

であった。②昏睡型の臨床病型はすべて亜急性型であり、また昏睡発現例からの救命例は1例もなかった。③重症化の因子として、被疑薬の種類・量・期間、基礎疾患など昏睡型で高い傾向を認めるものもあったが、優位なものはない。④IL-4などのサイトカイン、細胞死マーカーであるHMGB-1など肝不全症例で優位な傾向を認めた。またHGFは他の肝炎成因同様に重症化因子として、有用と考えられた。⑤ステロイドパルス療法は症例数が少ないこともあるが、PT60%を治療開始時期とした場合、現時点で昏睡発現予防効果は確認できなかった。

以上の検討より、薬物性急性肝障害例は他の成因と比べ、重症化の可能性が高く、また内科治療による効果の判定が困難なため、より早期からの治療介入が必要と考えられた。

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、薬物性肝障害はPT80%以下を示した急性肝障害の約1割を占めており、昏睡発現割合は急性肝障害の6.7%、急性肝不全の18.2%であった。
2. 昏睡発現は全例亜急性型であり、昏睡発現からの救命例はなかった。
3. 薬物性肝障害では、PT60%以下の症例に対するステロイドパルス療法の昏睡発現予防効果は明らかではなかった。
4. 他の肝炎成因と同様に薬物性においてもHGFが重症化予測因子になりうると思われた。

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) Kakisaka K, Kooka Y, Suzuki A, Oikawa K, Kuroda H, Kasai K, Takikawa Y. Bimodel peaks of liver stiffness in a case of drug-induced liver injury. *Hepatol Res*, 2015, 45:343-348.
- 2) Kuroda H, Kakisaka K, Oikawa T, Miyamoto Y, Sawara K, Endo R, Suzuki K, Takikawa Y. Liver stiffness measured by ARFI elastography reflects the severity of liver damage and prognosis in patients with acute liver failure. *Hepatol Res*. 2015, 45:571-577.
- 3) 滝川康裕, 片岡晃二郎. 急性肝不全の現状と課題 急性肝障害の劇症化(昏睡発現) 予知. *日本消化器病学会雑誌*. 2015, 112, 822-828.
- 4) Mochida S, Nakayama N, Ido A, Takikawa Y, Yokosuka O, Sakakida I, Moriwaki H, Genda T, Takikawa H. 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*. 2016. in press.
- 5) Kakisaka K, Kataoka K, Kuroda H, Takikawa Y. Predictive formula for acute liver failure is useful for predicting the prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Res*. 2015, in press
- 6) Kakisaka K, Kataoka K, Onodera M, Suzuki A, Endo K, Tatemichi Y, Kuroda H, Ishida K, Takikawa Y. Alpha-fetoprotein: A biomarker for the recruitment of progenitor cells

in the liver in patients with acute liver injury or failure. Hepatol Res. 2015, 45, E12-20.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・発行年も記入)

- 1) 片岡晃二郎, 小岡洋平, 鈴木悠地, 遠藤啓, 柿坂啓介, 宮本康弘, 遠藤龍人, 滝川康裕. 広域診療ネットワークによる急性肝不全の予知・予防体制の有効性. 第112回日本内科学会総会 2015年4月, 京都
- 2) 片岡晃二郎, 宮本康弘, 滝川康裕. 北東北肝疾患診療ネットワークにおける急性肝不全症例の治療並びに予後. 第101回日本消化器病学会総会 2015年4月, 仙台.
- 3) 黒田英克, 遠藤龍人, 滝川康裕. 急性肝不全における超音波エラストグラフィの有用性～肝硬度と血行動態に関する検討～. 第51回日本肝臓学会総会, 2015年5月, 熊本.
- 4) 柿坂啓介, 片岡晃二郎, 鈴木悠地, 宮本康弘, 黒田英克, 滝川康裕. 急性肝不全症例における薬物性肝障害の病態解明の試み. 第51回日本肝臓学会総会, 2015年5月, 熊本.
- 5) 宮本康弘. 当院における昏睡発現予知の段階からの内科・外科連携治療体制. 第41回日本急性肝不全研究会. 2015年5月, 熊本.
- 6) 宮本康弘, 片岡晃二郎, 滝川康裕. 昏睡発現予知の段階からの内科・外科連携治療体制の構築. 第19回日本肝臓学会大会, 2015年10月, 東京.
- 7) 柿坂啓介, 片岡晃二郎, 宮本康弘, 黒田英克, 滝川康裕. 急性肝炎の現状と問題点:薬物性肝障害を中心に. 第41回日本肝臓学会西部会, 2015年12月, 名古屋.

