

- 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：厚生労働省研究班が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、厚生労働省「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、厚生労働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, 肝炎症例 (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 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、心不全以外ば合併症は、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%)、LOHF4例(36.4%)で施行され、非昏睡型でも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%、LOHF33.3%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年は糞口感染症例として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ッツ病、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 察

「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LOHF64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注目されたが、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、成因別に内科的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、非昏睡例が増加し、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. *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.

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. *Hepatology 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. *Hepatology 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 nucleoside/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

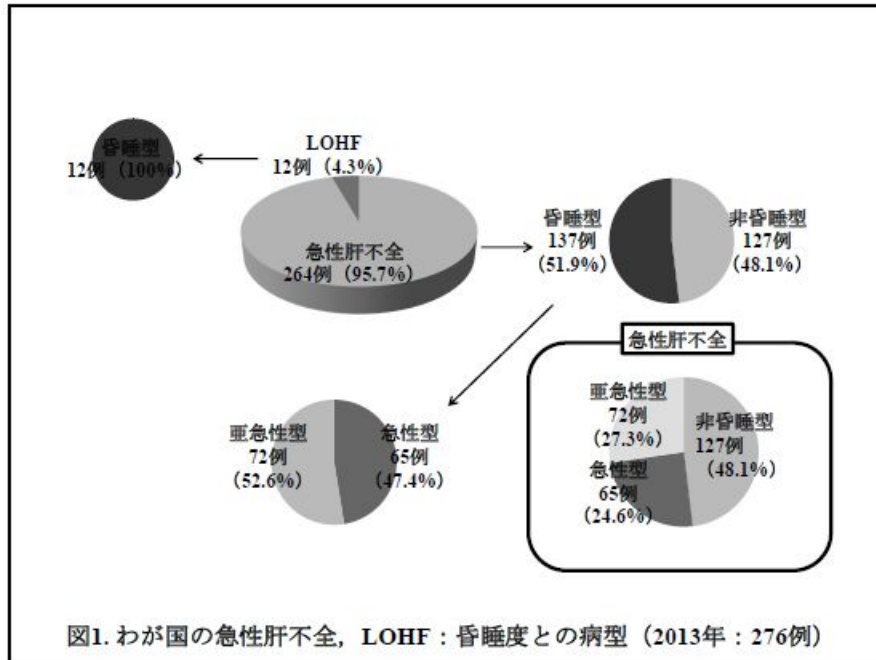


図1. わが国の急性肝不全, LOHF : 昏睡度との病型 (2013年 : 276例)

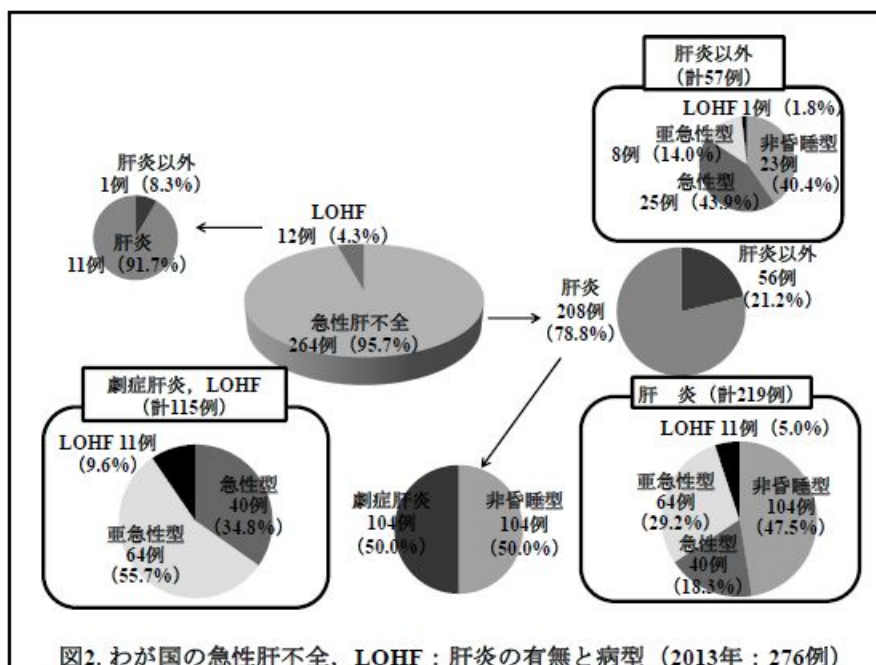
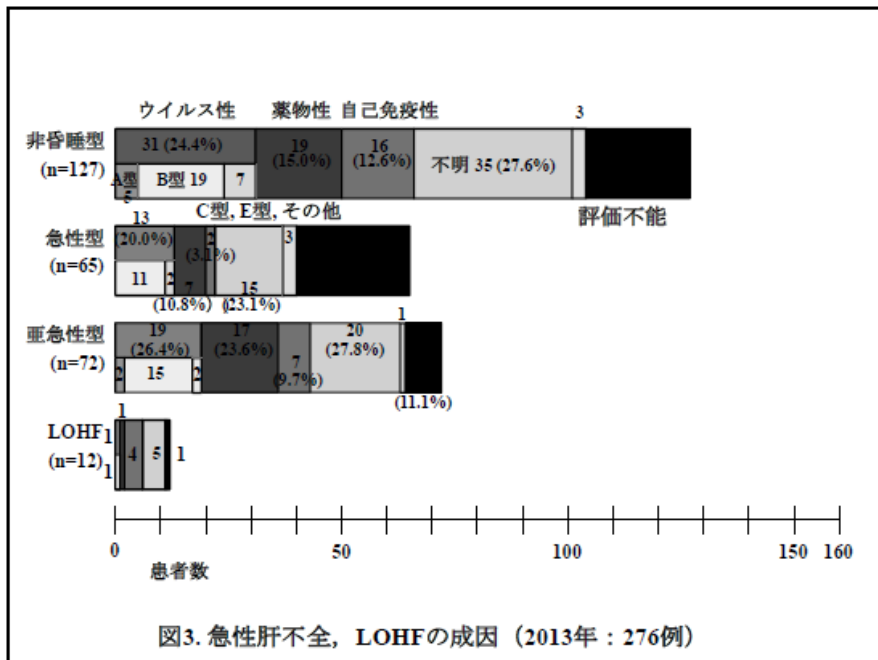


図2. わが国の急性肝不全, LOHF : 肝炎の有無と病型 (2013年 : 276例)

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



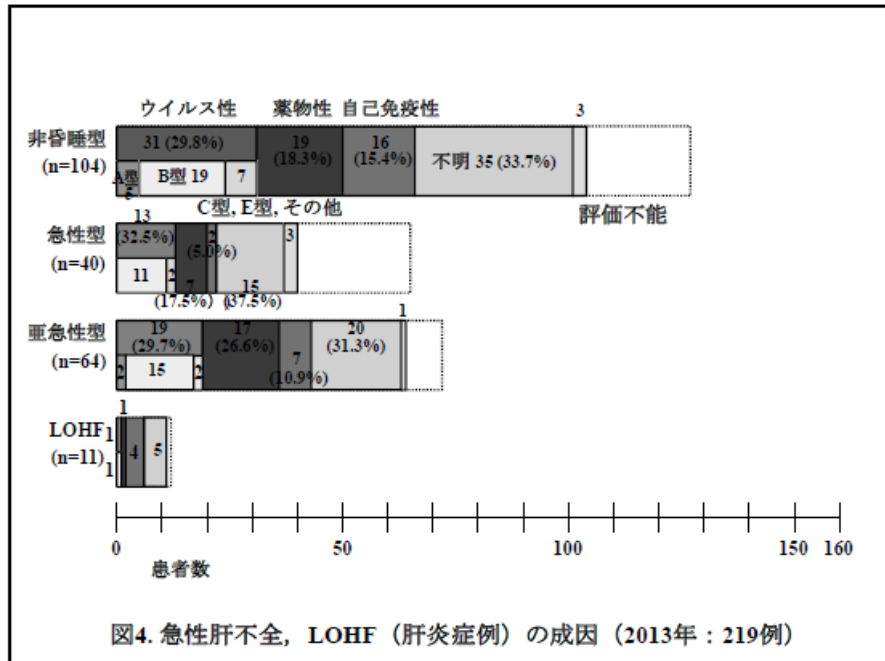


表2. 劇症肝炎とLOHFの肝炎症例における昏睡出現時の身体所見

	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*	14/98 (14.3)			8/35 (22.9)			5/64 (7.8)			1/11 (9.1)		
黄疸	110/110 (100)			37/37 (100)			62/62 (100)			11/11 (100)		
腹水	67/104 (64.4)			15/35 (42.9)			42/58 (72.4)			10/11 (90.9)		
痙攣	4/100 (4.0)			2/35 (5.7)			2/56 (3.6)			0/9 (0)		
頻脈*	47/95 (49.5)			12/34 (35.3)			30/51 (58.8)			5/10 (50.0)		
呼吸促進*	29/71 (40.8)			11/26 (42.3)			16/38 (42.1)			2/7 (28.6)		
肝濁音界消失	22/63 (34.9)			7/24 (29.2)			13/32 (40.6)			2/7 (28.6)		
羽ばたき振戦	55/89 (61.8)			18/31 (58.1)			29/48 (60.4)			8/10 (80.0)		
肝性口臭	18/58 (31.0)			8/18 (44.4)			10/32 (31.3)			0/8 (0)		
下腿浮腫	38/84 (45.2)			11/26 (42.3)			20/48 (41.7)			7/10 (70.0)		

*体温: >38°Cまたは<36°C, *脈拍数:> 90/min, *呼吸数:>20/minまたはPaCO₂<32Torr

表 3. 劇症肝炎と LOHF の肝炎症例における昏睡 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	
AT (%)	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			
	7.4±4.0	14.4	34.6±62.2	11.5	14.4	1.8	5.3±2.7		45.5±71.4	
血小板 (万/mm ³)	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 ³)	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 ³)	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 -

