

該当なし

- Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, et al.  
Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis  
J Gastroenterol. 49(4):715-726,2014.
6. Nakazawa T, Naitoh I, Ohara H. IgG4-related sclerosing cholangitis P101-110. Autoimmune pancreatitis, Springer 2015.
7. 中沢貴宏、内藤 格、林 香月、宮部勝之、清水周哉、近藤 啓、他。IgG4 関連疾患と自己免疫性膵炎  
肝胆膵 Vol170 ; 211-219. 2015.
8. 大原弘隆, 中沢貴宏、内藤 格、林 香月、宮部勝之、清水周哉、他。ステロイド抵抗性をどうする？免疫調節薬の適応  
肝胆膵 Vol170 ; 289-294. 2015.
9. 中沢貴宏 「これで納得。画像で見抜く 消化器疾患」 Vol. 4 胆道・膵臓 A 胆道疾患 1 2 PSC 医学出版
10. 中沢貴宏、内藤 格、大原弘隆. 自己免疫性膵炎 P247-251, 消化器病診療第2版、日本消化器病学会監修。医学書院。
- 1 1. 内藤 格、大原弘隆、中沢貴宏、林香月、城 卓志 IgG4 関連硬化性胆管炎診断における内視鏡の役割  
日本消化器内視鏡学会誌 Vol156 ; 433-442. 2014

## 2. 学会発表

1. 内藤 格、山下宏章、中沢貴宏。1 型自己免疫性膵炎診断における生検の有用性 — 全身 8 臓器からの生検組織での比較検討 —。第 100 回日本消化器病学会総会 2014 年 4 月 25 日 東京
2. 内藤 格、中沢貴宏、城 卓志 原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎の鑑別診断と治療における問題点 第 50 回日本肝臓学会総会 2014 年 5 月 29 日 東京

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

硬化性胆管炎診療指針の提案

研究協力者 伊佐山浩通 東京大学消化器内科 准教授

研究分担者 田妻 進 広島大学病院 総合内科・総合診療科 教授

研究要旨：硬化性胆管炎は診断、治療ともに難しい疾患群である。特に原発性硬化性胆管炎では、希少である上に除外診断であるために、診断が難しいとされている。また、根本的な治療法がないため、治療には難渋し、最終的には肝移植に至る。これらの診断・治療の指針は今まで明確なものではなかった。今回、二次性等も含む硬化性胆管炎の診療指針の作成に取り組んでいる。非常に複雑であるので、初年度は原発性に限定して指針を作成している。2年目以降に、硬化性胆管炎の全体の診療指針作成を試みる予定である。本年度は項目立てと、硬化性胆管炎診断フローチャート、原発性硬化性胆管炎治療フローチャート、他の項目のクリニカルクエスチョンを作成した。

A. 研究目的

硬化性胆管炎には原発性以外にも種々の原因で起こる二次性の硬化性胆管炎がある。表現型はおなじでも、原因疾患が異なるので病態、予後はそれぞれである。いずれも難治性疾患であり、診療には苦労しているのが現状である。そのため、硬化性胆管炎全体をまとめた診療指針が今のところない。原発性硬化性胆管炎（Primary sclerosing cholangitis: PSC）に関してはAASLD等で作成されたものがあるが、我が国の現況に合うものではないので、固有のものが必要である。

最終的な目標は硬化性胆管炎全体の診療指針の作成であるが、本年度はPSCに限定した指針の原案を作成する。来年度は現在作成中のPSC診断基準や種々のアンケート調査を踏まえてPSCの指針を確定し、他の硬化性胆管炎の指針の原案を作成、最終年度に硬化性胆管炎全体の指針を作成することとしている。

B. 研究方法

肝内結石、硬化性胆管炎分科会メンバーのエキスパートオピニオンでクリニカルクエスチョンを作成する。その後、文献検索を行って、推奨文を作成する。

C. 研究結果

硬化性胆管炎の診断フローチャートを別

紙1に添付する。原発性硬化性胆管炎の治療フローチャートを別紙2に添付する。作成した原発性硬化性胆管炎の診療指針の原案は下記のとおりである。

原発性硬化性胆管炎診療指針の原案

1) 主要項目

主要項目に関しては、疾患概念、疫学、診断、治療、経過観察と予後、の5項目を候補に挙げている。診療の流れにそって、それぞれについてClinical question (CQ)を作成していく。診断と治療に関してはフローチャートを作成する。診断に関しては二次性、原因不明の硬化性胆管炎も含めて作成するが、治療に関しては原発性に限定して作成する。

2) 各項目の解説

疾患概念

PSCの疾患概念に関するCQを3つ作成し、疾患の特徴から病態、鑑別すべき他の硬化性胆管炎について言及する。

- ① PSCの疾患概念はどのようなものか？
- ② PSCの病態はどのようなものか？
- ③ 硬化性胆管炎を呈する疾患には他にどのようなものがあるか？

疫学

全国調査の結果を基に疫学的な事項を明

らかにする。本邦のPSCには幾つの特徴があるので、それをCQに上げている。

- ④ PSCの疫学は（罹患率、男女比、年齢分布）？
- ⑤ 本邦におけるPSCの特徴は？
- ⑥ 高齢発症と、若年発症のPSCの違いは？
- ⑦ PSCに遺伝性やRisk factorはあるか？

### 診断

診断に関しては胆管癌との鑑別、二次性、原因不明の硬化性胆管炎との鑑別を盛り込んだ硬化性胆管炎全体のフローチャートを作成。その中からCQを切り出している。

### 硬化性胆管炎診断のフローチャート

- ⑧ どのような患者で硬化性胆管炎を疑うか？
- ⑨ 自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変の鑑別診断は？
- ⑩ 硬化性胆管像を確認する画像検査は何か良いか？
- ⑪ IgG4関連硬化性胆管炎診断基準
- ⑫ 二次性硬化性胆管炎を鑑別する方法は？
- ⑬ その他の硬化性胆管炎を鑑別する方法は？
- ⑭ 胆管癌を鑑別する侵襲的検査は何か？

### 治療

治療に関してはPSCに限定して作成した。エビデンスがなく、症例数も少ない疾患なので、コンセンサスを得るのが難しいと思われる。

### 原発性硬化性胆管炎治療のフローチャート

- ① 胆管炎に対する胆管ドレナージの方法は？
- ② 薬物治療の効果は？
- ③ 掻痒感の治療は？
- ④ 経過観察の方法は？
- ⑤ 胆管癌否定の方法は？
- ⑥ 黄疸増悪例のドレナージの適応は？

- ⑦ 胆管ステント留置継続の方法は？
- ⑧ 移植のタイミングと適応は？

### 経過と予後

PSCも経過と予後に関する項目。進行すると肝不全になる症例もあり、胆管癌の併存も経験する。胆管炎のコントロールに難渋する症例もあり、肝内結石の併存も経験される。肝内結石に関しては、診断時にみられることもあり、二次性なのか、PSCに伴う肝内結石なのか、判断に迷うこともしばしばである。経過と予後に関しては、欧米ではある程度判明しているが、本邦ではエビデンスが少ない。アンケート調査の結果を受けて詳細に記載を行いたい。

- ① PSCはどのような経過をたどるか？
- ② PSCの予後は？
- ③ PSCに合併する肝内結石の特徴は？
- ④ 胆管癌の合併率と特徴は？
- ⑤ 肝不全への進行にはどれくらいかかるか？

### D. 考察

硬化性胆管炎の病態は複雑であり、心象指針の作成は難しい。現在まだ診断基準ができていないので、今後盛り込む予定である。また、IgG4関連硬化性胆管炎ガイドライン、生体肝移植ガイドラインと矛盾が生じないように準拠して作成する。

### E. 結論

原発性硬化性胆管炎の診療指針の原案を作成した。

### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### G. 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  
特になし

