

- 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）-

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LOHF6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、LOHF5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、LOHF1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LOHF40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し、

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，厚生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（19.8%），

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 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53%(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（ 12)。1998～2009 年は劇症肝炎 634 例（急性型 316 例，亜急性型 318 例）と LOHF 64 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** (inpress)
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 Pacific 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

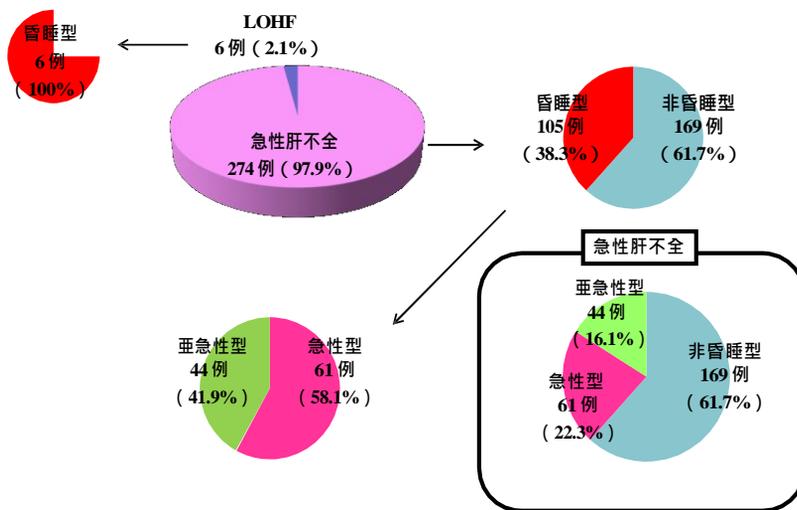


図 1. わが国の急性肝不全・LOHF：昏睡度との病型（2014年：280例）

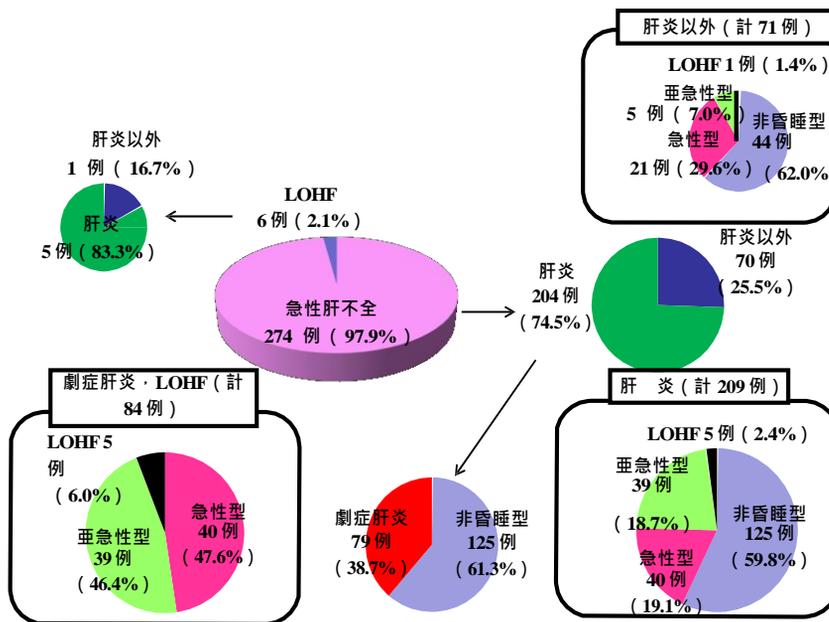


図 2. わが国の急性肝不全・LOHF：肝炎の有無と病型（2014年：280例）

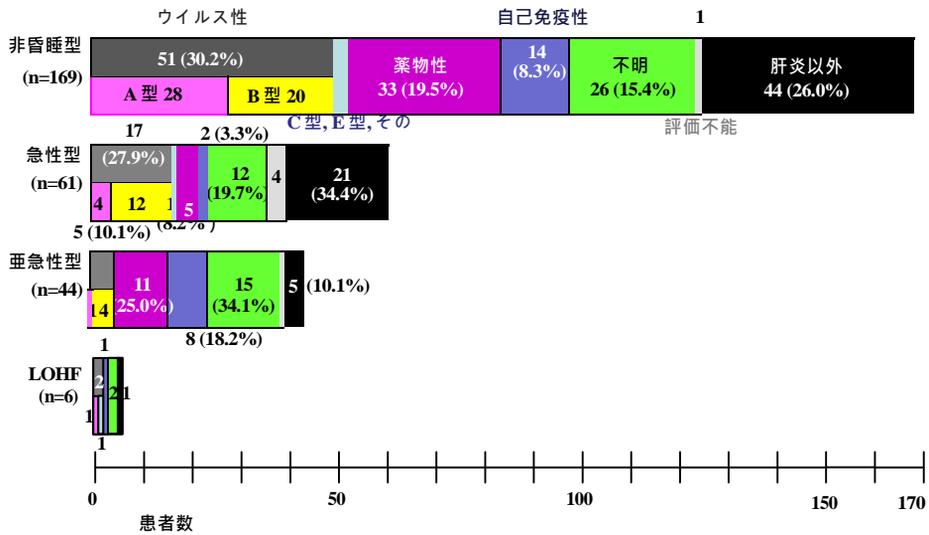


図 3. 急性肝不全・LOHF の成因 (2014年: 280例)

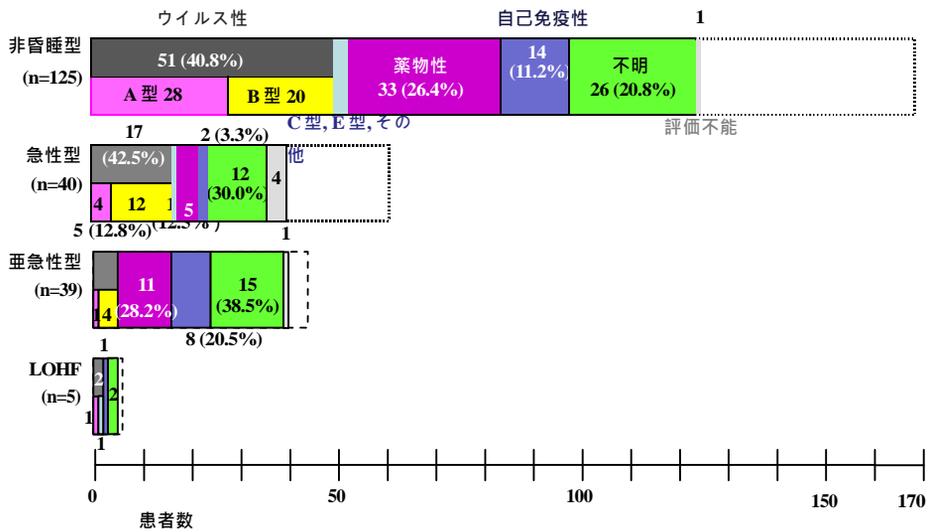


図 4. 急性肝不全・LOHF (肝炎症例) の成因 (2014年: 209例)

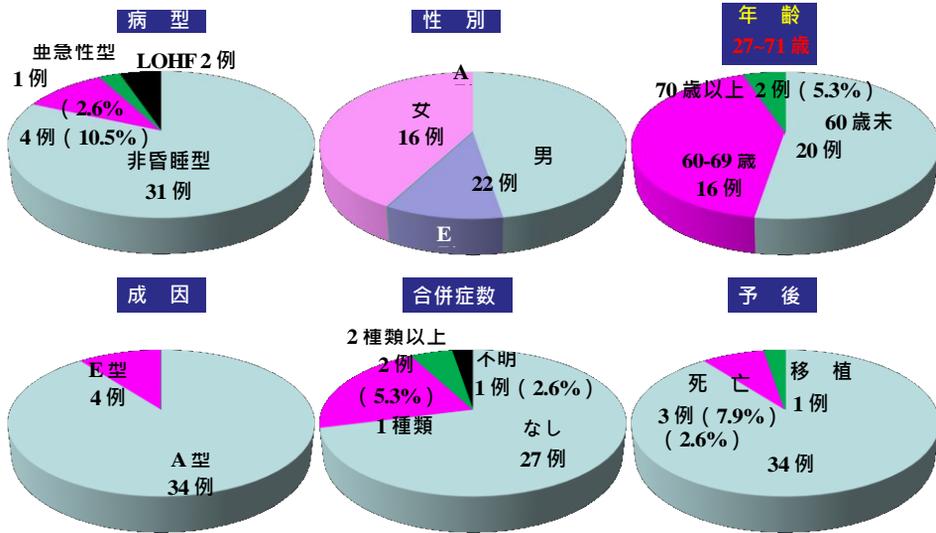


図 5. 糞口感染症例の特徴 (2014年 : 38例)

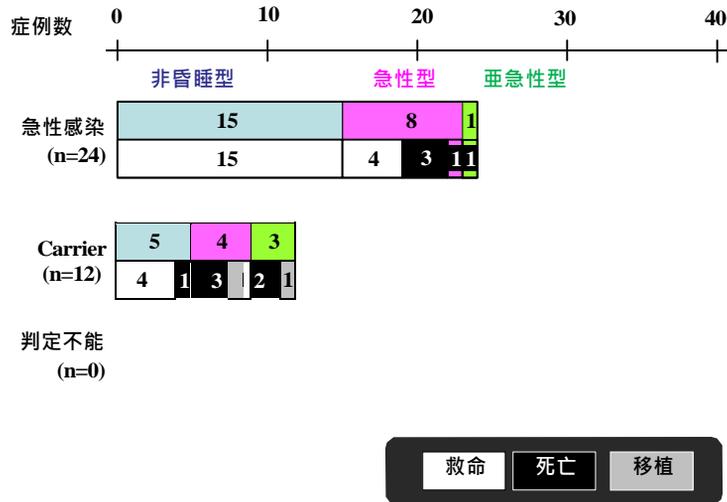


図 6. 急性肝不全・LOHFにおけるHBV感染 (2014年 : 36例)

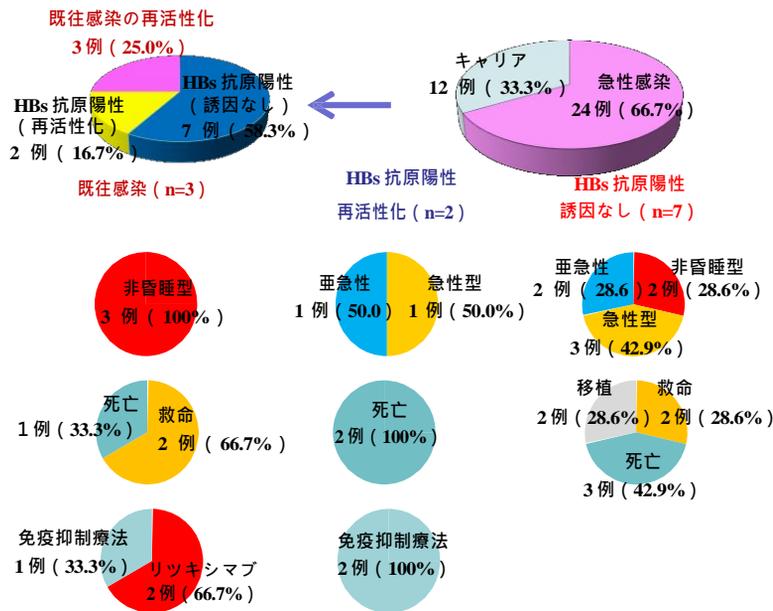


図 7. B 型症例の発症形式 (2014 年 : 36 例)

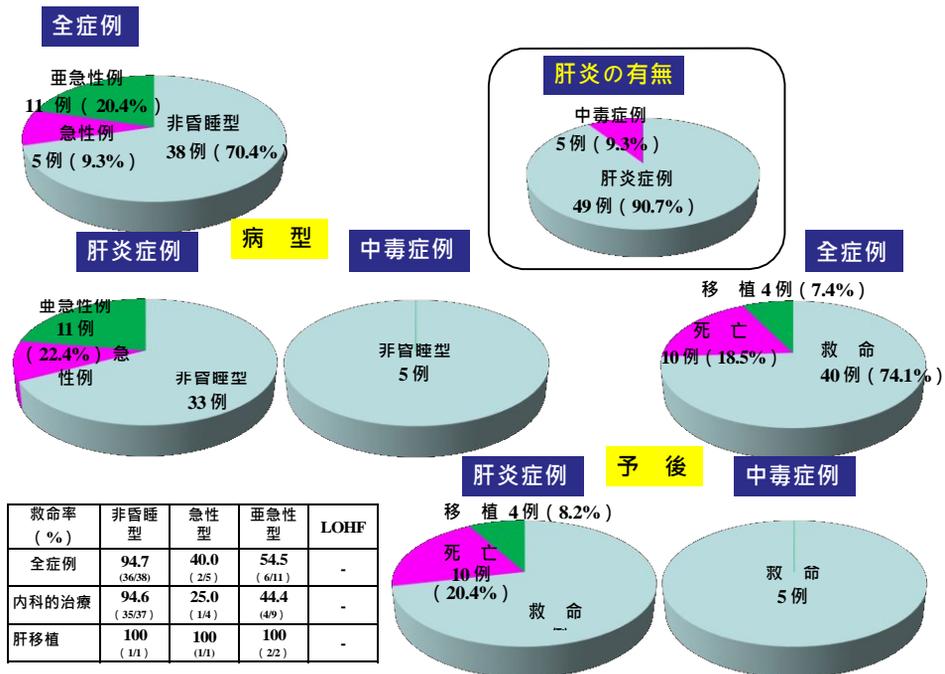
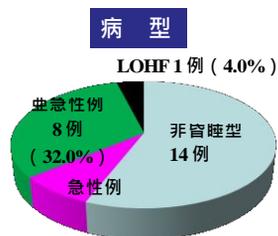
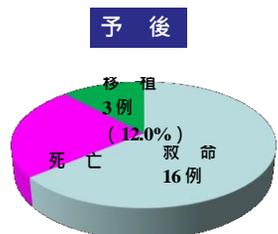


