

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
 総合研究報告書（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（2016-21年）
 - 平成29年度～令和4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	教授
研究協力者	安部 隆三	大分大学	救急医学講座	教授
同	井上 和明	国際福祉大学	消化器内科	教授
同	乾 あやの	済生会横浜市東部病院	小児肝臓消化器科	部長
同	柿坂 啓介	岩手医科大学	消化器内科肝臓内科	講師
同	笠原 群生	国立成育医療研究センター		病院長
同	加藤 直也	千葉大学	消化器内科	教授
同	玄田 拓哉	順天堂大学静岡病院	消化器内科	教授
同	清水 雅仁	岐阜大学	第一内科	教授
同	高見 太郎	山口大学	消化器病態内科	教授
同	寺井 崇二	新潟大学	消化器内科学分野	教授
同	中山 伸朗	埼玉医科大学	消化器内科・肝臓内科	准教授
研究代表者	田中 篤	帝京大学	医学部内科学講座	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、2016~21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1,373例（非昏睡型824例，急性型320例，亜急性型229例）とLOHF31例の計1,404例が登録され，肝炎症例は1,117例（非昏睡型666例，劇症肝炎急性型220例，亜急性型206例，LOHF25例），肝炎以外の症例が287例（非昏睡型158例，急性型100例，亜急性型23例，LOHF6例）であった。2016~21年の症例も2010~2015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。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。免疫抑制・化学療法による再活性化例は，HBs抗原陽性が17例，既往感染が15例で，誘因はリツキシマブを含む化学療法，その他の化学療法，免疫抑制療法と多彩であった。合併症の頻度，内科的治療に関しては2015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17例（2.6%），急性型が50例（22.7%），亜急性型が72例（35.0%），LOHFが5例（20.0%）で，肝炎以外の症例は19例（6.6%）で行われていた。

共同研究者 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 2016~2021 年に発症した症例の全国調査を基に解析した。

A. 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、厚労省研究班の発表した急性肝不全ないし LOHF の診断基準に合致する症例の有無を確認する 1 次アンケート調査を行った。回答があった診療科の対象に、該当する症例の背景、臨床像、治療法と予後に関する 2 次調査を実施した。これら症例から重複症例と診断基準に合致しない症例を除いてデータベースを作成し、記載内容に不明点がある症例に関して 3 次調査を実施した。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。

B. 成績

1. 病型分類 (図 1, 2)

診断基準に合致した 1,404 例は、急性肝不全 1,373 例 (97.9%) と LOHF 31 例 (2.1%) で、急性肝不全は非昏睡型 824 例 (60.0%) と昏睡型 549 例 (40.0%) に分類され、昏睡型は急性型 320 例 (60.5% : 急性肝不全の 23.3%) と亜急性型 119 例 (41.7% : 急性肝不全の 16.7%) に区分された (図 1)。一方、急性肝不全は肝炎症例 1,092 例 (79.5%) と、肝炎以外が成因の 281 例 (20.5%) に区分され、肝炎症例は非昏睡型 666 例 (61.0%)、急性型 220 例 (20.1%)、亜急性型 206 例 (18.9%) に、肝炎以外の症例は非昏睡型 158 例 (56.2%)、急性型 100 例 (35.6%)、亜急性型 23 例 (8.2%) に分類された。なお、LOHF の 31 例は肝炎が 25 例 (80.6%)、肝炎以外が 6 例 (19.4%) 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 824 例 (59.8%)、320 例 (22.7%)、229 例 (14.8%)、31 例 (2.7%)、肝炎症例では 666 例 (59.6%)、220 例 (19.7%)、206 例 (18.4%)、25 例 (2.2%)、肝炎以外の症例では 158 例 (55.1%)、100 例 (34.8%)、23 例 (8.0%)、6 例 (2.1%) であ

った (図 2)。また、従来の劇症肝炎、LOHF に相当するのは 451 例 (32.1%) で、その病型は急性型 220 例 (48.8%)、亜急性型 206 例 (45.7%)、LOHF 25 例 (5.5%) であった。

2. 背景因子 (表 1)

肝炎症例は何れの病型も男女がほぼ同数で病型間に差は無かった (女性の比率 = 非昏睡型: 47.7%, 急性型: 44.1%, 亜急性型: 52.9%, LOHF: 56.0%)。肝炎以外の症例も同様であった (非昏睡型: 44.3%, 急性型: 49.0%, 亜急性型: 47.8%, LOHF 33.3%)。

患者年齢に関しては、肝炎症例は非昏睡型 (歳; 平均±SD: 51.6±19.3), 急性型 (52.2±22.7), 亜急性型 (52.9±18.8) に対して、LOHF (62.0±12.5) は有意に高齢であった ($P < 0.01$)。肝炎以外の症例は非昏睡型 (54.0±21.9), 急性型 (51.2±27.1), 亜急性型 (45.7±23.6), LOHF (47.3±10.7) で病型間に統計学的な差はなかった。

B 型キャリアの頻度は、肝炎症例では非昏睡型が 55.4%, 急性型が 6.4%, 亜急性型が 9.7%, LOHF が 12.0% であったが、肝炎以外の症例は非昏睡型と急性型に 2 例ずつ (それぞれ 1.3% と 2.0%) 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 56.6%, 急性型が 53.2%, 亜急性型が 53.4%, LOHF が 72.0% で、何れの病型も高率であった。肝炎以外の症例も、非昏睡型が 75.3%, 急性型が 78.0%, 亜急性型が 69.6%, LOHF が 66.7% 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 1,404 例の成因は、ウイルス性が 354 例 (25.2%) で、その内訳は A 型 91 例 (6.5%), B 型 121 例 (8.6%), C 型 2 例 (0.1%), E 型 41 例 (2.9%), その他ウイルス 30 例 (2.1%) であった。薬物性 (肝炎) は 200 例 (14.2%), 自己免疫性は 221 例 (15.7%), 成因不明は 300 例 (21.4%), 評価不能は 36 例 (2.6%), 肝炎以外は 287 例 (20.4%) であった (図 3)。

病型別では、非昏睡型 (824 例) はウイルス性が 230 例 (27.9%) で、A 型 81 例 (9.8%), B 型 98 例 (11.9%), C 型 2 例 (0.2%), E 型 34 例 (4.1%), その他ウイルス 15 例 (1.8%) であった。薬物性は 124 例 (17.7%), 自己免疫性は 146 例 (17.7%), 成因不明が 148 例

(18.0%), 評価不能は13例(1.6%)で、肝炎以外の症例は158例(19.2%)であった。

急性型(320例)はウイルス性が86例(26.9%)で、A型7例(2.2%), B型64例(20.0%), E型3例(0.9%), その他ウイルス12例(3.8%)と分類された。薬物性は38例(11.9%), 自己免疫性は13例(4.1%), 成因不明は68例(21.3%), 評価不能は14例(4.4%)で、肝炎以外は100例(31.3%)であった。

亜急性型(229例)はウイルス性が34例(14.8%)で、A型が3例(1.3%), B型が25例(10.9%), E型3例(1.3%), その他ウイルス3例(1.3%)であった。薬物性は34例(14.8%), 自己免疫性は52例(22.7%), 成因不明は78例(34.1%), 評価不能は8例(3.5%)で、肝炎以外が23例(10.0%)であった。

LOHF(31例)はウイルス性が4例(12.9%)で、B型が3例(9.7%), E型が1例(3.2%)であった。薬物性は4例(12.9%), 自己免疫性は10例(32.3%), 成因不明例は6例(19.4%), 評価不能は1例(3.2%), 肝炎以外は6例(19.4%)であった。

一方、肝炎症例(1,117例)に限定すると(図4), 各成因の比率はウイルス性31.7%, 薬物性17.9%, 自己免疫性19.8%, 成因不明例26.9%, 評価不能3.2%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(666例)ではウイルス性35.4%, 薬物性18.6%, 自己免疫性21.9%, 成因不明22.2%, 評価不能1.8%, 急性型(220例)ではそれぞれ39.1%, 17.3%, 5.9%, 30.9%, 6.4%, 亜急性型(206例)では16.5%, 16.5%, 25.2%, 37.9%, 3.9%, LOHF(25例)では16.0%, 16.0%, 40.0%, 24.0%, 4.0%であった。

4. 臨床所見(表2-4)

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15.9%と低率であるが、急性型は50.5%, 亜急性型は67.7%, LOHFは95.8%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11.6%, 急性型が17.7%, 亜急性型が40.0%であり、LOHFの66.7%を除くと低率であった。しかし、死亡例は非昏睡型が34.7%と低率であったのに対して、急性型が61.5%, 亜急性型が65.3%, LOHFが100%と高率であった。また、移植例は非昏睡型が81.3%, 急性型が71.4%, 亜急

