

厚生労働省科学研究費補助金（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
総合研究報告書

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（2010-15年）
- 平成 23-28 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
研究代表者 滝川 一 帝京大学医学部内科学講座 主任教授
前研究代表者 坪内 博仁 鹿児島市立病院 院長

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、2010-15年に発症した急性肝不全およびLOHFの全国調査を平成23-28年度に実施し、6年間の症例の動向を検討した。急性肝不全1,556例（非昏睡型833例，急性型407例，亜急性型316例）とLOHF49例の計1,605例が登録され，肝炎症例は1,282例（非昏睡型643例，劇症肝炎急性型304例，亜急性型289例，LOHF46例），肝炎以外の症例が323例（非昏睡型190例，急性型103例，亜急性型27例，LOHF3例）であった。1998-2009年に発症した肝炎症例と比較すると，各病型ともに高齢化し，生活習慣病，悪性腫瘍，精神疾患などの基礎疾患を有する症例が増加していることが明らかになった。また，成因に関しては，ウイルス性症例の比率が低下し，薬物性，自己免疫性の症例および成因不明例が増加していた。肝炎症例は非昏睡型を除くと予後不良で，特にB型キャリア例での救命率が低かった。免疫抑制・化学療法による再活性化例は，HBs抗原陽性例，陰性例ともに根絶できておらず，免疫抑制療法による症例が増加していた。肝炎以外の症例は大部分が循環不全による症例で，その予後は肝炎症例よりも不良であった。高齢化と基礎疾患の増加によって，肝移植実施例の比率は2009年まで同程度であり，これらも含めた全症例での救命率にも向上は見られない。

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

厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班は2011年に「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[1,2]。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，劇症肝炎から除外していた肝炎以外の症例と非昏睡型症例も含まれることになった。平成23~28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[3-6]，2010~2015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[5,7-12]。これら6年間の症例を集計し，1998-2009年に発症した劇症肝炎，LOHFと比較することで[13,14]，わが国における急性肝不全，LOHFの動向を検討した。

B. 方法

日本肝臓学会，日本消化器病学会の評議員，役員が所属する552診療科および日本救急医学会の会員が所属する657診療科からなる788施設を対象として，前年1月1日~12月31日に発症した急性肝疾患に関して，厚労省研究班の発表した急性肝不全ないしLOHFの診断基準に合致する症例の有無を確認する1次アンケート調査を，平成23-28年度に毎年実施して行った。865診療科（回収率51.7%）から回答があり，症例のあった419診療科の計2,670症例を対象に，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290診療科（71.9%）から86症例の重複を除くと計1,835症例の登録があった。記載内容に不明点がある714症例に関して3次調査を実施して，1,835例でデータベースが確定した。その結果，205例が基準に合致せず*，これらと病態の異なる1歳未満の25症例を除外した計1,605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 14例, C型慢性肝疾患 26例, アルコール性肝疾患 58例, その他の慢性肝炎 24例, その他 83例。

C. 成績

1. 病型分類 (図 1, 2)

診断基準に合致した 1,605 例は, 急性肝不全 1,556 例 (96.9%) と LOHF 49 例 (3.1%) で, 急性肝不全は非昏睡型 833 例 (53.5%) と昏睡型 723 例 (46.5%) に分類され, 昏睡型は急性型 407 例 (56.3% : 急性肝不全の 26.2%) と亜急性型 316 例 (43.7% : 急性肝不全の 20.3%) に区分された (図 1)。一方, 急性肝不全は肝炎症例 1,236 (79.4%) と, 肝炎以外が成因の 320 例 (20.6%) に区分され, 肝炎症例は非昏睡型 643 例 (52.0%), 急性型 304 例 (32.2%), 亜急性型 289 例 (18.6%) に, 肝炎以外の症例は非昏睡型 190 例 (59.4%), 急性型 103 例 (29.6%), 亜急性型 27 例 (8.4%) に分類された。なお, LOHF は 46 例 (93.9%) が肝炎症例, 3 例 (6.1%) 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 51.9%, 25.4%, 19.7%, 3.1%, 肝炎症例では 50.2%, 23.7%, 22.5%, 3.6%, 肝炎以外の症例では 58.8%, 31.9%, 8.4%, 0.9% であった (図 2)。また, 従来 of 劇症肝炎, LOHF に相当するのは 639 例 (39.8%) で, その病型は急性型 304 例 (47.6%), 亜急性型 289 例 (45.2%), LOHF 46 例 (7.2%) であった。

2. 背景因子 (表 1)

肝炎症例は非昏睡型と急性型は男が多かったが (男:51.5%と 52.3%), 亜急性型と LOHF は女が多かった (41.9%と 45.7%)。肝炎以外の症例はいずれの病型も男が多かった, 非昏睡型で特に顕著であった (65.3%)。

患者年齢に関しては, 肝炎症例は平均 (SD) が急性型の 49.4 (20.9) 歳が最低であったが, 非昏睡型の 50.0 (18.1) 歳と同程度で, 亜急性型の 53.3 (19.0) 歳, LOHF の 59.8 (12.5) 歳の順に高くなった。肝炎以外の症例は非昏睡型が 55.1 (21.7) 歳で最低, LOHF が 61.0 (8.7) 歳で最高であったが, 病型間の際は明らかでなかった。

B型キャリアの頻度は, 肝炎症例では非昏

睡型が 6.0%, 急性型が 7.8%, 亜急性型が 11.1%, LOHF が 6.7% で, 亜急性型が特に効率であった。一方, 肝炎以外の症例は非昏睡型と急性型が 1.1%, 亜急性型と LOHF は 0% で何れも低率であった。

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非昏睡型の 50.2%, 最高が LOHF の 71.7% で, 何れの病型も高率であった。また, 肝炎以外の症例も, 非昏睡型は 75.4%, 急性型, LOH とともに 66.7%, 亜急性型は 63.0% で, 何れも高率であった。薬物歴も同様で, 肝炎症例, 肝炎以外の症例とともに高率であった。

3. 成因 (図 3, 4)

非昏睡型 (833 例) はウイルス性が 239 例 (28.7%) で, その内訳は A 型が 79 例 (9.5%), B 型が 129 例 (15.5%), C 型, E 型などその他のウイルス性が 31 例 (3.7%) であった。薬物性は 115 例 (13.8%), 自己免疫性は 83 例 (10.0%) で, 成因不明が 190 例 (22.8%) であり, 分類不能例が 16 例 (1.9%) 存在した。肝炎以外の症例は 190 例 (22.8%) であった。

急性型 (407 例) はウイルス性が 133 例 (32.7%) で, A 型 15 例 (3.7%), B 型 98 例 (24.1%), その他ウイルス 20 例 (4.9%) に分類された。薬物性は 47 例 (11.5%), 自己免疫性は 14 例 (3.4%), 成因不明は 92 例 (22.6%) で, 評価不能が 18 例 (4.4%), 肝炎以外の症例は 103 例 (25.3%) であった。

亜急性型 (316 例) はウイルス性が 76 例 (24.1%) で, A 型 8 例 (2.5%), B 型 64 例 (20.3%), その他ウイルス性 4 例 (1.3%) であった。薬物性は 54 例 (17.1%), 自己免疫性は 43 例 (13.6%) で, 成因不明が 110 例 (43.5%), 評価不能が 6 例 (1.9%), 肝炎以外の症例が 27 例 (8.5%) であった。

LOHF (49 例) にはウイルス性が 15 例 (30.6%) で, その内訳は A 型 1 例 (2.0%), B 型 11 例 (22.4%), その他ウイルス性 3 例 (6.1%) であった。薬物性は 4 例 (8.2%), 自己免疫性が 12 例 (24.5%), 成因不明例が 15 例 (30.6%), 肝炎以外の症例が 3 例 (6.1%) であった。