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

図1. 初回PT80%以下肝障害時PT活性値と観察劇症化確率（昏睡発現率）との関連

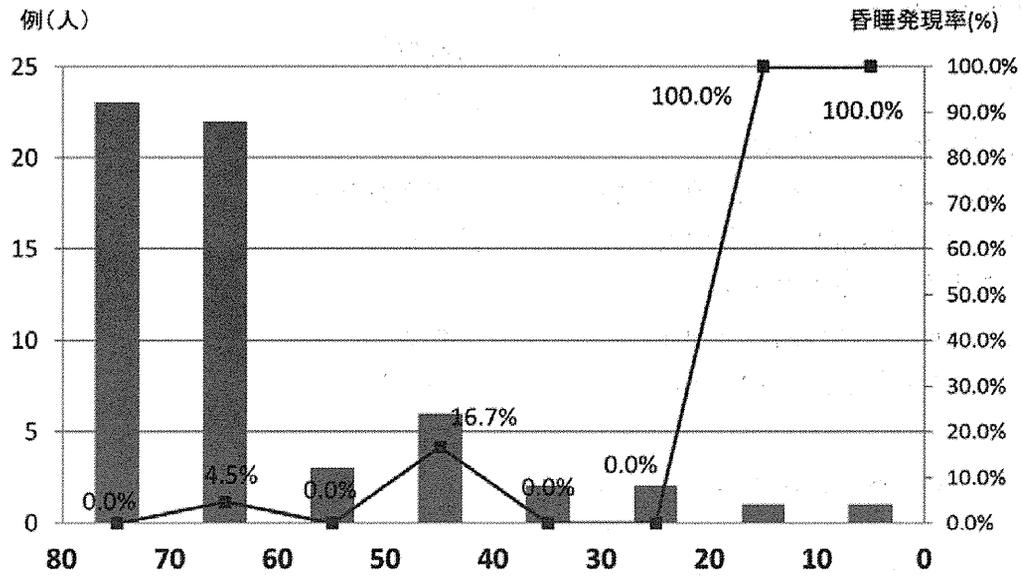


図2. 予測劇症化確率と観察劇症化確率（昏睡発現率）との関連

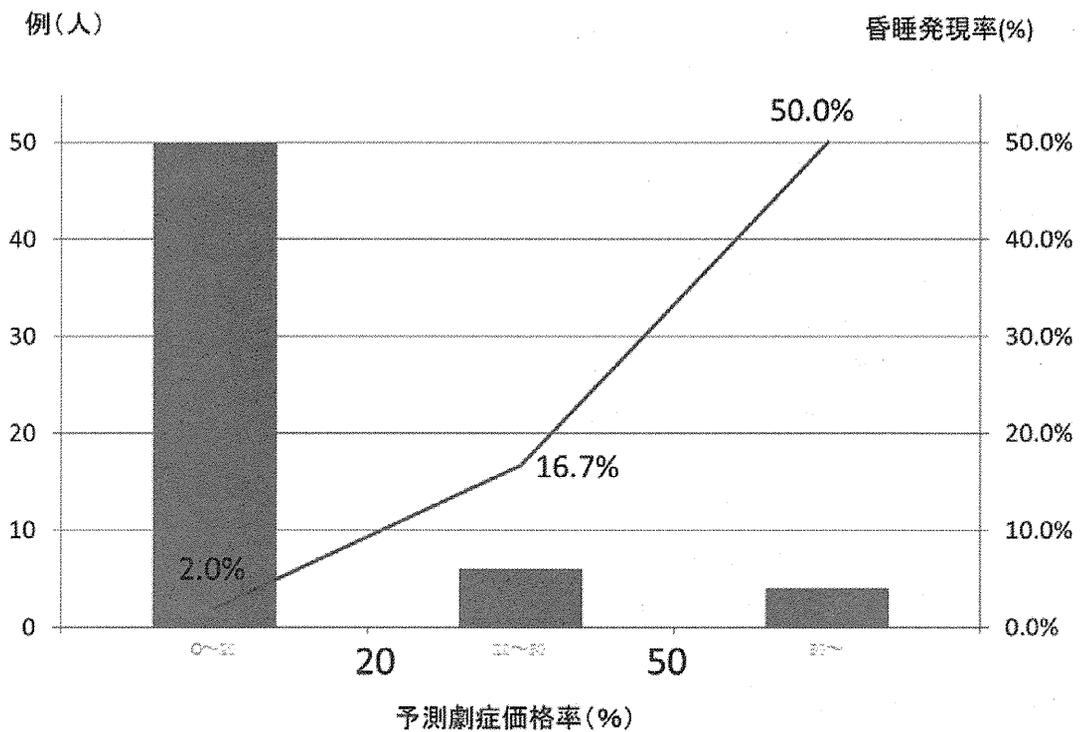


図 3. 成因別昏睡発現割合

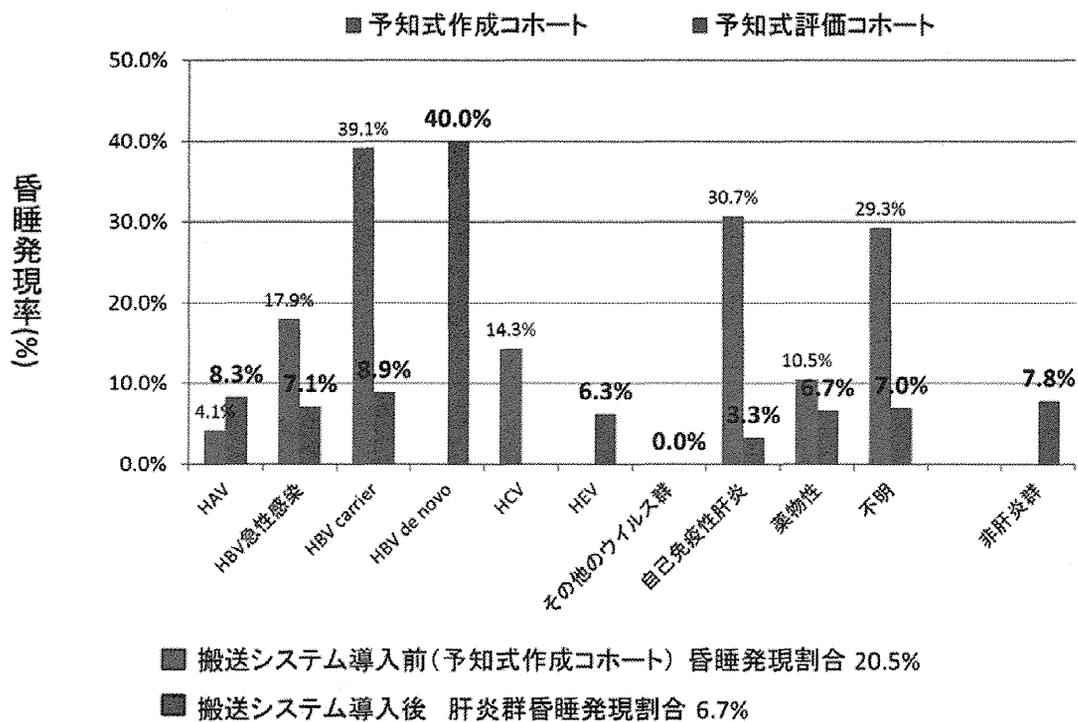


表 1. 臨床病型および救命率

病型	例数	頻度 (%)	救命例	救命率 (%)
急性肝障害	38	63.3%	37	97.4%
急性肝不全非昏睡型	18	30.0%	16	88.9%
急性肝不全昏睡型急性型	0	0.0%	0	0.0%
急性肝不全昏睡型亜急性型	4	6.7%	0	0.0%
LOHF	0	0.0%	0	0.0%
	60	100.0%	53	88.3%

表 2. 病型別被疑薬服用から休薬～治療開始期間

	急性肝障害	非昏睡	亜急性	p=
服用から初発症状発現までの期間 (W)	6(1-48)	4(1-48)	14(8-48)	n.s.
初発症状発現から休薬・治療開始までの期間 (W)	0(0-5)	2(0-12)	3(1-16)	n.s.
服用から休薬・治療開始までの期間 (W)	6(1-48)	6(1-56)	16.5(10-64)	n.s.