性型が82.9%, LOHFが100%で、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3), LOHFも含む昏睡型全体では、感染症が33.7%, 脳浮腫が10.4%, 消化管出血が10.0%, 腎不全が36.4%, DICが29.7%, 心不全が3.8%であった。しかし、非昏睡型ではそれぞれ13.8%, 0.3%, 2.3%, 12.3%, 8.4%, 2.4%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38.7%, 消化管出血が15.0%, 腎不全が46.0%, DICが42.2%, 心不全が27.2%で合併していたが、脳浮腫は5.6%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4), 非昏睡型は0の症例が482例で72.4%を占めており、これら症例の内科的治療による救命率は97.9%と高率であった。また、非昏睡型では、合併症数1の症例は130例(19.5%)で76.4%が救命されたが、2以上の症例は54例(8.1%)に過ぎず、救命率は32.1%であった。なお、合併症の認められない症例は肝炎以外の症例でも予後良好で、83.1%であった。内科的治療による救命率は、急性型と亜急性型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、肝炎以外の症例も、内科的治療による救命率は合併症数に応じて低下し、1の場合は56.1%, 2の場合は47.1%であった。

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70.9%と75.5%, 亜急性型では69.9%と74.3%, LOHFでは48.0%と64.0%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13.7%, 7.8%と低率であった。

副腎皮質ステロイドは急性型の66.8%, 亜急性型の76.7%, LOHFの84.0%で投与され、非昏睡型における頻度も67.6%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14.0%, 急性型では26.4%, 亜急性型では12.1%, LOHFでは12.0%で実施されていた。また、抗凝固療法は非昏睡型では15.2%, 急性型では23.2%, 亜急性型では26.7%, LOHFで16.0%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 17 例 (2.6%), 急性型 50 例 (22.7%), 亜急性型 72 例 (35.0%), LOHF 5 例 (20.0%) で実施されていた。また, 肝炎以外の症例でも非昏睡型 5 例, 急性型 4 例, 亜急性型 8 例, LOHF 2 例の計 19 例 (6.4%) で肝移植が行われていた。なお, 脳死肝移植は肝炎症例では計 52 例, 肝炎以外の症例では 7 例の計 59 例 (36.2%) で実施されていた。

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 88.3%, 急性型が 37.1%, 亜急性型が 23.1%, LOHF が 15.0%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 94.1%, 急性型が 86.0%, 亜急性型が 88.9%, LOHF が 100%で, 全体では 88.9%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 88.4%, 急性型が 48.6%, 亜急性型が 46.1%, LOHF が 32.0%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 71.2%, 急性型が 35.4%, 亜急性型が 20.0%, LOHF が 0%であった。肝移植実施例の 11 例は, うち 9 例 (81.8%) が救命された。この結果, 肝移植例も含めた全体の救命率は非昏睡型が 71.5%, 急性型が 37.0%, 亜急性型が 43.5%, LOHF が 33.3%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 93.9%, 薬物性 (肝炎) 85.2%, 自己免疫性 91.5%, 成因不明例 83.6%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は 32.8%, 亜急性型が 25.0%で, その内訳は A 型が急性型 7 例, 亜急性型 3 例で, それぞれ 5 例と 2 例が救命されたが (70.0%), B 型は急性型が 29.8%, 亜急性型が 25.0%と低率であった。B 型は急性感染例では急性型の 43.8%, 亜急性型の 66.7%が救命されたが, キャリア例は亜急性型の 2 例を除き, 急性型, 亜急性型, LOHF とも全例が死亡した。一方, 薬物性 (肝炎) の救命率は急性型 38.2%, 亜急性型は 12.0%と低率で, LOHF は全例が死亡した。自己免疫性は急性型の 30.0%, 亜急性型の 33.0%, LOHF の 25.0%が救命された。

成因不明例は急性型の 44.2%, 亜急性型の 18.4%, LOHF の 33.3%が救命された。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 71.2%とやや低率で, 急性型は 35.4%, 亜急性型は 20.4%が救命されたが, LOHF の 4 例は全例が死亡していた。

7. A 型と E 型症例の特徴 (図 5)

糞口感染例は A 型 91 例, E 型 41 例の計 132 例が登録され, 急性肝不全, LOHF 全症例の 9.4%, 肝炎症例の 11.8%を占めていた。

A 型は 4 年に一度の流行年に急性肝不全の登録数が増えることを繰り返してきた。2018 年の流行では 39 例登録されたが, 例年と異なり男性例が大半を占め, HIV 感染者が 5 例であった。2019 年は 15 例で, うち HIV 感染 3 例であった。その後, 2020 年 3 例, 2021 年 2 例と登録数が減少した。

A 型の登録数を都道府県別に示すと, 東京都が 23 例, 神奈川県が 9 例, 埼玉県が 7 例, 千葉県が 2 例で, 首都圏が計 41 例で 45.1%を占めていた。その他では福岡県が 6 例, 福島県が 6 例, 宮崎県が 4 例, 岩手県, 京都府, 鳥取県, 広島県, 沖縄県が各 3 例で次ぎ, 北海道, 長野県, 兵庫県がそれぞれ 2 例で, その他の府県で複数の患者発生はなかった。なお, 東京都の 5 例, 神奈川県, 京都府, 福岡県, 沖縄県の各 1 例は, HIV 感染例であったが, 何れも 2018 年と 2019 年の症例であった。一方, E 型は北海道が 16 例, 東京都が 7 例, 千葉県が 3 例, 青森県, 神奈川, 広島県が 2 例で, その他の府県で複数の患者発生はなかった。

糞口感染症全体では, 男 104 例 (78.8%), 女 28 例 (21.2%) で, A 型は男 70 例, 女 21 例, E 型はそれぞれ 34 例と 7 例で, 何れも男が多かった。年齢は 20~84 歳に分布しており, 60 歳未満が 84 例 (63.6%), 60 歳以上が 48 例 (36.4%) であり, A 型はそれぞれ 67 例と 24 例, E 型は 17 例と 24 例で, A 型で 60 歳未満が多かった。病型は非昏睡型 115 例 (87.1%) で, 急性型は 10 例 (7.6%), 亜急性型は 6 例 (4.5%), LOHF が 1 例 (0.8%) で, A 型はそれぞれ 81 例, 7 例, 3 例, 0 例, E 型は 34 例, 3 例, 3 例, 1 例であった。合併症は 30 例 (22.7%) で認められ, 1 種類が 20 例, 2 種類が 3 例, 3 種類以上が 7 例であった。A 型は 88 例が救命され, 3 例は死亡した。

一方、E型は33例が救命され、7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190例で全体の13.5%、肝炎症例の17.0%に相当した。感染形式は急性感染116例(61.1%)とキャリア71例(37.4%)、判定不能3例(1.6%)に分類された(図6)。急性感染例は非昏睡型が64例(53.2%)、急性型が47例(40.5%)、亜急性型が5例(4.3%)であった。一方、キャリア例は非昏睡型が32例(45.1%)、急性型と亜急性型がそれぞれ17例(23.9%)と19例(26.8%)、LOHFが3例(4.2%)であった。

急性感染例では、非昏睡型64例は1例を除き内科的治療で救命された。しかし、急性型は47例中14例(29.8%)が内科的治療で救命され、18例は死亡し、肝移植を受けた15例中、12例が救命された。また、亜急性型は5例中2例(40.0%)が内科的治療で救命され、1例は死亡し、2例は肝移植で救命された。一方、キャリア例は非昏睡型32例中22例(68.8%)が内科的治療で救命されたが、9例は死亡し、1例が肝移植で救命された。急性型の17例のうち15例が死亡、2例が肝移植を受け、1例が救命された。亜急性型は2例が内科的に救命、14例が死亡し、肝移植実施の3例のうち2例が救命、LOHFは3例とも死亡した。

キャリア例のうち56例(78.9%)は肝不全発症前からHBs抗原が陽性で、うち17例は免疫抑制・化学療法による再活性化例であった。一方、15例は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39例(54.9%)、「HBs抗原陽性キャリア例における再活性化例」が17例(23.9%)、「既往感染からの再活性化例」が15例(21.1%)で、計32例(45.1%)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19例(48.7%)、急性型が8例(20.5%)、亜急性型が11例(28.2%)、LOHFが1例(2.6%)に分類された。非昏睡型は17例が内科的治療で救命されたが、2例が死亡した。一方、急性型は内科治療の6例が全例死亡し、肝移植実施の2例中1例が救命された。亜急性型は内科治療の8例中1例のみが

生存し、3例で肝移植を実施して2例救命、LOHFの1例は死亡した。このため内科的治療による救命率は、非昏睡型は89.5%であったが、昏睡型全体では7.1%であり、肝移植実施例を含めても救命率は20.0%に留まった

「HBs抗原陽性のキャリアからの再活性化例」は非昏睡型7例(41.2%)、急性型3例(17.6%)、亜急性型5例(29.4%)、LOHF2例(11.8%)で、誘因はリツキシマブを含む化学療法が4例(23.5%)、その他の化学療法が6例(35.3%)、免疫抑制療法が7例(41.2%)であった。非昏睡型の7例中3例が内科的治療で救命されたが、その他の症例は全て死亡した。

「既往感染からの再活性化例」は非昏睡型、急性型が共に6例(40.0%)ずつ、亜急性型3例(20.0%)で、誘因はリツキシマブを含む化学療法が8例(53.3%)、その他の化学療法が3例(20.0%)、免疫抑制療法が4例(26.7%)であった。非昏睡型の2例と亜急性型の1例が内科治療で、また非昏睡型の1例が肝移植でそれぞれ救命された。

