

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
 分担研究報告書（全体研究）

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（2018年）  
 - 令和元年度全国調査 -

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
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	山口大学大学院消化器内科学	教授
同	加藤 直也	千葉大学消化器内科	教授
同	滝川 康裕	岩手医科大学消化器内科肝臓内科	教授
同	寺井 崇二	新潟大学消化器内科学分野	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	教授
研究代表者	滝川 一	帝京大学医療技術学部	学部長

**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、2018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281例（非昏睡型187例、急性型62例、亜急性型32例）とLOHF5例が登録され、肝炎症例は240例（非昏睡型164例、劇症肝炎急性型43例、亜急性型28例、LOHF5例）、肝炎以外の症例が46例（非昏睡型23例、急性型19例、亜急性型4例、LOHF0例）であった。2018年の症例も2010~2017年の症例と同様に、2009年までの肝炎症例に比較すると、各病型でウイルス性の比率が低下し、薬物性、自己免疫性および成因不明の症例が増加していたが、特にB型キャリア例の減少が顕著であった。一方、A型は非昏睡例で増加していた。肝炎症例は非昏睡型を除くと内科治療による救命率が低率であった。肝炎以外の症例はどの病型も肝炎症例より予後不良であったが、前年までに比較すると、救命率は高率であった。免疫抑制・化学療法による再活性化例は、HBs抗原陽性が1例、既往感染が2例で、後者は何れもリツキシマブを含む化学療法が誘因であった。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2017年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が2例（1.2%）、急性型が9例（20.9%）、亜急性型が9例（32.1%）、LOHFが2例（40.0%）で、肝炎以外の症例は2例（4.3%）で行われていた。

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

中尾 将光 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科

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。同調査には急性肝不全1,554例とLOHF49例が登録され、以下の知見が得られた[5, 7-11]。（1）全ての病型でウイルス

性症例の比率が低下し、薬物性、自己免疫性、成因不明例が増加している。(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) ガイドラインを遵守せず、免疫抑制・化学療法によってHBV再活性化を生じた症例が根絶できていない。(4) 肝炎以外の症例の成因は循環不全が最も多く、その予後は肝炎症例に比して低率である。これら動向をは2016~2017年の症例でも続いていたが[12, 13]、令和元年度は、2018年に発症した症例の全国調査を基に、その後の動向を解析した。

## B. 方法

日本肝臓学会、日本消化器病学会の評議員、役員が所属する483診療科および日本救急医学会の会員が所属する529診療科からなる計789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。381診療科(回収率37.6%)から回答があり、症例のあった119診療科の535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95診療科(79.8%)から13症例の重複を除くと計314症例(60.2%)の登録があった。記載内容に不明点がある78症例に関して3次調査を実施して、301でデータベースが確定した。その結果、8例が基準に合致せず\*、これらと病態の異なる1歳未満の7症例を除外した計286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病院の倫理委員会の承認の基に実施した。

\*アルコール性肝疾患3例、胆管癌末期3例、基準値の逸脱など2例。

## C. 成績

### 1. 病型分類(図1, 2)

診断基準に合致した286例は、急性肝不

全281例(98.3%)とLOHF5例(1.7%)で、急性肝不全は非昏睡型187例(66.5%)と昏睡型94例(34.5%)に分類され、昏睡型は急性型62例(66.0%:急性肝不全の21.1%)と亜急性型32例(34.0%:急性肝不全の11.4%)に区分された(図1)。一方、急性肝不全は肝炎症例235例(83.6%)と、肝炎以外が成因の46例(16.4%)に区分され、肝炎症例は非昏睡型164例(69.8%)、急性型43例(18.3%)、亜急性型28例(11.9%)に、肝炎以外の症例は非昏睡型23例(50.0%)、急性型19例(41.3%)、亜急性型4例(8.7%)に分類された。なお、LOHFの5例は全例が肝炎症例であった。従って、非昏睡型、急性型、亜急性型、LOHFは、全体ではそれぞれ187例(65.4%)、62例(21.7%)、32例(11.2%)、5例(1.7%)、肝炎症例では164例(68.3%)、43例(17.9%)、28例(11.7%)、5例(2.1%)、肝炎以外の症例では23例(50.0%)、19例(41.3%)、4例(8.7%)、0例(0%)であった(図2)。また、従来の劇症肝炎、LOHFに相当するのは76例(26.6%)で、その病型は急性型43例(56.6%)、亜急性型28例(36.8%)、LOHF5例(6.6%)であった。

### 2. 背景因子(表1)

肝炎症例は急性肝不全は何れの病型も男が多かったが(男の比率=非昏睡型:59.1%、急性型:55.8%、亜急性型:75.0%)、LOHFは女が多かった(20.0%)。肝炎以外の症例も同様に男が多かった(非昏睡型:56.5%、急性型:63.2%、亜急性型:100%)。

患者年齢に関しては、肝炎症例は非昏睡型(歳; 平均±SD: 51.1±19.0)で最も若年で、急性型(51.9±21.3)、亜急性型(53.4±18.8)、LOHF(58.2±16.8)の順に高齢となった。肝炎以外の症例は非昏睡型(48.7±19.1)より急性型(56.1±25.6)が高齢であったが、亜急性型(33.3±14.3)は若齢であった。

B型キャリアの頻度は、肝炎症例では非昏睡型が4.9%、急性型が7.1%、亜急性型が7.1%、LOHFが0%であったが、肝炎以外の症例は急性型に1例(5.6%)のみ認められた。生活習慣病、精神疾患、悪性腫瘍などの基礎疾患の頻度は、肝炎症例では非昏睡型が55.5%、急性型が66.7%、亜急性型が57.1%、LOHFが80.0%で、何れの病型も高率であった。肝炎以外の症例も、非昏睡例が65.2%、急性型が84.2%、亜急性型が50.0%と高率であった。薬物歴も同様で、肝炎症例、肝炎以外の症例ともに高率であった。

### 3. 成 因 (図 3, 4)

全 286 例の成因は、ウイルス性が 93 例 (32.5%) で、その内訳は A 型 39 例 (13.6%)、B 型 37 例 (12.9%)、C 型 0 例 (0%)、E 型 11 例 (3.8%)、その他ウイルス 6 例 (2.1%) であった。薬物性 (肝炎) は 45 例 (15.7%)、自己免疫性は 36 例 (12.6%)、成因不明は 56 例 (19.6%)、評価不能は 10 例 (3.5%)、肝炎以外は 46 例 (16.1%) であった (図 3)。

病型別では、非昏睡型 (187 例) はウイルス性が 72 例 (38.5%) で、A 型 35 例 (18.7%)、B 型 22 例 (11.8%)、E 型 11 例 (5.9%)、その他ウイルス 4 例 (2.1%) であった。薬物性は 31 例 (16.6%)、自己免疫性は 25 例 (13.4%)、成因不明が 31 例 (16.6%)、評価不能は 5 例 (2.7%) で、肝炎以外の症例は 23 例 (12.3%) であった。

急性型 (62 例) はウイルス性が 15 例 (24.2%) で、A 型 1 例 (1.6%)、B 型 13 例 (21.0%)、その他ウイルス 1 例 (1.6%) と分類された。薬物性は 9 例 (14.5%)、自己免疫性は 2 例 (3.2%)、成因不明は 13 例 (21.0%)、評価不能は 4 例 (6.5%) で、肝炎以外は 19 例 (30.6%) であった。

亜急性型 (32 例) はウイルス性が 6 例 (18.8%) で、A 型が 3 例 (9.4%)、B 型が

2 例 (3.2%)、その他ウイルス 1 例 (1.6%) であった。薬物性は 4 例 (12.5%)、自己免疫性は 7 例 (21.9%)、成因不明は 10 例 (31.3%)、評価不能は 1 例 (1.6%) で、肝炎以外が 4 例 (12.5%) であった。

LOHF (5 例) はウイルス性がなく、薬物性が 1 例 (20.0%)、自己免疫性が 2 例 (40.0%)、成因不明例が 2 例 (40.0%) で、肝炎以外は認められなかった。

一方、肝炎症例 (176 例) に限定すると (図 4)、各成因の比率はウイルス性 38.8%、薬物性 18.8%、自己免疫性 15.0%、成因不明例 23.3%、評価不能 4.2% 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 (164 例) ではウイルス性 43.9%、薬物性 18.9%、自己免疫性 15.2%、成因不明 18.9%、評価不能 3.0%、急性型 (43 例) では夫々 34.9%、20.9%、4.7%、30.2%、9.3%、亜急性型 (28 例) では 21.4%、14.3%、25.0%、35.7%、3.6%、LOHF (5 例) では 0%、20.0%、40.0%、40.0%、0% であった。

### 4. 臨床所見 (表 2-5)

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 12.4% と低率であるが、急性型は 48.7%、亜急性型は 57.7%、LOHF は 100% 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 11.4%、昏睡型が 26.3% と何れも低率であったのに対して、死亡例は非昏睡型が 10.0% と低率であるが、昏睡型が 70.0% と高率であり、移植例は非昏睡型 100%、昏睡型全体 66.7% と何れも高率であった。

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 31.6%、脳浮腫が 10.6%、消化管出血が 10.5%、腎不全が 36.8%、DIC が 26.3%、心

不全が 3.9%であった。しかし、非昏睡型ではそれぞれ 11.0%、0.6%、0.6%、11.6%、7.9%、4.3%で、何れもより低率であった。

一方、肝炎以外の症例では、感染症が 39.1%、消化管出血が 10.9%、腎不全が 39.1%、DIC が 56.5%、心不全が 39.1%で合併していたが、脳浮腫は 4.3%と低率であった。