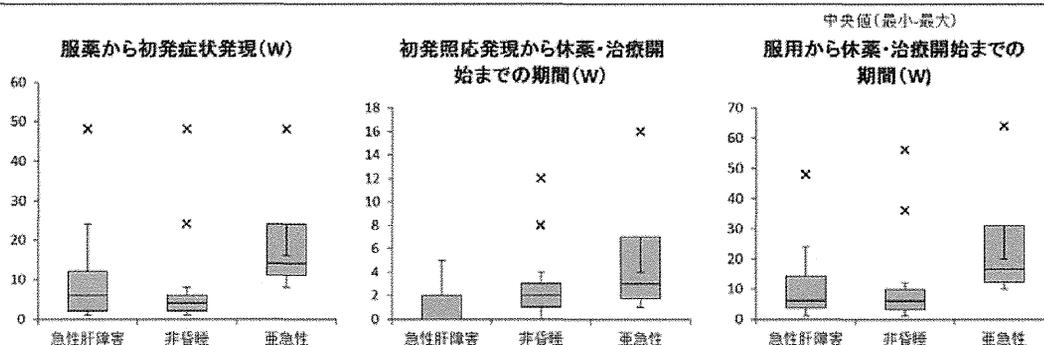


表 3. 背景因子

	急性肝障害	急性肝不全 非昏睡型	急性肝不全 昏睡型急性型	急性肝不全 昏睡型亜急性型
アルコール20g/日以上	11.5%(3/26)	27.3%(3/11)	-	33.3%(1/3)
HBV既往感染	17.9%(5/28)	30.8%(4/13)	-	75.0%(3/4)
HCVAb(+)	3.6%(1/28)	8.3%(1/12)	-	0.0%(0/4)
ANA x40以上	20.8%(5/24)	7.7%(1/13)	-	50.0%(2/4)
被疑薬 3種以上	21.7%(5/23)	13.3%(2/15)	-	100.0%(4/4)

図4. 年別薬物性肝障害～肝不全発生数

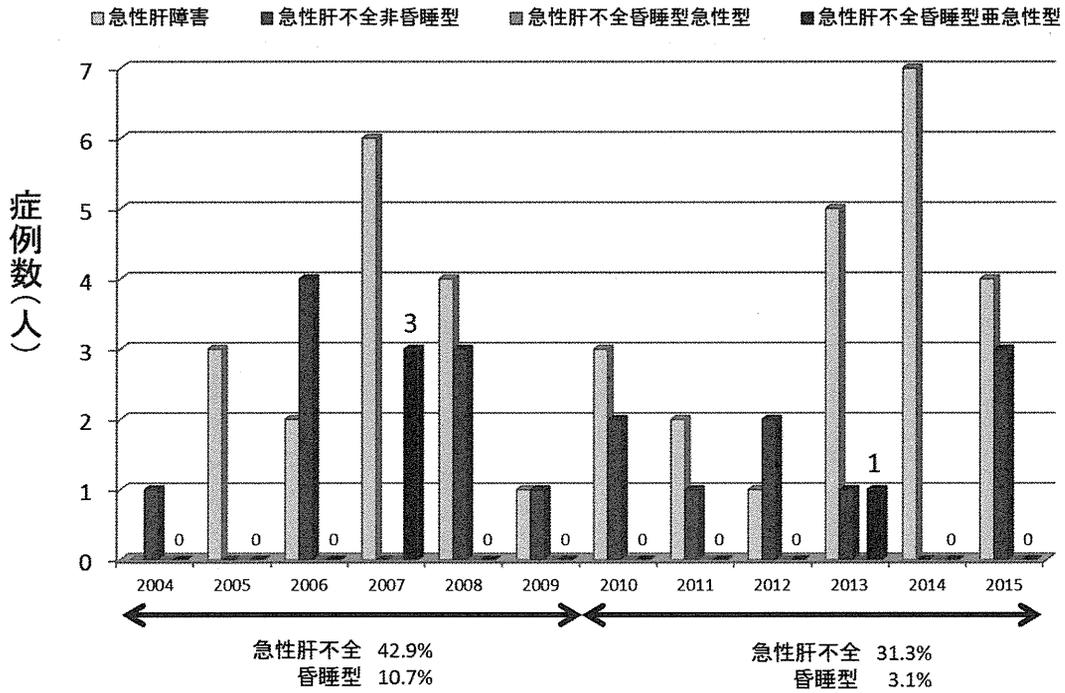


図5. サイトカイン・細胞死マーカー

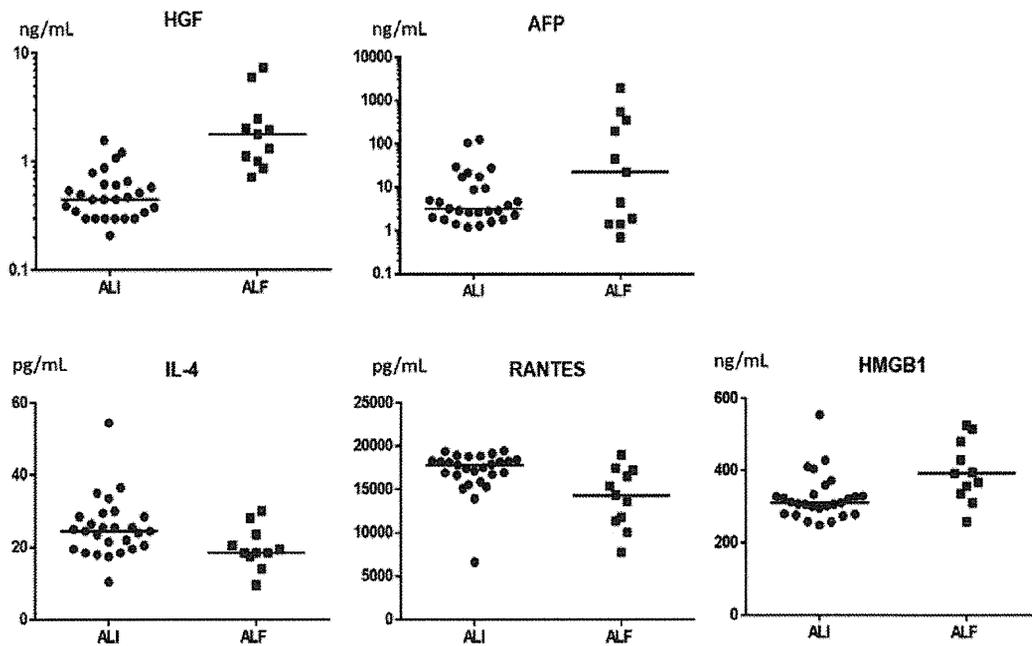
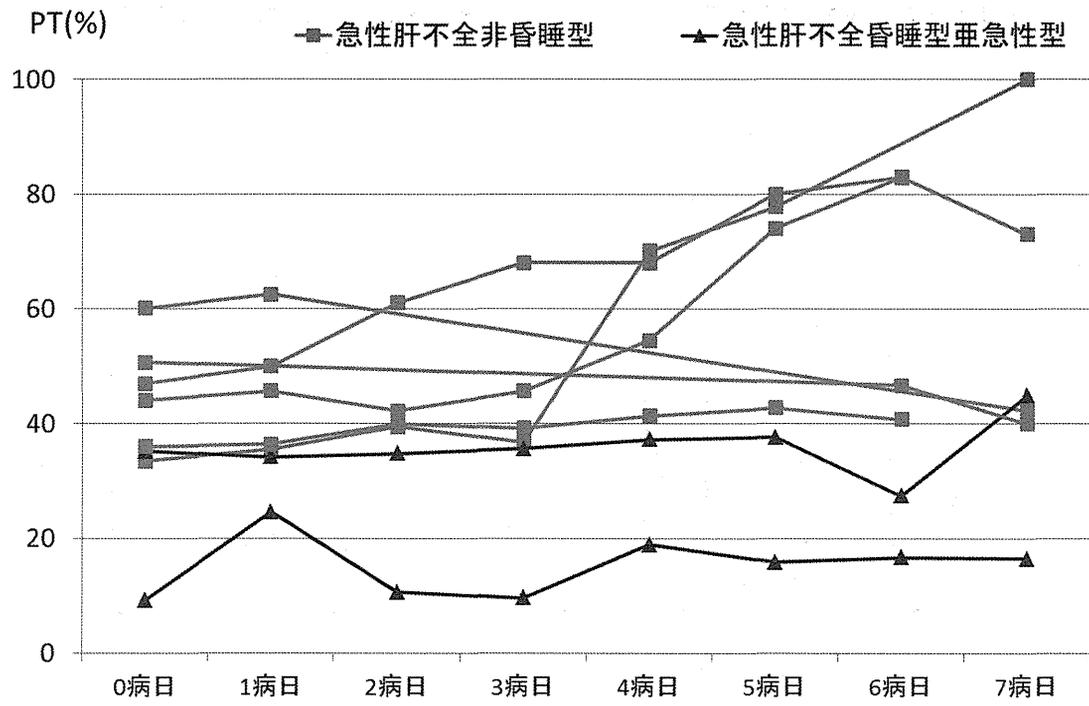


