

の2-3倍に上昇することと記載されているが、2015年の全国調査ではALPが正常値の2倍以内の症例が46%を占めたため、ALP値及び高値の期間を定義しないこととした。

4. 炎症性腸疾患の合併

症状に乏しく、深部大腸に所見が強いため大腸内視鏡で診断することが推奨される。罹患範囲は全結腸型が最も多いが、右側結腸に炎症が強い所見、rectal sparing、backwash ileitis が特徴的と報告されている。

欧米ではPSCに炎症性腸疾患が合併する頻度は60~80%と報告されているが、2015年の全国調査では合併頻度は40%で潰瘍性大腸炎が最も多かった。PSCの発症年齢は2峰性を呈し、若年発症のグループに炎症性腸疾患の合併が多かった。

5. 病理学的所見

Fibrous cholangitis (fibrous obliterative cholangitis, onion-skin lesion)が特徴的であるが、他の疾患においても同様な所見がみられる場合があり解釈には注意を要する。またこれらの所見が得られる頻度は高くなく、他の肝、胆道疾患を除外することが重要である。

肝生検はSmall duct PSCやAIHのoverlapを診断する際には重要である。

D. 考察

今回2個の大項目と2個の小項目からなる原発性硬化性胆管炎の診断基準を作成した。肝内結石・硬化性胆管炎分科会において2015年の全国アンケート調査を参考に日本の現状にあった診断基準を作成するように心がけた。6回の分科会における班員の意見を参考に作成した。また第51回胆道学会の国際パネルディスカッション、2015 JDDWの国際シンポジウムで発表し討議を行った。

今回の診断基準改定案は胆管自体に直接関係ある大項目2つと胆管以外の小項目2つからなるように作成した。

典型的な胆管像を呈する場合はALPの上昇、炎症性腸疾患の合併、特徴的な肝組織像が得られれば確診とした。また典型的な胆管像のみの場合は準確診とした。

典型的な胆管像を呈さない場合はALPの上昇、炎症性腸疾患の合併、特徴的な肝組織像のすべてを満たせば確診であるが、ALPの上昇、炎症性腸疾患の合併、特徴的な肝組織像のうち2項目のみを満たす場合は準確診とした。

典型的な胆管像を呈さないが、炎症性腸疾患の合併、特徴的な肝組織像のいずれか一方のみの場合は疑診とした。

以上より典型的な胆管像を呈すれば診断は比較的容易であるが、典型的でない場合は診断が難しい。そこで今後は合併する炎症性腸疾患の特徴を明らかにしたり、PSCに特徴的な肝組織像を明らかにしていき診断の精度を上げる必要があると考えられた。

E. 結論

2015年の全国アンケート調査の結果に基づいて原発性硬化性胆管炎の診断基準案を作成した。日本の実情に合わせるために、さらなる調査が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Naitoh I, Nakazawa T, Okumura F, Takada H, Hirano A, Hayashi K, et al. Comparison of intraductal ultrasonography findings between primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis J Gastroenterol Hepatol. 2015;30:1104-9
2. Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, et al. Isolated intrapancreatic IgG4-related

sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 28; 21(4): 1049-1370, 2015
3. Nakazawa T, Naitoh I, Ohara H. IgG4-related sclerosing cholangitis. Autoimmune pancreatitis, Springer, P101-110, 2015.

4. 中沢貴宏、清水周哉、林 克己、山田智則、日下部篤宣、蟹江 浩、他
特集 難治な胆道良性疾患の対処法を考える ERCPによる直接胆道造影
肝胆膵 Vol171 ; 381-388. 2015.

5. 中沢 貴宏、大原弘隆
IgG4-関連疾患との関連、IgG4 関連硬化性胆管炎を中心に
日本膵臓学会誌 膵臓 Vol130 ; 107-115, 2015

14.

2. 学会発表

1. Tazuma S, Nakazawa T, Notohara K, Isayama H, Tsuyuguchi T, Serikawa M et al. APASL February 23 2016 Tokyo

2. Nakazawa T, Notohara K, Tazuma S
Amendments of the clinical daiagnostic criteria for sclerosing cholangitis. JDDW 2015, Octorber 8, 2015, Tokyo

3. Nakazawa T, Notohara K, Tazuma S
Amendments of the clinical daiagnostic criteria for sclerosing cholangitis. 第 51回日本胆道学会 September 17
Utunomiya.

4. Naitoh I, Nakazawa T. The efficacy and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatograh-y-related procedure in the dianosis of IgG4-related sclerosing cholangitis
JDDW 2015 Tokyo October 9 Tokyo

5. 内藤 格、中沢貴宏、大原弘隆
原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎の鑑別診断における現状と問題点

第101回 日本消化器病学会総会 2015年
4月25日 仙台

6. 内藤 格、中沢貴宏、大原弘隆
IgG4 関連硬化性胆管炎の鑑別診断における
内視鏡検査の有用性

第89回内視鏡学総会 2015年5月31
日 名古屋

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

原発性硬化性胆管炎診断基準

— 病理から —

研究協力者 能登原 憲司 倉敷中央病院病理診断科 主任部長

研究要旨：原発性硬化性胆管炎 (PSC) 診断基準における肝生検の扱いを検討する目的で、最近の主要な成書、ガイドラインの比較検討を行った。いわゆる onion-skin lesion を表現する用語はさまざまであったが、fibrous obliterative cholangitis が最も的確に病変を表現していると思われた。Onion-skin lesion は特徴的ではあるものの、PSC に特異的ではないとしているものが多く、それ故に3つのガイドラインでは画像所見が典型的ならば肝生検は不要としていた。病期の評価のため肝生検が有用としている成書もあった。いずれも、PSC-autoimmune hepatitis overlap 症候群や small duct PSC の診断の際には肝生検が必要としていたが、small duct PSC についての具体的な記述は曖昧で、診断基準での言及は時期尚早と思われた。肝生検における胆管炎像の特異性や、small duct PSC の見直しなど、今後の検討の余地がある。

A. 研究目的

原発性硬化性胆管炎 (以下 PSC) の診断における肝生検の重要性については、報告者により考え方が異なっているのが実情である。また、small duct PSC は果たして存在するのか、本当に PSC なのかについても議論は乏しい。PSC の診断基準策定にあたっては、肝生検で PSC は診断可能か、PSC の肝生検は推奨されるべきか、small duct PSC は存在するのか、といった問題を議論し、方向性を明らかにしておく必要がある。そこで、最近の主な成書や海外の PSC 診断基準における記載を整理する目的で、文献的な検討を行った。

B. 研究方法

最近発刊された4つの主要な成書、3つのガイドラインを参照し、いわゆる onion-skin lesion を表現する用語とその

診断的意義、生検診断の特異性と適応、small duct PSC についての記述を比較検討した。

【教科書】

1. Lefcowitz JH: Scheuer's Liver Biopsy Interpretation, 8th ed. Saunders Elsevier, 2010.
2. Nakanuma Y, et al.: Diseases of the bile ducts. *In*: Burt AD, et al. (eds): MacSween's Pathology of the Liver, 6th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2012.
3. Batts KP: Autoimmune and chronic cholestatic disorders of the liver. *In* Odze RD, et al. (eds): Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Elsevier Saunders, 2015.
4. Torbenson M: Biopsy Interpretation

of the Liver. Wolter's Kluwer Health, Philadelphia, PA, USA, 2015.