以上より, 肝炎症例 (1,282 例) に限定すると (図 4), その成因はウイルス性 463 例 (36.1%), 薬物性 220 例 (17.2%), 自己免疫

性152例(11.9%), 成因不明例407例(31.7%), 評価不能40例(3.1%)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(643例)ではウイルス性37.2%, 薬物性17.9%, 自己免疫性12.9%, 成因不明29.5%, 急性型(304例)では夫々43.8%, 15.5%, 4.6%, 30.3%, 亜急性型(289例)では26.3%, 18.8%, 14.9%, 38.1%, LOHF(46例)では32.6%, 8.7%, 26.1%, 32.6%であった。

4. 臨床所見

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2), 非昏睡型における頻度は15.1%と低率であるが, 急性型は47.9%で, 亜急性型は74.5%, LOHFは84.8%と高率であった。なお, 肝萎縮の頻度を予後別に見ると, 救命例では非昏睡型が10.8%, 急性型が22.1%であったのに対して, 亜急性型は59.2%, LOHFは100%と高率であった。一方, 死亡例は非昏睡型38.6%, 急性型53.0%, 亜急性型75.4%, LOHF82.9%で, LOHF以外は救命例よりも高率であった。また, 肝移植例では何れの病型でも80.0%以上と高率であった。

肝炎症例における合併症の頻度は(表3), LOHFも含む昏睡型全体では感染症が35.9%, 脳浮腫が16.7%, 消化管出血が14.3%, 腎不全が42.8%, DICが45.9%, 心不全が8.1%であった。しかし, 非昏睡型ではそれぞれ13.3%, 3.3%, 5.0%, 15.9%, 11.2%, 2.1%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, 腎不全が58.1%, DICが55.7%, 感染症が39.5%, 心不全が33.4%の症例で合併していたが, 消化管出血と脳浮腫は低率で, 腎不全以外は非昏睡型と昏睡型での頻度の差異が明らかでなかった。

なお, 肝炎症例における合併症数を見ると(表4), 非昏睡型は0ないし1の症例が89.3%を占めており, これらの内科的治療による救命率は94.2%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35.8%と低率であった。急性型も合併症数が0ないし1の症例が53.0%を占めており, これらの救命率は59.0%であったが, 2以上の症例では22.3%と低率であった。亜急性型でも合併症なしは50.0%, ありは18.8%と差異が認められた。LOHFでは合併症数と予後は関連がなかった。肝炎以外の症例では, 内科的治療による救命率が合併症なしは82.8%で, 数が1の61.7%から4以上の

25.0%へと, 多くなるに従って低率になった。

5. 治療法(表5)

肝炎症例における治療法を表5に示す。血漿交換と血液濾過透析は, 急性型では77.9%と75.4%, 亜急性型では76.5%と73.4%, LOHFでは54.3%と66.4%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17.0%と10.2%と低率であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の59.4%, 亜急性型の76.3%, LOHFの62.2%で投与され, 非昏睡型でも60.2%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18.4%, 急性型では31.2%, 亜急性型では23.0%, LOHFでは24.4%で実施されていた。また, 抗凝固療法は非昏睡型では21.8%, 急性型では36.3%, 亜急性型では35.5%, LOHFでは38.6%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。

肝移植は肝炎症例では急性型56例(18.4%), 亜急性型84例(29.1%), LOHF10例(21.7%)で施行され, 非昏睡例でも10例(1.6%)で行われていた。また, 肝炎以外の症例では, 非昏睡型4例と急性型と亜急性型の各3例の計10例(3.1%)で肝移植が行われていた。

6. 予後(表6, 7)

肝炎症例における内科治療による救命率は, 非昏睡型が88.0%, 急性型が39.9%, 亜急性型が25.9%, LOHFが2.8%であった(表6)。肝移植実施例における救命率は, 非昏睡型が100%, 急性型が80.4%, 亜急性型が84.5%, LOHFが60.0%で, これらも含む全症例での救命率は非昏睡型が88.2%, 急性型が47.4%, 亜急性型が42.9%, LOHFが15.2%であった。

一方, 肝炎以外の症例では, 内科治療による救命率は非昏睡型が67.2%, 急性型が27.0%, 亜急性型が20.8%, LOHFが0%であった。肝移植を実施した症例は亜急性型の1例以外は救命され, 全症例での救命率は非昏睡型が67.9%, 急性型が29.1%, 亜急性型が25.9%, LOHFが0%であった。

成因と内科的治療による救命率の関連を見ると(表7), 非昏睡型はウイルス性95.6%,

薬物性(肝炎のみ)86.8%,自己免疫性87.7%,
成因不明例83.5%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
が急性型は34.5%,亜急性型が11.3%,LOHF
が0%で、急性型と亜急性型での内訳はA型
が69.2%と33.3%,B型が26.5%と9.3%であ
った。急性型のB型は急性感染例が33.9%,
キャリア例が8.3%,亜急性型のB型はそれ
ぞれ30.0%と4.9%であり、特にキャリア例の
予後が不良であった。一方、薬物性(肝炎)
は救命率が急性型55.6%,亜急性42.5%,LOFH
0%,自己免疫性はそれぞれ27.3%,28.1%,
9.1%で、何れの病型も予後不良であった。成
因不明例は急性型が41.8%,亜急性型が
27.9%,LOHFが0%であった。肝炎以外の症例
は非昏睡型でも67.2%と死亡例が多く、急性
型は27.0%,亜急性型は20.8%,LOHFは0%で
あった。

7. A型とE型症例の特徴(図5)

糞口感染例はA型103例(81.7%),E型
23例(18.3%)の計126例が登録され、急性
肝不全,LOHF全症例の7.9%,肝炎症例の9.8%
を占めていた。年別では2010年がA型16例,
E型4例,2011年がそれぞれ15例と5例,
2012年が10例と3例,2013年が7例と5
例,2014年が34例と4例,2015年が21例
と2例であり、A型は2014年から2015年
にかけて多かった。登録症例の施設所在地を
見ると、A型は東京都17例,千葉県9例,
埼玉県8例,神奈川県7例,広島県7例,
福岡県6例,鹿児島県6例と首都圏に多く、E
型は北海道8例,岩手県5例,埼玉県2例で
北海道,東日本に集中していた。

糞口感染症全体では、男84例(66.7%),
女42例(33.3%)で、A型は男65例,女38
例,E型は男19例,女4例であった。年齢
はA型が22~84歳,E型が18~79歳に分布
しており、全体では60歳未満が76例(60.3%),
60~69歳が42例(33.3%),70歳以上が8例
(6.3%)であった。病型は非昏睡型が97例
(76.0%),急性型17例(13.5%),亜急性型
が10例(7.9%),LOHFは2例(1.6%)であ
った。合併症は43例(34.1%)で認められた。
110例(87.3%)が内科治療で救命され、A
型の9例とE型の3例が死亡、A型の4例は
肝移植を受けたが、1例は術後に死亡した。
従って、救命率は内科治療では全体では90.2%
でA型90.9%,E型87.0%,肝移植例も含め

ると全体では89.7%でA型90.3%,E型が
87.0%であった。

8. B型症例の特徴(図6,7)

B型は302例で全体の18.8%,肝炎症例の
23.6%に相当した。感染形式は急性感染176
例(58.3%)とキャリア118例(39.1%)およ
び判定不能8例(2.6%)に分類された(図6)。
急性感染例は非昏睡型が90例(51.1%),急
急性型が69例(39.2%),亜急性型が15例(8.5%),
LOHFが2例(1.1%)であった。一方、キャ
リア例は非昏睡型が37例(31.4%)で、急性
型が26例(22.0%),亜急性型が46例(39.0%),
LOHFが9例(7.6%)であった。