図 8. 薬物性症例の病態 (2014 年 : 54 例)

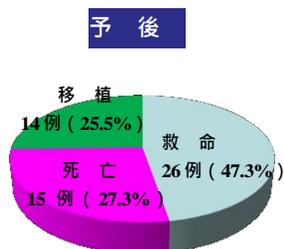
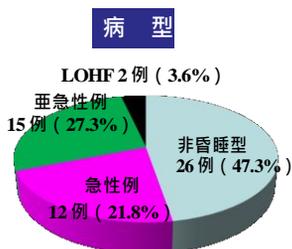


抗核抗体力価 (FA法)	血清 IgG 濃度 (mg/dL)				合計
	1,870 未満	1,870-2,000	2,000 以上	不明	
40 倍未満	1	1	1	0	3
40-80 倍	2	0	6	0	8
160 倍以上	8	0	6	0	14
不明	0	0	0	0	0
合計	11	1	13	0	25



救命率 (%)	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
全症例	85.7 (12/14)	100 (2/2)	66.7 (4/8)	0 (0/1)
内科的治療	85.7 (12/14)	100 (1/1)	33.3 (2/6)	0 (0/1)
肝移植	-	100 (1/1)	100 (2/2)	-

図 9. 自己免疫性症例の病態 (2014年 : 25例)



救命率 (%)	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
全症例	84.6 (22/26)	66.7 (8/12)	60.0 (9/15)	0 (0/2)
内科的治療	84.6 (22/26)	42.8 (3/7)	16.7 (1/6)	0 (0/2)
肝移植	-	100 (5/5)	88.9 (8/9)	-

図 10. 成因不明例の病態 (2014年 : 55例)

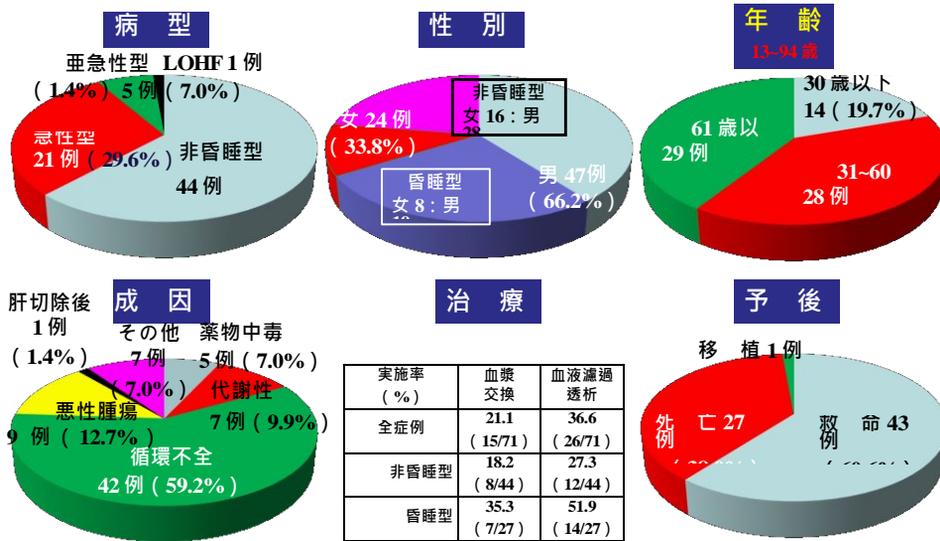


図 11. 肝炎以外の症例の特徴 (2014年 : 71例)



図 12. 急性肝不全・LOHFの登録患者数 (2010-2014)

表 1. 急性肝不全・LOHF の背景因子 (2014 年 : 280 例)

肝 炎	非昏睡型 (n=125)	急性型 (n=40)	亜急性型 (n=39)	LOHF (n=5)
男 : 女	59 : 66	20 : 20	17 : 22	3 : 2
年齢 (平均 ± SD)	54.5 ± 15.7	49.8 ± 21.1	51.7 ± 16.3	53.8 ± 13.1
HBV carrier (%)	1.7	11.1	7.9	0
基礎疾患 (%)	52.8	55.3	51.3	60.0
薬物歴 (%)	66.9	73.7	65.8	60.0
肝炎以外	非昏睡型 (n=44)	急性型 (n=21)	亜急性型 (n=5)	LOHF (n=1)
男 : 女	28 : 16	15 : 6	3 : 2	1 : 0
年齢 (平均 ± SD)	50.4 ± 21.3	53.0 ± 22.3	41.0 ± 18.1	51
HBV carrier (%)	0	5.6	0	0
基礎疾患 (%)	79.5	75.0	80.0	0
薬物歴 (%)	56.8	78.9	40.0	0

表 4. 急性肝不全と LOHF の肝炎症例における画像所見-2014 年 : 209 例 -

肝萎縮の頻度 (%)	非昏睡型 n=125	急性型 n=40	亜急性型 n=39	LOHF n=5
全症例	8.2 (10/122)	34.2 (13/38)	57.3 (47/82)	60.0 (3/5)
救命例	5.4 (6/111)	8.3 (1/12)	57.1 (4/7)	-
死亡例	40.0 (4/10)	29.4 (5/17)	83.3 (15/18)	60.0 (3/5)
移植例	0 (0/1)	77.8 (7/9)	85.7 (12/14)	-

表 5. 急性肝不全における合併症 (%) - 2014 年 : 280 例 -

	肝 炎				肝炎以外 n=71
	非昏睡型 n=125	急性型 n=40	亜急性型 n=39	LOHF n=5	
感 染	10.4	18.4	18.4	20.0	30.4
脳浮腫	0	15.8	7.7	25.0	1.5
消化管出血	0	10.8	10.3	20.0	5.6
腎不全	12.9	43.6	28.2	60.0	55.1
DIC	9.6	34.2	31.6	40.0	50.0
心不全	2.4	5.3	2.6	0	36.8

表 6. 急性肝不全の合併数と内科的治療例における救命率 (%) - 2014 年 : 280 例 -

	肝 炎								肝炎以外 n=71	
	非昏睡型 n=125		急性型 n=40		亜急性型 n=39		LOHF n=5			
	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)
0	94	96.8	16	70.0	18	44.4	1	0	16	93.8
1	22	86.4	9	42.9	8	20.0	2	0	16	66.7
2	6	66.7	7	0	4	0	0	-	17	52.9
3	2	0	6	40.0	7	25.0	2	0	16	43.8
4以上	1	100	2	0	2	50.0	0	-	6	33.3

表 7. 急性肝不全と LOJF のうち肝炎症例における治療 (%) - 2014 年 : 209 例 -

	非昏睡型 n=125	急性型 n=40	亜急性型 n=39	LOHF n=5
副腎皮質ステロイド	55.6	56.4	79.5	80.0
GI 療法	1.6	0	5.3	0
特殊組成アミノ酸	2.5	11.8	10.8	0
血漿交換	9.8	73.5	82.1	60.0
血液濾過透析	8.3	78.6	79.5	80.0
プロスタグランジン	0	0	0	0
インターフェロン	1.6	1.2	0	0
サイクロスポリン	0.8	3.6	7.9	0
核酸アナログ	15.2	20.2	12.8	0
抗凝固療法	17.9	29.6	27.0	60.0
肝移植	0.8	28.6	35.9	0

表 8. 急性肝不全・LOHF の救命率 (%) - 2014 年 : 280 例 -

肝 炎	非昏睡型 (n=125)	急性型 (n=40)	亜急性型 (n=39)	LOHF (n=5)
内科治療	91.9 (114/124)	40.0 (12/30)	28.0 (7/25)	0 (0/5)
肝移植	100 (1/1)	100 (10/10)	92.9 (13/14)	-
全 体	92.0 (115/125)	55.0 (22/40)	51.3 (20/39)	0 (0/5)
肝炎以外	非昏睡型 (n=44)	急性型 (n=21)	亜急性型 (n=5)	LOHF (n=1)
内科治療	81.8 (36/44)	30.0 (6/20)	20.0 (1/5)	0 (0/1)
肝移植	-	100 (1/1)	-	-
全 体	81.8 (36/44)	33.3 (7/21)	20.0 (1/5)	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 (%)

- 2014 年：肝移植実施を施行していない 254 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	98.0 (50/51)	50.0 (7/14)	0 (0/4)	0 (0/2)
A 型	100 (28/28)	100 (3/3)	0 (0/1)	0 (0/1)
B 型	95.0 (19/20)	40.0 (4/10)	0 (0/3)	-
急性感染	100 (15/15)	54.1 (4/7)	0 (0/1)	-
Carrier	80.0 (4/5)	0 (0/3)	0 (0/2)	-
自己免疫性	85.7 (12/14)	100 (1/1)	33.3 (2/6)	0 (0/1)
薬物性	93.8 (30/32)	25.0 (1/4)	44.4 (4/9)	-
成因不明	84.6 (22/26)	42.9 (3/7)	16.7 (1/6)	0 (0/2)
肝炎以外	81.8 (36/44)	30.0 (6/20)	20.0 (1/5)	0 (0/1)

表 2. 急性肝不全昏睡型と LOHF のうち肝炎症例における昏睡出現時の身体所見

	全 体 (n= 84)			急性型 (n= 40)			亜急性型 (n= 39)			LOHF (n= 5)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	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 ^a	9/72 (12.5)			6/36 (16.7)			3/32 (9.4)			0/4 (0)		
	3/19	6/34	0/19	2/12	4/16	0/8	1/7	2/14	0/11	-	0/4	-
黄疸	76/78 (97.4)			35/37 (94.6)			37/37 (100)			4/4 (100)		
	19/19	36/37	21/22	12/12	16/17	7/8	7/7	16/16	14/14	-	4/4	-
腹水	40/68 (58.8)			16/33 (48.5)			21/31 (67.7)			3/4 (75.0)		
	9/17	19/31	12/20	4/11	9/15	3/7	5/6	7/12	9/13	-	3/4	-
痙攣	4/65 (6.2)			4/30 (13.3)			0/31 (0)			0/4 (0)		
	2/17	2/29	0/19	2/10	2/12	0/8	0/7	0/13	0/31	-	0/4	-
頻脈 ^b	27/72 (37.5)			15/35 (42.9)			12/33 (36.4)			0/4 (0)		
	4/19	13/33	10/20	1/12	8/15	6/8	3/7	5/14	4/12	-	0/4	-
呼吸促進 ^c	19/50 (38.0)			10/21 (47.6)			7/25 (28.0)			2/4 (50.0)		
	4/14	9/23	6/13	1/8	5/8	4/5	3/6	2/11	2/8	-	2/4	-
肝濁音界消失	17/43 (39.5)			3/17 (17.6)			11/22 (50.0)			3/4 (75.0)		
	1/13	9/16	7/14	0/9	1/3	2/5	1/4	5/9	5/9	-	3/4	-
羽ばたき振戦	47/64 (73.4)			20/28 (71.4)			24/32 (75.0)			3/4 (75.0)		
	14/18	17/28	16/18	8/11	7/11	5/6	6/7	7/13	11/12	-	3/4	-
肝性口臭	21/47 (44.7)			9/21 (42.9)			10/22 (45.5)			2/4 (50.0)		
	6/15	9/19	6/13	4/9	2/7	3/5	2/6	5/8	3/8	-	2/4	-
下腿浮腫	27/58 (46.6)			13/29 (44.8)			11/25 (44.0)			3/4 (75.0)		
	6/18	15/24	6/16	3/11	9/11	1/7	3/7	3/9	5/9	-	3/4	-

^a 体温: >38 または <36 , ^b 脈拍数: > 90/min, ^c 呼吸数: >20/min または PaCO₂: <32Torr

表 3. 急性肝不全昏睡型と LOHF のうち肝炎症例における昏睡出現時の血液検査所見

	全体 (n= 84)			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	82±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	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]