【ガイドライン】

- A) AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) Practice Guideline (Chapman R, et al.: Hepatology 51: 660-678, 2010)
- B) EASL (European Association for the Study of the Liver) Clinical Practice Guideline (<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-cholestatic-liver-diseases/report/5>)
- C) ACG (American College of Gastroenterology) Clinical Guideline (Lindor KD, et al.: Am J Gastroenterol 110: 646-659, 2015) (倫理面への配慮)

患者情報や検体を一切扱わない検討で、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

表1に示すごとく、onion-skin lesionを表現する用語は統一されておらず、記述的に記載しているものが多かった。ガイドラインではperiductal fibrosisにそれぞれ形容詞を加えたものが用いられていた。診断的意義については、Mayo Clinicの流れを引く Batts が、特異的で診断的意義を有する (hallmark) としているが、その他の成書、ガイドラインでは特徴的ではあるが特異的ではないとしている。Torbenon は二次性硬化性胆管炎でもみられること、過剰診断されやすいことを指摘しており、

注目される。

生検診断の特異性は onion-skin lesion に対する評価によって異なり、Batts は肝生検を特異的としているが、Torbenon は病期診断が目的とし、診断における重要性について触れていない (表2)。3つのガイドラインはいずれも、画像が典型的であれば不要という立場で、EASL は小葉による所見の差が大きいことを具体的な問題点として記載している。また、3つのガイドラインでは、small duct PSC と PSC-autoimmune hepatitis (AIH) overlap 症候群の診断については生検が必要としている。

Small duct PSC についての説明は一定していなかった (表3)。肝外胆管に病変のないPSCと定義している成書が2つあった。3つのガイドラインにおける記述はいずれも曖昧なものであった。炎症性腸疾患非合併例は idopathic adulthood ductpenia や *ABCB4* 遺伝子異常の可能性のあることを指摘しているものがある。

D. 考察

PSC の病理所見として onion-skin lesion という言葉が有名であるが、成書やガイドラインにそのままの表現で用いられているものはなかった。3つのガイドラインはperiductal fibrosisとしているが、厳密には単に胆管周囲が線維化したものではなく (このような所見を onion-skin lesion に含めることが、まさに過剰診断となる)、胆管の内腔側を中心とする強い炎症により内腔が線維性に閉塞する所見を指す言葉であるため、適当でないと思われる。この所見をもっとも適切に表現するものは、fibrous obliterative

cholangitis であろう。

Onion-skin lesion の診断的意義について、Batts は肯定的に考えているものの、他の成書やガイドラインでは考え方が異なっていた。Torbensoen が具体的に、二次性硬化性胆管炎でも類似の所見がある、と述べていた点は興味深い。個人的には、肝内結石症の症例で類似の所見を経験したこともある。ただ、何を持って onion-skin lesion とするかは、診断する病理医によって異なっている可能性がある。

Torbensoen が過剰診断の危険性について言及しているのは、一般の病理医についてのコメントと考えられるが、肝臓を専門とする病理医についてもこの問題は潜在する可能性がある。したがって、よりPSCに特異性の高い胆管の組織所見を、対照症例を含めて検討することは必要であろう。

生検診断の意義については、onion-skin lesion に対する考え方が反映されたものになっている。成書2つでは病期診断としての意義について触れられている。一方で、3つのガイドラインはいずれも、画像が典型的であれば生検は不要としている。これは胆管造影の後に肝生検が行われた79例の経過を追ったBurakらの検討で、臨床的マネジメントに影響を与えたものはPSC-AIH overlap 症候群の1例のみで、1例では合併症が起こったとする報告を踏まえてのものである (Burak KW. *Am J Gastroenterol* 98: 1155-1158, 2003)。典型的なPSCの画像所見が特異的であることを考えると、この考え方には説得力があるかもしれない。

PSC-AIH overlap 症候群や small duct PSC は肝生検でのみ診断が可能で、これをガイドラインが肝生検の適応としている

のは当然のことであろう。しかしながら、small duct PSC についての記載はいずれの成書、ガイドラインとも曖昧であった。Idiopathic adulthood ductopenia や *ABCB4* 遺伝子異常の可能性も含め、この概念の再検討が必要であると思われる。現時点で、small duct PSC の定義や診断基準を提唱するのは時期尚早であると考ええる。

E. 結論

PSC の生検診断では特徴的な所見、いわゆる onion-skin lesion がみられるものの、特異的ではないとする考え方が主流である。生検組織にみられる胆管病変は、fibrous obliterative cholangitis と表現するのが妥当と思われる。画像所見が典型的ならば、生検組織の採取は必ずしも必要ではないが、PSC-AIH overlap 症候群や small duct PSC では肝生検が必要である。ただ、後者についての具体的記述は曖昧なものである。胆管病変の特異性の評価や small duct PSC の見直しなどは、今後の検討課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

能登原憲司。IgG4 関連疾患の病理。*Modern Physician* 35(11): 1301-1305, 2015.