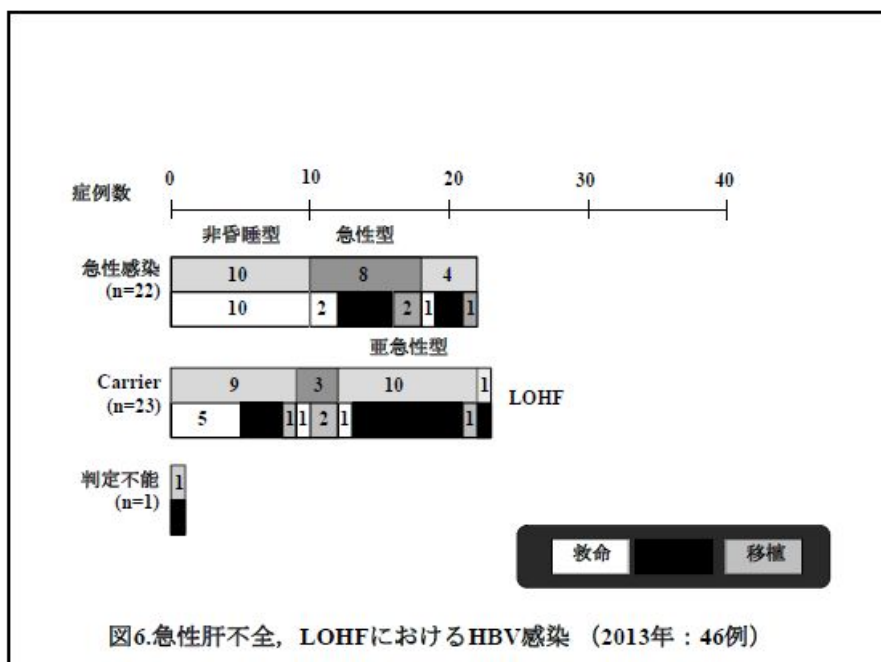
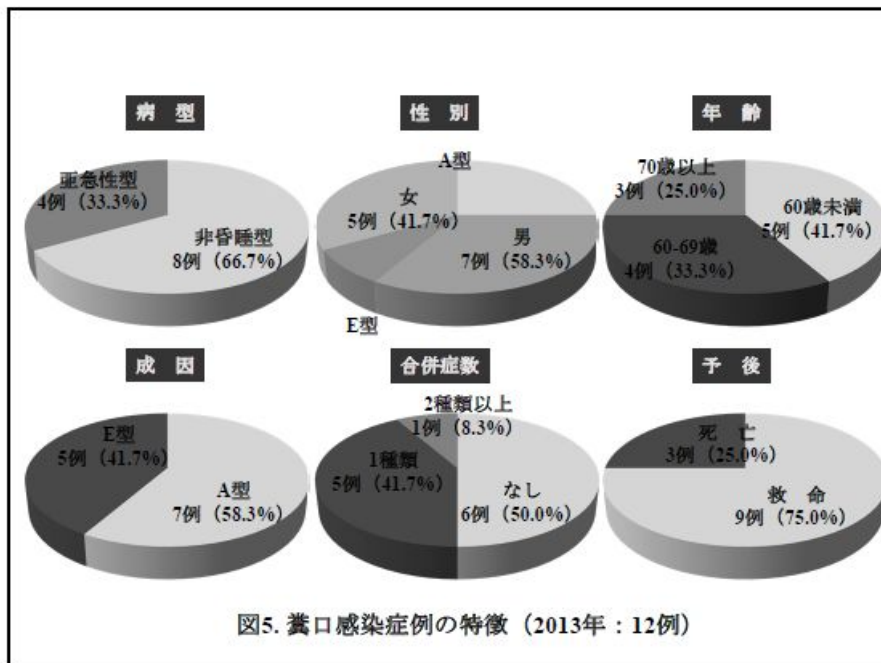
	非昏睡型 n=104	急性型 n=40	亜急性型 n=64	LOHF n=11
副腎皮質ステロイド	62.5 (65/102)	55.0 (22/40)	89.1 (57/64)	81.8 (9/11)
GI療法	2.0 (2/101)	13.2 (5/38)	15.6 (6/64)	9.1 (1/11)
特殊組成アミノ酸	6.8 (7/103)	21.1 (8/38)	15.6 (10/64)	9.1 (1/11)
血漿交換	22.3 (23/103)	74.4 (29/39)	80.0 (51/64)	63.9 (7/11)
血液濾過透析	11.0 (11/100)	75.0 (30/40)	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)

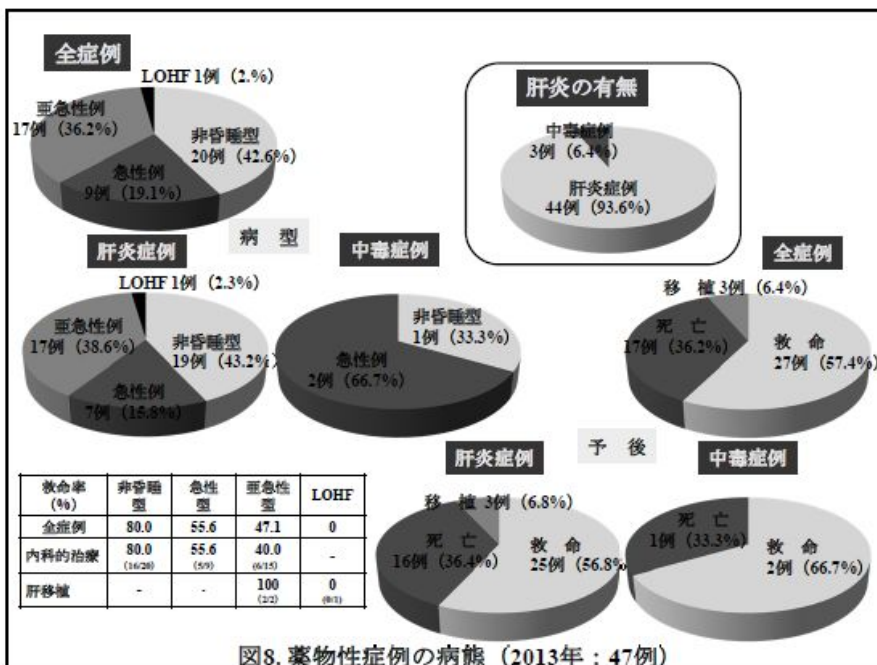
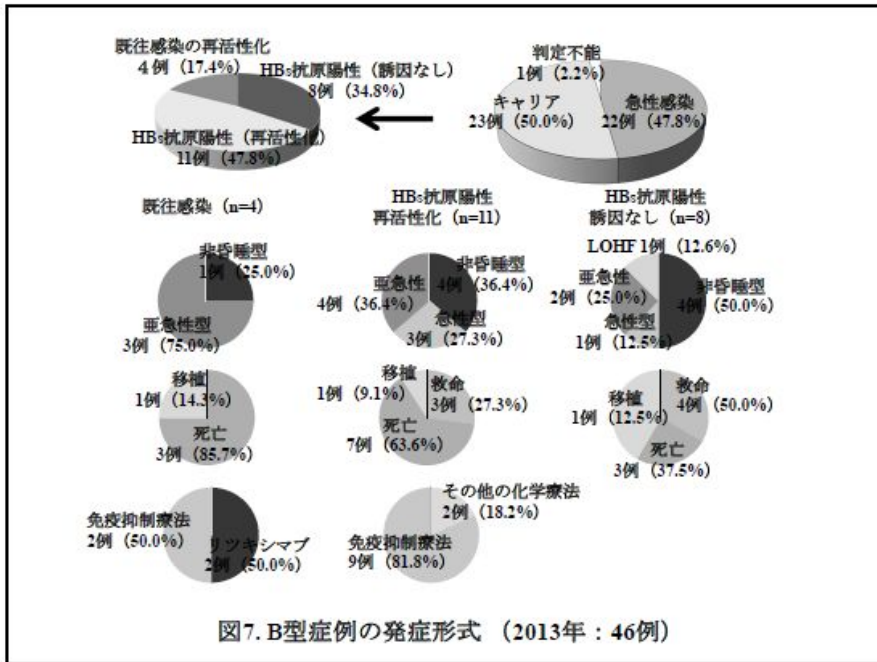
表8. 急性肝不全, LOHFの救命率 (%) - 2013年 : 276例 -

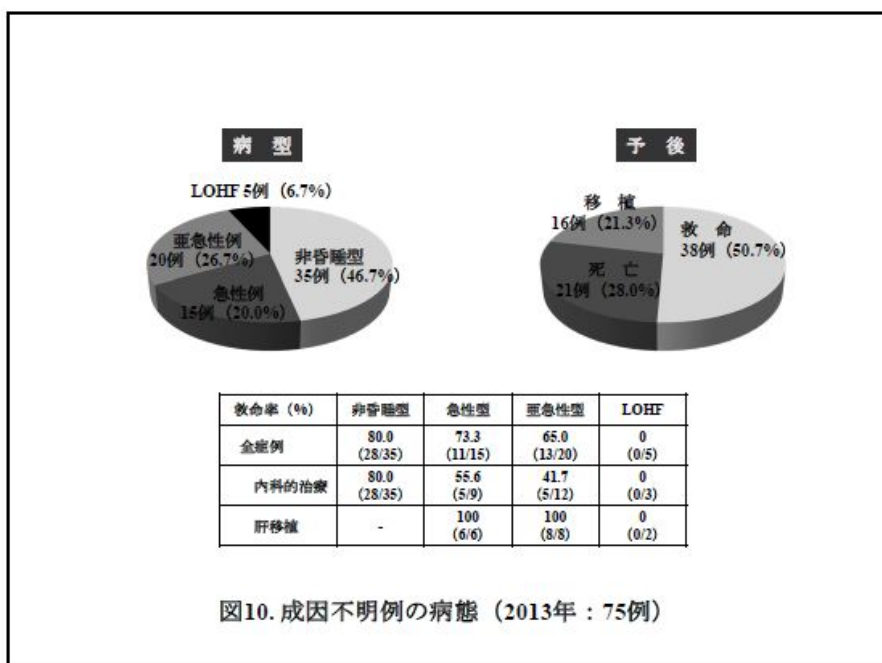
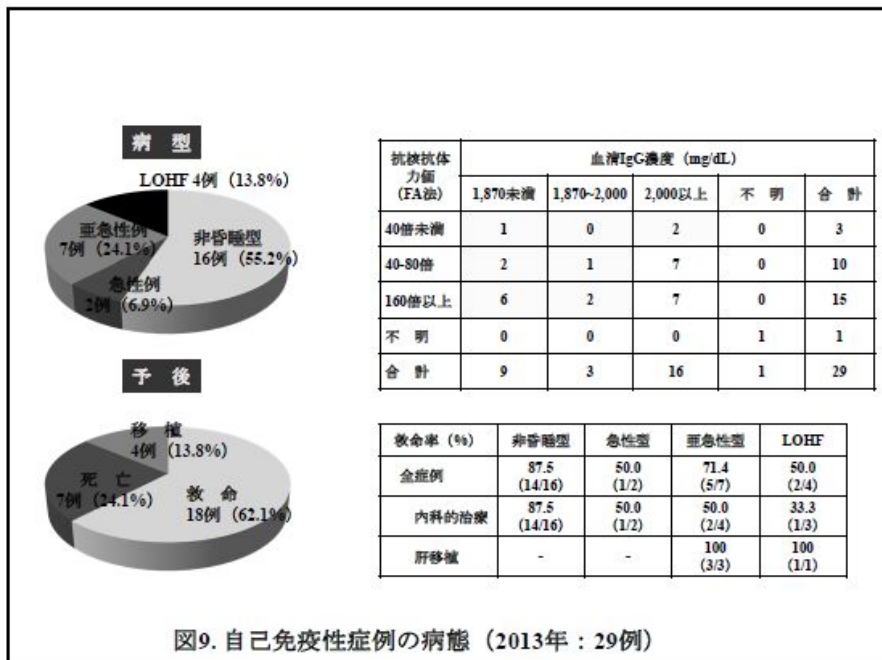
肝 炎	非昏睡型 (n=104)	急性型 (n=40)	亜急性型 (n=64)	LOHF (n=11)
内科治療	83.5 (86/103)	46.7 (14/30)	31.3 (15/48)	14.3 (1/7)
肝移植	100 (1/1)	80.0 (8/10)	100 (16/16)	25.0 (1/4)
全 体	83.7 (87/104)	55.0 (22/40)	48.4 (31/64)	18.2 (2/11)
<hr/>				
肝炎以外	非昏睡型 (n=23)	急性型 (n=25)	亜急性型 (n=8)	LOHF (n=1)
内科治療	73.9 (17/23)	24.0 (6/25)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