### Ⅲ-4. 劇症肝炎分科会

#### 1. 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 (2013 年)

—平成26年度全国調査—

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智

#### 2. 急性肝不全における成因分類の診断基準

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学 井戸 章雄

山口大学消化器病態内科 坂井田 功

千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学 横須賀 収

岩手医科大学消化器内科肝臓分野 滝川 康裕

岐阜大学 森脇 久隆

順天堂大学静岡病院消化器内科 玄田 拓哉

#### 3. 急性肝炎における PT(%)の経過に関する検討

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学 井戸 章雄

#### 4. 急性肝不全に対する内科治療開始基準 (ステロイドパルス療法) の検討

岩手医科大学消化器内科肝臓分野 滝川 康裕

#### 5. 成因不明の急性肝不全高齢者の急性肝不全の解析、および急性肝不全に対する免疫抑制療法ガイドラインの作成に向けた解析

千葉大学大学院医学研究院消化器腎臓内科学 横須賀 収



6. 高精度の劇症肝炎予後予測モデルのオンライン化: ブラウザー/サーバーシステムの構築

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智

7. 劇症肝炎スコアリングからみた臨床病態の再検討

岐阜大学 森脇 久隆

8. 脳死肝移植待機リストにおける劇症肝炎患者の現状

順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 玄田 拓哉

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（2013年）  
- 平成26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、2013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264例（非昏睡型127例，急性型65例，亜急性型72例）とLOHF12例が登録され，肝炎症例は219例（非昏睡型104例，劇症肝炎急性型40例，亜急性型64例，LOHF11例），肝炎以外の症例が57例（非昏睡型23例，急性型25例，亜急性型8例，LOHF1例）であった。これら症例の解析から，2010～2012年の症例と同様に，急性型におけるウイルス性症例の比率が低下し，薬物性症例と成因不明例が増加している傾向が続い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，肝炎症例の亜急性型が33.1%で前年までに比して良好であり，特に自己免疫性，薬物性および成因不明例で，予後の向上が見られていることが注目された。しかし，昏睡型ではB型の予後が相変わらず不良であり，また，キャリア例は22例中15例（68.2%）が再活性化例であった。なお，非昏睡型の予後は良好であったが，循環不全が主体である肝炎以外の症例は昏睡型の救命率が低率で，非昏睡型でも合併症による死亡例が見られた。治療法に関して，副腎皮質ステロイド，血液濾過透析の施行頻度が上昇し，血漿交換と抗凝固療法では低下する傾向が見られた。肝移植の頻度は前年まで大きな変化は見られていない。以上の動向に関して，2014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 消化器内科・  
肝臓内科 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 [1,2]。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 [3,4]。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23～25年度はこの新診断基準と付随して作成された成因分類に準拠して [5,6]，2010～2012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757例とLOHF28例が登録され，以下の知見が得られた [7,8]。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，その予後は非昏睡例でも低率である。これら動向

を，2013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26年度は2013年に発症した急性肝不全とLOHFの全国調査を実施し，我が国におけるこれら疾患の実態を明らし，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. 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519診療科および日本救急医学会の会員が所属する259診療科からなる計778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。393診療科（回収率50.5%）から回答があり，症例が存在した152診療科の369例を対象に，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145診療科（95.4%）から15症例の重複を除くと計338症例（95.5%）の登録があったが，記載内容に不明点がある96症例に関して3次調査を実施して，321例でデータベースが確定した。その結果，43例が基準に合致せず\*，これらと病態の異なる1歳未満の2症例を除外した計276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 3 例, C 型慢性肝疾患 7 例, アルコール性肝疾患 8 例, その他の慢性肝炎 7 例, 基準値の逸脱など 18 例

## C. 成績

### 1. 病型分類 (図 1, 2)

診断基準に合致した 276 例は, 急性肝不全 264 例 (95.7%) と LOHF 12 例 (4.3%) で, 急性肝不全は非昏睡型 127 例 (48.1%) と昏睡型 137 例 (51.9%) に分類され, 昏睡型は急性型 65 例 (47.4%: 急性肝不全の 24.6%) と亜急性型 72 例 (52.6%: 急性肝不全の 27.3%) に区分された (図 1)。一方, 急性肝不全は肝炎症例 208 例 (78.8%) と, 肝炎以外が成因の 56 例 (21.2%) に区分され, 肝炎症例は非昏睡型 104 例 (50.0%), 急性型 40 例 (19.2%), 亜急性型 23 例 (41.1%) に, 肝炎以外の症例は非昏睡型 23 例 (41.1%), 急性型 25 例 (44.6%), 亜急性型 8 例 (14.3%) に分類された。なお, LOHF は 11 例 (91.7%) が肝炎症例, 1 例 (8.3%) 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 46.0%, 23.6%, 26.1%, 4.3%, 肝炎症例では 47.5%, 18.3%, 29.2%, 5.0%, 肝炎以外の症例では 40.4%, 43.0%, 14.0%, 1.8% であった (図 2)。また, 従来の劇症肝炎, LOHF に相当するのは 115 例 (41.7%) で, その病型は急性型 40 例 (44.8%), 亜急性型 64 例 (55.7%), LOHF 11 例 (9.6%) であった。

### 2. 背景因子 (表 1)

肝炎症例は何れの病型も女が多かった。一方, 肝炎以外の症例では, 非昏睡型, 昏睡型とも男が多かった。

患者年齢に関しては, 肝炎症例では非昏睡型が平均 (SD) 48.2 歳 (21.5) で最も若く, LOHF が 54.6 歳 (19.6) で高齢であったが, 非昏睡型も含めて明らかな差異は見られなかった。肝炎以外の症例は肝炎症例に比して高齢であったが, 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 17.2% で最も高率であったが, 非昏睡型, 急性型, LOHF は夫々 9.9%, 8.3%, 9.1% と低率であった。肝炎以外の症例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 49.0%, 最高が LOHF の 72.7% で, 何れの病型も高率であった。また, 肝炎以外の症例では, 非昏睡型が 91.3%, 急性型が 72.7%, 亜急性型が 62.5%, LOHF が 100% 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, 4)

非昏睡型 (127 例) はウイルス性が 31 例 (24.4%) で, その内訳は A 型が 5 例 (3.9%), B 型が 19 例

(15.0%), E 型が 4 例 (3.1%), その他ウイルスが 3 例 (2.4%) であった。薬物性は 19 例 (15.0%), 自己免疫性は 16 例 (12.6%) で, 成因不明が 35 例 (27.6%) であり, 分類不能例が 3 例 (2.4%) 存在した。肝炎以外の症例は 23 例 (18.1%) であった。

急性型 (65 例) はウイルス性が 13 例 (20.0%) で, A 型は見られず, B 型 11 例 (16.9%), C 型 1 例 (1.5%), その他ウイルス 1 例 (1.5%) に分類された。薬物性は 7 例 (10.8%), 自己免疫性は 2 例 (3.1%), 成因不明は 15 例 (23.1%) で, 評価不能が 3 例 (4.6%), 肝炎以外の症例は 25 例 (38.5%) 認められた。

亜急性型 (72 例) はウイルス性が 19 例 (26.4%) で, A 型 2 例 (2.8%), B 型 15 例 (20.8%), C 型と E 型が各 1 例 (1.4%) であった。薬物性は 17 例 (23.6%), 自己免疫性は 7 例 (9.7%) で, 成因不明が 20 例 (27.8%), 分類不能例が 1 例 (1.4%) 認められ, 肝炎以外の症例は 8 例 (11.1%) であった。

LOHF (12 例) はウイルス性が B 型の 1 例 (8.3%) のみで, 薬物性が 1 例 (8.3%), 自己免疫性が 4 例 (33.3%), 成因不明例が 5 例 (41.7%) であった。肝炎以外の症例は 1 例 (8.3%) であった。

以上より, 肝炎例 (219 例) に限定すると (図 4), その成因はウイルス性 64 例 (29.2%), 薬物性 44 例 (20.1%), 自己免疫性 29 例 (13.2%), 成因不明例 75 例 (34.2%), 評価不能 7 例 (3.2%) となる。肝炎以外の症例を病型別に成因の比率を見ると, 非昏睡型 (104 例) ではウイルス性 29.87%, 薬物性 18.3%, 自己免疫性 15.4%, 成因不明 33.7%, 急性型では夫々 32.5%, 17.5%, 5.0%, 37.5%, 亜急性型では 29.7%, 26.6%, 10.9%, 31.1%, LOHF では 9.1%, 9.1%, 36.4%, 45.5% であった。

### 4. 臨床所見 (表 2~6)

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 22.3% と低率であるが, 急性型は 51.6% と高率で, 亜急性型は 66.1%, LOHF は 100% とさらに頻度が高かった。なお, 肝萎縮の頻度を昏睡例で見ると, 生存例はと移植例では 45.8% (11/24) に比して, 死亡例が 67.4% (31/46) で高率であり ( $p < 0.05$ ), さらに移植例が 76.7% (23/30) で高かった ( $p < 0.05$ )。