なお、肝炎症例における合併症数を見ると(表 6)、非昏睡型は 0 の症例が 124 例で 76.5%を占めており、これら症例の内科的治療による救命率は 99.2%と高率であった。また、非昏睡型では、合併症数 1 の症例は 29 例(17.7%)で、85.2%が救命されたが、2 以上の症例は 11 例(6.7%)に過ぎず、その救命率は 36.4%と低率であった。なお、合併症の認められない症例は急性型と肝炎以外の症例でも予後良好で、それぞれ 63.6%と 50.0%であった。内科的治療による救命率は、これら病型では合併症が見られると低率であり、LOHF は合併症の有無に関わらず低率であった。一方、肝炎以外の症例は、内科的治療による救命率が合併症がない場合は 66.7%、その数が 1、2 の場合でも 71.4%と 77.8%で高率であった。

## 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 72.1%と 74.4%、亜急性型では何れも 66.7%、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 13.4%、7.3%と低率であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の 67.4%、亜急性型の 71.4%、LOHF の 80.0%で投与され、非昏睡型における使用頻度も 64.4%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 13.4%、急性型では 23.3%、亜急性型では 7.1%、LOHF では 0%で実施されていた。また、抗凝固療法は

非昏睡型では 18.3%、急性型では 23.3%、亜急性型では 25.9%、LOHF では 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。

肝移植は肝炎症例では非昏睡型 2 例(1.2%)、急性型 9 例(20.9%)、亜急性型 9 例(32.1%)、LOHF 2 例(40.0%)で実施されていた。また、肝炎以外の症例でも非昏睡型と亜急性型で各 1 例の計 2 例(4.3%)で肝移植が行われていた。なお、脳死肝移植が実施されたのは肝炎は 8 例、肝炎以外は 1 例の計 9 例(37.5%)であった。

## 6. 予後(表 8,9)

肝炎症例における内科的治療による救命率は、非昏睡型が 92.6%、急性型が 32.4%、亜急性型が 26.3%、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 50.0%、急性型が 77.8%、亜急性型が 88.9%、LOHF が 100%で、全体では 81.8%であった。従って、肝移植実施例も含めた全症例での救命率は、非昏睡型が 92.1%、急性型が 41.9%、亜急性型が 46.4%、LOHF が 40.0%であった。

一方、肝炎以外の症例では、内科的治療による救命率は非昏睡型が 72.7%、急性型が 41.1%、亜急性型が 33.3%であった。肝移植実施例の 2 例は何れも救命された。この結果、肝移植例も含めた全体の救命率は非昏睡型が 73.9%、急性型が 41.1%、亜急性型が 50.0%である。

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 98.6%、薬物性(肝炎) 87.1%、自己免疫性 100%、成因不明例 86.7%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 28.6%、亜急性型が 33.3%で、その内訳は A 型が急性型 1 例で

亜急性型 3 例のうち 2 例が救命され (77.5%), B 型は急性型と亜急性型が何れも 25.0%であった。B 型は急性感染例が急性型の 30.0%が救命されたが, キャリア例は急性型, 亜急性型ともに全例が死亡した。一方, 薬物性 (肝炎) は救命率が急性型 55.6%であったが, 亜急性型と LOHF は全例が死亡した。自己免疫性は急性型がなく, 亜急性型の 40.0%が救命されたが, LOHF の 1 例で死亡した。成因不明例は急性型の 22.2%, 亜急性型の 25.0%が救命され, LOHF の 2 例はともに肝移植を実施されていた。肝炎以外の症例は, 内科的治療による救命率が非昏睡型でも 72.7%とやや低率で, 急性型は 41.1%, 亜急性型は 33.3%が救命されていた。

#### 7. A 型と E 型症例の特徴 (図 5)

2018 年は糞口感染例として A 型 39 例, E 型 11 例の計 50 例が登録され, 急性肝不全, LOHF 全症例の 17.5%, 肝炎症例の 20.8%を占めていた。

A 型は東京都が 10 例, 神奈川県と埼玉県が各 5 例, 千葉県が 1 例で, 首都圏が計 21 例で 53.8%を占めていた。その他では福島県が 4 例, 福岡県が 3 例, 宮崎県と沖縄県が各 2 例で次ぎ, 岩手県, 新潟県, 長野県, 石川県, 京都府, 兵庫県, 熊本県がそれぞれ 1 例であった。なお, 東京都, 神奈川県, 京都府, 福岡県, 沖縄県の各 1 例は, HIV 感染例であった。一方, E 型は東京都が 3 例, 北海道が 2 例で, 青森県, 福島県, 千葉県, 石川県, 兵庫県, 佐賀県が各 1 例であった。

糞口感染症全体では, 男 43 例 (86.0%), 女 7 例 (14.0%) で, A 型は男 34 例, 女 5 例, E 型はそれぞれ 9 例と 2 例で, 何れも男が多かった。年齢は 20~77 歳に分布しており, 60 歳未満が 38 例 (76.0%), 60 歳以上が 12 例 (24.0%) であり, A 型はそれぞれ 34 例と 5 例, E 型は 4

例と 7 例で, A 型で 60 歳未満が多かった。病型は非昏睡型 46 例 (92.0%) で, 急性型は 1 例 (2.0%), 亜急性型は 3 例 (6.0%) で, A 型はそれぞれ 35 例, 1 例, 3 例, E 型は全例が非昏睡型であった。合併症は 13 例 (26.0%) で認められ, 1 種類が 11 例, 3 種類が 2 例だった。A 型は 38 例が救命され, 1 例は死亡した。一方, E 型は 9 例が救命され, 1 例が死亡, 1 例は肝移植を実施して救命された。

#### 8. B 型症例の特徴 (図 6, 7)

B 型は 37 例で全体の 12.9%, 肝炎症例の 15.4%に相当した。感染形式は急性感染 30 例 (81.1%) とキャリア 7 例 (18.9%) に分類された (図 6)。急性感染例は非昏睡型が 19 例 (63.3%), 急性型が 11 例 (26.7%) であった。一方, キャリア例は非昏睡型が 3 例 (42.9%), 急性型と亜急性型がそれぞれ 2 例 (28.6%) であった。

急性感染例では, 非昏睡型 19 例は全例が内科的治療で救命された。しかし, 急性型は 11 例中 3 例 (27.3%) が内科的治療で救命され, 7 例は死亡し, 1 例は肝移植実施後に死亡した。一方, キャリア例は非昏睡型 3 例は全例が内科的治療で救命されたが, 急性型と亜急性型のそれぞれ 2 例は何れも死亡した。

キャリア例のうち 5 例 (71.4%) は肝不全発症前から HBs 抗原が陽性で, うち 1 例は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方, 2 例 (28.6%) 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 4 例 (57.1%), 「HBs 抗原陽性キャリア例における再活性化例」が 1 例 (14.3%), 「既往感染からの再活性化例」が 2 例 (28.6%) で, 計 3 例 (42.9%) が医原病に相当した (図 7)。

「誘因なしの HBs 抗原陽性キャリア例」は非昏睡型が 2 例 (50.0%), 急性型が 2 例

(50.0%)で、非昏睡型の2例は内科的治療で救命されたが、急性型の2例はともに死亡した。このため救命率は内科的治療、全体ともに50.0%であった。

「HBs抗原陽性のキャリアからの再活性化例」は非昏睡型で、誘因は慢性骨髄性白血病に対するnilotinibを用いた化学療法が誘因であった。この症例はETV内服中に再活性化し、非昏睡型の急性肝不全を発症したが、TDFに変更して抗ウイルス療法を継続することで救命された。

「既往感染からの再活性化例」は2例で、何れも悪性リンパ腫に対するrituximabを用いた化学療法が誘因で亜急性型の急性肝不全を発症し、内科的治療のみで死亡した。

## 9. 薬物性症例の実態 (図8)

薬物性は49例で全体の17.1%を占めており、そのうち肝炎症例は45例(91.8%)で、肝炎症例の18.8%に相当した。肝炎症例は非昏睡型が31例(68.9%)、急性型が9例(20.0%)、亜急性型が4例(8.9%)、LOHFが1例(2.2%)で、肝炎以外の薬物中毒症例は非昏睡型と急性型が各2例(50.0%)であった。

肝炎症例における原因薬物は多彩であるが、8例(17.8%)は少量のアセトアミノフェンが、4例(8.9%)は市販の感冒薬が投与されており、その他では頭痛、神経痛などの治療薬が6例(13.3%)、抗菌薬が5例(11.1%)、抗結核薬が4例(8.9%)、漢方・サプリメント・健康食品などが4例(8.9%)で次いでいた。なお、分子標的薬ではレゴラフェニブ、免疫チェックポイント阻害薬ではキートルーダ、禁煙薬としてはバレニクリンによる症例が、それぞれ1例登録されていた。一方、肝炎以外の中毒性症例はアセトアミノフェンおよびナイアシンの大量内服が各1例、鉄剤の大量内服が2例であった。

肝炎症例における診断根拠は、臨床経過が28例(62.2%)、D-LSTが16例(34.4%)、偶然の再投与が1例(2.2%)であった。DDW-J 2004にスコア法は26例(57.8%)で診断に用いられていた。

中毒性も含めて肝移植を実施された症例はなく、肝炎症例は32例(71.1%)、肝炎以外の症例は全例が救命され、全体での救命率は73.5%であった。病型別では、非昏睡型が87.1%、急性型が55.6%、亜急性型とLOHFが0%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36例で、全体の12.6%、肝炎症例の15.0%を占めていた。年齢は中央値が58.5(17~84)歳で、男が10例(27.8%)、女が26例(72.2%)であった。病型は非昏睡型が25例(69.4%)、急性型が2例(5.6%)、亜急性型が7例(19.4%)、LOHFが2例(5.6%)であった。

国際診断基準のスコアは34例(94.4%)で評価されており、10点未満は3例(8.3%)で、10~15点は20例(55.6%)、16点以上は11例(30.6%)であった。血清IgG濃度は最低795mg/dL、最大4,862mg/dLで、2,000mg/dL以上は15例(41.7%)、1,870mg/dL以上2,000mg/dL未満は0例(0%)、1,870mg/dL未満は20例(55.6%)、不明が1例(2.8%)であった。一方、抗核抗体は28例(77.8%)が40倍以上の陽性例で、160倍以上の症例は12例(33.3%)であった。この結果、抗核抗体、IgG値とも診断基準を満たすのは13例(36.1%)、何れも満たさないのは5例(13.9%)であった。