2. 学会発表

Notohara K. Role of biopsy for the diagnosis of IgG4-SC and PSC. 第51回日本胆道学会学術集会。宇都宮。2015年9月17日。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

表1. “Onion-skin lesion” についての記載の比較

	名称	診断的意義
1. Lefcowitch	Concentric fibrosis	非特異的だが有用
2. Nakanuma	Onion-skin type of periductal fibrosis	非特異的だが、臨床・画像所見を裏づけ
3. Batts	Fibrous (obliterative) cholangitis	特異的 (hallmark)
4. Torbenson	Onion-skinning fibrosis/ fibro-obliterative duct lesion	非特異的 (二次性硬化性胆管炎に出現); 過剰診断の危険
A) AASLC	Periductal concentric (onion-kin) fibrosis	有名だが非特異的
B) EASL	Periductal fibrosis/fibrous obliterative cholangitis	言及なし
C) ACG	Periductal concentric “onion-skin” fibrosis	特徴的所見

表2. 肝生検の特異性と適応についての比較

	特異性	適応
1. Lefcowitch	診断を示唆	診断と予後 (病期)
2. Nakanuma	原発性胆汁性肝硬変と鑑別困難 (ただしよりPSCを示唆する所見あり)	診断 (特に small duct PSC)
3. Batts	特異的	診断
4. Torbenson	非特異的 (胆道系閉塞による二次的変化と鑑別困難)	病期
A) AASLC	非特異的	Small duct PSC や PSC-AIH overlap 症候群の診断
B) EASL	非特異的 (小葉による差が大)	Small duct PSC の診断
C) ACG	(診断には通常不要)	Small duct PSC や PSC-AIH overlap 症候群の診断

表 3. Small duct PSC についての記述の比較

	Small duct PSC についての記述
1. Lefcowitch	言及なし
2. Nakanuma	Small interlobular bile duct のみが線維性瘢痕に置換されるもの
3. Batts	肝外胆管に病変のない PSC ; IBD 合併例は small duct PSC、非合併例は idiopathic adulthood ductopenia ?
4. Torbenson	肝外胆管に病変のない PSC
A) AASLC	言及なし
B) EASL	臨床的、生化学的、病理学的に PSC に矛盾しないが、胆管像が正常であるもの ; IBD 非合併例は ABCB4 deficiency の除外が必要
C) ACG	胆管像に所見なく、組織像が PSC

Ⅲ-4. 劇症肝炎分科会

1. 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2014 年)

- 平成 27 年度全国調査 -

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智
帝京大学医学部内科学講座 滝川 一

2. Acute on chronic liver failure (慢性肝不全の急性増悪) の

多施設共同調査

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智
鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系消化器疾患・生活習慣病学
井戸 章雄
山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学 坂井田 功
千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学 横須賀 収
岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野 滝川 康裕
岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学 清水 雅仁
昭和大学藤が丘病院消化器内科 井上 和明
順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 玄田 拓哉
帝京大学医学部内科学講座 滝川 一

3. 急性肝不全における HGF 測定の意義

鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系消化器疾患・生活習慣病学
井戸 章雄

4. 薬物性肝障害の重症化要因ならびに適正治療開始時期に関する検討

岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野 滝川 康裕

5. ワーキンググループ (WG) - Ⅲ

アンケート最終報告：劇症肝炎の全国症例分布から導かれること

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. 急性肝不全における感染性合併症の検討：全国集計データを含めた検討

千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学 横須賀 収

7. 劇症肝炎患者の脳死肝移植待機登録状況と

移植実施率、待機死亡に関する調査

順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 玄田 拓哉

8. 急性肝不全治療におけるオンライン血液濾過透析標準化に向け

有害事象からみた問題点

昭和大学藤が丘病院消化器内科 井上 和明

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

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 (2014 年)
- 平成 27 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：本研究班が 2011 年に発表した急性肝不全の診断基準に準拠して、2014 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 274 例 (非昏睡型 169 例, 急性型 61 例, 亜急性型 44 例) と LOHF 6 例が登録され, 肝炎症例は 209 例 (非昏睡型 125 例, 劇症肝炎急性型 40 例, 亜急性型 39 例, LOHF 5 例), 肝炎以外の症例が 71 例 (非昏睡型 44 例, 急性型 21 例, 亜急性型 5 例, LOHF 1 例) であった。これら症例の解析から, 同年度は急性型のみならず亜急性型でもウイルス性症例の比率が低下しており, 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。肝移植非実施例における救命率は, 肝炎症例は非昏睡例が 91.9%と良好であったが, 昏睡例は急性型が 40.0%, 亜急性型が 28.0%, LOHF が 0%と不良であった。一方, 肝炎以外の症例における内科的治療での救命率は, 非昏睡例が 81.8%, 昏睡例が 26.9%であり, 非昏睡例における予後が改善していた。B 型は急性感染 24 例, キャリア 12 例で, キャリアの昏睡例は全例が死亡ないし肝移植例で, 特に予後が不良であった。キャリア例には HBs 抗原陽性の再活性化例が 2 例, HBs 抗原陰性の既往感染からの再活性化例 (*de novo* B 型肝炎) が 3 例含まれており, その誘因はリツキシマブ投与が 2 例, 免疫抑制療法が 3 例であった。治療法に関して前年までと大きな変化はなく, 肝移植は肝炎症例では非昏睡例が 1 例 (0.8%), 急性型が 10 例 (25.0%), 亜急性型が 14 例 (35.9%), 肝炎以外の症例では 1 例 (1.6%) で実施され, これら症例における救命率は全体で 92.3%であった。

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

A. 研究目的

わが国における急性肝不全の代表疾患は劇症肝炎で, その成因はウイルス感染, 自己免疫性肝炎, 薬物アレルギーに分類される [1, 2]。しかし, 厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班は欧米と整合性を考慮して, 薬物中毒, 循環障害, 術後肝不全, 妊娠脂肪肝など肝炎以外の症例も含めた「我が国における急性肝不全の診断基準」を 2011 年に発表した [3, 4]。同基準ではプロトロンビン時間 INR1.5 以上の症例を急性肝不全と診断しており, 劇症肝炎より軽症例が含まれるため, 非昏睡型が病型として設けられた。

平成 23~26 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],

2010~2013 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 1,021 例と LOHF 40 例が登録され, 以下の知見が得られた [7-10]。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, 2014 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 27 年度は 2014 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かに,

これら症例の予後向上に寄与する要因を検討した。なお、急性肝不全の成因に関しては、2010～2013年の症例における検討に基づいて、2015年にB型症例の分類法を改編した[11-12]。今年度はこの新分類法に準拠して解析した。

B. 方法

日本肝臓学会、日本消化器病学会の評議員、理事が所属する524診療科および日本救急医学会の会員が所属する517診療科からなる計745施設を対象として、厚労省研究班の発表した急性肝不全ないしLOHFの診断基準に合致する症例の有無を確認する1次アンケート調査を行った。447診療科（回収率50.3%）から回答があり、症例が存在した126診療科の380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106診療科（84.1%）から16症例の重複を除くと計303症例（93.2%）の登録があった。記載内容に不明点がある127症例に関して3次調査を実施して、300例でデータベースが確定した。その結果、19例が基準に合致せず*、これらと病態の異なる1歳未満の1症例を除外した計280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3例、アルコール性肝疾患3例、その他の慢性肝炎2例、基準値の逸脱など8例