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

Acute on chronic liver failure（慢性肝不全の急性増悪）の多施設共同調査

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
同	井戸 章雄	鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学	教授
研究協力者	坂井田 功	山口大学消化器病態内科学	教授
同	横須賀 収	千葉大学消化器・腎臓内科学	教授
同	滝川 康裕	岩手医科大学消化器内科肝臓分野	教授
同	清水 雅仁	岐阜大学大学院消化器病態学	教授
同	井上 和明	昭和大学藤が丘病院消化器内科	准教授
同	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：わが国では acute on chronic liver failure (ACLF) の診断基準が確立されておらず、その実態も不明である。診断基準を作成するためのパイロットスタディとして、劇症肝炎分科会ワーキンググループ構成員の 7 施設 8 診療科で、APASL 基準、中国医学会基準 (CMA) および EASL-CLIF Consortium 基準の grade 1-3 に該当する ACLF 症例数の調査を開始した。平成 27 年度は、まず、埼玉医科大学病院 IRB の承認を得て、各施設が当該倫理委員会での審査を受けている。埼玉医科大学では 2011 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日までの 4 年間に入院した慢性肝疾患症例を対象に症例の実態を調査が終了した。APASL 基準に合致する症例は 40 例で、慢性肝疾患の成因はアルコール性が 18 例で最も多く、C 型が 16 例で次いでいた。急性増悪の原因は、感染症が過半数を占めていた。CMA 基準を満たす症例は 20 例で、EASL-CLIF Consortium 基準に関しては、grade 1, grade 2, grade 3 がそれぞれ 6 例, 13 例, 7 例の計 26 例であった。来年度は 8 診療科のも同様の調査を実施し、詳細な臨床データを解析する 2 次調査を実施する予定である。なお、APASL 基準では急性増悪の原因として食道胃静脈瘤の破裂は除外しているが、埼玉医科大学の症例では、これが原因で肝不全が増悪する症例が多かった。平成 28 年度が、急性増悪の原因が食道胃静脈瘤からの出血である症例も含めて集計する予定である。

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
植村 隼人 埼玉医科大学消化器内科・
肝臓内科 大学院生

(European Association for the Study of the Liver: EASL) と米国肝臓学会 (the American Association for the Study of Liver Diseases: AASLD) が共同で EASL-AASLD consensus definition を発表し [1]、これを基に EASL の慢性肝不全委員会が、大規模な前向き研究である CANONIC study 結果に基づいて、ACLF の診断基準を提案した [2]。一方、アジア太平洋肝臓学会 (the Asian Pacific Association for the Study of the Liver: APASL) と中国医学会 (Chinese Medical Association: CMA) は、それぞれ ACLF の診断基準を発表している [3-5]。わが国でも ACLF に相当する症例は決して稀ではないが、その

A. 研究目的

Acute on chronic liver failure (ACLF: 慢性肝不全の急性増悪) は、慢性肝疾患、特に肝硬変を背景に発症する予後不良の病態であり、その病態解明と治療法の確立に向けて、海外では研究が進められている。しかし、ACLF の定義、診断基準は、国際的に統一されていない。まず、欧州肝臓学会

診断基準は策定されていないのが実態で、全国的な調査も未実施で、実態は不明のままである。

そこで、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」班の劇症肝炎分科は、ワーキンググループを立ち上げて、海外における ACLF の基準を満たす症例の実態を調査して、わが国における診断基準を作成することにした。

B. 方法

1) 研究のデザイン

ACLF の実態調査に関して、まず、埼玉医科大学病院 IRB の承認を得て、ワイキンググループ構成員の所属施設でも、倫理委員会に申請することにした。調査対象は、埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科、岩手医科大学消化器内科・肝臓内科、千葉大学消化器・腎臓内科学、同救急科・集中治療部、昭和大学藤が丘病院 消化器内科、順天堂大学附属静岡病院 消化器内科、岐阜大学消化器病態学・血液病態学、山口大学消化器病態内科学、鹿児島大学 消化器疾患・生活習慣病学の 7 施設 8 診療科である。

まず、これら 8 施設で、海外における ACLF の診断基準を満たす症例と、死の転帰を遂げたが診断基準に合致しない肝性肝疾患症例を集計する。これら症例の臨床像を基に、わが国における診断基準を作成して、全国調査を実施することで、その有用性を評価することとした。

2) 対象

平成 27 年度は、平成 23 年 1 月 1 日から平成 26 年 12 月 31 日までに埼玉医科大学病院に入院した慢性肝疾患患者を対象に、後ろ向きの検討を行った。APASL 基準、中国医学会基準および EASL-CLIF Consortium 基準の grade 1-3 に該当する症例数を検討した。

3) ACLF の診断

ACLF の診断に際して、以下の APASL 基準 [3]、中国医学会基準 [4,5] および EASL-CLIF Consortium 基準 [2] を用いた。

APASL 基準

慢性肝疾患、特に肝硬変症例を対象とし、ACLF 発症前に診断されていない症例を含む。血清総ビリルビン 5 mg/dL (85 μ mol/L) 以上の黄疸、INR 1.5 以上ないしプロトロンビン時間 40%未満の血液凝固異常を呈する肝不全の急性増悪を来し、4 週以内に腹水ないし肝性脳症を合併するもの。

中国医学会 (CMA) 基準

急性ないし亜急性の慢性肝疾患の増悪

重度の消化器症状を伴う高度な倦怠感

短期間に進行性に悪化する黄疸：血清総ビリルビン 10 mg/dL (171 μ mol/L) または 1 日あたり 1 mg/dL (17.1 μ mol/L) の上昇

プロトロンビン時間 40%以下または INR 1.5 以上を伴う明らかな出血傾向

コントロール不良の大量腹水

肝性脳症を合併していない症例も含む

上記基準を全て満たす症例を ACLF とする。

EASL-CLIF Consortium 基準

肝不全の急性増悪を呈した肝硬変症例で、**ACLF なし**

臓器障害なし

腎不全以外の臓器障害一つのみを合併し、血清クレアチニン濃度 1.5 mg/dL 未満で、肝性脳症を伴わない。

肝性脳症のみを伴い、血清クレアチニン濃度 1.5 mg/dL 未満

ACLF grade 1

腎障害のみを有する症例

血清クレアチニン濃度が 1.52~1.9 mg/dL で、肝不全、血液凝固障害、循環不全、呼吸不全のいずれか単一の臓器不全を有し、軽度から中程度までの肝性脳症を呈する症例

血清クレアチニン濃度が 1.5~1.9 mg/dL で、臓器不全は、肝性脳症のみの症例

ACLF grade 2

- ・ 2つの臓器障害を有する症例

ACLF grade 3

- ・ 3つ以上の臓器障害を有する症例

EASL 基準における臓器障害の定義

- ・ 肝不全：血清総ビリルビンが 12.0 mg/dL 以上
- ・ 腎不全：血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上
- ・ 肝性脳症：昏睡度 III ないし IV 度
- ・ 血液凝固不全：INR が 2.5 超ないし血小板数 2 万・ μ L 未満
- ・ 循環不全：ドーパミン、ドブタミンまたはテルリプレッシンを使用
- ・ 呼吸不全：FiO₂ が 200 以下または SpO₂/FiO₂ 比が 200 以下

C. 成績

1) APASL 基準を満たす慢性肝疾患症例

当該期間中、埼玉医科大学病院に入院した慢性肝疾患症例のうち、入院時または経過中に血清総ビリルビン 5 mg/dL 以上、INR 1.5 以上ないしプロトロンビン時間 40%未満を示したのは 191 例で、うち APASL 基準を満たす慢性肝疾患の急性増悪症例は 40 例であった。慢性肝疾患の成因は、アルコール性が 18 例 (45%) で最も多く、C 型 16 例 (40%) が次いでおり、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) は 2 例 (5%) で、自己免疫性、C 型併発アルコール性、B 型、原発性硬化性胆管炎 (PSC) は各 1 例 (2.5%) ずつであった (図 1A)。40 例中、30 例 (75%) が肝硬変に進展した症例であった (図 1B)。

2) 急性増悪の原因

APASL 基準を満たす 40 例における急性増悪の要因を図 2 に示す。感染症が原因の症例は 23 例 (57.5%) で過半数を占めており、アルコール多飲が 12 例 (30.4%) で次いでいた。B 型肝炎急性増悪と手術侵襲が原因の症例はそれぞれ 2 例 (5%) ずつで、1 例は成因不明の急性肝炎併発であった。

3) CMA 基準と EASL-CLIF Consortium 基準を満たす症例数

APASL 基準を満たす 40 例の慢性肝疾患において、CMA 基準に合致した症例は 20 例

(50%) であった (図 3A)。

一方、EASL-CLIF Consortium 基準は、肝硬変症例に限定されるため、肝硬変 30 例で臓器障害の数から grade 分類を行った (図 3B)。ACLF なしが 4 例 (13.3%)、grade 1、grade 2、grade 3 はそれぞれ 6 例 (20.0%)、13 例 (43.3%)、7 例 (23.3%) であった。

D. 考 案

埼玉医科大学病院における検討では、4 年間の入院患者で APASL の ACLF 基準に合致する症例は 40 例で、慢性肝疾患の成因はアルコール性と C 型がほぼ同率で多かった。アルコールが高率の欧米、B 型症例が多い中国と、成因の比率は異なっている。一方、急性増悪の要因に関しては、感染症が半数以上占めており、アルコール多飲が次いでいた。

なお、APASL の基準では、食道胃静脈瘤の破裂は、ACLF の急性増悪の要因から除外している。しかし、埼玉医科大学病院には、消化管出血を誘因として、急性増悪を生じる肝硬変症例も多く、これら症例の病態を、APASL 基準を満たす症例のそれと比較する必要があったと考えられた。

平成 28 年度は 8 診療科全てでパイロットスタディを完了する予定である。APASL 基準を満たす症例とともに、消化管出血が誘因で APASL 基準では除外される症例も集計する予定である。

E. 結 語

埼玉医科大学病院で APASL 基準に合致する症例を集計したところ、欧米およびアジア諸国と臨床像が異なる可能性が示唆された。ワーキンググループ構成員の施設全体で症例を集計し、これを基に、わが国独自の ACLF の診断基準を作成する必要がある。その診断基準を基に、全国調査を実施し、わが国における実態を解明することが、今後の課題である。

F. 参考文献

1. Jalan R, *et al.* Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57:

1336-1348.

2. Moreau R *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1426-37.
3. Sarin SK *et al.* Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int*. 2014; 8: 453-71.
4. Zheng SJ *et al.* Prognostic value of M30/M65 for outcome of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 2403-11.
5. Zhang Q *et al.* Comparison of current diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure. *PLoS One*. 2015 18; 10: e0122158. doi: 10.1371/journal.pone.0122158. eCollection 2015.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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].
- 2) 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

- 1) 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.
- 2) 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 anti-cancer therapies enrolled in nationwide survey in Japan. The Liver Meeting, AASLD, 2015 Nov, St Francisco.
- 3) 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

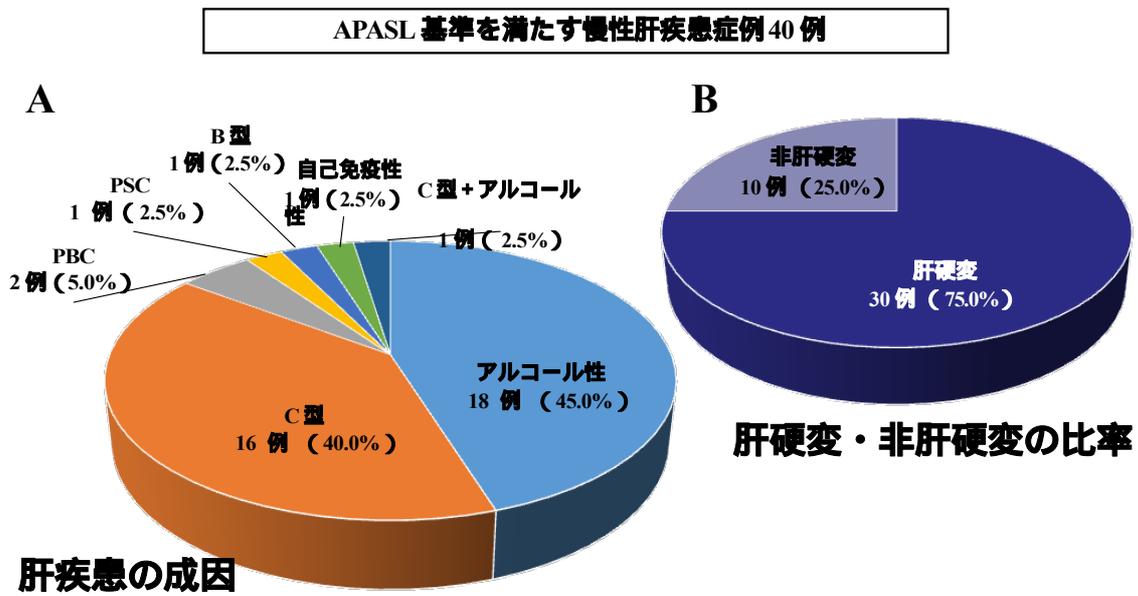


図1. 2011年1月1日～2014年12月31日に埼玉医大消化器内科・肝臓内科入院した APASL 基準を満たす慢性肝疾患症例において、慢性肝疾患成因別 (A) と肝硬変・非肝硬変 (B) の比率