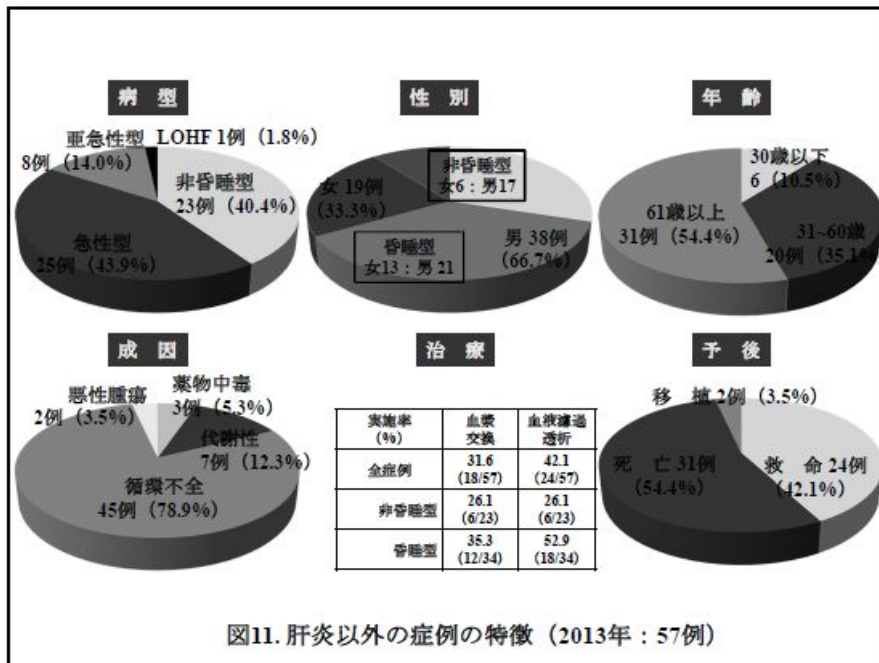


図11. 肝炎以外の症例の特徴 (2013年 : 57例)

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

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」
ワーキンググループ-1：研究報告書

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 收	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

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。

I. 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 LOHF 40 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。

J. 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 LOHF 40 例に関して [7-9]「急性肝不全の診断基準」[3,4] ないし「急性肝不全の

K. 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 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 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）。

L. 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。

M. 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。

N. 参考文献

[Fujiwara K](#), et al. *Hepatol Res* 2008; 38: 646-657.

Oketani M, et al. *Hepatol Res* 43: 97-105, 2013.

持田 智, et al. *肝臓* 52: 393-398, 2011.

Mochida S, et al. *Hepatol Res* 2011; 41: 805-812.

持田 智, et al. *肝臓* 2014; 55: 132-135.

Mochida S, et al. *Hepatol Res* 2014; Feb 17. doi: 10.1111/hepr.12295. [Epub ahead of print].

Sugawara K, et al. *J Gastroenterol* 2012; 47: 849-861.

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.

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.

O. 研究発表

3. 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.

4. 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 nucleoside/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.

P. 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 Ⅱ度までの「非昏睡型」と、昏睡 Ⅲ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Ⅲ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 Ⅲ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）

- ・ 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- A 型：IgM-HAV 抗体陽性
 - I- 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*
 - -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
 - -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）
 - -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
 - -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
 - -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
 - -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
 - -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- C 型：HCV 抗体ないし HCV-RNA が陽性の症例
 - I- E 型：IgA-HEV 抗体ないし HEV-RNA が陽性の症例
 - I- 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
- ・ 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

- . 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
 - アレルギー性（肝炎症例）***
 - 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

 - . 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
 - 循環障害****
 - 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
 - 悪性腫瘍の肝浸潤
 - 肝切除後ないし肝移植後肝不全
 - 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機会が多いことを考慮して分類する

 - . 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
 - . 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- HAV: Positive test result for anti-HAV (IgM)
- I- 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- -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. 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-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-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-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-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- -3. Indeterminate HBV infection; those with HBV infection, but not fulfilling the criteria shown in I- -1 and I- -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- HCV: Positive for anti-HCV and/or HCV-RNA
- I- HEV: Positive for anti-HEV (IgA) and/or HEV-RNA
- I- 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- Drug allergy-induced hepatitis***

III- 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- Circulatory disturbance****

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

IV- Infiltration of the liver by malignant cells

IV- Liver injuries after liver resection and transplantation

IV- 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

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

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 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 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 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検索する目的で、以下の検討を行った。

B．研究方法

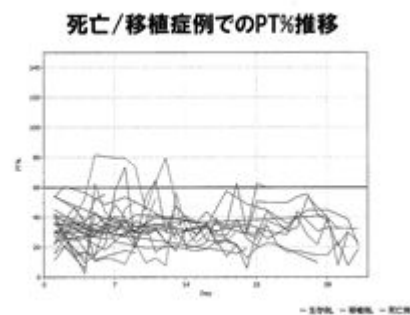
2004 年 1 月から 2014 年 8 月までに当院および関連 3 施設で加療し、PT<80%となり、以後 2 回以上 PT が測定された急性肝炎患者 104 例(年齢は 11~89 歳、男性 44 名)を対象とした。PT<80%となった日を day 1(PT<80)とし PT の推移と転帰(生存、肝移植または死亡)を比較した。また、PT<60%となった 80 症例について、PT<60%となった日を day 1(PT<60)とし

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。

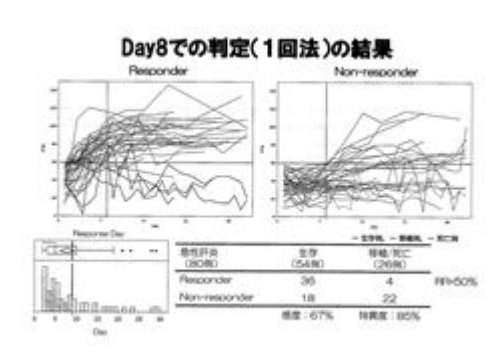
なお、研究に先立って、鹿児島大学医学部・歯学部附属病院の臨床研究倫理審査委員会において、研究内容を審査され、了承されている。

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 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)。



PT 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 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 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

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、予測劇症化確率と観察劇症化割

合との比較、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、生命予後、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-INR 1.5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。

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。

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。

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。

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、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。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。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。

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、診断のできなかっ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. *Hepatology 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. *Hepatology 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