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 31.8%, 脳浮腫が 16.2%, 消化管出血が 15.5%, 腎不全が 34.2%, DIC が 43.0%, 心不全が 5.6% であった。しかし, 非昏睡型ではそれぞれ 21.0%, 0%, 2.0%, 18.4%, 7.1%, 2.0% 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, 心不全以外合併症は, 死亡例が生存例と移植例に比して有意に高率であった。

一方、肝炎以外の症例では、腎不全（63.0%）、DIC（43.8%）、感染症（40.0%）心不全（34.0%）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）。また、合併症の有無と予後との関連も明らかでなかった。

なお、肝炎症例における合併症数を見ると（表 6）、非昏睡型は 0 ないし 1 の症例が 90.4%を占めており、これらの内科的治療による救命率は 92.5%と高率であった。一方、合併症数が 2 以上の症例には内科的治療による救命例は存在しなかった。また、急性型、亜急性型ともに合併症がない症例は内科的治療による救命率が 80.0%、75.0%と高率であったが、急性型は 1~3 では 47.6%、亜急性型では 18.2%で、4 以上の症例に救命例は見られなかった。LOHF では合併症数と予後との間に関連は見られなかった。肝炎以外の症例も同様に合併症数と予後との関連は明らかでなく、併発していない症例が 50.0%であったのに対して、併発しているても 42.6%と同等であった。

## 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 74.4%と 75.0%、亜急性型では 80.0%と 81.0%、LOHF では 63.9%と 72.7%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 22.3%と 11.7%であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の 55.0%、亜急性型の 89.1%、LOHF の 81.8%で投与され、非昏睡型における使用頻度も 62.5%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 29.7%と 21.9%で実施されており、何れも LOHF で急性型、亜急性型よりも低率であった。また、非昏睡型における実施頻度は抗凝固療法が 23.8%、抗ウイルス療法が 19.4%で、昏睡型と差異は明らかでなかった。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 10 例（25.0%）、亜急性型 16 例（25.0%）、LOHF 4 例（36.4%）で施行され、非昏睡例でも 1 例（1.0%）で実施されていた。また、肝炎以外の症例でも 2 例（3.5%）で肝移植が行われており、何れも亜急性型の症例であった。

## 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 83.5%、急性型が 46.7%、亜急性型が 31.3%、LOHF が 14.7%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 80.0%、亜急性型が 100%、LOHF が 25.0%で、全症例での救命率は非昏睡型が 83.7%、急性型が 55.0%、亜急性型が 48.4%、LOHF が 18.2%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 73.9%、急性型が 24.0%、亜急性型が 16.7%、LOHF が 0%であった。肝移植を実施した亜急性型 2 例は救命され、全症例での救命率は亜急性型では 37.5%となった。

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 90.0%、自己免疫性 87.5%、薬物性 78.9%、成因不明例 80.0%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 44.4%で、その大部分を占める B 型急性感染例が 33.3%であった。亜急性型と LOHF も B 型の救命率が 10.0%と 0%で、特に予後不良であった。しがし、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 50.0%、LOHF 33.3%で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 57.1%と 50.0%と高く、成因不明例でも急性型は 55.6%、亜急性型は 41.7%が救命された。

## 7. A 型と E 型症例の特徴（図 5）

2013 年は糞口感染例として A 型 7 例、E 型 5 例の計 12 例が登録され、急性肝不全、LOHF 全症例の 4.3%、肝炎症例の 5.5%を占めていた。

A 型は関東地方首都圏が 3 例で、その他は北海道 2 例、岩手県 1 例、岡山県 1 例であった。一方、E 型は北海道が 2 例、岩手県、群馬県、東京都が各 1 例であった。

糞口感染症全体では、男 7 例（58.3%）、女 5 例（41.7%）で、A 型は男 3 例、女 4 例であったが、E 型症例は 4 例が男で女は 1 例のみであった。年齢は 44~84 歳に分布しており、60 歳未満が 5 例（46.2%）、60~69 歳が 4 例（33.3%）、70 歳以上が 3 例（25.0%）で、A 型は 57~84 歳、E 型は 41~79 歳に分布していた。病型は非昏睡型が 8 例（66.7%）、亜急性型が 4 例（33.3%）であった。合併症は 6 例（50.0%）で認められた。A 型の 5 例と E 型 4 例が内科治療で救命され、肝移植実施例はなかったことから、救命率は全体では 75.0%、A 型が 71.4%、E 型が 80.0%であった。

## 8. B 型症例の特徴（図 6, 7）

B 型は 46 例で全体の 16.7%、肝炎症例の 21.0%に相当した。感染形式は急性感染 22 例（47.8%）とキャリア 23 例（50.0%）に分類され、1 例（2.2%）は分類不能であった（図 6）。急性感染例は非昏睡型が 10 例（45.5%）、急性型が 8 例（36.4%）であり、両病型が大部分を占めていた。一方、キャリア例は非昏睡型が 9 例（39.1%）で、急性型が 3 例（13.0%）、亜急性型が 10 例（43.5%）、LOHF が 1 例（4.3%）であった。

急性感染例では、非昏睡型 10 例全例（100%）が内科的治療で救命された。しかし、急性型は 8 例中 6 例（75.0%）、亜急性型は 4 例中 3 例（75.0%）が死亡例ないし移植例であり、その予後は不良であった。従って、急性感染例の昏睡型は内科的治



療による救命率は 25%であった。キャリア例も非昏睡型 9 例のうち 5 例 (55.6%) が内科的治療で救命された。しかし、急性型、亜急性型、LOHF は全 14 例中急性型と亜急性型の各 1 例を除くと死亡例ないし移植例で、昏睡型の内科的治療による救命率は 14.3%であった。

キャリア 23 例のうち 19 例 (82.6%) は肝不全発症前から HBs 抗原が陽性で、うち 11 例は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方、4 例 (17.4%) 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 8 例 (34.8%)、「HBs 抗原陽性キャリア例における再活性化例」が 11 例 (47.8%)、「既往感染からの再活性化例」が 4 例 (17.4%) で、計 15 例 (65.2%) が医原病に相当した (図 7)。

「既往感染からの再活性化例」は非昏睡型が 1 例 (25.0%)、亜急性型が 3 例 (75.0%) で、内科治療による救命例はなかった。非昏睡型を含む 3 例は死亡し、リツキシマブを含む化学療法が誘因の亜急性型症例では肝移植が実施された。リツキシマブが誘因の悪性リンパ腫の亜急性型症例はもう 1 例存在し、他の 2 例は間質性肺炎、SLE に対して副腎皮質ステロイド、アザチオプリンなどが投与された免疫抑制療法による症例であった。

一方、「HBs 抗原陽性のキャリアからの再活性化例」は非昏睡型 4 例 (36.4%)、急性型 3 例 (27.3%)、亜急性型 4 例 (36.4%) であり、内科治療による救命例が 3 例 (27.3%)、移植例が 1 例 (9.1%) で、内科治療による死亡例は 7 例 (63.6%) であった。これらにはリツキシマブを含む化学療法が誘因の症例はなく、副腎皮質ステロイド、メトトレキサート、生物学的製剤が誘因の関節リウマチが 5 例で、副腎皮質ステロイドないしシクロスポリンによるミクリツ病、多発性筋炎、気管支喘息、乾癬を含めると、計 9 例 (81.8%) が免疫抑制療法による症例であった。化学療法による 2 例は直腸癌と悪性リンパ腫であったが、後者では副腎皮質ステロイドが誘因であった。

## 9. 薬物性症例の実態 (図 8)

薬物性は 47 例で全体の 17.0%を占めており、そのうち肝炎症例は 44 例 (93.6%) で、肝炎症例の 20.1%に相当した。

肝炎症例は非昏睡型が 19 例 (43.2%)、急性型が 7 例 (15.8%)、亜急性型が 17 例 (38.6%)、LOHF が 1 例 (2.3%)、肝炎以外の薬物中毒症例は非昏睡型が 1 例 (33.3%)、急性型 2 例 (66.7%) であった。

肝炎症例における原因薬物は多彩であるが、サプリメント、健康食品、漢方製剤による症例が計 11 例 (25.0%) と多かったことと、分子標的薬 (レゴラフェニブ、クリゾチニブ)、禁煙補助薬 (バレニクリン) による症例が登録されたことが注目された。また、肝炎症例における診断根拠は、臨床

経過が 30 例 (68.2%)、D-LST が 13 例 (29.5%)、再投与が 1 例 (2.3%) 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、エチレングリコールが 1 例であった。