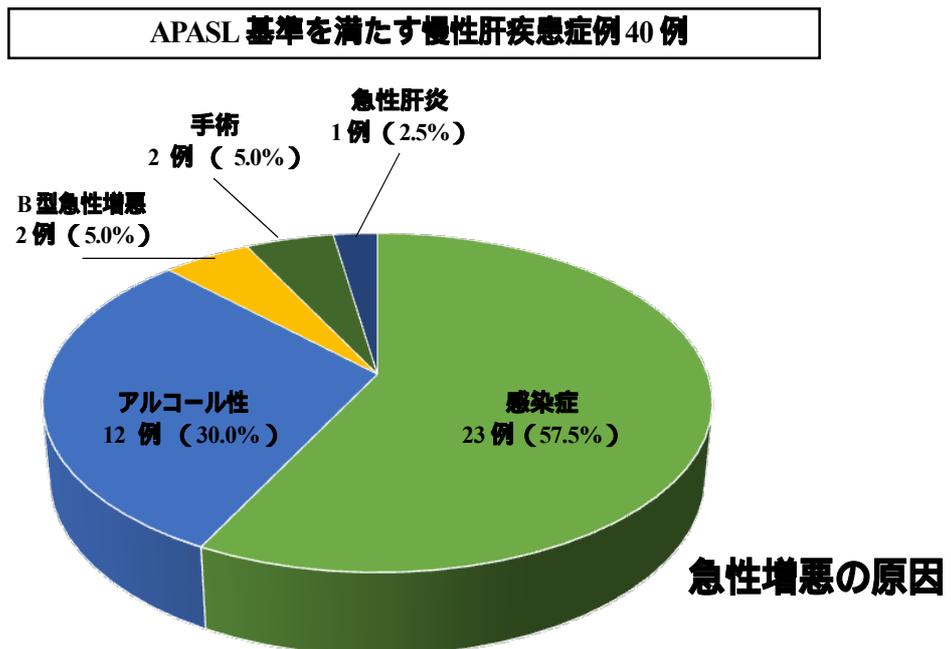
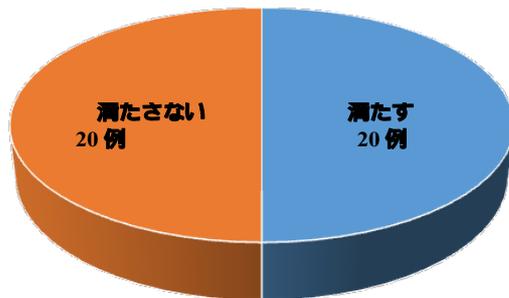


図2. 2011年1月1日～2014年12月31日に埼玉医大消化器内科・肝臓内科入院した APASL 基準を満たす慢性肝疾患症例において、ACLFの原因別の比率

A

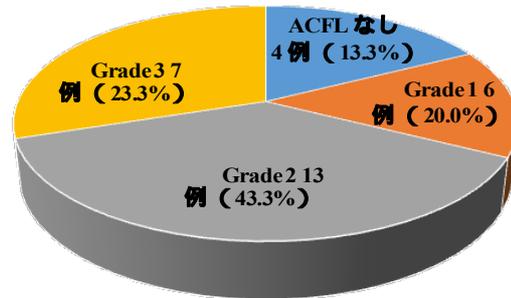
APASL 基準を満たす慢性肝疾患症例 40 例



CMA 基準

B

APASL 基準を満たす肝硬変症例 30 例



EASL-CLIF Consortium 基準 ACLF grade

図3. 2011年1月1日～2014年12月31日に埼玉医大消化器内科・肝臓内科入院した APASL 基準を満たす慢性肝疾患症例のうち、CMA 基準を満たす症例 (A) と肝硬変症例における EASL-CLIF Consortium 基準の grade 別 (A) の比率

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 HGF 測定の意義

研究分担者 井戸 章雄 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 教授

研究要旨：肝細胞増殖因子（HGF）は肝再生を強力に促進する増殖因子で、劇症肝炎ではその血中濃度が上昇する。血清 HGF 濃度の上昇は急性肝不全例においてその劇症化の予知に有用で、加えて劇症肝炎例では予後不良例において血清 HGF 濃度は上昇する。一方、2010 年に劇症肝炎を含めた新たな急性肝不全の診断基準が策定され、肝性脳症のない非昏睡型急性肝不全や循環不全などによる非肝炎例も全国調査の対象となった。しかし、これらの非昏睡型および昏睡型急性肝不全における血清 HGF 濃度の意義は明らかにされていない。本研究では、2010 年 1 月から 2013 年 12 月までに全国調査に登録された急性肝不全 1062 例を対象に血清 HGF 濃度の意義について検討した。急性肝不全時に血清 HGF 濃度が測定されていた症例は非昏睡型で 21.9%、昏睡型で 12.7%であった。死亡および肝移植例において血清 HGF は高値を示し、診断時に昏睡がみられなかった症例においても経過中に昏睡型に進展した症例では、昏睡を発現しなかった非昏睡型に比して診断時の血清 HGF が有意に上昇していた ($P < 0.0001$)。一方、病型および成因と血清 HGF 濃度には明らかな関連性はみられなかった。血清 HGF 濃度高値の生存例は比較的若年の非昏睡例に多く、血清 HGF 濃度低値の予後不良例は成因不明の急性型が多かった。以上の結果から、血清 HGF 濃度は急性肝不全の病型および成因とは明らかな関連性はみられなかったが、昏睡発現（劇症化）の予知、昏睡型急性肝不全の予後予測に有用と考えられた。しかし、限られた症例においてのみ血清 HGF 濃度が測定されていたことから、血清 HGF 濃度測定の臨床的意義について症例を重ねて検討を進めるとともに、急性肝不全例における血清 HGF 濃度測定の有用性について啓発が必要と考えられた。

A．研究目的

肝細胞増殖因子（HGF）は肝再生を強力に促進する増殖因子で、劇症肝炎ではその血中濃度が上昇する。血清 HGF 濃度の上昇は急性肝不全例においてその劇症化の予知に有用で、加えて劇症肝炎例では予後不良例において血清 HGF 濃度は上昇する。一方、2010 年に劇症肝炎を含めた新たな急性肝不全の診断基準が策定され、肝性脳症のない非昏睡型急

性肝不全や循環不全などによる非肝炎例も全国調査の対象となった。しかし、これらの非昏睡型および昏睡型急性肝不全における血清 HGF 濃度の意義は明らかにされていない。

今回、本邦の急性肝不全における血清 HGF 値の特徴を明らかにする目的で、以下の検討を行った。

B．研究方法

2010年1月から2013年12月までに発症し、急性肝不全および遅発性肝不全（LOHF）の全国調査に登録された1062例を対象に、(1)以下の群間で血清HGF濃度を比較検討した。死亡または肝移植例を予後不良群として一括し、内科的治療での生存群との比較。非昏睡型と昏睡型、急性型と亜急性型の病型間における比較。肝炎群と非肝炎群、および肝炎の成因別（HBV以外のウイルス性、HBV、薬物、自己免疫、不明・分類不能）の比較。さらに、(2)急性肝不全の診断時に血清HGFが高値(10ng/ml以上)にも関わらず生存した症例や、脳症発現時に血清HGF低値(2ng/ml未満)で予後不良となった症例について、その特徴を検討した。

C. 研究結果

(1)急性肝不全診断時の血清HGF測定率は非昏睡型で21.9%、昏睡型で12.7%と低かった。昏睡型については昏睡発現時のHGF測定率は11.8%とさらに低率であった(表1)。

	PT ≤ 40% or PT-INR ≥ 1.5 脳症発現時	
非昏睡型	112/512 (21.9%)	
昏睡型	70/550 (12.7%)	65/550 (11.8%)

表1) HGFの測定率

急性肝不全診断時、予後不良群でHGFは有意に上昇していた(P=0.0004)。診断時に昏睡がみられなかった症例でも、その後の経過中に昏睡が発現した症例では、非昏睡型に比して診断時の血清HGFが有意に上昇していた(P<0.0001)(図1)。さらに、診断時に既に昏睡が発現していた症例(昏睡型急性肝不全)では、予後不良群において有意に血清HGF濃度が上昇していた(P=0.0039)。一方、急性

型と亜急性型間ではHGF値に有意差を認めなかった(P=0.1781)。

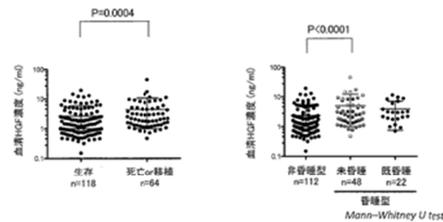


図1) 急性肝不全診断時におけるHGF値

肝炎と非肝炎群においてHGFに有意差を認めず(P=0.5734)、肝炎の成因別比較でも有意差は認められなかった(P=0.655)(図2)。また、昏睡時についても肝炎、非肝炎(P=0.5885)および肝炎の成因別(P=0.188)HGFに有意差を認めなかった。

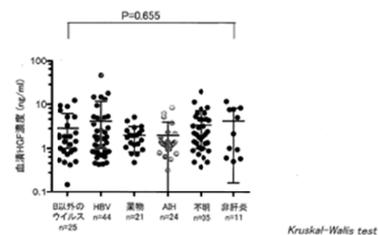


図2) 非昏睡例の成因別HGF値

(2)診断時、血清HGF濃度が高値にも関わらず生存した症例は、比較的若年で非昏睡例が多い傾向にあり、脳症発現時の血清HGF濃度が低値で予後不良であった症例は成因不明の急性型に多い傾向がみられた。

D. 考察

血清HGF濃度は病型や成因との関連性はみられなかったが、急性肝不全非昏睡型から昏睡型への進展の予知や、急性肝不全昏睡型の予後予測に有用と考えられた。しかし、全国調査に登録された症例では、血清HGF濃度が測定された症例は限られており、血清HGF濃度測定が外注検査となっており数日を要す

る検査項目になっていることがその原因と考えられた。一方、血清 HGF 濃度は急性肝不全の病型、成因および肝炎の有無とは明らかな関連性はみられなかった。

E．結論

血清 HGF 濃度は急性肝不全の病型および成因とは明らかな関連性はみられなかったが、昏睡発現（劇症化）の予知、昏睡型急性肝不全の予後予測に有用と考えられた。しかし、限られた症例においてのみ血清 HGF 濃度が測定されており、今後、血清 HGF 濃度測定の意義について啓発が必要と考えられた。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表 森内昭博，坪内博仁，井戸章雄．急性肝 炎発症後の PT(%)の経過と予後に関する 検討．第 101 回日本消化器病学会総会．

仙台．2015 年 4 月 25 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

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

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

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: 劇症化予知式に基づいた昏睡発現予知、早期搬送システムの構築により、肝炎群の昏睡発現割合は 20.5%から 6.7%にまで低下した。しかし、薬物性肝障害症例は HBV・自己免疫性肝炎・不明例に比べると、昏睡発現率低下が乏しかったため、その重症化要因ならびに適正治療開始時期について検証した。その結果、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。昏睡発現は全例亜急性型であり救命例はなかった。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。他の成因と同様に HGF が重症化予測因子になりうると思われた。

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）の有用性を報告してきた。

これまでに蓄積した症例を再検討し、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ついて検証した。

B. 研究方法

2004 年 9 月より 2015 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 549 例のうち、薬物性肝障害と診断された 60 症例を対象として、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、薬物性肝障害の重症化因子の解析、適正治療開始時期の検討を行った。

C. 研究結果

対象 60 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 22 例であった。病型は急性肝障害 38 例 (63.3%)、急性肝不全非昏睡型 18 例 (30.0%)、急性肝不全昏睡型急性型 0 例 (0.0%)、急性肝不全昏睡型亜急性型 4 例 (6.7%)、遅発性肝不全 0 例 (0.0%) であり、薬物性肝障害からの昏睡発現例は 4 例 (6.7%) であり、肝不全症例 22 例中 4 例 (18.2%) であった。

予知式の劇症化予知効果

図 1・2 に予知式による予測劇症化確率・紹介登録時 PT 活性値(%)と観察劇症化割合との比較を示す。PT 低下とともに昏睡発現率が上昇するのは他の成因と同様であるが、薬物性肝障害症例では登録時予測劇症化確率 10%台の症例でも昏睡発現が見られ、予測劇症化確率 20%以上を超えると昏睡発現率が高率であった。

システムの劇症化阻止に果たした役割

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3)と、ネットワーク症例では非肝炎群を除くと全体として 20.5%から 6.7%に低下していた。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ものの、薬物性肝炎では、昏睡発現割合の減少は他の成因と比べると軽度であった。

薬物性肝障害症例の予後

表 1 に、臨床病型と救命率を示す。昏睡発現例は 4 例あり、すべて亜急性型であった。また昏睡発現例からの救命例は 1 例もなかった。非昏睡型での死亡例は全例非肝不全死であった。

薬物性肝障害の重症化因子の解析(表 2・3, 図 4・5)

1) 期間(表 2): 被疑薬服用から初発症状発現期間, 初発症状発現から休薬・治療開始までの期間, 服用から休薬・治療開始までの期間を病型毎に検証したが, 病型・昏睡発現に有意の関連は認められなかった。しかし, 2010 年以降の昏睡型は 1 例であり, 肝障害発現早期から薬物を成因として疑い休薬することで, 重症化阻止につながっている可能性が考えられた(図 4)。

