

図7. B型症例の発症形式 (2013年: 46例)

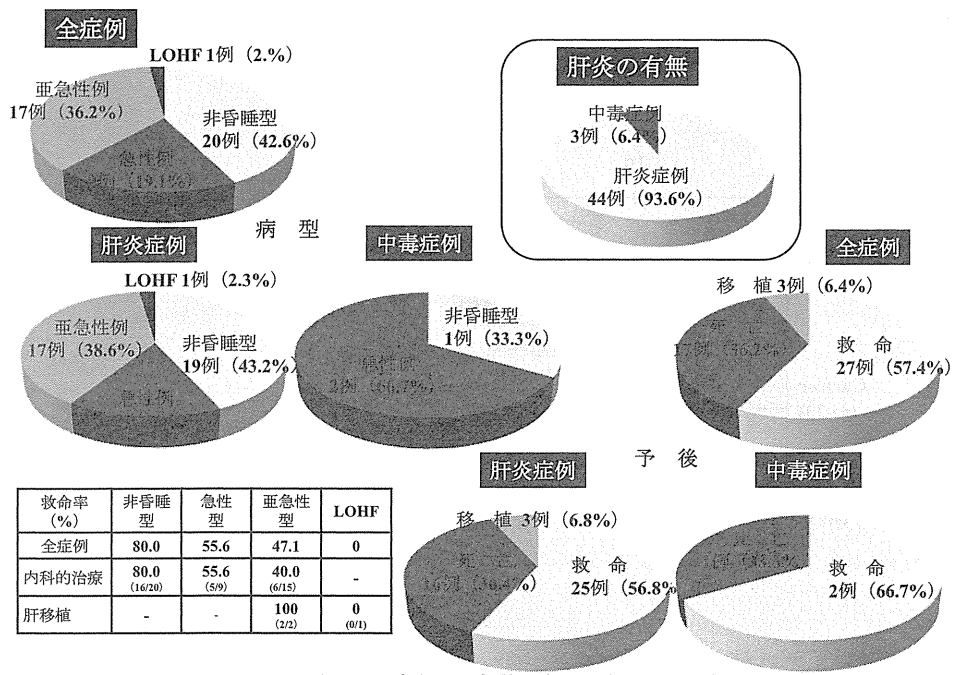
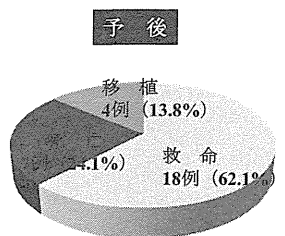
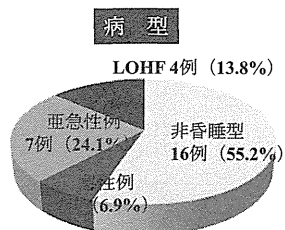


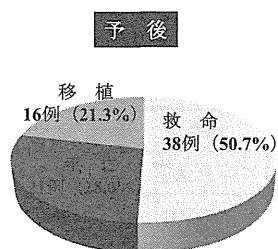
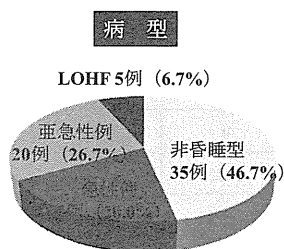
図8. 薬物性症例の病態 (2013年: 47例)



抗核抗体力価 (FA法)	血清IgG濃度 (mg/dL)				合計
	1,870未満	1,870-2,000	2,000以上	不明	
40倍未満	1	0	2	0	3
40-80倍	2	1	7	0	10
160倍以上	6	2	7	0	15
不明	0	0	0	1	1
合計	9	3	16	1	29

救命率 (%)	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
全症例	87.5 (14/16)	50.0 (1/2)	71.4 (5/7)	50.0 (2/4)
内科的治療	87.5 (14/16)	50.0 (1/2)	50.0 (2/4)	33.3 (1/3)
肝移植	-	-	100 (3/3)	100 (1/1)

図9. 自己免疫性症例の病態 (2013年 : 29例)



救命率 (%)	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
全症例	80.0 (28/35)	73.3 (11/15)	65.0 (13/20)	0 (0/5)
内科的治療	80.0 (28/35)	55.6 (5/9)	41.7 (5/12)	0 (0/3)
肝移植	-	100 (6/6)	100 (8/8)	0 (0/2)

図10. 成因不明例の病態 (2013年 : 75例)

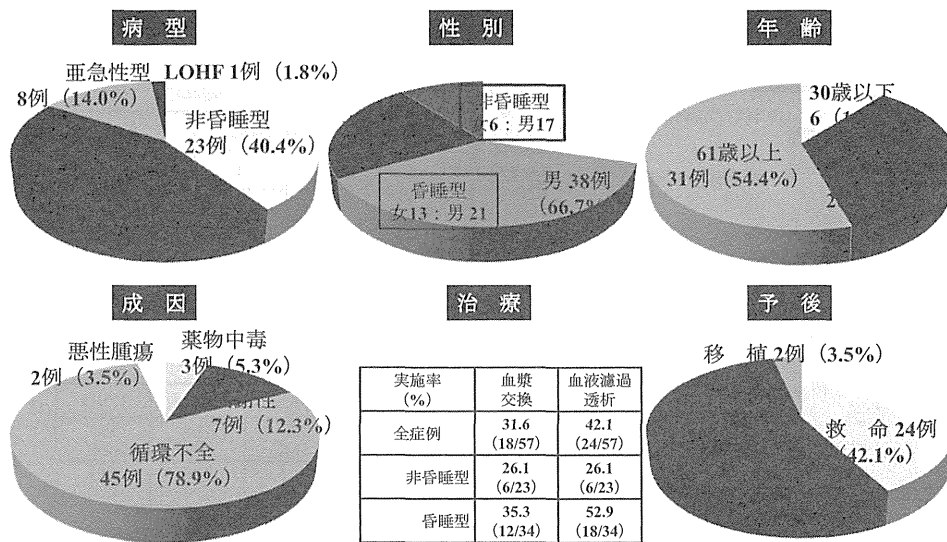


図11. 肝炎以外の症例の特徴 (2013年 : 57例)