図 6. ステロイドパルス療法と PT 値推移



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

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

研究協力者 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：WG-IIIアンケート調査によると劇症肝炎・遅発性肝不全を年平均1例以上経験する46施設で全症例の79%が、また年平均2例以上の19施設では全症例の50%が診療されており、劇症肝炎の診療に携わる施設はその特殊性から非常に限定されていることが改めて確認された。また多数例診療施設ではそれ以外の施設と比較してFH 亜急性型・LOHFの難治例が有意に多いこともわかった。多数例を診療する限定された施設を対象にdataの集積・多角的な解析およびprospective studyを行ない、その結果をもとに内科的診療ガイドラインを作成することが死亡例を減少させる最も効果的な方法であると考えられる。

共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院
消化器・腎臓内科学

ワーキンググループIII

織田 成人 千葉大学大学院
救急集中治療医学
滝川 康裕 岩手医科大学
消化器内科肝臓分野
井戸 章雄 鹿児島大学大学院
消化器疾患・生活習慣病学
井上 和明 昭和大学藤が丘病院
消化器内科
安部 隆三 千葉大学大学院
救急集中治療医学
藤原 慶一 千葉大学大学院
消化器・腎臓内科学

性を検証することを目的として2011年10月に発足した。2011-12年に急性肝不全症例、人工肝補助療法 (artificial liver support, ALS) についての全国アンケート調査を行なった (「急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査報告」肝臓2012; 53: 530-3)。ALS施行例の覚醒率は全国平均で53%であり、これは high-flow continuous hemodiafiltration (HFCHDF) や on-line HDF (OLHDF) を用いた報告の覚醒率90-94%と比較すると有意に低率であり、より強力な覚醒能を有する ALS の標準化が急務であることが認識された。そこで、急性肝不全に対する望ましい全国標準化 ALS の確立・普及を改めて目的に設定し、高率の覚醒率を達成している主要3施設の ALS の方法を比較することで、将来的な全国標準化のための第一段階として、現状における最善の ALS の簡潔な提言を2014年に行なった (「急性肝不全に対する人工肝補助療法について

A. 研究目的

WG-IIIは急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状を調査し、各種血液浄化療法の有効

の提言： high-flow CHDF, on-line HDF による覚醒率向上の認識とその全国標準化の必要性」肝臓 2014; 55: 79-81)。

前回のアンケートでは諸々の制約で詳細な解析を保留していた全国症例数および分布について、今回制約をクリアする形で解析し報告する。実際に急性肝不全症例がどの施設でどれくらい診療されているかを知るとは診療指針を作成する上で必要不可欠である。

B. 研究方法

WG-IIIにおいて2004～2011年の8年間に経験した急性肝不全例について、症例数・ALSの現状に関する全国アンケート調査を行なった。アンケート送付施設は、消化器病学会・肝臓学会評議員の所属施設、救急科専門医指定施設、救命救急センターの計987施設である。調査結果のうち詳細が未解析であった劇症肝炎・遅発性肝不全 (LOHF) 症例数、病型および分布につき解析を行なった。

C. 研究結果

210施設より回答が得られ113施設で劇症肝炎・LOHF症例があり、内訳は劇症肝炎急性型 512例、亜急性型 482例、LOHF 62例の計1056例であった (表1)。施設あたりの症例数は中央値1 (0-67)であった。FH、LOHFを8, 16, 24, 40例以上 (それぞれ年平均1, 2, 3, 5例以上) 診療していた施設はそれぞれ46, 19, 9, 4施設あり、全症例の79%, 50%, 32%, 20%を占めていた (図1)。このように、劇症肝炎の診療に携わる施設はその特殊性から非常に限定されていることが改めて確認された。

また、年平均2例以上を診療している19施設のうち13施設では劇症肝炎亜急性型、LOHFが優位であった。これに対して年平均2例未満の94施設のうち60施設で劇症肝炎急

性型が優位であった ($p < 0.01$) (図2)。多数例診療施設ではそれ以外の施設と比較してFH亜急性型・LOHFの難治例が有意に多いこともわかった。

D. 考察

欧米の「急性肝不全」とわが国の「劇症肝炎」では疾患単位が異なり、診断指標に関しても両者の整合性はとれていなかった。この問題を解決するために、2011年わが国の「急性肝不全」の概念および診断基準が作成された (持田智, 他. 我が国における「急性肝不全」の概念. 肝臓 2011; 52: 393-8)。

アンケート結果で、「その他の急性肝不全」(劇症肝炎の成因による非昏睡型急性肝不全+劇症肝炎の成因以外の急性肝不全)は383例と少なかった。通常、劇症肝炎の成因による非昏睡型急性肝不全だけでも劇症肝炎・LOHFの2～3倍以上の症例数があることが予測され、実際に自験例では3倍以上の症例があった (表2)。アンケート当時、「急性肝不全」の概念が提唱されてから日が浅く、各施設とも症例の検討、pick upが不十分なため、その他の急性肝不全症例数が少ないものと思われた。ところが、2013年の「急性肝不全全国調査集計結果」によると劇症肝炎の成因の急性肝不全115例に対してその他の急性肝不全161例 (劇症肝炎の成因の非昏睡型急性肝不全104例+劇症肝炎の成因以外の急性肝不全57例) であり、現在もpick upが不十分であり、過小評価されていることが推測された。

