再発を含めた肝がんリスクが高いとされる線維化進展による血小板低値例では、発がんリスクを減らすIFN投与を検討する必要がある。

### ▶ IFN少量長期療法

海外では、以前よりPEG-IFN $\alpha$ 2a (90  $\mu$ g/週)単独投与では無治療群と肝がんの発症に差がないと報告されていたが、患者背景の違い(特に年齢)やその経過観察期間の短さなどがこれまでに指摘されていた。2011年に報告された米国のHALT-C試験(The Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis)において、PEG-IFN/RBV併用療法無効例に対するPEG-IFN $\alpha$ 2a少量長期療法が、肝硬変例における肝がんを抑止することが明らかとなり<sup>5)</sup>、ようやくわが国からの報告と世界的見解が一致し、C型肝炎からの発がん抑止のIFN投与が認知されるようになった。さらに、本邦においても同様の治療効果がretrospective cohort studyにより検証されている。対照群である肝底療法ないし未治療群に対して、PEG-IFN $\alpha$ 2a少量長期投与群の累積発がんは約6分の1に低下し、F3~4の線維化進展例のみの解析では、12分の1と顕著な低下を示していた。したがって、本邦のガイドラインでも発癌リスクの高い症例(50歳以上F2以上)では、発がん予防目的のIFN少量長期投与を推奨している。

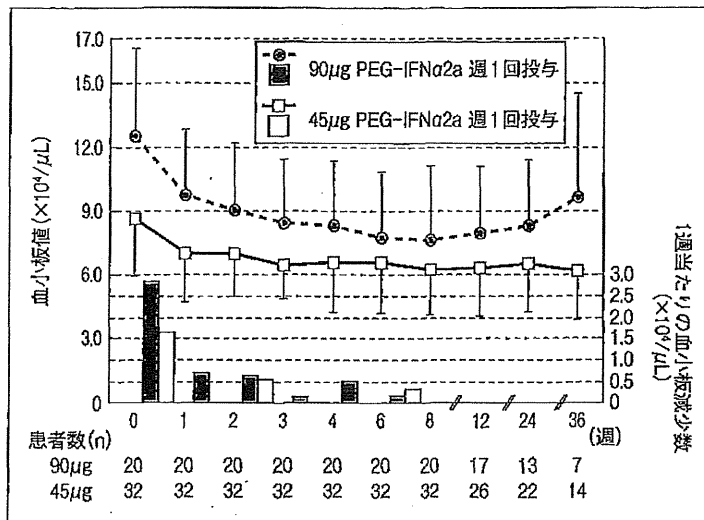


図1 少量PEG-IFNα2a単独療法を8週以上継続した52例の血小板値の経時推移  
(渡邊網正ほか：日本高齢消化器病学会誌 11(2)：38-45, 2009より)

### ITPA 遺伝子多型による血球系減少作用

最近、イノシントリホスファターゼ (Inosine Triphosphatase : ITPA) という酵素の遺伝子領域にある一塩基多型 (SNPs ; rs1127354など) が、PEG-IFN/RBV 併用療法に伴う貧血に強く関連することが報告された<sup>6,7)</sup>。rs1127354の多型 (ヘテロ C/A, マイナーホモ A/A) を有すると副作用の貧血は起こしにくく、野生型 (メジャーホモ C/C) では貧血を起こしやすいとされる。さらに、血小板減少にもこのITPAのSNPsが関連することも報告されている<sup>8)</sup>。

このように、PEG-IFN/RBV 併用療法開始初期の血球系減少は、後天的な修飾が不可能なヒト遺伝子情報が影響し、さらに個人間の応答性が大きく異なることが明らかとなった。現在は治療前にゲノム情報を解析する試みが行われているが、いくつかの要素を合わせて

も100%の事前予測は困難であり、いまだ薬剤投与反応性を指標とした治療法を脱していないのが現状である。

### Step-up 療法とは

これまでに筆者らは、血小板低値のC型慢性肝疾患症例に対し、8週以上の少量PEG-IFNα2a (90µg ないし45µgの週1回投与) 投与を受けた52例の血小板値の経時推移を検討している (図1)。投与量90µg群20例の治療開始時の平均血小板値は12.5万/µLで、1週間後の平均血小板値は9.7万/µLと2.8万/µLの減少を認めるが、2週目以降の血小板減少は緩やかとなり、その後は1週間に0.5万/µL前後の減少にとどまっていた。一方、投与量45µg群32例では、治療開始時の平均血小板値は8.6万/µLで、1週間後の平均血小板値は7.0万/µLとなり、その後の血小板減少は緩やかで、平均6.0万/µL以上を保ちつつ推移した。以上の検討より、PEG-IFN

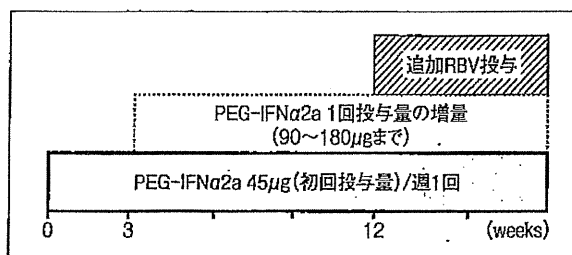


図2 Step-up療法のデザイン  
(渡邊綱正ほか：日本高齢消化器病学会誌 11(2)：38-45, 2009より)

投与開始に伴う血小板低下の程度はPEG-IFN投与量に比例し、また3週目以降の血小板減少は軽微である可能性を提示した<sup>9)</sup>。

そこで筆者らは、推奨量によるPEG-IFN投与が困難と予測される血小板低値のC型慢性肝疾患に対し、PEG-IFNα2aの45μgによる少量単独投与を開始後、血小板値を指標にPEG-IFNα2a投与量を増量し、さらに治療忍容性およびウイルス学的効果を参考に、RBVを追加投与する段階的治療強化療法(Step-up療法)を考案した<sup>9)</sup>。この方法の利点は、治療反応性により治療目標を発がん予防からウイルス排除に変更可能な点である。

具体的な治療方法を図2に示す。PEG-IFNα2aの45μgを週1回単独投与より開始する。治療中は、週1回の血液学的検査を施行し、PEG-IFNα2a単独療法中止基準(好中球数500/ $\mu$ L未満、血小板数2.5万/ $\mu$ L未満、ヘモグロビン量8.5g/dL未満)に至らないことを確認し、さらに患者の自覚症状の程度を確認しながら3週目を目安にPEG-IFNα2a投与量を増量する。投与開始4週から12週時点の血清HCV-RNAを定量し、ウイルス陰性化あるいは血清HCV-RNA減少を認めた症例に対して12週を目安にRBVを全身クリアランス(CL/F)換算した投与量<sup>10)</sup>で併用開始する。RBV併用は、HCVグループ1症例は48週間のウイルス陰性化を目標に治療を継続し、HCVグループ2症例では24

週間の併用療法とした。ただし、投与中に臨床検査値の異常(血小板数3.5万/ $\mu$ L以下・好中球数750/ $\mu$ L以下)が確認された場合、または副作用を認めた場合はPEG-IFNα2aを最小45μgまで減量し継続治療を優先した。一方、治療中の抗ウイルス効果によりウイルス抑制困難と判断された症例は、2~3年間の単独投与による発がん抑止を目標にPEG-IFNα2a単独投与を継続する<sup>11)</sup>。

### 実際の症例提示(図3)

症例を提示する。73歳女性で、肝細胞がんに対し外科的肝部分切除を施行し、根治的治療を行った。なお、非がん部の肝組織生検から背景肝はステージF4であり、血小板値は10.1万/ $\mu$ Lであった。全身状態が良好であり、さらに患者本人から強い要望があったため、IFN治療を導入した。PEG-IFNα2aの45μgを週1回単独投与より開始し、血小板を目安に3週目に90μg、9週目に180μgまでPEG-IFNα2aを増量したところ、当初4,300KIU/mLであったHCV-RNAがHCV-RNA定量陰性の定性陽性(現在のリアルタイムPCR法では1.7~2.7log copies/mLに相当)まで低下した。IFN治療に対する十分な抗ウイルス効果を認めたため、RBV(体重54kgであり、RBV400mg/日より開始)を追加し併用治療に移行した。RBV追加後4週目にHCV-