2) 被疑薬の種類・量(表 2): 昏睡型では同時に 3 剤以上の服用症例が多い傾向を認め。種類では有意の特徴は認めなかった。

3) 背景因子(表 3): 昏睡型では優位では

なかったが, HBV 既往感染・自己抗体(ANA)陽性症例が多い傾向を認めた。

4) サイトカインおよび細胞死マーカー(図 5): 薬物性肝障害症例と肝不全症例について, HGF・AFP・IL-4・RANTES・HMGB-1 を比較した結果, IL-4・RANTES は肝不全で優位に低下し, HGF・HMGB-1 では肝不全で優位に増加していた。しかし, HGF は他の成因においても肝不全では優位に高値を示しており, 薬物性に特異的な指標ではなかった。

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 6) ステロイドパルス療法開始時 PT(%)とその後の推移を示す。薬物性肝障害全 60 症例中, ステロイドパルス療法が施行されたのは 8 例(13.3%)であった。8 例中 6 例が非昏睡型, 2 例が昏睡亜急性型であった。昏睡型は治療開始時すでに PT(%)が低い傾向にあり, パルス療法後の PT 改善も乏しかった。一方で, 非昏睡型でも半数がパルス療法後も PT 改善が見られなかった。他の成因(自己免疫性・HBV・不明例)では, パルス療法への PT の反応性が予後に相関するのと対照的であり, 薬物性肝障害ではパルス療法の有効性が明らかではなかった。

D. 考 察

薬物性肝障害は肝障害の約 1 割前後を占めていた。高齢化にともない合併症も多く, 必然的に服用薬は増える傾向にある。また, 近年ではサプリメントを摂取する機会も多く, 肝障害の成因として常に念頭に置く必要がある。

薬物性に限らず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。

これまでに集積した PT80%以下を示した薬物性肝障害 60 症例を検討した結果, 薬物による急性肝不全の昏睡発現率は 18.2%

であった。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。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。IL-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は他の肝炎成因と同様に重症化因子として、有用と考えられた。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. Bimodal peaks of liver stiffness in a case of drug-induced liver injury. *Hepatol Res*,2015,45:343-348.
- 2) Kuroda H, Kakisaksa 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

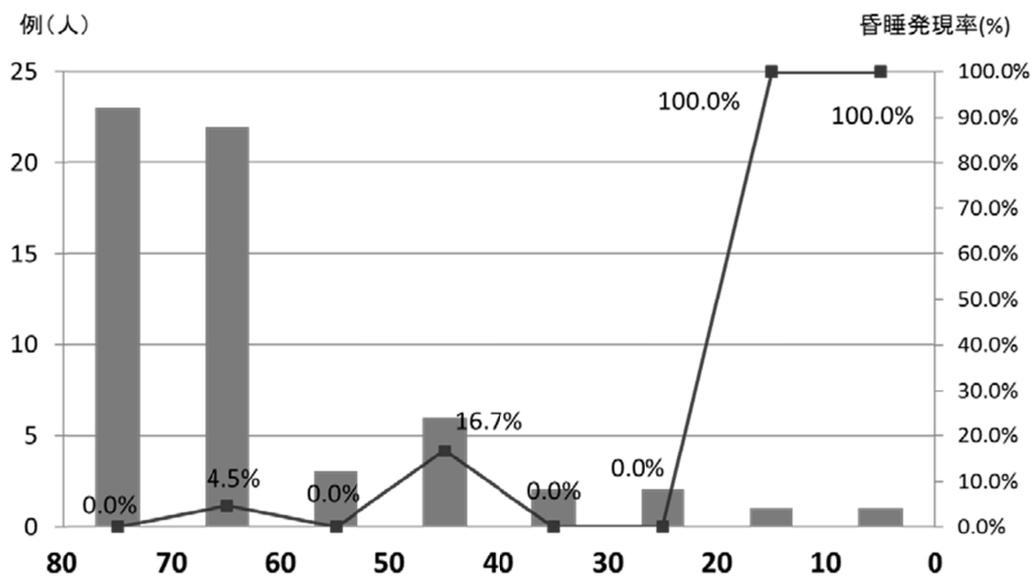


図 2. 予測劇症化確率と観察劇症化確率（昏睡発現率）との関連

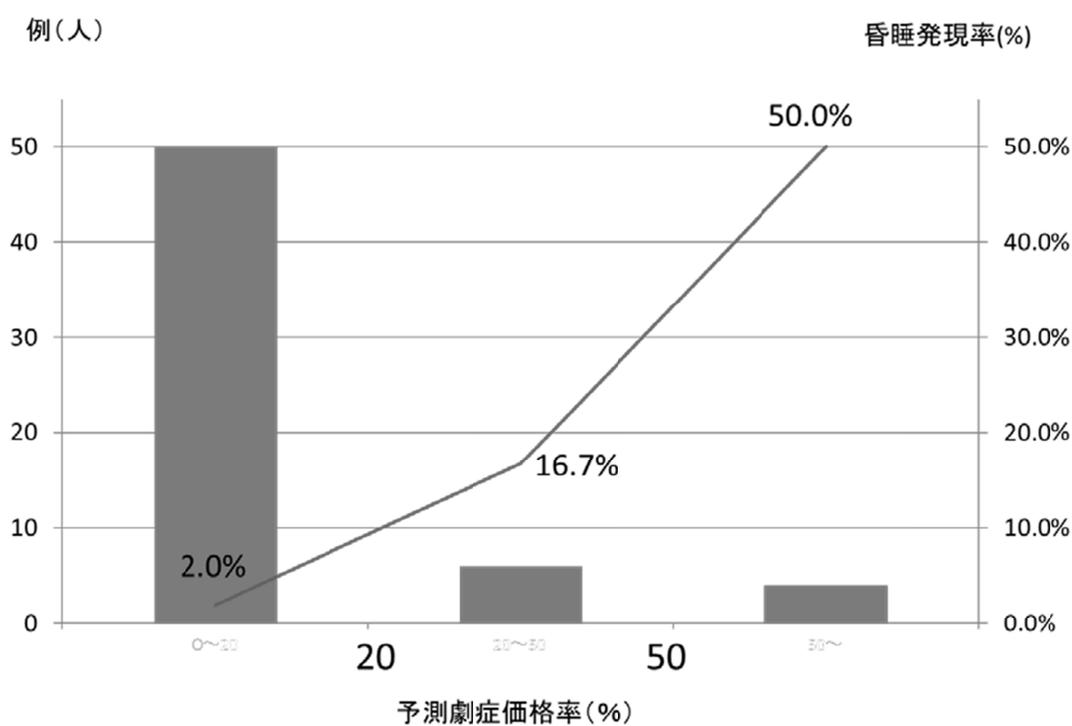


図 3. 成因別昏睡発現割合

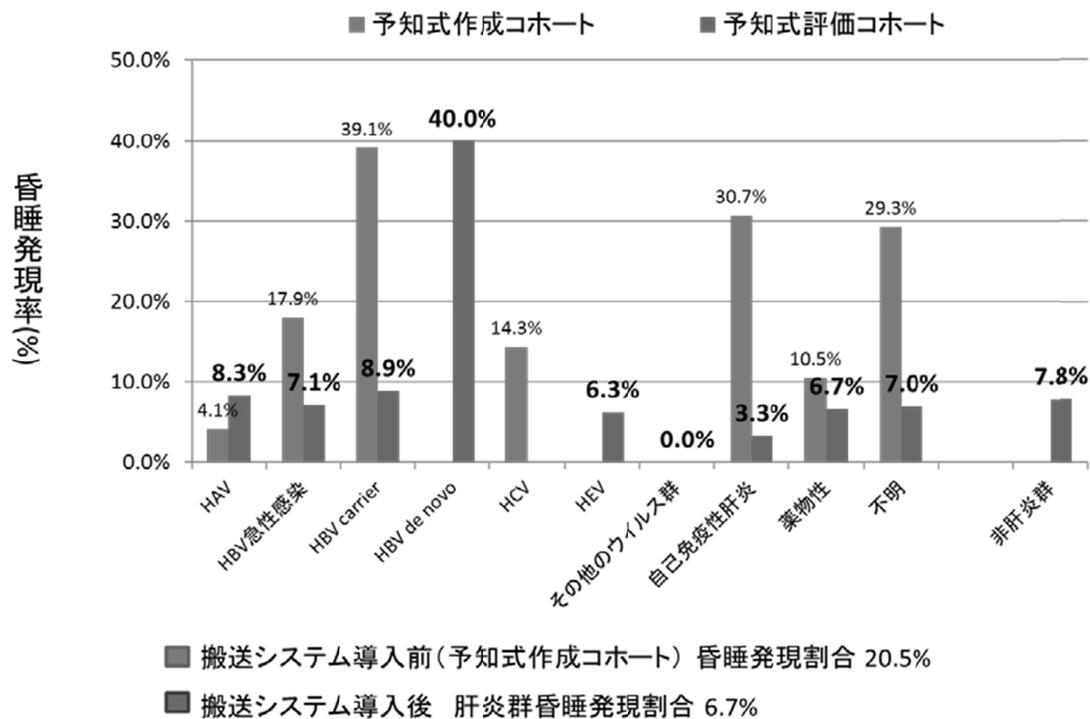


表 1 . 臨床病型および救命率

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.