急性肝不全症例数については詳細な研究班の診断基準との照合、症例の重複の確認がされていないため、正確な数はWG-Iの「急性肝不全全国調査集計結果」に基づくべきであるが、この期間の実際の重複は5%に満たないとのことであった。症例の重複については近似的に無視できる範囲のものであったが、

「その他の急性肝不全」数には明らかな過小評価があるため、今回、劇症肝炎・LOHFに限定した解析を行なったものである。

E. 結 論

急性肝不全の救命率の改善のためには、ワクチンをはじめとする予防、早期診断・治療、内科的成因・病態治療の徹底が重要である。非昏睡型急性肝不全を昏睡型に移行させないこと、さらには通常の急性肝障害を急性肝不全に移行させないことが肝炎診療に携わる肝臓内科医の責務である。それができれば、現状でも急性肝不全症例数、ALS・肝移植を要する症例数を大幅に減らすことができることは、岩手医科大学での早期搬送システム確立後の結果が明確に示している(滝川康裕, 他. 急性肝障害の劇症化(昏睡発現)予知. 日消誌 2015; 112: 822-8)。その結果内科治療抵抗例が残るため非移植救命率は低下することになる。

急性肝不全のような症例数の少ない疾患群においては、症例の多くを診療している限定された施設を対象に data の集積・多角的な解析および prospective study を行ない、その結果をもとに内科的診療ガイドラインを作成することが、適切なタイミングで肝移植を行なうこととともに、死亡例を減少させる最も効率的な方法と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Fukuda Y, Nakano M, Oda S, Yokosuka O. Analysis of infectious complications and timing for emergency liver transplantation in autoimmune

acute liver failure. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016 Jan 25. doi: 10.1002/jhbp.326. [Epub ahead of print]

2) Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, Yokosuka O. High level of persistent liver injury is one of clinical characteristics in treatment-naïve acute onset autoimmune hepatitis: experience in a community hospital. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016 Jan 11. doi: 10.1002/jhbp.319. [Epub ahead of print]

3) Fujiwara K, Yokosuka O, Inoue K, Yasui S, Abe R, Oda S, Arata S, Takikawa Y, Ido A, Mochida S, Tsubouchi H, Takikawa H; Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group of Japan. Distribution of core hospitals for patients with fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. Hepatol Res 46: 10-12, 2016.

4) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O. Appropriate diagnostic criteria for fulminant autoimmune hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 27: 1230-1231, 2015.

5) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O. Corticosteroid and nucleoside analogue for hepatitis B virus-related acute liver failure. World J Gastroenterol 21: 10485-10486, 2015.

6) 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. Hepatol Res 45: E141-149, 2015.

- 7) 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 22: 246-247, 2015.
- 8) Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Nakano M, Oda S, Yokosuka O. A fixed point observation of etiology of acute liver failure according to the novel Japanese diagnostic criteria. J Hepatobiliary Pancreat Sci 22: 225-229, 2015.
- 9) 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 highly aging society: Analysis in a Japanese center. Hepatol Res 45: 863-871, 2015.
- 10) 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 Hepat 2015; 22: 92-100.
- 11) 安井伸、藤原慶一、横須賀收. 急性肝不全の現状と課題 治療の現状と課題. 日本消化器病学会雑誌 112: 829-839, 2015.
- 2) 安井伸、藤原慶一、横須賀收. 劇症肝炎・遅発性肝不全における感染性合併症の検討. 第19回日本肝臓学会大会パネルディスカッション. 東京. 2015.10.8
- 3) 藤原慶一、安井伸、横須賀收. 劇症肝炎、遅発性肝不全症例の診療施設分布について. 第19回日本肝臓学会大会パネルディスカッション. 東京. 2015.10.8
- 4) 安井伸、藤原慶一、横須賀收. HBVキャリア急性増悪重症化の uniform criteria の必要性. 第41回日本急性肝不全研究会シンポジウム. 熊本. 2015.5.20

H. 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

2. 学会発表

- 1) Yokosuka O. Acute severe autoimmune hepatitis. APASL single theme conference. New Delhi 2015.12.18

表 1

2011-12施行アンケート調査 (2004-11年の8年間の症例について)

施設数	
返答あり	210
ALF or LOHF症例あり	124
FH or LOHF症例あり	113
症例数	
FH acute type	512
FH subacute type	482
LOHF	62
その他のALF	383
FH+LOHF	1056
ALF+LOHF	1439

表 2

Our patients with ALF between 2010 and 2012 according to the novel Japanese criteria

N	54	
Etiology	FH/LOHF (13)	Others (41)
Hepatitis A	0	9
Acute hepatitis B	4	3
Exacerbation of hepatitis B viral carrier	3	2
Autoimmune hepatitis	4	2
Drug-induced liver injury	1	6
Liver injuries without histological hepatitis	0	16 (5)
Indeterminate	1	3
Comatose patients (grade II or more)	18	
Outcome		
Recovery without liver transplantation	33	
Death without liver transplantation	16	
Liver transplantation	5	

(Fujiwara, et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015)

図 1

FH/LOHF症例数と施設数(2004-2011の8年間)