9. 薬物性症例の実態 (図8)

悪性腫瘍に対する分子標的薬に起因する急性肝不全が2012年から登録されるようになり、当初、それらの症例は肝炎として登録していた。もっとも症例数の多いレゴラフェニブの他、クリゾチニブ、ゲフィニチブなどのマルチキナーゼ阻害薬(Multi-targeted tyrosine kinase inhibitors: TKIs)については、CYP3A4により代謝され、その過程で生じた代謝産物が肝障害の原因と推定されている。これは、薬物性肝障害の成立機序による分類では、代謝性特異体質に該当する。TKIs以外にも、イソニアチド、UFT、バルプロ酸ナトリウムは、代謝性特異体質により肝障害を起こす薬物として、厚労省発行の重篤副作用疾患別対応マニュアル薬物性肝障害の表1に掲載されている。これら3剤による急性肝不全についても従来の集計では肝炎に分類していた。2020年度の調査(2019年発症例)より、代謝性特異体質の機序で肝障害を惹起する薬物が被疑薬の急性肝不全については、非肝炎に分類することにした。本稿では、2016~18年の発症例に関しても代謝性特異体質の薬物性症例は、非肝炎に修正し、再集計を実施した。

薬物性は 243 例で全体の 17.3%を占めており、そのうち肝炎症例は 200 例 (82.3%) で、肝炎症例の 17.9%に相当した。肝炎症例は非昏睡型が 124 例 (62.5%)、急性型が 38 例 (19.0%)、亜急性型が 34 例 (17.0%)、LOHF が 4 例 (2.0%) で、肝炎以外の薬物/中毒症例は非昏睡型が 24 例 (55.8%)、急性型が 12 例 (27.9%)、亜急性型が 6 例 (14.0%)、LOHF が 1 例 (2.3%) であった。

肝炎症例における原因薬物は多彩であるが、irAE 症例は 2018~21 年発症の計 11 例が登録され、うち 7 例でペムブロリズマブが被疑薬だった。性別は 1 例を除き、男性、転帰は非昏睡型 6 例中 4 例が救命されたが、急性型 4 例、亜急性型 1 例に救命例はなかった。一方、肝炎以外の薬物/中毒性症例の内訳は、代謝性特異体質の機序での発生が 12 例、アセトアミノフェン大量服用など薬物中毒例が 31 例であった。

肝炎症例における診断根拠は、臨床経過 160 例 (65.8%)、D-LST が 73 例 (30.0%: 1 例は臨床経過、再投与と重複)、偶然の再投与が 3 例 (1.2%: 1 例は臨床経過、D-LST と重複)、1 例 (0.4%) が肝組織所見であった。DDW-J 2004 にスコア法は 146 例 (60.1%) で診断に用いられていた。

肝炎症例は 120 例 (60.0%) が救命、65 例 (32.5%) が死亡、15 例 (7.5%) で肝移植を実施されて全例が救命された。従って、内科的治療による救命率は 64.9%であった。肝炎と非肝炎を合わせた病型別では、非昏睡型が 86.3%、急性型が 44.4%、亜急性型が 13.3%、LOHF が 0%であった。肝移植は非昏睡型 2 例、急性型 5 例、亜急性型 10 例で実施され、これらも含めた全体での救命率は 68.7%、病型別ではそれぞれ 86.5%、50.0%、35.0%、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 221 例で、全体の 15.7%、肝炎症例の 19.8%を占めていた。年齢は中央値が 59 (16~90) 歳で、男が 42 例 (19.0%)、女が 179 例 (81.0%) であった。病型は非昏睡型が 146 例 (66.1%)、急性型が 13 例 (5.9%)、亜急性型が 52 例 (23.5%)、LOHF が 10 例 (4.5%) であった。

国際診断基準のスコアは 187 例 (84.6%) で評価されており、10 点未満は 26 例 (11.8%)

で、10~15 点は 99 例 (44.8%)、16 点以上は 62 例 (28.1%) であった。血清 IgG 濃度は最低 41.5mg/dL、最大 6,985 mg/dL で、2,000 mg/dL 以上は 128 例 (57.9%)、1,870 mg/dL 以上 2,000 mg/dL 未満は 12 例 (5.4%)、1,870 mg/dL 未満は 78 例 (35.3%)、不明が 3 例 (1.4%) であった。一方、抗核抗体は 186 例 (84.2%) が 40 倍以上の陽性例で、160 倍以上の症例は 91 例 (41.2%) 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 131 例 (59.3%)、何れも満たさないのは 23 例 (10.4%) であった。

治療としては 214 例 (96.8%) で副腎皮質ステロイドが投与されており、174 例 (78.7%) で静脈内大量投与 (パルス療法) が実施されていた。221 例中 148 例 (67.0%) が内科的治療で救命、51 例 (23.1%) が死亡、22 例 (10.0%) で肝移植が実施された。従って、内科治療を実施した 199 例における救命率は 74.4%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 91.5%、急性型が 30.0%、亜急性型が 33.3%、LOHF は 25.0%であった。肝移植を施行したのは非昏睡型の 4 例、急性型 3 例、亜急性型の 11 例、LOHF の 2 例で、亜急性型の 2 例を除き全例が救命された。このため全体での救命率は、非昏睡型が 91.8%、急性型と亜急性型が共に 46.2%、LOHF が 40.0%であった。

11. 成因不明例の特徴 (図 10)

成因不明例は 300 例で、全体の 21.4%、肝炎症例の 26.9%を占めていた。その病型は非昏睡型が 148 例 (49.3%)、急性型が 68 例 (22.7%)、亜急性型が 78 例 (26.0%)、LOHF が 6 例 (2.0%) であった。

成因不明例の救命率は全体では 68.7%で、内科的治療を実施した 233 例では 63.5%、肝移植を実施した 67 例では 86.6%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 83.6%、急性型は 44.2%、亜急性型は 18.4%で、LOHF が 33.3%であった。肝移植は非昏睡型 8 例、急性型 16 例、亜急性型 40 例と LOHF 3 例で実施され、非昏睡型の 7 例、急性型の 13 例、亜急性型の 35 例、LOHF の 3 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 83.8%、急性型が 52.9%、亜急性型が 53.8%、LOHF が 66.7%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 287 例で、急性肝不全、LOHF 全体の 20.4%を占めており、その病型は非昏睡型が 158 例 (55.1%)、急性型が 100 例 (34.8%)、亜急性型が 23 例 (8.0%) で、LOHF が 6 例 (2.1%) であった。性別は男 155 例 (54.0%)、女 132 例 (46.0%) であり、男の比率は非昏睡型が 55.7%、昏睡型が 51.9%であった。年齢は 1~97 歳に分布し、30 歳以下は 62 例 (21.6%)、31~60 歳が 98 例 (34.1%)、61 歳以上が 127 例 (44.3%) であった。

成因は循環不全が 161 例 (56.1%) 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 33 例 (11.5%) で、その内訳は Wilson 病、甲状腺クリーゼ、Refeeding 症候群、アミロイドーシスなどであった。その他は悪性腫瘍の肝浸潤が 20 例 (7.0%)、薬物/中毒が 43 例 (15.0%)、肝切除ないし肝移植後肝不全が 15 例 (5.2%) で、血球貪食症候群などその他の成因 15 例 (5.2%) 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 78 例 (27.2%)、血液濾過透析は 122 例 (42.5%) で実施されていた。これらの実施頻度は非昏睡型では 13.9%と 26.4%、昏睡型で 43.4%と 61.2%であった。

肝炎以外では、肝移植は非昏睡型 5 例、急性型 4 例、亜急性型 8 例、LOHF 2 例の計 19 例 (6.6%) で実施され、非昏睡型、急性型、亜急性型の各 1 例を除いて救命された。内科治療による救命率は全体で 54.5%、非昏睡型が 71.2%、急性型が 35.4%、亜急性型が 20.0%、LOHF が 0%で、肝移植実施例も含めた救命率はそれぞれ 71.5%、37.0%、43.5%、33.3%であった。

C. 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、2016~21 年に発症した 1,404 例が登録された [12-17]。これらのうち、従来の劇症肝炎と LOHF に相当する症例は 451 例 (32.1%: 75 例/年、急性型 37 例/年、亜急性型 34 例/年、LOHF 4 例/年)、急性肝炎重症型は 666 例 (47.4%: 111 例/年)、肝炎以外の症例は 287

例 (20.4%: 48 例/年) であった。2010~15 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 99 例/年 (急性型 51 例/年、亜急性型 48 例/年) と 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 LOHF 64 例 (9 例/年) が [13]、2004~09 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、劇症肝炎、LOHF に相当する症例の登録総数は、2009 年までに比して、2004~09 年には減少したが、2010~15 年は増加したものの、2016 年以降は 2004~09 年と同等の状態ないしはより低下傾向にある (図 12)。一方、肝炎以外の症例数は 2010~15 年に比して減少傾向を示し、急性肝炎重症型に相当する症例は増加傾向だったが、2018 年がピークで、以後、減少に転じている。

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]、2016~21 年は病型間で男女の比率に統計学的な差がなくなっていた。自己免疫性症例が増加傾向にあるのにも拘らず、男性の比率が高まっており、この動向は 2022 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, 18, 19]、この傾向は 2016~21 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、2015 年までと変わりなかった [11]。