急性感染例では、非昏睡型90例中86例
(95.6%)が内科的治療で救命されたが、2
例が死亡し、2例で肝移植が実施されて、何れ
も救命された。従って、内科治療による救命
率は97.7%(86/88),肝移植実施例も含めた
全体での救命率は97.8%(88/90)となる。一
方、急性型は69例中19例(27.5%)が救命
され、37例が死亡、13例は肝移植を受けて
6名が救命された。救命率は内科治療例が
33.9%(19/56),全体では36.2%にある(25/69)。
亜急性型は15例中3例(20.0%)が救命
され、7例が死亡、5例は肝移植を受けて3
例が救命された。救命率は内科治療例が
30.0%(3/10),全体では40.0%(6/15)に
ある。LOHFは1例が死亡、1例は肝移植で
救命されたことから、救命率はそれぞれ0%
(0/1)と50.0%(1/2)であった。

一方、キャリア例は非昏睡型37例のうち
23例(62.2%)が内科的治療で救命され、
11例が死亡、3例が肝移植を受けて何れも
救命された。救命率は内科治療例が67.6%
(23/34),全体では70.3%(26/37)になる。
急性型は26例中2例(7.7%)が救命され、
2例が死亡、2例は肝移植を受けて何れも
救命された。救命率はそれぞれ9.2%(2/24)
と15.4%(4/26)である。亜急性型は46
例中2例(4.3%)が救命され、39名が死亡
し、5例が肝移植を受けて3名が救命され
たことから、救命率は4.9%(2/41)と10.9%
(5/46)であった。LOHFは9例全例が死
亡して肝移植例はなかった。

従って、急性感染例の救命率は、内科治
療例が67.5%(108/160)が、全体では68.2%
(120/176)であった。一方、キャリア例の
救命率はそれぞれ25.0%(27/108)と29.7%

(35/118)であった。病型別では判定不能例も加えると、非昏睡型は88.7% (110/124)と89.1% (115/129)、急性型は26.5% (22/83)と30.6% (30/98)、亜急性型は9.3% (5/54)と17.2% (11/64)、LOHFは0% (0/10)と9.1% (1/11)であった。

キャリア118例のうち86例(71.7%)は肝不全発症前からHBs抗原が陽性で、うち53例(61.6%)は誘因がなく、33例(38.4%)は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方、32例(28.3%)はHBs抗原陰性の既往感染からの再活性化例で、うち1例(3.1%)は誘因がなく、32例(96.9%)は免疫抑制化学療法による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53例(44.9%)、「HBs抗原陽性キャリア例における免疫抑制・化学療法による再活性化例」が33例(28.0%)、「誘因なしの既往感染例」が1例(0.8%)、「免疫抑制・化学療法による既往感染の再活性化例」が31例(26.3%)で、計64例(54.2%)が医原病に相当した(図7)。

「HBs抗原陽性のキャリアからの再活性化例」は33例中10例(30.3%)が非昏睡型、8例(24.2%)が急性型、15例(45.5%)が亜急性型で、5例(15.2%)が救命され、26例が死亡し、2例で肝移植が実施されて、何れも救命された(図8)。救命率は内科的治療例が16.1% (5/31)、全体で21.2% (7/33)になる。誘因はリツキシマブを含めた化学療法が1例(3.0%)、その他の化学療法が10例(30.3%)、免疫抑制療法が22例(66.7%)であった。

一方、「免疫抑制・化学療法による既往感染からの再活性化例」は31例中5例(16.1%)が非昏睡型、6例(19.4%)が急性型、14例(38.7%)が亜急性型、6例(19.4%)がLOHFで、3例(9.7%)が救命され、28例が死亡し、1例は肝移植を実施したが死亡した。従って、救命率は内科的治療例が10.0% (3/30)、全体では9.7% (3/31)であった。誘因としては、リンパ腫に対するリツキシマブを用いた化学療法が17例(54.8%)、リツキシマブ以外の化学療法が4例(12.9%)、関節リウマチ、膠原病、潰瘍性大腸炎、間質性肺炎などに対する免疫抑制療法が10例(32.3%)であった。

9. 薬物性症例の実態 (図9)

薬物性は247例で全体の15.4%を占めており、そのうち肝炎症例は220例(89.1%)で、肝炎症例の17.2%に相当した。

肝炎症例は非昏睡型が115例(52.3%)、急性型が47例(21.4%)、亜急性型が54例(24.5%)、LOHFが4例(1.8%)、肝炎以外の薬物中毒症例は非昏睡型が14例(51.9%)、急性型が12例(44.4%)、亜急性型が1例(3.7%)であった。従って、全体では各病型はそれぞれ129例(52.2%)、59例(23.9%)、55例(22.3%)、4例(1.6%)になる。

肝炎症例における原因薬物は多彩であるが、37例(16.8%)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。分子標的薬は6例のうち5例はレゴラフェニブ、生物学的製剤と2例の登録があった。また、肝炎症例における診断根拠は、臨床経過が129例(58.6%)、D-LSTが76例(34.5%)、偶然の再投与が3例(1.4%)、肝生検などが2例(0.9%)であった。

一方、肝炎以外の中毒性症例は27例(10.9%)で、原因薬物はアセトアミノフェンが15例で55.6%を占めていた。中毒性のその他は抗炎症薬ないし抗精神薬の大量内服、エチレングリコール、蛇毒などであった。

中毒性も加えた全247症例では161例(65.2%)が救命され、内科的治療を実施した227例の救命率は70.9%、肝移植を実施した20例は2例が死亡したため、全体での救命率は72.5%であった。肝炎症例は救命141例(64.1%)、死亡60例(27.3%)で内科的治療による救命率が70.1%、19例で肝移植が実施されたが、亜急性型とLOHFの各1例が死亡して、全体での救命率は71.8%であった。一方、中毒性の症例は20例が救命、6例が死亡で内科治療による救命率は76.9%、肝移植を実施した1例は救命され、全体での救命率は77.8%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88.3%、急性型が55.4%、亜急性型が41.5%、LOHFが0%で、肝移植実施例も加えた全症例での救命率は非昏睡型が88.4%、急性型が57.6%、亜急性型が54.5%、LOHFが25.0%であった。

10. 自己免疫性症例の実態 (図10)

自己免疫性症例は152例で、全体の9.5%、肝炎症例の11.9%を占めていた。その内訳は、

非昏睡型 83 例 (54.6%), 急性型 14 例 (9.2%), 亜急性型 43 例 (28.3%), LOHF 12 例 (7.9%) であった。

国際診断基準のスコアは 116 例 (76.3%) で評価されており, 9 点以下は 17 例 (14.7%), 10~15 点は 65 例 (56.0%), 16 点以上は 34 例 (29.3%) であった。血清 IgG 濃度は最低 619 mg/dL, 最大 4,970 mg/dL で, 2,000 mg/dL 以上は 89 例 (58.6%), 1,870 mg/dL 以上は 102 例 (67.1%) であった。一方, 抗核抗体は 134 例 (88.2%) が 40 倍以上の陽性例で, 160 倍以上の症例は 76 例 (50.0%) であった。

