

IA「広域株」の感染源・感染経路の 特定はできなかったが、

流行の特徴及び流行株の分子系統解析により、

ウイルスに汚染された食材などが限局された地域から
同一時期に短期間に全国規模で流通し、
同一株による全国的な同時流行に繋がったもの
と推察された。

今後、このような、かつもっと規模の大きい流行が起こる可能性は否定できない。流行状況を厳重に注視し、感染拡大阻止のための情報発信が重要である。

E型肝炎に関する研究成果

- ・ 北海道地区の献血者でのHEV-NATスクリーニングの成果
- ・ 肝移植後患者における慢性HEV感染の全国実態調査
- ・ フェレットにおけるferret HEVの一過性感染と持続感染
- ・ E型肝炎の抗ウイルス薬開発に向けた基礎検討
- ・ HEVの細胞侵入機構の解析

北海道地区献血者における HEV感染の実態調査

HEV-NATスクリーニングのまとめ

■ 調査期間	2014.1 - 2014.12	2005.1 - 2014.12
■ 検査総数	268,908	2,753,157
■ 陽性者数	35	314
■ 陽性率	0.013% (1/7,683)	0.011% (1/8,768)
■ 年齢	44.1+/-12.3 (20-67)	41.6+/-12.0 (17 - 68)
■ 男 : 女	32:3 (91%:9%)	241:73 (77%:23%)
■ Genotype (G3:G4)	27:4 (87%:13%)	286:24 (93%:7%)
■ Anti-HEV抗体		
IgM(-)/IgG(-)	29 (83%)	258 (82%)
IgM(+)/IgG(-)	0	3 (1%)
IgM(+)/IgG(+)	5 (14%)	39 (12%)
IgM(-)/IgG(+)	1 (3%)	14 (4%)
■ 動物内臓肉喫食歴*1	8/13 (62%)	141/202 (70%)
■ 肝機能異常(ALT>45 IU/L)	3*1/5*2 (60%)	47*3/83*2 (57%)

*1: peak ALT 46-161 IU/L

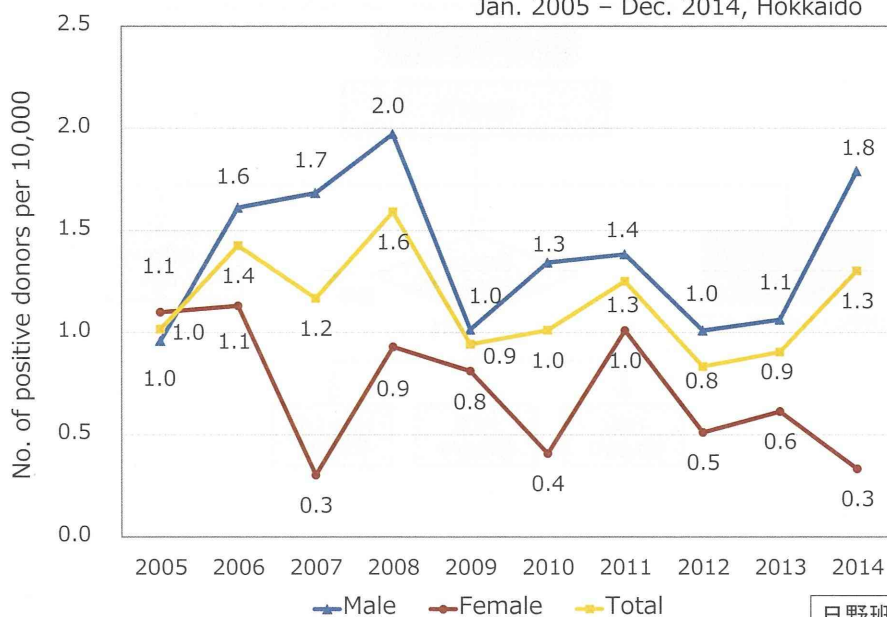
*2: 陽性献血後1ヶ月以内に2回以上経過観察できた陽性ドナー数

*4: peak ALT 48-3266 IU/L

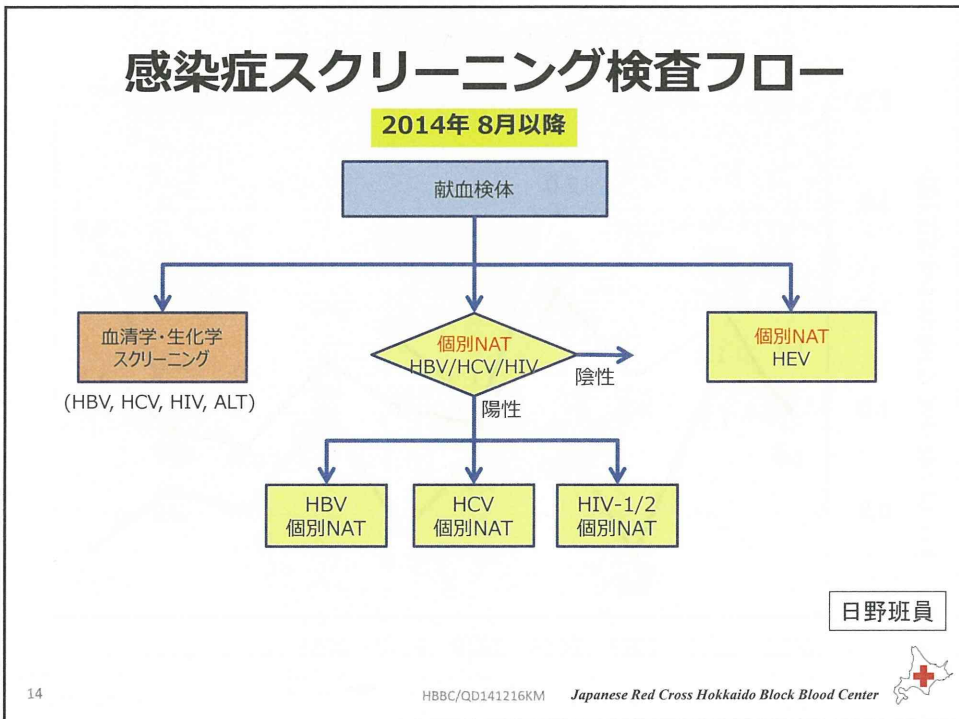
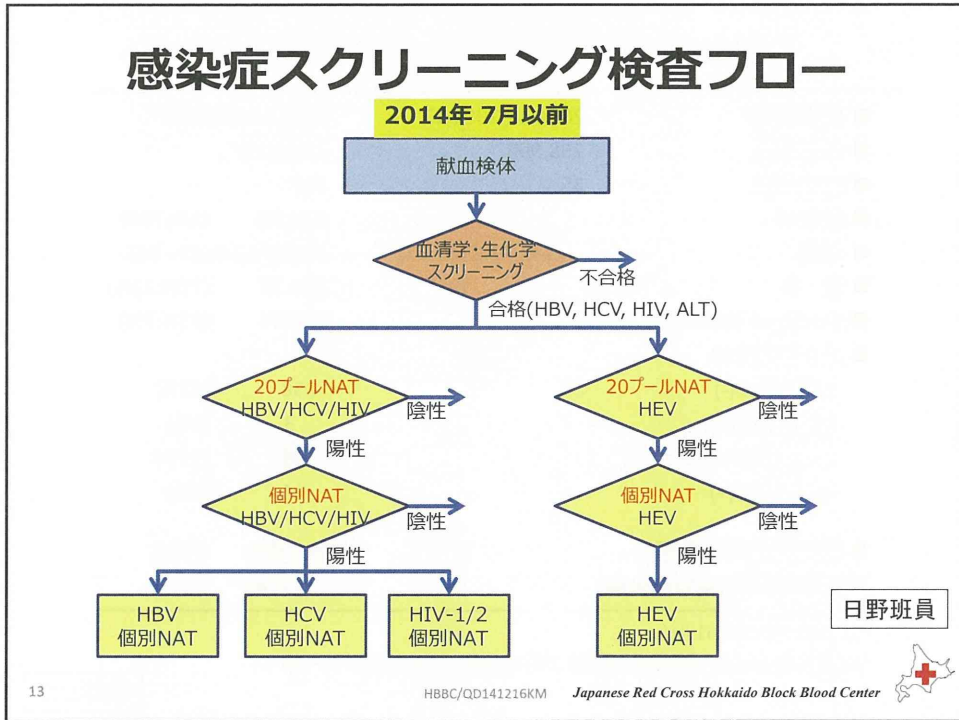
日野班員