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 2016~21 年でも続いている。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 [18, 19]、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]、2016~21 年はそれぞれ 26.9%と 39.1%であり、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% [18, 19]、2010~2015 年は全体では 24.1%、肝炎症例では 26.4%であったが [11]、2016~21 年はそれぞれ 14.8%と 16.5%と大幅に低下していた。一方、非昏睡型におけるウイルス性の比率は全体の 27.9%、肝炎症例の 35.4%で、

2010~15年の28.7%と37.2%と同等であった。

2016~21年はA型、E型の糞口感染例が132例で、うちA型が91例(68.9%)、E型が41例(31.1%)であるが、何れも特に2018年の登録症例数が多かった(図13)。A型症例は首都圏からの登録症例が多く、2018年の5例と2019年の3例は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型症例が2018年に多かった原因に関してはさらなる検討が必要である。なお、A型は89.0%、E型は82.9%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は2015年までと同等にも拘らず、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[19]、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]。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[14]と減少したが、2019年以降、毎年それぞれ2~3例、2~4例が登録されている。

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[16]。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、血液領域での症例が再発した。2018年の既往感染2例、2020年のHBs抗原陽性のキャリア1例と既往感染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、2021年は原発性マクログロブリン血症に対してリツキシマブを含む化学療法を実施した既往感染1例が登録された[14, 16, 17]。全ての領域で啓発活動を継続する必要がある。

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]、2016~21年はそれぞれ15.7%と19.8%と増加していた。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]。しかし、2016~21年では、それぞれ、4.1%、5.9%であった。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[14]。2016~21年では、それぞれ、22.7%、25.2%であった。2018年は自己免疫性における非昏睡型の比率が69.4%と2017年までより高率で[15]、その全例が内科的治療で救命されており、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示唆された。2016~21年では、非昏睡型の比率は66.1%で、91.5%が内科的に救命された。この動向に関しては2022年以降の症例で検証を要する。一方、薬物性に関しては、免疫チェックポイント阻害薬が原因の症例が2018~21年発症の計11例が登録され、非昏睡型は6例中4例が救命されたが、昏睡

型 5 例に救命例はなく、予後不良であることが明らかとなった。今後も irAE など新薬に起因する症例の動向を注視する必要がある。

2016~18 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、2015 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、2016~21 年の症例でも確認された。また、肝炎症例の治療も 2015 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% 存在した。肝移植実施率は非昏睡型が 2.6%、急性型が 22.7%、亜急性型が 35.0%、LOH が 20.0% で、2010~15 年と同等であった。

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% [15]、2004~2009 年はそれぞれ 48.7%、24.4%、13.0% であったのに対して [16]、2010~2015 年の肝炎症例ではそれぞれ 33.0%、26.9%、2.8% [11] であり、急性型と LOHF で低下する傾向が見られた。そして 2016~21 年はそれぞれ 37.1%、23.1%、15.0% で、変化はなかった。非昏睡型に関しては、内科治療による救命率が 2010~2015 年が 88.0% [11]、2016~21 年が 88.3% と同様であった。

成因別に内科治療による救命率を見ると、糞口感染例は A 型の 89.0%、E 型の 82.9% が非昏睡型で、内科治療によって前者は 100%、後者は 97.0% が救命された。A 型の死亡例は急性型 2 例、亜急性型 1 例であった。一方、E 型の死亡例は非昏睡型、LOHF が各 1 例、急性型 2 例、亜急性型 3 例であり、その他に非昏睡型の 1 例で肝移植が実施されて救命された。以上のように 2016~21 年の A 型症例は予後が良好であった。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, 20]。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 型は急性感染例では非昏睡型では 1 例を除き全例が内科治療で救命されていた。しかし、急性型は 47 例中 18 例が死亡し、15

例が移植されており、亜急性型は 5 例中 1 例が死亡し、2 例で移植が行われていた。一方、キャリア例は非昏睡型 32 例中 23 例が救命されたが、昏睡例は亜急性型の 2 例が保存的に、また急性型の 1 例と亜急性型の 2 例が肝移植で救命されたが、その他は内科的治療で死亡していた。B 型は昏睡型の救命率が低く、特にキャリア例の予後が、免疫抑制・化学療法などの誘因の有無に関わらず不良であることは、2010~15 年の症例と同様であった [11]。

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 85.2%、91.5%、83.6% で何れも高率であったが、急性型はそれぞれ 38.2%、30.0%、44.2%、亜急性型はそれぞれ 12.0%、33.3%、18.4% で低率であったが、これら数値は自己免疫性と成因不明では 2010~15 年の症例とほぼ同等だったが、薬物性では低下していた [11]。

肝炎以外の症例は、2016~21 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切除後ないし肝移植後肝不全が計 8 例ほど登録されていたことが注目される。また、救命率は肝炎症例よりも低率であることが 2010~15 年の症例で明らかであったが [11]、2016~21 年は非昏睡型が 71.5%、急性型が 37.0%、亜急性型が 43.5%、LOHF 33.3% で、亜急性と LOHF は肝炎と同等の成績であった。

D. 結 語

2016~21 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、自己免疫性、薬物性および成因不明例が増加といった動向が確認された。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も減少しているが、根絶はできておらず、昏睡型の予後不良であることが確認された。これらの動向に関しては、2022 年以降の症例で、検証する必要がある。また、代謝性特異体質により肝障害を起こす薬物に起因する症例を非肝炎として再分類した。

E. 参考文献

1. 持田 智, *et al.* *肝臓* 52: 393-398, 2011.

2. Mochida S, *et al.* *Hepatol Res* 2011; 41: 805-812.
 3. 持田 智, *et al.* *肝臓* 2014; 55: 132-135.
 4. Mochida S, *et al.* *Hepatol Res* 2014; 44: 365-367.
 5. 持田 智, *et al.* *肝臓* 2015; 56: 453-460.
 6. Mochida S, *et al.* *Hepatol 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. 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 (2018 年): 令和元年度全国調査」. 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」令和元年度報告書.
 15. 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 (2019 年): 令和元年度全国調査」. 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」令和 2 年度報告書.
 16. 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 (2020 年): 令和 3 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」令和 3 年度報告書.
 17. 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 (2021 年): 令和 4 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」令和 4 年度報告書.
 18. Fujiwara K, *et al.* *Hepatol Res* 2008; 38: 646-657.
 19. Oketani M, *et al.* *Hepatol Res* 43: 97-105, 2013.
 20. Nakao M, *et al.* *Hepatol Res* 2019; 49 (8): 844-853.
- F. 研究発表**
1. 論文発表
- Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, **Mochida S**, Ueno Y, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: analysis of the liver transplant registry in Japan. *Hepatol Res* 2017; 47: 1155-1164.
- Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Yomiya T, Ido A, Sakaida I, Yoskosuka O, Takikawa Y, Inoue K, Genda T, Shimizu M, Terai S, Tsubouchi H, Takikawa H, **Mochida S**. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. *J Gastroenterol* 2018; 53 (6): 752-769.
- 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. *Hepatol 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.

Hisanaga T, Hidaka I, Sakaida I, Nakayama N, Ido A, Kato N, Takikawa Y, Inoue K, Shimizu M, Genda T, Terai S, Tsubouchi H, Takikawa H, **Mochida S**, Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group Of Japan. Analysis of the safety of pre-transplant corticosteroid therapy in patients with acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. *JGH Open* 2021 Mar 5; 5 (4): 428-433. doi: 10.1002/jgh3.12508. eCollection 2021 Apr.

Kumagai K, Mawatari S, Moriuchi A, Oda KI, Takikawa Y, Kato **Mochida S**, Ido A. Early-phase prothrombin time-international normalized ratio in acute liver injury indicates the timing of therapeutic intervention and predicts prognostic improvement. *Hepatol Res* 2022; 53 (2): 160-171.

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 (2016-21年: 1,404例)

肝 炎 1,117例	非昏睡型 (n=666)	急性型 (n=220)	亜急性型 (n=206)	LOHF (n=25)
男:女 (%)	348:318 (47.7)	123:97 (44.1)	97:109 (52.9)	11:14 (56.0)
年齢:平均±SD	51.6 ± 19.3 ^{&}	52.2 ± 22.7 ^{&}	52.9 ± 18.8 ^{&}	62.0 ± 12.5
B型キャリア (%)	36 (5.4)	14 (6.4)	18 (9.7)	3 (12.0)
基礎疾患 ^a (%)	377 (56.6)	117 (53.2)	110 (53.4)	18 (72.0)
薬物歴 (%)	399 (59.9)	131 (59.5)	131 (63.6)	17 (68.0)

肝炎以外 287例	非昏睡型 (n=158)	急性型 (n=100)	亜急性型 (n=23)	LOHF (n=6)
男:女 (%)	88:70 (44.3)	51:49 (49.0)	12:11 (47.8)	4:2 (33.3)
年齢:平均±SD	54.0 ± 21.9	51.2 ± 27.1	45.7 ± 23.6	47.3 ± 10.7
B型キャリア (%)	2 (1.3)	2 (2.0)	0 (0)	0 (0)
基礎疾患 ^a (%)	119 (75.3)	78 (78.0)	16 (69.6)	4 (66.7)
薬物歴 (%)	105 (66.5)	65 (65.0)	15 (65.2)	3 (50.0)

^aHBV carrierを含まない:生活習慣病,悪性疾患,精神疾患など
[&]p<0.01 vs LOHF by ANOVA.