治療としては 147 例 (96.7%) で副腎皮質ステロイドが投与されており, 経口投与が 37 例 (25.2%), 静脈内大量投与が 110 例 (74.8%) であった。152 例中 84 例 (55.3%) が救命され, 51 例 (33.6%) が死亡, 17 例 (11.2%) が肝移植を受けてその全例が救命された。従って, 救命率は内科治療例が 62.2%, 肝移植実施例も含む全例では 66.4% 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 87.7%, 急性型が 27.3%, 亜急性型が 28.1%, LOHF は全て 9.1% であった。肝移植を施行したのは非昏睡型 2 例, 急性型 3 例, と亜急性型 11 例, LOHF 1 例で, これも加えて全体での救命率は, それぞれ 88.0%, 42.9%, 46.5%, 16.7% であった。

11. 成因不明例の特徴 (図 11)

成因不明例は 407 例で, 全体の 25.4%, 肝炎症例の 31.7% を占めていた。その病型は非昏睡型が 190 例 (46.7%), 急性型が 92 例 (22.6%), 亜急性型が 110 例 (27.0%), LOHF が 15 例 (3.7%) であった。

成因不明例の 204 例 (50.1%) が救命され, 129 例 (31.7%) が死亡, 74 例 (18.2%) は肝移植を受けたが, 61 例 (82.4%) が救命された。従って, 救命率は内科的治療例が 63.5% で, 肝移植実施例も含めると 65.1% 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 83.5%, 急性型は 41.8%, 亜急性型は 27.9%, LOHF は 0% であった。肝移植は非昏睡型 2 例, 急性型 25 例, 亜急性型 42 例, LOHF 5 例で実施され, 急性型 3 例, 亜急性型 7 例, LOHF 3 例が死亡した。このため全症例における救命率は, 非昏睡型が 83.7%, 急性型が 54.3%, 亜急性型が 49.1%, LOHF が 13.3% であった。

12. 肝炎以外の症例の特徴 (図 12)

肝炎以外が成因の症例は 323 例で, 急性肝不全, LOHF 全体の 20.1% を占めており, その病型は非昏睡型が 190 例 (58.8%), 急性型が 103 例 (31.9%), 亜急性型が 27 例 (8.4%), LOHF が 3 例 (0.9%) であった。性別は男 196 例 (60.7%), 女 127 例 (39.3%) であり, 男の比率は非昏睡型が 65.3%, 昏睡型が 54.1% であった。年齢は 1~96 歳に分布し, 30 歳以下は 50 例 (15.5%), 31~60 歳が 110 例 (34.1%), 61 歳以上が 163 例 (50.5%) であった。

成因は循環不全が 213 例 (65.9%) 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, 術後肝不全, VOD, Budd-Chiari 症候群などが含まれていた。次いで多かったのは代謝性 38 例 (11.8%), 悪性腫瘍の肝浸潤 29 例 (9.0%) で, 薬物などの中毒は 28 例 (8.7%) 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 96 例 (30.4%), 血液濾過透析は 148 例 (47.1%) で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では 22.2% と 37.3%, 昏睡型では 42.0% と 61.2% で, 昏睡型でも肝炎症例よりも低率であった。

肝炎以外では, 157 例 (48.6%) が救命され, 156 例 (48.3%) が死亡し, 肝移植は Wilson 病 5 例, 薬物中毒 1 例, HELLP 症候群 1 例, Budd-Chiari 症候群 1 例, アミロイドーシス 1 例, 悪性リンパ腫の肝浸潤 1 例の計 10 例で実施され, Wilson 病の 1 例以外は救命された。従って, 救命率は内科的治療例では 50.2% (157/313), 肝移植実施例も含む全例では 51.4% (166/323) であった。病型別に見ると, 内科治療例は非昏睡型が 67.2%, 急性型が 27.0%, 亜急性型が 20.8%, LOHF が 0%, 全症例ではそれぞれ 67.9%, 29.1%, 25.9%, 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 [1-6], 急性肝不全および LOHF の全国調査を実施し, 2010~2015 年の 6 年間に発症した 1,605 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 593 例 (急性型 304 例, 亜急性型 289 例) と 46 例, 急性肝炎重症型は 643 例, 肝炎以外の症例は 323 例であった。1998~2003 年は劇症肝炎 634 例 (急性

型 316 例, 亜急性型 318 例) と LOHF 64 例が [12], 2004~2009 年はそれぞれ 460 例 (227 例, 233 例) と 28 例が登録された [13]。従って, 2010 年以降の肝炎症例の数は, 1998~2009 年と同等であると考えられる。一方, 肝炎以外の症例の登録数は 2010 年以降増加していたが, 2012-2014 年を最大として, 2015 年には減少していた (図 13)。

肝炎症例の背景は, 非昏睡型と急性型が男, 亜急性型と LOHF が女の比率が高かったが, これは 2009 年までと同様の傾向である [12, 13]。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いる。劇症肝炎急性型, 亜急性型, LOHF の患者年齢 (歳: 平均±SD) は, 1998~2003 年がそれぞれ 45.1±16.6, 47.8±17.1, 51.9±15.0 [12], 2004~2009 年が 48.8±16.9, 53.4±16.7, 58.0±14.4 [13], 2010~2015 年が 49.4 ± 20.9, 53.3 ± 19.0, 59.8 ± 12.5 であった。また, 生活習慣病, 悪性腫瘍, 精神疾患などの基礎疾患を有する症例の比率は, 1998~2003 年がそれぞれ 32.7%, 41.5%, 51.6% [12], 2004~2009 年が 40.0%, 52.6%, 50.0% [13], 2010~2015 年が 58.4%, 53.7%, 71.7% で, 薬物歴も同様に期間ごとに高率になっていた。

一方, 肝炎以外の症例は, 非昏睡例は男が多いが, 昏睡型では性差は明らかでなく, 平均年齢はその病型も肝炎症例よりも高かった。しかし, 肝炎症例では非昏睡型と急性型よりも亜急性型, さらに LOHF の平均年齢が高いが, 肝炎以外の症例ではこの傾向は顕著でなかった。また, 肝炎以外の症例は肝炎症例よりも HBV キャリアの比率が低く, 一方, 基礎疾患および薬物歴を有する頻度は何れも肝炎症例と同等に効率であった。

急性肝不全の成因は, 2010 年以降に変化が見られている。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 [12, 13], 2010~2015 年は急性肝不全急性型の 32.7%, 肝炎症例に限定しても 43.8% に減少していた。また, 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% [12, 13] であったが, 2010~2015 年は急性肝不全亜急性型全体では 24.1%, 肝炎症例では 26.3% とやや低率になっていた。これは A 型, B 型の急性感染例が, 昏睡型の中で減少していることに

起因している。一方, B 型キャリア例の動向に関しては, 2016 年以降の症例で検証する必要がある。

一方, 成因不明例の比率は上昇している。2009 年までは急性型が 19.0%, 亜急性型は 40.8% であった [12, 13]。しかし, 2010~2015 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 22.6% と 34.8%, 肝炎症例では 30.3% と 38.1% で, 特に急性型での増加が顕著である。薬物性の比率は, 1998~2009 年が劇症肝炎急性型では 9.0%, 亜急性型では 13.1% [12, 13] であったが, 2010~2015 年は肝炎症例に限定すると 15.5% と 18.8% であり, 何れの病型でも増加している。一方, 自己免疫性症例は急性型, 亜急性型における比率が, 1998~2009 年は 1.8% と 12.2% に対して [12, 13], 2010~2015 年は肝炎症例に限定すると 4.6% と 14.9% で, 亜急性型のみならず, 急性型でも増加していた。

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ていた (図 13) [13]。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, 2015 年も 4 例と根絶に至っていない。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, これが 2014 年は 1 例と減少していた [11]。しかし, 2015 年は 5 例に増加しており, 同様に根絶には至っていない。