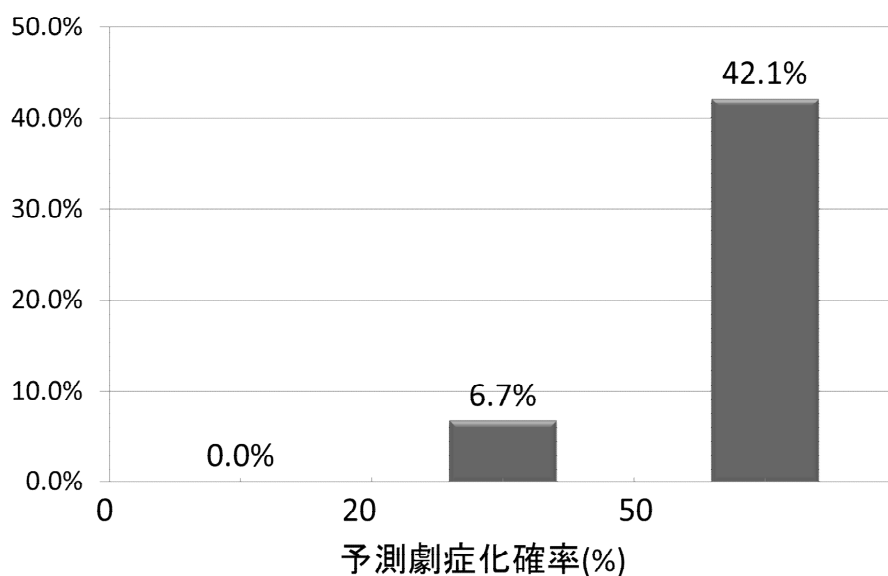


図 2. 成因別昏睡発現割合：システム導入前後での比較

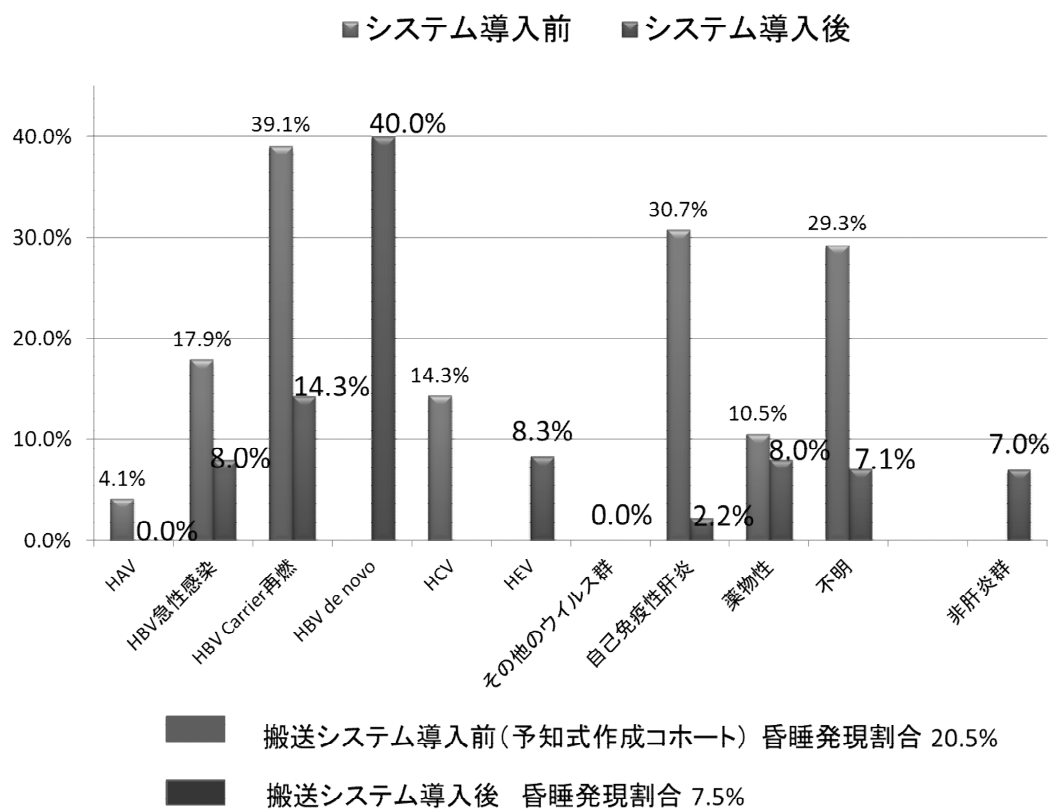


図 3. 治療介入時 PT 値 (%) 別昏睡発現割合

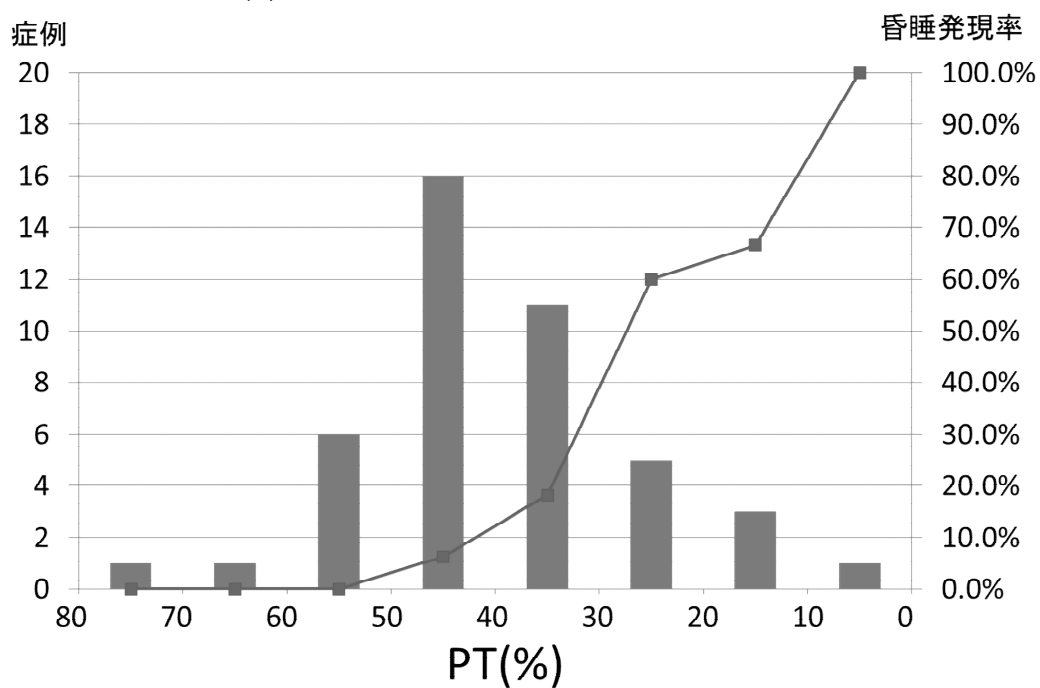


図 4. 治療介入時 PT 値 (%) 昏睡発現群・非発現群比較

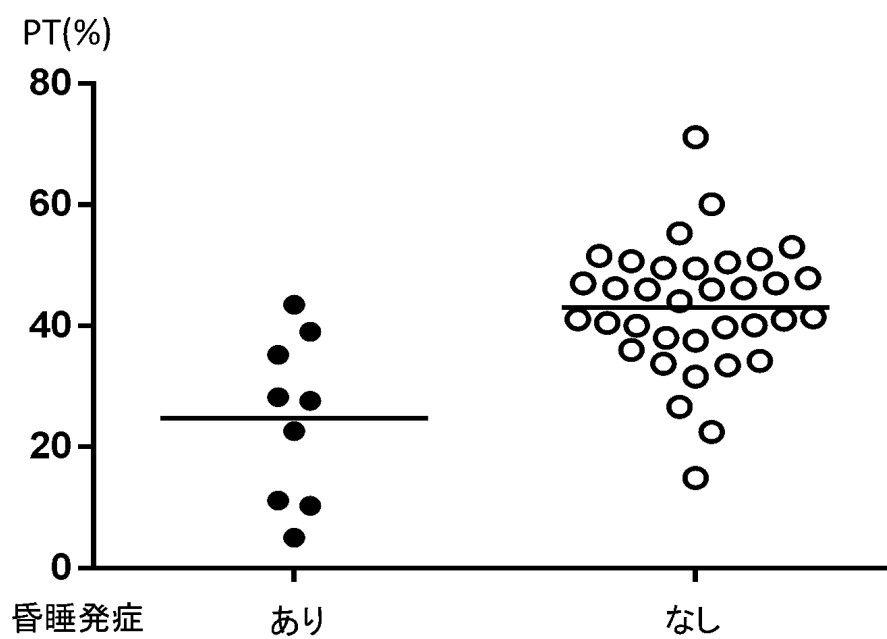
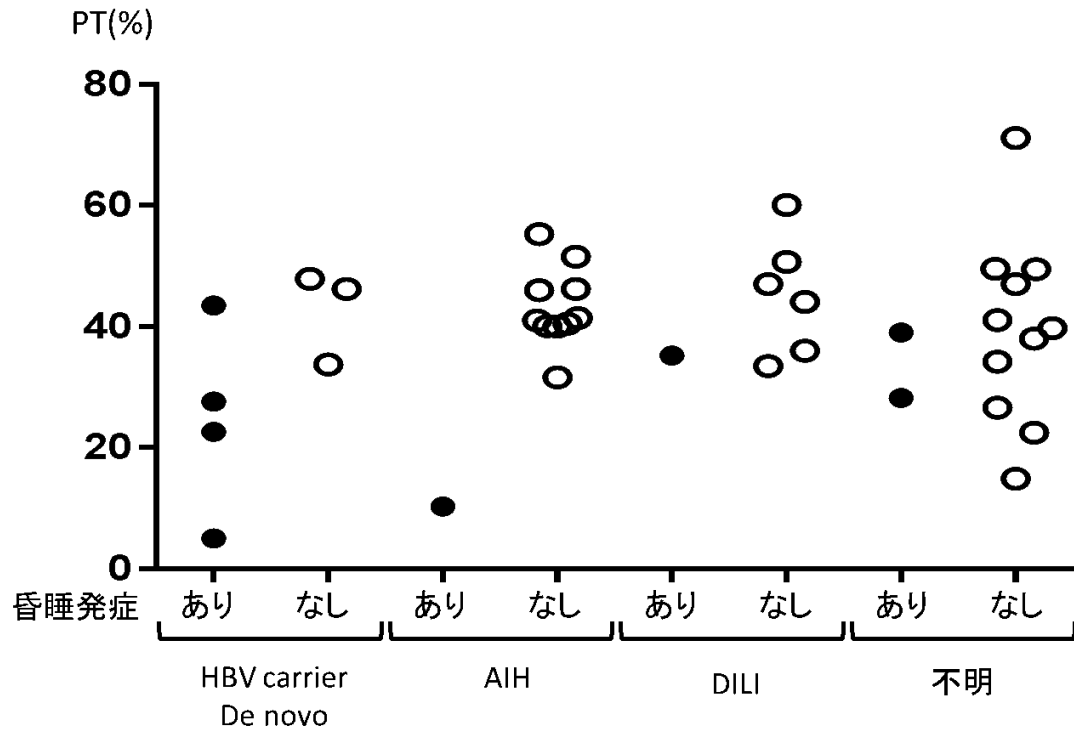


図 5. 成因別治療介入時 PT 値 (%)



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

**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**

研究分担者 横須賀 収 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学 教授

研究要旨：急性肝不全の病態把握、予後改善のためには多面的な検討が必要である。今年度、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作成に向けた解析を行った。成因不明の急性肝不全の解析では、臨床的に自己免疫性、薬物性が否定的な症例でも組織学的に自己免疫的機序、薬物性が疑われる症例が存在した。高齢者の急性肝不全の解析では 65 歳以上の高齢群は 64 歳以下の若年群に比して内科的治療による救命率が低く予後不良であった。急性肝不全に対する免疫抑制療法ガイドライン作成に向けた解析では劇症肝炎・遅発性肝不全に関する感染性合併症の検討を行い、診断時から感染性合併症発生までの期間は約 2 週間であった。

共同研究者

藤原慶一 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学
安井 伸 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学

A．研究目的

- (1) 成因不明例の急性肝不全の解析
急性肝不全成因不明例は全国集計で 30-40% を占めており予後不良とされているが、その実態は明らかにされておらず急性肝不全の治療戦略を考える上でその病態解明は急務であり、そのため自験例において急性自己免疫性肝炎を適切に除外した成因不明の急性肝不全に関する検討を行った。
- (2) 高齢者の急性肝不全の解析
高齢者の急性肝不全は予後不良との報告がある。高齢者は年齢から肝移植療法適応外となるため若年者とは異なる急性肝不全に対する治療戦略を要し、その実状の把握が必要である。そのため自験例における高齢者の急性肝不全の検討を行った。
- (3) 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
急性肝不全の診療において活動性感染症は肝移植療法の妨げとなるため免疫抑制療法など内科的治療の治療反応性評価を行う期間は感染性合併症発生との兼ね合いが重要となる。急性肝不全の診療における内科

的治療の治療反応性評価を行う至適期間を
探るため感染性合併症に関する検討を行
った。

B．研究方法

- (1) 成因不明例の急性肝不全の解析
2000 年から 2013 年の期間に当科で診療を行った急性肝炎重症型、劇症肝炎を対象に成因不明例と他の成因（ウイルス性、自己免疫性、薬物性）の臨床的比較および成因不明例の病理組織学的評価を行った。
- (2) 高齢者の急性肝不全の解析
2000 年から 2013 年の期間に当科で診療を行った急性肝炎重症型、劇症肝炎を対象として、65 歳以上を高齢者、64 歳以下を若年者と定義して両群間における比較検討を行った。
- (3) 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
2007 年から 2014 年までに当科で診療を行った劇症肝炎、遅発性肝不全を対象に感染性合併症の発生頻度、発生時期を検討した。

C．研究結果

- (1) 成因不明例の急性肝不全の解析
対象期間内の急性肝炎重症型・劇症肝炎 106 例が対象となった。成因はウイルス性 51 例、自己免疫性 19 例、薬物性 12 例、成因不明 24 例であった。

成因不明例の平均年齢は 46.1 ± 16.9 歳で急性肝炎重症型 17 例、劇症肝炎 7 例（急性型 3 例、亜急性型 4 例）であった（表 1）。検査成績の平均値は AST 4506 ± 5738 U/l、ALT 2820 ± 2900 U/l、LDH 2819 ± 3987 U/l、T-Bil 13.9 ± 11.9 mg/dl、D-Bil 9.8 ± 9.4 mg/dl、PT $29 \pm 18\%$ であった（表 2）。IgG の平均値は 1280 ± 416 mg/dl、抗核抗体は 18 例（82%）で陽性（40 倍以上）であった。17 例が内科的治療で回復し、2 例で肝移植が施行され、5 例が死亡した。成因不明例と他の成因との比較では内科的治療による救命率はウイルス性、薬物性と差はなく、自己免疫性と比較すると全体の救命率は高率であり（ $p=0.026$ ）発症から入院までの期間もウイルス性、薬物性と差はなく、自己免疫性と比較すると、自己免疫性の方がより長期の経過を経て入院となっていた（ $p=0.011$ ）。AST、ALT、LDH は自己免疫性がより低値（ $p=0.0027$ 、 $p=0.0011$ 、 $p=0.0075$ ）で、IgG はウイルス性、自己免疫性でより高値であった（ $p=0.019$ 、 $p<0.001$ ）。抗核抗体陽性率は成因間で差を認めなかった。自己免疫性との AIH スコア（治療前）の比較ではスコアの平均値は成因不明例 7.6 ± 3.3 、自己免疫性 16.4 ± 3.0 で成因不明例でより低値であった（ $p<0.001$ ）。