表10. 劇症肝炎, LOHF症例の内科的治療による救命率 (%)

		1998-2009	2010	2011	2012	2013
自己免疫性	非昏睡型	-	88.9	66.7	100	87.5
	急性型	38.5	-	0	50.0	50.0
	亜急性型	21.7	0	14.3	66.7	50.0
	LOHF	13.3	0	0	0	33.3
薬物性	非昏睡型	-	75.0	84.2	84.2	78.9
	急性型	53.1	50.0	87.5	75.0	57.1
	亜急性型	25.5	0	50.0	60.0	50.0
	LOHF	0	0	0	-	-
不明	非昏睡型	-	77.8	88.6	96.8	80.0
	急性型	57.3	36.4	35.2	54.5	55.6
	亜急性型	27.7	33.3	28.6	16.7	41.7
	LOHF	10.0	0	0	-	0

急性肝不全における成因分類の診断基準

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
研究分担者	井戸 章雄	鹿児島大学	消化器疾患・生活習慣病	教授
研究協力者	坂井田 功	山口大学	消化器病態内科	教授
研究協力者	横須賀 収	千葉大学	消化器・腎臓内科	教授
研究協力者	滝川 康裕	岩手医科大学	消化器内科肝臓分野	教授
研究協力者	森脇 久隆	岐阜大学		学長
研究協力者	玄田 拓哉	順天堂大学静岡病院	消化器内科	准教授

研究要旨：厚労省研究班は2011年に薬物中毒、循環障害、術後肝不全、妊娠脂肪肝など肝炎像を呈しない急性肝不全も加えて、プロトロンビン時間のINRも併記した「我が国における急性肝不全の診断基準」を発表した。また、「急性肝不全の成因分類」もこれと並行して発表している。これらに準拠して、平成23年度以降は「急性肝不全および遅発性肝不全（LOHF）の全国調査」を実施しているが、その過程で診断学上の問題が発生している。平成26年度はワーキンググループの構成員で協議し、これら問題点を解消するために、診断基準と成因分類法を改訂した。

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

性肝不全の診断基準」[3,4]ないし「急性肝不全の成因分類」[5,6]を適応した際に問題となる症例を、事務局である埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科が抽出した。

その問題点を解消するために、劇症肝炎分科会のワーキンググループで討議を重ねて、診断基準と成因分類を改訂した。

A. 研究目的

わが国における劇症肝炎、遅発性肝不全（LOHF）は、病理組織学的にリンパ球浸潤などの肝炎像を呈する急性肝不全に限定しており、その成因はウイルス性、薬物アレルギーおよび自己免疫性に限定していた[1,2]。また、診断に際して、プロトロンビン時間（PT）が40%以下であることを基準としているが、欧米ではINRが一般化しており、両者の成績を比較するのが困難である。そこで、厚労省研究班は2011年に薬物中毒、循環障害、術後肝不全、妊娠脂肪肝など肝炎像を呈しない急性肝不全も加えて、プロトロンビン時間のINRも併記した「我が国における急性肝不全の診断基準」を発表した[3,4]。また、急性肝不全ないしLOHFの成因を正確に診断するために、「急性肝不全の成因分類」も発表した[5,6]。厚労省研究班は平成23年度以降、同基準に準拠して急性肝不全の全国集計を実施し、平成26年度までに2010~2013年に発症した急性肝不全1,021例とLOHF40例の計1,061例が登録されている[7-9]。

本年度はこれら基準に準拠して症例を集積すに際の問題点を整理し、これを解消するために、診断基準と成因分類の改訂を行った。

B. 方法

厚労省研究班が平成23~26年度に実施した「急性肝不全とLOHFの全国調査」に登録された急性肝不全1,021例とLOHF40例に関して[7-9]、「急

C. 成績

「急性肝不全の診断基準」に関しては、LOHF症例の診断に関して、初発症状出現前に肝機能異常が認められる症例が存在することが問題となった。そこで、注記-6の「初発症状出現から8週以降24週以内に昏睡Ⅱ度以上の脳症を発現する症例」を「初発症状ないし肝障害が出現してから8週以降24週以内に昏睡Ⅱ度以上の脳症を発現する症例」に記載を変更した（表1）。

「急性肝不全の成因分類」では、平成25年度の調査で、免疫抑制・化学療法を実施していないにも拘らず、HBV再活性化を生じて、LOHFに進展した症例が登録された[8]。そこで、B型キャリア例にはHBs抗原陽性例とHBs抗原陰性の既往感染例に分類し、それぞれ誘因のない場合と、免疫抑制・化学療法による再活性化例に区分することとした（表2, 3）。

D. 考案

平成23~25年度の全国調査では、改訂した診断基準ではLOHFに分類される症例が、亜急性型ないし急性型と診断されていた可能性がある。また、HBs抗原陰性の既往感染例で、免疫抑制・化学療法を未実施で再活性化した症例が、評価不能例に含まれていた可能性も否定できない。以前の全国

調査に遡って、これら症例を遡及的に解析することが、平成27年度の課題である。

E. 結語

わが国における「急性肝不全の診断基準」とこれに対応した「急性肝不全の成因分類（日本文、英文）」を改訂した。2014年以降の症例の全国調査では、この改訂版に準拠して症例を集積し、さらに以前の調査で集積した症例も遡及的に解析することで、その意義を明確にすることを旨とする。

F. 参考文献

1. Fujiwara K, et al. *Hepatol Res* 2008; 38: 646-657.
2. Oketani M, et al. *Hepatol Res* 43: 97-105, 2013.
3. 持田 智, et al. *肝臓* 52: 393-398, 2011.
4. Mochida S, et al. *Hepatol Res* 2011; 41: 805-812.
5. 持田 智, et al. *肝臓* 2014; 55: 132-135.
6. Mochida S, et al. *Hepatol Res* 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.
9. 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26年度報告書, 2015; 印刷中.