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大部分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ほとんどであった [13]。しかし, 2010 年以降は病態が多彩となっている [9], 2010-2015 年は 32 例中 5 例が非昏睡型, 6 例が急性型, 14 例が亜急性型, 6 例が LOHF で, 亜急性型以外の症例が過半数になっている。また, 免疫抑制療法による再活性化例が増加しており, 関節リウマチ, 膠原病, 潰瘍性大腸炎, 間質性肺炎の症例が登録されている。また, HBs 抗原陽性キャリアの再活性化例も免疫抑制療法が誘因の症例が 66.7% を占めている。

HBV 再活性化例の予後に関しては、内科的治療での救命例が既往感染例では 3 例 (9.4%), HBs 抗原陽性キャリアでは 5 例 (15.2%) であり、何れも不良であった。しかし、肝移植を実施する症例も現れており、HBs 抗原陽性キャリアの 2 例は何れも救命されたが、既往感染の 1 例は死亡した。従って、全体での救命率は HBs 抗原陽性例が 21.2%, 既往感染例が 9.4% であり、*de novo* B 型肝炎症例の予後は特に不良であることが裏付けられた。なお、2014 年は既往感染例でリツキシマブが誘因の 2 例は、何れも非昏睡型で救命されたが [11], 2015 年の同様症例は 2 例ともに死亡していた。免疫抑制療法の領域で、啓発活動を続ける必要があるが、血液領域でも注意が緩慢になっている可能性があり、同様の対策を講ずることが求められる。

2010-2015 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、肝萎縮、合併症などの臨床所見および治療法に関して、2014 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、これが予後を規定していた。一方、肝炎症例の治療では、非昏睡型でも血漿交換、血液濾過透析などの人工肝補助がそれぞれ 17.1% と 10.4% で実施されており、治療の標準化に関しする啓発活動が今後も必要と考えられた。副腎皮質ステロイド、核酸アナログなどの抗ウイルス療法の実施状況に関しては、2010-2015 年は 2009 年までと著変は見られない。しかし、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 [12, 13], 2010 年以降は徐々に低率となり [10], 2010-2015 年全体では、それぞれ 35.7%, 35.4% になっていた。DIC の頻度には差異は生じていないことから、これら治療法の動向に関しては、原因をさらに検討する必要がある。肝移植の実施頻度は急性型が 22.1%, 亜急性型が 28.7%, LOHF が 21.7% で、2009 年以前と比して明らかかな増加傾向は見られていない。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% [12],

2004~2009 年はそれぞれ 48.7%, 24.4%, 13.0% であったのに対して [13], 2010~2015 年の肝炎症例ではそれぞれ 39.9%, 25.9%, 2.8% で、むしろ低下していた (図 15)。成因別に内科的治療による救命率を見ると、B 型キャリア例と自己免疫性症例の予後が特に不良であった。しかし、年ごとに見ると、自己免疫性、薬物性ともに 2014 年までは救命率が向上する傾向が見られており (表 8), 予後を規定する要因に関してはさらなる検討が必要である。

肝炎以外の症例は、循環不全が成因として最も多く、アセトアミノフェンによる薬物中毒、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、内科的治療による救命率は非昏睡型であっても 67.2% であり、肝炎症例よりも低率であった。また、急性型は 27.0%, 亜急性型は 20.8%, LOHF は 0% と予後が不良で、基礎疾患が多いため肝移植実施例も少なく、その対策法の確立も今後の課題である。

E. 結 語

2010-2015 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査によって、最近では A 型、B 型症例の減少によって、ウイルス性症例が減少していること、一方、薬物性と自己免疫性の症例および成因不明例が増加していることが確認された。しかし、B 型キャリア例に関して、既往感染の再活性化例は根絶できず、HBs 抗原陽性キャリアの再活性化例も再増加していることから、さらなる啓発活動が必要である。また、増加傾向にあった肝炎以外の症例は 2015 年には減少していた。これらの動向に関しては、2016 年以降の症例で、検証する必要がある。

表1.急性肝不全，LOHFの背景因子（2010~2015年：1,605例）

肝 炎 (n=1,282)	非昏睡型 (n=643)	急性型 (n=304)	亜急性型 (n=289)	LOHF (n=46)
男：女	331：312	158：146	121：168	21：25
年齢(平均±SD)	50.0 ± 18.1	49.4 ± 20.9	53.3 ± 19.0	59.8 ± 12.5
HBV carrier (%)	6.0 (36/596)	7.8 (21/269)	11.1 (29/262)	6.7 (3/45)
基礎疾患 (%)	50.2 (321/640)	58.4 (173/296)	53.7 (154/287)	71.7 (33/46)
薬物歴 (%)	59.6 (371/623)	66.2 (186/281)	67.9 (188/277)	70.5 (31/44)
肝炎以外 (n=323)	非昏睡型 (n=190)	急性型 (n=103)	亜急性型 (n=27)	LOHF (n=3)
男：女	124：66	55：48	14：13	3：0
年齢(平均±SD)	55.1 ± 21.7	57.5 ± 20.4	54.2 ± 21.1	61.0 ± 8.7
HBV carrier (%)	1.1 (2/182)	1.1 (1/95)	0 (0/26)	0 (0/3)
基礎疾患 (%)	75.4 (141/187)	66.7 (73/96)	63.0 (17/27)	66.7 (2/3)
薬物歴 (%)	60.1 (104/173)	77.9 (74/95)	65.2 (15/23)	50.0 (1/2)

表2.急性肝不全，LOHF（肝炎症例）における画像診断（2010~2015年：1,282例）

肝萎縮の頻度 (%)	肝 炎			
	非昏睡型 n=643	急性型 n=304	亜急性型 n=289	LOHF n=46
全症例	15.1 (93/614)	47.9 (135/282)	74.5 (199/267)	84.8 (39/46)
救命例	10.8 (58/535)	22.1 (21/95)	59.2 (29/49)	100 (1/1)
死亡例	38.6 (27/70)	53.0 (70/132)	75.4 (104/138)	82.9 (29/35)
移植例	88.9 (8/9)	80.0 (44/55)	82.5 (66/80)	90.0 (9/10)

表3. 急性肝不全, LOHFにおける合併症 (2010~2015年: 1,605例)

49

合併症の頻度 (%)	肝 炎				肝炎以外 n=323
	非昏睡型 n=643	急性型 n=304	亜急性型 n=289	LOHF n=46	
感 染	13.3 (83/623)	31.1 (87/280)	37.6 (106/282)	57.1 (24/42)	39.5 (117/296)
脳浮腫	3.3 (2/615)	22.7 (61/269)	11.2 (29/258)	12.2 (5/41)	2.2 (6/275)
消化管出血	5.0 (19/633)	14.5 (41/282)	13.8 (39/282)	15.2 (7/46)	13.1 (40/306)
腎不全	15.9 (101/636)	46.6 (137/294)	36.6 (104/284)	56.5 (26/46)	58.1 (183/315)
DIC	11.2 (70/623)	45.5 (131/288)	41.5 (113/272)	54.3 (25/46)	55.1 (166/301)
心不全	2.1 (13/628)	10.0 (28/281)	7.2 (20/278)	2.3 (1/43)	33.4 (99/296)

表4. 急性肝不全, LOHFにおける合併数と内科治療による救命率 (2010~2015年: 1,605例)

	肝 炎								肝炎以外 n=323	
	非昏睡型 n=643		急性型 n=304		亜急性型 n=289		LOHF n=46			
	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)
0	460	97.1 (440/453)	88	69.5 (41/59)	89	50.0 (25/50)	7	0 (0/2)	61	82.8 (48/58)
1	114	82.3 (93/113)	73	58.3 (28/58)	72	32.6 (15/46)	11	10.0 (1/10)	64	61.7 (37/60)
2	34	44.1 (15/34)	49	31.0 (13/42)	55	10.9 (5/46)	10	0 (0/7)	86	47.1 (40/85)
3	23	19.0 (4/21)	52	20.0 (10/50)	52	16.7 (7/42)	13	0 (0/13)	72	31.4 (22/70)
4以上	12	41.7 (5/12)	41	15.8 (6/38)	21	4.8 (1/21)	5	0 (0/4)	40	25.0 (10/40)