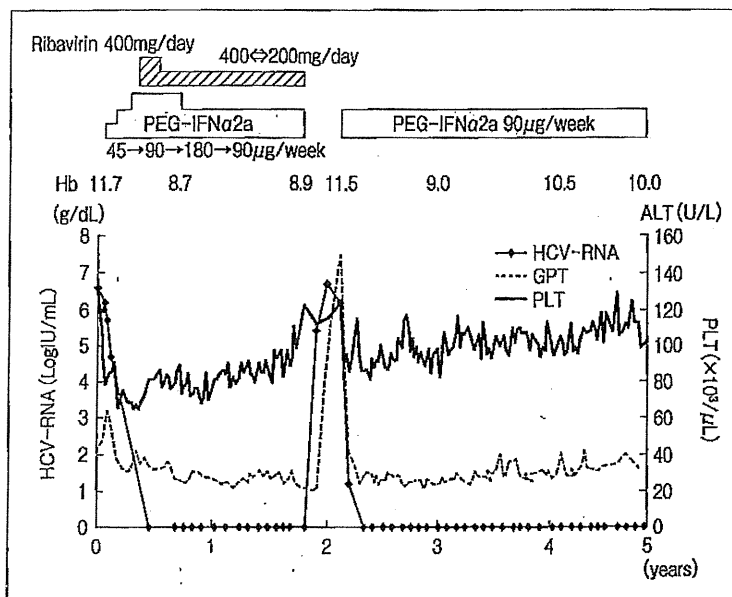


図3 73歳女性, HCV グループ1・高ウイルス量症例で, 肝がん治療後の治療経過を示す

RNA 陰性となり, 患者の治療忍容性を確認しながら RBV 併用 PEG-IFN 治療を約 1 年間施行した。残念なことに, この症例は治療終了後にウイルス再燃を呈したため, その後は発がん抑止を目標に少量 PEG-IFNα2a 投与を再開した。現在まで肝がんの再発は認めず, 治療継続中である。

このように, 高齢で肝線維化進展による血小板低値のため, 通常の PEG-IFN/RBV 併用療法が導入困難と予測される症例であっても, 血小板低下が著しい IFN 導入初期を少量の IFN で開始し, その後の血球値を確認しながら治療薬量を調節する Step-up 療法であれば, ウイルス排除の可能性を残したまま IFN 投与を継続することができる可能性が示唆される。

### その他の治療

*In vitro* の実験系から抗 HCV 活性の認め

られる薬剤を補助剤として使用し, 現行の治療効果を向上させる試みがなされている。これまでに, 高脂血症の治療剤であるスタチン剤の併用, 骨粗しょう症に対する治療剤であるビタミン D の併用, 胃炎治療剤であるテプレノンの追加併用などが報告されており, いずれの薬剤もこれまでの臨床経験より副作用が少なく安全性が高いことがわかっており, 血小板低値などの治療忍容性の低い症例での IFN 治療への追加効果が期待される。さらなる症例追加による検討が今後必要であろう。

### 心得

最後に, 血小板低値の C 型慢性肝疾患症例 (非代償性の肝硬変を除く) に対する治療心得を明記しておく。

背景肝の線維化進展例は発がんリスクが高く, 肝発がん予防のため IFN 投与を行うことが推奨される。また, 少量長期 IFN 治療に



よる発がん抑止効果より、持続的ウイルス排除 (SVR) の方が発がん抑止効果が高いことから、可能であればSVRを目指した治療法をどこかの段階で取り入れる試みが必要かもしれない。

## 文 献

- 1) 高塚健太郎, 岩淵省吾, 吉松英輝: 新しい部分的脾動脈塞栓術 (PSE) の手技と効果. 日本門脈圧亢進症学会雑誌 11(3): 286-293 (2005)
- 2) Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S *et al*: Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 357(9251): 196-197 (2001) [Epub 2001/02/24]
- 3) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M *et al*: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. *Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Annals of internal medicine* 131(3): 174-181 (1999) [Epub 1999/07/31]
- 4) Kudo M, Sakaguchi Y, Chung H *et al*: Long-term interferon maintenance therapy improves survival in patients with HCV-related hepatocellular carcinoma after curative radiofrequency ablation. A matched case-control study. *Oncology* 72(Suppl 1): 132-138 (2007) [Epub 2007/12/22]
- 5) Lok AS, Everhart JE, Wright EC *et al*: Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 140(3): 840-849; quiz e12 (2011) [Epub 2010/12/07]
- 6) Fellay J, Thompson AJ, Ge D *et al*: ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature* 464(7287): 405-408 (2010) [Epub 2010/02/23]
- 7) Ochi H, Maekawa T, Abe H *et al*: ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anaemia and outcomes of therapy—a genome-wide study of Japanese HCV virus patients. *Gastroenterology* 139(4): 1190-1197 (2010) [Epub 2010/07/20]
- 8) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N *et al*: Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Human molecular genetics* 20(17): 3507-3516 (2011) [Epub 2011/06/11]
- 9) 渡邊綱正, 井上和明, 岡田康弘ほか: 通常治療困難なC型肝炎に対するPEG-IFN $\alpha$ -2aによる段階的治療強化療法 (Step-up療法) を用いたPEG-IFN/RBV併用療法の試み. 日本高齢消化器病学会誌 11(2): 38-45 (2009)
- 10) Oze T, Hiramatsu N, Kurashige N *et al*: Early decline of hemoglobin correlates with progression of ribavirin-induced hemolytic anemia during interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Journal of gastroenterology* 41(9): 862-872 (2006)
- 11) 足立浩司, 稲邑克久, 岡村利之ほか: C型肝炎における発痛阻止を目的としたPEG-IFN $\alpha$ 2a少量投与による抗ウイルス効果・ALT値・AFP値への影響. 肝臓 52(2): 94-101 (2011)

SY3-06 臓器移植法改正後の急性肝不全治療の実態と問題点

<sup>1</sup>昭和大学 藤が丘病院 消化器内科、<sup>2</sup>せんぽ東京高輪病院  
井上和明<sup>1</sup>、与芝真彰<sup>2</sup>

はじめに急性肝不全治療は、予知、肝炎治療、人工肝補助療法が三本柱である。治療の方向性を決める因子として原因が重要であり原因に対応した治療法の確立と移植外科医との連携の確立が今日の緊急課題である。対象と方法 今回の検討では臓器移植法改正後に経験した16例の急性肝不全症例（INR1.5以上で脳症が出現し先行肝疾患のないもの）を検討の対象とした。原因はHBVの急性感染5例、HBVキャリア発症2例、成因不明例4例、AIH2例、薬剤1例、HCV1例である。治療は血漿交換と血液濾過透析に、肝炎に対する治療としては抗ウイルス療法および免疫抑制療法を行った。成績 HBVの急性感染は5例中3例が生存、キャリアは1例が生存、成因不明例は4例中3例が生存しAIHの1例は死亡し薬剤とHCVの症例は救命された。HBVの急性感染で死亡した2例はいずれも超急性型で肝機能の廃絶した症例であった。内科的に救命できなかったHBVの急性感染の2症例は1例が生体肝移植で生存しもう1例は登録後ドナーが見つからず死亡した（26日間人工肝補助で生存）。結論急性肝不全の原因に対応した治療法の確立と外科との連携を考えた治療法の確立とドナーアクションの推進が急務である。

