<総 説>

急性肝不全：わが国における課題

持田 智*

索引用語： 急性肝不全 劇症肝炎 HBV再活性化 肝移植

はじめに

一般に急性肝不全 (acute liver failure) は、正常肝に壊死、炎症が生じ、8 週間以内に肝不全症候を呈する症例と定義される。また、この期間が 8 週以降 24 週以内の症例は遅発性肝不全 (late onset hepatic failure : LOHF) と診断し、急性肝不全の類縁疾患として扱っている。わが国では劇症肝炎 (fulminant hepatitis) が急性肝不全の代表疾患で、1981 年に犬山シンポジウムがウイルス性ないしアレルギー機序による薬物性を念頭においた「劇症肝炎の診断基準」を発表した¹⁾。一方、欧米ではアセトアミノフェン大量投与など薬物中毒による急性肝不全の症例が多く、肝炎の有無を問わず、「fulminant hepatic failure (劇症肝不全)」と診断するようになった²⁾。その後、急性肝不全とその類縁疾患に関して、様々な疾患単位が提唱され³⁾、この領域では meta-analysis が困難な状況となった。そこで、米国肝臓病会議 (AASLD) は 2005 年に疾患名を「acute liver failure」に統一し、その疾患概念を整理する position paper を発表した⁴⁾。これら国際的動向に呼応して、わが国でも厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 (研究代表者：坪内博仁教授、当時、鹿児島大学) は 2011 年に「急性肝不全」の診断基準を作成した (Table 1)^{5)~7)}。わが国の急性肝不全は AASLD の acute liver failure とほぼ同一の疾患単位であり、劇症肝炎とは異なり、薬物中毒、循環不全、Wilson 病など肝炎以外の症例も含めている。また、肝不全の基準としてプロトロンビン時間 (INR) が 1.5 以上と設定したため、劇症肝炎より軽症例も対象となり、「非昏睡型」の病型を新設した。

平成 23 年度以降、厚生労働省研究班は急性肝不全の診断基準に準拠して全国調査を実施しており、2010~2013 年に発症した急性肝不全と LOHF の計 1,061 例が

登録された³⁾⁷⁾⁸⁾。これら症例の解析から、わが国における急性肝不全の課題が浮かび上がってきた。

1. 根絶できない医原病としての B 型再活性化症例

2010~2013 年の発症例の病型は、非昏睡型が 512 例 (48.3%)、急性型が 283 例 (26.7%)、亜急性型が 226 例 (21.3%)、LOHF が 40 例 (3.8%) であった³⁾⁷⁾⁸⁾。肝炎以外の症例は 198 例 (18.7%) で、その内訳は循環不全が 136 例 (68.7%) と最も多く、代謝性が 27 例 (13.6%)、薬物中毒が 14 例 (7.1%) で次いでいた。わが国の急性肝不全、LOHF は肝炎以外の症例が少なく、欧米で重要な薬物中毒は全体の 1.3% を占めるに過ぎないことが明らかになった。一方、肝炎症例におけるウイルス性の比率は、非昏睡型が 36.9% (148/401)、急性型が 45.2% (98/217)、亜急性型が 29.0% (60/207)、LOHF が 34.2% (13/38) であった。ウイルス性の比率は 1998~2009 年までの劇症肝炎、LOHF 計 1,186 例では、急性型が 67.4% (366/543)、亜急性型が 30.9% (170/551)、LOHF が 18.5% (17/92) であり⁹⁾¹⁰⁾、最近の症例では特に急性型で低率になっていた。

ウイルス性のうち B 型は 225 例 (70.5%) で、肝炎症例の 26.1% を占めている。感染形式では急性感染 127 例、キャリア 90 例、判別不能 8 例で、急性感染例とキャリア例の比率は 1.4 : 1 であった。一方、2009 年までの症例では、劇症肝炎、LOHF の 39.0% が B 型であり、急性感染例 (255 例) とキャリア例 (162 例) の比率は 1.6 : 1 であった⁹⁾¹⁰⁾。急性型でウイルス性症例の比率が低下したのは、主として急性感染例の減少が原因である。また、B 型キャリア例の登録数を経時的に見ると (Fig. 1)、1998 年以降は一時的に減少する傾向が見られている。わが国では B 型重症肝炎に対して、1998 年ごろから保険診療外で核酸アナログが投与されるようになっており、その普及が劇症化阻止に繋がったと推定される。しかし、2004 年以降には免疫抑制・化学療法による B 型既往感染の再活性化例が見られるようにな

Table 1 急性肝不全の診断基準 (厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班: 2011 年)⁵⁾

正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から 8 週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が 40% 以下ないしは INR 値 1.5 以上を示すものを「急性肝不全」と診断する。急性肝不全は肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度が I 度までの「非昏睡型」と、昏睡 II 度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。また、「昏睡型急性肝不全」は初発症状出現から昏睡 II 度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が 10 日以内の「急性型」と、11 日以降 56 日以内の「亜急性型」に分類する。