病理組織学的検査は成因不明 24 例中 15 例で行われ、全例で急性肝炎像を認めた他、centrilobular necrosis/collapse、plasma cell accumulation（図 1, 2）などの自己免疫的機序を疑わせる所見や、炎症はごく軽度で hepatocanicular cholestasis（図 3）coagulative central necrosis（図 4）など薬物性を疑わせる病理組織学的所見が認められる症例が存在した。

(2) 高齢者の急性肝不全の解析

対象期間内の急性肝炎重症型・劇症肝炎 105 例が対象となった。14 例が高齢群、91 例が若年群に分類された。高齢群で女性が多く（ $p=0.0073$ ）成因は高齢群で B 型肝炎急性感染例が有意に少なかった（ $p=0.044$ ）他に両群間で差を認めなかった（表 3）。検査成績では高齢群で AST、LDH が低値であった（ $p=0.011$ 、 $p=0.010$ ）他に差を認めなかった（表 4）。高齢群における内科的治療

による救命率は全体で 36%、急性肝炎重症型で 71% であり、劇症肝炎では救命例は認められず、若年群と比較して全体、急性肝炎重症型で有意に低率であった（ $p=0.024$ 、 $p<0.001$ ）（表 3）。高齢群の 70% は基礎疾患を有し、57% で入院後合併症を併発していた。

(3) 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

対象期間内の劇症肝炎・遅発性肝不全 32 例が対象となった。男性 13 例、平均年齢は 51 ± 15 歳で、成因は A 型肝炎 1 例、B 型肝炎急性感染例 6 例、B 型肝炎ウイルス無症候性キャリア急性増悪 3 例、自己免疫性 11 例、薬物性 6 例、成因不明 3 例であった。検査成績は ALT 1796 ± 2833 U/l、T-Bil 19.0 ± 9.2 mg/dl、PT $20 \pm 12\%$ であった。25 例（78%）で免疫抑制療法（ステロイド）が施行され、6 例（19%）が内科的治療で救命された。32 例中 25 例（78%）で全経過中に計 45 の合併症が認められ、内 17 例が感染性合併症であった。初回感染性合併症発生までの平均期間は急性肝不全診断日から 21 ± 21 日、当院入院から 17 ± 17 日、ステロイド投与例（13 例）ではステロイド開始から 16 ± 11 日であった。

D. 考察

(1) 成因不明例の急性肝不全の解析

急性自己免疫性肝炎が除外できれば成因不明例には大きな成因 cluster は存在せず、稀な成因の mixture から成ると考えられる。病早期に治療ができれば成因不明急性肝不全の予後は良好であった。従来、予後不良とされていた原因として、未診断の自己免疫性肝炎が半数ほど含まれていたこと（自験および US Acute Liver Failure Study Group）成因治療が優先され病態治療が遅れたことなどが推測される。

臨床的に自己免疫性、薬物性が否定的な症例でも、組織学的に自己免疫的機序、薬物が想定される症例が存在する。このことから薬物使用歴の詳細な検討や全国レベルでの組織学的検討が必要であると考えられる。

(2) 高齢者の急性肝不全の解析

高齢者の急性肝不全は若年者に比して予後不良である。高齢者では臓器予備能の低

下、併存疾患・合併症の増加によって十分な治療ができないこととともに、肝炎としての症状が不明瞭で医療機関受診・診断が遅れるため、若年者より肝不全が進行している傾向があることが予後不良の一因と考えられる。

(3) 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

劇症肝炎・遅発性肝不全における感染性合併症発生までの期間は約 2 週間であり、その間に内科的治療への反応性評価も可能である。

E . 結論

(1) 成因不明例の急性肝不全の解析

成因不明例に関しては組織学的に自己免疫的機序、薬物が想定される症例が存在しており、薬物使用歴の詳細な検討および全国レベルでの組織学的検討が必要である。そのためには急性自己免疫性肝炎の理解・除外が大前提である。

(2) 高齢者の急性肝不全の解析

高齢者の急性肝不全の予後は不良である。高齢者は肝移植適応にはなり難く、心肺機能の低下から強力な人工肝補助には困難が伴うことも多いため、なおさら重症化・劇症化させないことが重要である。今後更なる高齢化社会を迎える本邦では予防可能な成因に対しては予防する（ユニバーサル・ワクチン等）という基本的な姿勢が必要である。

(3) 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

劇症肝炎・遅発性肝不全の診療においては内科的治療の反応性を評価しつつ肝移植の準備を進め、不応時には 2 週間以内に移植を施行できるようにすべきである。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Fujiwara K, Yasui S, Nakano M, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Fukuda Y, Oda S, Yokosuka O. Severe and fulminant hepatitis of indeterminate etiology in a Japanese center. *Hepatology*. 2015 Jan 12. [Epub ahead of print]

2) Fujiwara K, Oda S, Abe R, Yokosuka O. On-line hemodiafiltration or high-flow continuous hemodiafiltration is one of the most effective artificial liver support devices for acute liver failure in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Jan 7. [Epub ahead of print]

3) Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Nakano M, Oda S, Yokosuka O. Fixed point observation of etiology of acute liver failure according to the novel Japanese diagnostic criteria. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Oct 22. [Epub ahead of print]

4) Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Nakano M, Oda S, Yokosuka O. Importance of the poor prognosis of severe and fulminant hepatitis in the elderly in an era of a highly aging society: Analysis in a Japanese center. *Hepatology Res*. 2014 Sep 19. [Epub ahead of print]

5) Yasui S, Fujiwara K, Nakamura M, Miyamura T, Yonemitsu Y, Mikata R, Arai M, Kanda T, Imazeki F, Oda S, Yokosuka O. Virological efficacy of combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Viral Hepatol*. 22(2):92-100; 2015

6) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O. Historical, present, and future significance of corticosteroid in the treatment of acute liver failure. *Hepatology*. 60(4):1447-8; 2014.

2. 学会発表

1) 石神秀昭、安井伸、新井誠人、神田達郎、横須賀収. 内科的治療により救命し得た自己免疫性遅発性肝不全の一例. 第 40 回日本肝臓学会東部会. 京王プラザホテル. 2014 年 11 月 27 日

2) 安井伸、藤原慶一、横須賀収. 予後向上を目指した B 型キャリア重症化の定義と核酸アナログ・ステロイド併用療法. 第 18 回日本肝臓学会大会ワークショップ. 神戸国際会議場. 2014 年 10 月 23 日.

- 3) 藤原慶一、横須賀收、坪内博仁. 急性肝不全に対する最善の人工肝補助療法とは. 第18回日本肝臓学会大会ワークショップ. 神戸国際会議場. 2014年10月23日.
- 4) 安井伸、藤原慶一、石神秀昭、新井誠人、神田達郎、横須賀收. 内科的治療により救命し得た自己免疫性遅発性肝不全の一例. 第4回東京神奈川劇症肝炎研究会. 日本赤十字社医療センター. 2014年8月30日
- 5) 小関寛隆、安井伸、中村昌人、新井誠人、神田達郎、今関文夫、大塚将之、宮崎勝、横須賀收. Acute-on-chronic liver failure に対して生体肝移植を施行し救命し得た一例. 日本消化器病学会 第330回関東支部例会. 海運クラブ. 2014年7月26日
- 6) 安井伸、神田達郎、小関寛隆、中村昌人、新井誠人、横須賀收. 感染性心内膜炎を合併した高齢者の薬物性急性肝不全の一例. 第17回日本高齢消化器病学会総会. ANAクラウンプラザホテル宇部. 2014年7月12日
- 7) 安井伸、藤原慶一、横須賀收. 急性発症型自己免疫性肝炎重症例における単純CTによる肝壊死の評価と病理組織所見の検討. 第50回日本肝臓学会総会. ホテルニューオータニ. 2014年5月29日
- 8) 安井伸、藤原慶一、中村昌人、新井誠人、神田達郎、横須賀收. B型急性肝不全急性感染例に対する免疫抑制・抗ウイルス併用療法. 第40回日本急性肝不全研究会. ホテルニューオータニ. 2014年5月28日
- 9) 藤原慶一、織田成人、井上和明、荒田慎寿、安部隆三、滝川康裕、井戸章雄、横須賀收、持田智、坪内博仁. 急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言. 第40回日本急性肝不全研究会ワークショップ. ホテルニューオータニ. 2014年5月28日
- 10) 安部隆三、渡邊栄三、大島拓、服部憲幸、高橋和香、松村洋輔、安井伸、藤原慶一、横須賀收、織田成人. 急性肝不全に対する人工肝補助療法の血液浄化量から見た臨床効果の検討. 第40回日本急性肝不全研究会ワークショップ. ホテルニューオータニ. 2014年5月28日

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

表 1 成因別の臨床的特徴

	ウイルス性 ¹⁾	自己免疫性 ²⁾	薬物性 ³⁾	成因不明 ⁴⁾	P
					1) 2) 3) vs 4)
N	51	19	12	24	
性別(男性/女性)	30 / 21	5 / 14	3 / 9	12 / 12	0.47, 0.11, 0.15
年齢(歳)	46.6 ± 14.2	51.2 ± 17.1	39.5 ± 20.2	46.1 ± 16.9	0.89, 0.33, 0.31
病型					
急性肝炎重症型	25	5	6	17	0.076, 0.0037, 0.22
劇症肝炎	26	14	6	7	
急性型	13	0	4	3	0.73, 0.0082, 0.39
亜急性型	13	14	2	4	
発症から入院までの期間(日)	10.1 ± 8.0	33.2 ± 30.0	8.0 ± 8.4	12.8 ± 12.3	0.33, 0.011, 0.23
転帰					
回復(肝移植なし)	32	7	8	17	0.49, 0.026, 0.80
死亡(肝移植なし)	18	9	4	5	
肝移植	1	3	0	2	
回復(肝移植なし)					
急性肝炎重症型	24	5	6	16	0.78, 0.58, 0.54
劇症肝炎	8	2	2	1	0.38, 1.00, 0.42
急性型	5	0	2	1	0.87, -, 0.66
亜急性型	3	2	0	0	0.29, 0.42, -