SY4-01 内視鏡、血管造影による大腸憩室出血の治療戦略

木沢記念病院 消化器科  
杉山 宏

【目的】内視鏡、Angioにて診断、治療を行った大腸憩室出血例の検討を試みた。【方法】憩室出血の内視鏡診断はフードを憩室周囲に押し当て吸引、憩室を反転、観察し診断を試み、大量出血例にはAngioによる診断も試みた。憩室出血153例を対象に診断率、止血成績、併発症を検討した。【成績】大量出血の3例にAngioを施行。2例は造影剤の血管外漏出像を認めたためIVRを施行。Angioで所見のなかった1例を含む151例中123例は内視鏡で診断できたが、28例は診断できなかった。内視鏡診断しえた123例中109例に止血術を行い、94例は止血しえたが、15例で再出血。うち5例は内視鏡的に再止血しえたが、10例は止血不能。止血不能の10例にAngioを施行し出血所見はなかったが、止血術に用いたクリップを指標にIVRを施行。IVRを施行した12例、全例が止血に成功。診断不能や止血不能による手術例はなかった。併発症ではIVR施行例の4例で軽度の腹膜炎を合併するも保存的に軽快したが、他の1例は穿孔をきたし緊急手術を施行。【結論】大腸憩室出血の止血にはまず、確実な内視鏡診断が必要で、透明フードなくしては診断できない。大量出血例や内視鏡的止血術抵抗例にはAngioによる診断や止血が有効であるが、穿孔、腹膜炎の併発症に注意が必要である。

SY4-03 大腸憩室出血の治療戦略

京都第二赤十字病院救命救急センター  
檜垣 聡、小田和正、荒井裕介、榊原 謙、松山千穂、石井 亘、飯塚亮二、北村 誠、日下部虎夫

近年、高齢化や抗凝固剤内服により憩室出血は増加傾向にある。憩室出血は保存的治療で自然に止血する症例が多いといわれている。今回我々は2008年4月～2012年6月の大腸憩室出血129例について検討した。男女比は男性77人、女性52人。年齢は平均73歳（41～101歳）。そのうち保存的治療が74%、内視鏡的止血術が15%、血管塞栓術が6%、バリウム充填術が3%、手術が2%であり重症例も認めた。腹部造影CTにて血管外漏出像が認められれば腹部血管造影検査を施行し、ない場合は内視鏡による出血点の同定を試み、同定できればクリップを中心とした内視鏡的止血を試みられているが出血点の同定がされないものは保存的としている。止血できないもの、反復して出血するもの、出血量が多い症例などを選択することがあり、これらの症例に対し血管造影し、明らかな血管外漏出像を認めるものに対して血管塞栓術を施行し、明らかな血管外漏出像が同定できない場合にはエンボレーション持続動注を施行した例もある。それでも止血できない症例は手術による血管切除を施行する。当院での治療方針を報告する。

SY3-07 脳死・生体肝移植を前提とした、急性肝不全に対する治療戦略

<sup>1</sup>三重大学 医学部 肝胆膵・移植外科、  
<sup>2</sup>三重大学 医学部 消化器・臓器内科  
水野修吾<sup>1</sup>、山本憲彦<sup>2</sup>、岸和田昌之<sup>1</sup>、臼井正信<sup>1</sup>、櫻井洋至<sup>1</sup>、田端正己<sup>1</sup>、竹井謙之<sup>2</sup>、伊佐地秀司<sup>1</sup>

【はじめに】急性肝不全は、肝移植により予後が劇的に改善されるが、本邦では未だ脳死肝移植症例が少なく、生体肝移植に頼っているのが現状である。【対象と方法】2002年7月から2012年5月までに肝移植を前提として治療を行った急性肝不全症例14例を対象とした。【結果】生体肝移植症例は10名（男5、女5）平均年齢41歳、MELDスコアは29（18-40）。移植までの待機期間は3日（1-25）であり、6例に術前血漿交換を施行。移植後10例中8例が社会復帰。一方、脳死肝移植登録10点と判定された4名（男3、女1）平均年齢52歳。MELDスコアは26（16-32）。2名は登録から24、18日目で脳死肝移植を施行。術前1名に血漿交換4回を施行し、2名とも社会復帰している。残り2名は1名に血漿交換8回を施行したが、登録から35、36日目に敗血症にて死亡。【まとめ】生体肝移植患者は待機期間が短く、血漿交換にて状態改善を行い、良好な成績を得ている。脳死肝移植待機患者は、移植が施行できれば予後が良好であるが、待機期間が1ヶ月を超えると、治療法にかかわらず生存が難しい。

SY4-02 当施設の消化管出血に対する治療の現状

岩手医科大学 医学部 救急医学  
井上義博、藤野靖久、小野寺誠、菊池 哲、小鹿雅博、野田 宏、佐藤寿徳、遠藤重厚

<目的>当施設での消化管出血症例の治療動向を探る。<対象>1987年から2011年までに当施設で経験した消化管出血4126例（上部3466例、下部660例）。<結果>上部消化管出血の内訳は胃潰瘍1152例、静脈瘤798例、十二指腸潰瘍483例、マロリーワイス症候群285例、食道出血274例、急性胃粘膜病変214例、悪性腫瘍93例、吻合部潰瘍69例、医原性出血55例等であった。潰瘍出血、吻合部出血、医原性出血の約9割が内視鏡止血の対象となっており、潰瘍出血の止血率は98%であった。潰瘍出血の再出血率は7%前後で、死亡率は胃が1.9%、十二指腸が4.4%であった。静脈瘤は殆どが内視鏡止血の対象となっており、奏功するが死亡率は7.5%であった。下部消化管出血の内訳は大腸憩室出血113例、痔出血85例、虚血性大腸炎80例、急性出血性直腸潰瘍75例、出血性大腸炎57例、大腸癌51例、医原性出血43例などであった。内視鏡治療はAHRU、医原性出血、ポリープで7割以上の高値であった。憩室出血ではIVR施行例もあった。<まとめ>消化管出血の内視鏡治療は第1選択で、治療効果もほぼ満足できたが、疾患によってIVRを選択もあった。最近、緊急手術は著減した。

SY4-04 消化管出血に対するIVRの有用性について

奈良県立医科大学 放射線科  
穴井 洋、末吉 智、田中利洋、西尾福英之、伊藤博文、市橋成夫、橋本 彩、前田新作、正田哲也、岩越真一、吉川公彦

【目的】消化管出血に対するIVRの有用性とその位置付けを検討する。【対象と方法】2008年以降IVRを試みた消化管出血例24例（男17、女7、平均年齢60歳）、計36（平均1.5）手技について検討した。全例、内視鏡アプローチが困難もしくは止血不能と判断された。血管造影上出血所見（造影剤の血管外漏出像やpooling像）を認めた、もしくは疑った場合にIVRを施行した。IVRの手技的成功、術後再出血、予後、合併症について評価した。【結果】出血所見の確診・疑診を認めIVRを19例22手技に施行した（全例塞栓術）。手技的成功は22手技中21手技（95%）で得られ、1手技で十分な止血が得られなかった。6例で再出血を疑い再度血管造影を施行し、5例で再IVRを施行、1例で手術を施行した。最終19例中16例（84%）でIVRにより止血を達成できた。合併症は消化管へのコイル逸脱を認めたが処置は必要としなかった。経過中消化管出血による直接死は1例、関連死亡2例であった。【結論】消化管出血に対するIVRは低侵襲で、かつ内視鏡治療困難・不能例において有用であることが示唆された。

## 劇症肝不全のバイオマーカー

井上 和明\*<sup>1</sup>

### 要約

劇症肝不全の原因はさまざまであり、ウイルス性肝炎、薬剤性肝障害、自己免疫性肝炎、ウイルソン病、急性妊娠性脂肪肝などに加えて多数の成因不明例も含まれる。劇症肝不全に用いるバイオマーカーを用いる目的は、欧米諸国では肝移植が治療のゴールドスタンダードであるため、肝移植の適応を決めることである。今日最も広く用いられているマーカーは MELD score である。これは本来肝硬変患者の TIPS 後の予後判定のマーカーであり、クレアチニン、ビリルビン、プロトロンビン時間-INR をもとに判定される。本邦では劇症肝不全の治療の中心が内科集中治療であり、人工肝補助が発達しても、亜急性型の予後が悪いいため移植適応基準に加えて、総ビリルビン、コリンエステラーゼ、肝不全の成因から劇症化を予知と早期治療が行われている。



### はじめに

臨床医学におけるバイオマーカー (Biomarker: あるいは生物指標化合物) とは、ある疾病の存在、重症度、活動性がその濃度に反映される、血液中に測定されるタンパク質などの物質を指す用語である。