表2. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における画像診断 (2016-21年: 1,117例)

肝萎縮の頻度 (%)	肝 炎			
	非昏睡型 n=666	急性型 n=220	亜急性型 n=206	LOHF n=25
全症例	15.9 (103/649)	50.5 (102/202)	67.7 (134/198)	95.8 (23/24)
救命例	11.6 (65/561)	17.7 (11/ 62)	40.0 (12/ 30)	66.7 (2/ 3)
死亡例	34.7 (25/ 72)	61.5 (56/ 91)	65.3 (64/ 98)	100 (17/17)
移植例	81.3 (13/16)	71.4 (35/ 49)	82.9 (58/ 70)	100 (4/ 4)

表3. 急性肝不全, LOHFにおける合併症 (2016~21年: 1,404例)

	肝 炎				肝炎以外 n=287
	非昏睡型 n=666	急性型 n=220	亜急性型 n=206	LOHF n=25	
感 染	13.8 (92/666)	34.1 (75/220)	31.6 (65/206)	50.0 (12/25)	38.7 (111/287)
脳浮腫	0.3 (2/666)	11.8 (26/220)	10.2 (21/206)	0 (0/25)	5.6 (16/287)
消化管出血	2.3 (15/666)	10.0 (22/220)	9.2 (19/206)	16.0 (4/25)	15.0 (43/287)
腎不全	12.3 (82/666)	41.8 (92/220)	29.1 (60/206)	48.0 (12/25)	46.0 (132/287)
DIC	8.4 (56/666)	33.6 (74/220)	27.2 (56/206)	24.0 (6/25)	42.2 (121/287)
心不全	2.4 (16/666)	4.1 (9/220)	3.9 (8/206)	0 (0/25)	27.2 (78/287)

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 (2016~21年: 1,404例)

* (%)	肝 炎								肝炎以外 n=287	
	非昏睡型 n=666		急性型 n=220		亜急性型 n=206		LOHF n=25			
	症例数*	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)
0	482 (72.4)	97.9 (462/473)	69 (31.4)	62.5 (30/48)	71 (34.5)	60.6 (20/33)	4 (16.0)	50.0 (1/ 2)	68 (23.7)	83.1 (49/59)
1	130 (19.5)	76.4 (94/123)	51 (23.2)	47.4 (18/38)	75 (36.4)	17.6 (9/51)	12 (48.0)	11.1 (1/ 9)	65 (22.6)	56.1 (32/57)
2	36 (5.4)	36.1 (13/ 36)	63 (28.6)	27.5 (14/51)	35 (17.0)	3.6 (1/28)	7 (28.0)	14.3 (1/ 7)	72 (25.1)	47.1 (33/70)
3	11 (1.7)	37.5 (3/ 10)	27 (12.3)	4.0 (1/25)	18 (8.7)	6.7 (1/15)	2 (8.0)	0 (0/ 2)	44 (15.3)	40.9 (18/44)
4以上	7 (1.1)	14.3 (1/ 7)	10 (4.5)	0 (0/ 8)	7 (3.4)	0 (0/ 7)	0 (0)	-	38 (13.2)	36.8 (14/38)

表5. 急性肝不全, LOHF (肝炎症例) における治療 (2016~21年: 1,404例)

	非昏睡型 n=666	急性型 n=220	亜急性型 n=206	LOHF n=25
副腎皮質ステロイド	67.6 (450/666)	66.8 (147/220)	76.7 (158/206)	84.0 (21/ 25)
GI療法	0.9 (6/666)	2.3 (5/220)	5.3 (11/206)	0 (0/ 25)
特殊組成アミノ酸	3.9 (26/666)	10.0 (22/220)	12.6 (26/206)	16.0 (4/ 25)
血漿交換	13.7 (91/666)	70.9 (156/220)	69.9 (144/206)	48.0 (12/ 25)
血液濾過透析	7.8 (52/666)	75.5 (166/220)	74.3 (153/206)	64.0 (14/ 25)
プロスタグランジン	0.3 (2/666)	0 (0/220)	0 (0/206)	0 (0/ 25)
インターフェロン	0.9 (6/666)	2.3 (5/220)	1.9 (4/206)	4.0 (1/ 25)
サイクロスポリン	1.7 (11/666)	0.9 (2/220)	0.5 (1/206)	0 (0/ 25)
核酸アナログ	14.0 (93/666)	26.4 (58/220)	12.1 (25/206)	12.0 (3/ 25)
抗凝固療法	15.2 (101/666)	23.2 (51/220)	26.7 (55/206)	16.0 (4/ 25)
肝移植	2.6 (17/666)	22.7 (50/220)	35.0 (72/206)	20.0 (5/ 25)
脳死症例	3	19	34	3

表6. 急性肝不全, LOHFの予後 (2016~21年: 1,404例)

肝 炎 1,117例	非昏睡型 (n=666)	急性型 (n=220)	亜急性型 (n=206)	LOHF (n=25)
内科治療: n=973	88.3 (573/649)	37.1 (63/170)	23.1 (31/134)	15.0 (3/20)
肝移植: n=144	94.1 (16/17)	86.0 (43/50)	88.9 (64/72)	100 (5/5)
全 体	88.4 (589/666)	48.6 (107/220)	46.1 (95/206)	32.0 (8/25)
肝炎以外 287例	非昏睡型 (n=158)	急性型 (n=100)	亜急性型 (n=23)	LOHF (n=6)
内科治療: n=268	71.2 (109/153)	35.4 (34/96)	20.0 (3/15)	0 (0/4)
肝移植: n=19	80.0 (4/5)	75.0 (3/4)	87.5 (7/8)	100 (2/2)
全 体	71.5 (113/158)	37.0 (37/100)	43.5 (10/23)	33.3 (2/6)

表7. 急性肝不全, LOHFの成因と内科的治療による救命率 (2016~21年: 肝移植非実施 1,241例)

	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
ウイルス性	93.9 (214/228)	32.8 (21/64)	25.0 (7/28)	0 (0/ 4)
A 型	100 (81/ 81)	71.4 (5/ 7)	66.7 (2/ 3)	-
B 型	89.7 (87/ 97)	29.8 (14/47)	25.0 (5/20)	0 (0/ 3)
急性感染	98.4 (63/ 64)	43.8 (14/32)	66.7 (2/ 3)	-
Carrier	71.0 (22/ 31)	0 (0/15)	12.5 (2/16)	0 (0/ 3)
薬物性	85.2 (104/122)	38.2 (13/34)	12.0 (3/25)	0 (0/ 4)
自己免疫性	91.5 (130/142)	30.0 (3/10)	33.3 (13/39)	25.0 (2/ 8)
成因不明	83.6 (117/140)	44.2 (23/52)	18.4 (7/38)	33.3 (1/ 3)
肝炎以外	71.2 (109/153)	35.4 (34/96)	20.0 (3/15)	0 (0/ 4)

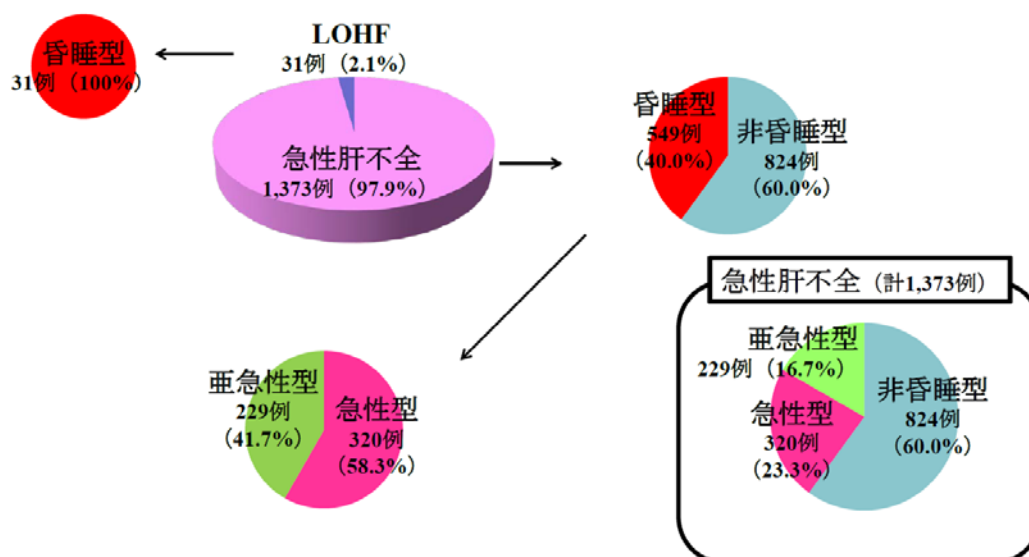


図1. わが国の急性肝不全, LOHF : 昏睡の有無 (2016~21年: 1,404例)