治療としては全例(100%)で副腎皮質ステロイドが投与されており、30例(83.3%)で静脈内大量投与(パルス療法)が実施されていた。36例中27例(75.0%)が内科的治療で救命、5例(13.9%)が死

亡，4例（11.1%）で肝移植が実施された。従って，内科治療を実施した32例における救命率は84.4%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100%，急性型は症例がなく，亜急性型が40.0%，LOHFは0%であった。肝移植を施行したのは急性型2例と亜急性型2例で，何れも1例が救命された。このため全体での救命率は，非昏睡型が100%，急性型が50.0%，亜急性型が42.9%，LOHFが0%であった。

### 11. 成因不明例の特徴（図10）

成因不明例は56例で，全体の19.6%，肝炎症例の23.3%を占めていた。その病型は非昏睡型が31例（55.4%），急性型が13例（23.2%），亜急性型が10例（17.9%），LOHFが2例（3.6%）であった。

成因不明例の救命率は全体では69.6%で，内科的治療を実施した43例では67.4%，肝移植を実施した13例では76.9%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86.7%，急性型は22.2%，亜急性は25.0%で，LOHFは症例がなかった。肝移植は非昏睡型1例，急性型4例，亜急性型6例とLOHF2例で実施され，急性型の3例，亜急性型の各5例，LOHFの2例が救命された。このため全症例における救命率は，非昏睡型が83.9%，急性型が38.5%，亜急性が60.0%，LOHFが100%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46例で，急性肝不全，LOHF全体の16.1%を占めており，その病型は非昏睡型が23例（50.0%），急性型が19例（41.3%），亜急性型が4例（8.7%）で，LOHFの症例はなかった。性別は男29例（63.0%），女17例（37.0%）であり，男の比率は非昏睡型が56.5%，昏睡型が69.6%であった。年齢は12~92歳に分布し，30歳以下は8例（17.4%），31~60歳が22例（47.8%），61歳以上が16例

（34.8%）であった。

成因は循環不全が28例（60.9%）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，熱中症などが含まれていた。次いで多かったのは代謝性が7例（15.3%）で，その内訳はWilson病，甲状腺クリーゼ，Refeeding症候群が各2例，アミロイドーシスが1例であった。その他は薬物中毒が4例，悪性腫瘍の肝浸潤が3例，肝移植後肝不全が1例で，血球貪食症候群などその他の成因が3例が登録されていた。

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8例（17.4%），血液濾過透析は7例（15.2%）で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では何れも8.7%，昏睡型で26.1%と21.7%であった。

肝炎以外では，肝移植は非昏睡型のWilson病症例と亜急性型のアミロイドーシス症例で実施され，何れも救命された。内科治療による救命率は全体で56.8%で，非昏睡型が72.7%，急性型が41.1%，亜急性型が33.3%で，肝移植実施例も含めた救命率はそれぞれ73.9%，41.1%，50.0%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，2018年に発症した286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76例（26.6%：急性型43例，亜急性型28例，LOHF5例），急性肝炎重症型は164例（57.3%），肝炎以外の症例は46例（16.1%）であった。2018年の登録症例数は2016年の293例と同等で，2017年の223例より多かったが，これは急性肝炎重症型に相当する症例が多かったことによっており，肝炎以外の症例は前

年と同様に、2016年以前に比較して少なかった(図12)。なお、2010~2015年の6年間は計1,603例(267例/年)が登録され、劇症肝炎とLOHFに相当する肝炎例は592例(99例/年:急性型51例/年,亜急性型48例/年)と46例(8例/年),急性肝炎重症型は107例/年,肝炎以外の症例は54例/年であった[11]。1998~2003年は劇症肝炎634例(106例/年:急性型53例/年,亜急性型53例/年)とLOHF64例(9例/年)が[13],2004~2009年はそれぞれ460例(77例/年:32例/年,39例/年)と28例(5例/年)が登録されていた[14]。従って、肝炎症例の登録総数は、2010年以降は増加したが、2017年以降は2004~2009年と同等の状態に戻っていた。

肝炎症例の背景は、2010~2015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[11],2017年はLOHF以外は女が多く、これは2016年でも見られた傾向であり[12],自己免疫性症例が増加に起因すると考えられていた。しかし、2018年はLOHF以外の病型では何れも男が多く、この動向は2019年以降の症例で観察する必要がある。また、1998年以降は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年々高率になっているが[11-15],この傾向は2018年の症例でも見られている。一方、肝炎以外の症例に関しては、基礎疾患と薬物歴が高率であることは、2017年までと変わりなかった[12]。

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2018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[14,15],2010~2015年は急性型全体の32.7%,肝炎症例に限定しても43.8%と低下し[11],2016年はそれぞれ29.2%と45.2%[12],2017年は29.1%と47.1%であり[13],2018年は24.2%と34.9%とさらに低率になっていた。

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%[14,15],2010~2015年は全体では24.1%,肝炎症例では26.4%であったが[11],2016年はそれぞれ10.2%と11.1%と大幅に低下し[12],2017年は15.8%と17.1%[13],2018年は18.8%と21.4%とやや増加していたが、2015年以前よりは低率であった。一方、非昏睡型におけるウイルス性の比率は2016年が全体の29.2%,肝炎症例の38.8%,2017年がそれぞれ27.9%と34.0%であったが、2018年は38.5%と43.9%と増加しており、これはA型症例の増加に起因していた。

2018年はA型,E型の糞口感染例が50例で、うちA型が39例(78.0%),E型が11例(22.0%)で、何れも登録症例数が2010年以降で最も多かった(図13)。A型症例は首都圏からの登録症例が多く、また、他の地域も含めて計5例(12.8%)がHIV共感染例であった。2018年はA型急性肝炎の流行年で、特にLGBTでの流行が注目されたが、これを反映した結果と考えられた。一方、E型症例も多かったが、その原因に関してはさらなる検討が必要である。なお、A型は89.7%,E型は全例が非昏睡型であり、これがウイルス性症例の比率が非昏睡型で上昇し、急性型で低下した要因になっていた。

ウイルス性のうちB型に関しては、2004年以降になって、免疫抑制・化学療法による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[15],2015年になっても根絶されていなかった(図14)[9,11]。また、2010年以降はHBs抗原陽性キャリアの免疫抑制・化学療法による再活性化も区分するようになり[9],2015年までの6年間で登録されたB型キャリア117例中64例(10.7例/年;HBs抗原陽性33例,既往感染31例)が医源病であった[11]。2016年も免疫抑制・化学療法による再活性化例はHBs抗原陽性が7例,既往感染が4



例で、医源病が減少する兆しはなかった [12]。しかし、2017 年はそれぞれ 3 例と 1 例の計 4 例 [13]、2018 年は 1 例と 2 例の計 3 例であり、再活性化例は 2017 年以降は減少している。

また、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中心であった [15]。しかし、2010 年以降は病態が多彩となり、誘因はリツキシマブを含む化学療法が計 18 例 (28.1%; HBs 抗原陽性キャリア 1 例、既往感染例 17 例) と減少し、免疫抑制薬が 32 例 (50.0%; 22 例と 10 例と増加していた [9, 11])。2016 年は再活性化の 11 例中、リツキシマブを含む化学療法が HBs 抗原陽性キャリア、既往感染例ともに 3 例の計 6 例 (66.7%) であった。血液領域で HBV 再活性化の予防対策が緩慢になっている可能性が危惧された [12]。しかし、2017 年はリツキシマブによる症例はなく、HBs 抗原陽性例は免疫抑制療法が 2 例と固形癌の化学療法が 1 例、既往感染例は固形癌の化学療法が 1 例であり、血液領域での予防対策が再度強化されている実態が窺われた [13]。しかし、2018 年の既往感染 2 例は、何れも悪性リンパ腫に対してリツキシマブを用いた化学療法が実施された症例であり、再び血液領域での症例が再発していた。全ての領域で啓発活動を継続する必要がある。なお、HBs 抗原陽性の再活性化例は ETV 投与中に急性肝不全を発症したことが注目される。この症例は慢性骨髄性白血病で nilotinib を投与されていたが、肺癌を併発してカルボプラチンとペメトレキセドによる化学療法が追加され、開始 3 日後に急性肝不全を発症した (AST 2,760 U/L, ALT 2,248 U/L, PT-INR 5.9, 総ビリルビン 3.7 mg/dL)。この時点での HBV-DNA 量は 1.9 Log IU/mL であり、その以前の値は不明である。肝障害出現後に HBV-DNA 量が急速に低下した可能性があるが、急性肝不全

の原因が HBV 再活性化とは無関係であった可能性も否定できない。

2018 年は B 型再活性化例も減少したが、誘因のキャリア例も 4 例と少なかった。このため医源病の比率は 42.9% と 2017 年の 26.7% より高率で、2016 年の 55.5% と同程度になっていた。B 型キャリア例全体が減少していると考えられ、2019 年以降の動向が注目される。

2010 年以降はウイルス性が減少する一方で、薬物性、自己免疫性、成因不明例が増加しているが [11]、2016 年の症例では特に自己免疫性の増加が顕著で [12]、2017 年もこの傾向が続いていた [13]。2010~2015 年は非昏睡型の成因は、自己免疫性が全体では 10.0%、肝炎症例では 12.9% であったが [11]、2016 年はそれぞれ 14.5% と 19.2% と増加し [12]、2017 年はそれぞれ 22.1% と 27.0% と更に多くなっていた。一方、急性型は薬物性、自己免疫性、成因不明例とも、2010~2015 年と 2016 年で比率に大差はなかったが、2017 年は。しかし、2017 年は急性型における自己免疫性症例は全体の 7.3%、肝炎症例の 11.8% と増加していた [13]。亜急性型でも自己免疫性が増加しており、2010~2015 年は 13.7% と 14.9% であったが [11]、2016 年は 24.5% と 26.7% [12]、2017 年は 26.3% と 28.6% とこの傾向が続いていた [13]。しかし、2018 年は自己免疫性の比率は、非昏睡型ではそれぞれ 13.4% と 15.2%、急性型では 3.2% と 4.7%、亜急性型では 21.9% と 25.0% で、再び減少に転じていた。自己免疫性では非昏睡型の比率が 69.4% と 2017 年までより高率で、その全例が内科的治療で救命されていた。自己免疫性症例の予後が向上し、急性肝不全に至る症例が減少している可能性があり、この動向も 2019 年以降に症例で検証する必要がある。一方、ウイルス性以外の肝炎症例でも、薬物性と成因不明例は、2018 年も 2017 年までと同等の比率であった。特に薬物性