NIH (アメリカ国立衛生研究所) のワーキンググループは 1998 年に「バイオマーカーとは通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理学的応答の指標として、客観的に測定され評価される指標」と定義した。過去において、バイオマーカーは主として意識レベル、心拍数、呼吸数など vital sign や生理学的指標であった。

バイオマーカーという言葉から連想されることは、臨床的に最も汎用されている癌のバイオマーカーである。たとえば前立腺癌における PSA などがその一番いい例であり、今日では分子バイオ

マーカーの同義語となってきた。実際に大腸癌やその他の EGFR (上皮成長因子受容体) 関連癌における KRAS 遺伝子の受容など、腫瘍学におけるバイオマーカーの有用性が注目されている。KRAS 遺伝子の変異の有無はセツキシマブなどの EGFR 阻害薬の治療効果を推定する上で重要である。

劇症肝不全に用いられるバイオマーカーを使うかはその目的が、予後予測か、肝臓の予備力をみるのか、治療薬の効果をみるのか、病気の活動性をみるのか、肝移植の適応を判断するのか、目的により用いられるバイオマーカーは当然変わってくる。肝臓は多彩な代謝機能を営む臓器であり、元々単一の検査所見で全体の機能を推し量ることは難しい臓器である。また劇症肝炎は原因が国により大きく異なっている、たとえば大半の原因がパラセタモールであれば、それに関連した特異的なバイオマーカーの探索が重要な意味を持つが、劇症肝炎の 40% が成因不明を占めるわが国では、単一の特異的バイオマーカーで予後を推定すること

Biomarkers in Fulminant Hepatic Failure

\*<sup>1</sup> 昭和大学藤が丘病院消化器内科 (〒227-8501 横浜市青葉区藤が丘 1-30)

ICU と CCU 37 (1) : 59 ~ 67, 2013

表1 King's college criteria used as Prognosis indicators in acute liver failure

KCH criteria	
Non-paracetamol	INR >6.7 or any three of the following : Drug toxicity Indeterminate cause of acute liver failure Age <10 or >40 years Jaundice to coma interval >7 days Bilirubin >300 $\mu\text{m L}$ INR >3.5
Paracetamol	Lactate >3.5 mmol/L Arterial pH <7.3, or lactate >3 mmol/L after adequate volume resuscitation or Encephalopathy grade 3 or 4 - creatinine >300 $\mu\text{m L}$ - INR >6.5

は極めて難しい。そのためわが国では幾つかの臨床的使用を組み合わせ、予後判定や移植適応を決めることが試みられてきた。

### I. これまでにどんなバイオマーカーが劇症肝不全で使われてきたか

劇症肝不全においてアンモニア、ビリルビン、凝固因子などさまざまなものがバイオマーカーとして使われてきたが、この分野の研究において、世界をリードしてきたのは英国の Kings collage hospital である。英国での劇症肝炎の原因の大半はパラセタモールである。パラセタモール中毒は、大量服用直後は大した肝障害を示していなくても、半日後にはビリルビンは2~3 mg/dL であってもトランスアミナーゼが10,000 U/L 以上に急激に増加することも珍しくない。パラセタモール中毒の45%は肝移植を施行することなく自然回復するが、強力な肝補助の存在しない英国では急速に肝細胞破壊が進展し多臓器不全に陥る可能性があることを考えると、なるべく早期に移植の意思決定をする必要がある。脳浮腫が出てから移植を行っても永続的な神経障害が残る可能性があるし、自然回復する可能性のある例に移植は不要である。肝移植が治療のゴールデンスタンダードとして実際に行われる地域では、肝移植の適応を正確に迅速に決めることこそが臨床上の急務といえる。

一方肝移植の件数が欧米諸国に比べて異常に少ないわが国では、内科治療が独自の発展をとげ、人工肝補助療法は世界で類をみないほど強力な治療となっている。人工肝補助療法の発達により、劇症肝炎急性型の救命率は向上した。一方進行はゆっくりでも人工肝補助療法だけでは救命できな

表2 Clichy-Villejuif criteria used as prognosis indicators in acute liver failure

Age	
Under 30 years old	Coma and confusion (encephalopathy stage 3~4) and factor V <20%
Over 30 years old	Coma and confusion (encephalopathy stage 3~4) and factor V <30%

い劇症肝炎亜急性型への対応はいまだに内科治療の重大な問題である。劇症肝炎亜急性型を内科的に救命するためには、急性肝炎重症型のうちに劇症化を予知して早期に肝細胞破壊を止めることが必須であり、そのためにも急性肝炎重症型の段階で劇症化の危険を判断しなくてはならない。このような臨床的な要請から与芝の予知式は生まれた。

### II. 肝移植適応基準

肝移植適応基準として KCH criteria (表1)<sup>1, 2)</sup> と CV criteria (表2)<sup>3, 4)</sup> は、どちらも比較的簡単な検査上のマーカーから判断できるので欧州の移植施設を中心に広く使われている。まず KCH criteria からみてゆくと、パラセタモールとパラセタモール以外と原因によりまず二つに分けられる。これは原因が劇症肝炎、劇症肝不全の予後を決める一番重要な因子であることによる。実際にこれまでの報告からも HAV, パラセタモール, 急性妊娠性脂肪肝は自然回復例が多いが、一方で HBV, Wilson 病, 自己免疫性肝炎, 一部の薬剤性肝障害などは自然回復することはまれである<sup>5, 6)</sup>。パラセタモール群では移植適応を乳酸と動脈血 pH か脳症とクレアチニンと INR で判断で

表3 Model for End Stage Liver Disease and Modified Model for End Stage Liver Disease

Model for End Stage Liver Disease	$10 \times (0.957 \text{Ln creatinine (mg/dL)} + 0.378 \text{Ln Total bilirubin (mg/dL)} + 1.12 \text{Ln INR} + 0.643)$
Modified Model for End Stage Liver Disease	$10 \times (0.957 \text{Ln creatinine (mg/dL)} + 0.378 \text{Ln M65 (U/}\mu\text{L)} + 1.12 \text{Ln INR} + 0.643)$

きる。非パラセタモール群ではINR単独の延長か、INR、ビリルビン、病型、病因（成因不明、薬剤）年齢のなかの3つが基準を満たした場合に移植適応ありとされる。フランスの基準であるC-V criteriaはいつそう簡単で、予後と関係する年齢で30歳を境として2グループにわけてそれぞれ、脳症とV因子の%で移植適応を決めている。こちら脳症と凝固因子という簡単な指標だけで移植適応を決めている。V因子測定はキットで可能であり極めて簡単に測定できるバイオマーカーといえる。これらの診断基準についていえることは、死亡する症例を見出す特異性はある程度高いが、感度は不十分で移植なしに生存しうる患者を見出す能力は十分とはいえない。近年これらの診断基準に取って代わり移植の適応基準に使われているものがModel for end stage liver disease (MELD) scoreである(表3)<sup>7,8)</sup>。このscoreはビリルビン、クレアチニン、PT-INRを用いて重症度を定量的に表すことができる。MELD scoreは2002年よりUNOSで用いられそれまで使われていた、KCH criteriaより優れているという報告もあるが、元々はTIPSを行った肝硬変患者の予後判定に使われていた。肝硬変の患者の予後評価システムを劇症肝炎に用いることを奇異に感じる人は少なくないと思うが、実際にMELDを改良してよりよい移植基準を作ろうとする試みも報告されている。劇症肝炎の病態の基本は広範な肝細胞の破壊である。肝細胞破壊にはネクロシスとアポトーシスがある。アポトーシスマーカーとして、近年用いられるようになったものにCYTOKERATIN18 (CK18)の断片がある。細胞に障害が加わると小胞体ストレス(Endoplasmic reticulum (ER) stress)が生じて、正常な高次構造に折り畳まれなかったタンパク質(変性タンパク質: unfolded protein)が小胞体に蓄積して細胞への悪影響(ストレス)が生じる。小胞体ストレスは細胞の正常な生理機能を妨げるため、細胞にはその障害を回避し、恒常性を維持する仕組みが備わっており、小胞体ストレスに対する細胞の反応を