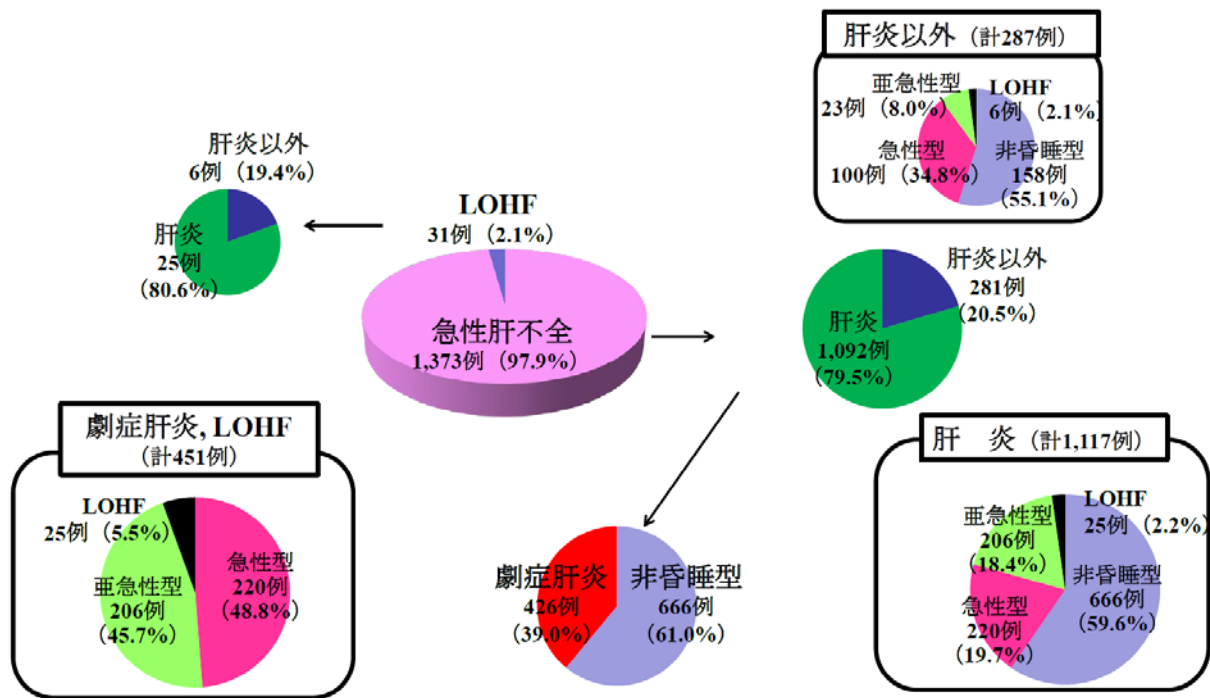


図2. わが国の急性肝不全, LOHF : 肝炎の有無 (2016~21年: 1,404例)

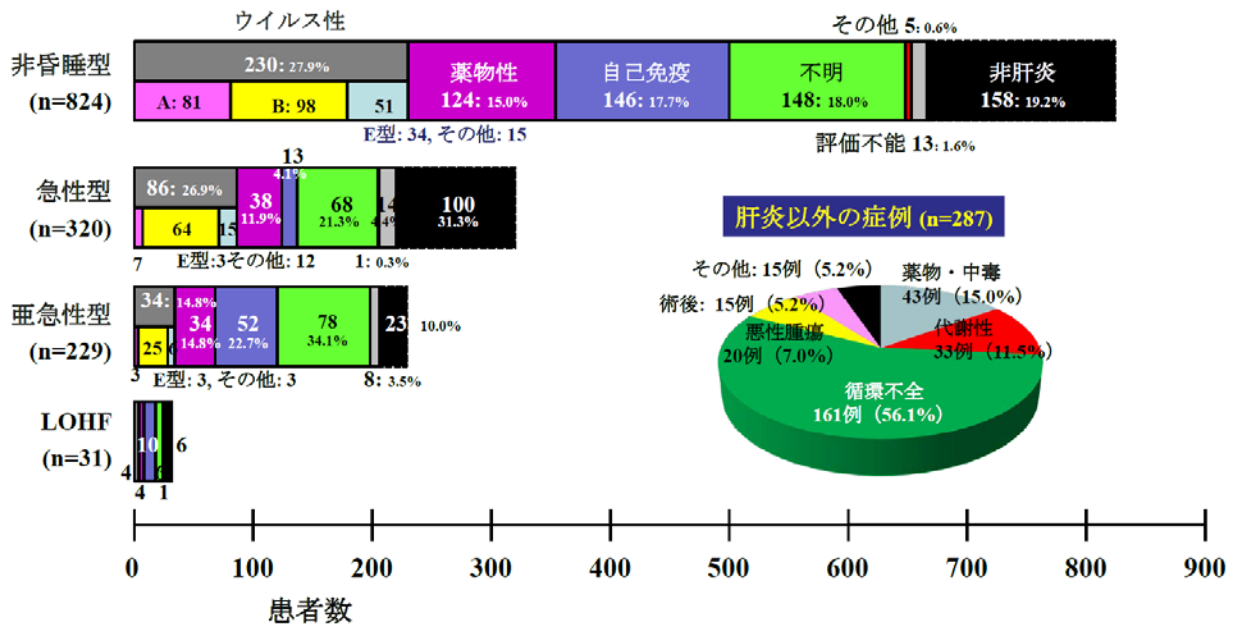


図3. わが国の急性肝不全, LOHF : 全症例での成因 (2016~21年: 1,404例)

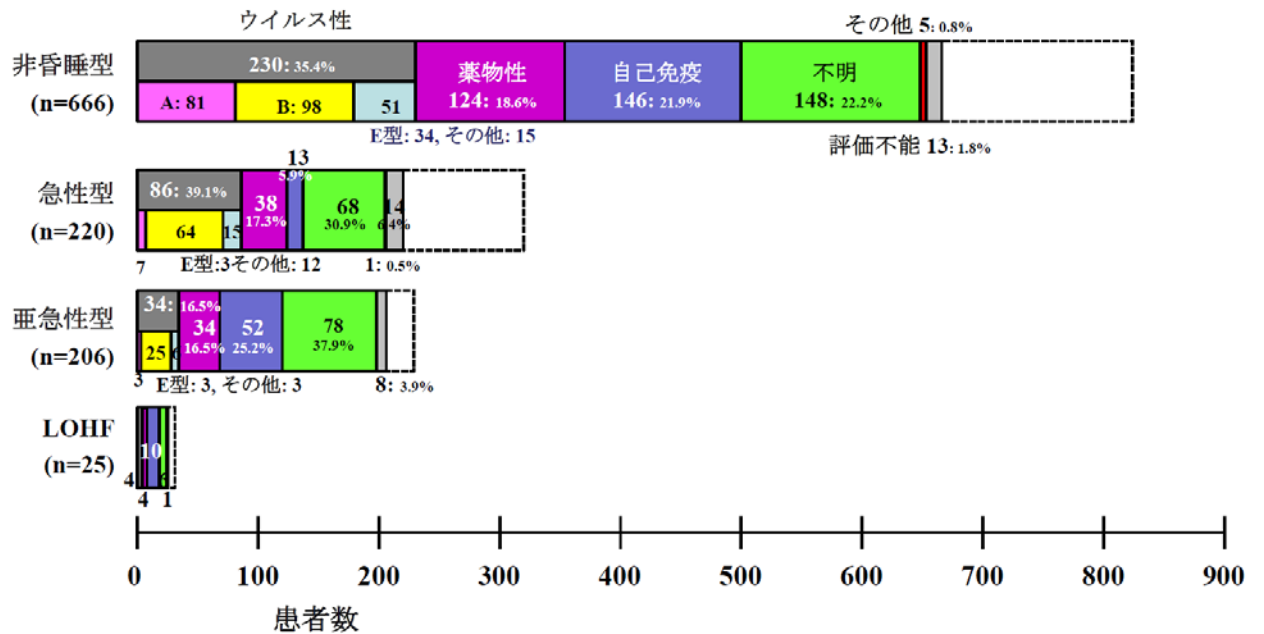


図4. わが国の急性肝不全, LOHF: 肝炎症例での成因 (2016~21年: 1,117例)