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 Japanese 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. 11th 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 nucle-

oside/nucleotide analogs. 11th 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. 11th 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

表 1. 急性肝不全の診断基準（厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班：2015 年改訂版）

正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から 8 週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が 40%以下ないしは INR 値 1.5 以上を示すものを「急性肝不全」と診断する。急性肝不全は肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度が I 度までの「非昏睡型」と、昏睡 II 度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。また、「昏睡型急性肝不全」は初発症状出現から昏睡 II 度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が 10 日以内の「急性型」と、11 日以降 56 日以内の「亜急性型」に分類する。

- (注1) B 型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は「急性肝不全」に含める。また、自己免疫性で先行する慢性肝疾患の有無が不明の症例は、肝機能障害を発症する前の肝機能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」に含めて扱う。
- (注2) アルコール性肝炎は原則的に慢性肝疾患を基盤として発症する病態であり、「急性肝不全」から除外する。但し、先行する慢性肝疾患が肥満ないしアルコールによる脂肪肝の症例は、肝機能障害の原因がアルコール摂取ではなく、その発症前の肝予備能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」として扱う。
- (注3) 薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、代謝異常など肝臓の炎症を伴わない肝不全も「急性肝不全」に含める。ウイルス性、自己免疫性、薬物アレルギーなど肝臓に炎症を伴う肝不全は「劇症肝炎」として扱う。
- (注4) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類（1972 年）に基づく。但し、小児では「第 5 回小児肝臓ワークショップ（1988 年）による小児肝性昏睡の分類」を用いる。
- (注5) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針（2002 年）を改変した新指針に基づく（表 3）。
- (注6) プロトロンビン時間が 40%以下ないしは INR 値 1.5 以上で、初発症状ないし肝障害が出現してから 8 週以降 24 週以内に昏睡 II 度以上の脳症を発現する症例は「遅発性肝不全」と診断し、「急性肝不全」の類縁疾患として扱う。
-

表 2. 急性肝不全の成因分類（厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班：2015 年改訂版）

I. ウイルス性：以下のウイルス検査等の基準を満たし、臨床経過から当該ウイルスが肝障害の原因と考えられる症例

I-① A 型：IgM-HAV 抗体陽性

I-② B 型：HBs 抗原または IgM-HBc 抗体が陽性、HBV-DNA のみが陽性の場合もある*

I-②-1. 急性感染例：以下の 3 項目のうち、いずれかに該当する症例

・発症前に HBs 抗原が陰性で 1 年以内に免疫抑制・化学療法の未実施例

・IgM-HBc 抗体が高力価の症例

・HBc 抗体が低力価の症例

I-②-2. キャリア例：以下の 4 項目のうち、いずれかに該当する症例

・発症前に HBs 抗原が陽性の症例 (A)

・IgM-HBc 抗体が低力価の症例 (B)

・HBc 抗体が高力価の症例 (C)

・発症前に HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体が陽性 (D)

I-②-2-i. HBs 抗原陽性の無症候性キャリア（誘因なし）

上記 A, B, C の何れかに該当し、1 年以内に免疫抑制・化学療法が未実施の症例

I-②-2-ii. HBs 抗原陽性の無症候性キャリア（誘因あり：再活性化例）

上記 A, B, C の何れかに該当し、1 年以内に免疫抑制・化学療法の実施した症例

I-②-2-iii. HBs 抗原陰性の既往感染例（誘因なし）

上記 D に該当し、1 年以内に免疫抑制・化学療法の未実施の症例

I-②-2-iv. HBs 抗原陰性の既往感染例（誘因あり：再活性化例、*de novo* B 型肝炎）

上記 D に該当し、1 年以内に免疫抑制・化学療法の実施した症例

I-②-3. 分類不能例：・上記の何れにも該当しない症例

* 肝炎発症時には原則的に HBV-DNA 量が高値であることを考慮して診断する

I-③ C 型：HCV 抗体ないし HCV-RNA が陽性の症例

I-④ E 型：IgA-HEV 抗体ないし HEV-RNA が陽性の症例

I-⑤ その他のウイルス：EBV, CMV などの急性感染、再活性化を抗体ないし遺伝子検査で証明した症例

II. 自己免疫性：国際診断基準を満たす症例、または抗核抗体陽性ないし血清 IgG 濃度が正常上限の 1.1 倍以上の症例**

** 上記基準を満たさない成因不明例ないし薬物性症例にも自己免疫性肝炎が含まれている可能性を念頭において治療を開始する

III. 薬物性：臨床経過から内服している薬物が肝障害の原因と考えられる症例

III-① アレルギー性（肝炎症例）***

Ⅲ-② 中毒性（肝炎以外の症例）***

*** アレルギー性と中毒性は、肝生検未施行例では薬物の種類、量および臨床経過によって分類する

Ⅳ. その他の肝炎以外の症例：臨床経過に基づいて以下の成因に分類する

Ⅳ-① 循環障害****

Ⅳ-② 代謝性：Wilson 病，神経性食欲不振症，急性妊娠脂肪肝，Reye 症候群など

Ⅳ-③ 悪性腫瘍の肝浸潤

Ⅳ-④ 肝切除後ないし肝移植後肝不全

Ⅳ-⑤ その他

**** 肝切除後ないし肝移植後以外の術後肝不全，感染症ないし DIC に伴う肝不全，熱中症などは循環障害の病態を呈する場合は多いことを考慮して分類する

V. 成因不明：十分な検査を実施したにも拘らず，上記の何れにも分類されない症例

VI. 評価不能：十分な検査を実施されていないため，上記の何れにも分類されない症例

表 3. 急性肝不全の成因分類 (英語版 : *Classification of the Etiologies of Acute Liver Failure*), 2015 年改訂

I. Viral infection; those satisfying the following criteria for laboratory data, showing clinical features consistent with viral infection.