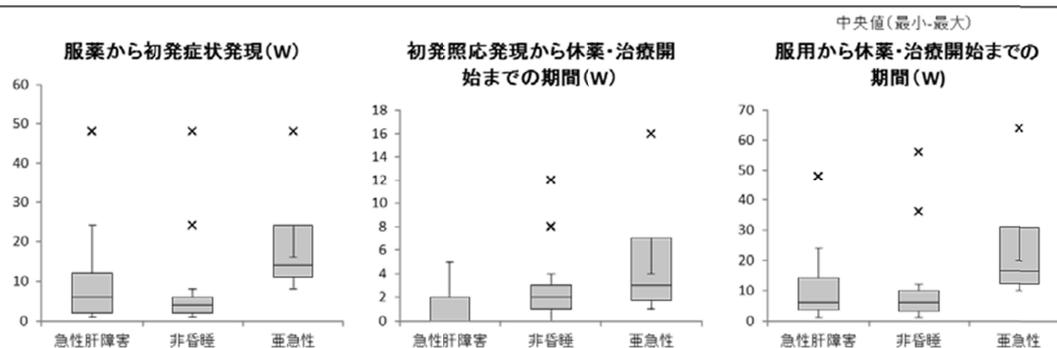


表3 . 背景因子

	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

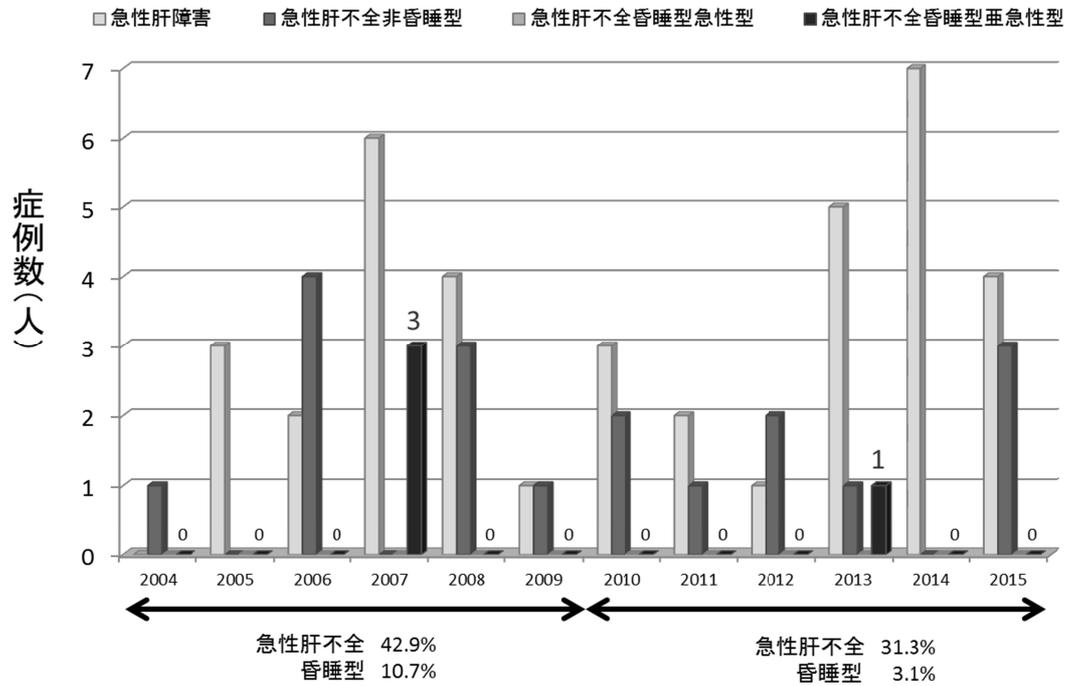


図5．サイトカイン・細胞死マーカー

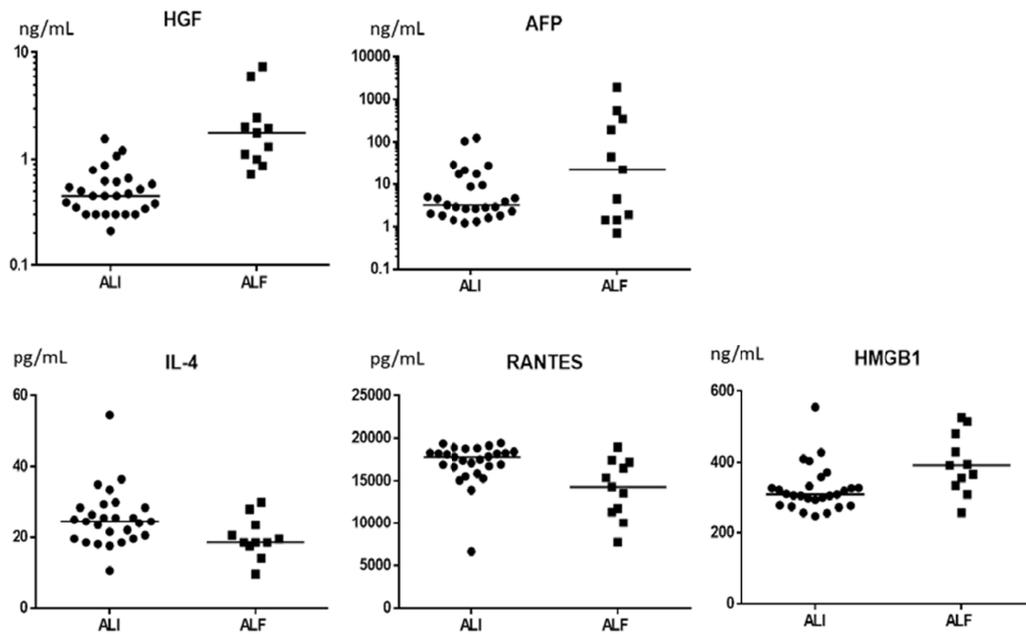
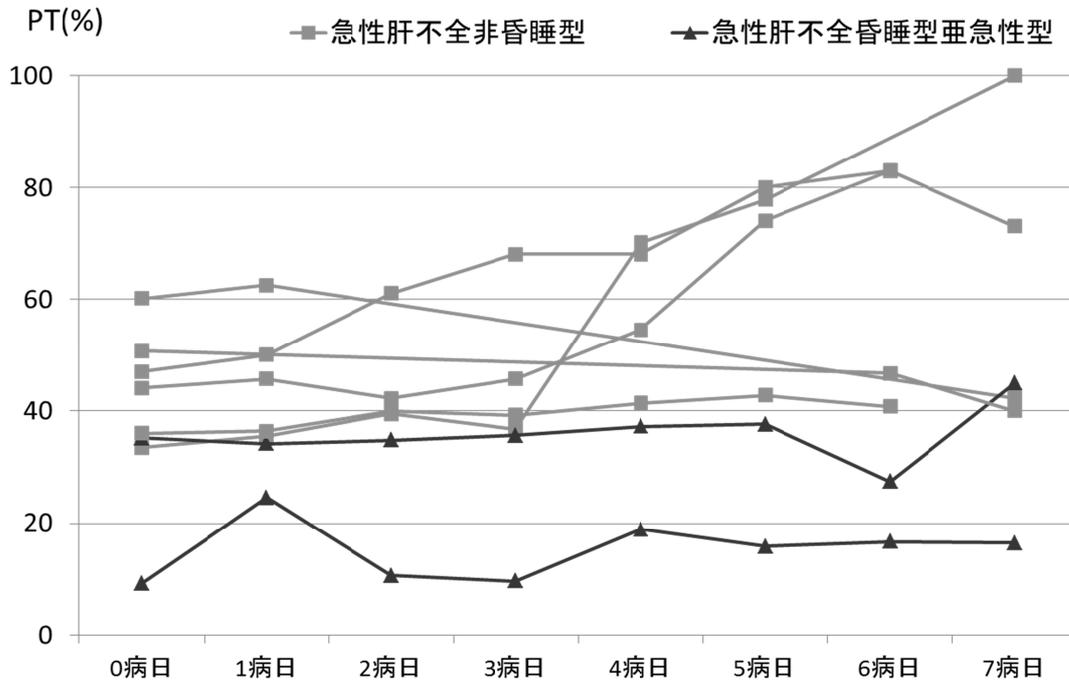


図6.ステロイドパルス療法とPT値推移



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) -
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- 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

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- 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-1 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: 333-8)。

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-1 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、横須賀収. 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 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、横須賀収. 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、横須賀収. 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

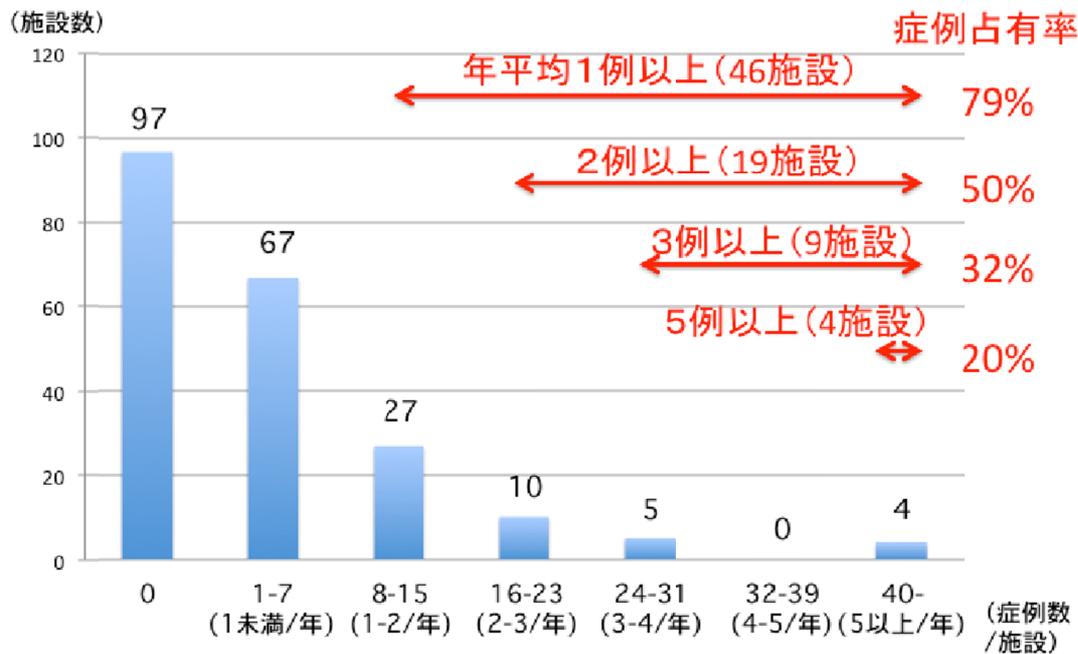
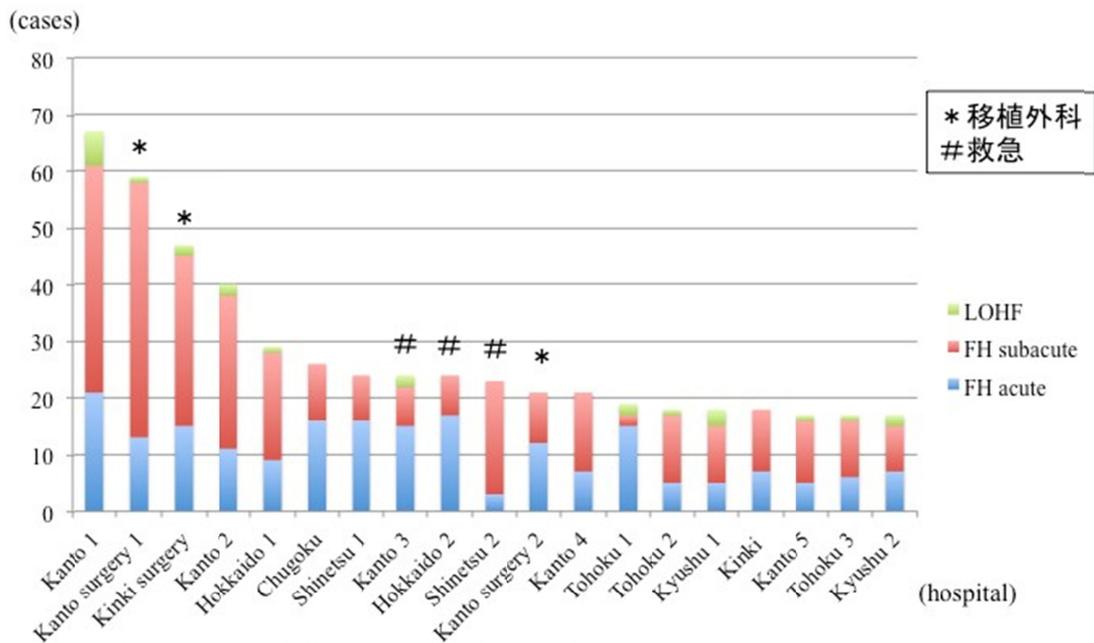


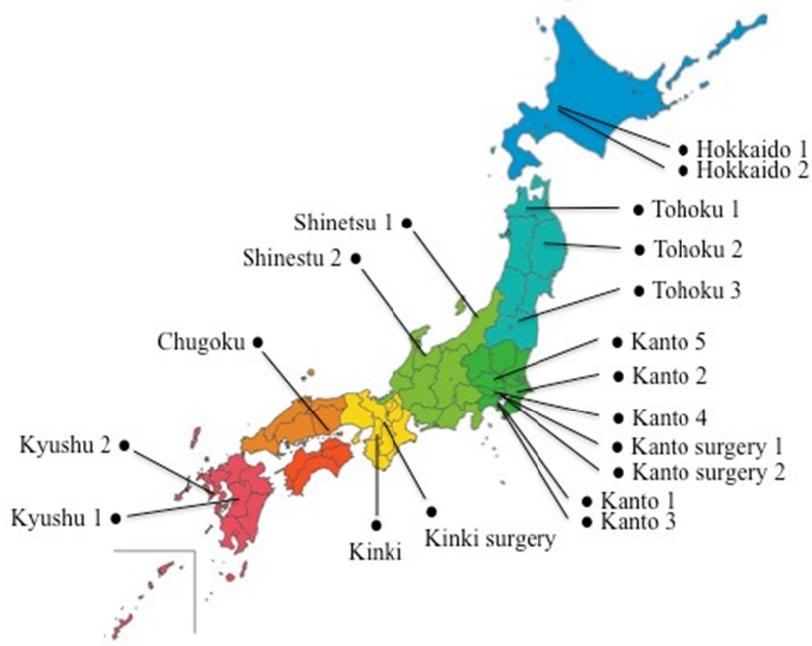
図 2

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

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。

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

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。

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、

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、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）、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、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型肝炎急性感染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型肝炎急性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）。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。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35）。

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、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68）。

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。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则认为。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く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 (x10 ³ /μl)	11.0 ± 5.0
誘因なし	6 (3.8)	RBC (x10 ³ /μl)	396 ± 79
誘因あり	7 (4.5)	PLT (x10 ³ /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)	ステロイドパルス	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

表5 全国症例：感染症の有無による二群比較（ステロイド使用と感染までの期間）

	感染 (+)	感染 (-)	P
N	44	112	
ステロイド治療あり	33 (75.0)	86 (76.8)	0.81
なし	11 (25.0)	26 (23.2)	
ステロイド種類			
ステロイドパルス	27 (81.8)	59 (68.6)	0.37
プレドニン	4 (12.1)	16 (18.6)	0.44
その他	0 (0)	2 (2.3)	1.00
不明	2 (6.1)	9 (10.5)	0.73
Ⅱ度脳症発症から感染までの期間			
平均	14.2 ± 26.2		
中央値	5.0 (3.0-18.5)		
ステロイド開始から感染までの期間			
平均	17.6 ± 31.3		
中央値	8.5 (5.0-22.0)		

表6 全国症例：ステロイド投与の有無による二群比較（臨床的特徴）

	ステロイド (+)	ステロイド (-)	P
N	119	37	
年齢 (歳)	53.0 ± 17.8	58.5 ± 18.4	0.10
女性	71 (59.7)	14 (37.8)	0.02
急性型	45 (37.8)	25 (67.6)	0.00
亜急性型	74 (62.2)	12 (32.4)	
A型	3 (2.5)	1 (2.7)	1.00
B型急性感染	16 (13.4)	7 (18.9)	0.43
HBVキャリア再活性化	10 (8.4)	3 (8.1)	1.00
誘因なし	5 (4.2)	1 (2.7)	1.00
誘因あり	5 (4.2)	2 (5.4)	0.67
HBV de novo	4 (3.4)	0 (0)	0.57
HBV判定不能	1 (0.8)	0 (0)	1.00
C型	3 (2.5)	0 (0)	1.00
E型	0 (0)	1 (2.7)	0.24
薬剤アレルギー	25 (21.0)	9 (24.3)	0.65
自己免疫性	13 (10.9)	0 (0)	0.04
成因不明	40 (33.6)	15 (40.5)	0.44
分類不能	4 (3.4)	1 (2.7)	1.00
肝移植非施行 生存	36 (30.3)	13 (35.1)	0.69
死亡	56 (47.1)	18 (48.6)	1.00
肝移植施行	27 (22.7)	6 (16.2)	0.49