小胞体ストレス応答(unfolded protein response: UPR)という。変性タンパク質が過剰に蓄積するところのような細胞を排除する反応としてアポトーシスが誘導される。上皮系細胞においてアポトーシスが起きると、中間径タンパク質CK18がカスパーゼにより3つの断片に切断される。M30: Cyto-DEATH抗体は断片の一つ、neo-epitopeのC末端Asp396を特異的に認識する<sup>9)</sup>。上皮由来の細胞や組織切片においてアポトーシスを検出する抗体として広く用いられている。M5/M6 Cyto-KERATIN抗体はCK18の中間部(aa 284~396)を認識する抗体である。CK18の全長およびカスパーゼによる切断片の両方を認識するため、アポトーシスとネクロシスを含む細胞死の検出に有用と考えられている(図1)<sup>10)</sup>。Bechmannらの検討によると入院時とM65のピーク時に自然回復した群と自然回復しなかった群(死亡および移植をうけた群)の間でバイオマーカーのINR、クレアチニン、M65、M30、ビリルビン、血清リンの値を比較するとビリルビン値は自然回復群と自然回復しなかった群の間で入院時にもM65のピーク時にも差が無かった。そこでビリルビンの代わりにM65を用いてMELD scoreを改変してみたところ(M-MELD)(表3)、入院時、M65のピーク時ともにM-MELDはMELDやKCH criteriaよりもPPV, NPV, sensitivity, specificityのいずれにおいても優れた結果が得られた<sup>11)</sup>。

最近Rutherfordらは125例の自然回復例と125例の移植および死亡例の間でこれまでに知られている予後因子である年齢、成因、昏睡の程度、INR、pH、BMI、クレアチニン、ビリルビン、血清リン、動脈血アンモニア、乳酸に加えてアポトーシスマーカーのCK18-M30の対数(log<sub>10</sub>M30)とアポトーシス+ネクロシスのマーカーであるCK18-M65(log<sub>10</sub>M65)の対数をロジスティック解析してどの因子の組み合わせが死亡および移植を反映するか検討し、さらに別の自然回復例125例と死亡および移植例125例でその結果を検

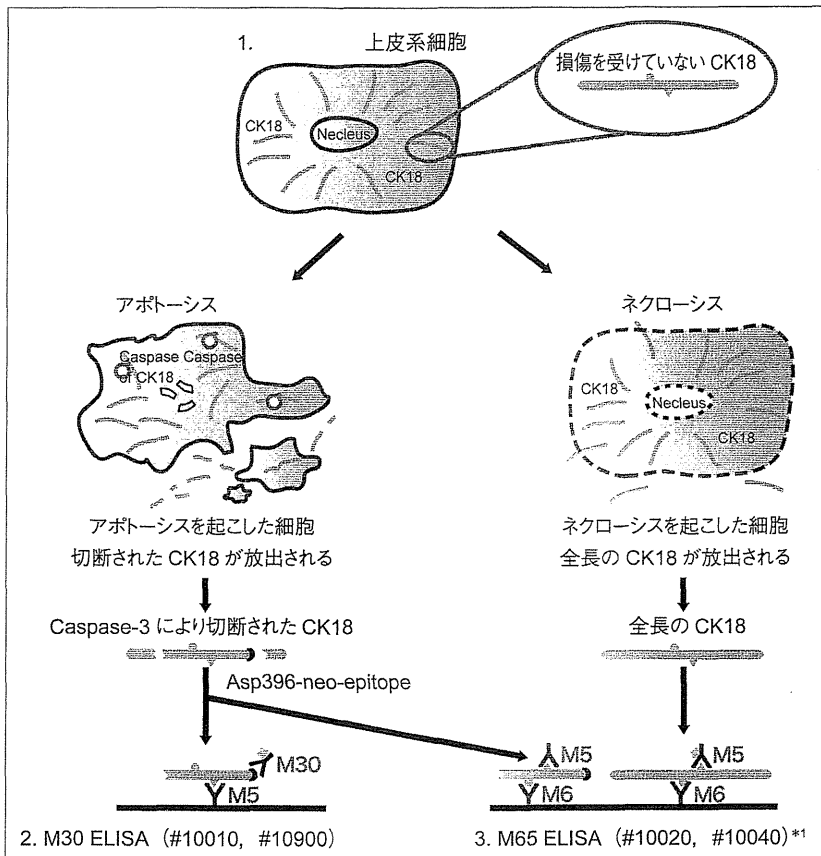


図1 Measurement of new apoptosis and necrosis markers

証した<sup>12)</sup>。この研究では昏睡の程度、INR、血清リン、 $\log_{10}$ M30の組み合わせが最も予後をよく反映することが明らかになった。この組み合わせをALFSG indexと命名され、これまで用いられてきたKCH criteria、MELD scoreと比較するとAUROCが0.822とKCH criteria (0.602) MELD score (0.704)と統計学的に有意に高率に肝移植および死亡となる患者を同定しえた。

その他の新たな病態メカニズムに基づいたバイオマーカーの一つはGc-globulin (group-specific component globulin)である<sup>13)</sup>。これはビタミンD結合タンパク質とも呼ばれる51~58 kDaの血液中に含まれる糖タンパク質である。Gc-globulinにはビタミンDのキャリアーを始めいくつかの機能があり、なかでも最も重要なのはアクチンのスカベンジャーとしての作用である。細胞死により細胞内のアクチンは血中に放出される。重合したアクチンは速やかに除去されないと血栓の原因となり、多臓器不全を引き起こすことが動物実験で検証されている。アクチンは普遍的に存在する蛋白であり、肝障害で大量に放出されることが知られている。Gc-globulinはアクチンと強く

結合する性質があり複合体を形成することでスカベンジャーとして働き、細胞外アクチンスカベンジャーシステムとして重要であり、アクチンフリーのGc-globulin量はアクチン除去能の指標として有用ではないかと考えられ、劇症肝炎のような広範な細胞破壊に基づく臓器障害の際に患者の予後の指標として検討されている(図2)。King's collegeからの報告によれば、アクチンフリーのGc-globulin量は、ばらつきはあるものの、healthy volunteer、安定した肝硬変、不安定な肝硬変の順に低下する(図3)。また劇症肝炎のうちでも内科治療で自然回復した例と死亡例または移植例の間のアクチンフリーGc-globulin量の差があることが認められている(図4)。

炎症性サイトカインは肝障害の重症度、脳症、予後と関係するのではないかと考えて、アセトアミノフェンによる急性肝不全患者においてKing's collegeからMonocyte chemotactic protein (MCP-1)と末梢血の単球数についての検討が報告された。MCP-1は標準的な肝障害の指標であるINR、lactate、ASTとよく相関した<sup>14)</sup>。これらのバイオマーカーは現在その有用性が検討されて