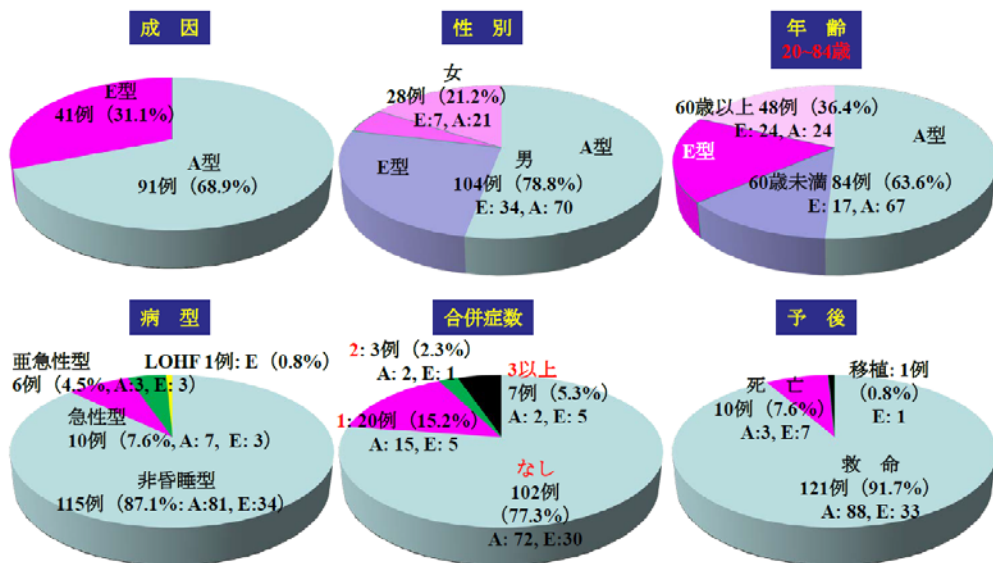


図5. 糞口感染による肝炎症例 (A, E型) の特徴 (2016~21年: 132例)

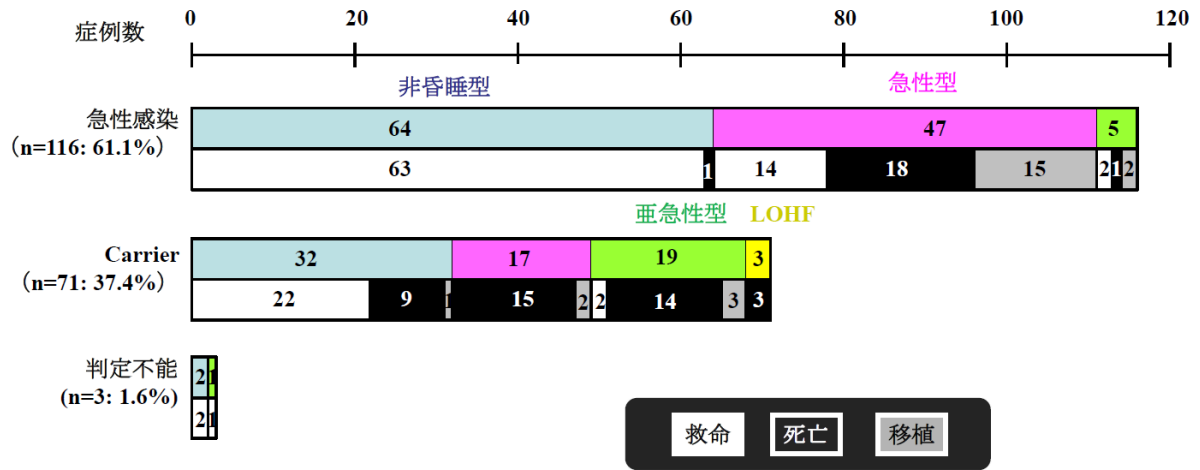


図6. 急性肝不全, LOHFにおけるHBV感染 (2016~21年: 190例)

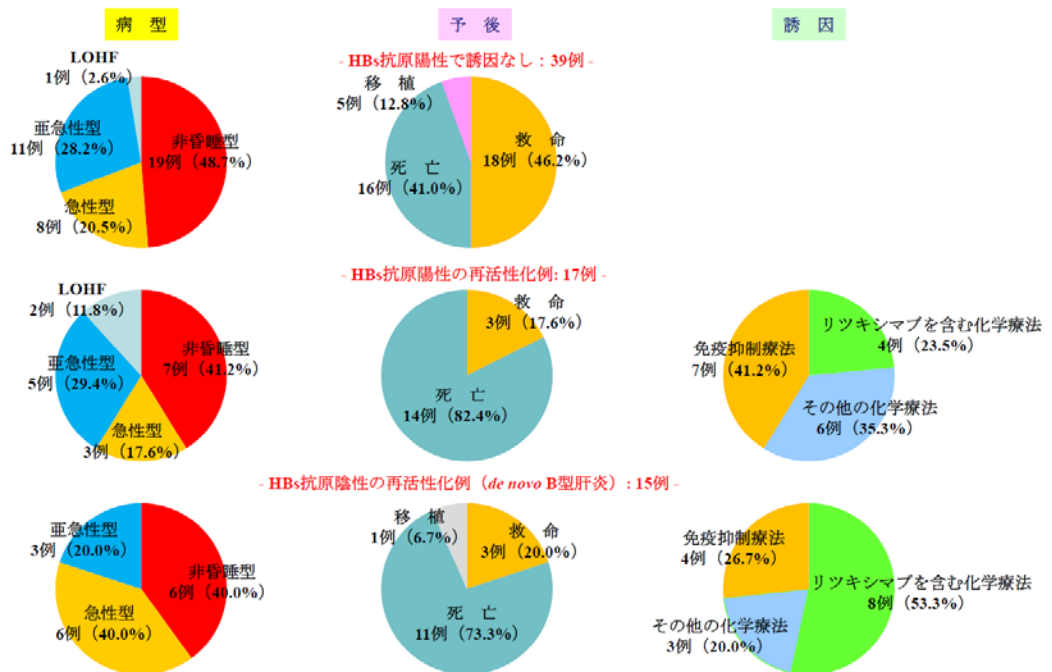


図7. 急性肝不全, LOHFにおけるHBVキャリア例 (2016~21年: 71例)

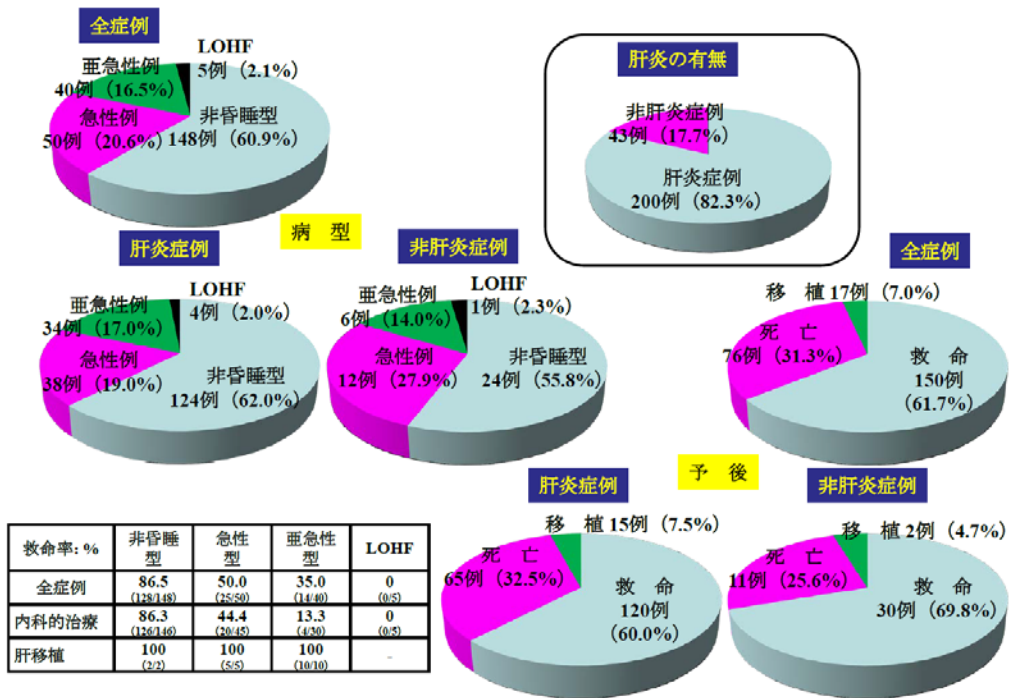


図8. 急性肝不全, LOHFにおける薬物性症例 (2016~21年: 243例)

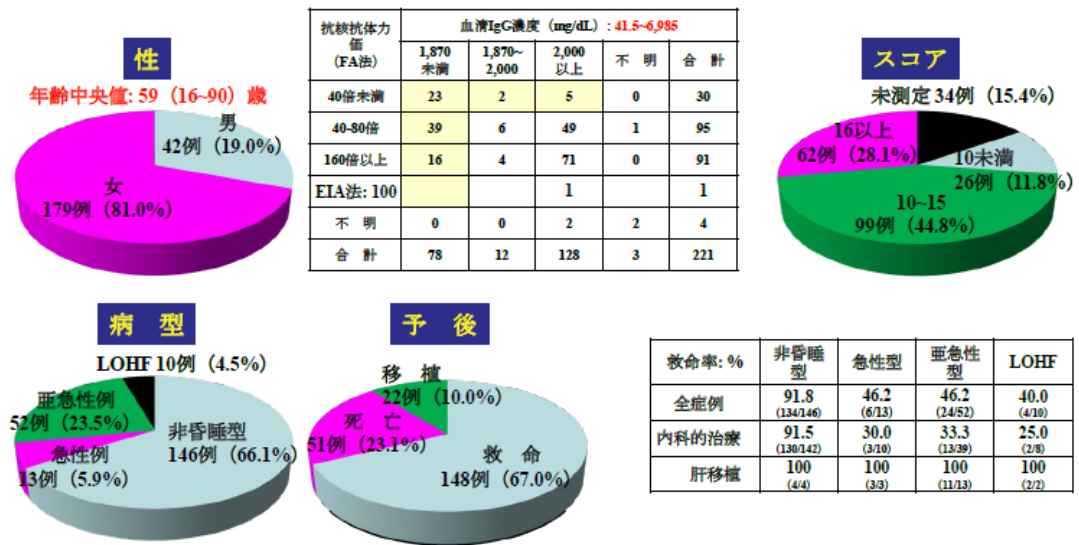


図9. 急性肝不全, LOHFにおける自己免疫性症例 (2016~21年: 221例)