C. 成績

1. 病型分類（図1, 2）

診断基準に合致した280例は、急性肝不全274例（97.9%）とLOHF6例（2.1%）で、急性肝不全は非昏睡型169例（61.7%）と昏睡型105例（38.3%）に分類され、昏睡型は急性型61例（58.1%：急性肝不全の22.3%）と亜急性型44例（41.9%：急性肝不全の16.1%）に区分された（図1）。一方、急性肝不全は肝炎症例204例（74.5%）と、肝炎以外が成因の70例（25.5%）に区分され、肝炎症例は非昏睡型125例（61.3%）、急性型40例（19.6%）、

亜急性型39例（19.1%）に、肝炎以外の症例は非昏睡型44例（62.9%）、急性型21例（30.0%）、亜急性型5例（7.1%）に分類された。なお、LOHFは5例（83.3%）が肝炎症例、1例（16.7%）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60.4%、21.8%、15.7%、2.1%、肝炎症例では59.8%、19.1%、18.7%、2.4%、肝炎以外の症例では62.0%、29.6%、7.0%、1.4%であった（図2）。また、従来の劇症肝炎、LOHFに相当するのは84例（30.0%）で、その病型は急性型40例（47.5%）、亜急性型39例（46.4%）、LOHF5例（6.0%）であった。

2. 背景因子（表1）

肝炎症例は非昏睡型と亜急性型で女が多かったが、肝炎以外の症例は非昏睡型、昏睡型とも男が多かった。

患者年齢に関しては、肝炎症例では急性型が平均（SD）49.8歳（21.1）で最も若く、非昏睡型が53.8歳（13.1）で高齢であった。昏睡型では急性型、亜急性型、LOHFと、昏睡までの期間が長くなるに従って、高齢となった。肝炎以外の症例は非昏睡型と亜急性型は肝炎症例に比して若年であったが、急性型は高齢であった。

B型キャリアの頻度は、肝炎症例では急性型が11.1%、亜急性型が7.9%であったが、他の病型と肝炎以外の症例では低率であった。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亜急性型の51.3%、最高がLOHFの60.0%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79.5%、急性型が75.0%、亜急性型が80.0%であり、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高率であった。

3. 成因（図3, 4）

非昏睡型（169例）はウイルス性が51例（30.2%）で、その内訳はA型が28例（16.6%）、B型が20例（11.8%）、E型が3例（1.8%）であった。薬物性は33例（19.5%）、自己免疫性は14例（8.3%）で、成因不明が26例（15.4%）であり、分類不能例が1例（0.6%）存在した。肝炎以外の症例は44例（26.0%）であった。

急性型（61例）はウイルス性が17例（27.9%）で、A型4例（6.6%）、B型12例

(19.7%), C型1例(1.5%), その他ウイルス1例(1.6%)に分類された。薬物性は5例(8.2%), 自己免疫性は2例(3.3%), 成因不明は12例(19.7%)で, 評価不能が4例(6.6%), 肝炎以外の症例は21例(34.4%)認められた。

亜急性型(44例)はウイルス性が5例(10.1%)で, A型1例(2.3%), B型4例(9.1%)であった。薬物性は11例(25.0%), 自己免疫性は8例(18.2%)で, 成因不明が5例(34.1%), 肝炎以外の症例が5例(10.1%)であった。

LOHF(6例)はウイルス性がA型1例(16.7%)とE型1例(16.7%)の計2例(33.3%)で, 自己免疫性が1例(16.7%), 成因不明例が2例(33.3%), 肝炎以外の症例が1例(16.7%)であった。

以上より, 肝炎症例(209例)に限定すると(図4), その成因はウイルス性75例(35.9%), 薬物性49例(23.4%), 自己免疫性25例(12.0%), 成因不明例55例(26.3%), 評価不能5例(2.4%)となる。肝炎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40.8%, 薬物性26.4%, 自己免疫性11.2%, 成因不明20.8%, 急性型では夫々42.5%, 12.5%, 3.3%, 30.0%, 亜急性型では12.8%, 28.2%, 20.5%, 38.5%, LOHFでは40.0%, 0%, 20.0%, 40.0%であった。

4. 臨床所見(表2, 3, 図5)

肝炎症例における昏睡Ⅱ出現時の身体所見および血液検査所見を表2, 3に示す。

画像検査による肝萎縮の有無を肝炎症例で検討すると(表4), 非昏睡型における頻度は8.2%と低率であるが, 急性型は34.2%で, 亜急性型は57.3%, LOHFは60.0%とさら高率であった。なお, 肝萎縮の頻度を予後別に見ると, 生存例は昏睡型でも26.3%(5/19)と低率であったのに対して, 死亡例は非昏睡型が40.0%(4/10), 昏睡型が57.5%(23/40)と高率であり, さらに移植例は全体で79.2%(19/24)と高かった。

肝炎症例における合併症の頻度は(表5), LOHFも含む昏睡型全体では感染症が18.5%, 脳浮腫が12.3%, 消化管出血が11.1%, 腎不全が37.3%, DICが33.3%, 心不全が3.8%であった。しかし, 非昏睡型ではそれぞれ10.4%, 0%, 0%, 12.9%, 9.6%, 2.4%で, 何れの合併症も低率であった。

一方, 肝炎以外の症例では, 腎不全(55.1%), DIC(50.0%), 心不全(36.8%), 感染症(30.4%)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。

なお, 肝炎症例における合併症数を見ると(図6), 非昏睡型は0ないし1の症例が92.8%を占めており, これらの内科的治療による救命率は94.8%と高率であった。一方, 合併症数が2以上の症例では, 内科的治療による救命率は55.6%と低下していた。また, 急性型では合併症がない症例は内科的治療による救命率が70.0%と高率であったが, 認められる場合は25.0%と低率であった。亜急性型も合併症なしは44.4%, ありは20.0%と差異が認められた。LOHFでは合併症数と予後との間に関連はなく, 内科的治療では全例が死亡していた。一方, 肝炎以外の症例は内科的治療による救命率と合併症数数の関連が明らかで, ない症例では93.8%, 数が1では66.7%, 2では52.9%, 3では43.8%, 4以上では33.3%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73.5%と78.6%, 亜急性型では82.1%と79.5%, LOHFでは60.0%と80.0%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9.8%と8.3%であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の56.4%, 亜急性型の79.5%, LOHFの80.0%で投与され, 非昏睡型における使用頻度も55.6%と高率であった。核酸アナログによる抗ウイルス療法は非昏睡型では15.2%, 急性型では20.2%, 亜急性型では12.8%で実施されていた。また, 抗凝固療法は非昏睡型では17.9%, 急性型では29.6%, 亜急性型では27.0%, LOHFでは60.0%で行われていた。一方, 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(28.6%), 亜急性型14例(35.9%)で施行され, 非昏睡例でも1例(0.8%)で実施されていた。また, 肝炎以外の症例では急性型1例で肝移植が行われていた。