I-① HAV: Positive test result for anti-HAV (IgM)

I-② HBV: Positive test result for either HBs-antigen or anti-HBc (IgM), but care should be exercised in rare cases in which the test result for serum HBV-DNA is positive whereas all of the serum markers for HBV are negative*

I-②-1. Transient HBV infection; when any of the following 3 situations is satisfied.

- Negative test result for HBs antigen preceding the onset of liver injury in the absence of immunosuppressive and/or anticancer therapies in the previous 12 months
- High levels of anti-HBc (IgM)
- Low levels of anti-HBc (IgG)

I-②-2. Acute Exacerbation in HBV carriers; when any of the following 4 situations is satisfied.

- Positive test result for HBs antigen preceding the onset of liver injury (A)
- Low levels of anti-HBc (IgM) (B)
- High levels of anti-HBc (IgG) (C)
- Negative test result for HBs antigen, but positive test results for anti-HBc or anti-HBs preceding the onset of liver injury (D)

I-②-2-i. Asymptomatic or inactive HBV carriers without drug exposure; those satisfying A, B or C above in the absence of immunosuppressive and/or anticancer therapies in the previous 12 months

I-②-2-ii. Reactivation in asymptomatic or inactive HBV carriers receiving immunosuppressive and/or anti-cancer drugs; those with a history of immunosuppressive and/or anticancer therapies in the previous 12 months satisfying A, B or C above.

I-②-2-iii. Resolved HBV-infected patients without drug exposure; those satisfying D above in the absence of immunosuppressive and/or anticancer therapies in the previous 12 months

I-②-2-iv. Reactivation in resolved HBV-infected patients receiving immunosuppressive and/or anti-cancer drugs; those with a history of immunosuppressive and/or anticancer therapies in the previous 12 months satisfying D above (*de novo* HBV hepatitis).

I-②-3. Indeterminate HBV infection; those with HBV infection, but not fulfilling the criteria shown in I-②-1 and I-②-2.

* To bear in mind that in general, hepatitis due to HBV is associated with high levels of serum HBV-DNA, except in HBe-antigen-positive asymptomatic carriers.

I-③ HCV: Positive for anti-HCV and/or HCV-RNA

I-④ HEV: Positive for anti-HEV (IgA) and/or HEV-RNA

I-⑤ Other viruses: Demonstration of transient infection or reactivation of EB virus, cytomegalovirus and other viruses through measurements of serological markers and viral genomes.

II. Autoimmune hepatitis; those satisfying “Criteria for Diagnosis of Autoimmune Hepatitis” proposed by the

International Autoimmune Hepatitis Group, or those positive for antinuclear antibody or serum IgG concentrations 1.1 times the upper limit of the normal range at each institution or greater**

** To bear in mind that patients with autoimmune hepatitis might be confused with those having drug-induced liver injuries or hepatitis of indeterminate etiology. Patients with the possibility of this condition should be treated as soon as possible as cases for autoimmune hepatitis.

III. Drug-Induced Liver Injuries; those consistent with drug-induced liver injury based on their clinical courses.

III-① Drug allergy-induced hepatitis***

III-② Drug toxicity-induced liver injury (excluded from hepatitis)***

*** Differential diagnosis between drug allergy-induced hepatitis and drug toxicity-induced liver injuries is based on the types and doses of the drugs and the clinical features of the patients.

IV. Liver injuries without the histological findings of hepatitis; diagnosis is based on the clinical features of the patients.

IV-① Circulatory disturbance****

IV-② Metabolic diseases; Wilson's disease, anorexia nervosa, acute fatty liver of pregnancy, Reye's syndrome and others.

IV-③ Infiltration of the liver by malignant cells

IV-④ Liver injuries after liver resection and transplantation

IV-⑤ Miscellaneous etiologies

**** Liver injuries after operation other than liver resection and transplantation, those due to bacterial infection, DIC and heat stroke are in general classified as being caused by circulatory disturbance

V. Indeterminate etiology despite adequate examinations

VI. Unclassified due to inadequate examinations

急性肝炎における PT (%) の経過に関する検討

研究分担者 井戸章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻
人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨：本邦における肝炎発症早期の PT の推移と予後との関連を検証する目的に、以下の検討を行った。PT<80%となった急性肝炎患者 104 例のうち、Day 1 に PT \geq 60%であった 36 例は全例生存した。また、PT<60%となった 80 症例について、以降の経過を検討すると、PT \geq 60%となった時点で生存と予測した場合、day 8 の判定で、感度 67%、特異度 85%であり、予後と良く相関した。急性肝炎に治療介入する場合、PT<60%は良い指標であり、PT \geq 60%は生死の代替エンドポイントとして、治療効果の指標に成り得ると考えられた。

A. 研究目的

我々は劇症肝炎に対する新規治療法として組換えヒト HGF による肝再生療法を計画している。劇症肝炎は発生頻度が少なく、目標症例数を達成するためには、長い臨床試験期間が必要になるという問題がある。急性肝炎を対象とした場合、急性肝炎の発症早期に予後を予測する指標は無いのが現状であり、対象症例の選択が問題になる。さらに予後の良い症例が多く含まれるため、生死以外の代替エンドポイントが必要になる。

近年、急性肝不全において発症早期の Prothrombin index slope (PI slope) が予後と相関することが報告された。今回、本邦における肝炎発症早期の PT の推移と予後との関連を検証し、治療対象の選択と予後と相関する代替エンドポイントを探索する目的で、以下の検討を行った。

B. 研究方法

2004 年 1 月から 2014 年 8 月までに当院および関連 3 施設で加療し、PT<80%となり、以後 2 回以上 PT が測定された急性肝炎患者 104 例 (年齢は 11~89 歳、男性 44 名) を対象とした。PT<80%となった日を day 1 (PT<80) とし PT の推移と転帰 (生存、肝移植または死亡) を比較した。また、PT<60%となった 80 症例について、PT<60%となった日を day 1 (PT<60) とし PT の推移を検討した。さらに PT が 60%以上に改善