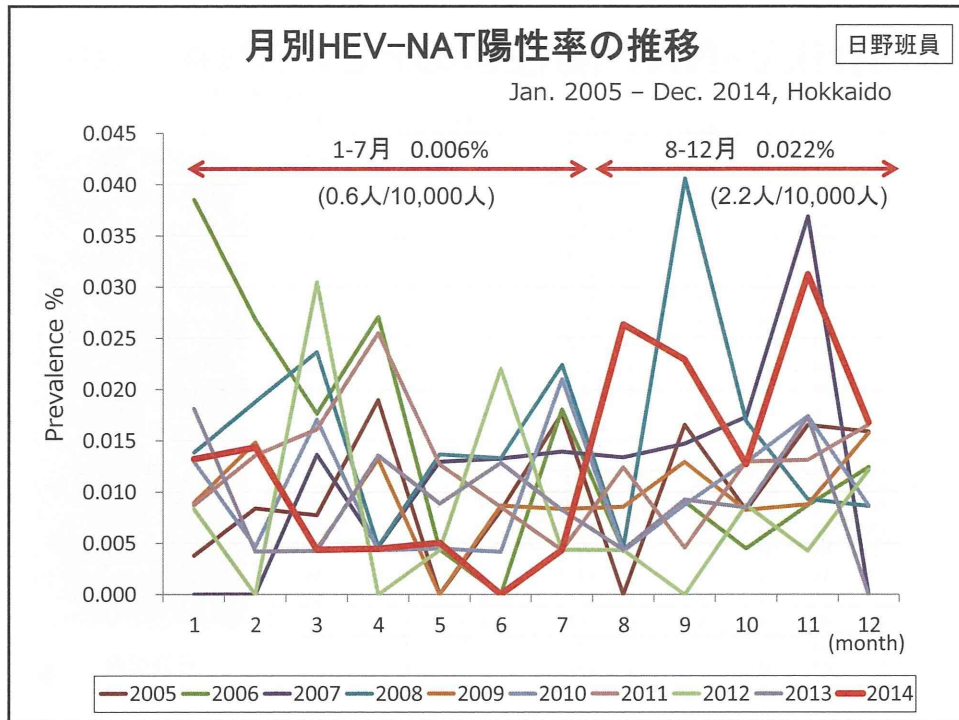
HEV-NAT陽性率の年次推移

Jan. 2005 - Dec. 2014, Hokkaido



日野班員





個別NATによるウィンドウ期短縮効果 日野班員

項目	検出感度 (IU/mL)		感度比率	倍加日数	WP短縮日数 (ID-NAT WP ^{*3})
	20P-NAT	ID-NAT			
HBV	64	4.3	14.9	2.6 ^{*1}	10.1
HCV	248	3.0	82.7	0.3 ^{*1}	1.9
HIV-1	836	18.0	46.4	0.5 ^{*1}	2.8
HEV	1020	12.3	82.9	2.0 ^{*2}	12.7

*1, S Kleinman, et al, Transfusion 2009, *2, in-house data
 *3, Schreiber GB, et al, N Eng J Med 1996 および in-house dataをもとに推定

16 HBBC/QD141216KM Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Center

個別HEV-NAT 陽性者のHEV RNA titer

2014年 8月 - 11月

No.	年齢	性別	個別 HEV- NAT	in-house Real-time PCR (log IU/mL)	HEV抗体		生化学 ALT	
					IgM	IgG		
1	54	M	+	-	NA	-	-	30
2	20	F	+	-	NA	-	-	13
3	66	M	+	-	NA	-	-	29
4	46	M	+	+	<1.3	-	-	31
5	43	M	+	+	<1.3	-	-	17
6	67	M	+	+	1.3	-	-	36
7	23	M	+	+	2.2	-	-	22
8	44	M	+	+	2.2	-	-	16
9	25	M	+	+	2.3	-	-	12
10	35	M	+	+	2.4	-	-	26
11	58	M	+	+	2.6	-	-	39
12	42	M	+	+	2.8	-	-	18
13	42	M	+	+	3.2	-	-	18
14	52	M	+	+	3.5	-	-	20
15	40	M	+	+	4.2	-	-	21
16	55	M	+	+	<1.3	+	+	4
17	45	M	+	+	<1.3	+	+	36
18	51	M	+	+	2.5	+	+	46
19	46	M	+	+	3.6	+	+	54
20	33	M	+	+	<1.3	-	+	21
21	67	M	+	+	<1.3	-	+	20

・想定以上にHEV感染が蔓延している。
 ・Low HEV RNA titerの血液がすべて感染性があるとは言えないが、感染リスクがあることは確かであり、北海道以外の地域での個別HEV-NATによる試験的な調査も必要かと思われる(班長)。

日野班員



17

HBBC/QD141216KM

Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Center

臓器移植患者におけるHEV感染と慢性化

国名	比較項目	頻度	文献
フランス	移植後のHEV感染	14/217 (6.5%) ^a	Kamar et al
	HEV感染14例での観察期間	3.9 (0.5-14.0)年	
	慢性化 ^c	<u>8/14 (57.1%)</u>	Legrand-Abravanel et al
	慢性化	<u>22/38 (57.9%)</u>	
オランダ	移植後のHEV感染	3/285 (1.1%) ^b	Haagsma et al
	全例(285例)の観察期間	8.9 (1.2-28.7)年	
	慢性化	<u>2/3 (67%)</u>	Haagsma et al
ドイツ	移植後のHEV感染	3/226 (1.3%) ^b	Pischke et al
	全例(226例)の観察期間	6.1 (0.1-25.0)年	
	慢性化	<u>2/3 (67%)</u>	Pischke et al