- (注 1) B 型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は「急性肝不全」に含める。また、自己免疫性で先行する慢性肝疾患の有無が不明の症例は、肝機能障害を発症する前の肝機能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」に含めて扱う。
- (注 2) アルコール性肝炎は原則的に慢性肝疾患を基盤として発症する病態であり、「急性肝不全」から除外する。但し、先行する慢性肝疾患が肥満ないしアルコールによる脂肪肝の症例は、肝機能障害の原因がアルコール摂取ではなく、その発症前の肝予備能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」として扱う。
- (注 3) 薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、代謝異常など肝臓の炎症を伴わない肝不全も「急性肝不全」に含める。ウイルス性、自己免疫性、薬物アレルギーなど肝臓に炎症を伴う肝不全は「劇症肝炎」として扱う。
- (注 4) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類 (1972 年) に基づく。但し、小児では「第 5 回小児肝臓ワークショップ (1988 年) による小児肝性昏睡の分類」を用いる。
- (注 5) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針 (2002 年) を改変した新指針に基づく。
- (注 6) プロトロンビン時間が 40% 以下ないしは INR 値 1.5 以上で、初発症状出現から 8 週以降 24 週以内に昏睡 II 度以上の脳症を発現する症例は「遅発性肝不全」と診断し、「急性肝不全」の類縁疾患として扱う。

Fig. 1 Number of HBV Carriers and Patients with Previously Resolved HBV Infection Developing Acute Liver Failure and Late Onset Hepatic Failure (LOHF).

Black and Grey columns mean patients with previous resolved HBV infection and HBV carriers, respectively, receiving immunosuppressive therapies and anti-cancer chemotherapies. Patients without hepatic coma were included during 2010 and 2013.

り、登録数は再び増加に転じた。2004～2009 年の 6 年間では、キャリア 66 例のうち 17 例 (25.8%) が *de novo* B 型肝炎であった¹⁰⁾¹¹⁾。これら症例は全例が亜急性型で死の転帰を遂げており、うち 14 例は悪性リンパ腫、13 例ではリツキシマブが投与されていた¹⁰⁾¹¹⁾。リツキシマブ投与例における B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化は、欧米では 2000 年ごろから注目されており¹²⁾¹³⁾、わが国でも後ろ向き研究で同様の指摘があったが¹⁴⁾、こ

れが全国調査でも確認された。

この状況を鑑みて、厚生労働省研究班は「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策のガイドライン」を 2009 年に発表した¹⁵⁾。その後、同研究班が実施した全国調査では、2010 年以降は B 型既往感染の再活性化例がむしろ増加している (Fig. 1)³⁾⁷⁾⁸⁾。また、免疫抑制・化学療法によって再活性化した HBs 抗原陽性キャリアも 26 例登録されており、B 型キャリア 89 例のうち 51

Fig. 2 Clinical Course of 83 Years Old Male Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Anti-Phospholipid Antibody Syndrome.

In this patient, prothrombin time values (%) were decreased at baseline due to oral intake of warfarin. He was diagnosed as having subacute type acute liver failure at 16 months after initiation of immunosuppressive therapy.

例 (57.3%) は医原病に相当するという深刻な実態が明らかになった。また、B 型既往感染の再活性化例の病態も変化している。2010 年以降は亜急性型以外の病型も見られ、早期の核酸アナログ投与で救命できた非昏睡型症例、生体肝移植実施例なども登録されている。なお、誘因となる治療もリツキシマブが減り、化学療法よりも免疫抑制療法が増加し、関節リウマチ、膠原病、潰瘍性大腸炎などの症例が登録されるようになった。

筆者の施設で 2013 年発症として登録した SLE 症例を提示する (Fig. 2)。我々は 2014 年にも劇症化して死亡した関節リウマチ症例を経験している。これらは何れも 80 歳以上の高齢者で、HBc 抗体価が高力価であることから、免疫監視期で HBs 抗原が陰性化したキャリアと推定される。また、厚労省研究班には免疫抑制・化学療法未実施で再活性化後に劇症化して死亡した B 型既往感染例が 2012 年に登録された³⁾。この症例も 80 歳以上で HBc 抗体が高力価であった。これら報告を受けて、同研究班は「急性肝不全の成因分類」を 2015 年に改訂した (Table 2)¹⁶⁾。B 型キャリア例は「HBs

抗原陽性例」と「HBs 抗原陰性例」に分類して、それぞれ「誘因なし」と「免疫抑制・化学療法による再活性化例」に区分することにした。

免疫抑制療法を実施している B 型既往感染例では、血清 HBV-DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上になる累積頻度が治療開始 6 カ月で 3.2% であり、その後の再活性化リスクが軽減する¹⁷⁾。一方、リツキシマブ投与例では、治療終了 12 カ月後までは再活性化リスクが高いことが明らかになっている¹⁸⁾。日本肝臓学会は治療法による再活性化リスクの差異を考慮し、「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策のガイドライン」を 2013 年に改訂した¹⁹⁾。このガイドラインは医療経済的観点から見直す必要があるが、当面は免疫抑制療法の領域でも、同ガイドラインを遵守する啓発活動を続ける必要がある。