表5. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における治療 (2010~2015年 : 1,282例)

	非昏睡型 n=643	急性型 n=304	亜急性型 n=289	LOHF n=46
副腎皮質ステロイド	60.2 (382/635)	59.4 (177/298)	76.3 (222/291)	62.2 (28/45)
GI療法	2.4 (15/628)	8.9 (26/292)	9.5 (27/283)	6.7 (3/45)
特殊組成アミノ酸	4.8 (30/622)	16.2 (46/284)	18.2 (51/280)	25.0 (11/44)
血漿交換	17.0 (108/637)	77.9 (232/298)	76.5 (221/289)	54.3 (25/46)
血液濾過透析	10.2 (64/626)	75.4 (227/301)	73.4 (210/286)	66.4 (31/46)
プロスタグランジン	0.8 (5/626)	1.0 (3/294)	2.5 (7/284)	4.5 (2/44)
インターフェロン	3.3 (21/632)	8.1 (24/297)	5.9 (17/287)	4.5 (2/44)
サイクロスポリン	1.9 (12/632)	3.7 (11/296)	5.3 (15/284)	0 (0/43)
核酸アナログ	18.4 (117/637)	31.2 (93/298)	23.0 (66/287)	24.4 (11/45)
抗凝固療法	21.8 (138/632)	36.3 (106/292)	35.5 (100/282)	38.6 (17/44)
肝移植	1.6 (10/643)	18.4 (56/304)	29.1 (84/289)	21.7 (10/46)

表6. 急性肝不全, LOHFの予後 (2010~2015年 : 1,605例)

肝炎症例の 救命率 (%)	非昏睡型 (n=643)	急性型 (n=304)	亜急性型 (n=289)	LOHF (n=46)
内科治療	88.0 (557/633)	39.9 (99/248)	25.9 (53/205)	2.8 (1/36)
肝移植	100 (10/10)	80.4 (45/56)	84.5 (71/84)	60.0 (6/10)
全 体	88.2 (567/643)	47.4 (144/304)	42.9 (124/289)	15.2 (7/46)
肝炎以外の症例の救 命率 (%)	非昏睡型 (n=190)	急性型 (n=103)	亜急性型 (n=27)	LOHF (n=3)
内科治療	67.2 (125/186)	27.0 (27/100)	20.8 (5/24)	0 (0/3)
肝移植	100 (4/4)	100 (3/3)	66.7 (2/3)	—
全 体	67.9 (129/190)	29.1 (30/103)	25.9 (7/27)	0 (0/3)

表7. 急性肝不全, LOHFの成因と内科的治療による救命率 (2010-15年: 肝移植非実施の1,435例)

	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
ウイルス性	95.6 (219/234)	34.5 (38/110)	11.3 (7/62)	0 (0/13)
A 型	100 (79/79)	69.2 (9/13)	33.3 (2/6)	0 (0/1)
B 型	88.7 (110/124)	26.5 (22/83)	9.3 (5/54)	0 (0/10)
急性感染	97.7 (86/88)	33.9 (19/56)	30.0 (3/10)	0 (0/1)
Carrier	67.6 (23/34)	8.3 (2/24)	4.9 (2/41)	0 (0/9)
薬物性	86.8 (99/114)	55.6 (25/45)	42.5 (17/40)	0 (0/2)
自己免疫性	87.7 (71/81)	27.3 (3/11)	28.1 (9/32)	9.1 (1/11)
成因不明	83.5 (157/188)	41.8 (28/67)	27.9 (19/68)	0 (0/10)
肝炎以外	67.2 (125/186)	27.0 (27/100)	20.8 (5/24)	0 (0/3)

表8. ウイルス性以外の肝炎症例における内科的治療による救命率

救命率 (%)		1998-2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
自己免疫	非昏睡	-	88.9	66.7	100	87.5	85.7	100
	急性	38.5	-	0	50.0	50.0	100	0
	亜急性	21.7	0	14.3	66.7	50.0	33.0	0
	LOHF	13.3	0	0	0	33.3	0	0
薬物	非昏睡	-	75.0	84.2	84.2	78.9	93.8	88.0
	急性	53.1	50.0	87.5	75.0	57.1	25.0	29.0
	亜急性	25.5	0	50.0	60.0	50.0	44.4	0
	LOHF	0	0	0	-	-	-	-
不明	非昏睡	-	80.8	88.6	96.8	80.0	84.6	90.9
	急性	57.3	38.5	35.2	54.5	55.6	42.9	40.0
	亜急性	27.7	33.3	28.6	16.7	41.7	16.7	25.0
	LOHF	10.0	0	0	-	0	0	0

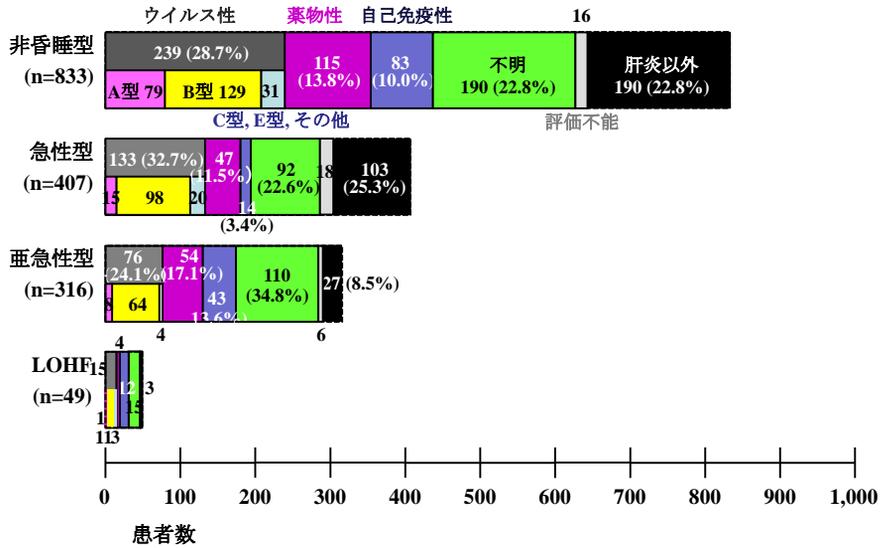


図3. わが国の急性肝不全, LOHF: 全症例での成因 (2010~2015年: 1,605例)

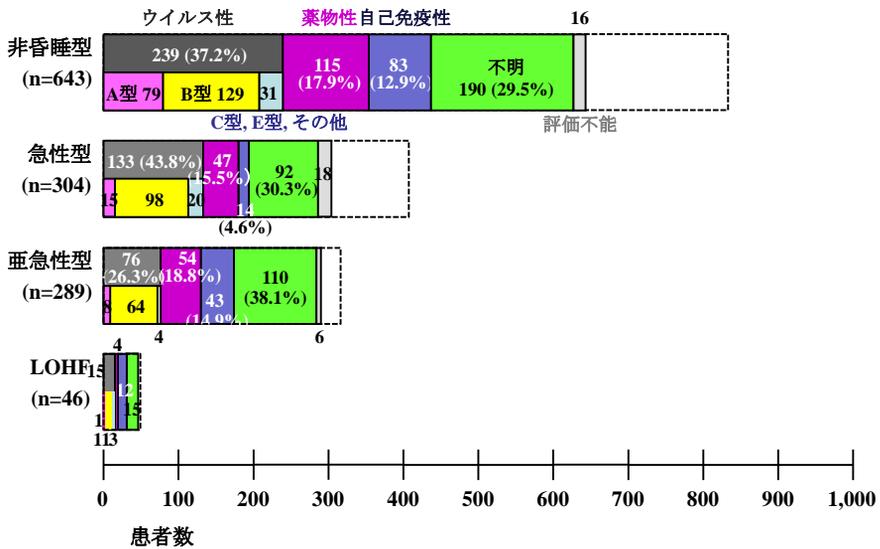


図4. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎症例での成因 (2010~2015年: 1,282例)