^a 移植後肝機能異常が認められた患者のなかでのHEV感染者の頻度

^b 移植患者全例についてのHEV感染者の頻度

^c 6ヶ月以上、血中HEV RNAが持続陽性

**6割は慢性化、
急速に肝硬変に進展**

Kamar et al. NEJM 358:811-817, 2008
 Legrand-Abravanel et al. JID 202:835-844, 2010
 Haagsma et al. Liver Transpl 15:1225-1228, 2009
 Pischke et al. Liver Transpl 16:74-82, 2010

慢性HEV感染の実態調査

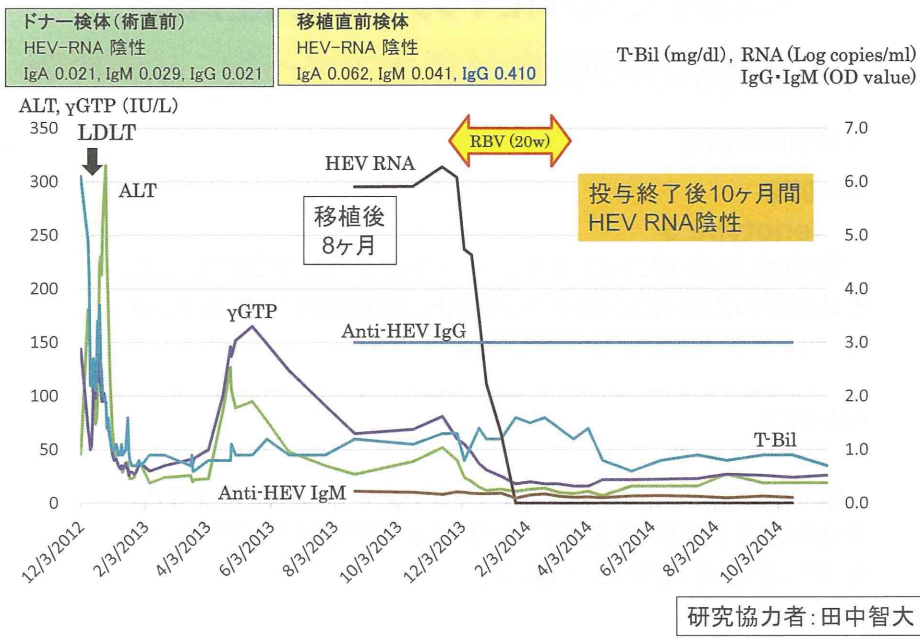
国内の肝移植患者1,978例(17施設)について
HEV抗体検査とHEV RNA測定を実施

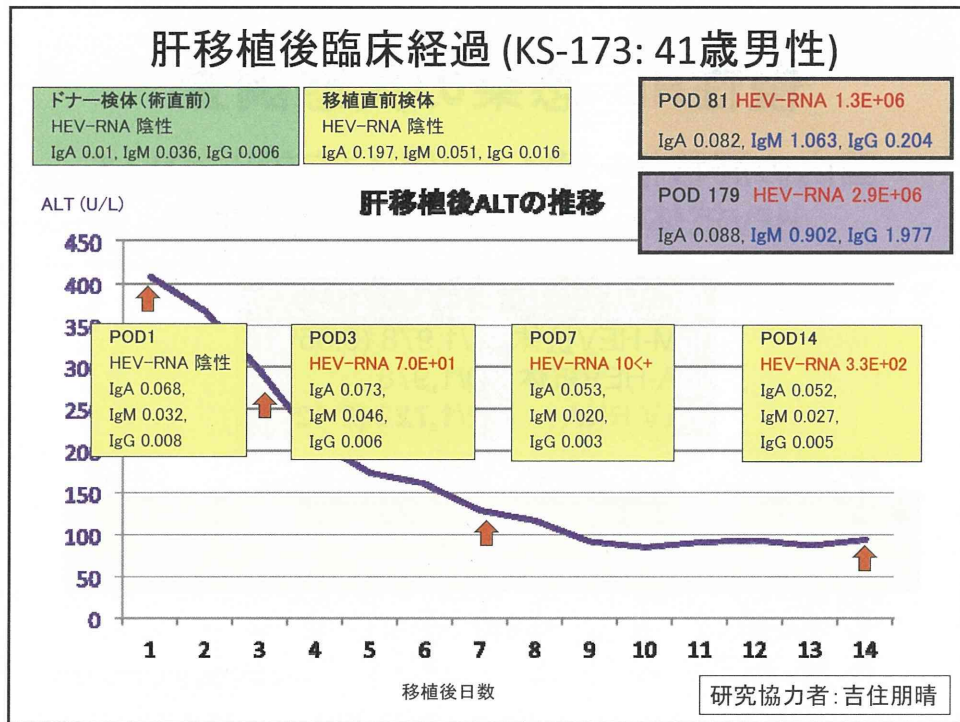
IgG-HEV抗体: 58/1,978 (2.9%)
IgM-HEV抗体: 1/1,978 (0.05%)
IgA-HEV抗体: 0/1,978
HEV RNA: 2/1,722 (0.12%)

・本調査により、我が国での少なくとも2例の現行HEV感染患者の存在が明らかになった。

大河内班員・班長

肝移植後臨床経過 (TK-072: 59歳女性)





＜2例でのHEVの感染経路＞

ともに移植に伴う輸血が原因であったことが判明

保存検体の調査

TK-072

Genotype 3

輸血血液の**17ロット中1ロット**がHEV RNA陽性であり、そのHEVは患者由来HEVとORF2領域の412塩基長の配列において完全に一致した。

KS-173

Genotype 3

輸血血液の**26ロット中1ロット**がHEV RNA陽性であり、そのHEVは患者由来HEVとORF2領域の412塩基長の配列において完全に一致した。

班長

本調査によって浮き彫りになった問題点とそれに対する対応について

- 2011年10月に保険収載された「IgA-HEV抗体検査」は急性E型肝炎の診断を目的としたものであり、慢性E型肝炎(慢性HEV感染)の診断には役立たない。
- 一般診療においてHEV RNAの測定はできないため、慢性E型肝炎(慢性HEV感染)患者が見逃されている。
- HEV-NATスクリーニングが行われていない北海道以外の地域で輸血後HEV感染が発生し、慢性化した。

検討事項

- ・HEV RNA検査の保険収載
- ・北海道以外の地域の血液センターでの試験的個別HEV-NATによる献血者でのHEV感染の実態調査

班長

フェレットにおけるferret HEVの一過性感染と持続感染

Detection of ferret HEV RNA and ALT in ferret serum samples (n=22)