では、分子標的薬とともに免疫チェックポイント阻害薬が原因の症例が登録されており、新薬による症例の動向が2019年以降の症例で注目される。

2018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、2017年までの症例と大きな差異は見られていない。また、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、2018年の症例でも確認された。また、肝炎症例の治療も2017年までと大きな変化はない。一方、高齢化と基礎疾患を高率に合併するなどの患者背景の変化によって、血漿交換、血液濾過透析を実施しない症例が昏睡型であっても約30%存在することは、2017年までと同様であった。肝移植実施率は非昏睡型が1.2%、急性型が20.9%、亜急性型が32.1%、LOHが40.0%で、前年度までと同等であった。

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% [14]、2004~2009年はそれぞれ48.7%、24.4%、13.0%であったのに対して [15]、2010~2015年の肝炎症例ではそれぞれ33.0%、26.9%、2.8% [11]で、急性型とLOHFで低下する傾向が見られた。2016年はそれぞれ54.5%、16.7%、28.6%で急性型とLOHFの予後が改善していたが [12]、2017年はそれぞれ44.8%、33.3%、14.3%であり、亜急性型で予後が若干向上していた [13]。しかし、2018年はそれぞれ32.4%、26.3%、0%であり、2010~15年と同等の値まで低下していた。非昏睡型に関しては、内科的治療による救命率が2010~2015年が88.0% [11]、2016年が89.8% [12]、2017年は87.5% [13]であったが、2018年は92.6%と高率になっていた。

成因別に内科的治療による救命率を見る

と、2016年は糞口感染例がA型の1例を除くと全例は非昏睡型で、急性型のA型症例も含めて、A型、E型ともに全例が救命されたが [12]、2017年と同様に2018年は、A型、E型ともに昏睡型も登録され、2017年はA型13例中1例、E型6例中3例が内科的治療で死亡し [13]、2018年はA型は39例中1例が死亡、E型が11例中1例が死亡し、1例は肝移植が実施されていた。このため2016年以降のA型、E型肝炎の予後は、いずれも良好である。一方、2015年まではA型症例が高齢化し、合併症を併発して、救命率が低下していた [11, 16]。A型症例で予後が向上している原因は、今後の症例でも検討する必要がある。

B型は急性感染例、キャリア例とともに非昏睡型は全例が内科的治療で救命されていた。しかし、昏睡例は急性感染例が全て急性型で11例中7例が死亡、1例が移植されており、キャリア例は急性型2例、亜急性型2例のみ内科的治療で死亡していた。昏睡型のキャリア例は2017年までと同様に予後不良であった。これは誘因の有無と無関係で、誘因のない4症例は非昏睡型の2例は救命されたが、急性型の2例は死亡、HBs抗原陽性再活性化の1例は非昏睡型で救命されたが、既往感染の再活性化2例は何れも亜急性型で死亡していた。

薬物性（肝炎）、自己免疫性と成因不明例は、内科的治療による救命率が、非昏睡型は87.1%、100%、86.2%で何れも効率であったが、急性型はそれぞれ55.6%、症例なし、22.2%、亜急性型はそれぞれ0%、40.0%、25.0%で低率であったが、これら数値は2017年以前とほぼ同等であった。

肝炎以外の症例は、2018年も循環不全による症例は最も多かった。その他の成因では肝移植後肝不全が1例登録されており、2017年も肝切除後肝不全が5例であったことに引き続いて注目された。また、救命率は肝炎症例よりも低率であることが2017年

までの症例で明らかであったが [11, 12, 13], 2018 年は非昏睡型が 72.7%, 急性型が 41.1%, 亜急性型が 33.3% で, 何れの病型も前年までより高率であった。

## E. 結 語

2018 年に発症した急性肝不全, LOHF の全国調査によって, 患者の高齢化, 基礎疾患を有する症例の増加, B 型症例が減少する一方で, A 型, 薬物性および成因不明例が増加といった成因の変化が, 2010 年以降は継続していることが確認された。また, B 型キャリア例に関しては, 既往感染のみならず HBs 抗原陽性キャリアの再活性化例は減少しているものの根絶はできず, 昏睡型は何れも死亡で予後不良であることが確認された。また, 肝炎以外の症例では 2017 年以降は肝切除後, 肝移植後の肝不全の症例が登録されるようになったことが注目された。これらの動向に関しては, 2019 年以降の症例で, 検証する必要がある。

## F. 参考文献

1. 持田 智, *et al.* **肝臓** 52: 393-398, 2011.
2. Mochida S, *et al.* **Hepatology Res** 2011; 41: 805-812.
3. 持田 智, *et al.* **肝臓** 2014; 55: 132-135.
4. Mochida S, *et al.* **Hepatology Res** 2014; 44: 365-367.
5. 持田 智, *et al.* **肝臓** 2015; 56: 453-460.
6. Mochida S, *et al.* **Hepatology Res** 2016; 46: 369-371.
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. Mochida S, *et al.* **J Gastroenterol** 2016; 51: 999-101.

10. 持田 智. **日本内科学会雑誌** 2016; 105: 1463-1471.
11. Nakao M, *et al.* **J Gastroenterol** 2018 June; 53: 752-769.
12. 持田 智, *et al.* 分担研究報告書 (全体研究)「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 (2016 年): 平成 29 年度全国調査」. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成 29 年度報告書.
13. 持田 智, *et al.* 分担研究報告書 (全体研究)「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 (2017 年): 平成 30 年度全国調査」. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成 30 年度報告書.
14. Fujiwara K, *et al.* **Hepatology Res** 2008; 38: 646-657.
15. Oketani M, *et al.* **Hepatology Res** 43: 97-105, 2013.
16. Nakao M, *et al.* **Hepatology Res** 2019; 49 (8): 844-853.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, **Mochida S**. Deteriorated outcome of recent patients with acute liver failure and late-onset hepatic failure caused by infection with hepatitis A virus: A subanalysis of patients seen between 1998 and 2015 and enrolled in nationwide surveys in Japan. **Hepatology Res** 2019; 49 (8): 844-853.

Kim JD, Cho EJ, Ahn C, Park SK, Choi JY, Lee HC, Kim DY, Choi MS, Wang HJ, Kim IH, Yeon JE, Seo YS, Tak WY, Kim MY, Lee HJ, Kim YS, Jun DW, Sohn JH, Kwon SY, Park SH,

Heo J, Jeong SH, Lee JH, Nakayama N, Mochida S, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, Shalimar, Acharya SK, Bernal W, O'Grady J, Kim YJ. A novel model to predict 1-month risk of transplant or death in hepatitis A-related acute liver failure. *Hepatology* 2019; 70: 621-629.

#### 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

表1. 急性肝不全, LOHFの背景因子 (2018年: 286例)

肝炎 240例	非昏睡型 (n=164)	急性型 (n=43)	重急性型 (n=28)	LOHF (n=5)
男:女	97:67	24:19	21:7	1:4
年齢 (平均±SD)	51.1±19.0	51.9±21.3	53.4±18.8	58.2±16.8
B型キャリア (%)	4.9	7.1	7.1	0
基礎疾患 (%)	55.5	66.7	57.1	80.0
薬物歴 (%)	64.2	71.4	71.4	50.0
肝炎以外 46例	非昏睡型 (n=23)	急性型 (n=19)	重急性型 (n=4)	LOHF (n=0)
男:女	13:10	12:7	4:0	-
年齢 (平均±SD)	48.7±19.1	56.1±25.6	33.3±14.4	-
B型キャリア (%)	0	5.6	0	-
基礎疾患 (%)	65.2	84.2	50.0	-
薬物歴 (%)	54.5	77.8	50.0	-

表4. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における画像診断 (2018年: 240例)

肝萎縮の頻度 (%)	肝炎			
	非昏睡型 n=164	急性型 n=43	重急性型 n=28	LOHF n=5
全症例	12.4 (20/161)	48.7 (13/39)	57.7 (15/26)	100 (4/4)
救命例	11.4 (17/149)	0 (0/11)	40.0 (2/5)	100 (3/3)
死亡例	10.0 (1/10)	68.4* (13/19)	58.3 (7/12)	100 (1/1)
移植例	100* (2/2)	66.7* (6/9)	66.7 (6/9)	-

\*p<0.05 vs 救命例

表5. 急性肝不全, LOHFにおける合併症 (2018年: 286例)

	肝 炎				肝炎以外 n=46
	非昏睡型 n=164	急性型 n=43	亜急性型 n=28	LOHF n=5	
感 染	11.0	25.6	42.9	20.0	39.1
脳浮腫	0.6	7.0	17.9	0	4.3
消化管出血	0.6	9.3	10.7	20.0	10.9
腎不全	11.6	48.8	21.4	20.0	39.1
DIC	7.9	32.6	21.4	0	56.5
心不全	4.3	4.7	3.6	0	39.1

表6. 急性肝不全, LOHFにおける合併数と内科治療による救命率 (2018年: 286例)