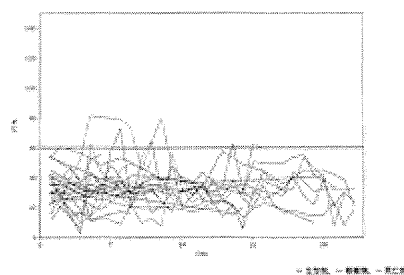
した時点で、生存予測とした場合の感度、特異度を検討した。

なお、研究に先立って、鹿児島大学医学部・歯学部附属病院の臨床研究倫理審査委員会において、研究内容を審査され、了承されている。

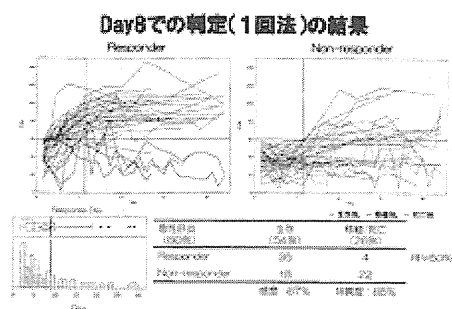
C. 研究結果

病型の内訳は急性肝炎 43 例、急性肝不全非昏睡型 36 例、昏睡型 24 例、遅発性肝不全は 1 例であり、成因はウイルス性 45 例、薬物性 23 例、自己免疫性 9 例、成因不明 27 例であった。Day 1 (PT<80) に PT \geq 60%であった 36 例は全例生存した。一度も PT<60%とならなかった 24 例を除いた 80 例については、移植または死亡群の PT は観察期間中 60 未満で推移することが多かった (図 1)。

死亡/移植症例での PT%推移



PT \geq 60%となった時点で生存と予測した場合、day 8 (PT $<$ 60)の判定で、感度 67%、特異度 85%であった (図 2)。



D. 考察

死亡例は全例 PT $<$ 60%となっており、治療介入の対象として、PT $<$ 60%は適当と考えられた。また、day8までにPT \geq 60%が達成された場合、特異度 85%で予後と良く相関すると考えられた。

E. 結論

急性肝炎において PT $<$ 60%となった症例は積極的に治療介入すべきと考えられた。一方、重症化した症例においても PT \geq 60%が達成できれば予後良好と考えられ、生死以外の代替エンドポイントに成り得ると考えられた。

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
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究協力者 滝川康裕 岩手医科大学内科学講座 消化器内科肝臓分野 教授

研究要旨：急性肝不全の救命率改善の目的で、劇症化予知式に基づいた昏睡発現予知、早期搬送システムを構築した結果、昏睡発現割合は20.5%から7.5%にまで低下した。特に、HBVキャリアの再燃、自己免疫性肝炎、成因不明でこの傾向が顕著であり、治療の早期開始が昏睡発現を抑制していると推定された。昏睡発現予防治療として、従来、ステロイドパルス療法の有効性が示唆されてきたが、開始時期・効果性については十分な検討がなされていない。この点に関して、急性肝不全症例126症例中ステロイドパルス療法を施行した44症例を対象に検証した。PTが30-40%台で治療を開始した例が60%を占めたが、開始時のPTが低下するにつれて、昏睡発現率は高率になり、早期開始が重要と考えられた。PT50%以上の時点で治療開始した症例からは昏睡発現を認めておらず、PT50%台でのステロイドパルス療法の至適開始時期と考えられた。

共同研究者

片岡晃二郎 岩手医科大学内科学講座
消化器内科肝臓分野助教
宮本康弘 岩手医科大学内科学講座
消化器内科肝臓分野助教
柿坂啓介 岩手医科大学内科学講座
消化器内科肝臓分野助教

A. 研究目的

急性肝不全の救命率向上の目的で、我々はこれまで、専門施設（岩手医大消化器内科肝臓分野）を中心とする急性肝障害の昏睡発現（劇症化）予知・患者搬送に関する地域医療ネットワーク（ネットワーク）を構築し、肝炎劇症化の予知・予防に関するプロスペクティブな検討を進め、劇症化予知式（予知式）（表1）の有用性を報告してきた。

これまで約10年間にわたり蓄積した症例を再検討し、このシステムの劇症化阻止に関する有効性と、内科的治療（ステロイドパルス療法）の有効性について検証した。

B. 研究方法

2004年8月より2014年12月まで、当システムに登録された急性肝障害症例のうちプロトロンビン時間（PT）が80%を下回った469例を対象として、①予測劇症化確率と観察劇症化割

合との比較、②予知式作成コホートとネットワーク症例の劇症化割合の比較、③生命予後、④ステロイドパルス療法の治療介入時期および昏睡発現予防効果の検討を行った。

C. 研究結果

対象469例のうち、急性肝不全の定義に相当するPT40%以下またはPT-INR1.5以上の症例は232例あった。その中でACLFを除く肝炎成因群は126例であり、昏睡発現例は22例（17.5%）であった。

① 予知式の劇症化予知率効果

図1に予知式による予測劇症化確率と観察劇症化割合との比較を示す。予測劇症化確率20%以上の症例から昏睡発現が見られ、予測劇症化確率20~50%で6.7%に昏睡発現がみられ、予測劇症化確率が50%を超えると昏睡発現率が40%を越え、昏睡予知は有効であった。

② システムの劇症化阻止に果たした役割

表2に成因の内訳と成因毎の昏睡発現割合を示す。予知の段階での症例のため、アルコールや非肝炎（その他）も含まれているが、成因の分布は、急性肝不全の全国集計とほぼ同等であった。昏睡発現割合は全体として7.5%で、成因毎にみるとde novo B型急性肝炎が50%と最も高かった。次いで、HBVキャリアの再燃、HEV、その他、成因不明、薬物性の順であった。

昏睡発現割合を予知式作成コホート（全国調査）と比較する（図 2）と、ネットワーク症例では全体として 20.5%から 7.5%に低下し、成因毎にみると、HBV キャリア再燃、自己免疫性肝炎、成因不明で著しく減少していた。一方、薬物性肝炎では、昏睡発現割合の減少は軽度であった。