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 91.9%, 急性型が 40.0%, 亜急性型が 28.0%, LOHF が 0%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 100%, 亜急性型が 92.9%で、全症例での救命率は非昏睡型が 92.0%, 急性型が 55.0%, 亜急性型が 51.3%, LOHF が 0%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 81.8%, 急性型が 30.0%, 亜急性型が 20.0%, LOHF が 0%であった。肝移植を実施した急性型 1 例は救命され、全症例での救命率は急性型が 33.3%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 98.0%, 自己免疫性 85.7%, 薬物性 (肝炎) 93.8%, 成因不明例 84.6%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 50.0%で、その大部分を占める B 型急性感染例が 54.1%であった。亜急性型は B 型の救命率が 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 100%, 亜急性型 33.3%で比較的高値であった。また、薬物性 (肝炎) の救命率も急性型と亜急性型が 25.0%と 44.4%と高く、成因不明例でも急性型は 42.9%, 亜急性型は 16.7%が救命されていた。

7. A 型と E 型症例の特徴 (図 5)

2014 年は糞口感染例として A 型 34 例, E 型 4 例の計 38 例が登録され、急性肝不全, LOHF 全症例の 13.6%, 肝炎症例の 18.2%を占めていた。

A 型は鹿児島県が 6 例で最も多く、広島県と新潟県が各 4 例で次いでいた。関東地方首都圏は 8 例, 近畿地区は 4 例であった。一方、E 型は北海道, 岩手県, 埼玉県, 沖縄県が各 1 例であった。

糞口感染症全体では、男 22 例 (57.9%), 女 16 例 (42.1%) で、A 型は男 18 例, 女 16 例であったが、E 型症例は全例が男であった。年齢は 27~71 歳に分布しており、60 歳未満が 20 例 (52.6%), 60~69 歳が 16 例 (42.1%), 70 歳以上が 2 例 (5.3%) で、A 型は 27~70 歳, E 型は 50~71 歳に分布していた。病型は非昏睡型が 31 例 (81.6%), 急性型 4 例 (10.5%), 亜急性型が 1 例 (2.6%), LOHF 2

例 (5.3%) であった。合併症は 10 例 (26.3%) で認められた。34 例 (89.5%) が内科治療で救命され、A 型の 2 例と E 型の 1 例が死亡した。肝移植実施例は A 型の 1 例で救命された。従って、救命率は全体では 92.1%, A 型が 94.1%, E 型が 75.0%であった。

8. B 型症例の特徴 (図 6, 7)

B 型は 36 例で全体の 12.9%, 肝炎症例の 17.2%に相当した。感染形式は急性感染 24 例 (66.7%) とキャリア 12 例 (33.3%) に分類された (図 6)。急性感染例は非昏睡型が 15 例 (62.5%), 急性型が 8 例 (33.3%), 亜急性型が 1 例 (4.2%) であった。一方、キャリア例は非昏睡型が 5 例 (41.7%) で、急性型が 4 例 (33.3%), 亜急性型が 3 例 (25.0%) であった。急性感染例, キャリア例とも LOHF の症例は存在しなかった。

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 4 例 (50.0%), 亜急性型は 1 例 (100%) が死亡しており、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 50%であった。キャリア例も非昏睡型 5 例のうち 4 例 (80.0%) が内科的治療で救命された。しかし、急性型と亜急性型は全 7 例中 5 例が死亡例, 2 例が移植例で、昏睡型に内科的治療による救命例は見られなかった。

キャリア 12 例のうち 8 例 (66.7%) は肝不全発症前から HBs 抗原が陽性で、うち 2 例は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方、3 例 (33.3%) 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 7 例 (58.3%), 「HBs 抗原陽性キャリア例における再活性化例」が 2 例 (16.7%), 「既往感染からの再活性化例」が 3 例 (25.0%) で、計 5 例 (41.7%) が医原病に相当した (図 7)。

「既往感染からの再活性化例」は何れも非昏睡型で、2 例 (66.7%) が内科治療で救命された。誘因としては、悪性リンパ腫に対するリツキシマブを用いた化学療法が原因の 2 例は何れも救命例であった。これら救命例における核酸アナログの投与時期は、何れも急性肝不全診断日であり、副腎皮質ステロイドは 1 例では同日, 他の 1 例では 4 日後に

開始されていた。一方、関節リウマチで免疫抑制療法が誘因であった1例は、内科的治療で死亡した。

一方、「HBs 抗原陽性のキャリアからの再活性化例」は関節リウマチの急性型1例、亜急性型1例で、それぞれ昏睡出現の25日と22日前から核酸アナログ投与を開始していたが、救命できなかった。

9. 薬物性症例の実態 (図8)

薬物性は54例で全体の19.3%を占めており、そのうち肝炎症例は49例(90.7%)で、肝炎症例の23.4%に相当した。

肝炎症例は非昏睡型が33例(67.3%)、急性型が5例(10.2%)、亜急性型が11例(22.4%)、肝炎以外の薬物中毒症例は5例全例が非昏睡型(100%)であった。

肝炎症例における原因薬物は多彩であるが、7例(14.3%)ではサプリメント、健康食品、漢方製剤などが含まれていた。分子標的薬としてはレゴラフェニブ、クリゾチニブによる症例が登録されていた。また、肝炎症例における診断根拠は、臨床経過が27例(55.1%)、D-LSTが20例(40.8%)、再投与が1例(2.0%)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3例、フルニトパゼラムおよびクロキサゾラムが1例であった。

中毒性も加えた全54症例では44例(81.5%)が救命され、内科的治療を実施した50例の救命率は80.0%、肝移植を実施した4例の救命率は100%であった。病型別では、内科的治療による救命率は非昏睡型が94.6%、急性型が25.0%、亜急性型が44.4%であり、肝移植実施例も加えると全症例での救命率は非昏睡型が94.7%、急性型が40.0%、亜急性型が54.5%であった。

10. 自己免疫性症例の実態 (図9)

自己免疫性症例は25例で、全体の8.9%、肝炎症例の12.0%を占めていた。その内訳は、非昏睡型が14例(56.0%)、急性型が2例(10.0%)、亜急性型が8例(32.0%)、LOHFが1例(4.0%)であった。

国際診断基準のスコアは16例(64.0%)で評価されており、8例(50.0%)は10点以上で、4例(25.0%)は16点以上であった。血清IgG濃度は最低1,340 mg/dL、最大3,795

mg/dLで、2,000 mg/dL以上は13例(52.0%)、1,870 mg/dL以上は14例(56.0%)であった。一方、抗核抗体は22例(88.0%)が40倍以上の陽性例で、160倍以上の症例は14例(56.0%)であった。