表 2 成因別の臨床検査成績

	ウイルス性 ¹⁾	自己免疫性 ²⁾	薬物性 ³⁾	成因不明 ⁴⁾	P
					1) 2) 3) vs 4)
N	51	19	12	24	
AST (U/l)	4454 ± 5911	571 ± 591	4141 ± 5404	4506 ± 5738	0.97, 0.0027, 0.86
ALT (U/l)	4158 ± 3810	573 ± 584	2537 ± 3256	2820 ± 2900	0.13, 0.0011, 0.79
LDH (U/l)	3097 ± 6005	427 ± 229	2597 ± 3460	2819 ± 3987	0.81, 0.0075, 0.87
T-Bil (mg/dl)	10.8 ± 8.5	17.3 ± 9.6	12.9 ± 9.9	13.9 ± 11.9	0.26, 0.32, 0.80
D-Bil (mg/dl)	7.4 ± 6.5	11.9 ± 6.9	9.5 ± 8.3	9.8 ± 9.4	0.27, 0.42, 0.93
PT (%)	26 ± 15	29 ± 13	25 ± 16	29 ± 18	0.73, 1.00, 0.52
AFP (ng/ml)	185.5 ± 395.0	138.7 ± 283.9	36.4 ± 56.2	125.2 ± 272.4	0.44, 0.87, 0.14
HGF (ng/ml)	4.92 ± 6.81	3.43 ± 4.42	4.95 ± 3.56	3.33 ± 2.04	0.13, 0.93, 0.16
IgG (mg/dl)	1619 ± 633	2543 ± 924	1497 ± 458	1312 ± 446	0.019, <0.001, 0.25
ANA					
< 1:40	4	0	4	4	0.30, 0.062, 0.26
1:40	5	1	5	8	0.019, 0.025, 0.82
1:80	18	4	2	8	0.68, 0.37, 0.29
>1:80	20	14	1	2	0.0032, <0.001, 1.00
AH score	-	16.4 ± 3.0	-	7.6 ± 3.3	<0.001

表 3 若年者と高齢者の臨床的特徴の比較

	全体	若年群 ¹⁾	高齢群 ²⁾	P
				1) vs 2)
N	105	91	14	
性別(男性/女性)	50 / 55	48 / 43	2 / 12	0.0073
年齢(歳)	46.7 ± 16.2	42.9 ± 13.9	71.0 ± 4.1	<0.001
病型				
急性肝炎重症型	52	45	7	0.97
劇症肝炎	53	46	7	0.97
急性型	21	19	2	0.57
亜急性型	32	27	5	0.85
成因				
A型肝炎	12	10	2	0.72
B型肝炎急性感染	21	21	0	0.044
HBVキャリア急性増悪	15	14	1	0.41
急性C型肝炎	1	0	1	0.13
E型肝炎	2	2	0	0.58
自己免疫性	19	15	4	0.27
薬物性	12	10	2	0.72
成因不明	23	19	4	0.52
転帰				
回復(内科的治療)	66	61	5	0.024
死亡	25	26	9	0.0083
肝移植	3	3	0	0.49
不明	1	1	0	0.69

表 4 若年者と高齢者の臨床検査成績の比較

	全体	若年群 ¹⁾	高齢群 ²⁾	P
				1) vs 2)
N	105	91	14	
AST (U/l)	3694 ± 5412	4015 ± 5670	1607 ± 2530	0.011
ALT (U/l)	3010 ± 3427	3216 ± 3520	1675 ± 2442	0.12
LDH (U/l)	2548 ± 4844	2792 ± 5155	998 ± 1122	0.010
T-Bil (mg/dl)	13.1 ± 9.9	12.9 ± 10.1	13.9 ± 8.9	0.73
D-Bil (mg/dl)	9.0 ± 7.6	9.0 ± 7.8	9.6 ± 6.3	0.27
PT (%)	27 ± 16	27 ± 16	26 ± 13	0.82
Cre (mg/dl)	1.18 ± 1.16	1.20 ± 1.21	1.07 ± 0.73	0.58
AFP (ng/ml)	148.9 ± 327.2	147.9 ± 332.5	156.0 ± 299.6	0.93
HGF (ng/ml)	4.31 ± 5.35	4.39 ± 5.37	3.80 ± 5.42	0.70

図 1 Centrilobular necrosis and collapse (30歳女性、劇症肝炎急性型、成因不明例)

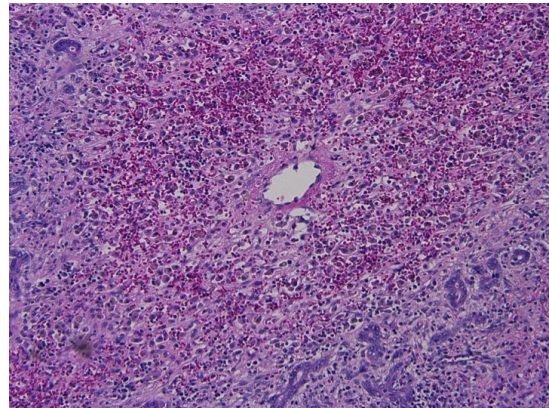


図 2 Centrilobular collapse and plasma cell accumulation (図 1 と同症例)

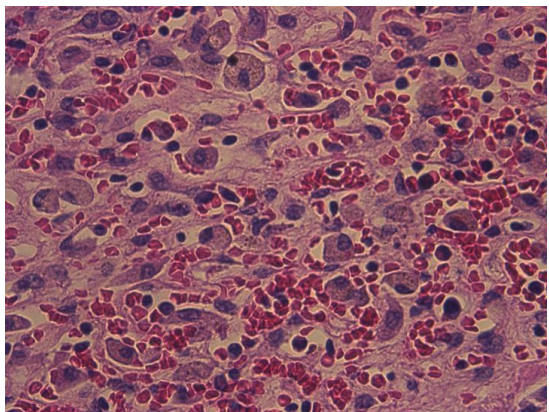


図 3 Hepatocanicular cholestasis and

minimal inflammation(39 歲男性、急性肝炎重症型、成因不明例)

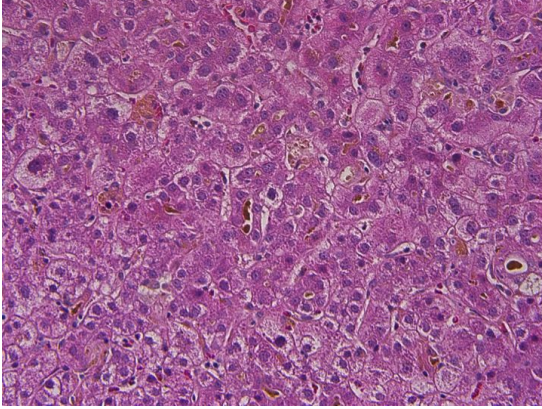
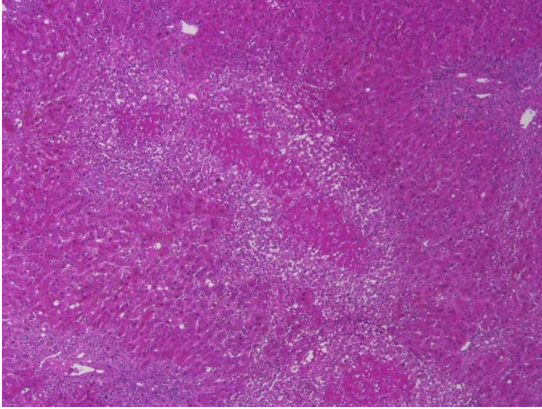


图 4 Coagulative central necrosis (37 歲男性、劇症肝炎亜急性型、成因不明例)



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/サーバー・システムの構築

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：劇症肝炎および LOHF の予後予測法として、我々はデータマイニングの手法である決定木法，RBF 法，BP 法を用いて，スコアリング法に比較して正診率の高い 4 種類の予後予測モデル（基本モデル）を作成した。さらにこれらを複合して予測死亡率を算出する「ハイブリッド型統合モデル」を開発し，スタンドアローン・システムのプロトタイプを構築し，試験的に臨床応用している。今年度はシステム本体を中央のサーバーに搭載し，各施設の PC 端末で入力した患者情報を直接にサーバーで受信し，算出した予後予測値を該当施設へ自動返信するブラウザ/サーバー・システムの開発を行った。記述言語のアンマネージ型スタンド/アローン・システムから，WEB 言語のマネージ型へと変換する互換化調整のラッピング処理に成功し，新しいシステムが完成した。平成 27 年度にはパスワードを配布した専門施設の医師がインターネット上でオンデマンドにアクセスする方式で，ブラウザ/サーバー・システムの運用を開始する予定である。

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

劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン（日本急性肝不全研究会）は最近の症例を対象とすると正診率が低下したため [1]，厚労省研究班は新たな予後予測法として多変量解析に基づくスコアリングシステムを発表した [2]。しかし，このシステムでスコアの合計が 4 点の場合，予測死亡率は 50~60%であり，肝移植適応の判断が困難であった。そこで，我々はデータマイニング手法である決定木法 [3]，その中でも neural network に相当する radial basis function（RBF）法および back propagation（BP）法を利用して，4 種類の予後予測モデルを作成した。また，4 種類の抽出 C プログラムモデルを複合して，予測死亡率を算出するハイブリッド型統合モデルも開発した。これらのモデルを実用化するため，E-mail により，端末とサーバーの間で症例データおよび計算値の授受を行うスタンド/アローンの予後予測モデル・システムを開発して，平成 25 年 3 月より限定的に運用を開始した。

同システムでは，まず，各施設の端末で 50 項目のデータを Excel 形式で入力し，これを添付ファイルとして中央施設に送付する。中央施設では同ファイルの情報をサーバーに入

力し，サーバーが 5 種類のモデルで算出した予測死亡率を，該当端末へ E-mail に添付して返信する形式をとっている。このためサーバー操作に人的労力を要することが問題であった。

今年度はシステム本体を中央のサーバーに搭載した上で，全国の登録施設の PC 端末でオンデマンドに入力した患者情報を，サーバーが直接受信し，算出した予後予測値を該当施設へ自動返信するブラウザ/サーバー・システムの開発を行った。

B. 方法

1) モデル・プログラムのアンマネージ型からマネージ型への変換

アンマネージ型 C 言語で開発したスタンド/アローン・システムには，データマイニングソフトの Intelligent Miner から，アンマネージ型 C プログラムで出力した予後予測モデルが組み込まれている。一方，ブラウザ/サーバー・システムの開発では，WEB 画面の開発のために，WEB 系言語の C#または VB（ビジュアル・ベーシック）を用いる必要があるが，アンマネージ型 C プログラムとの間に互換性がない。

そこで，開発済みアンマネージ型 C プログラムをマネージ型 C プログラムでラッピング処理し，互換化を調整した。システムに搭載するモデル・プログラムの構成を以下に示す。

1. 基本モデル

1) 決定木モデル

決定木 - 脳症発現時モデル (5 変数)

決定木 - 5 日後モデル (7 変数)

2) RBF 判別モデル

RBF 判別 - 脳症発現時モデル (45 変数)

RBF 判別 - 5 日後モデル (51 変数)

3) BP 判別モデル

BP 判別 - 脳症発現時モデル (45 変数)

BP 判別 - 5 日後モデル (51 変数)