症例数 median 1, range 0-67

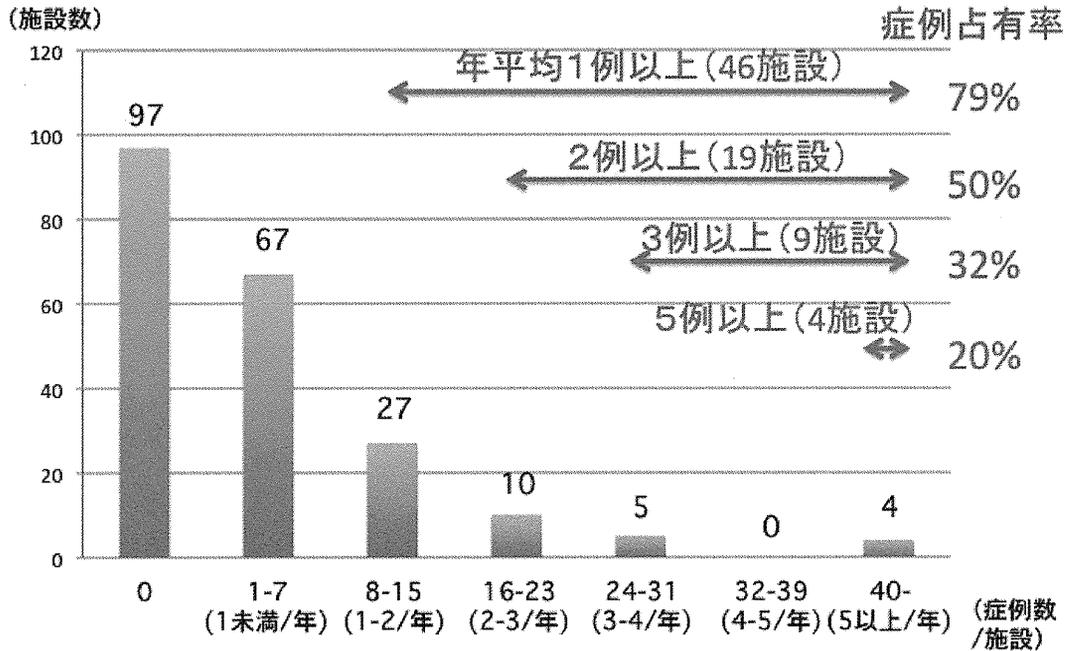
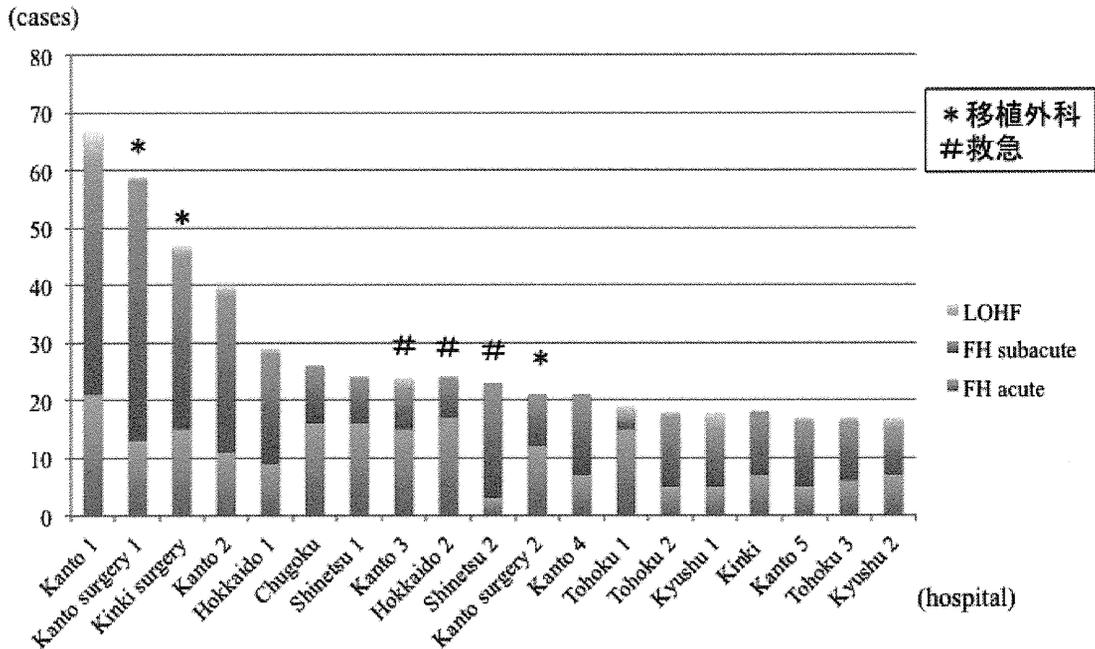


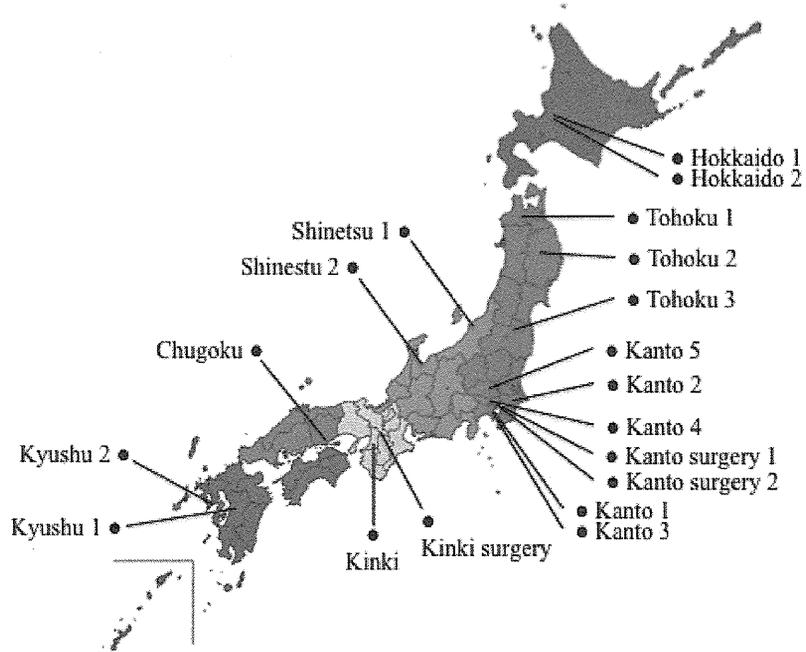
図 2

16症例以上(年平均2例以上)の19施設



- 13施設でFH亜急性型, LOHFが優位であった。
- 16症例未満の94施設では、60施設でFH急性型が優位であった。(p<0.01)

(Fujiwara, et al. Hepatol Res 2016)



Japanese map from <http://www.start-point.net/>

(Fujiwara, et al. Hepatol Res 2016)

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

研究協力者 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：

急性肝不全診療における感染症は予後および肝移植適応に影響を与える重要な合併症である。本邦では急性肝不全の治療において70-80%の症例でステロイドが使用されているが、感染症発生との関連性は明らかとなっていない。今年度、われわれはステロイド使用頻度が高い自己免疫性急性肝不全の自験例での検討および全国集計データでの昏睡型急性肝不全例の感染症に関する検討を行った。自己免疫性急性肝不全/遅発性肝不全における感染性合併症発生は中央値で約2週間であり、内科的治療不応時には2週間以内に肝移植を施行すべきであると考えられた。全国集計データの検討では昏睡型急性肝不全(肝炎症例)における感染症発生にステロイドが与える影響は少なく、初期治療としてのステロイド使用は感染性合併症の点からも許容されることが考えられた。

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

行った自己免疫性肝炎による急性肝不全・遅発性肝不全を対象に感染性合併症発生頻度および発生時期を検討した。

(2) 全国集計データの検討

平成24-25年度の急性肝不全全国調査データを基に16歳以上の肝炎による急性肝不全昏睡型患者(劇症肝炎患者)を対象に感染症の有無による二群比較、ステロイド投与の有無による二群比較を行った。

A. 研究目的

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前年度に引き続き行った。

C. 研究結果

(1) 自己免疫性急性肝不全の検討(自験例)