③ ネットワーク症例の予後

表 3 に、臨床病型と救命率を示す。昏睡発現例は 22 例あり、急性型、亜急性型、LOHF、ACLF はそれぞれ、5 例、14 例、3 例、4 例であった。救命されたのは急性型、亜急性型のそれぞれ 1 例のみであった。

④ ステロイドパルス療法の治療介入時期および昏睡発現予防効果の検討

図 3・4 にステロイドパルス療法開始時の PT(%)との関連を示す。PT(%)は 50%以上の時点で治療を開始した症例からは昏睡発現を認めず、治療開始時期の PT 活性の低下とともに、昏睡発現率が高くなった。

図 5 に成因毎の治療開始時期を示す。HBV carrier・de novo B 型肝炎、自己免疫性肝炎、薬物性いずれも、昏睡発現例では治療開始時 PT 値が低い傾向にあった。ただし、成因不明群においてはその傾向は見られなかった。

上記、治療介入時期の検討から、臨床的に劇症化を懸念し、治療介入に踏み切るのは PT60%の時点と考えられた。

D. 考 察

急性肝障害の昏睡発現阻止は、急性肝不全の予後改善の根本的な対策と考えられるが、その評価方法はきわめて困難である。その理由は、昏睡を未然に阻止したのか自然経過で回復したのかが判定困難だからである。この早期予知・患者搬送・早期治療介入システムが、治療介入時期の判断・昏睡発現阻止を通じて予後改善に寄与している可能性を検討した。

このシステムが昏睡発現割合を低下させていることを示唆する事実として、以下のことがあげられる。すなわち、① 急性肝不全の昏睡発現割合は、全国調査では約 50%であるが、システムでは 17.5%である。② 全国調査の昏睡例の臨床病型は、急性型と亜急性型がほぼ同数であるのに対し、システムでは急性型が 5 例、亜急性型が 14 例であり、急性型の昏睡発現を阻止している可能性がある。③ 予知式作成コホートの昏睡発現割合 20.5%に対し、システムは 7.5%と低い。

④ 予測劇症化確率 50%以上では予測と観察昏睡発現割合が一致しているのに対し、20~50%

の症例では、観察昏睡発現割合が予測より可成り低い。等である。すなわち、本システムの早期予知・治療介入によって、比較的軽症の症例（予測劇症化確率が 20~50%程度の症例）の昏睡発現が抑制された結果、急性型の昏睡発現例が減少したと推定される。

また、成因毎の昏睡発現割合の変化を見ると、HBV キャリア再燃例や自己免疫性肝炎例のように、核酸アナログやステロイドなどの根本的な治療法のある成因で改善が目立つことから、これらの症例では早期治療が有効であると考えられた。また、成因不明例でも昏睡発現割合が低下しており、診断のできなかつた自己免疫性肝炎が早期にステロイド治療を行うことにより、昏睡発現が阻止された結果と推定された。

これに対し、薬物性肝炎では昏睡発現割合の改善はあまり顕著ではなく、この成因では現行の早期予知・治療開始よりも、さらに早い段階での肝障害の検出が必要であろうと考えられた。

E. 結 論

1. 予測劇症化確率に基づく患者搬送システムにおいて、PT80%以下を示した急性肝障害の昏睡発現割合は 7.5%で、予測式作成コホート（全国調査）の 20.5%に比し著明に減少した。
2. 昏睡発現割合の低下は、HBV 急性感染、HBV 再燃、自己免疫性肝炎、成因不明で著しく、特に、自己免疫性肝炎では昏睡発現例を認めなかった。
3. 昏睡発現の予防には PT60%を下回った時点でのステロイドパルス療法が有効である可能性が示唆された。
4. 現在の劇症化予知式を用い、早期治療介入を行うことで昏睡発現予防の可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Takikawa Y, Harada M, Wang T, Suzuki K. The usefulness and accuracy of international normalized ratio (INR) and activity percent of prothrombin time in patients with liver disease. Hepatol Res

- 2014,44:92-101.
- 2) Kasai K, Takikawa Y. The efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy using 5-fluorouracil and systemic pegylated interferon α -2b for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2014 in print.
 - 3) Wang T, Takikawa Y, Watanabe A, Kakisaka K, Oikawa K, Miyamoto Y, Suzuki K. Proliferation of mouse liver stem/progenitor cells induced by plasma from patients with acute liver failure is modulated by P2Y receptor-mediated JNK activation. *J Gastroenterol* 2014, in print.
 - 4) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2014;59:89-97.
 - 5) Kuroda H, Kakisaka K, Oikawa T, Onodera M, Miyamoto Y, Sawara K, Endo R, Suzuki K, Takikawa Y. Liver stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography reflects the severity of liver damage and prognosis in patients with acute liver failure. *Hepatol Res* 2014; doi: 10.1111/hepr.12389. [Epub ahead of print]
 - 6) Kakisaka K, Kataoka K, Onodera M, Suzuki A, Endo K, Tatemichi Y, Kuroda H, Ishida K, Takikawa Y. Alpha fetoprotein: A biomarker for the recruitment of progenitor cells in the liver in patients with acute liver injury or failure. *Hepatol Res* in print.
2. 学会発表
(発表誌名巻号・発行年も記入)
- 1) 柿坂啓介, 片岡晃二郎, 小野寺美緒, 館道芳徳, 及川寛太, 滝川康裕 急性肝障害・急性肝不全における血清 AFP の意義: 生体肝移植ドナーとの比較. 第 100 回日本消化器病学会総会 2014 年 4 月, 東京
 - 2) 片岡晃二郎、小野寺美緒、柿坂啓介、宮本康弘、遠藤龍人、滝川康裕.The current state of treatment for acute liver failure at Northern Tohoku Area in Japan.. 第 50 回日本肝臓学会総会.神戸.10 月 2014 年.
 - 3) 片岡晃二郎、小野寺美緒、柿坂啓介、宮本康弘、遠藤龍人、滝川康裕.当施設における急性肝不全症例の予後.第 40 回日本肝臓学会東部会.東京.11 月 2014 年.
 - 4) 滝川康裕 東北革新的医療機器開発補助事業による急性肝不全用血液浄化システム開発の試み 第 40 回日本急性肝不全研究会 2014 年 5 月, 東京.
 - 5) 片岡晃二郎, 遠藤龍人, 滝川康裕 劇症化予知・予防の有効性に関する検討. 第 18 回日本消化器病学会大会 2014 年 10 月, 神戸.
- H. 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
該当なし