中毒性も加えた全 47 症例では 29 例 (61.7%) が救命され、内科的治療を実施した 44 例の救命率は 61.4%、肝移植を実施した 3 例の救命率は 66.7%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 80.0%、急性型が 55.6%、亜急性型が 40.0%であり、肝移植実施例も加えると全症例での救命率は亜急性型が 47.1%となった。LOHF の 1 例は肝移植を実施したが死亡した。

## 10. 自己免疫性症例の実態 (図 9)

自己免疫性症例は 29 例で、全体の 10.5%、肝炎症例の 13.2%を占めていた。その内訳は、非昏睡型が 16 例 (55.2%)、急性型が 2 例 (6.9%)、亜急性型が 7 例 (24.1%)、LOHF が 4 例 (13.8%) であった。

国際診断基準のスコアは 23 例 (79.3%) で評価されており、20 例 (87.0%) は 10 点以上で、6 例 (26.1%) は 16 点以上であった。血清 IgG 濃度は最低 973 mg/dL、最大 3,951 mg/dL で、2,000 mg/dL 以上は 16 例 (55.2%)、1,870 mg/dL 以上は 19 例 (65.5%) であった。一方、抗核抗体は 25 例 (86.2%) が 40 倍以上の陽性例で、160 倍以上の症例は 15 例 (51.7%) であった。

治療としては全例で副腎皮質ステロイドが投与されており、経口投与が 4 例 (13.8%)、大量静脈内投与が 25 例 (86.2%) であった。29 例中 22 例 (75.9%) が救命され、内科治療を実施した 25 例における救命率は 72.0%であった。肝移植を実施した 4 例は全例が救命された。病型別では、内科的治療による救命率は非昏睡型が 87.5%、急性型が 50.0%、亜急性型が 50.0%、LOHF が 33.3%であった。肝移植を施行したのは亜急性型の 3 例と LOHF の 1 例で、これを加えて救命率は、それぞれ 71.4%と 50.0%であった。

## 11. 成因不明例の特徴 (図 10)

成因不明例は 75 例で、全体の 27.6%、肝炎症例の 34.2%を占めていた。その病型は非昏睡型が 35 例 (46.7%)、急性型が 15 例 (20.0%)、亜急性型が 20 例 (26.7%)、LOHF が 5 例 (6.7%) であった。

成因不明例の救命率は全体では 69.3%で、内科的治療を実施した 59 例では 64.4%、肝移植を実施した 16 例では 87.5%であった。病型別に内科的治療による救命率を見ると、非昏睡型は 80.0%、急性型は 55.6%、亜急性型は 41.7%、LOHF は 0%であった。肝移植例では、LOHF の 2 例以外は救命され、全症例における救命率は非昏睡型が 80.0%、急性型が 73.3%、亜急性型が 65.0%、LOHF が 0%であった。

## 12. 肝炎以外の症例の特徴 (図 11)

肝炎以外が成因の症例は 57 例で、急性肝不全、LOHF 全体の 20.7%を占めており、その病型は非昏睡型が 23 例 (40.4%)、急性型が 25 例 (43.9%)、亜急性型が 8 例 (14.0%)、LOHF が 1 例 (1.8%) であった。性別は男 38 例 (66.7%)、女 19 例 (33.3%) であり、非昏睡型、昏睡型ともに男が高率であった。年齢は 17~94 歳に分布し、30 歳以下は 6 例 (10.5%)、31~60 歳が 20 例 (35.1%)、61 歳以上が 31 例 (54.4%) で、高齢者が多かった。

成因は循環不全が 45 例 (78.9%) で最も多く、その病型は非昏睡型が 19 例 (42.2%)、急性型が 22 例 (48.9%)、亜急性型が 3 例 (6.7%)、LOHF が 1 例 (2.2%) であった。循環不全の症例には心疾患以外に、術後肝不全、敗血症性ショック、熱中症などが含まれていた。次いで多かったのは代謝性 7 例 (15.6% : 非昏睡型 3 例、急性型 1 例、亜急性型 3 例) で、その内訳は Wilson 病が 1 例、妊娠脂肪肝が 1 例、甲状腺中毒が 3 例、低栄養が 2 例であった。悪性腫瘍の肝浸潤は 2 例 (亜急性型のみ)、薬物中毒は 3 例 (非昏睡型 1 例、急性型 2 例) であった。

肝炎以外の症例では、原疾患に対する治療が中心となるが、血漿交換は 18 例 (31.6%)、血液濾過透析は 24 例 (42.1%) で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では何れも 26.1%、昏睡型では 35.3%と 52.9%であった。

肝炎以外では、亜急性型の 3 例で肝移植が実施され、何れも救命されたことから、全症例での救命率は 45.6%であった。内科的治療による救命率は 43.6%で、非昏睡型が 73.9%、急性型が 24.0%、亜急性型が 16.7%、LOHF が 0%であった。

## D. 考案

「わが国における急性肝不全の診断基準」と「急性肝不全の成因分類」に従って [3-6]、急性肝不全および LOHF の全国調査を実施し、2013 年に発症した 276 例が登録された。これらのうち、従来の劇症肝炎と LOHF に相当する症例は 104 例 (急性型 40 例、亜急性型 64 例) と 11 例、急性肝炎重症型は 104 例、肝炎以外の症例は 56 例であった。一方、2010~2012 年の 3 年間には 785 例が登録され [7,8]、劇症肝炎と LOHF に相当する肝炎例は 320 例 (急性型 177 例、亜急性型 143 例) と 27 例、急性肝炎重症型は 294 例、肝炎以外の症例は 141 例であった。従って、2013 年は肝炎症例で亜急性型が急性型より多かったものの、急性肝不全、LOHF の症例数は 2010~2012 年と同等であったと考えられる。また、1998~2003 年は劇症肝炎 634 例 (急性型 316 例、亜急性型 318 例) と LOHF 64 例が、2004~2009 年はそれぞれ 460 例 (227 例、233 例) と 28 例が登録されていた [1,2]。従って、急性肝不全と LOHF の症例数は、肝炎症例に限定しても、1998 年以降は明らかな変動がないと推定さ

れる。

肝炎症例の背景は、2010~2012 年は非昏睡型と急性型で男、亜急性型で女が多かったが、2013 年は全ての病型で女が多かった。しかし、全ての病型で高齢化が進んでおり、基礎疾患と薬物歴の頻度が高くなっていることは、1998 年以降の一環とした傾向として 2013 年の症例でも観察された。一方、肝炎以外の症例は、年齢は 2010~2012 年の症例と同様に高齢で、基礎疾患と薬物歴が高率であることが変わりなかった。しかし、従来は非昏睡型は男、昏睡型は女が多かったのに対して、2013 年は何れも男が多く、この動向は今後も観察する必要がある。

急性肝不全の成因は、特に肝炎症例で 2010 年以降に変化が見られており、これが 2013 年も続いていた。1998~2009 年の症例では、劇症肝炎急性型におけるウイルス性の比率が 67.4%であったのに対して [1,2]、2010~2012 年は急性肝不全「急性型」の 38.9%、肝炎症例に限定しても 48.0%に減少し [7,8]、2013 年はそれぞれ 20.0%と 32.5%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%、2010~2012 年は急性肝不全全体では 26.6%、肝炎症例では 28.7%、2013 年はそれぞれ 26.4%と 29.7%であり、変化は見られていない。従来、劇症肝炎急性型には A 型が見られたが、2013 年には認められない。A 型のみならず、B 型症例も減少して、急性型におけるウイルス性症例の頻度が低下していると考えられる。

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 [1,2]。しかし、2010~2012 年は急性型と亜急性型における成因不明例の比率が、全体で 24.3%と 35.7%、肝炎症例では 29.9%と 38.5%であった [7,8]。また、2013 年にはこれら比率は前者が 23.1%と 27.8%、後者が 37.5%と 31.3%であり、特に急性型での増加が顕著であった。また、薬物性の比率は、肝炎症例に限定すると 1998~2009 年は急性型が 9.0%、亜急性型が 13.1%、2010~2012 年は 14.1%と 14.7%、2013 年は 17.5%と 26.6%であり、何れの病型でも増加傾向にあった。一方、自己免疫性症例は、急性型、亜急性型の肝炎症例における比率が、1998~2009 年は 1.8%と 12.2%、2010~2012 年は 2.8%と 14.7%、2013 年は 5.0%と 10.9%であり、明らかな変動はない。