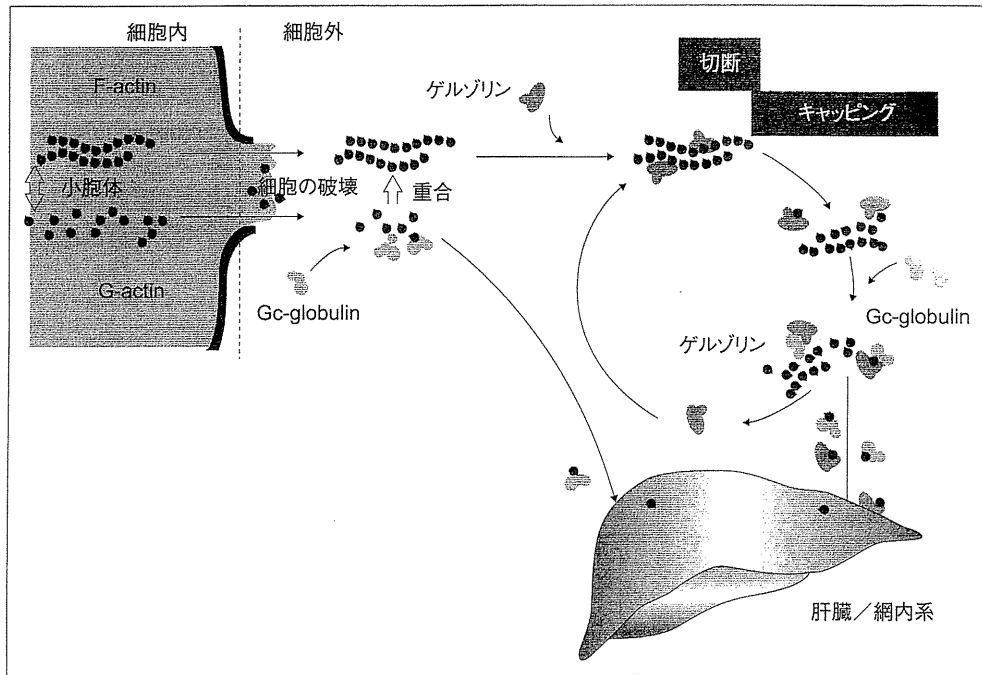


図2 Metabolism of Gc-globulin

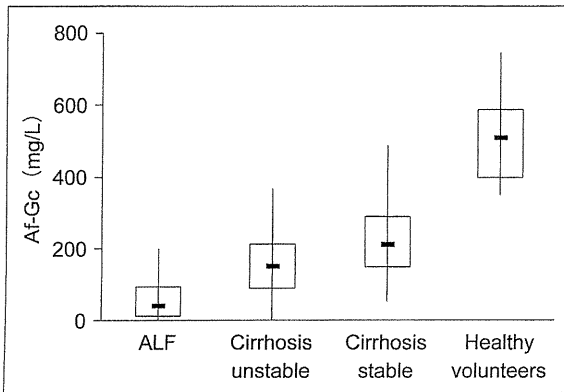


図3 Comparison of actin-free Gc globulin (Af-Gc) levels (mg/L) in acute liver failure (ALF) and patients with cirrhosis (unstable and stable) compared with healthy volunteers

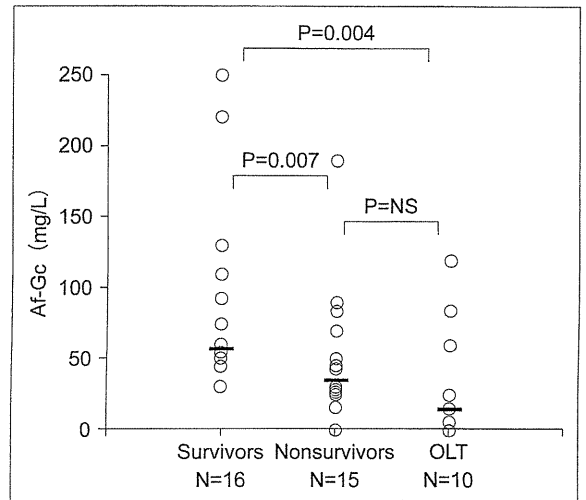


図4 Comparison of actin-free Gc globulin (Af-Gc) levels (mg/L) in spontaneously surviving (survivors), nonsurviving (nonsurvivors), and transplanted (OLT) ALF-A patients

いるが、移植適応基準に取り入れられた新たなバイオマーカーはCK18-M30だけである。

### Ⅲ. 本邦で劇症肝炎の診断・治療・予知・予後に用いるバイオマーカー診断

犬山シンポジウムの劇症肝炎診断基準に用いられているバイオマーカーはプロトロンビン時間40%という肝性脳症という生理学的指標である。まずプロトロンビン時間は血液凝固に関する指標の一つで外因計と共通系の凝固以上を判定す

るのに用いられる。これに関与する因子は第Ⅶ因子、第Ⅱ因子、第Ⅴ因子、第Ⅹ因子であり、第Ⅶ因子の半減期は4～6時間と最短であることより古くから診断上のバイオマーカーとしてプロトロンビン時間が使われてきた。プロトロンビン時間は診断ばかりで無く予後のバイオマーカーとしても重要である。肝性脳症は肝不全により蓄積される毒性物質により生じる意識障害であり、診断上必須の生理学的バイオマーカーであるばかりでは無く、これは欧米では予後を決する重要なバ

イオマーカーでもある。欧米ではという理由は欧米には強力な人工肝補助がないので、昏睡が進めばそれが生命予後を左右するからである。

劇症肝炎は成因が多様でしかも地域により原因が大いに異なる。原因が異なる上に予後も自然回復するもの、肝補助だけで回復するもの、肝細胞破壊を止めれば回復するもの、緊急で肝移植をしないと救命できないものなどさまざまである。治療も症候に対するものが主体であるので、癌に分子標的治療を行うときに用いるような治療の有効性を判断できるようなマーカーは存在しない。

#### IV. 簡便な重症度マーカー

前述の MELD score は総ビリルビン、PT INR、クレアチニンの値から計算する。この式は急性肝不全の重症度を大まかに反映するが、総ビリルビンやプロトロンビン時間のように血液浄化法により大いに修飾されるデータを元にしてしているのでリアルタイムに重症度、肝予備能を反映しているとはいえない。よりシンプルな指標で重症度、肝予備能を評価しうるマーカーとしてわれわれは一般臨床において、直接ビリルビンと総ビリルビンの比をみている。ビリルビンの排泄障害は比較的軽度の肝障害で起こるが、ビリルビンの抱合能は高度の肝機能障害がおきてはじめて低下する。この指標は簡便で非常に便利であり、おおむね D/T 比が 0.6 以下になると脳症が出現するか少なくとも潜在性脳症は出現している。この指標を使用する場合の注意点は、総ビリルビンが低い値のときには D/T 比が当てにならないことである。経験的に総ビリルビン値は最低でも 5 mg/dL 以上であることは必要である。また D/T 比は血液浄化（血液濾過透析、血液透析）の影響を容易に受ける。肝障害が遷延すると水溶性の直接ビリルビンは組織に溶け込み高値となり、数回の血液浄化で組織に溶け込んだ水溶性の直接ビリルビンが除去されてはじめて本来の抱合能を評価することができる。たとえば血液浄化を施行前に、総ビリルビン値が 23.1 mg/dL、直接ビリルビンが 19.5 mg/dL とすると D/T 比は 0.84 となるが、3 回の血液浄化療法のあとで総ビリルビンは 22.1 mg/dL で直接ビリルビンは 14.5 mg/dL になったとすると D/T 比は 0.66 である。2～3 回血

液浄化を行うと組織に溶け込んでいた直接ビリルビンが除去されて、その時点での本当のビリルビンの抱合能が明らかになると筆者らは考えている。D/T 比の低下は高度の肝障害を意味し、とくに血液浄化療法施行下での有用性が高い。欧米で多いパラセタモール中毒の場合は D/T 比が下がる前に脳浮腫が起きていることもまれではなく、かつ血液浄化を長期行うこともないので、D/T 比は日本で有用なバイオマーカーとして一定の評価を受けているものの、欧米ではその有用性を評価できる医療環境がそもそも存在していない。

#### V. 劇症化予知

日本の犬山診断基準では劇症肝炎は急性型と亜急性型に分けられ、後者の予後が悪いことが知られている。劇症肝炎亜急性型では脳症発現時にしばしば肝障害が不可逆的に進行して、そこからいかに肝細胞破壊を止めることを試みても、再生不全の場合が少なくない。内科的に患者を救命するためには、急性肝炎重症型のうちに劇症化を予知して、可及的速やかに肝細胞破壊を止める必要がある。このような臨床上的要請を出発点として、神奈川・東京の多施設から急性肝炎重症型で劇症化した症例としなかった症例のデータを収集して、ロジスティック解析をもとに予知式を構築した<sup>15)</sup>。この予知式を構成するバイオマーカーは、まずは予後・病型に関係する原因、それと肝不全の進行と関係する総ビリルビン値とコリンエステラーゼの3つである。PT か PT-INR が含まれていないことを奇異に感じる方も多いと思うが、われわれの解析では肝細胞障害が緩徐に進行すると PT は代償機能が働くためか最後まで下がりにくく、一方コリンエステラーゼのほうが早期に低下する。そのためわれわれはこの式にコリンエステラーゼを採用した。Sensitivity は高いが specificity は低いと批判されやすい式であるが、この式は早期に治療介入するのに有用である。