表 1. PT80%以下の急性肝炎の劇症化に関する多重ロジスティックモデル：全国調査

選択変数	回帰係数	有意確率	オッズ比
$\ln(1+TB)$	0.692	0.016	1.997
PT	-0.065	0.000	0.937
年齢	1.388	0.001	4.007
成因	0.868	0.031	2.382
定数	-1.156		

年齢： 0: 50歳以下、1: 51歳以上

成因： 0: HAV, HCV, HEV, acute HBV, 他のウイルス, 薬剤

1: HBV carrier, AIH, 成因不明

表 2. PT 80%以下を示した急性肝障害の成因と昏睡発現割合

	症例数	成因比率(%)	昏睡発現例	昏睡発現率(%)
HAV	11	2.3%	0	0.0%
HBV 急性感染	26	5.5%	2	7.7%
HBV carrier 再燃	41	8.7%	6	14.6%
HBV de novo	5	1.1%	2	40.0%
HEV	12	2.6%	1	8.3%
その他のウイルス群	16	3.4%	0	0.0%
自己免疫性肝炎	46	9.8%	1	2.2%
薬物性	55	11.7%	4	7.3%
不明	116	24.7%	10	8.6%
アルコール	67	14.3%	5	7.5%
悪性腫瘍	7	1.5%	0	0.0%
術後肝不全	1	0.2%	0	0.0%
循環障害	30	6.4%	0	0.0%
代謝性	6	1.3%	3	50.0%
中毒性	5	1.1%	0	0.0%
敗血症 MOF	9	1.9%	1	11.1%
その他	16	3.4%	0	0.0%
計	469	100.0%	35	7.5%

表 3. PT 80%以下を示した急性肝障害の臨床病型と救命率

	例数	頻度(%)	救命例	救命率(%)
急性肝障害	206	43.9%	200	97.1%
急性肝不全非昏睡型	137	29.2%	120	87.6%
急性肝不全昏睡型急性型	7	1.5%	3	42.9%
急性肝不全昏睡型亜急性型	17	3.6%	3	17.6%
LOHF	3	0.6%	0	0.0%
ACLF	99	21.1%	81	81.8%
計	469	100.0%	407	86.8%