Ferret No.	Days post importation					
	-17	10	109	117	130	153
4322	* 129/-	177/+	115/-			
4323	170/-	161/+	80/-			
4325	184/-	302/+	127/-			
4328	188/-	528/+	161/-	208/-		
4331	130/-	386/+	681/+	354/+		493/+
4341	220/-	121/-	71/-			
4357	203/-	135/-	193/-			
4359	246/-	147/-	422/+	257/+	213/-	115/-
4360	100/-	288/+	381/+	511/+	270/+	187/-
4372	125/-	172/+	331/+	244/+	290/+	
4374	129/-	231/+	219/+		196/+	294/+
4375	170/-	191/+	449/+	328/+	309/+	624/+
4380	148/-	245/+	505/+	464/+	407/+	547/+
4383	127/-	193/+	131/-			
4384	82/-	273/+	176/-			
4385	119/-	166/+	168/-			
4386	194/-	194/-	178/-			
4387	66/-	182/+	152/-			
4388	183/-	137/-	132/-			
4389	101/-	327/+	99/-			
4390	115/-	150/-	102/-			
4391	97/-	141/-	104/-			

肝障害を伴う

一過性感染
(n=10)

持続感染
(n=6)

フェレットはE型急性肝炎や慢性肝炎の動物モデルとして応用できる可能性がある。

*ALT value (IU/L)

+, positive for ferret HEV RNA; -, negative for ferret HEV RNA

李班員

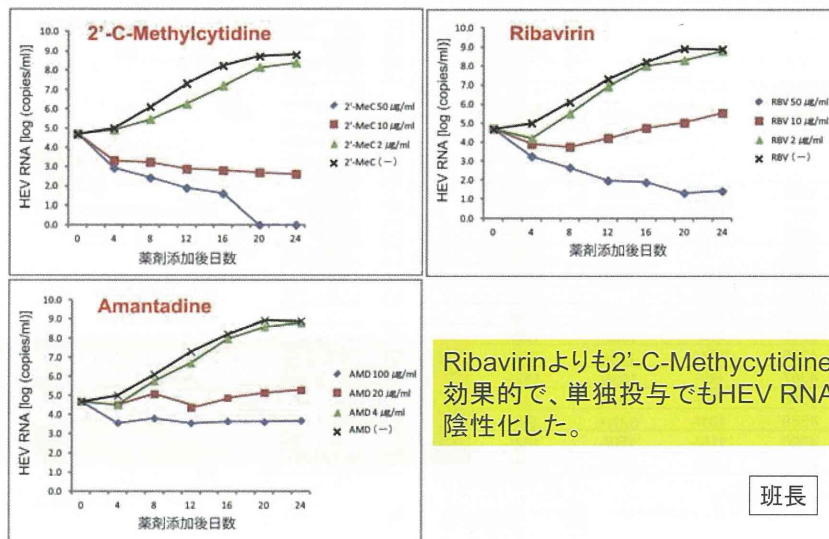
E型肝炎の抗ウイルス薬開発に向けた基礎検討

感染培養系において、
IFN α 、IFN λ 1、IFN λ 2、IFN λ 3、**リバビリン**、
アマンダジン、**2'-C-methylcytidine**は
 それぞれ単独でも濃度依存的に
 HEVの増殖を抑制しうることが明らかになった。

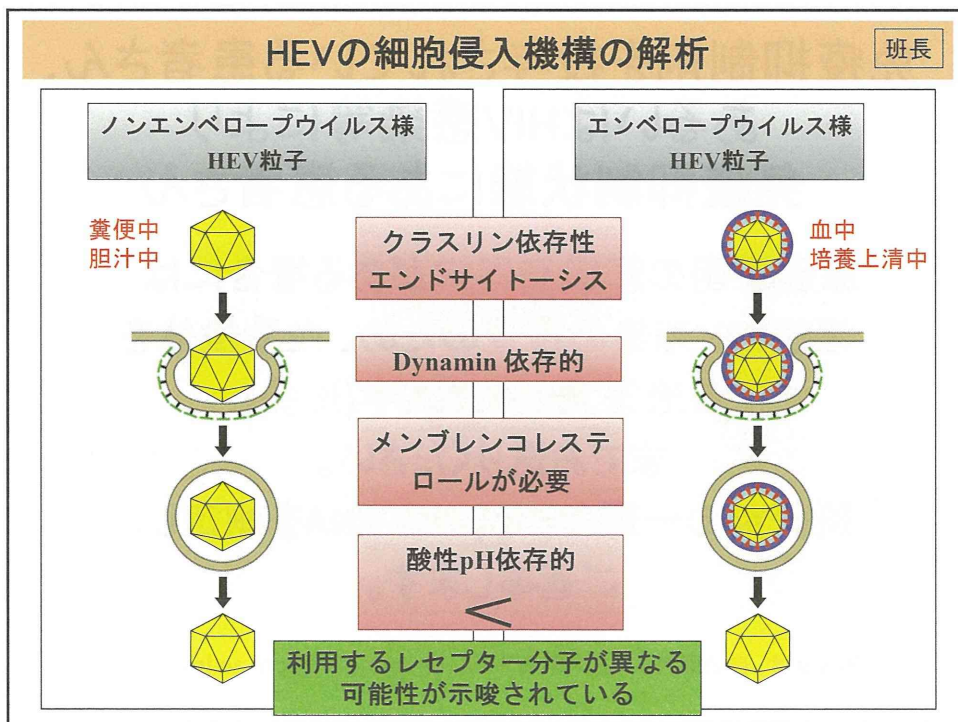
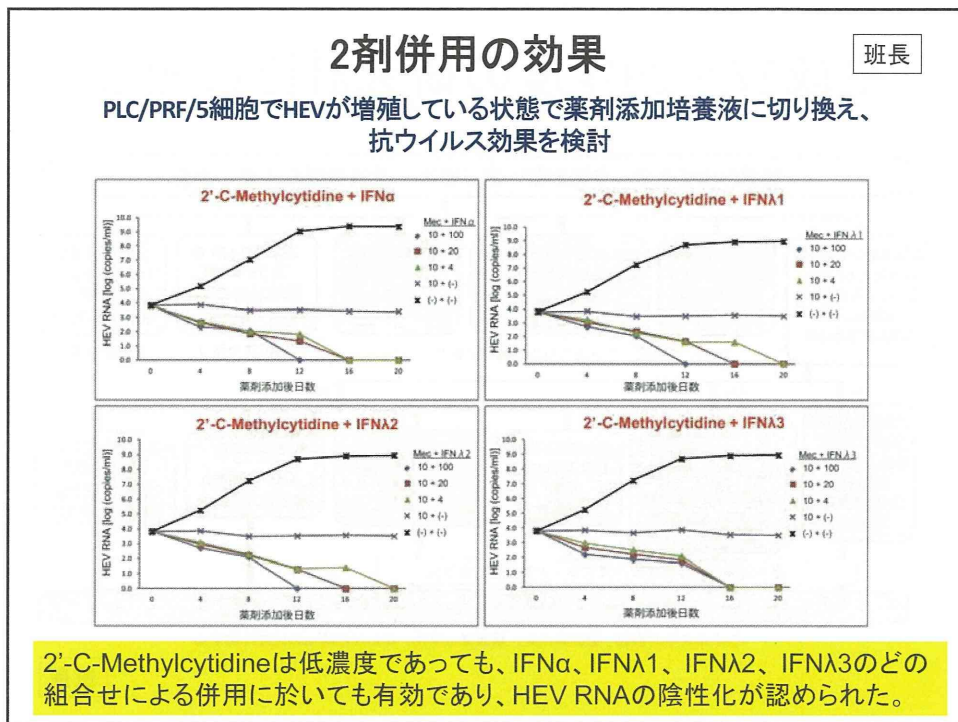
班長