対象期間内の自己免疫性急性肝不全・遅発性肝不全20例が対象となった。

成因不明例の平均年齢は50±16歳、女性15例(75%)、病型は非昏睡型急性肝不全5例、昏睡型急性肝不全13例(亜急性型13例)、遅発性肝不全2例であった。検査成績の平均値はAST 471±561 U/l、ALT 557±575 U/l、

B. 研究方法

(1) 自己免疫性急性肝不全の検討(自験例)

2000年から2015年の期間に当科で診療を

LDH 398 ± 162 U/l、T-Bil 17.8 ± 9.4 mg/dl、PT $29 \pm 13\%$ であった。IgGの平均値は 2440 ± 934 mg/dl、抗核抗体は全例で陽性（40倍以上）、revised original AIH score 16 ± 3 、simplified AIH score 6 ± 1 であった。ステロイドは19例（95%）で投与され、8例（40%）が内科的治療で回復し、4例（20%）で肝移植が施行され、4例（40%）が死亡した。

12例（60%）に16の感染症が認められた。感染症の内訳は細菌感染症11例、真菌感染症4例、サイトメガロウイルス感染1例であった。急性肝不全の診断日から感染症発生までの平均期間 34 ± 43 日、中央値15日、ステロイド投与開始から感染症発生までの平均期間 34 ± 43 日、中央値15日、II度感染脳症発症から感染症発生までの平均期間 25 ± 45 日、中央値12日であった。感染症の累積発生率は急性肝不全診断日から7日目で10.0%、10日目で15.6%、14日目で32.5%（図1a）、ステロイド投与開始から7日目で5.6%、10日目で17.4%、14日目で35.1%（図1b）、II度肝性脳症発症から7日目で21.0%、10日目で36.2%、14日目で52.1%（図1c）であった。

(2) 全国集計データの検討

平成24-25年度の急性肝不全全国調査における急性肝不全患者553例のうち16歳以上の昏睡型急性肝不全患者は185例であり、さらに感染症発症の有無が不明な者、II度脳症発症前に感染症が発生していた者、データ不備のある者を除外した156例が対象となった。平均年齢 54 ± 18 歳、女性85例（55%）で病型は急性型70例（45%）、亜急性型86例（55%）であった。成因はA型肝炎4例、B型急性感染23例、HBVキャリア再活性化13例（誘因なし6例、誘因あり7例）、HBV *de novo* 肝炎4例、HBV判定不能1例、C型肝炎3例、E型肝炎1例、薬剤アレルギー34例、自

己免疫性13例、成因不明55例、分類不能5例であった（表1）。II度脳症発症時の検査成績の平均値はAST 1770 ± 3112 U/l、ALT 1542 ± 2003 U/l、LDH 1265 ± 2458 U/l、T-Bil 13.0 ± 8.6 mg/dl、D-Bil 9.0 ± 6.6 mg/dl、D/T比 0.63 ± 0.13 、PLT 12.9 ± 8.0 万/ μ l、PT $26.6 \pm 13.2\%$ であった（表2）。肝萎縮は77例（49%）で認められ肝移植ガイドラインスコアの平均値は 4.6 ± 1.8 であった。ステロイドは119例（76%）で投与され、内科的治療で49例（31%）が回復し、74例（48%）が死亡した。また33例（21%）で肝移植が施行された（表1）。

44例（28%）に感染症が認められた。感染臓器は呼吸器14例、血流8例（血液5例、カテーテル感染3例）、消化管3例、尿路1例、その他6例、不明12例であった。II度感染脳症発症から感染症発生までの平均期間 14.2 ± 26.2 日、中央値5日、ステロイド投与開始から感染症発生までの平均期間 17.6 ± 31.3 日、中央値8.5日であった（表2）。

感染症の有無による二群比較では感染症合併群で成因としてB型急性感染例が多く、ステロイド治療、ステロイド投与方法による差は認めなかった（表3-5）。

ステロイド投与の有無による二群比較では感染症の発生率、感染臓器、感染症の転帰、II度脳症から感染までの期間および肝移植施行率に差を認めなかった（表6-8）。

D. 考察

(1) 自己免疫性急性肝不全の検討

自己免疫性急性肝不全/LOHFにおける感染性合併症発生はステロイド投与開始から中央値で約2週間であり、この間に内科的治療に対する反応性評価も可能である。自己免疫性急性肝不全/LOHFにおいては内科的治療反応性を評価しつつ肝移植の準備をすすめ、不応時には2週間以内に肝移植を施行すべきであ

る。Ⅱ度肝性脳症発現後は感染性合併症がより早期に発生するため、予後予測が不良と判断される場合はより早急な対応が必要である。

(2) 全国集計データの検討

肝炎による昏睡型急性肝不全における感染症発生にステロイドが与える影響は少なく、初期治療としてのステロイド使用は感染性合併症の点からも許容されると考える。Ⅱ度脳症発症日およびステロイド投与開始から感染性合併症発生までの期間は1週間前後であり、肝移植に関しては診断時の予後予測に基づき早急な対応が必要である。

E. 結論

(1) 自己免疫性急性肝不全の検討

感染性合併症の観点から、自己免疫性急性肝不全における内科的治療不応例に対しては、遅くともステロイド投与開始から2週間以内に肝移植が施行できるmanagementを要する。肝不全自体の治療のみならず、感染症管理を含めた診療ガイドラインの作成が必要である。

(2) 全国集計データの検討

昏睡型急性肝不全における感染症発生までの期間はⅡ度脳症発生およびステロイド投与開始から1週間前後であり、診断時の予後予測に基づき、早期に肝移植の適応を見極める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Fukuda Y, Nakano M, Oda S, Yokosuka O. Analysis of infectious complications and timing for emergency liver transplantation in autoimmune acute liver failure. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016 Jan 25.

2) Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, Yokosuka O. High level of persistent liver injury is one of clinical characteristics in treatment-naïve acute onset autoimmune hepatitis: experience in a community hospital. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016 Jan 11.

3) Fujiwara K, Yokosuka O, Inoue K, Yasui S, Abe R, Oda S, Arata S, Takikawa Y, Ido A, Mochida S, Tsubouchi H, Takikawa H; Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group of Japan. Distribution of core hospitals for patients with fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. Hepatol Res. 46(1):10-2; 2016.

4) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O. Corticosteroid and nucleoside analogue for hepatitis B virus-related acute liver failure. World J Gastroenterol. 28;21(36):10485-6; 2015.

5) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O. Appropriate diagnostic criteria for fulminant autoimmune hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 227(10):1230-1; 2015.

6) Yasui S, Fujiwara K, Yokosuka O. [Treatment of acute liver failure in Japan]. Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi. 112(5):829-39; 2015.