#### VI. 予後予測、移植適応

Takahashi の予後予測式は初めて国際的ジャーナルに登場した日本の予後予測式である<sup>16)</sup>。多施設のデータをもとにロジスティック解析を用い



表4 劇症肝炎予後予測式 (高橋の式, 1994)  
RS (risk score) が0以上の場合に死亡と予測する

1) B型劇症肝炎	
RS=2.75×BL+2.7×AG+2.3×WB+1.67×CD+1.56×AL-0.098×PR-0.88	
BL : T-Bil 20 mg/dL 以上の場合に 1	BR : T-Bil/D-Bil 比 2.2 以上の場合に 1
AG : 40 歳以上の場合は 1	WB : 4,000 以下あるいは 18,000 以上の場合に 1
CD : 基礎疾患がある場合に 1	AL : ALT 正常値上限の 100 倍以下の場合に 1
PR : プロトロンビン時間 (活性値)	
2) 非 A 型非 B 型劇症肝炎	
RS=2.25×BL+2.66×BR+2.24×DI+2.05×AL+1.38×AG+0.00021×WB-6.33	
BL : T-Bil 15 mg/dL 以上の場合に 1	BR : T-Bil/D-Bil 比 1.5 以上の場合に 1
DI : 脳症発現までの日数 4 日以内または 12 日以上の場合に 1	
AG : 50 歳以上の場合は 1	WB : 白血球数
AL : ALT 正常値上限の 100 倍以下の場合に 1	

表5 Scoring system to predict the mortality of patients with fulminant hepatitis and LOHF established by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group in Japan in 2010

Score	0	1	2
O-C (days)	≤5	6 ~ 10	11 ≤
PT (%)	20 <	5 <, ≤20	≤5
TB (mg/dL)	<10	10 ≤, <15	15 ≤
D/T ratio	≤0.7	0.5 ≤, <0.7	<0.5
PLT (10 <sup>4</sup> /μL)	10 <	5 <, ≤10	≤5
Liver atrophy	Absent	Present	

PT : prothrombin time, TB : total bilirubin, D/T ratio : ratio of direct to total bilirubin concentration, PLT : platelets, O-C : the interval between hepatitis onset and hepatic encephalopathy development

てHBVによる劇症肝炎と非A非B型の劇症肝炎にたいする二つの予後予測式を作った。

まずHBVによる劇症肝炎であるが単変量解析で有意差のたつた7つの因子(総ビリルビン, 総ビリルビン/直接ビリルビン, 年齢, 白血球数, 共存する疾患, ALT, プロトロンビン時間(%))を用いてロジスティック解析を行い(表4, 1))のような式を構築した。計算法は表4, 1)に示したとおりである。

非A非B型の劇症肝炎については単変量解析で有意差の出た6つの項目(総ビリルビン, 総ビリルビン/直接ビリルビン, 発症から脳症までの期間, ALT, 患者の年齢, 白血球数)を用いて, ロジスティック解析を行い(表4, 2))に示したような予後式を構築した。非常に優れたこの研究成果はその後の日本の肝移植基準につながっている(表5)。近年Naikiらが報告した新しいスコアリングシステムはestimation cohortにおいてもPPV 0.84, NPV 0.7, sensitivity 0.8, 特異性0.76, Predictive Accuracy 0.78と高い有用性を示している<sup>17)</sup>。

## おわりに

劇症肝不全のバイオマーカーはそれぞれの地域の医療ニーズにしたがって検討されてきた。移植が治療の主流の地域では移植適応基準の検討に通常の臨床的検査項目に加えて, アポトーシスマーカーを加えてより精度の高い移植基準が作られた, 内科治療後主体の本邦では成果として, 劇症化予知と死亡率を反映する新しいscoring systemの確立である。

## …文献…

- 1) O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al : Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97 : 439-445, 1989
- 2) Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, et al : Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure : a cohort study. *Lancet* 359 : 558-563, 2002
- 3) Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al : Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg*

- 222 : 109-119, 1995
- 4) Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP : Fulminant and subfulminant liver failure : definitions and causes. *Semin Liver Dis* 6 : 97-106, 1986
  - 5) Brandsaeter B, Hockerstedt K, Friman S, et al : Fulminant hepatic failure : outcome after listing for highly urgent liver transplantation-12 years experience in the nordic countries. *Liver Transpl* 8 : 1055-1062, 2002
  - 6) Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al : Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 137 : 947-954, 2002
  - 7) Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, et al : MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 13 : 822-828, 2007
  - 8) Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, et al : Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure : an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl* 13 : 814-821, 2007
  - 9) Olofsson MH, Ueno T, Pan Y, et al : Cytokeratin-18 is a useful serum biomarker for early determination of response of breast carcinomas to chemotherapy. *Clinical Cancer Res* 13 : 3198-3206, 2007
  - 10) Olofsson MH, Cummings J, Fayad W, et al : Specific demonstration of drug-induced tumour cell apoptosis in human xenografts models using a plasma biomarker. *Cancer Biomark* 5 : 117-125, 2009
  - 11) Bechmann LP, Jochum C, Kocabayoglu P, et al : Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. *J Hepatol* 53 : 639-647, 2010
  - 12) Rutherford A, King LY, Hynan LS, et al : Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 143 : 1237-1243, 2012
  - 13) Antoniadis CG, Berry PA, Bruce M, et al : Actin-free Gc globulin : a rapidly assessed biomarker of organ dysfunction in acute liver failure and cirrhosis. *Liver Transpl* 13 : 1254-1261, 2007
  - 14) Antoniadis H, Mathew B, McPhall M, et al : P24 Cytokine biomarker profiling in acetaminophen-induced acute liver failure : importance of monocyte chemotactic protein-1 in prognosis and hepatic encephalopathy. *Gut* 59 : A21, 2010
  - 15) Yoshida M, Sekiyama K, Inoue K, et al : Accurate prediction of fulminant hepatic failure in severe acute viral hepatitis : multicenter study. *J Gastroenterol* 37 : 916-921, 2002
  - 16) Takahashi Y, Kumada H, Shimizu M, et al : A multicenter study on the prognosis of fulminant viral hepatitis : early prediction for liver transplantation. *Hepatology* 19 : 1065-1071, 1994
  - 17) Naiki T, Nakayama N, Mochida S, et al : Novel 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* 42 : 68-75, 2012

## Abstract

### Biomarkers in Fulminant Hepatic Failure

Kazuaki Inoue<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Gastroenterology, Showa University Fujigaoka Hospital  
1-30 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama, Kanagawa 227-8501, Japan

Various etiologies such as drug, viral hepatitis, acute fatty liver of pregnancy, and indeterminate causes can induce fulminant hepatic failure (FHF) which is a devastating clinical syndrome associated with high mortality. Orthotopic liver transplantation (LTx) is the golden standard treatment for FHF and has significantly improved the prognosis. Many investigators have tried to predict the prognosis of FHF using combination of several biomarkers. King's College and Clichy criteria clearly have been helpful and have over the past decades. However, their accuracy to predict the patients' prognosis is still limited. In contrast, the Model for End-Stage Liver Disease (MELD), which had been initially designed as a prognostic tool to estimate the survival after TIPS, was recently implemented as a prognostic tool in FHF and was proven to be superior to the previous criteria. However, the MELD score had been designed for cirrhotic patients. Therefore, it seems attractive to further improve the predictive value of this score for FHF by adapting or adding additional parameters. In Japan intensive medical care is mainstay treatment for FHF, prediction of the development of FHF in early stage of hepatitis and early intensive care are effective to improve the prognosis of FHF.

ICU & CCU 37 (1) : 59 ~ 67, 2013

liver graft volumetry, cold ischemia time and liver pathology were analyzed. RESULTS: Median AST and ALT peaks were 783 U/L (190-6468) and 526 U/L (159-4351) U/L, respectively. Univariate analysis showed that liver steatosis >20%, donor body mass index >30, donor umbilical perimeter and donor diabetes mellitus were associated with higher TrP. Liver graft volume and liver volume to recipient body weight ratio were not significantly correlated to TrP (Rho=0.236; P=0.106 and Rho=0.093; P=0.536). There were 7 non steatotic grafts with liver volume >2000 ml. All but one of these grafts exhibits post-LT TrP<1000 U/L. CONCLUSION: Post-LT TrP may reflect liver quality and donor metabolic syndrome but is not correlated to liver graft volume per se. High post-LT TrP is not common in recipients of high volume non steatotic graft and should therefore be carefully investigated.