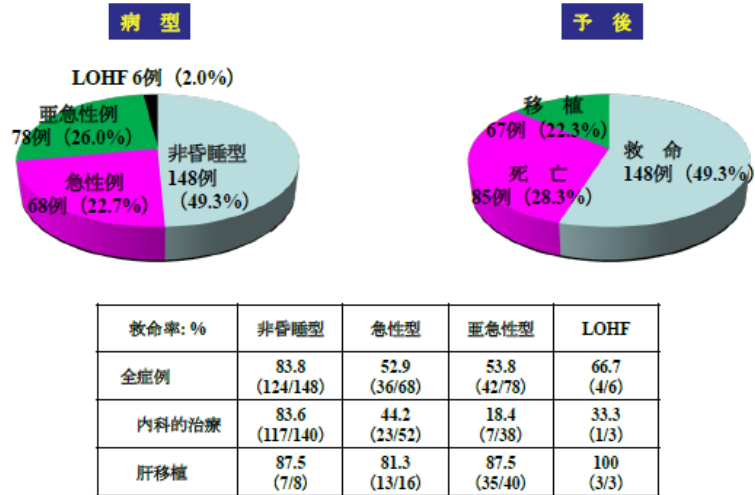


図10. 急性肝不全, LOHFにおける成因不明例 (2016~21年: 300例)

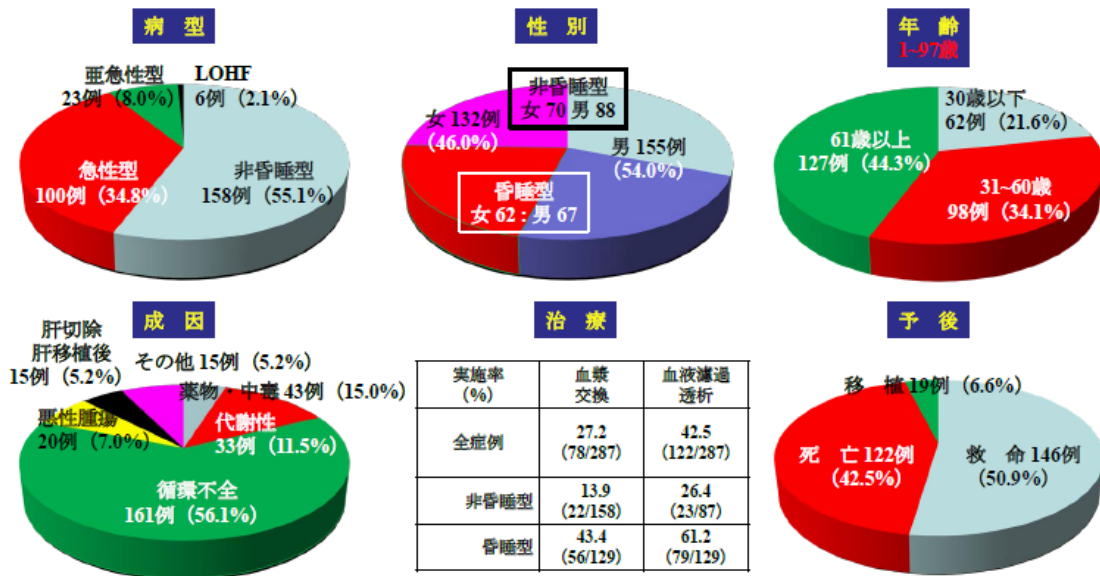


図11. 肝炎以外の急性肝不全, LOHF (2016~21年: 287例)

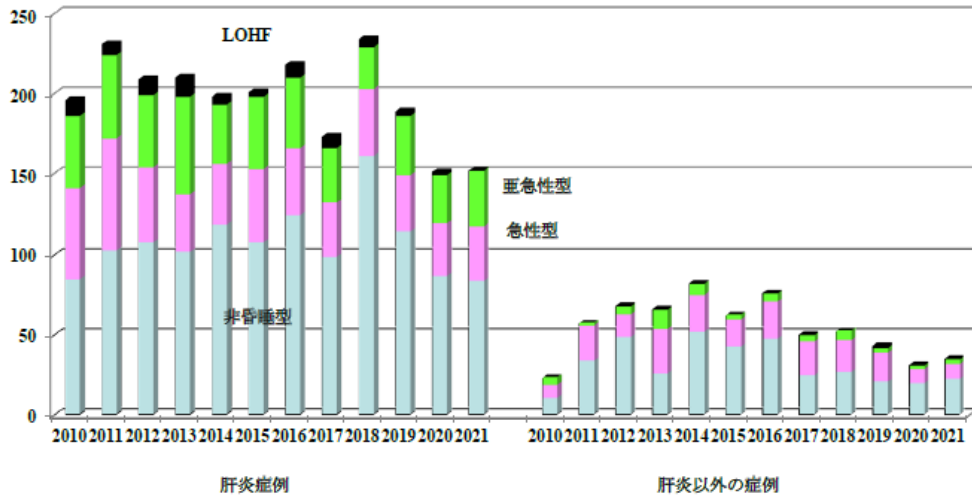


図12. 急性肝不全, LOHFの登録患者数 (2010-2021年: 3,007例)

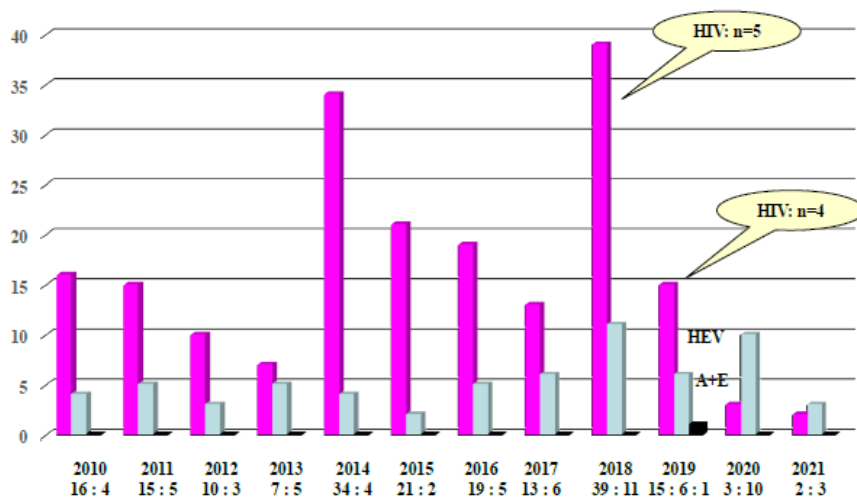


図13. 糞口感染症例の年次推移 (2010-21年: 259例, A型: 194例, E型: 64例, A型+E型: 1例)

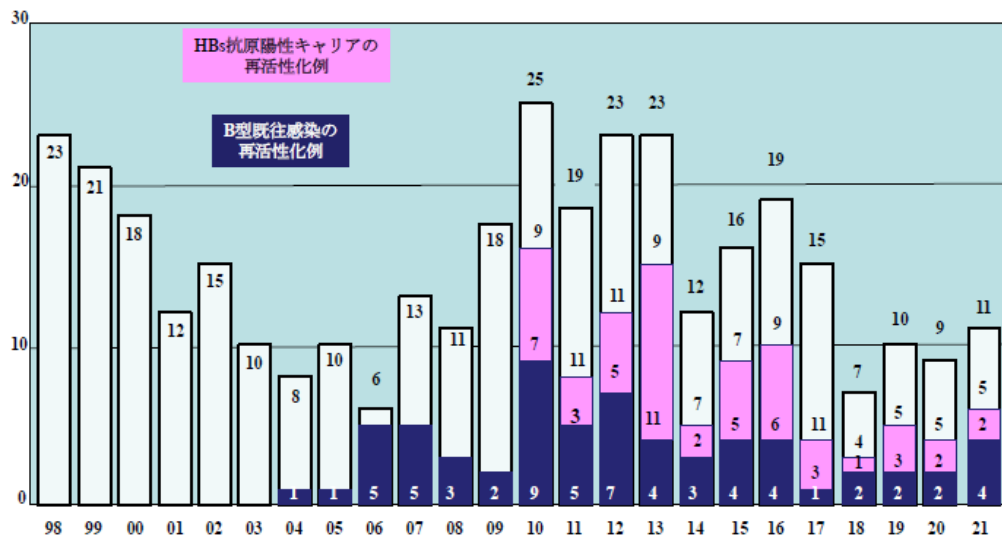


図14. 急性肝不全, LOHFにおけるHBVキャリア例 (1998~2021年: 計343例) - 2010年以降は非昏睡型も含む -