単独投与の効果

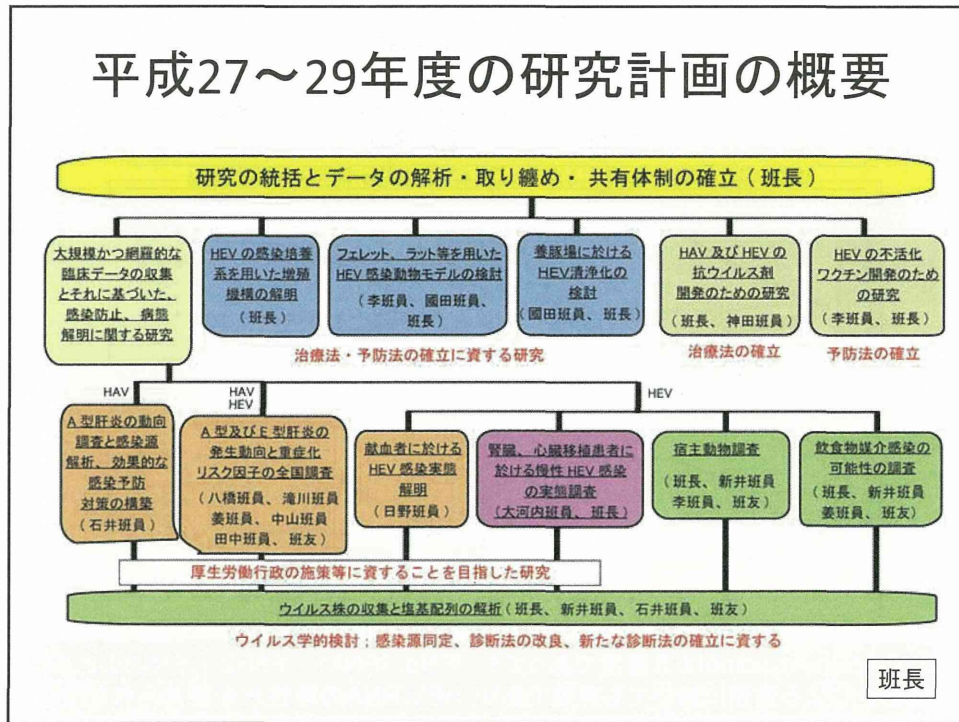
PLC/PRF/5細胞でHEVが増殖している状態で薬剤添加培養液に切り換え、
 抗ウイルス効果を検討



班長



平成27～29年度の研究計画の概要



免疫抑制剤を投与されている患者さん、
あるいはHIV感染等により
免疫抑制状態にある患者さん

原因不明の肝機能異常がある場合には、
慢性HEV感染の検査のため、血清検体を
自治医大ウイルス学(班長)

までお送りください。

班研究の一環として、HEV RNAを測定し、
ご返事します。

問合せは、自治医大ウイルス学のメール (immundiv@jichi.ac.jp)へ

班長

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
経口感染によるウイルス性肝炎(A型及びE型)の感染防止、病態解明、
遺伝的多様性及び治療に関する研究
平成26年度分担研究報告書

国立病院共同研究・急性肝炎調査結果とA型肝炎重症化の検討

研究分担者 八橋弘 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長

研究要旨：2013年1月から2013年12月に全国国立病院34施設の共同研究で登録された急性肝炎の症例登録数は88例であった。A型9例(10.2%)、B型31例(35.2%)、C型12例(13.6%)、E型7例(8.0%)、非ABCE型29例(33.9%)。A型肝炎の臨床像は、男女比6:3、年齢中央値39.6才(20-66才)、通常型(PT>40%、脳症なし)6例(66.7%)、重症型(PT<40%、脳症なし)3例(33.3%)、劇症型(PT<40%、脳症あり)0例(0%)。死亡例はいなかった。E型の臨床像は、男女比は5:2、年齢中央値58.3才(38-88才)、通常型(PT>40%、脳症なし)6例(85.7%)、重症型(PT<40%、脳症なし)1例(14.2%)、劇症型(PT<40%、脳症あり)0例(0%)。死亡例はいなかった。HEVのGenotypeは3jp型3例、3us型1例、3型(亜型同定不可)2例、4型1例であり、重症型の1例は4型であった。2014年1月から3月においてA型肝炎計14例が報告され、2013年とは異なり、流行的発生がみられた。

<研究協力者>

山崎一美(独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 臨床疫学研究室長)

A. 研究目的

1980年から2012年までの過去33年間に、国立病院機構肝疾患ネットワーク参加33施設内において急性肝炎症例は4,966例登録されてきた。このうち散発性急性肝炎として登録された症例数は4,674例で、うちA型が1,624例(34.7%)、B型が1,363例(29.2%)、C型が407例(8.7%)、非ABC型1280例(28.0%)であった。A型肝炎は、1983年(162例)と1990年(187例)に全国的な大流行を認めたが、それ以後は減少傾向にある。

今回は2013年の急性肝炎症例に確定された登録症例を報告する。

また2014年1月から3月にかけてA型急性肝炎の流行的発生が全国的に報告された。国立病院機構肝疾患ネットワークにおけるA型肝炎の迅速調査についても集計状況を報告する。

B. 研究方法

全国34施設からなる国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設医療機関において、各施設に急性肝炎として2013年1月から2013年12

月に入院した患者の症例登録をおこなった。

また2014年1月から3月においてA型急性肝炎の発生数を調査した。

倫理面への配慮：本研究は「疫学研究のための倫理指針」および「個人情報保護法」を順守し、患者への研究協力の説明と同意は、書面にて遂行した。

C. 研究結果

1) 症例登録数：2013年1月から2013年12月までの総登録数は88例であった。A型9例(10.2%)、B型31例(35.2%)、C型12例(13.6%)、E型7例(8.0%)、非ABCE型29例(33.9%)であった。

2) A型肝炎の臨床像：登録例9例の男女比は6:3、年齢中央値39.6才(20-66才)、通常型(PT>40%、脳症なし)6例(66.7%)、重症型(PT<40%、脳症なし)3例(33.3%)、劇症型(PT<40%、脳症あり)0例(0%)。死亡例はいなかった。

3) E型の臨床像：登録例7例の男女比は5:2、年齢中央値58.3才(38-88才)、通常型(PT>40%、脳症なし)6例(85.7%)、重症型(PT<40%、脳症なし)1例(14.2%)、劇症型(PT<40%、脳症あり)0例(0%)。死亡例はいなかった。Genotypeは3jp型3