ウイルス性のうち B 型に関しては、2004 年以降になって HBs 抗原陰性既往感染から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 [2]。しかし、2010 年には既往感染の再活性化症例が 9 例と増加し [7]、その後も登録が続いて、2013 年も 4 例と根絶に至っていないのが現状である。なお、2013 年は HBs 抗原陽性のキャリアから免疫抑制・化学療法で再活性化した症例も 11 例が登録

されており、B型キャリア23例中15例(65.2%)が医原病と見なされる。

これら再活性化例の病態は、2010年以降になって変化している。2009年までは既往感染の再活性化例は全例が亜急性型でリツキシマブを含む化学療法が誘因の症例が大部分であった[2]。しかし、2010年以降は病態が多彩となり、2013年にも非昏睡型症例が登録されていた。また、免疫抑制療法による再活性化例が増加しており、2013年にも副腎皮質ステロイドないしアザチオプリンが誘因であるSLEと間質性肺炎の症例が認められた。なお、2013年はHBs抗原陽性キャリアの再活性化例も免疫抑制療法による症例が大部分であり、化学療法による2例中1例も副腎皮質ステロイドが誘因と考えられた。前年度の調査では、HBs抗原陰性の既往感染から誘因なしに再活性化する症例が目撃されたが、2013年には同様の登録例はなかった。

2013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、2012年までの症例と大きな差異が見られなかった。亜急性型とLOHFでは肝萎縮の頻度が高いこと、昏睡型と肝炎以外の症例では感染症、腎不全、DICなどの合併症の併発例が多く、これが予後を規定することなどが、2013年の症例でも確認された。一方、肝炎症例の治療では、非昏睡型でも血漿交換、血液濾過透析などの人工肝補助が約20%の症例で実施されており、その是非は今後とも検証する必要がある。また、DICなど合併症の頻度は、1998~2013年で大きな変動はないが、抗凝固療法の実施頻度に低下が見られたことが注目される。抗凝固療法は1998~2009年は急性型の57.3%、亜急性型の60.0%、LOHFの68.3%で実施されていたが[1,2]、2010年以降は徐々に低率となり[7,8]、2013年はそれぞれ31.6%、30.6%、18.2%であった。合併症は予後を規定する要因であるが、十分な治療が実施されていない理由を明らかにする必要がある。なお、肝移植の実施頻度は急性型と亜急性型がともに25.0%、LOHFが36.4%であったが、この比率は2012年以前と大きな差異はない。患者の高齢化、基礎疾患の頻度増加などが、肝移植実施例の増加を妨げる要因になっていると推定される。

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%[1]、2004~2009年はそれぞれ48.7%、24.4%、13.0%であったのに対して[2]、2010~2012年は43.3%、21.6%、0%[7,8]、2013年は46.7%、31.3%、14.3%であり、16年に亘って向上する兆しが見られない。しかし、成因別に内科治療による救命率を見ると(表9)、2013年はウイルス性症例が特に予後不良であったことが注目される。従来、急性型に多かったA型は、非昏睡型が増加し、昏睡型は何れも亜急性型に分類されて死亡していた。また、B型は急性感染例の救命率が急性型でも33.3%と低率で、亜急性型、LOHF

のキャリア例は全例が死亡していた。患者の高齢化、B型における再活性化症例の増加などが、予後不良の要因と推定される。

一方、ウイルス性以外の肝炎症例は、最近になって予後が向上する傾向がある(表10)。2009年までは自己免疫性症例は急性型、亜急性型ともに予後不良であることが問題になっていたが[1,2]、2012年以降は内科的治療による救命率が上昇し、2013年はLOHFの救命例も見られるようになった。薬物性症例は2011年以降に急性型、亜急性型ともに救命率が上昇し、成因不明例も2013年になって亜急性型の予後が向上している。これら予後向上に寄与する要因を明らかにすることが、今後の課題である。

肝炎以外の症例は、2013年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。2014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. 結語

2013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A型、B型のウイルス性症例が特に急性型で減少し、成因不明例および薬物性の症例が増加していることが確認された。しかし、B型症例は再活性化例の比率が大きくなり、その予後は不良になっていた。一方、自己免疫性と薬物性の症例、成因不明例の予後が向上する傾向が見られる。これら原因を明らかにすることが、来年度以降の課題となる。

## F. 参考文献

1. Fujiwara K, et al. *Hepatology* 2008; 38: 646-657.
2. Oketani M, et al. *Hepatology* 43: 97-105, 2013.
3. 持田 智, et al. *肝臓* 52: 393-398, 2011.
4. Mochida S, et al. *Hepatology* 2011; 41: 805-812.
5. 持田 智, et al. *肝臓* 2014; 55: 132-135.
6. Mochida S, et al. *Hepatology* 2014; Feb 17. doi: 10.1111/hepr.12295. [Epub ahead of print].
7. Sugawara K, et al. *J Gastroenterol* 2012; 47: 849-861.
8. 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23~25年度総合研究報告書, 2014; pp29-44.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Uchida Y, Kouyama J, Naiki K, Sugawara K, Inao M, Nakayama N, Mochida S. A Possible Novel Genotype HBV Strain Developing Due to Recombination between Genotypes H and B Strains Isolated from a Jap-

anese Patient. *Hepatol Res* 2014; 44: 1130-1141

Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, Fujiwara K, Ichida T, Tsubouchi H. Classification of the etiologies of acute liver failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* 2014; Feb 17. doi: 10.1111/hepr.12295. [Epub ahead of print].

Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, Miyasaka N. The proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 1-7.

## 2. 学会発表

Nakayama N, Tsubouchi H, Mochida S. Clinical features and outcome of acute liver failure due to HBV infection in Japan. 11<sup>th</sup> JSH Single Topic Conference, 2014 Nov, Hiroshima.

Nakao M, Uchida Y, Kouyama J, Naiki K, Sugawara K, Inao M, Nakayama N, Mochida S. Possible mutant nucleoside sequences in the polymerase region of HBV gene responsible for multiDrug resistance against nucleoside/nucleotide analogs. 11<sup>th</sup> JSH Single Topic Conference, 2014 Nov, Hiroshima,

Uchida Y, Kouyama J, Naiki K, Nakao M, Nakayama N, Mochida S. The aa15-17 amino acid sequence in the terminal protein domain of the hepatitis B virus polymerase as a viral factor affecting replication activity of the virus. 11<sup>th</sup> JSH Single Topic Conference, 2014 Nov, Hiroshima,

Nakayama N, Tsubouchi H, Mochida S. The etiology, clinical features and outcome of acute liver failure in Japan. The Liver Meeting, AASLD, 2014 Nov, Boston.

中尾将光, 内田義人, 中山伸朗, 持田 智, 溝上雅史. 免疫抑制療法による HBV 再活性化: 治療が長期に亘った場合の再活性化の実態, 第 50 回日本肝臓学会総会, 2014 年 5 月, 東京。

中山伸朗, 内田義人, 持田 智. わが国における急性肝不全の実態から見た治療戦略の展望. WS-3「急性肝不全: 予後向上を目指す新規治療法の展望」 JDDW2014, 2014 年 10 月, 神戸.

中尾将光, 内田義人, 持田 智. 核酸アナログ多剤耐性の HBV 変異株: 新たな遺伝子変異の可能性. PD-2「B 型肝炎の新展開」 第 40 回日本肝臓学会東部会, 2014 年 11 月, 東京.