* (%)	肝 炎								肝炎以外 n=46	
	非昏睡型 n=164		急性型 n=43		亜急性型 n=28		LOHF n=5			
	症例数*	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)
0	124 (75.6)	99.2	14 (32.6)	63.6	8 (28.6)	50.0	2 (40.0)	0	7 (15.2)	66.7
1	29 (17.7)	85.7	12 (27.9)	11.1	12 (42.9)	33.3	3 (60.0)	0	15 (32.6)	71.4
2	6 (3.7)	50.0	10 (23.3)	42.9	4 (14.3)	0	0 (0)	-	9 (19.6)	77.8
3	2 (1.2)	50.0	5 (11.6)	0	3 (10.7)	0	0 (0)	-	7 (15.2)	14.3
4以上	3 (1.8)	0	2 (4.7)	0	1 (3.6)	0	0 (0)	-	8 (17.4)	37.5

表7. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における治療 (2018年: 240例)

	非昏睡型 n=164	急性型 n=43	重急性型 n=28	LOHF n=5
副腎皮質ステロイド	64.4	67.4	71.4	80.0
GI療法	0	2.3	7.4	0
特殊組成アミノ酸	4.3	4.7	14.8	20.0
血漿交換	13.4	72.1	66.7	60.0
血液濾過透析	7.3	74.4	66.7	80.0
プロスタグランジン	0	0	0	0
インターフェロン	0.6	9.3	0	0
サイクロスポリン	0.6	0	0	0
核酸アナログ	13.4	23.3	7.1	0
抗凝固療法	18.3	23.3	25.9	0
肝移植 (症例数)	1.2 (2)	20.9 (9)	32.1 (9)	40.0 (2)

表8. 急性肝不全, LOHFの予後 (2018年: 286例)

肝 炎 240例	非昏睡型 (n=164)	急性型 (n=43)	重急性型 (n=28)	LOHF (n=5)
内科治療: n=218	92.6 (150/162)	32.4 (11/34)	26.3 (5/19)	0 (0/3)
肝移植: n=22	50.0 (1/2)	77.8 (7/9)	88.9 (8/9)	100 (2/2)
全 体	92.1 (151/164)	41.9 (18/43)	46.4 (13/28)	40.0 (2/5)
肝炎以外 46例	非昏睡型 (n=23)	急性型 (n=19)	重急性型 (n=4)	LOHF (n=0)
内科治療: n=44	72.7 (16/22)	41.1 (8/19)	33.3 (1/3)	-
肝移植: n=2	100 (1/1)	-	100 (1/1)	-
全 体	73.9 (17/23)	41.1 (8/19)	50.0 (2/4)	-

表9. 急性肝不全, LOHFの成因と内科的治療による救命率 (2018年: 肝移植非実施 262例)

	非昏睡型	急性型	重急性型	LOHF
ウイルス性	98.6 (70/71)	28.6 (4/14)	33.3 (2/ 6)	-
A 型	100 (35/35)	100 (1/ 1)	66.7 (2/ 3)	-
B 型	100 (22/22)	25.0 (3/12)	25.0 (1/ 4)	-
急性感染	100 (19/19)	30.0 (3/10)	-	-
Carrier	100 ( 3/ 3)	0 (0/ 2)	0 (0/ 2)	-
薬物性	87.1 (27/31)	55.6 (5/ 9)	0 (0/ 4)	0 (0/ 1)
自己免疫性	100 (25/25)	-	40.0 (2/ 5)	0 (0/ 2)
成因不明	86.7 (26/30)	22.2 (2/ 9)	25.0 (1/ 4)	-
肝炎以外	72.7 (16/22)	41.1 (8/19)	33.3 (1/ 3)	-

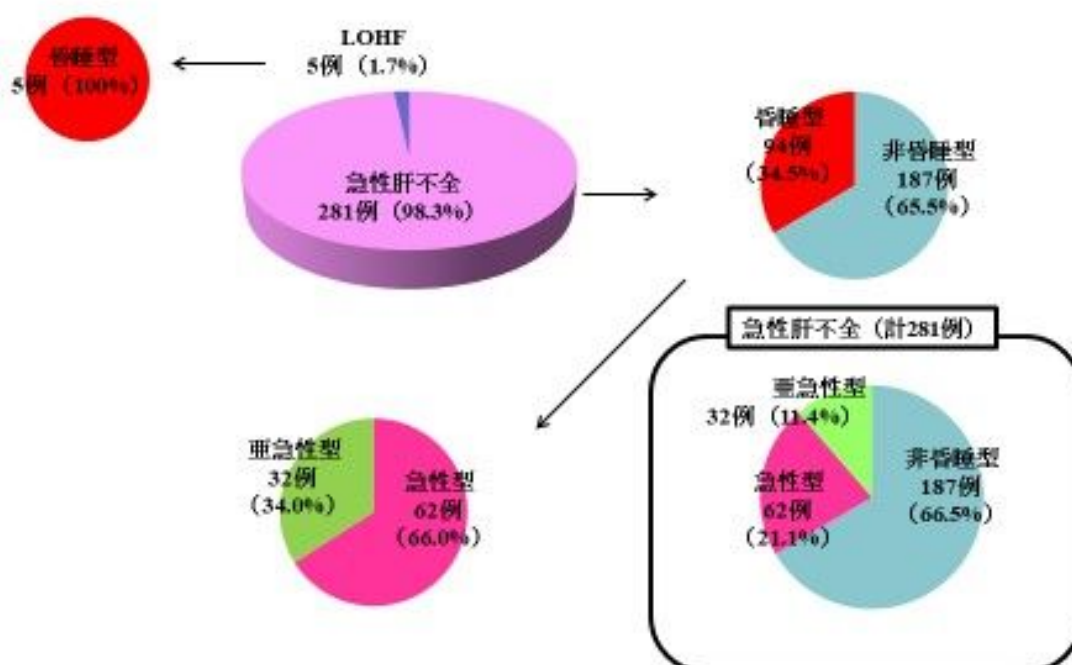
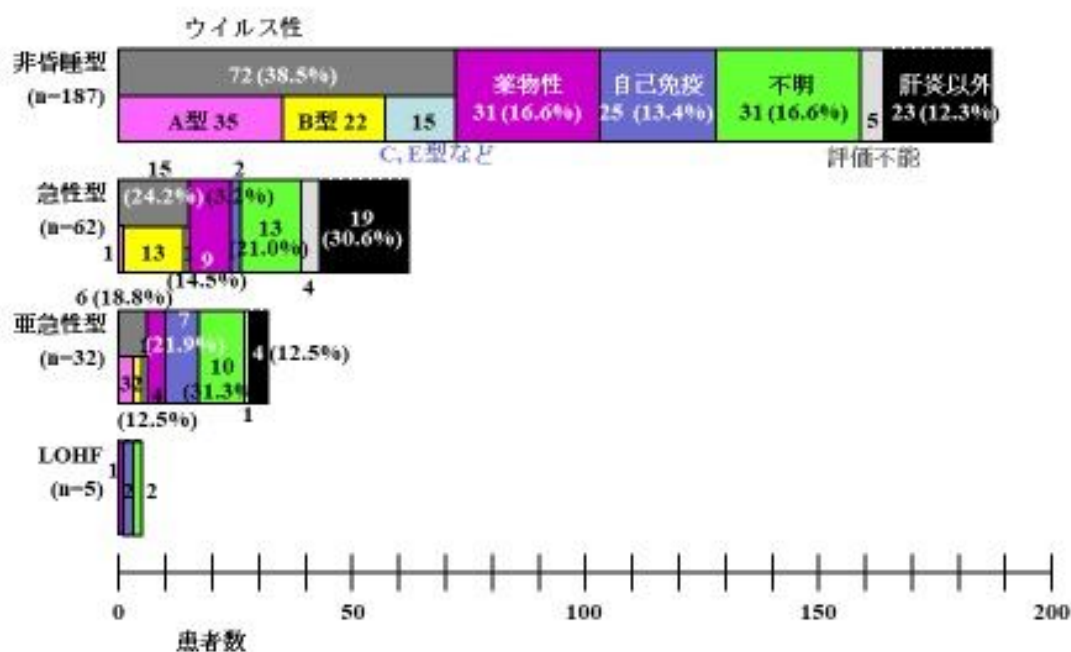
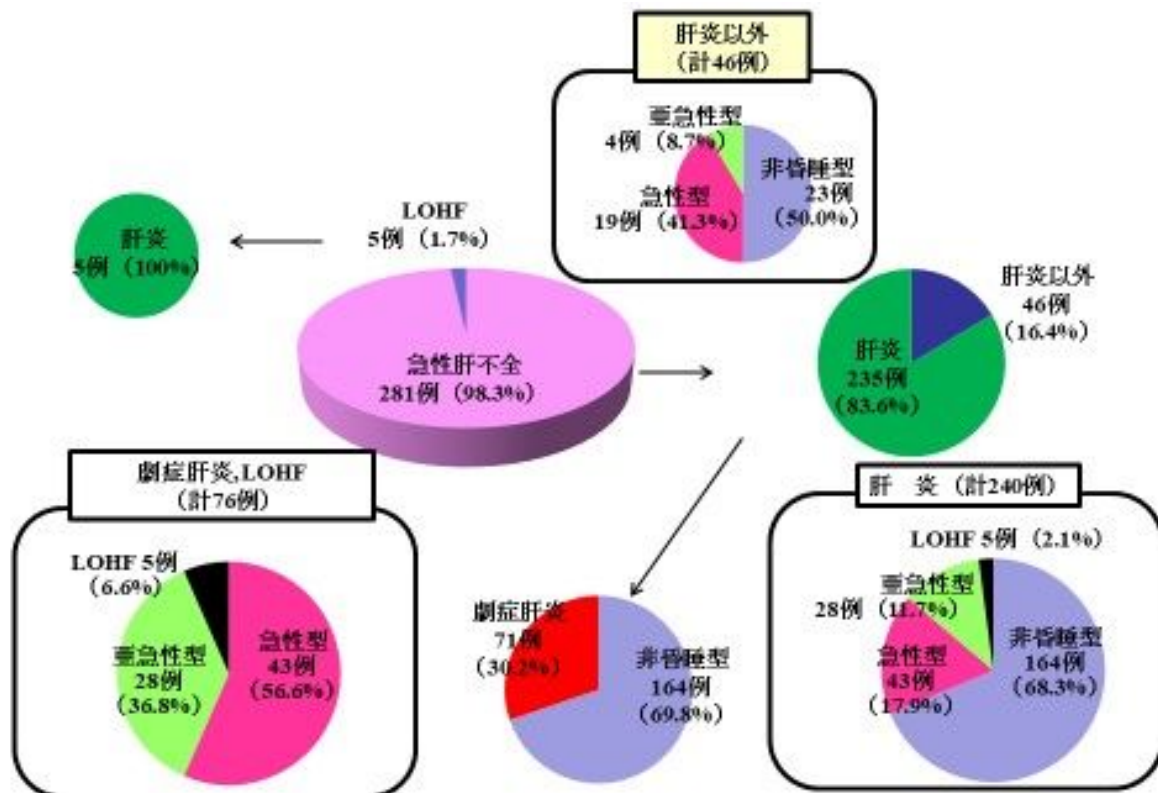