例、3us 型 1 例、3 型 (亜型同定不可) 2 例、4 型 1 例であり、重症型の 1 例は 4 型であった。食歴では生レバー 1 例 (genotype 3)、鹿肉 1 例 (genotype 4) で、その他は原因となりうる明らかな食歴は確認できなかった。またいずれも海外渡航歴はなく、国内発生であった。

- 4) 2014 年 1 月から 3 月の A 型肝炎：計 14 例の症例が報告された。このうち瀬戸内海周辺の 5 医療機関から 8 例 (57.1%) が報告された。

D. 考察

我が国の A 型肝炎は、登録を始めた 1980 年代、広範囲の年齢において発症し毎年 2 月ごろを好発時期とし、季節集積性を強く認めていた。1983 年、1990 年に全国的な大流行があるが、いずれも季節集積性を認めていた。この傾向は 1995 年以降には喪失し、2013 年もその傾向はみられなかった。しかし、2014 年 1～3 月には全国的な流行を認めた。Genotype についての検討も含めなぜ流行したかについて今後さらなる検索を行っていく。

E 型については、海外渡航歴のある症例は 2010 年から報告されておらず、その後はすべて国内発症例であり、2013 年も国内発症であった。Genotype 4 型が 1 例 (51 才男性) 報告されたが、臨床型は重症化せず通常型で治癒した。2012 年は初めて死亡例が報告され、genotype 4 型であった。今後の動向を注意深く観測していく必要がある。

E. 結論

2013 年の A 型肝炎の発生数は前年とほぼ同じで流行的発生はなかったが、2014 年 1～3 月において流行的発生がみられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Bae SK, Yatsunashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepato Res.* 2014 Oct;44(10):E267-72.
2. 八橋 弘, 玉田陽子, 長岡進矢, 阿比留正剛. わが国におけるウイルス性急性肝炎の動向. *化学療法の領域* 28(増刊): 917-24, 2012.

3. 玉田陽子, 八橋 弘. A 型肝炎の臨床経過と特徴. *化学療法の領域* 28(増刊): 975-82, 2012.

4. 玉田陽子, 八橋 弘. ウイルス肝炎の臨床の最新の知識と実地診療への応用, A 型肝炎の現状と今後の展望—診療のすすめかた—. *Medical Practice* 30(2): 236-241, 2013. 2. 1.

5. 八橋 弘. 疾患編, 第 IX 章 肝疾患, ①急性肝炎 (A 型肝炎, B 型肝炎, C 型肝炎, D 型肝炎, E 型肝炎). *肝臓専門医テキスト*. 日本肝臓学会編集, 南江堂, 東京, pp. 186-190, 2013. 3. 30, 497 頁

6. 八橋 弘. IV. 肝臓 (各論) / 感染症, その他のウイルス肝炎 (D 型肝炎, E 型肝炎, EB ウイルス, サイトメガロウイルス). *専門医のための消化器病学* 第 2 版, 小俣政男・千葉勉監修, 下瀬川徹・渡辺守・木下芳一・金子周一・檜田博史編集, 医学書院, 東京, pp. 363-366, 2013. 10. 15.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
経口感染によるウイルス性肝炎(A型及びE型)の感染防止、病態解明、
遺伝的多様性及び治療に関する研究
平成26年度分担研究報告書
わが国におけるA型およびE型の急性肝不全の実態調査報告

研究分担者 中山 伸朗 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 准教授

研究要旨：従来の「劇症肝炎，遅発性肝不全（LOHF）」を含む「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の全国調査」を実施し，そのデータを基にA型肝炎ウイルス（HAV）およびE型肝炎ウイルス（HEV）に起因する急性肝不全症例の実態を解析した。A型の急性肝不全症例数は，2年連続で前年より減少して7例が登録され，急性肝不全の2.5%（7/276），劇症肝炎の成因に起因する急性肝不全症例の3.2%（7/219）とそれぞれの割合も低下した。昏睡型の2例とも年齢的に肝移植の適応なく，内科的治療が実施されたが，死亡した。非昏睡型は内科的治療で5例全例が救命された。E型の急性肝不全症例は5例が登録され，4例が非昏睡型で，内科的に救命された。昏睡型は，脳内出血を併発した亜急性型1例で，肝移植の適応なしとされ，人工肝補助療法を実施されたが，死亡した。2010-2013年の4年間に発症し，全国調査に登録されたA型およびE型急性肝不全65症例において，病型，予後と背景因子の関連を検討した。2010年から2013年までに発症したA型とE型の急性肝不全症例を解析した結果，高齢者で昏睡型の症例が多く，多彩な合併症を併発することが，予後不良の要因になっていると考えられた。

<研究協力者>

持田 智 埼玉医科大学 消・肝内科 教授

A. 研究目的

2011年に欧米の「acute liver failure」に相当する疾患概念として，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（PT）が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すものをわが国では「急性肝不全」と定義することになって3年が経過した。薬物中毒，循環不全，悪性腫瘍の肝浸潤，代謝性，術後肝不全など，肝炎を伴わない成因の肝不全も加えられた，この新たな定義において，昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症をきたし，プロトロンビン時間が40%以下を示すものと定義される劇症肝炎は，「急性肝不全・昏睡型」に含まれる。平成23年度～25年度は2010年～2012年に発症した症例を対象にして「急性肝不全」の基準に基づく全国調査を実施し，A型では従来の劇症肝炎に相当する昏睡型10例，非昏睡型が31例，E型ではそれぞれ2例と10例が登録された。

平成26年度も調査対象を「劇症肝炎，遅発性肝不全（LOHF）」から新たな診断基準に準拠した「急性肝不全」に拡大した「2013年に発症した急性肝不全の全国調査」を実施し，その結果を基にA型およびE型肝炎症例の実態を解析した。

また本年度は2010年から2013年までの4年間に発症して，全国集計に登録されたA型，E型の急性肝不全を対象にして，病型，予後と背景因子

を検討した。

B. 方法

1) A型およびE型の急性肝不全，LOHFの実態調査

消化器病学会と肝臓学会の評議員が勤務する519診療科と救急医学会の会員が勤務する259診療科（計778施設）を対象として2013年に発症した「急性肝不全」の全国調査を実施した。その結果を基にA型肝炎ウイルス（HAV）およびE型肝炎ウイルス（HEV）に起因する急性肝不全症例の実態を解析した。

2) A型およびE型急性肝不全の病型間の比較と予後と背景因子の関連

平成23年度から平成26年度の厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の全国集計に登録された2010～2013発症のA型の急性肝不全48例，E型の急性肝不全17例を対象に，非昏睡型と昏睡型，また内科的治療の救命例と，死亡例と肝移植施行例に二分して，背景因子の項目毎に比較検討を行った。

統計解析には，ソフトウェアはSPSS Statistics 19（IBM）を用い，Studentのt検定，Welchの検定， χ^2 二乗検定，Fisherの直接法を実施した。