2. 学会発表

1) 安井伸、藤原慶一、横須賀収．劇症肝炎・遅発性肝不全における感染性合併症の検討．第57回日本肝消化器病学会大会．グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール．2015年10月8日

2) 安井伸、神田達郎、若松徹、新井誠人、

藤原慶一、服部憲幸、織田成人、大塚将之、宮崎勝、横須賀收。シャント造設下間欠的 On-line HDF を用いて一般病棟で肝移植待機を施行した薬物性急性肝不全亜急性型の 1 例。第 51 回日本移植学会総会。ホテル日航熊本。2015 年 10 月 3 日。

3) 安井伸、藤原慶一、芳賀祐規、佐々木玲奈、中村昌人、新井誠人、神田達郎、横須賀收。急性肝不全・遅発性肝不全における合併症の検討-内科治療反応性評価・肝移植施行決定をいつまでにすべきか。第 51 回日本肝臓学会総会。鶴屋ホール。2015 年 5 月 22 日。

4) 安井伸、藤原慶一、横須賀收。HBV キャリア急性増悪重症化をどのように定義すべきか。第 41 回日本急性肝不全研究会。ホテル日航熊本。2015 年 5 月 20 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 全国症例の臨床的特徴と検査成績

N		156	
年齢 (歳)	54.3 ± 18.0	AST (IU/l)	1770 ± 3112
女性	85 (54.5)	ALT (IU/l)	1542 ± 2003
		LDH (IU/l)	1265 ± 2458
急性型	70 (44.9)	T-BIL (mg/dl)	13.0 ± 8.6
亜急性型	86 (55.1)	D-BIL (mg/dl)	9.0 ± 6.6
		D/T比	0.63 ± 0.13
A型	4 (2.6)	PT (%)	26.6 ± 13.2
B型急性感染	23 (14.7)	PT-INR	3.00 ± 2.00
HBVキャリア再活性化	13 (10.9)	WBC (×10 ³ /μl)	11.0 ± 5.0
誘因なし	6 (3.8)	RBC (×10 ⁴ /μl)	396 ± 79
誘因あり	7 (4.5)	PLT (×10 ⁴ /μl)	12.9 ± 8.0
HBV de novo	4 (2.6)	CRE (mg/dl)	1.51 ± 1.65
HBV判定不能	1(0.6)		
C型	3 (1.9)	CRP (mg/dl)	1.58 ± 2.52
E型	1 (0.6)	ALB (mg/dl)	3.1 ± 0.5
薬剤アレルギー	34 (21.8)	AFP (ng/ml)	56.3 ± 110.2
自己免疫性	13 (8.3)	HGF (ng/ml)	4.7 ± 4.2
成因不明	55 (35.3)		
分類不能	5 (3.2)	肝萎縮あり	77 (49.4)
		なし	57 (36.5)
肝移植非施行 生存	49 (31.4)	不明	22 (14.1)
死亡	74 (47.4)		
肝移植施行	33 (21.1)	ガイドラインスコア	4.6 ± 1.8

表 2 全国症例の感染性合併症とステロイド使用

N		156	
感染症あり	44 (28.2)	ステロイド治療あり	119 (76.3)
なし	112 (71.8)	なし	37 (23.7)
感染臓器		ステロイド種類	
呼吸器	14 (31.8)	ステロイド/バルス	86 (72.3)
血流感染	8 (18.2)	プレドニン	20 (16.8)
血液	5 (11.4)	その他	2 (1.7)
カテーテル	3 (6.8)	不明	11 (9.2)
消化管	3 (6.8)		
尿路	1 (2.3)		
その他	6 (13.6)		
不明	12 (27.3)		
感染症転帰			
治癒	12 (27.3)		
不変	10 (22.7)		
不明	22 (50.0)		

表 3 全国症例：感染症の有無による二群比較（臨床的特徴）

	感染 (+)	感染 (-)	P
N	44	112	
年齢 (歳)	53.9 ± 16.4	54.5 ± 18.7	0.85
女性	24 (54.5)	61 (54.5)	1.00
急性型	19 (43.2)	51 (45.5)	0.79
亜急性型	25 (56.8)	19 (43.2)	
A型	1 (2.3)	3 (2.7)	1.00
B型急性感染	12 (27.3)	11 (9.8)	0.01
HBVキャリア再活性化	2 (4.5)	11 (9.8)	0.35
誘因なし	0 (0)	6 (5.4)	0.19
誘因あり	2 (4.5)	5 (4.5)	1.00
HBV de novo	1 (2.3)	3 (2.7)	1.00
HBV判定不能	0 (0)	1 (0.9)	1.00
C型	0 (0)	3 (2.7)	0.56
E型	1 (2.3)	0 (0)	0.28
薬剤アレルギー	9 (20.5)	25 (22.3)	1.00
自己免疫性	2 (4.5)	11 (9.8)	0.35
成因不明	15 (34.1)	40 (35.7)	1.00
分類不能	1 (2.3)	4 (3.6)	1.00
肝移植非施行 生存	11 (25.0)	38 (33.9)	0.34
死亡	26 (59.1)	48 (42.9)	0.08
肝移植施行	7 (15.9)	26 (23.3)	0.51

表 4 全国症例：感染症の有無による二群比較（臨床検査成績）

	感染 (+)	感染 (-)	P
N	44	112	
AST (IU/l)	2071 ± 4241	1651 ± 2546	0.45
ALT (IU/l)	1842 ± 2349	1422 ± 1846	0.29
LDH (IU/l)	1675 ± 3683	1094 ± 1700	0.32
T-BIL (mg/dl)	12.7 ± 8.1	13.2 ± 8.8	0.76
D-BIL (mg/dl)	8.2 ± 6.3	9.4 ± 6.7	0.33
D/T比	0.61 ± 0.15	0.64 ± 0.13	0.19
PT (%)	26.6 ± 14.5	26.6 ± 12.7	0.97
PT-INR	3.21 ± 2.74	2.92 ± 1.64	0.53
WBC (x10 ³ /μl)	12.8 ± 5.0	9.6 ± 4.8	0.00
RBC (x10 ⁴ /μl)	391 ± 84	399 ± 77	0.59
PLT (x10 ⁴ /μl)	11.7 ± 6.5	13.4 ± 8.5	0.24
CRE (mg/dl)	1.72 ± 1.84	1.41 ± 1.55	0.32
CRP (mg/dl)	2.3 ± 3.8	1.3 ± 1.7	0.11
ALB (mg/dl)	3.0 ± 0.6	3.1 ± 0.5	0.18
AFP (ng/ml)	24.2 ± 23.7	72.4 ± 132.1	0.13
HGF (ng/ml)	5.68 ± 4.40	3.40 ± 3.98	0.34
肝萎縮あり	23 (52.3)	54 (48.2)	0.72
なし	15 (34.1)	42 (37.5)	0.72
不明	6 (13.6)	16 (14.3)	1.00
ガイドラインスコア	4.9 ± 2.0	4.4 ± 1.7	0.19