図1. わが国の急性肝不全, LOHF: 昏睡の有無 (2018年: 286例)





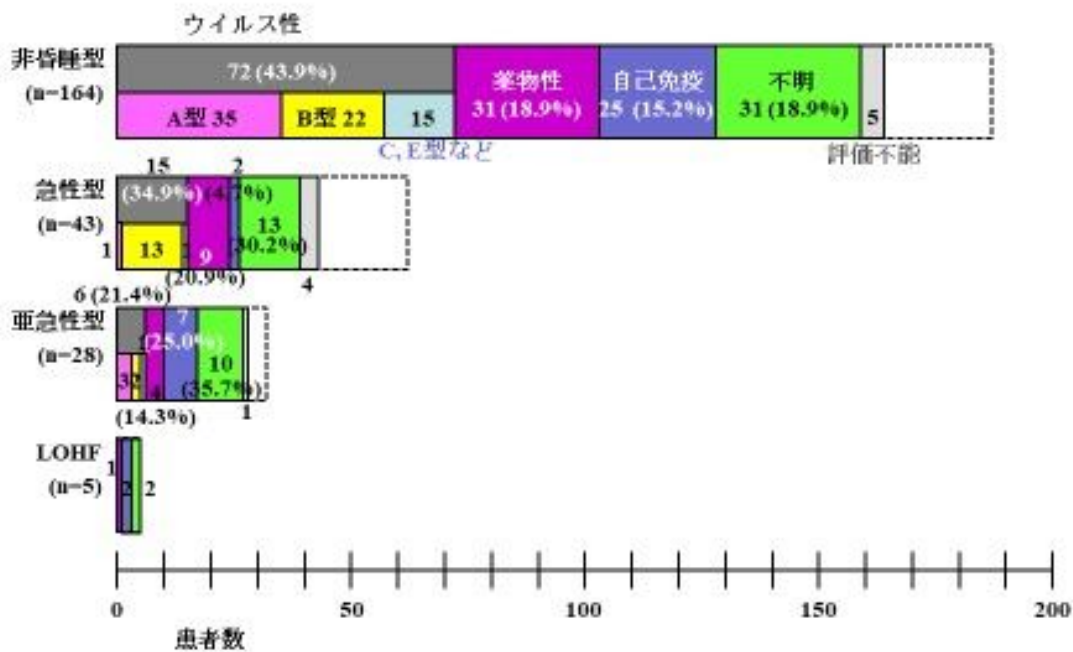


図4. わが国の急性肝不全、LOHF：肝炎症例での成因（2018年：240例）

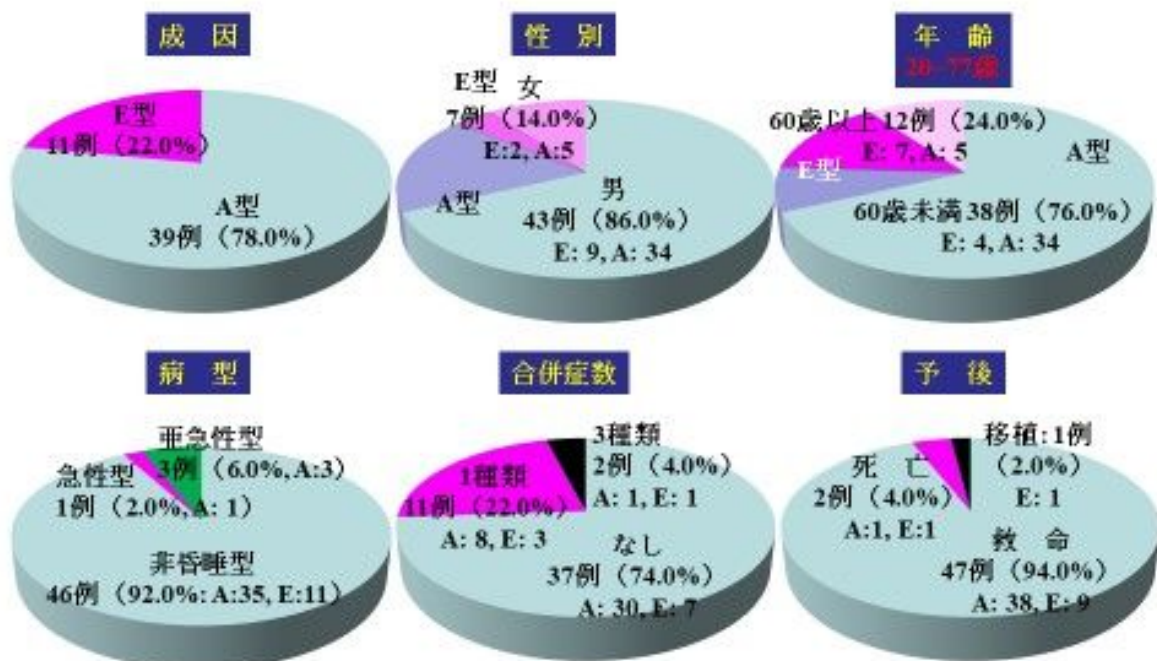


図5. 糞口感染による肝炎症例（A,E型）の特徴（2018年：50例）

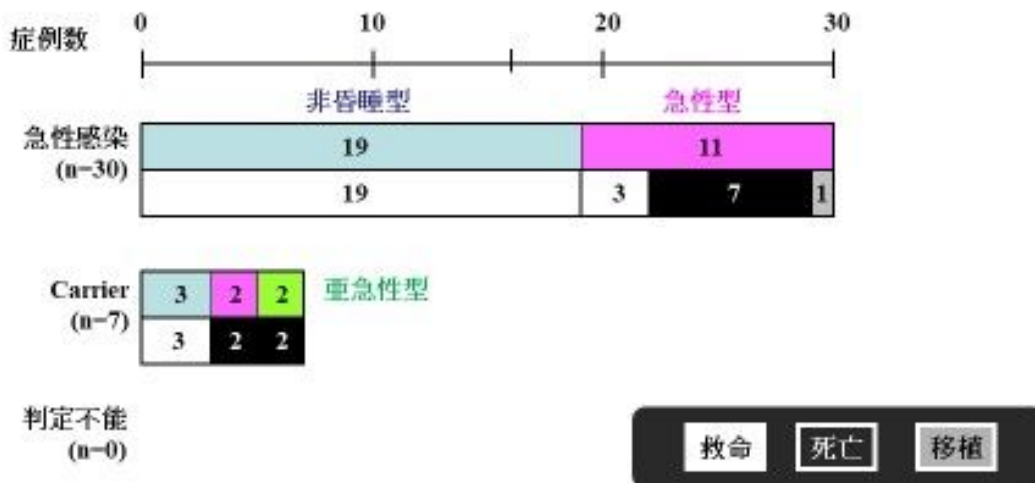


図6. 急性肝不全、LOHFにおけるHBV感染（2018年:37例）

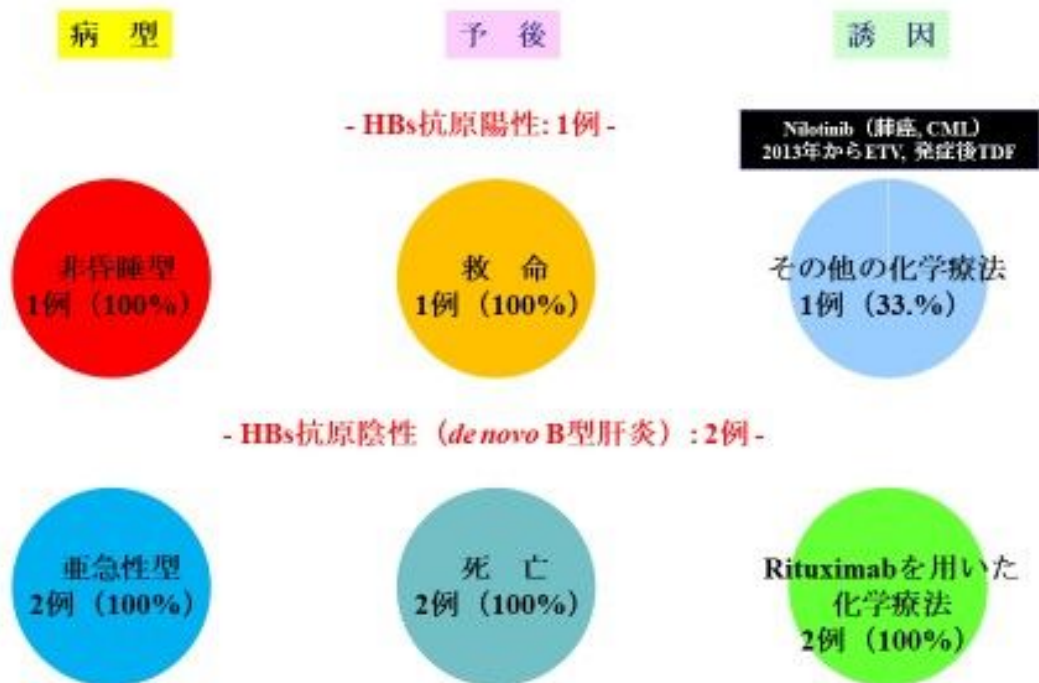


図7. 急性肝不全、LOHFにおけるHBV再活性化（2018年:3例）

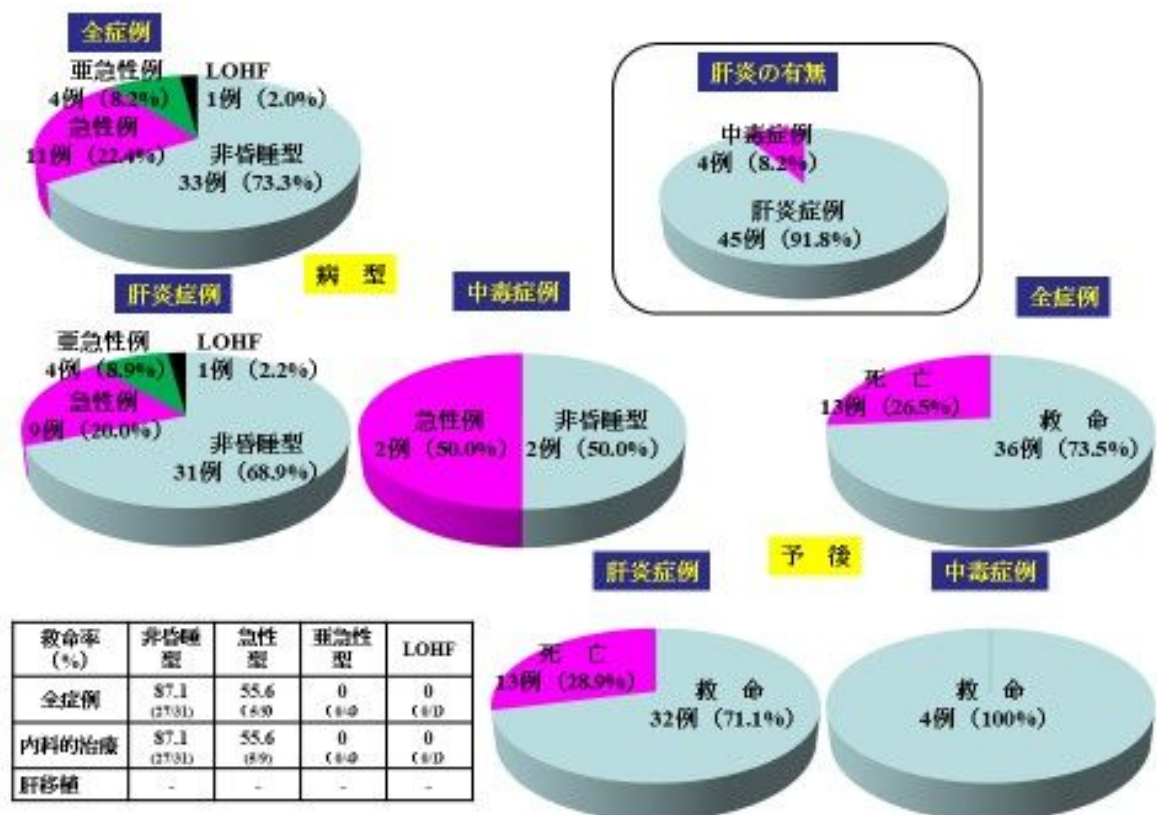


図8.急性肝不全、LOHFにおける薬物性症例（2018年:49例）



図9.急性肝不全、LOHFにおける自己免疫性症例（2018年:36例）



図10.急性肝不全、LOHFにおける成因不明例（2018年:56例）

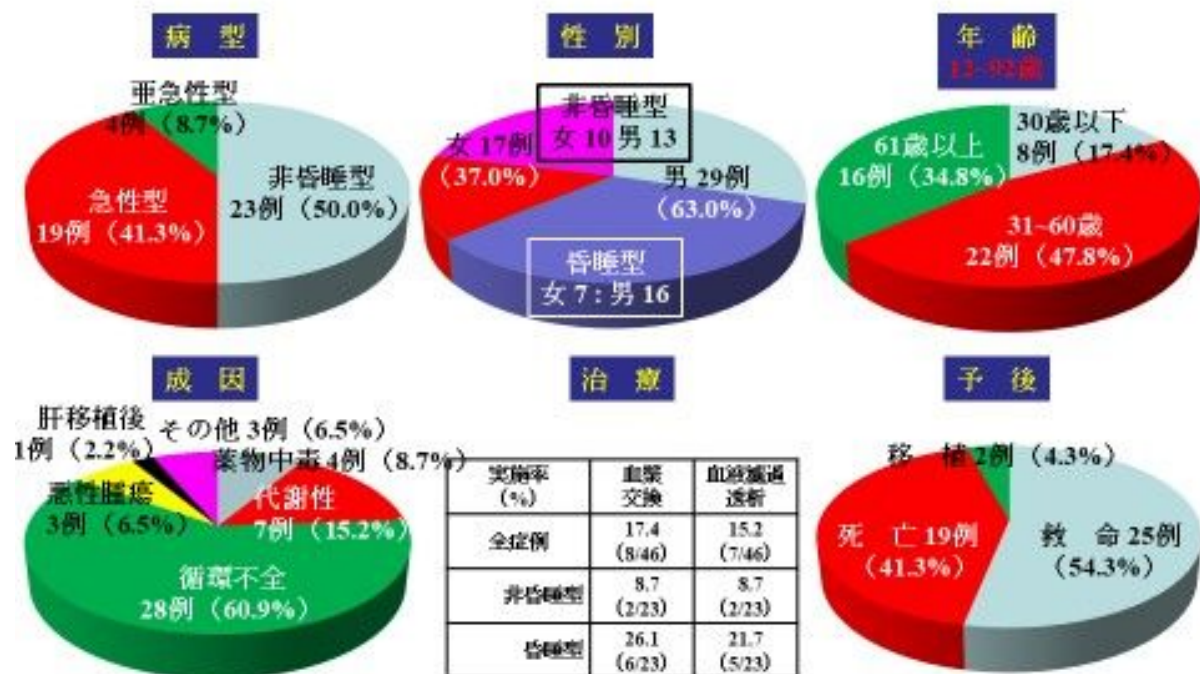


図11.肝炎以外の急性肝不全、LOHF（2018年:46例）



図12.急性肝不全、LOHFの登録患者数（2010~2018年:2,408例）

糞口感染症例の特徴（2010~18年:219例）

A型:174例,E型:45例

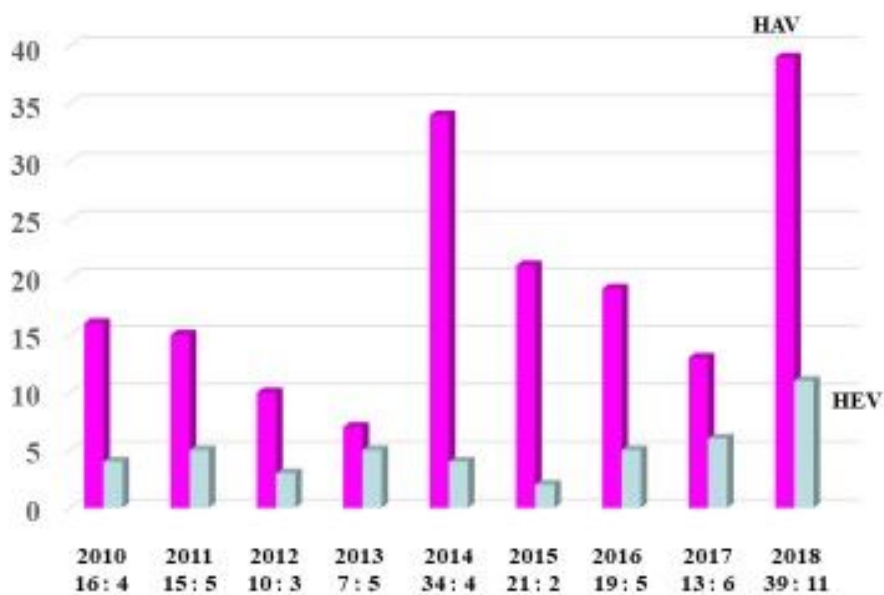


図13.糞口感染症例の年次推移（2010~18年:219例，A型:174例,E型:45例）

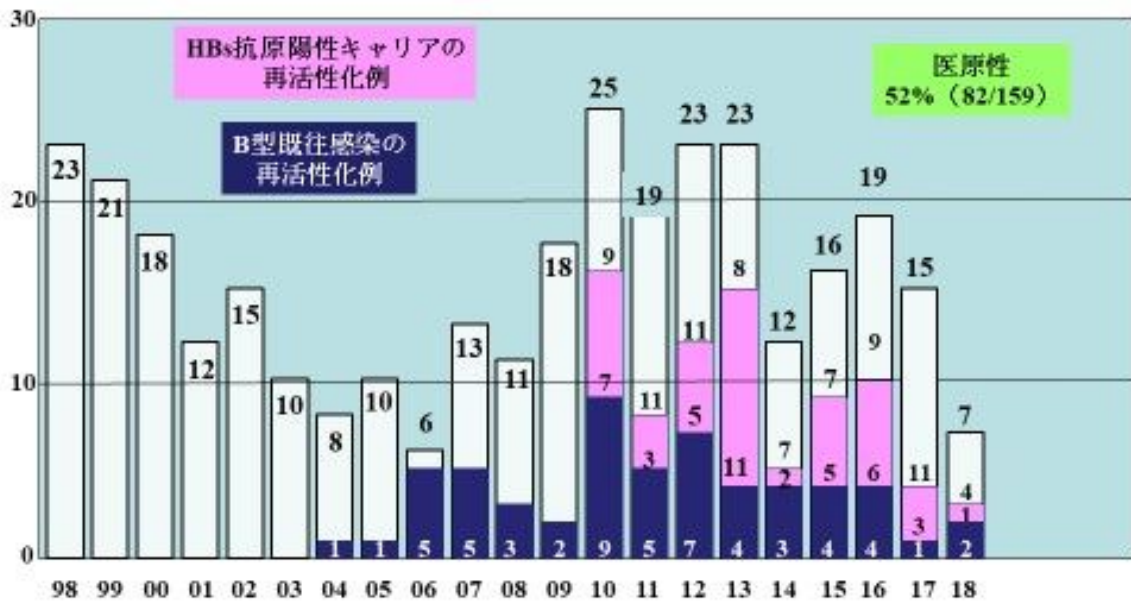


図14.急性肝不全、LOHFにおけるHBVキャリア例（1998-2018年）-2010年以降は非昏睡型も含む-

表 2. 急性肝不全，LOHFの身体所見：肝炎症例：昏睡 度以上出現時

	劇症肝炎+LOHF (n= 76)			急性型 (n= 43)			亜急性型 (n= 28)			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 <sup>a</sup>	13/61 (21.3)			10/35 (28.6)			3/22 (13.6)			0/4 (0)		
黄疸	63/73 (86.3)			34/42 (81.0)			25/26 (96.2)			4/5 (80.0)		
腹水	46/68 (67.6)			21/39 (53.8)			20/24 (83.3)			5/5 (100)		
痙攣	5/69 (7.2)			4/40 (10.0)			0/24 (0)			1/5 (20.0)		
頻脈 <sup>b</sup>	28/61 (45.9)			18/36 (50.0)			7/21 (33.3)			3/4 (75.0)		
呼吸促進 <sup>c</sup>	28/41 (68.3)			19/24 (79.2)			8/13 (61.5)			1/4 (25.0)		
肝濁音界消失	13/37 (35.1)			5/18 (27.8)			5/14 (35.7)			3/5 (60.0)		
羽ばたき振戦	45/64 (70.3)			23/35 (65.7)			19/25 (76.0)			3/4 (75.0)		
肝性口臭	11/43 (25.6)			7/22 (31.8)			3/17 (17.6)			1/4 (25.0)		
下腿浮腫	24/55 (43.6)			9/29 (31.0)			13/22 (59.1)			2/4 (50.0)		

<sup>a</sup> 体温: >38℃または<36℃, <sup>b</sup> 脈拍数:> 90/min, <sup>c</sup> 呼吸数: >20/min または PaCO<sub>2</sub>:<32Torr

\* p<0.05 vs 生存, &p<0.05 vs 死亡例 by square tests and residual analysis.

表 3. 急性肝不全，LOHF の血液検査所見：肝炎症例：昏睡 度以上出現時