倫理面への配慮：各施設において匿名化されたデータを集計・解析するもので，アンケート調査は埼玉医科大学倫理委員会の承認の元に実施されている。

C. 成績

1) 2013年に発症したA型の急性肝不全の特徴

診断基準に合致した急性肝不全症例は LOHF の 12 症例も含めると 276 例が登録された。劇症肝炎と同じ成因による急性肝不全が 208 例、うち劇症肝炎に相当する昏睡型の症例は急性型 40 例、亜急性型 64 例で、LOHF 症例は 11 例であった。

A 型の急性肝不全症例数は、2 年連続で前年より減少して 7 例が登録され、急性肝不全の 2.5% (7/276)、劇症肝炎の成因に起因する急性肝不全症例の 3.2% (7/219) とそれぞれの割合も低下した。劇症肝炎に相当する昏睡型は 2 例で、2003 年以降は、劇症肝炎、LOHF の登録数は 1~5 例で推移している (図 1)。

登録施設の所在地は、3 例が首都圏で、その他は北海道 2 例、岩手県 1 例、岡山県 1 例で、近畿や九州からの報告はなかった。男性が 3 例、女性が 4 例で、病型は非昏睡型が 71.4% (5/7)、昏睡型が 28.6% (2/7)、年齢 (平均±SD) は非昏睡型で 59.6 ±10.1 歳、昏睡型は 72 歳女性と 84 歳の男性だった (表 1)。合併症は 57.1% (4/7) に発生し、非昏睡型 3 例と昏睡型 1 例であった。昏睡型の 2 例とも年齢的に肝移植の適応なく、内科的治療が実施され、死亡した。非昏睡型は内科的治療で 5 例全例が救命された。

病型別に背景因子の特徴を検討すると、非昏睡型 5 例では男女比は 2 : 3、年齢 (平均±SD) は 59.6 ±10.1 歳で合併症数 (平均±SD) は 0.6 ±0.5 と少なかったが、2010 年~2012 年の同病型の症例に比較すると高齢化していた (表 2)。昏睡型は 2 例とも亜急性型で PT40%以下に低下し、従来の劇症肝炎の基準を満たした。72 歳の女性は直腸癌の術後でユーエフティーとデパスを内服していたが、これらの薬物は DLST 陽性であり、薬物アレルギー性の肝障害の要素が A 型肝炎の病態を修飾していた可能性がある。ステロイドパルス投与に加えて血漿交換と CHDF が施行されたが、救命には至らなかった。亜急性型のもう 1 例 84 歳の男性は高血圧症、糖尿病を有し、腎障害を合併した。人工肝補助療法は施行されず、ステロイド投与を受けたが死亡した。HAV のジェノタイプは IIIA であった。

2) 2013年に発症したE型の急性肝不全の特徴

2013 年に発症した E 型の急性肝不全症例は 5 例が登録され、4 例が非昏睡型で、内科的治療により救命された (表 3)。残る 1 例は、昏睡型・亜急性型で、内科的治療の末に死亡した。

非昏睡型は 4 例とも男性で、45 歳と 65 歳が北海道、79 歳が岩手県、そして 41 歳が東京から登録された。45 歳男性は、肥満と脂質異常症を有し、腎障害を併発したが、ステロイドパルス療法とシクロスポリンの投与で救命された。65 歳と 79 歳の症例は、高血圧症に加えて、それぞれ糖尿病と

狭心症を基礎疾患として有していたが、合併症の併発なく、内科的治療で救命された。41 歳の男性では、もともとの基礎疾患なく、合併症の発症もなかったが、ステロイドパルス療法で治癒した。57 歳の女性は、黄疸出現後に脳内出血を併発したため、その後 II 度以上の肝性脳症が出現したが、肝移植の適応なしとされた。人工肝補助療法を実施されたが、死亡した。

3) 2010年から2013年に発症したA型およびE型急性肝不全の実態

① A 型急性肝不全の病型間の比較と予後と背景因子の関連

厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の全国集計に登録された 2010~2013 発症の A 型の急性肝不全 48 例を非昏睡型と昏睡型の 2 群に分けて、背景因子と予後の各項目を表 4 に示す。非昏睡型 36 例、昏睡型 12 例でどちらも男性の比率が高く、両群間で男女比の差はなかった。しかし年齢 (平均±SD) は非昏睡型 49.6 ±13.2 歳に対して昏睡型 61.4 ±11.3 歳で、有意に ($p < 0.01$) 高齢であった。薬物の服用歴を有するのは、非昏睡型 40.0%に対して昏睡型 83.3%とこれも有意に ($p < 0.05$) 高率であったが、基礎疾患を有する率は、それぞれ 38.9%と 66.7%で有意な差異ではなかった ($p = 0.111$)。昏睡型では肝萎縮の出現率が高く ($p < 0.05$)、腎障害や感染症など急性肝不全の合併症数は非昏睡型より多い傾向を示した ($P = 0.056$)。予後は、非昏睡型では全員が内科的に救命されたのに対し、昏睡型では内科的治療の救命率が 50%で、2 例に肝移植が実施された。

次に同じ A 型の急性肝不全 48 例を内科的に救命された 41 例と、死亡例と肝移植例を合わせた 7 例に区分すると (表 5)、両群間で男女比に差はなかったが、死亡+移植群は年齢がより高齢で ($p < 0.01$)、病型にも差異を認めた。また、死亡+移植群は有意に合併症数が多く、肝萎縮の出現率も高率であった。

② E 型急性肝不全の病型間の比較と予後と背景因子の関連

全国集計に登録された 2010~2013 発症の E 型急性肝不全 17 例を、A 型と同様、非昏睡型と昏睡型の 2 群に分けて背景因子と予後の各項目を比較検討した。男女比に差異を認めなかったが、年齢 (平均±SD) は非昏睡型 55.2 ±15.9 歳に対して昏睡型 63.8 ±6.2 歳で、有意に高かった ($p < 0.05$) (表 6)。また、合併症数、肝萎縮の出現率も昏睡型で有意に高値であった。

次に同じ E 型の急性肝不全 17 例を内科的に救命された 15 例と、死亡 2 例に区分すると (表 7)、A 型と同様に、死亡例は高齢で、肝萎縮が 2 例とも出現しており、合併症数も有意に高い ($p < 0.01$) 実態が明らかとなった。

D. 考案

2013年に発症したA型の急性肝不全症例の登録数は、昨年と比較して減少し、2年連続で前年を下回る結果となった。しかし、従来の劇症肝炎に相当する昏睡型とLOHFを合わせた症例の登録数は、2003年以降、1~5例と比較的少数ながら同様に推移しており、4年に1回の流行年には増加する傾向を示している。感染症動向調査によると、2014年はA型肝炎の流行が見られており、2014年発症例を対象にした来年度の調査には登録数が増加すると予想される。

2013年発症のA型急性肝不全症例のうち、非昏睡型は全5例で、2010年~2012年発症例と比較すると高齢化していたが、合併症を併発しても1種類だけで、全員、内科的治療で救命され、予後良好の点では2012年以前と変わらなかった。従来、A型劇症肝炎では急性型が多数を占めていたが、2013年発症の劇症肝炎に相当する昏睡型は2例とも亜急性型で、72歳と84歳と高齢で、移植の適応から外れ、内科的治療の甲斐なく死亡した。高齢化している以外に、昏睡型の病型や病態に変化が生じているのかについては、今後の症例の集積が必要である。