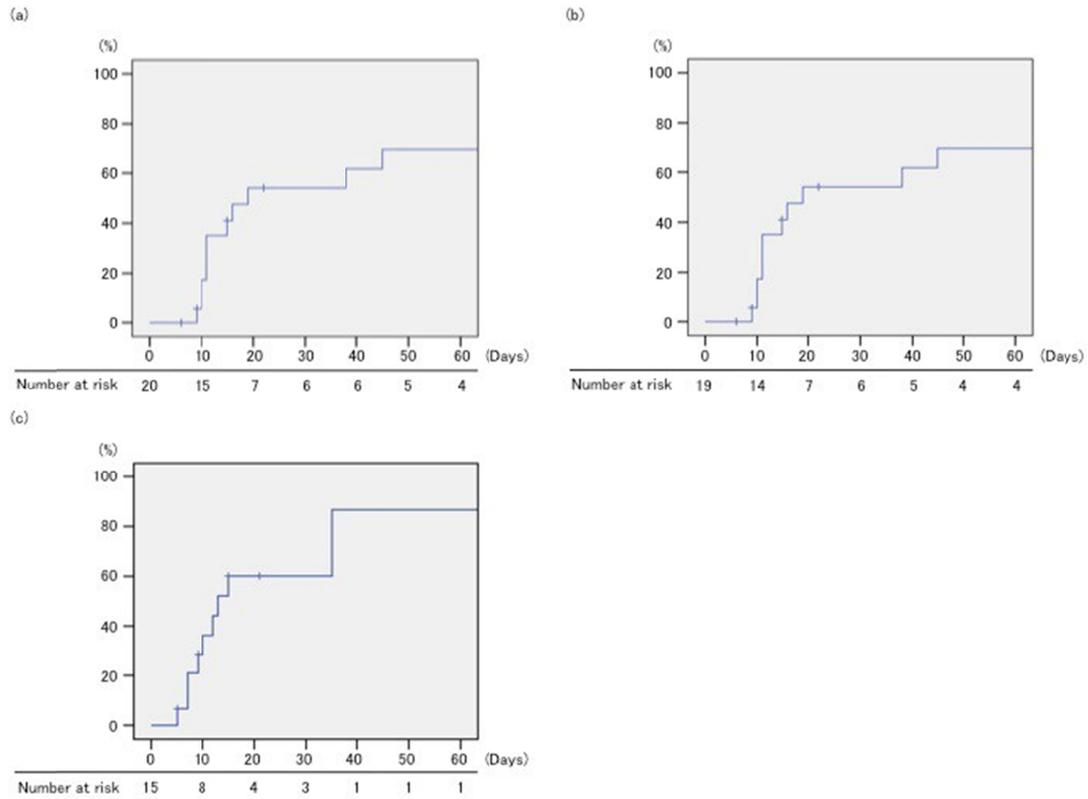
表7 全国症例：ステロイド投与の有無による二群比較（臨床検査成績）

	ステロイド (+)	ステロイド (-)	P
N	119	37	
AST (IU/l)	1410 ± 2871	2918 ± 3588	0.02
ALT (IU/l)	1400 ± 1990	1993 ± 2004	0.12
LDH (IU/l)	1031 ± 2315	1975 ± 2760	0.07
T-BIL (mg/dl)	13.3 ± 8.2	12.2 ± 9.7	0.52
D-BIL (mg/dl)	9.1 ± 6.3	8.8 ± 7.7	0.86
D/T比	0.62 ± 0.13	0.66 ± 0.13	0.15
PT (%)	27.6 ± 13.2	23.4 ± 12.8	0.11
PT-INR	2.94 ± 2.07	3.20 ± 1.73	0.52
WBC (x10 ³ /μl)	10.8 ± 5.2	9.7 ± 4.5	0.29
RBC (x10 ⁴ /μl)	395 ± 76	400 ± 88	0.79
PLT (x10 ⁴ /μl)	13.7 ± 8.5	10.5 ± 5.6	0.01
CRE (mg/dl)	1.16 ± 1.24	2.48 ± 2.20	0.00
CRP (mg/dl)	1.5 ± 2.7	1.8 ± 1.8	0.55
ALB (mg/dl)	3.1 ± 0.6	3.1 ± 0.5	0.43
AFP (ng/ml)	70.3 ± 125.7	17.8 ± 24.1	0.26
HGF (ng/ml)	4.70 ± 4.23		
肝萎縮あり	63 (52.9)	14 (37.8)	0.13
なし	38 (31.9)	19 (51.4)	0.05
不明	18 (15.1)	4 (10.8)	0.60
ガイドラインスコア	4.7 ± 1.7	4.2 ± 2.3	0.35

表8 全国症例：ステロイド投与の有無による二群比較（感染症）

	ステロイド (+)	ステロイド (-)	P
N	119	37	
感染症あり	33 (27.7)	11 (29.7)	0.81
なし	86 (72.3)	26 (70.3)	
感染臓器			
呼吸器	12 (36.4)	2 (18.2)	0.46
血流感染	5 (15.1)	3 (27.3)	0.39
血液	4 (12.1)	1 (9.1)	1.00
カテーテル	1 (3.0)	2 (18.2)	0.15
消化管	1 (3.0)	2 (18.2)	0.15
尿路	1 (3.0)	0 (0)	1.00
その他	4 (12.1)	2 (18.2)	0.63
不明	10 (30.3)	2 (18.2)	0.70
感染症転帰			
治癒	9 (27.3)	3 (27.3)	1.00
不変	8 (24.2)	2 (18.2)	1.00
不明	16 (48.5)	6 (54.5)	1.00
II度脳症発症から感染までの期間			
平均	12.9 ± 27.8	17.8 ± 22.4	0.62
中央値	5 (3.0-16.0)	7.0 (1.8-29.5)	0.75

図 1 自己免疫性急性肝不全における感染性合併症累積発生率



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

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2015年3月までの期間に脳死肝移植待機リストに登録された劇症肝炎患者は240例で登録患者の13%を占め、2番目に頻度の高い原疾患であった。2010年以降年間6~14例の劇症肝炎患者が脳死肝移植を受けていた。2010年以降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、2009年以前と比較して改善していた。最終転帰における待機死亡の割合も2010年以降で50%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

A. 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行可能性を明らかにするために、脳死肝移植待機登録された劇症肝炎患者の現状を調査した。

B. 研究方法

2007年5月から2015年3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登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。

C. 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

者のうち劇症肝炎患者は240例で初回登録患者の約15%を占め、C型肝硬変に次ぐ2番目に頻度の高い原疾患であった（図1）。2011年度以降は年間40例程度の劇症肝炎患者が待機登録されていた（図2）。最も高い臓器配分優先権を与えられる9/10点登録例では、劇症患者が75%を占め、次いで肝移植後グラフト機能不全が18%を占めていた（図3）。

劇症肝炎患者の患者背景は、年齢は50歳以上が全体の47%を占め、男女比はおおむね1:1であった。脳症発症までの期間は0-10日が35%、11-56日が52%、56日以上が4%であった。治療は、70%に血液浄化療法、87%に血漿交換、36%にステロイド投与が行われていた。

劇症肝炎登録患者全体の待機死亡率は1週目6.7%、2週目16.7%、4週目41.7%であり、待機生存期間の中央値は35日であった（図4）。劇症肝炎患者に対する脳死肝移植の年間施行数は2010年以降増加し、年間6~14例が脳死肝移植を受けていた（図5）。累積脳死肝移植施行率は2009年度までは2週間で8.3%に留まっていたが、2010年度以降は26.9%に上昇していた（図6）。登録後の

最終転帰も、2009 年度までは待機死亡が 50%を占めていたが、2010 年度以降は 27.8%に減少した。(図7)。

図 1

登録患者背景疾患

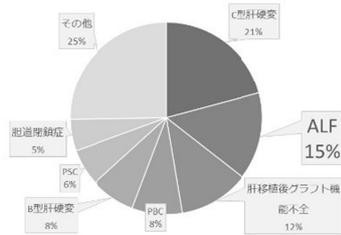


図 2

登録数年次推移



図 3

9,10点登録患者の背景疾患 (N=320)

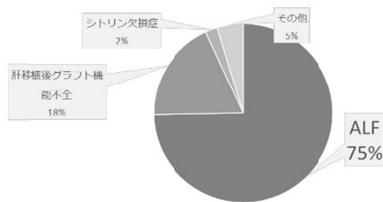


図 4

劇症肝炎患者：待機死亡率 (N=240)

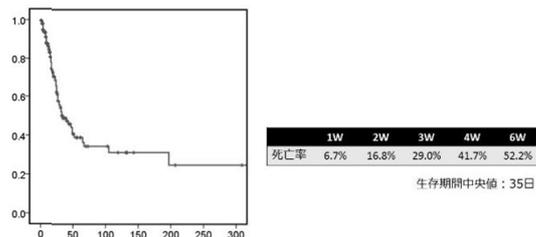


図 5

劇症肝炎患者：脳死肝移植数年次推移

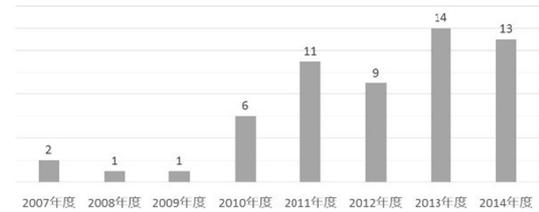


図 6

劇症肝炎患者：累積脳死肝移植施行率

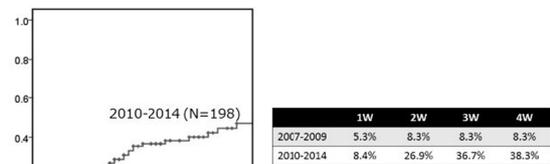
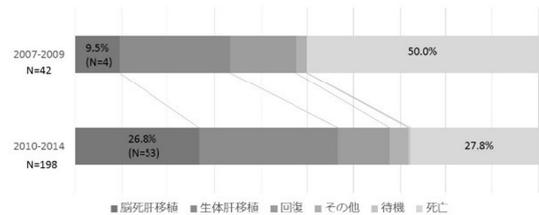


図 7

劇症肝炎患者：最終転帰



D. 考 察

2010 年の法改正施行後の脳死ドナー数増加により劇症肝炎患者に対する脳死肝移植施行率は上昇し、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行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. 脳死肝移植待機症例の現状. 第51回日本肝臓学会総会. 2015年5月21日, 熊本.

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

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

研究協力者 井上 和明 昭和大学藤が丘病院消化器内科 准教授

研究要旨：本邦では内科集中治療が中心として人工肝補助療法は独自の発展を遂げた。この人工肝補助療法の特徴は大量の緩衝液で血液を浄化し、体内分布容積の大きな水溶性の毒性物質も除去して、高率に患者の覚醒を得ることにある。現在最も注目されている方法はオンライン HDF 法である。オンライン法は前希釈法を用いて補充液を注入すれば、透析中のトラブルも少なく管理が容易で、かつ高い昏睡覚醒率を得ることが出来る。標準化に際し肝不全用の透析液の開発と安定した、具体的なブラッドアクセスと体液管理の指針が必要と考えられる。

A. 研究目的

人工肝補助療法は急性肝不全治療において必須の対症療法であり、患者の肝臓が再生して機能を回復するか、肝臓が再生しない場合は適切な臓器提供者が見つかるまで患者を覚醒させ安全な状態に維持しうる能力が求められる。もし人工肝補助療法の能力が不十分であれば、患者の覚醒は得られず、意識障害下では合併症を併発する可能性も高くなる。また脳浮腫の改善しない状態で肝移植を施行すれば、永続的な神経学的合併症を引き起こす可能性もある。本邦では内科集中治療を選択する場合でも、移植治療を選択する場合でも、臓器提供の少ない現状を考慮すると、人工肝補助療法には患者を確実に覚醒させ、10~20 日間は安全な状態に維持しうる能力が求められる。我が国の人工肝補助療法は、臓器移植のドナーが容易に見つかる欧米とは異なる医療環境のもとで独自の発展を遂げている。我々はこれまでも、血漿交換に

血液濾過透析(hemodiafiltration, 以下 HDF)を加えた人工肝補助療法で高率に患者を覚醒させうることを報告してきた。我々の用いている後希釈法による血液濾過透析は、効率が良く経済性にも優れた治療法であるが、実際に運用するにはかなりの習熟が必要である。従って劇症肝炎のように稀とはいえなくとも、一施設あたりの経験症例数が多くない疾患の標準治療として全国的に広めてゆく上では、より簡便な方法を模索する必要があった。現在より簡便な血液浄化療法として注目されている方式にオンライン法がある。オンライン法では中央配管から供給される純水で希釈された緩衝液が透析液であると同時に補充液としても使用される。この方法は 30 年近く前に考案され、腎臓領域では物質除去効率のいい治療法として次第に認知されつつある。従来は補充液としてサブラッド B 液®(扶桑薬品工業)を用いていたために、効率と経済性を考慮して後希釈法を用いていたが、オ