4) BP 数値モデル

BP 数値 - 脳症発現時モデル (45 変数)

BP 数値 - 5 日後モデル (51 変数)

2. ハイブリッド型統合モデル

統合予後予測 - 発現時モデル (45 変数)

統合予後予測 - 発現時モデル (51 変数)

2) コントロール・プログラムのアンマネージ型からマネージ型への変換

スタンド/アローン・システムのコントロール・プログラム全般に対しても、モデル・プログラムと同様、アンマネージ型からマネージ型への変換を行い、ブラウザ/サーバー・システムのコントロール・プログラムとした。

C. 成績

モデル・プログラムおよびコントロール・プログラムのアンマネージ型からマネージ型への変換に成功した。完成したブラウザ/サーバー・システムの各機能を列記する。

1) ブラウザー・サーバー・システムへのログイン機能

一般ユーザー名とパスワードを入力して、ログインする画面を表示する形式とした (図 1)。後述する登録施設に対して、一律に設定した初期パスワードを付与する。

2) パスワード更新機能

パスワード変更ボタンを押下すると、次のページにパスワード変更画面が表示される。この機能により、初回のログイン時に新たにパスワードを設定する仕様とした。

3) 予後予測システムの画面設計

ファイル選択ボタンを押下し、ファイルリスト・ウィンドウからエクセルに予め入力した対象症例のデータ・ファイルを選択する。またはデータ入力欄へキーボードから直接に入力することも可能な設計にした (図 2)。

担当医名の入力を必須項目とし、予測実行

ボタンを押下すると、5 種類の予後予測モデルで算出した脳症発現時と 5 日後の予測死亡率が表示される (図 3)。

4) 登録施設と情報の管理

システムのセキュリティを確保するため、予め急性肝不全の診療を実施している専門施設情報の登録を行い、施設毎にパスワードを発行して運用することにした。登録施設は急性肝不全の全国集計の調査対象と同一で、日本肝臓学会、日本消化器病学会の評議員など役員が所属する 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 施設である。

登録施設情報は、システム管理者に限定して、専用の画面にログインして、更新や修正などの処理を可能にした。

D. 考案

現在はスタンド/アローン・システムで、厚労省研究班の研究分担者、研究協力者を対象に予後予測モデルを限定的に試験運用している。

脳死肝移植適応評価委員会 (市田隆文委員長) の要請を受けて、2013 年 2 月から 2014 年 6 月に同委員会に申請のあった劇症肝炎 43 症例と Wilson 病の急性肝不全 1 症例を対象として、予後予測値を算出した。その転帰は脳死肝移植が 9 例、生体肝移植が 10 例、待機中死亡が 15 例、内科的治療で軽快による登録取消が 7 例、その他の理由で登録取り消しが 3 例であった。ハイブリッド型統合モデルの予測死亡率は、待機死亡例に 50%未満の症例が存在せず、その数値は内科治療での救命例より高値であった。また、脳死移植実施例は予測死亡率 50%以上が 6 例、50%未満が 3 例であった。

脳死肝移植適応の緊急性は、劇症肝炎症例では一律 10 点となるが、当予後予測モデルの予測死亡率を用いることで層別化が可能となる。実際の運用の是非に関しては、より多数例でシステムを検証した上で、十分な議論が必要であろう。

平成 27 年度内には、急性肝不全・全国調査の対象でもある専門施設に使用者の範囲を拡大して、ブラウザ/サーバー・システムの運用を開始する予定である。

当システムに搭載されている基本モデルは、1998 年から 2003 年に発症して全国集計に登録された劇症肝炎および LOHF 症例のデータを元に開発した。2004 年から 2008 年までに発症した劇症肝炎および LOHF 症例による検

証で良好な予後予測結果であることは、昨年度の報告書に記載した [4]。今後は、まず 2009 年から 2013 年に発症して、既に全国集計に登録されている症例でモデルの検証を行い、非肝炎症例での有用性も検討した上で、来年度以降、毎年、全国集計に登録される症例、さらにオンラインで予後予測モデルに登録される症例のデータも利用して、リアルタイムにモデルの更新を行うことが課題である。

E. 結 語

データマイニング手法により開発した 4 種類の劇症肝炎予後予測モデルおよびこれらを組み合わせたハイブリッド型統合モデルが、ブラウザ/サーバー・システム化に成功して、オンラインでオンデマンドに利用することが可能になった。毎年、全国集計に登録される症例と、オンラインで予後予測モデルに登録される症例のデータも利用して、リアルタイムにモデルの更新を行うことが今後の課題である。

F. 参考文献

9. Mochida S, et al. Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepato Res* 2008; 38: 970-979.

10. Naiki T, *et al.* Scoring System as a Useful Model to Predict the Outcome of Patients with Acute Liver Failure: Application to Indication Criteria for Liver transplantation. *Hepato Res* 2012; 42: 68-75.
11. Nakayama N, *et al.* Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data mining analysis using decision trees. *J Gastroenterol* 2012; 47: 664-677.
12. 持田 智, 中山伸朗, 桶谷 真ら. 劇症肝炎における予後予測ハイブリッド型統合モデルの有用性. 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 25 年度報告書, 2014; pp147-149.

G. 研究発表

1. 論文発表
 - ・ 中山伸朗, 持田 智. 予後予測のデータマイニング. *Hepatology Practice* Vol. 4, 難治性肝疾患 大平弘正ほか編 文光堂, 東京, 2014; pp247-251.
2. 学会発表
 - ・ 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. 第 40 回日本肝臓学会東部会, 東京, 2014 年 11 月 27 日

劇症肝炎予測システム

ログイン

ユーザー名

パスワード

ログイン

パスワード変更

図 1. ブラウザー・サーバー・システムのログイン画面

劇症肝炎予測システム

入力データ

施設番号	331	識別記号	98004	病型	2劇症肝炎	性別	1男	年齢	38	基礎疾患	0基礎疾患	HBV	0非HBV	手術歴	0手術歴な
輸血症	0輸血症な	飲酒歴	0飲酒歴な	家族歴	0家族歴な	実物歴	0実物歴な	成因	8成因不明	発一昏日数	12	発一昏日数	27	黄一昏日数	15
発熱D0	0無	黄疸D0	1有	腹水D0	0無	麻痺D0	0無	頻脈D0	0無	頻呼吸D0	0無	肝濁音D0	1有	振戦D0	1有
口臭D0	1有	浮腫D0	0無	PTX-D0	32	Alb-D0	3.7	TB-D0	21	DB-D0	16.6	AST-D0	2590	ALT-D0	3945
NH3-D0	42	PLT-D0	12.3	WBC-D0	5.8	PTX-D5	61	昏睡度D5	1	昏睡度D0	2	肝萎縮D0	0無	肝萎縮D5	1有
感染症D0	0無	脳浮腫D0	0無	脳浮腫D5	0無	消出血D0	0無	消出血D5	0無	腎障害D0	0無	腎障害D5	0無	DICD0	0無
心不全D0	0無	その他D0	0無	D/T											

EXCELファイル読込

ファイルを選択 選択されていません

データ読込 データ設定 担当医名

予測結果

	発現時予測(%)	5日後予測(%)	発現時予測(%)	5日後予測(%)
決定木モデルによる予後予測結果(死亡確率)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
RF判別モデルによる予後予測結果(死亡確率)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
BP判別モデルによる予後予測結果(死亡確率)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
BP数値モデルによる予後予測結果(死亡確率)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

操作マニュアルダウンロード 入力エクセルファイルダウンロード

入力

統合モデルによる予後予測結果(死亡確率)

押下(予測結果が表示される)

図 2. 予後予測システムの症例データ入力画面

劇症肝炎予測システム

入力データ

施設番号	331	識別記号	98004	病型	2劇症肝炎	性別	1男	年齢	38	基礎疾患	0基礎疾患	HBV	0非HBVキ	手術歴	0手術歴な
輸血歴	0輸血歴な	飲酒歴	0飲酒歴な	家族歴	0家族歴な	薬物歴	0薬剤歴な	成因	8成因不明	発一黄日数	12	発一昏日数	27	黄一昏日数	15
発熱D0	0無	黄疸D0	1有	腹水D0	0無	麻痺D0	0無	頻脈D0	0無	頻呼吸D0	0無	肝濁音D0	1有	振戦D0	1有
口臭D0	1有	浮腫D0	0無	PTX-D0	32	Alb-D0	3.7	TB-D0	21	DB-D0	16.6	AST-D0	2590	ALT-D0	3945
NH3-D0	42	PLT-D0	12.3	WBC-D0	5.8	PTX-D5	61	昏睡度D5	1	昏睡度D0	2	肝萎縮D0	0無	肝萎縮D5	1有
感染症D0	0無	脳浮腫D0	0無	脳浮腫D5	0無	消出血D0	0無	消出血D5	0無	腎障害D0	0無	腎障害D5	0無	DICD0	0無
心不全D0	0無	その他D0	0無	D/T											

EXCELファイル読み

ファイルを選択 選択されていません

データ読み データ設定 担当医名 予測実行 EXIT 戻る

予測結果

	発現時予測(%)	5日後予測(%)		発現時予測(%)	5日後予測(%)
決定木モデルによる予後予測結果(死亡確率)	89.01	75.76	統合モデルによる予後予測結果(死亡確率)	42.18	25.72
RF判別モデルによる予後予測結果(死亡確率)	60.17	27.91			
BP判別モデルによる予後予測結果(死亡確率)	14.83	1.53			
BP数値モデルによる予後予測結果(死亡確率)	7.63	0.68			

図 3. 予後予測システムにおける予後予測結果の表示

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

劇症肝炎スコアリングからみた臨床病態の再検討

研究協力者 森脇 久隆 岐阜大学学長

研究要旨：当研究で、劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングのポイントの経過は、劇症肝炎に対する内科的治療効果にある程度相関すること、肝移植症例において、ポイントの経過は、肝移植の予後に関与し、スコアリングの改善が乏しい症例は移植成績が悪い傾向が見られ、特に治療後5日目のデータに有意差を認めることを報告してきた。また臨床的バイオマーカーとして、IgGやLDHなどがスコアリングと相関もしくは逆相関することも明らかにしてきた。2010～2012年に発症した急性肝不全と遅発性肝不全（LOHF）の全国集計では、急性型におけるウイルス性症例の比率が低下し、内科的治療による救命率が低下していることが判明した。近年の動向が異なってきたため、現状における急性肝不全のデータをもとに劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングポイントの見直しを行う必要がある。

共同研究者

末次 淳 内木隆文 清水雅仁

A．研究目的

当班会議で2008年に発表した劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングシステムは多くの施設で臨床応用されており、肝移植判断時における有用な指標の一つになっている。本スコアリングの特徴は、脳症発症時のデータのみを評価する点にあるが、その後の検討よりスコアリングポイントの推移は、脳症発症以前および経過中における重症度評価としても有用であることが明らかになった。さらに、2004年から2009年までに鹿児島大学にて集積された当班会議の全国調査より、肝移植症例においてもスコアリングの推移を確認し、スコアリングポイントの経過を評価することで治療効果のある程度判断することが可能であり、その有用性を確認し、報告してきた。