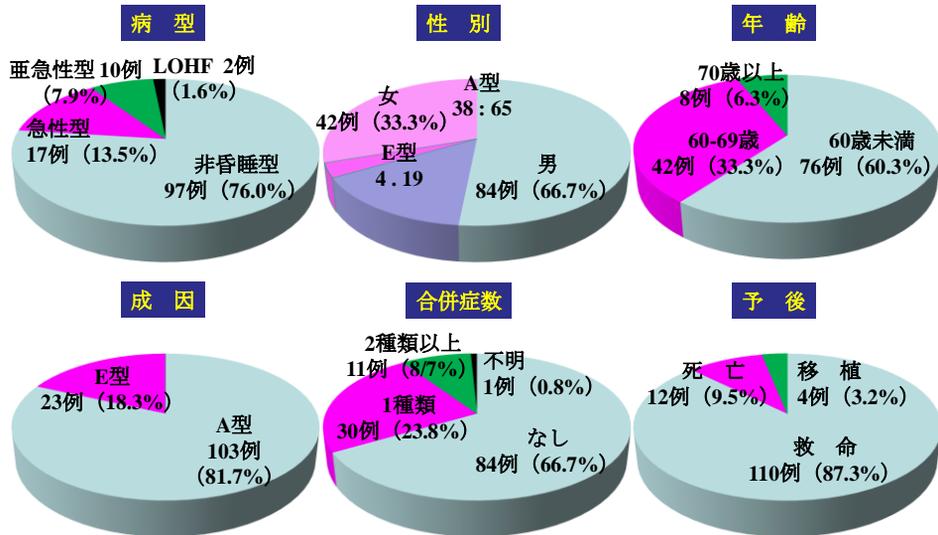


図5. 糞口感染による肝炎症例（A, E型）の特徴（2010~15年：126例）



図6. 急性肝不全, LOHFにおけるHBV感染（2010~2015年：302例）

HBs抗原陽性：86例（71.7%）

HBs抗原陰性：32例（28.3%）

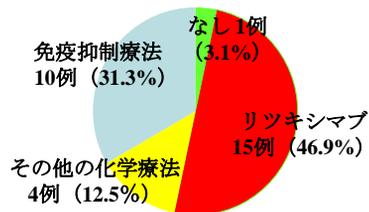
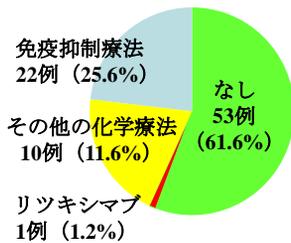


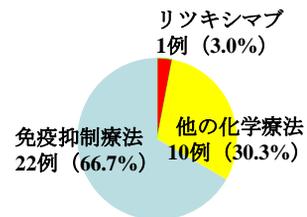
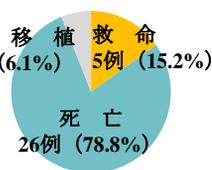
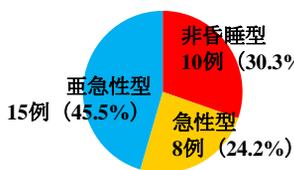
図7. HBVキャリアと肝障害の誘因（2010~2015年：118例）

病型

予後

誘因

- HBs抗原陽性：33例



- HBs抗原陰性（*de novo* B型肝炎）：31例

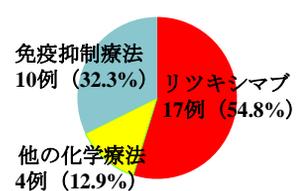
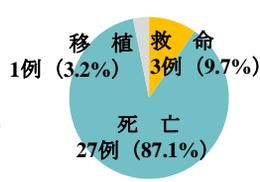
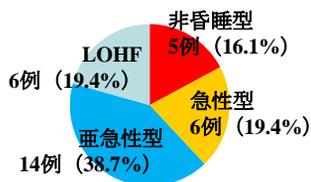


図8. 免疫抑制・化学療法によるHBVの再活性化（2010-15年：64例）

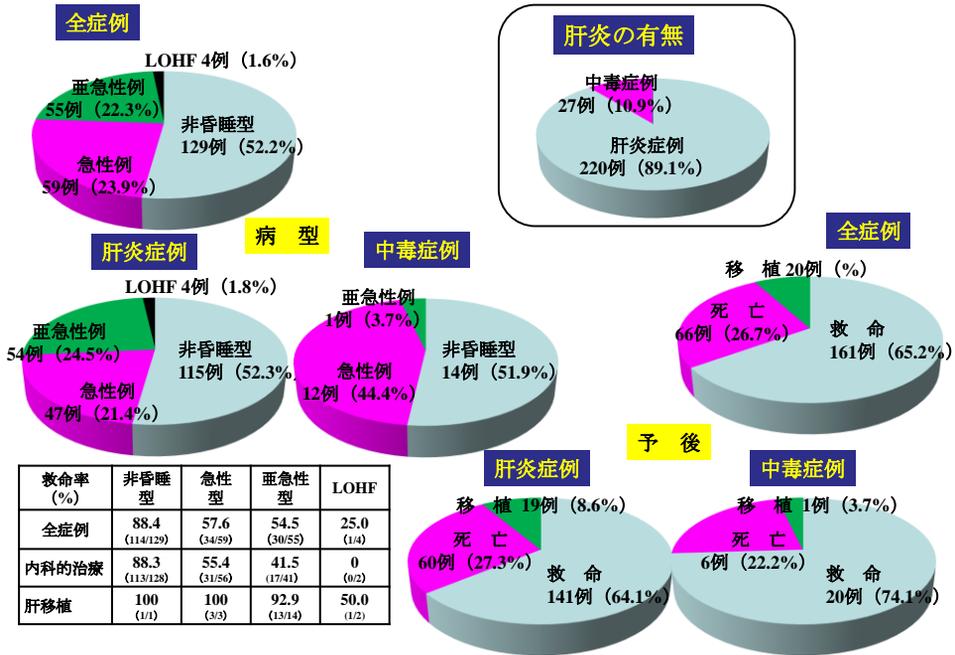


図9. 急性肝不全, LOHFにおける薬物性症例 (2010~2015年: 247例)

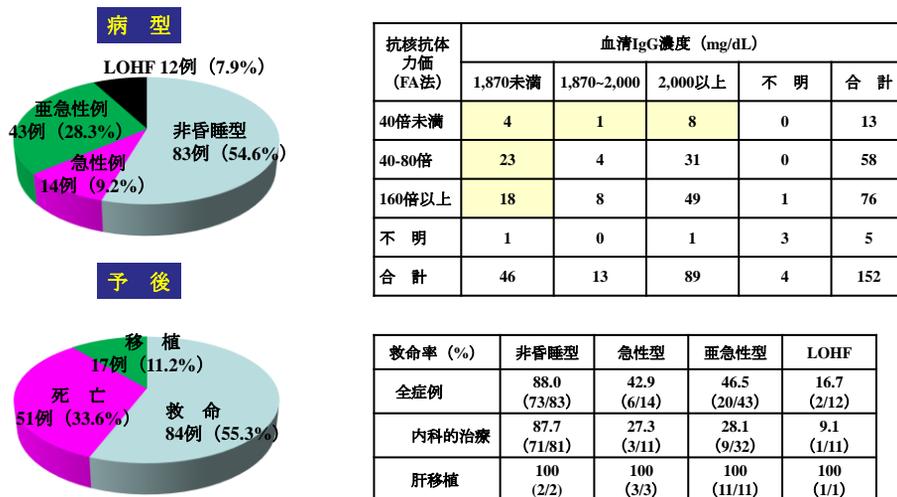


図10. 急性肝不全, LOHFにおける自己免疫性症例 (2010~2015年: 152例)