図1. 予測劇症化確率と観察劇症化確率（昏睡発現率）との関連
昏睡発現率

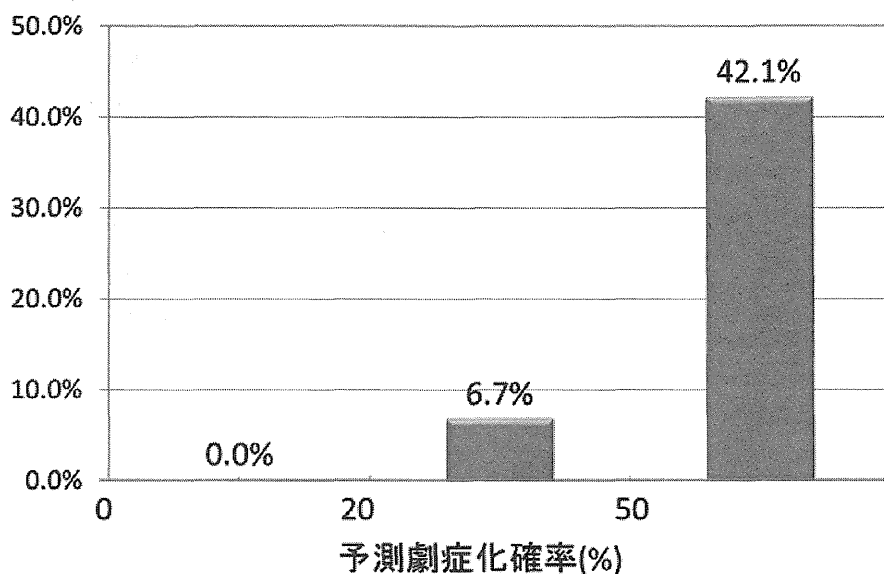


図2. 成因別昏睡発現割合：システム導入前後での比較

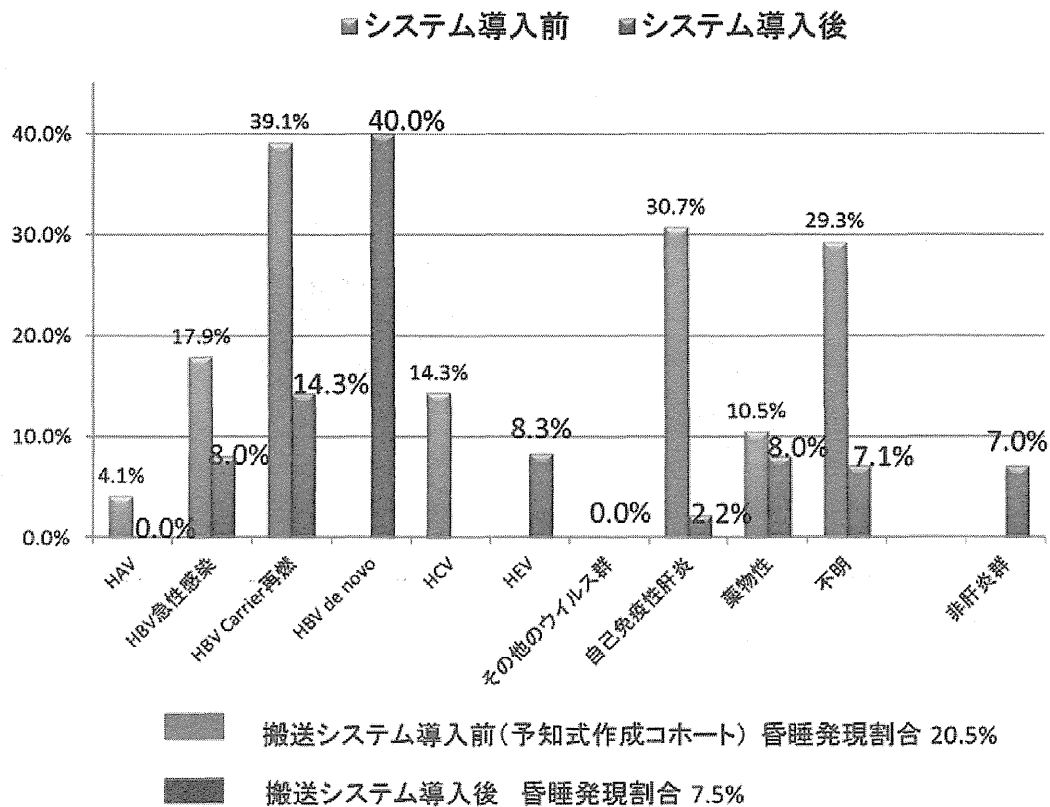


図 3. 治療介入時 PT 値 (%) 別昏睡発現割合

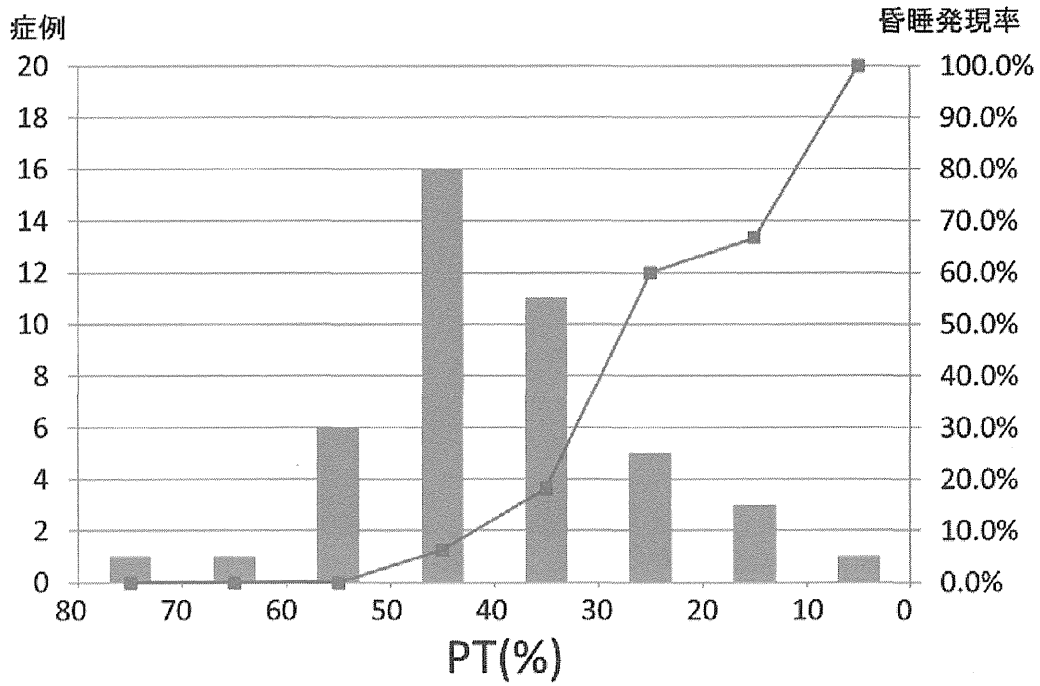


図 4. 治療介入時 PT 値 (%) 昏睡発現群・非発現群比較

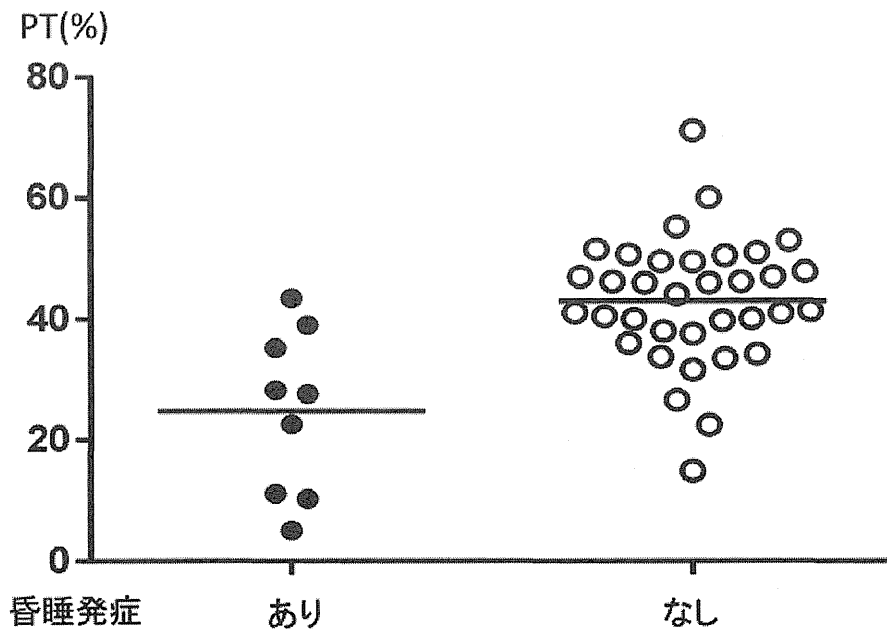


図 5. 成因別治療介入時 PT 値 (%)