一方、近年、急性型におけるウイルス性症例の比率が低下し、内科的治療による救命率が低下してきているため、動向が異なってきた現存の状況をふまえ、急性肝不全のデータを整理し劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングポイントの見直しをする必要があると考えられる。

B．研究方法

2010年以降に埼玉医科大学にて集積された当班会議でのアンケート（埼玉医大 持田智教授、中山伸朗准教授の御協力）による全国調査より、肝移植症例におけるスコアリングの経過を再確認し、現状のスコアリングシステムの有用性を検討し、新たなスコアリングシステムを探索する。

C．研究結果

当班会議の班員諸施設ならびに日本肝臓学会所属施設を対象とした急性肝不全全国集計のうち2010年以降に、埼玉医科大学にて集積された症例を用いる。

2004～2009年、鹿児島大学の全国データ集計における検討では、治療病日毎にスコアリングの推移を確認すると、治療開始翌日では移植生存および移植死亡群いずれの項目においても差は認められないものの、5日経過した時点では、プロトロンビン時間、ビリルビン値、血小板値に有意差をもって移植死亡例において悪化する傾向があること、またこれらの症例は内科的治療に反応が乏しい可能性が高いと証明された。

さらに臨床病態の検討ではスコアリングポイント毎に各種バイオマーカーを検討したところ、IgG、CRP、LDHなどがそのポ

イントと相関または逆相関する傾向が認められた。

D．考察

肝移植に至った症例においてもスコアリングポイントの経過を詳細に確認すると、肝移植前の内科的治療時の反応性がある程度移植成績に關与する可能性が示唆された。昨今、内科的治療における救命率の低下など動向が異なってきたため、現状の急性肝不全のデータをもとに劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングポイントの見直しをする必要があると考えられた。

E．結論

スコアリングポイントの経過を追うことにより治療効果がある程度判断することが可能であると予想されるため、更なる検討が必要と思われる。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Imai K, Takai K, Hanai T, Shiraki M, Suzuki Y, Hayashi H, Naiki T, Nishigaki Y, Tomita E, Shimizu M, Moriwaki H. Impact of serum chemerin levels on liver functional reserves and platelet counts in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci* 2014;15:11294-11306.
2. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, Naiki T, Moriwaki H. Free fatty acid as a marker of energy malnutrition in liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2014;44:218-228.
3. Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, Ohtake T, Iwasa M, Tokumoto Y, Endo R, Kawamura NH, Shiraki M, Habu D, Tsuruta S, Miwa Y, Kawaguchi A, Kakuma T, Sakai H, Kawada N, Hanai T, Takahashi S, Kato A, Onji M, Takei Y, Kohgo Y, Seki T, Tamano M, Katayama K, Mine T, Sata M, Moriwaki H, Suzuki K.

Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1012-1018.

4. Shimizu M, Shirakami Y, Hanai T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shiraki M, Moriwaki H. Pharmaceutical and nutraceutical approaches for preventing liver carcinogenesis: Chemoprevention of hepatocellular carcinoma using acyclic retinoid and branched-chain amino acids. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:124-135.
 5. 清水雅仁, 白木 亮, 森脇久隆. 基礎から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチ 分岐鎖アミノ酸製剤を用いた肥満・過栄養に關連した肝発癌の抑制臨床栄養 2014;125:148-154.
 6. 末次 淳, 森脇久隆: 劇症肝炎におけるTNF- α を介したNF- κ B活性調節の細胞死および細胞生存シグナルへの影響肝胆膵 2014;68:513-518.
- ##### 2. 学会発表
1. 清水雅仁, 森脇久隆. ワークショップ8「生活習慣と肝病態の変遷: 明日の肝臓病学に向けて」生活習慣病治療薬を用いた肥満・糖尿病關連肝発癌の抑制 JDDW2014 (第18回日本肝臓学会大会) 2014年10月24日 神戸
 2. 白木 亮, 華井竜徳, 森脇久隆. パネルディスカッション11「肝硬変合併症の新しい治療戦略」肝硬変患者でのカルニチンの動態と肝性脳症への効果について. JDDW 2014 (第18回日本肝臓学会大会) 2014年10月24日 神戸
 3. 片山和宏, 森脇久隆, 鈴木一幸. ワークショップ9「肝障害における金属元素」肝硬変診療における亜鉛代謝の意義に關する検討. 第50回日本肝臓学会総会 2014年5月29日 東京
 4. 白木 亮, 華井竜徳, 森脇久隆. シンポジウム「肝疾患の栄養アセスメント

の現状と問題点」C型慢性肝疾患患者
における肥満の検討 第37回日本栄
養アセスメント研究会 2014年5月17
日 盛岡

5. 白木 亮, 華井竜徳, 今井健二, 末次
淳, 高井光治, 清水雅仁, 森脇久
隆. Research Forum3「肝炎の病態
と内科治療」肝硬変患者でのカルニチ
ンの動態と肝性脳症への効果について.
第 100 回日本消化器病学会総会
2014年4月24日 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

脳死肝移植待機リストにおける劇症肝炎患者の現状

研究協力者 玄田拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 先任准教授

研究要旨:2007年5月から2014年8月までの期間に脳死肝移植待機リストに初回登録されたレシピエント候補患者は1496例であり、そのうち劇症肝炎患者は200例、13%を占めていた。改正臓器移植法施行後の脳死ドナー数は年間45例前後、劇症肝炎患者登録数は年間40例前後で推移していた。改正法施行後の累積脳死肝移植施行率は登録後1週目、2週目でそれぞれ8.4%、19.2%であり、施行前と比較して増加していた。一方、最終転帰における待機死亡の割合は改正法施行前後で56%から28%に減少していた。

共同研究者
市田隆文 湘南東部総合病院 病院長

E. 研究目的

劇症肝炎患者の治療選択肢としての脳死肝移植の実現性を明らかにするために、脳死肝移植待機リストに登録された劇症肝炎患者の現状を調査した。

F. 研究方法

2007年5月から2014年8月の期間に日本脳死肝移植適応評価委員会において評価を受け、日本臓器移植ネットワークに脳死肝移植レシピエント候補として登録された劇症肝炎患者を対象とした。日本脳死肝移植適応評価委員会データベースに記録された適応評価時の臨床情報、検査成績と臓器移植ネットワークに登録された転帰を用いて、患者背景、待機生存率、脳死肝移植施行および最終転帰について調査を行った。

G. 研究結果

当該期間に脳死肝移植待機リストに初回登録された脳死肝移植レシピエント候補患者は1496例であり、そのうち劇症肝炎患者は200例（13%）であった。成人例（18歳以上）と小児例（18歳未満）に分けた場合、成人例では劇症肝炎は12%を占め肝硬変の50%に次ぐ頻度であった。一方、小児例では25%を占め、先天性胆道閉鎖症の30%に次ぐ頻度であった（図1）。劇症肝炎患者と脳死ドナーの年間登録数を比較すると、両者とも2010年の改正臓器移植法施行以降増加し、脳死ドナー数は年間45例前後、劇症肝炎患者登録数は年間40例前後で推

移していた（図2）。劇症肝炎患者の年齢分布は、成人例では明らかな好発年齢は認められなかったが、小児例では0歳児が大多数を占めていた（図3）。病型は急性型、亜急性型、LOHFがそれぞれ全体の38%、58%、4%の割合であった。脳死肝移植待機リスト登録後の待機生存期間の中央値は41日で、累積待機死亡率は登録後1週目、2週目、4週目でそれぞれ8.4%、19.2%、38.7%であった。一方、改正法施行前の累積脳死肝移植施行率は登録後1週目、2週目、4週目でそれぞれ2.5%、8.8%、8.8%であったが、施行後はそれぞれ7.5%、22.4%、39.8%に増加していた（図4）。待機リスト登録抹消時の転帰における脳死肝移植施行の割合は改正法施行前後で9%から27%に増加する一方、待機死亡の割合は56%から28%に減少していた（図6）。

図1 脳死肝移植待機リスト登録患者の背景疾患

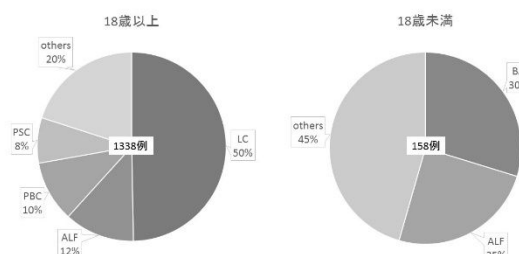


図2 脳死ドナー数と劇症肝炎患者登録数の年次推移

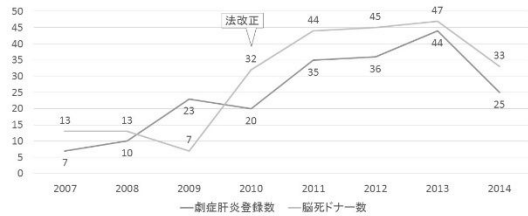


図3 劇症肝炎患者年齢分布

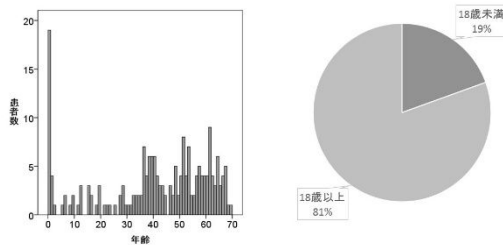


図4 累積脳死肝移植施行率

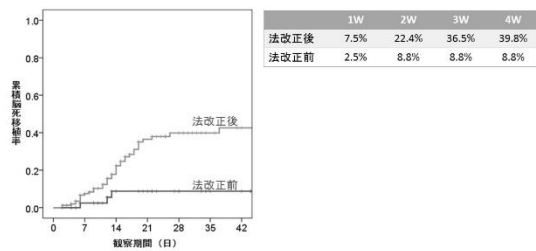
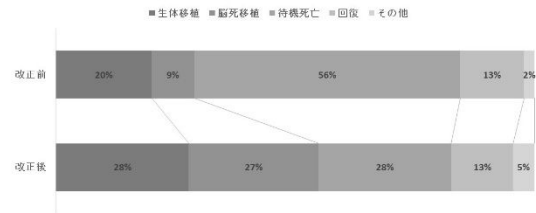


図5 最終転帰



H. 考 察

改正施行後の脳死ドナー数増加により脳最優先適応疾患である劇症肝炎患者に対する脳死肝移植施行率が増加した。この結果、脳死待機登録劇症肝炎患者の待機死亡の割合が減少したと考えられる。

E. 結 論

劇症肝炎患者に対する脳死肝移植は改正法実施後に実現性のある治療選択肢となった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 玄田拓哉、市田隆文. 脳死肝移植待機リストにおけるグラフト機能不全の現状. 第32回日本肝移植研究会. 2014年7月4日, 東京.

2) 玄田拓哉、市田隆文. 脳死肝移植待機症例から見たわが国の肝移植後グラフト機能不全の現状. 第18回日本肝臓学会大会. 2014年10月25日, 神戸.

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