**Abstract# P-311**

**Combined 'En Bloc' Liver-Duodeno-Pancreatic Transplantation in Patients with End-Stage Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus.** Weiqiang Ju, Zhiyong Guo, Xiaoshun He, Maogen Chen, Ronghai Deng. *Organ Transplantation Center, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong, China*  
Objective To investigate the clinical efficacy of liver-duodeno-pancreatic organ cluster transplantation in patients with end stage liver disease and type 2 diabetes. Methods Retrospectively analyzed the clinical data of 5 cases of liver-duodeno-pancreatic organ cluster transplantation in patients with end-stage liver disease and type 2 diabetes. All patients survived after liver transplantation with the pancreas and the whole digestive tract of the recipients reserved. The liver and pancreas duodenal organ cluster grafts were implanted after the resection of the lesion liver. The liver and kidney function, blood glucose, C-peptide, infection, rejection, vascular complications, biliary complications and other indicators were monitored postoperative. Results The insulin has been prescribed to all the patients until one to three days after operations. The blood glucose levels returned to almost normal despite of no exogenous insulin. Alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST) and total bilirubin became normal 1 week after operation, however C peptide wasn't normal until 2 weeks after transplantation. One of 5 patients died of graft-versus-host disease 1 month after operation, and another 2 patients emerged with complications of acute renal failure and pulmonary infection, and 2 patients were survival with no complications. So far, the longest survival time were more than 24 months, liver and pancreatic grafts function were normal, patients quality of life was good. Conclusion Liver-duodeno-pancreatic organ cluster transplantation is technically feasible. It turns to be an effective method for the treatment of end-stage liver disease with type 2 diabetes.

**Abstract# P-312**

**Significance of Primary Poor Function (PPF) for the Prognosis after Liver Transplantation: A Search for the Right Definition.** Gilles Uijtterhaegen, Ivo Haentjens, Roberto Troisi, Georges Van Maele, Hans Van Vlierberghe, Xavier Rogiers. *University Medical Center Ghent, Ghent, Belgium*  
Introduction: Primary poor function (PPF) is a term used to describe temporary malfunction of the transplanted liver. Over 20 different definitions of PPF can be found in the literature and there is only a few cases in which its impact on survival is described. In this paper we try to define the impact of different definitions of PPF on medium term patient and graft survival. Patients and methods: Data of 90 transplantations performed between July 2007 and October 2009 at the University Hospital of Ghent were analyzed retrospectively. The transplantations were classified by 7 definitions of PPF and correlated with patient and graft survival. Results: The main indications for transplantation were alcoholic cirrhosis (40,0%) and HCV cirrhosis (10,0%). Mean age of transplantation was 53,6 years. Mean follow-up duration was 33,8 months (range 24-47 months) The rate of PPF differed from 10,0% to 55,6% depending on the definition used. The table below describes the significance according to Kaplan-Meier test of survival between patients with PPF and no PPF.

Comparison of graft- and patient survival between non-PPF and PPF cases according to 7 different definitions of PPF

	Ardite et al.	Chui et al.	Cislak et al.	Kocbiyik et al.	Nanashima et al.	Strasberg et al.	Verran et al.
Rate of PPF	10,0%	12,2%	55,6%	26,7%	26,7%	43,3%	10,0%
Patient survival							
Kaplan-Meier							
Log Rank	p=0,124	p=0,129	p=0,022	p=0,025	p=0,025	p<0,001	p=0,200
Kaplan-Meier							
Breslow	p=0,099	p=0,163	p=0,017	p=0,051	p=0,051	p<0,001	p=0,228
Graft survival							
Kaplan-Meier							
Log Rank	p=0,455	p=0,222	p=0,004	p=0,074	p=0,074	p<0,001	p=0,550
Kaplan-Meier							
Breslow	p=0,281	p=0,196	p=0,003	p=0,093	p=0,093	p<0,001	p=0,510

Conclusion: Our study shows that only two of the seven most used definitions of PPF show a significant correlation with short and medium term graft and patient survival. The definition of Strasberg et al. defines best the risk of the patient for graft loss and death and should therefore be used as the definition of choice.

**Abstract# P-313**

**Acute Liver Failure Admitted to the ICU: Outcome and Impact of MARS Albumin Dialysis.** Christophe Camus, Anne Laure Malot, Arnaud Gacouin, Sylvain Lavoué, Philippe Compagnon, Karim Boudjema, Yves Le Tulzo. *Hôpital Pontchaillou, Rennes, France*  
Introduction Prognosis of ALF has improved over decades. Liver support therapy has been proposed in the ICU. We analyzed prognostic factors and survival of ALF patients admitted to our ICU since MARS albumin dialysis was available. Patients and Methods All patients with ALF who fulfilled liver transplant (LTx) criteria and/or were listed for LTx in emergency, 2000-2010. Patients with preexisting chronic liver disease or postoperative ALF were excluded. The main endpoint was transplant-free survival at day 28. Long-term survival (≥2 years, until 10 years) was also studied. Quantitative values were medians. Prognostic factors were analyzed by logistic regression and long-term survival was analyzed by Kaplan-Meier method.

Results Of 177 ALF patients, 107 were eligible for the study. Etiologies were paracetamol (PCT, 33%), toxic non PCT (25%) and other (42%). N-acetyl cysteine was prescribed in 55/62 PCT or non PCT toxic causes versus 20/45 other causes (p<.001). 60 patients received ≥1 MARS treatment. Length of stay in ICU was ≥72 hours in 90% of MARS treated patients and 83% of those not treated (p=.39). At D28, 52 patients were alive without LTx (49%). On admission in ICU, as compared with those who died or had LTx, they were younger (45 vs 50 yr), had lower SOFA score (6.5 vs 9), SAPSII (37 vs 20), bilirubin (73 vs 108 μmol/l), lactate (3,4 vs 7 mmol/l), better coagulation profile (PI 20% vs 14%, INR 4.4 vs 6.5, fibrinogen 1.9 vs 1.4 g/l) (all p<.05), lower MELD (35 vs 41, p=.002) and more frequently received total MARS therapy duration ≥17 h (3 treatments) (35% vs 7%, p<.001). Multivariate analysis identified the following independent variables associated with LTx-free D28 survival: improvement of HE at 24 h (OR=17.26, 4.06-73.45 p<.001); PCT (OR=6.76, 1.75-26.17 p=.006) and toxic non PCT (OR=5.32, 1.27-22.34 p=.02) etiologies; MARS ≥17h (OR=7.33, 1.41-38.15 p=.02); SAPSII (OR=0.97, 0.94-0.998 p=.04). 27 patients were transplanted (long-term survival 85%). The transplantation rate was 1/22 (5%) vs 26/85 (31%) when MARS was ≥17h vs <17h/no MARS (p=.01). In patients not transplanted, 2-yr survival was 74% vs 56% with MARS ≥17h vs <17h/no MARS (p=.075). Conclusion In ALF, etiology, improvement of HE at 24 h and MARS therapy duration ≥17h impact the outcome; MARS dialysis could reduce the need for LTx.

**Abstract# P-314**

**Online Hemodiafiltration Is a Promising Method To Give a Greater Chance of Undergoing Transplantation.** Kazuaki Inoue<sup>1</sup>, Makoto Yoshida<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Gastroenterology, Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama, Japan; <sup>2</sup>Internal Medicine, Sempos Tokyo Takanawa Hospital, Tokyo, Japan  
Background: Fulminant hepatitis is an intractable disease caused by various etiological agents. Artificial liver support (ALS) is a symptomatic treatment used to control serious symptoms, such as bleeding tendency, hepatic coma, and brain edema. The primary goal of ALS is to sustain patients with FH