中山伸朗, 持田 智. 肝移植を実施した急性肝不全例における予後予測: 新スコアリング法と決定木法での評価. W-1「急性肝不全の内科的治療と肝移植の up to date」 第 40 回日本肝臓学会東部会, 2014 年 11 月, 東京.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし

## 3. その他: なし



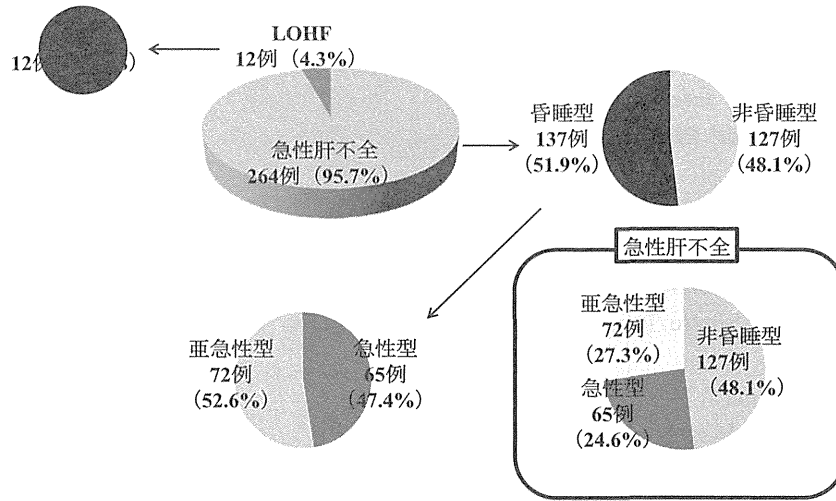


図1. わが国の急性肝不全，LOHF：昏睡度との病型（2013年：276例）

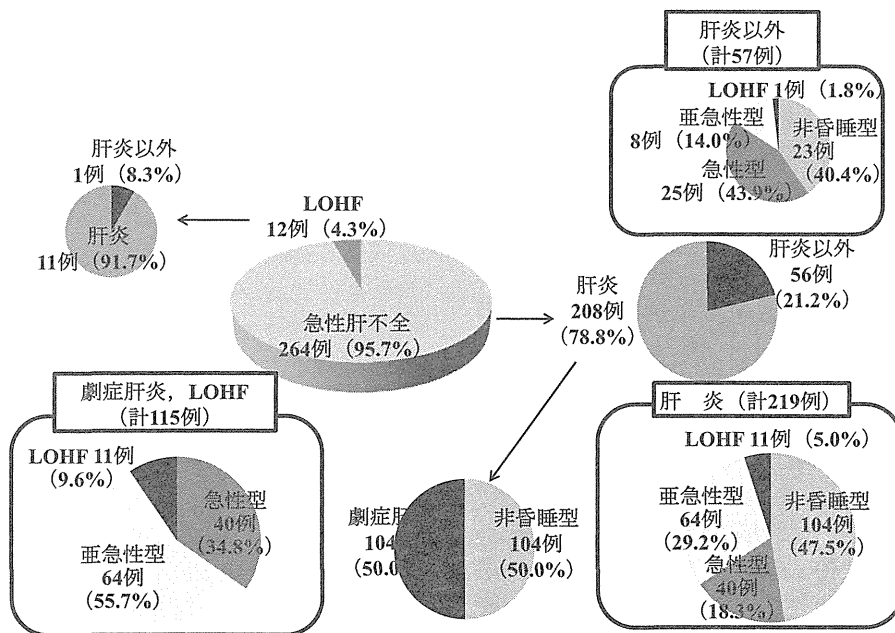


図2. わが国の急性肝不全，LOHF：肝炎の有無と病型（2013年：276例）

表1. 急性肝不全, LOHFの背景因子 (2013年 : 276例)

肝 炎	非昏睡型 (n=104)	急性型 (n=40)	亜急性型 (n=64)	LOHF (n=11)
男 : 女	48 : 56	19 : 21	22 : 42	2 : 9
年齢 (平均±SD)	51.8±19.1	48.2±21.5	53.5±20.1	54.6±19.6
HBV carrier (%)	9.9	8.3	17.2	9.1
基礎疾患 (%)	49.0	51.3	56.3	72.7
薬物歴 (%)	55.1	59.5	71.4	72.7

肝炎以外	非昏睡型 (n=23)	急性型 (n=25)	亜急性型 (n=8)	LOHF (n=1)
男 : 女	17 : 6	16 : 9	4 : 4	1 : 0
年齢 (平均±SD)	59.2 ± 20.8	60.1 ± 20.1	55.1± 19.1	65
HBV carrier (%)	0	0	0	0
基礎疾患 (%)	91.3	72.7	62.5	100
薬物歴 (%)	45.5	66.7	71.4	0

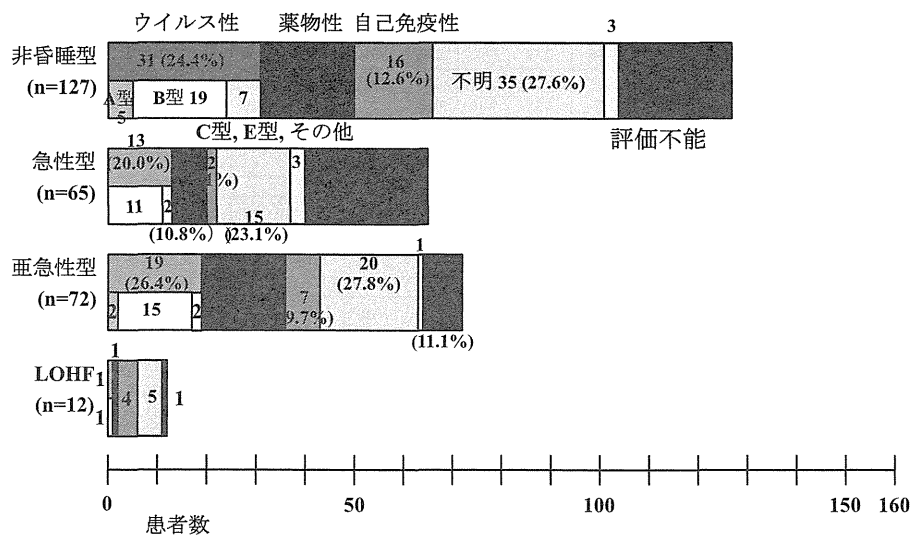


図3. 急性肝不全, LOHFの成因 (2013年 : 276例)

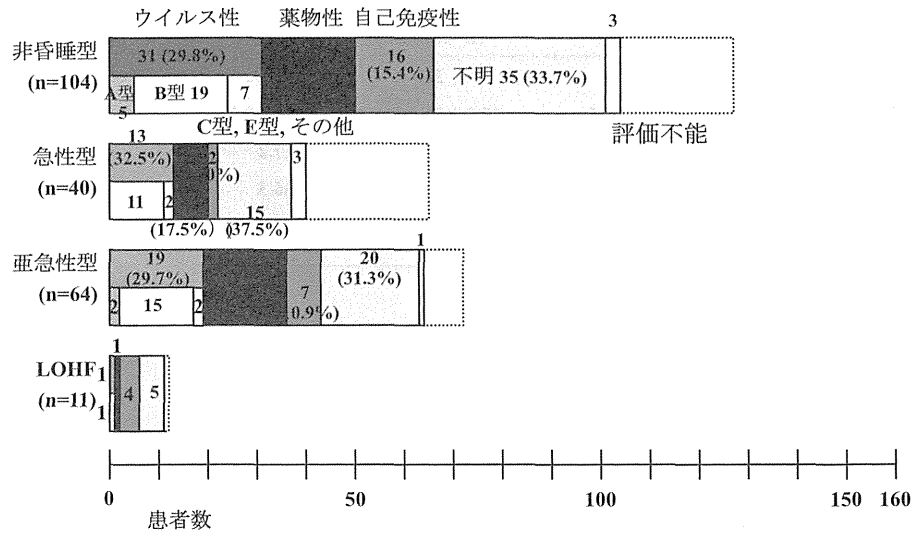


図4. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) の成因 (2013年: 219例)

表2. 劇症肝炎とLOHFの肝炎症例における昏睡出現時の身体所見

	劇症肝炎+LOHF (n= 115 )			急性型 (n= 40 )			亜急性型 (n= 64 )			LOHF (n= 11)		
	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>	14/98 (14.3)			8/35 (22.9)			5/64 (7.8)			1/11 (9.1)		
	3/23	11/53	0/22	2/12	6/15	0/8	1/15	4/32	0/10	0/1	1/6	0/4
黄疸	110/110 (100)			37/37 (100)			62/62 (100)			11/11 (100)		
	29/29	53/53	28/28	14/14	14/14	9/9	14/14	33/33	15/15	1/1	6/6	4/4
腹水	67/104 (64.4)			15/35 (42.9)			42/58 (72.4)			10/11 (90.9)		
	17/27	37/52	13/25	5/12	7/14	3/9	11/14	25/32	6/12	1/1	5/6	4/4
痙攣	4/100 (4.0)			2/35 (5.7)			2/56 (3.6)			0/9 (0)		
	1/29	3/49	0/25	1/12	1/14	0/9	0/14	2/31	0/12	0/1	0/4	0/4
顔赤 <sup>b</sup>	47/95 (49.5)			12/34 (35.3)			30/51 (58.8)			5/10 (50.0)		
	7/23	29/51	11/21	3/12	4/14	5/8	3/10	21/32	6/9	1/1	4/5	0/4
呼吸促進 <sup>c</sup>	29/71 (40.8)			11/26 (42.3)			16/38 (42.1)			2/7 (28.6)		
	2/18	21/40	5/13	1/11	7/10	3/5	2/6	12/26	2/6	0/1	2/4	0/2
肝濁音界消失	22/63 (34.9)			7/24 (29.2)			13/32 (40.6)			2/7 (28.6)		
	6/16	8/31	8/16	3/8	2/10	2/6	3/7	6/18	4/7	0/1	0/3	2/3
羽ばたき振戦	55/89 (61.8)			18/31 (58.1)			29/48 (60.4)			8/10 (80.0)		
	13/24	25/44	17/21	8/12	6/11	4/8	4/11	15/27	10/10	1/1	4/6	3/3
肝性口臭	18/58 (31.0)			8/18 (44.4)			10/32 (31.3)			0/8 (0)		
	4/14	10/30	4/14	3/12	4/7	1/5	1/7	6/18	3/7	0/1	0/5	0/2
下腿浮腫	38/84 (45.2)			11/26 (42.3)			20/48 (41.7)			7/10 (70.0)		
	9/21	21/45	8/18	4/9	5/10	2/7	5/11	12/29	3/8	0/1	4/6	3/3