治療としては不明の1例を除くと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5例(20.0%)、静脈内投与が23例(92.0%)であった。25例中19例(76.0%)が救命され、内科治療を実施した19例における救命率は84.2%であった。肝移植を実施した3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85.7%、急性型が100%、亜急性型が33.3%、LOHFが0%であった。肝移植を施行したのは急性型の1例と亜急性型の2例で、これを加えて救命率は、それぞれ100%と66.7%であった。

11. 成因不明例の特徴 (図10)

成因不明例は55例で、全体の19.6%、肝炎症例の26.3%を占めていた。その病型は非昏睡型が26例(47.3%)、急性型が12例(21.8%)、亜急性型が15例(27.3%)、LOHFが2例(3.6%)であった。

成因不明例の救命率は全体では70.9%で、内科的治療を実施した41例では63.4%、肝移植を実施した14例では92.9%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84.6%、急性型は42.8%、亜急性型は16.7%、LOHFは0%であった。肝移植は急性型5例、亜急性型9例で実施され、亜急性型の1例以外は救命された。このため全症例における救命率は、非昏睡型が84.6%、急性型が66.7%、亜急性型が60.0%、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71例で、急性肝不全、LOHF全体の25.4%を占めており、その病型は非昏睡型が44例(62.0%)、急性型が21例(29.6%)、亜急性型が85(7.0%)、LOHFが1例(1.4%)であった。性別は男47例(66.2%)、女24例(33.8%)であり、非昏睡型、昏睡型ともに男が高率であった。年齢は13~94歳に分布し、30歳以下は14例(19.7%)、31~60歳が28例(39.4%)、61歳以上が29例(40.8%)であった。

成因は循環不全が42例(59.2%)で最も多かった。循環不全の症例には心疾患以外に、

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悪性腫瘍の肝浸潤9例(12.7%)で、代謝性は7例(9.9%)、その内訳はWilson病が1例、妊娠脂肪肝が1例、アミロイドーシス1例、糖尿病性ケトアシドーシス1例、神経性食思不振3例であった。薬物中毒は5例、肝切除後肝不全は1例で、その他は成人性Still病2例、血球貪食症候群2例、好酸球増多症2例、発作性夜間血色素尿症1例の計7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15例(21.1%)、血液濾過透析は26例(36.6%)で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では18.2%と27.3%、昏睡型では35.3%と51.9%であった。

肝炎以外では、Wilson病の急性型1例で肝移植が実施されて救命された。このため全症例での救命率は62.0%であった。内科的治療による救命率は61.4%で、非昏睡型が81.8%、急性型が30.0%、亜急性型が20.0%、LOHFが0%であった。

D. 考案

「わが国における急性肝不全の診断基準」と「急性肝不全の成因分類」に従って[3, 4]、急性肝不全およびLOHFの全国調査を実施し、2014年に発症した280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79例(急性型40例、亜急性型39例)と5例、急性肝炎重症型は125例、肝炎以外の症例は71例であった。一方、2010~2013年の4年間には1,061例が登録され[7-10]、劇症肝炎とLOHFに相当する肝炎例は424例(急性型217例、亜急性型207例)と38例、急性肝炎重症型は401例、肝炎以外の症例は198例であった。従って、2014年の症例では、肝炎以外が増加しており、肝炎症例、特に昏睡型症例の減少が特徴であった(図12)。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[1]、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[2]。従って、2014年の肝炎症例は2004~2009年と同等である。肝炎以外の症例数の増加は明らかであるが、昏睡型肝炎症例の動向は2015年以降の症例も併せて評価

する必要がある。

肝炎症例の背景は、2010~2013年は非昏睡型と急性型で男、亜急性型とLOHFで女が多かったが、2014年は非昏睡型でも女が多く、急性型は男女同数であった。また、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傾向は、1998年以降は一環として2014年の症例でも見られている。しかし、肝炎以外の症例では、2010~2013年の症例に比して若年者が多くなっていた。一方、基礎疾患と薬物歴が高率であることは2013年までと変わりなかった。

急性肝不全の成因は、2010年以降に変化が見られており、これが2014年になっても続いている。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]、2010~2013年は急性型全体の34.6%、肝炎症例に限定しても45.2%に減少し[7-10]、2014年はそれぞれ27.9%と42.5%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%、2010~2013年は亜急性型全体では26.5%、肝炎症例では29.0%で大きな変化は見られなかったが、2014年はそれぞれ10.1%と12.8%と大幅に低下していた。2013年まではA型、B型急性感染例の減少によって、特に急性型におけるウイルス性症例の比率が低下していたが、2014年はB型キャリア例も減少に転じて、亜急性型でも比率が低下したと考えられる。

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、2010~2013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24.0%と33.2%、肝炎症例では31.3%と36.2%であった[7-10]。2014年にはこれら比率は前者が19.7%と34.1%、後者が30.0%と38.5%であり、特に急性型での増加が顕著である。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%、2010~2013年は14.7%と18.4%、2014年は12.5%と28.2%であり、特に亜急性型で増加傾向が顕著であった。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%、2010~2013年は3.2%と13.5%、2014年は3.3%と20.5%であった。亜急性型での増加傾向に関しては、

2015 年以降の症例も含めて判断すべきであろう。

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、2014 年も 3 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が 11 例登録されたが、2014 年は 1 例に減少していた。

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っている [10]、2014 年も 4 例中 3 例が非昏睡型であった。また、免疫抑制療法による再活性化例が増加しており、2014 年も副腎皮質ステロイド、メトトレキサート、アザチオプリンなどが誘因である関節リウマチの症例が 2 例登録されていた。また、HBs 抗原陽性キャリアの再活性化例も副腎皮質ステロイドとメトトレキサートを内服している関節リウマチの症例であった。これら症例は何れも死亡している。一方、B 型既往感染例で悪性リンパ腫に対してリツキシマブを含む化学療法を実施した再活性化例も 2 例登録されたが、何れも非昏睡型の救命例であった。免疫抑制療法の領域で、啓発活動を含む対策を講ずることが、今後の課題として重要である。

2014 年に発症した急性肝不全と LOHF のうち肝炎症例に関しては、合併症などの臨床所見および治療法に関して、2013 年までの症例と大きな差異は見られていない。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、2014 年の症例でも確認された。一方、肝炎症例の治療では、2013 年ま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いたが、2014 年はこれらの施行頻度は 10%未満に低下していた。治療の標準