	劇症肝炎・LOHF (n=76)			急性型 (n=43)			亜急性型 (n=28)			LOHF (n=5)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	32.7±18.9			37.6±21.5			25.4±12.9			29±4.8
	26.3±9.6	34.3±21.8	34.9±18.7	28.1±10.9	43.5±26.2	36.8±18.3	21.5±2.1	22.3±5.0	34.2±22.8	
PT (%)	25.9±13.2			26.1±12.9			33.3±10.8			29.8±10.9
	31.2±13.0	23.4±13.0	26.2±12.9	28.6±14	17.3±9.8	23.2±15.3	38.1±7.3	34.9±11.8	27.1±9.3	
PT-INR	3.3±2.3			3.9±2.6			2.3±1.3			2.3±0.6
	3.0±3.1	3.5±2.2	3.2±1.8	3.4±3.5	4.4±2.3	3.4±1.7	1.9±0.3	2.0±0.6	3.1±2.3	
HPT (%)	8.8±7.4			7±2.8			10.6±11.9			-
	-	11.0±7.2	2.2	-	0.7±2.8	-	-	19.0	2.2	
AT (%)	38.8±18.2			43.3±19.3			27.7±9.5			27.0
	48.3±15.7	33.2±14.8	40.6±22.8	50.4±16.6	37.9±16.7	44.3±24.1	38.0	25.3±7.9	27.5±14.9	
Albumin (g/dl)	3.1±0.6			3.3±0.6			2.8±0.5			2.6 ± 0.8
	3.4±0.6	3.0±0.6	3.0±0.6	3.7±0.4	3.1±0.5	3.3±0.7	2.8±0.3	2.7±0.6	2.9±0.4	
T.Bil (mg/dL)	12.5±9.3			9.7±7.2			17±10.7			17.4±10.9
	5.8±5.3	13.5±10.0	16.4±7.8	4.5±3.7	11±7.9	13±5.4	9.5±7.6	17.0±11.9	22.1±7.5	
D.Bil (mg/dL)	8.8±6.9			6.5±4.8			12.1±8.6			10.7±6.9
	4.5±4.1	9.2±7.2	11.3±6.8	3.3±2.9	7.5±5.2	7.9±4.3	7.3±5.6	11.5±9.7	16.6±6.5	
D/T 比	0.6±0.1			0.6±0.1			0.7±0.1			0.6±0.1
	0.7±0.1	0.6±0.2	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.1	0.8±0.1	0.7±0.2	0.7±0.1	
AST (IU/L)	722 [50-23143]			1841 [60-23143]			426.5 [50-6910]			457 [61-693]
	4734 [125-10657]	570.5 [50-23143]	355 [61-9905]	4951 [751-10657]	1302.5 [60-23143]	590 [201-9905]	1858.5 [125-5925]	426.5 [50-6910]	229.5 [104-1511]	
ALT (IU/L)	1076 [57-11721]			2221 [84-11721]			534.5 [57-5074]			278 [78-1251]
	4256 [534-7985]	822.5 [57-10609]	535 [78-11721]	4569 [1225±7985]	1285 [84-10609]	1040 [110-11721]	1944 [534-5074]	459.5 [57-3235]	452.5 [126-1815]	
LDH (IU/L)	538 [170-20000]			940 [217-20000]			393 [170-5367]			621 [324-635]
	2062.5 [232-7980]	558 [170-20000]	366 [217-5559]	2642.5 [232-7980]	814 [265-20000]	337 [217-5559]	1103 [317-2232]	389 [170-5367]	451 [317-758]	