<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. 劇症肝炎と LOHF の肝炎症例における昏睡Ⅱ度以上出現時の血液検査所見

	劇症肝炎・LOHF (n= 115)			急性型(n= 40)			亜急性型(n=64)			LOHF (n=11)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	44.7±82.9			58.9±28.3			41.0±81.6			23.6±5.3
	44.1±96.8	48.0±97.0	39.8±23.6	86.0±158.0	37.0±28.4	49.8±27.8	20.4±2.5	51.6±109.7	38.9±23.1	
PT (%)	29.0±13.9			25.6±12.8			29.4±13.9			37.7±15.0
	3.0±11.5	308±15.7	22.0±10.7	27.5±9.2	28.2±15.1	19.1±12.7	38.0±11.9	29.7±14.8	21.3±8.9	
PT-INR	2.9±2.2			3.3±2.6			2.8±2.1			1.8±0.4
	2.1±0.9	3.1±2.8	3.1±1.8	2.7±1.1	3.9±3.9	3.6±2.0	1.8±0.2	3.1±2.4	3.2±2.0	
HPT (%)	25.7±17.9			30.9±26.0			22.3±10.3			0.0±0.0
	25.1±10.8	31.3±21.6	12.3±3.2	16.0±4.2	55.0±22.0	9.7±0.9	34.3±0.4	21.2±10.5	14.9±1.6	
ATⅢ (%)	46.9±21.7			48.8±22.6			45.9±22.0			45.3±21.1
	49.6±25.2	47.5±20.2	44.8±22.2	49.6±34.0	51.9±13.8	45.3±23.3	53.1±18.4	45.3±25.0	42.6±21.3	
albumin (g/dl)	3.1±0.6			3.3±0.6			3.0±0.5			2.8±0.4
	3.3±0.5	2.8±0.6	3.2±0.4	3.5±0.6	3.0±0.7	3.4±0.4	3.2±0.4	2.8±0.5	3.2±0.5	
T.Bil (mg/dL)	14.3±9.0			10.5±7.8			15.8±8.6			19.9±11.0
	8.1±6.5	17.2±9.6	15.4±7.2	6.8±3.8	12.5±9.7	13.1±7.2	9.5±8.5	18.6±8.0	16.3±7.1	
D.Bil (mg/dL)	10.1±7.3			7.7±5.9			10.9±7.4			13.2±9.4
	6.3±6.4	12.3±7.7	9.5±6.0	5.6±3.5	8.9±7.5	7.4±4.4	6.8±7.9	13.0±6.8	10.7±6.7	
D/T 比	0.6±0.1			0.6±0.2			0.7±0.1			0.6±0.2
	0.6±0.1	0.7±0.1	0.6±0.2	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.2	0.6±0.1	0.7±0.1	0.6±0.2	
AST (IU/L)	345 [24-21626]			1250 [43-14561]			217 [24-21626]			195±278
	540 [35-21626]	333 [43-12113]	366 [24-9193]	1430 [136-14561]	1981 [43-11196]	892 [259-9193]	183 [35-21626]	236 [51-12113]	164 [24-3138]	
ALT (IU/L)	490 [18-8316]			1588 [18-8004]			290 [22-8316]			177±193
	758 [22-7246]	342 [18-8316]	482 [31-4789]	1433 [70-7246]	1688 [18-8004]	2403 [71-4789]	157 [22-2449]	250 [28-8316]	411 [33-4741]	
LDH (IU/L)	368 [183-18799]			569 [183-8737]			329 [191-18799]			313 [228-748]
	326 [183-18799]	409 [211-8737]	343 [197-4550]	726 [183-6833]	663 [255-8738]	425 [254-4550]	290 [191-18799]	386 [211-1792]	324 [197-1296]	
CK (IU/L)	246±671			432±1054			130±166			137±175
	483±1233	210±276	78±60	823±1658	269±398	92±38	109±151	182±210	74±72	
BUN (mg/dL)	13.0 [1.0-176.8]			12.6 [1.0-176.8]			14.0 [1.0-79.0]			13.9 [4.7-51.7]
	12.3 [3.6-38.0]	17.2 [2.7-176.8]	9.7 [1.0-34.9]	12.8 [3.6-38.0]	15.0 [2.7-176.8]	4.7 [1.0-17.8]	10.4 [5.0-22.2]	16.5 [3.0-79.0]	10.7 [1.0-34.9]	
CRNN (mg/dL)	1.1±1.1			1.6±1.4			1.0±0.8			0.8±0.6
	1.2±1.2	1.4±1.2	0.7±0.6	1.5±1.2	2.3±1.5	0.6±0.2	0.9±1.2	1.1±0.8	0.8±0.8	
CRP (mg/dL)	4.0±25.7			9.5±44.2			1.2±1.8			1.2±1.2
	0.5±0.5	7.9±37.1	0.5±0.6	0.6±0.6	23.6±70.6	0.7±0.8	0.4±0.5	1.9±2.3	0.5±0.7	
AFP (ng/mL)	28.0 [1.0-364]			10.3 [1.0-74.0]			38.3 [12.3-364.0]			6.0
	15.8 [10.3-76.2]	20.2 [1-364]	38.3 [21.0-264]	11.2 [10.3-12.0]	3.0 [1.0-74.0]		47.9 [19.6-76.2]	36.0 [12.3-364]	38.3 [21.0-264]	
NH3 (ng/dL)	131±80			157±96			119±69			110±61
	140±83	122±94	134±46	176±95	154±122	133±55	105±58	117±84	138±47	
HGF (ng/mL)	21.9±43.1			29.3±6.6			29.4±55.1			45.5±71.4
	7.4±4.0	14.4	34.6±62.2	11.5	14.4	1.8	5.3±2.7			
血小板 (万/mm <sup>3</sup> )	15.0±15.6			13.1±7.2			16.8±20.0			12.6±10.0
	14.0±9.2	14.7±19.9	16.3±11.9	14.1±8.5	12.2±6.7	12.9±6.3	13.6±10.9	17.6±25.5	17.6±14.0	
白血球 (千/mm <sup>3</sup> )	9.8±5.1			9.5±4.3			10.2±5.5			8.2±6.1
	10.2±5.8	9.9±5.3	9.1±4.0	8.7±3.9	11.4±5.0	8.1±2.5	11.0±6.5	10.3±5.4	9.4±4.8	
赤血球 (万/mm <sup>3</sup> )	375.3±88.7			402.1±77.3			370.8±86.7			304.6±102.8
	391.2±94.3	364.8±89.6	377.5±81.5	422.5±50.2	390.4±100.7	391.2±69.8	367.2±119.2	370.0±70.1	376.0±87.0	
FDP (μg/mL)	22.1±25.8			25.2±22.7			20.7±30.6			17.6±12.0
	35.0±36.3	19.7±22.8	13.2±8.9	26.3±18.9	30.3±35.9	18.4±10.5	58.1±61.4	15.7±18.5	9.2±4.5	
D-dimer (μg/mL)	10.4±11.6			13.5±12.3			8.2±11.3			10.0±6.8
	13.8±14.0	10.4±12.1	6.9±5.9	14.8±11.5	16.2±16.8	13.5±12.3	13.4±17.1	7.7±9.0	3.3±2.2	

平均±標準偏差, 中央値[最小-最大]