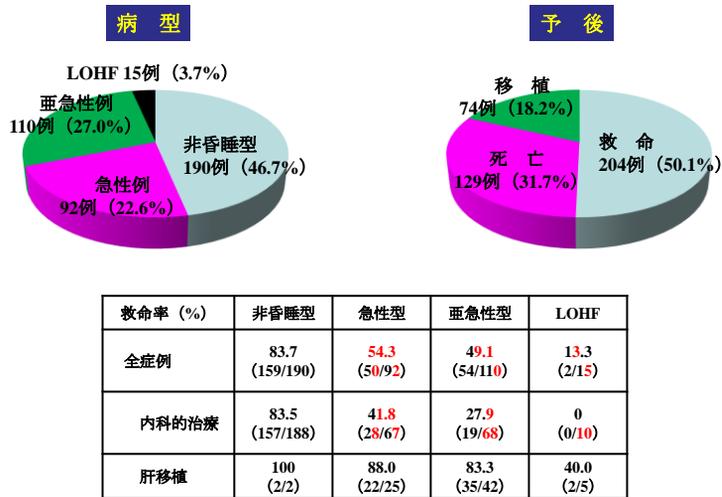


図11. 急性肝不全, LOHFにおける成因不明例 (2010~2015年: 407例)

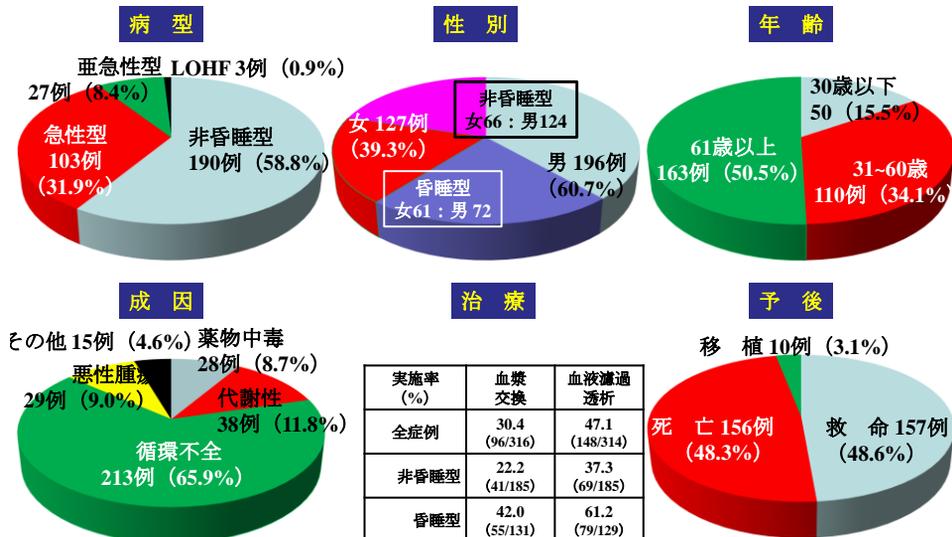


図12. 肝炎以外の急性肝不全, LOHF (2010~2015年: 323例)

症例数（人）



図13.急性肝不全，LOHFの登録患者数（2010~2015年：1,605例）

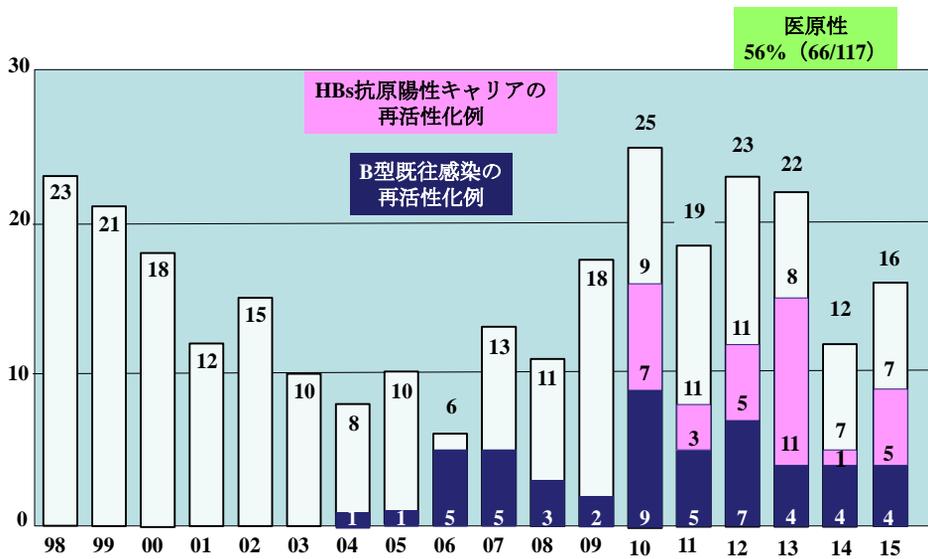


図14.急性肝不全，LOHFにおけるHBVキャリア例（1998~2015年） - 2010年以降は非昏睡型も含む -

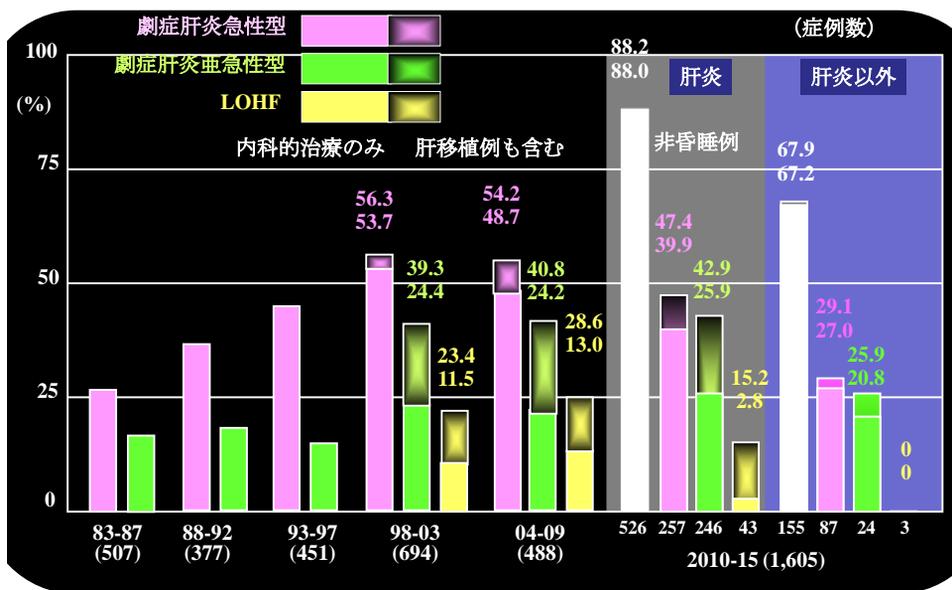


図15.急性肝不全, LOHFの登録患者数 (1983~2015年: 4,122例)