2012年にはE型で劇症肝炎に相当する昏睡型の登録はなかったが、今回、調査対象とした2013年には亜急性型が1例、登録された。57歳と比較的若年の女性であったが、II度以上の肝性昏睡を発症する前に脳内出血を生じており、肝移植の適応からも外れると判断され、救命には至らなかった。非昏睡型の4例はいずれも内科的治療で救命され、2012年以前と同様、昏睡型に移行しなければ予後良好であった。

2010年から2013年に発症したA型とE型急性肝不全症例が、それぞれ48例と17例にまで集積されてきたことから、これらを対象にして、非昏睡型と昏睡型の比較、また内科的治療の救命例と、死亡例+肝移植例に二分して、転帰と背景因子の関連について検討を行った。昏睡型は、A型、E型とも、非昏睡型と比較して、有意に高齢で、肝萎縮の発現率が高く、腎障害など合併症を多く併発して予後不良になっている実態が示された。また生存例に比較した死亡例+肝移植例においても、有意に年齢が高く、合併症数が多く、これらの特徴はA型とE型に共通して認められた。基礎疾患を有する率では、いずれの群間にも有意な差異は認められなかったが、A型の非昏睡型と昏睡型間の検定では $P=0.111$ であり、今後、症例数が増えれば、昏睡型で有意に高率となる可能性がある。

E. 結語

2013年に発生したA型の急性肝不全のうち、非昏睡型は高齢化していたものの、予後が良好であったが、昏睡型は2例とも亜急性型で、死亡した。

E型も非昏睡型は全員、内科的治療で救命されたが、昏睡型の1例は脳内出血を合併して、肝移植の適応からも外れた。一方、2010年から2013年までに発症したA型とE型の急性肝不全症例を解析した結果、高齢者で昏睡型の症例が多く、多彩な合併症を併発することが、予後不良の要因になっていると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, Fujiwara K, Ichida T and 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; 44: 365-367.
- 2) 中山伸朗. 肝炎ウイルス感染に対する予防と対策. *Medicina* 2015 ; 52 : 258-262.
- 3) 中山伸朗, 持田 智. 急性肝不全の成因別実態と治療法の現状. *消化器内科* 2014 ; 59 : 349-359.

2. 学会発表：

- 1) 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.
- 2) 中尾将光, 中山伸朗, 持田 智. わが国におけるA型, E型の急性肝不全の実態. 第40回日本肝臓学会東部会, 東京, 2014年11月28日.
- 3) 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. 第18回日本肝臓学会大会, 神戸, 2014年10月23日.
- 4) 中山伸朗, 桶谷 真, 坪内博仁, 持田 智. わが国におけるA型劇症肝炎の実態—予後の悪化に寄与する要因の検討—. 第100回日本消化器病学会総会, 東京, 2014年4月23日.
- 5) Nakayama N, Tsubouchi H, Mochida S and the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Etiology, Clinical Features and Outcome of Acute Liver Failure in Japan. The liver meeting 2014 of AASLD (米国肝臓学会会議), Boston, 9. Nov. 2014.

G. 知的所有権の取得状況

特許申請：なし

実用新案登録：なし

その他：なし

表1 HAVに起因する急性肝不全の背景因子 - 2013年 -

平均±標準偏差	非昏睡型	昏睡型	
	(5)	亜急性型(2)	
男:女	2:3	女性	男性
年齢	59.6 ± 10.1	72	84
HBVキャリア (%)	0/5 (0)	-	-
基礎疾患 (%)	2/5 (40.0)	直腸癌	高血圧症, 糖尿病
薬物歴 (%)	2/5 (40.0)	ニューエフティール, デバス	ファモチジン イナビル
予後 (生存率)	5/5 (100)	死亡 ステロイドパルス, 血漿 交換, CHDF	死亡 ステロイド投与
合併症数	0.6 ± 0.5	0	1 (腎障害)

表2 A型の急性肝不全の背景因子 - 2010~12年 -

平均±標準偏差	非昏睡型	昏睡型	
	(31)	急性型 (8)	亜急性型(2)
男:女	26:5	6:2	1:1
年齢	47.9 ± 13.0	56.4 ± 8.9	65.0 ± 2.8
HBVキャリア (%)	1/28 (3.6)	0/8 (0.0)	0/2 (0.0)
基礎疾患 (%)	12/31 (38.7)	5/8 (62.5)	1/2 (50.0)
薬物歴 (%)	12/30 (40.0)	6/8 (75.0)	2/2 (100)
予後 (生存率)	31/31 (100)	4/7 (57.1):移植1	1/1 (100):移植1
合併症数	0.3 ± 0.5	1.5 ± 1.5	0.5 ± 0.7

表3 E型の急性肝不全の背景因子 - 2013年 -

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
性別	男	男	男	男	女
年齢	41	45	79	65	57
病型	非昏睡型	非昏睡型	非昏睡型	非昏睡型	昏睡型 亜急性
基礎疾患	無	脂質異常症	高血圧, 狭心症	高血圧, 糖尿病	無
薬物歴	無	無	有	有	無
予後	生存	生存	生存	生存	死亡 PE, on-line HDF
合併症数	0	1 腎障害	0	0	3 肺炎, ARDS, 脳浮腫
HEV診断法	IgA抗体	PCR, IgA抗体 Genotype 4	PCR, IgA, IgE抗体 Genotype 3	PCR, IgA, IgE抗体	IgA抗体

表4 A型の急性肝不全の病型と背景因子 - 2010~2013年 -

平均±標準偏差	全体	病型	
	(48)	非昏睡型 (36)	昏睡型(12)
男：女	36：12	28：8	8：4
年 齢	52.5 ± 13.7	49.6 ± 13.2	61.4 ± 11.3
HBV キャリア (%)	1/44 (2.3)	1/32 (3.1)	0/12 (0)
基礎疾患 (%)	22/48 (45.8)	14/36 (38.9)	8/12 (66.7)
薬物歴 (%)	24/47 (51.1)	14/35 (40.0)	10/12 (83.3)
予 後 (生存率)	41/46 (89.1):移植2	36/36 (100)	5/10 (50.0):移植2
合併症数	0.5 ± 0.8	0.3 ± 0.5	1.2 ± 1.3
肝萎縮	3/46 (6.5)	1/35 (2.9)	2/11 (18.2)

表5 A型の急性肝不全の転帰と背景因子 - 2010~2013年 -

	生存例 (41)	死亡+移植例 (7)
男：女	32：9	4：3
年 齢 (平均±SD)	49.9 ± 12.5	67.9 ± 9.5
病 型 非昏睡：急性：亜急性	36：4：1	0：4：3
基礎疾患 (%)	17/41 (41.5)	5/7 (71.4)
薬物歴 (%)	18/40 (45.0)	6/7 (85.7)
合併症数	0.3 ± 0.5	1.7 ± 1.4
肝萎縮	1/40 (2.5)	2/6 (33.3)