表4. 急性肝不全とLOHF（肝炎症例）における画像所見-2013年：219例-

	非昏睡型 n=104	急性型 n=40	亜急性型 n=64	LOHF n=11
肝萎縮 (%)	22.3 (21/94)	51.6* (17/33)	66.1** (37/56)	100** (11/11)

\*p<0.05 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 (%) - 2013年：276例-

	肝 炎				肝炎以外 n=57
	非昏睡型 n=104	急性型 n=40	亜急性型 n=64	LOHF n=11	
感 染	21.0	21.6	35.5	45.5	40.0
脳浮腫	0	22.9	11.9	18.2	0
消化管出血	2.0	18.9	14.5	9.1	13.5
腎不全	18.4	41.0	31.1	27.3	63.0
DIC	7.1	47.4	37.9	54.1	43.8
心不全	2.0	5.6	6.6	0	34.0

表6. 急性肝不全の合併症数と内科的治療例における救命率 (%) - 2013年 : 276例

	肝 炎								肝炎以外 n=57	
	非昏睡型 n=104		急性型 n=40		亜急性型 n=64		LOHF n=11			
	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)
0	65	96.9 (62/64)	9	80.0 (4/5)	20	75.0 (9/12)	3	-	9	50.0 (4/8)
1	29	82.8 (24/29)	10	57.1 (4/7)	16	20.0 (2/10)	3	33.3 (1/3)	14	46.2 (6/13)
2	6	0 (0/6)	13	40.0 (4/10)	13	15.4 (2/13)	2	0 (0/2)	18	27.8 (5/18)
3	3	0 (0/3)	4	50.0 (2/4)	12	20.0 (2/10)	1	0 (0/1)	9	55.6 (5/9)
4以上	1	0 (0/1)	4	0 (0/4)	3	0 (0/3)	2	0 (0/1)	7	57.1 (4/7)

表7. 急性肝不全（肝炎症例）における治療 (%) - 2013年 : 219例 -

	非昏睡型 n=104	急性型 n=40	亜急性型 n=64	LOHF n=11
副腎皮質ステロイド	62.5 (65/102)	55.0 (22/40)	89.1 (57/64)	81.8 (9/11)
GI療法	2.0 (2/101)	13.2 (5/38)	15.6 (6/64)	9.1 (1/11)
特殊組成アミノ酸	6.8 (7/103)	21.1 (8/38)	15.6 (10/64)	9.1 (1/11)
血漿交換	22.3 (23/103)	74.4 (29/39)	80.0 (51/64)	63.9 (7/11)
血液濾過・透析	11.0 (11/100)	75.0 (30/40)	81.0 (51/63)	72.7 (8/11)
プロスタグランジン	1.0 (1/103)	0 (0/37)	1.6 (1/63)	9.1 (1/11)
インターフェロン	1.0 (1/103)	7.7 (3/39)	9.7 (6/64)	9.1 (1/11)
サイクロスポリン	2.9 (3/102)	5.1 (2/39)	0 (0/63)	9.1 (1/11)
核酸アナログ	19.4 (20/103)	20.5 (8/39)	25.0 (16/64)	9.1 (1/11)
抗凝固療法	23.8 (24/101)	31.6 (12/38)	30.6 (19/62)	18.2 (2/11)
肝移植	1.0 (1/104)	25.0 (10/40)	25.0 (16/64)	36.4 (4/11)

表8. 急性肝不全, LOHFの救命率 (%) - 2013年 : 276例 -

肝 炎	非昏睡型 (n=104)	急性型 (n=40)	亜急性型 (n=64)	LOHF (n=11)
内科治療	83.5 (86/103)	46.7 (14/30)	31.3 (15/48)	14.3 (1/7)
肝移植	100 (1/1)	80.0 (8/10)	100 (16/16)	25.0 (1/4)
全 体	83.7 (87/104)	55.0 (22/40)	48.4 (31/64)	18.2 (2/11)
肝炎以外	非昏睡型 (n=23)	急性型 (n=25)	亜急性型 (n=8)	LOHF (n=1)
内科治療	73.9 (17/23)	24.0 (6/25)	16.7 (1/6)	0 (0/1)
肝移植	—	—	100 (2/2)	—
全 体	73.9 (17/23)	24.0 (6/25)	37.5 (3/8)	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 (%)

- 2013年 : 肝移植実施を施行していない243例 -

	非昏睡型 (n=126)	急性型 (n=55)	亜急性型 (n=54)	LOHF (n=8)
ウイルス性	90.0 (27/30)	44.4 (4/9)	10.0 (1/10)	0 (0/1)
A 型	100 (5/5)	-	0 (0/2)	-
B 型	83.3 (15/18)	37.5 (3/8)	10.0 (1/10)	0 (0/1)
急性感染	100 (10/10)	33.3 (2/6)	33.3 (2/6)	-
Carrier	62.5 (5/8)	100 (1/1)	0 (1/4)	0 (0/1)
自己免疫性	87.5 (14/16)	50.0 (1/2)	50.0 (2/4)	33.3 (1/3)
薬物性	78.9 (15/19)	57.1 (4/7)	50.0 (2/4)	-
成因不明	80.0 (28/35)	55.6 (5/9)	41.7 (5/12)	0 (0/3)
肝炎以外	73.9 (17/23)	24.0 (6/25)	16.7 (1/6)	0 (0/1)

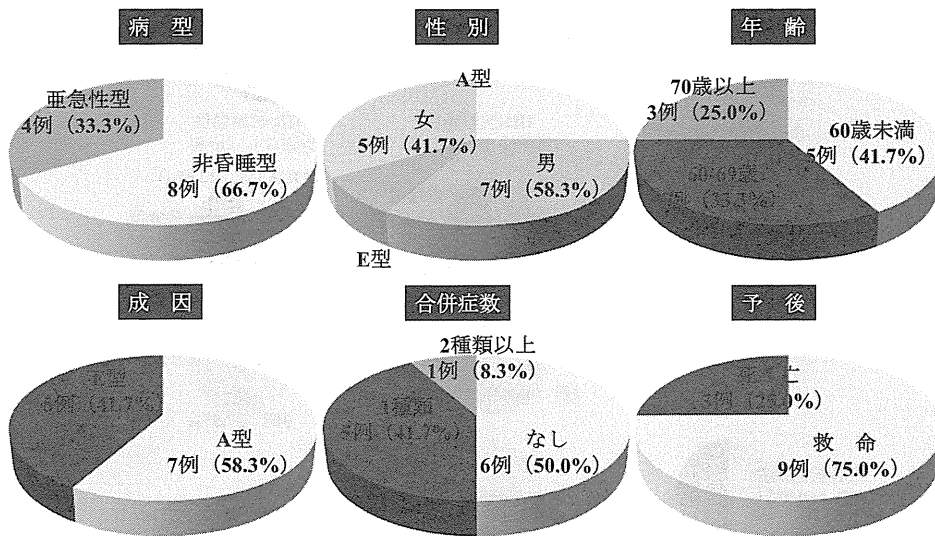


図5. 糞口感染症例の特徴 (2013年 : 12例)

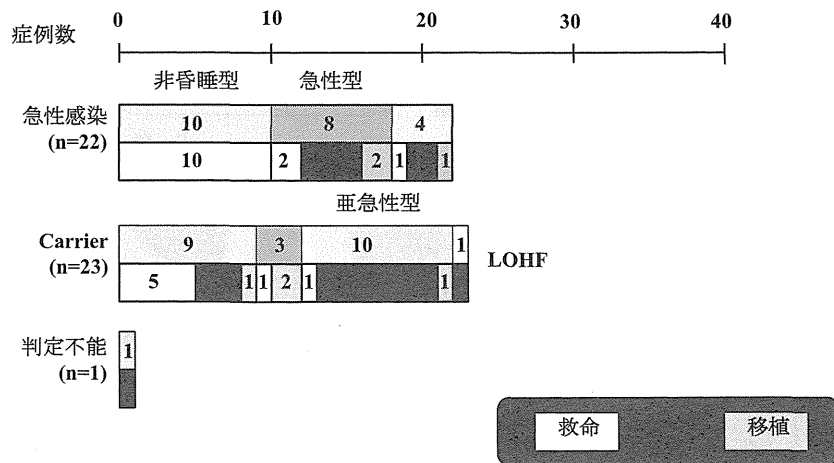


図6. 急性肝不全, LOHFにおけるHBV感染 (2013年 : 46例)