

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
分科会総括研究報告書

劇症肝炎に関する研究

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：全体研究としては、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例の計276例が登録され、これら症例の解析から、急性型におけるウイルス性症例の比率が低下し、薬物性症例と成因不明例が増加していることが明らかになった。内科的治療による救命率は全体では1998年以降変化が認められないが、昏睡型では特にB型の予後が不良であり、キャリアおよび既往感染の再活性化例も根絶できていない。一方、自己免疫性症例、薬物性症例、成因不明例は特に亜急性型で救命率が向上した。しかし、循環不全が主体である肝炎以外の症例は、非昏睡型、昏睡型ともに救命率が低かった。WG-1は急性肝不全の成因とLOHFの診断基準を改訂した。WG-2は副腎皮質ステロイドのパルス療法、WG-3はon-line HDFを中心とした人工肝補助の標準化を進めている。また、個別研究として劇症肝炎の診断、予後予測、肝移植などに関する臨床研究が報告された。

A. 研究目的

劇症肝炎分科会は平成22年度までは「劇症肝炎および遅発性肝不全（LOHF）の全国調査」を行ってきた。平成23年度以降は2011年に完成した「急性肝不全の診断基準」に準拠して、「急性肝不全およびLOHFの全国調査」を実施している。平成26年度は2013年の発症例を集計し、肝炎以外の症例および非昏睡例も含めて、わが国における急性肝不全の実態を検討した。また、ワーキンググループ（WG）としては、診断基準を検討するWG-1、B型キャリア症例における副腎皮質ステロイドの投与方法を確立するWG-2、人工肝補助療法の実態調査を介してその標準化を図るWG-3が活動を続けている。さらに、個別研究としては劇症肝炎の診断、予後予測、肝移植の検討などの臨床研究を行った。

B. 研究方法と成績

1. 急性肝不全，LOHFの全国調査（持田研究分担者）

わが国における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。

病型および肝炎の有無で区分した場合の比率は前年度とほぼ同等であった。また、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する傾向が、前年度までと同様に観察された。内科的治療による救命率は、全体で前年までと同程度で、1998年以降は明らかな変化が認められていない。しかし、昏睡型ではB型の予後が特に不良であり、その中にはキャリアおよび既往感染の再活性化例が未だ多く含まれていた。一方、従来、予後不良であった自己免疫性の救命率は、2012年の症例から向上したが、この傾向は2013年の症例でも続いていた。また、薬物性と成因不明例の救命率も向上してきている。なお、非昏睡例の予後は肝炎症例では良好であったが、循環不全が主体である肝炎以外の症例は、非昏睡型、昏睡型ともに救命率が低かった。治療法に関して、非昏睡型で人工肝補助の実施頻度が増加していたが、肝移植など他の治療法に関しては前年まで大きな変化は見られない。

以上の動向に関して、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ことが今後の課題と考えられた。

2. WG-1 研究報告（持田研究分担者）

WG-1では2011年に発表した「我が国における急性肝不全の診断基準」に準拠した成因分類法に関して、B型キャリア例の分類を改訂した。また、同診断基準の注記に記されているLOFHの診断基準を改訂した。今後はわが国におけるacute-on-chronicの概念、診断基準の作成に着手する予定である。

3. WG-2 研究報告（坂井田研究協力者）

前向き臨床試験に加えて開始した後ろ向き研究である「B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎に対する早期免疫抑制療法の劇症化予防に関する調査研究」を実施しているが、登録症例の増加がなく、十分な検討が困難となっている。このため、急性肝不全、LOFの全国調査に登録された2010年以降に発症したB型症例を対象として、副腎皮質ステロイドの投与状況を予後との関連を解析し、その標準化を図る予定である。

4. WG-3 研究報告（横須賀研究協力者）

On-line HDFを多数実施している3施設が中心となって、わが国における人工肝補助療法の標準化を図る作業を継続して行っている。

5. 分担研究

井戸研究分担者は急性肝炎症例のプロトロンビン時間の経過を解析し、治療介入時期として60%を基準とすることを提唱した。**滝川研究協力者**は北東北における多施設共同研究として「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」の登録例を基に、副腎皮質ステロイド投与の開始時期として、プロトロンビン時間50%台が適切であることを発表した。両研究で同様の開始基準が報告され、WG-2でもこれを参考とした解析を行うことになる。

一方、**横須賀研究協力者**は成因不明ないし高齢者の急性肝不全症例を解析した。また、免疫抑制療法実施中における感染症の実態を調査することで、治療法の標準化に向けた臨床情報を集積している。

森脇研究協力者は劇症肝炎の予後予測に

用いるスコアリングを再評価し、その継時的観察の意義を、肝移植症例の予後との関連で解析した。一方、**持田研究分担者**は劇症肝炎およびLOHFの予後予測法として、データマイニングの手法である決定木法、RBF法、BP法およびこれらを複合したハイブリッド型統合モデルを試験運用してきたが、これをスタンド/アローン型からブラウザー/サーバー型に移行することに成功した。何れの予後予測システムも2010年以降の最近の症例を基に、validationする時期を迎えており、次年度の課題となる。

C. 結論

非昏睡例、肝炎以外の症例も含めた急性肝不全、LOHF症例の実態が明らかになってきた。また、成因分類とLOHFの診断基準を改訂し、治療の標準化も進んでいる。次年度は各種の予後予測システムを最近の症例を基に再評価することが最大の課題となる。

D. 健康危険情報

2012年に発症した急性肝不全、LOHFには健康食品、サプリメントなどに起因する薬物性症例が含まれていた。