化の観点では、好ましい動向と言えよう。なお、抗凝固療法に関しては 1998～2009 年は急性型の 57.3%、亜急性型の 60.0%で実施されていたが [1, 2]、2010 年以降は徐々に低率となり [7-9]、2014 年はそれぞれ 29.6%、27.0%にまで低下した。合併症は予後を規定する要因であるが、DIC に関して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。肝移植の実施頻度は急性型と亜急性型がともに 28.6%、LOHF が 35.9%であったが、この比率は 2013 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]、2010～2013 年の肝炎症例ではそれぞれ 43.8%、24.3%、3.6% [7-10]、2014 年も 40.0%、28.0%、0%であり、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、2014 年は B 型キャリア例と亜急性型のウイルス性症例の予後が特に不良であったことが注目される。

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。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 [7-9]。2014 年も自己性と薬物性は亜急性型であってもそれぞれ 33.3%と 44.4%が内科的治療で救命されている。これら予後向上に寄与する要因を明らかにする必要がある。

肝炎以外の症例は、2014 年も循環不全最も多く、薬物中毒、代謝性疾患など欧米に多い成因の症例は少なかった。また、2014 年は、肝炎以外の症例の救命率は、肝炎症例より低率であるものの、前年までに比較すると向上おり、非昏睡型は 80.0%、急性型は 30.0%、亜急性型は 20.0%が内科的治療によって救命された。その原因の解明も今後の課題である。

E. 結 語

2014年に発症した急性肝不全, LOHFの全国調査によって, 2010年以降のA型, B型急性感染例の減少に加えて, 同年はB型キャリア例も減少したため, 急性型のみならず亜急性型のウイルス性症例も減少に転じたことが判明した。一方, 成因不明例および薬物性の症例と肝炎以外の症例が増加している。また, B型症例は減少したが, 既往感染例のみならずHBs抗原陽性例での再活性化症例がまだ登録されていることも明らかになった。特に, 関節リウマチで免疫抑制療法が誘因の症例が特に予後不良であり, これら症例の対策が来年度以降の課題になる。

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. *日本消化器病学会雑誌* 2015; 112: 813-821.
9. 持田 智. *肝臓* 2015; 56: 453-460.
10. Mochida S, et al. *J Gastroenterol* 2016 Feb 1 [Epub ahead of print].
11. 持田 智, et al. *肝臓* (in press)
12. Mochida S, et al. *Hepatol Res* 2015 Nov 28. Doi: 10.1111/hepr.12626 [Epub ahead of print].

G. 研究発表

1. 論文発表

Mochida S, et al. Revised criteria for classification of the etiologies of acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan in 2015 *Hepatol Res* 2015 Nov 28. Doi: 10.1111/hepr.12626 [Epub ahead of print].

Mochida S, et al. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *J Gastroenterol* 2015 Aug 6 [Epub ahead of print].

2. 学会発表

Nakao M, et al. Nationwide prospective survey in Japan to clarify the incidence of viral reactivation in patients with prior HBV infection receiving immunosuppressive therapies. The Liver Meeting, AASLD, 2015 Nov, St Francisco.

Nakayama N, et al. Clinical features and outcome of patients with acute liver failure and LOHF due to HBV reactivation during and after immunosuppressive and/or anticancer therapies enrolled in nationwide survey in Japan. The Liver Meeting, AASLD, 2015 Nov, St Francisco.

Mochida S, et al. Acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. 25th Conference of the Asian Pasific Association for the Study of the Liver, 2015 Feb, Tokyo.

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

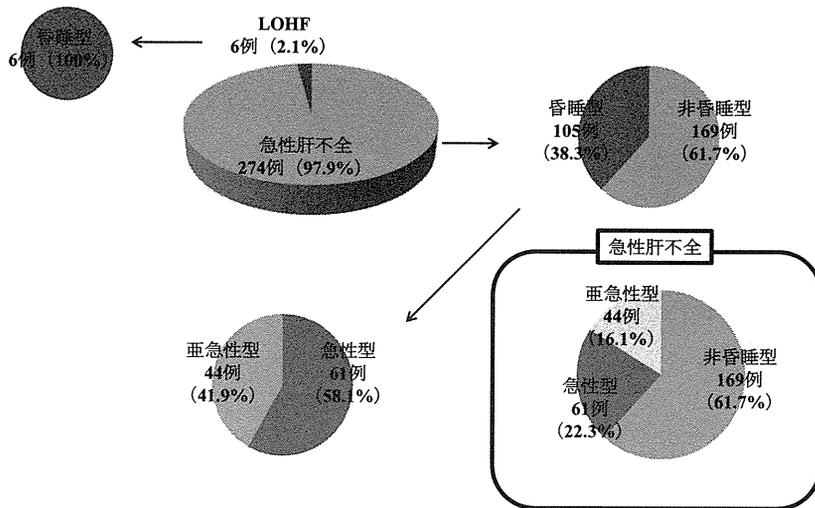


図1. わが国の急性肝不全, LOHF: 昏睡度との病型 (2014年: 280例)

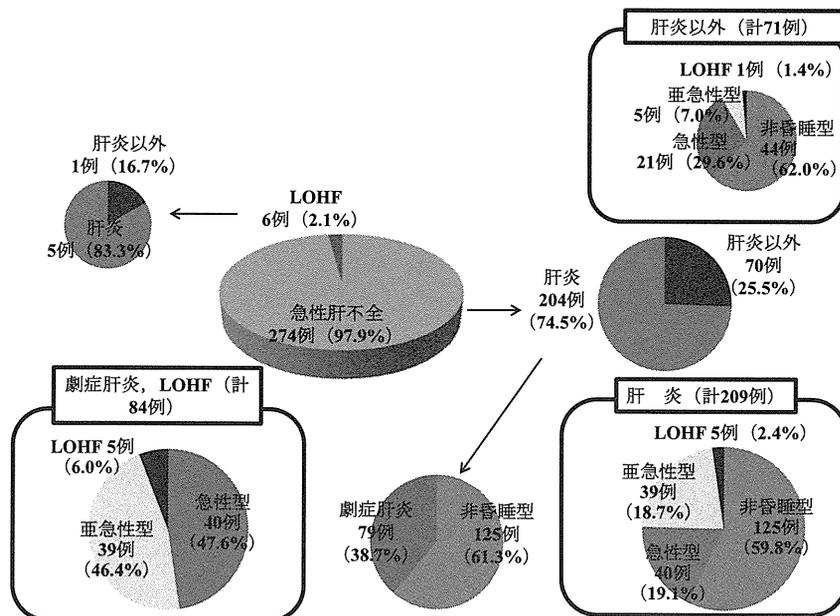


図2. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎の有無と病型 (2014年: 280例)