オンライン法では透析膜のトラブルが少なくより容易に施行できる前希釈法を採用することが可能となった。ただしこのオンライン法も従来の方法より施行は容易であるものの、標準治療として全国で施行するには、まだ尚検討の余地があり、我々の経験をもとに本論文ではその問題を明らかにする。

B. 研究方法

今回は我々が2003年から10年間に経験したオンラインHDFを施行した劇症肝炎と遅発性肝不全を解析の対象とした。対象症例は39例で男性が26例、女性が13例であった。年齢の中央値は40歳で最年少が16歳、最高齢が69歳であった。劇症肝炎の診断は先行肝疾患のない肝臓に、急性肝障害により初発症状から8週以内に脳症II度、PT<40%以下を満たすものとした。発症から10日以内に脳症の出現する場合を急性型、それ以降8週までに脳症の出現した場合を亜急性型とそれぞれ診断した。8週以降24週までに脳症の出現した場合は遅発性肝不全(LOHF; late onset hepatic failure)と診断した。原因診断はA型はIgM-HA抗体により、B型の診断はHBs抗原、IgM-HBc抗体、HBc抗体200倍希釈、HBV DNAを用いて急性感染か持続感染かは既報の方法と臨床経過により判別した。HCVについてはHCV抗体陰性、HCV RNA陽性で以前に肝障害の無い場合にHCVの急性感染と診断した。HEVは病歴と血中のHEV RNA陽性をもとに判定した(13)。自己免疫性肝炎はInternational scoring systemをもとに臨床経過、画像を参考に診断した。薬剤性肝障害は臨床経過、服薬歴、DLSTをもとに判定した。上記のいずれにも該当しないものを成因

不明例とした。

対象症例の成因はA型肝炎ウイルス(HAV)の急性感染が3例、B型肝炎ウイルス(HBV)の急性感染が5例、HBV持続感染が5例、薬剤性肝障害が1例、自己免疫性肝炎が1例、及び成因不明例が24例であった。臨床病型は劇症肝炎急性型が19例、劇症肝炎亜急性型が16例、遅発性肝不全が4例であった。

血液浄化法

我々が施行した血液浄化療法は血漿交換に血液濾過透析を併用した方法である。血漿交換は血漿分離器を用いた通常の方法で血漿分離器にはプラズマキュア-PEシリーズまたはプラズマフローOPシリーズを用いた。新鮮凍結血漿は原則として40単位用いた。血漿交換には膜型血漿交換装置のKM-8800(クラレメディカル)か、KPS-8800Ce(川澄化学工業株式会社)を用いた。HDFはポリスルホン膜による血液濾過器(旭化成メディカル ABH-18Pなど)を用いて施行した。HDFの機器にはDBG-03(NIKKISO)を用いた。

精製水製造システム(日本ウォーターシステム MH253C-D)よりオンラインで供給される精製水を用いて2003年から2007年までは、キンダリー-AF2号[®](扶桑薬品工業)を、2007年以降はカーボスター(味の素ファルマ)を希釈し、それを透析液と補充液として用いた。透析液の水質基準は日本透析医学会の基準に従った(ここに文献)。また低カリウム血症が認められる症例では、末梢からの点滴にKを加えて補正を試みた。

透析液と補充液併せて1分間に700mlの供給が行われるが、我々は濾過に使う液量を1時間あたり15リットル(250ml/分)とし、透析液は毎分450mlとした。ブラッドアクセスは原則として右内頸静脈

からダブルルーメンカテーテルを挿入した。

今回の検討では昏睡覚醒率と救命率に加えて、体外循環に係る項目として、血圧低下、血圧上昇、かゆみ、しびれ、不整脈、皮疹、嘔気嘔吐、冷感、口渇、倦怠感、呼吸困難感なども検討した。

C. 研究結果

39 症例に合計で 322 回のオンライン HDF と 218 回の血漿交換を施行した。血漿交換は、全て HDF と併用で行われ、単独で施行した例はなかった。その結果 39 例中 37 例が覚醒し、26 例が救命された。体外循環に関連した有害事象としては血圧上昇が 8 症例に合計 38 回(中央値 3 回(最小 1 回、最大 19 回))認められた。血圧低下は 16 症例で合計 45 回(中央値 2 回(最小 1 回、最大 9 回))、かゆみは 1 症例で合計 1 回、しびれは 3 症例で合計 3 回、不整脈は 1 症例で合計 1 回、皮疹は 6 症例に合計 6 回、嘔気・嘔吐は 6 症例に合計 16 回(中央値 2.5 回(最小 1 回、最大 5 回))冷感 11 症例に 28 回(中央値 1 回(最小 1 回、最大 6 回))、口渇は 3 症例に合計 3 回、気分不快または倦怠感 6 症例に合計 9 回(1.5 回(最小 1 回、最大 2 回))認められた。呼吸困難感や胸痛を血液浄化療法中に訴えた症例は無かった。また透析膜の目詰まりが起こり、血液浄化を中断して膜の交換を 2 症例で合計 3 回施行した。

電解質異常については血液浄化療法終了時の血清カリウムの値が 3.5mEq/L 以下となる場合が 17 症例で 63 回認められた。血清カリウム値が 3mEq/ml 以下となる場合は 3 症例で 6 回認められた。

血液ガス所見で血液の pH が三回以上連続して 7.5 以上を示した症例が 1 例認め

られた。

D. 考 察

肝臓は代謝をはじめとした様々な機能を担っており、理想的な人工肝補助療法は肝臓の持つ様々な機能を過不足無く再現しうる必要がある。しかし現状では世界で施行されている、様々な人工肝補助療法を俯瞰しても、肝臓の持つ全ての機能を過不足無く代行しうるものは存在しない。オンライン HDF の人工肝補助療法としての目標は、大量の緩衝液で血液を浄化することにより、体内分布容積の大きな水溶性毒性物質を除去することにある。

劇症肝炎の標準治療は欧米では、肝移植であり、本邦のように内科集中治療と移植治療が共存している医療環境は他に類を見ない。

基本的に人工肝補助療法は肝臓が再生するか、適切な臓器提供者が現れるまでの期間に必須の対症療法である。アメリカのように 1-2 日で臓器提供者が見つかる地域では、劇症肝炎治療における人工肝補助療法の占める役割は小さく、refine された人工肝補助療法は非常に生まれにくい環境にある。一方で本邦のように臓器移植に登録しても臓器提供者が現れるまで時間を要する地域では、長期間患者を安定した状態に保持できる人工肝補助療法が開発されてきた。バイオ人工肝やアルブミン透析の変法である MARS (molecular absorbent recirculating system) や Prometheus などの昏睡覚醒効率が低いと予想される人工肝補助はそもそも急性肝不全患者の治療の現場に登場することも無かった。

水溶性で体内分布容積の大きな毒性物質の除去が可能な血液浄化療法として、大量の緩衝液で血液を浄化する方法が開発され、オンライン HDF はその中で最も効果的かつ簡便な方法と考えられる。実際にこの方法で、脳浮腫との関連が推定される物質であるグルタミンの大量の除去が可能であることを報告した。従来の後希釈法の Conventional な HDF でも補充液として高価なサブラッド B 液を 40 リットルも使用する治療は劇症肝炎治療以外に無く、法外な治療法と考えられてきた。オンライン法では補充液と透析液は同じものを使用するので、そのような制約を受けることなく、前希釈法で 1 時間に 15 リットルの補充液で血液を希釈して水溶性の体内分布容積の大きな毒性物質の除去が可能となり、そのメリットとして透析膜のトラブルが少ない事もあげられる。今回の 300 セッション以上で透析膜の交換が必要となったのはわずか二回である。

現在が一番大きな問題は肝不全用の透析液が存在しないことである。われわれはかつて off line HDF を施行する場合は、透析液にキンダリー AF 2 号と補充液にサブラッド B 液を用いてきた。2000 年以前は、補充液側に手を加えずに透析液側を調節することにより、低カリウム血症と overalkalosis の対策を講じた。透析液の B 液の配合比を変えて HCO_3 濃度を下げ、また A 液に KCl を混注してカリウム濃度を補正して血液浄化を施行していた。しかし今日では医療安全上の見地から、低カリウム対策として透析液にカリウムを混注することも、透析回路の返血ルートに KCl を持続点滴する方法も行わなくなっている。今回の検討ではメインルートに KCl を加えて低カリウム血

症の補正を行ったが、このような方法で血液浄化療法施行下の患者のカリウム濃度を補正する事は難しかった。

Over-alkalosis が問題となるような症例は、短期間に肝機能が殆ど廃絶し無肝状態に陥る症例で、今回の検討で三回連続 pH が 7.5 を越えたのも、そのような症例である。対策としてカーボスターの A 液と B 液の希釈倍率と配合比を変え、 HCO_3 を 20mEq/l に下げることが理論上可能である。しかし安全性を考慮すると、まず K 濃度が高めで HCO_3 濃度が低めに設定された肝不全用の補充液の開発は急務と考える。

血圧の変動は体外循環に伴う場合と除水と関係する時がある。体外循環そのものに関係する血圧の変動は肝不全固有の事象ではないが、安定した状態で体外循環を施行するためには、体外循環時に大量の除水を行うことは出来るだけ避けた方が望ましいので、患者の体液管理も含めて今後とも検討すべき課題である。

E. 結 論

本邦における人工肝補助療法は、独自の発展を遂げた。今日のオンライン HDF 法を用いれば、たとえ内科的に救命できなくとも肝性昏睡から患者を覚醒させ、かつ移植までの bridge は可能である。オンライン HDF の優れた効果は先進的な施設で経験されているが、施行上のいくつかの問題点を解決すれば多くの施設で施行可能になるであろう。

F. 健康危険情報

施行に伴う各種有害事象

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ezzikouri S, Nishimura T, Kohara M,

- Benjelloun S, Kino Y, Inoue K, Matsumori A, Tsukiyama-Kohara K. Inhibitory effects of Pycnogenol® on hepatitis C virus replication. *Antiviral Res.* 2015; 113:93-102.
2. Ezzikouri S, Kimura K, Sunagozaka H, Kaneko S, Inoue K, Nishimura T, Hishima T, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. Serum DHCR24 Auto-antibody as a new Biomarker for Progression of Hepatitis C. *EBioMedicine* 2015; 2(6):604-612.
 3. 井上和明、与芝真彰. 重症肝障害に対する人工肝補助療法の適応と実践. *肝・胆・膵.* 2015;70(5):669-676.
 4. 市田隆文、小路久敬、織田成人、井上和明. 肝胆膵領域における Apheresis のインパクト (座談会). *肝・胆・膵.* 2015;70(5):767-775.
 5. 井上和明、Mauverney JYL, 小原道法. Host factor targeting therapyの今後の役割. *肝臓.* 2015;56(Suppl.1):A316.
 6. 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. *肝臓.* 2015; 56(7):381.
 7. 高野祐一、井上和明、与芝真彰. 血漿交換と Online HDF の標準化に向けて 問題点と対策. *肝臓.* 2015; 56(7):381-382.
 8. 井上和明、与芝真彰. 危険な肝障害の見分け方. *肝臓.* 2015;56(7): 385.
 9. 井上和明、高橋 寛. オンライン HDF を劇症肝炎の標準治療にするのに何が必要か. *肝臓* 2015;56(Suppl.3) A920.
 10. 吉田詠里加、井上和明. 劇症肝炎成因不明例をどう治療するか. *肝臓.* 2015; 56 (Suppl.3):A922.
2. 学会発表
(発表誌名巻号・発行年も記入)
1. 井上和明、Mauverney JYL, 小原道法. Host factor targeting therapyの今後の役割. 第 51 回日本肝臓学会総会. *肝臓.* 2015;56(Suppl.1):A316.
 2. 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. *肝臓.*2015; 56(7):381.
 3. 高野祐一、井上和明、与芝真彰. 血漿交換と Online HDF の標準化に向けて 問題点と対策. 第 40 回日本急性肝不全研究会. *肝臓.* 2015; 56(7):381-382.
 4. 井上和明、与芝真彰. 危険な肝障害の見分け方. 第 40 回日本急性肝不全研究会. *肝臓.* 2015;56(7): 385.
 5. 井上和明. 急性肝不全の治療戦略. 第 36 回日本アフェレシス学会学術大会. *日本 アフェレシス学会雑誌.* 2015; 34(Suppl.) 64.
 6. 井上和明、高橋 寛. オンライン HDF を劇症肝炎の標準治療にするのに何が必要か. 第 41 回日本肝臓学会西部会. *肝臓* 2015;56(Suppl.3) A920.
 7. 吉田詠里加、井上和明. 劇症肝炎成因不明例をどう治療するか. 第 41 回日本肝臓学会西部会. *肝臓.* 2015; 56 (Suppl.3):A922.
- 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