CK (IU/L)	135.5 [23-9899]			244 [25-9899]			101.5 [23-663]			299 [146-453]
	275 [23-9899]	135 [33-1207]	132 [55-2821]	340.5 [25-9899]	171 [64-1207]	310 [55-2821]	38.0 [23-663]	84.5 [33-253]	109 [101-132]	
BUN (mg/dL)	14.7 [1.0-128]			18.8 [1-128]			12.8 [4-67.8]			26.2 [3.2-58]
	11.7 [1.4-65.0]	20.4 [2.0-128]	10.6 [1.0-58.0]	12.4 [1.4-55.3]	20.4 [2.0-128]	9.1 [1.0-41.0]	10.6 [8.6-65.0]	18.5 [5.0-67.8]	10.8 [4.0-21.0]	
CRNN (mg/dL)	1.7±1.9			1.8±2.0			1.6±2.0			1.2±0.7
	1.8±2.5	2.0±1.8	1.1±1.1	1.5±2.2	2.2±2.0	1.3±1.5	2.5±4.0	1.8±1.6	0.8±0.3	
CRP (mg/dL)	1.7±1.8			1.5±1.5			2.1±2.5			0.6±0.5
	2.2±2.1	1.9±1.9	0.7±0.8	2.0±1.9	1.5±1.3	0.8±1.0	2.9±3.1	2.8±2.8	0.5±0.4	
AFP (ng/mL)	6.5 [0.6-19879]			8.6 [0.6-55.4]			42 [0.6-444]			5.9
	6.5 [4.0-115.3]	3.7 [0.6-73.0]	42 [4.9-19879.1]	6.5	3.7 [1.0-73.0]	10.6 [4.9-19879.1]	59.7 [4.0-115.3]	0.6	243 [42.0-444]	
NH3 (ng/dL)	157.0±99.4			160.5±108.9			153.5±84.3			144.0±104.6
	106.8±67.3	172.6±115.8	166.2±75.7	93.9±42.1	188.5±137.3	167.8±47.8	136.0±108.4	160.0±74.6	153.2±99.4	
HGF (ng/mL)	8.4±7.2			12.2±7.9			5.7±6.4			3.9
	4.7±5.5	9.3±8.2	15.0	10.9	12.6±9.6	-	1.54±0.9	4.7	15.0	
血小板 (万/mm <sup>3</sup> )	13.3±9.0			12.5±6.5			15.0±13.0			12.1±4.9
	16.3±4.2	10.1±6.0	17.7±13.9	15.6±3.7	10.0±6.0	15.2±8.1	17.9±5.6	9.5±6.4	24.1±20.4	
白血球 (千/mm <sup>3</sup> )	11.2±7.0			11.0±5.8			12.0±9.3			8.9±4.8
	9.2±4.0	11.8±8.9	11.7±3.9	9.4±4.0	12.2±7.3	10.2±2.6	8.7±4.7	11.8±12.1	14.3±3.6	
赤血球 (万/mm <sup>3</sup> )	422±78			420±77			427±79			426±105
	434±64	417±91	422±56	434±73	413±87	419±61	436±34	416±103	447±23	
FDP (μg/mL)	42.4±89.7			47.3±108.2			34.0±40.6			24.7
	20.7±12.1	61.6±114.1	11.2±12.0	23.5±13.8	71.2±139.5	9.0±9.1	16.5±12.0	47.9±51.0	16.9±20.9	
D-dimer (μg/mL)	27.2±66.7			34.0±80.5			15.1±17.6			5.3±5.6
	10.5±4.3	40.4±86.3	8.4±12.9	11.7±4.2	54.4±107.0	8.0±14.8	7.9±3.8	20.6±21.6	6.7±8.3	

平均±標準偏差，中央値[最小-最大]