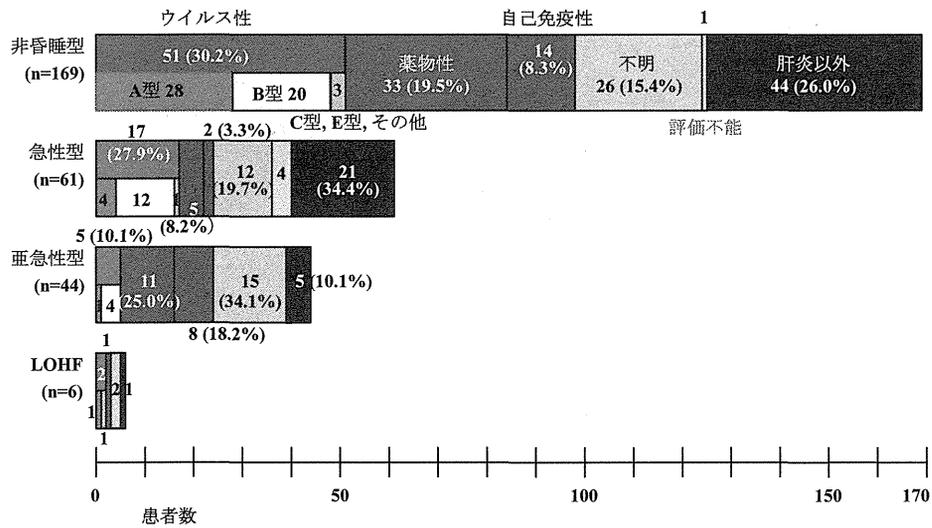


図3. 急性肝不全, LOHFの成因 (2014年: 280例)

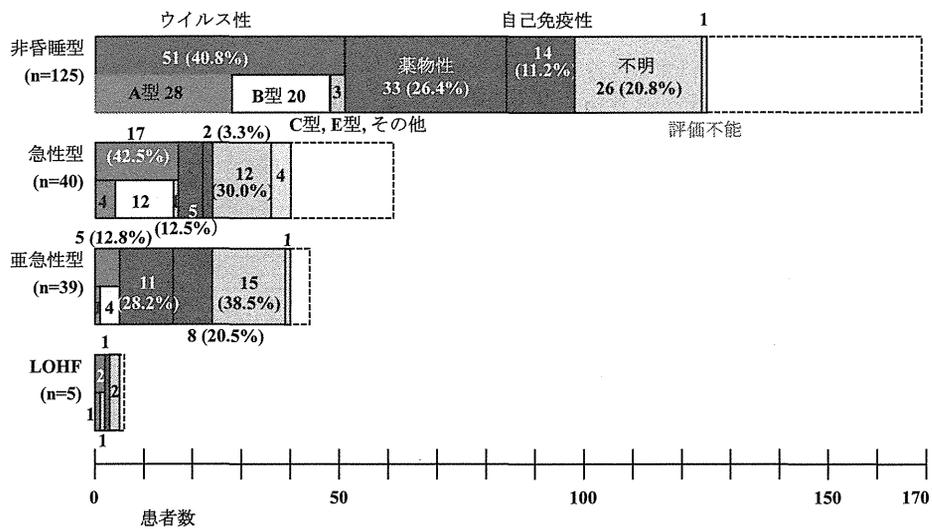


図4. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例)の成因 (2014年: 209例)

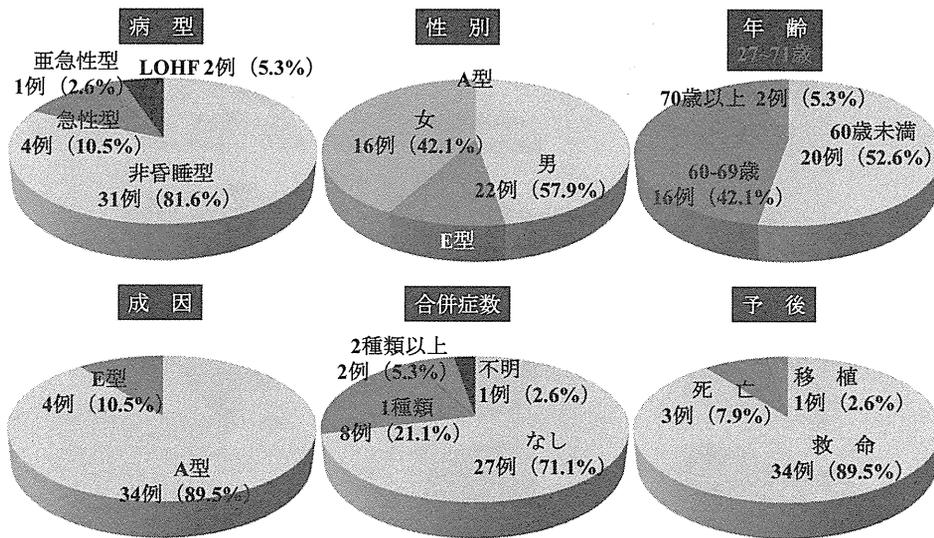


図5. 糞口感染症例の特徴 (2014年 : 38例)

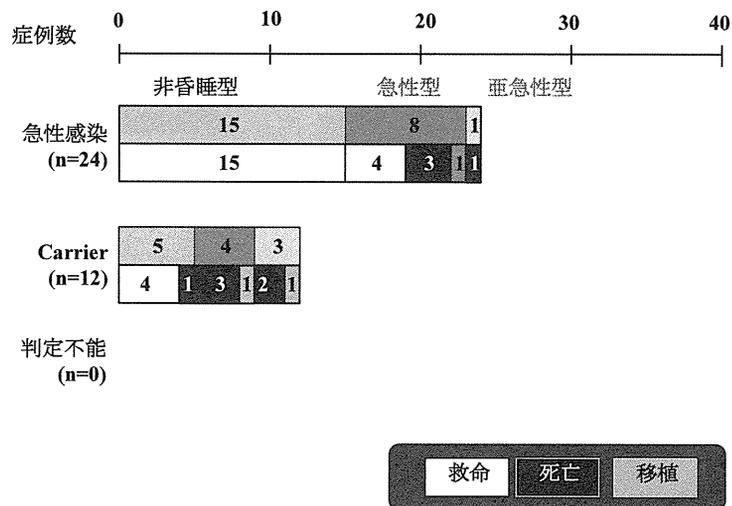


図6. 急性肝不全, LOHFにおけるHBV感染 (2014年 : 36例)