2. 肝移植を含めた集学的治療の問題点

2010～2013 年に発症した急性肝不全、LOHF のうち肝炎症例では、非昏睡型は 8 例 (2.0%)、急性型は 41

Table 2 急性肝不全の成因分類 (厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班: 2015 年改訂版)¹⁶⁾

-
- I. ウイルス性: 以下のウイルス検査等の基準を満たし, 臨床経過から当該ウイルスが肝障害の原因と考えられる症例
- I-① A 型: IgM-HAV 抗体陽性
- I-② B 型: HBs 抗原または IgM-HBc 抗体が陽性, HBV-DNA のみが陽性の場合もある*
- I-②-1. 急性感染例: 以下の 3 項目のうち, いずれかに該当する症例
- ・発症前に HBs 抗原が陰性で 1 年以内に免疫抑制・化学療法の未実施例
 - ・IgM-HBc 抗体が高力価の症例
 - ・HBc 抗体が低力価の症例
- I-②-2. キャリア例: 以下の 4 項目のうち, いずれかに該当する症例
- ・発症前に HBs 抗原が陽性の症例 (A)
 - ・IgM-HBc 抗体が低力価の症例 (B)
 - ・HBc 抗体が高力価の症例 (C)
 - ・発症前に HBs 抗原陰性, HBc 抗体ないし HBs 抗体が陽性 (D)
- I-②-2.i. HBs 抗原陽性の無症候性キャリア (誘因なし)
- 上記 A, B, C の何れかに該当し, 1 年以内に免疫抑制・化学療法が未実施の症例
- I-②-2.ii. HBs 抗原陽性の無症候性キャリア (誘因あり: 再活性化例)
- 上記 A, B, C の何れかに該当し, 1 年以内に免疫抑制・化学療法の実施した症例
- I-②-2.iii. HBs 抗原陰性の既往感染例 (誘因なし)
- 上記 D に該当し, 1 年以内に免疫抑制・化学療法の未実施の症例
- I-②-2.iv. HBs 抗原陰性の既往感染例 (誘因あり: 再活性化例, *de novo* B 型肝炎)
- 上記 D に該当し, 1 年以内に免疫抑制・化学療法の実施した症例
- I-②-3. 分類不能例: ・上記の何れにも該当しない症例
- *肝炎発症時には原則的に HBV-DNA 量が高値であることを考慮して診断する
- I-③ C 型: HCV 抗体ないし HCV-RNA が陽性の症例
- I-④ E 型: IgA-HEV 抗体ないし HEV-RNA が陽性の症例
- I-⑤ その他のウイルス: EBV, CMV などの急性感染, 再活性化を抗体ないし遺伝子検査で証明した症例
- II. 自己免疫性: 国際診断基準を満たす症例, または抗核抗体陽性ないし血清 IgG 濃度が正常上限の 1.1 倍以上の症例**
- **上記基準を満たさない成因不明例ないし薬物性症例にも自己免疫性肝炎が含まれている可能性を念頭において治療を開始する
- III. 薬物性: 臨床経過から内服している薬物が肝障害の原因と考えられる症例
- III-① アレルギー性 (肝炎症例) ***
- III-② 中毒性 (肝炎以外の症例) ***
- ***アレルギー性と中毒性は, 肝生検未施行例では薬物の種類, 量および臨床経過によって分類する
- IV. その他の肝炎以外の症例: 臨床経過に基づいて以下の成因に分類する
- IV-① 循環障害****
- IV-② 代謝性: Wilson 病, 神経性食欲不振症, 急性妊娠脂肪肝, Reye 症候群など
- IV-③ 悪性腫瘍の肝浸潤
- IV-④ 肝切除後ないし肝移植後肝不全
- IV-⑤ その他
- ****肝切除後ないし肝移植後以外の術後肝不全, 感染症ないし DIC に伴う肝不全, 熱中症などは循環障害の病態を呈する場合は多いことを考慮して分類する
- V. 成因不明: 十分な検査を実施したにも拘らず, 上記の何れにも分類されない症例
- VI. 評価不能: 十分な検査を実施されていないため, 上記の何れにも分類されない症例
-

例 (18.9%), 亜急性型は 52 例 (25.1%), LOHF は 10 例 (26.3%) で肝移植が実施された³⁾⁷⁾⁸⁾. 劇症肝炎, LOHF における肝移植の実施率は, 急性型では 1998~2003 年が 14.6%, 2004~2009 年が 15.9%, 亜急性型ではそれぞれ 26.4% と 30.9%, LOHF では 18.8% と 17.9% で

あった⁹⁾¹⁰⁾. 2010 年 7 月に改正臓器移植法が施行され, 救急性が 10 点で最も高い劇症肝炎の症例は, 脳死肝移植の機会が大幅に増加した. しかし, 肝移植の実施率は 2010 年以降も明らかな変化が見られない. その原因としては, 変貌する患者背景が注目される. 患者は徐々

Table 3 急性肝不全, LOHF 症例 (肝炎症例) の患者背景^{3) 7)~10)}

患者背景	急性型			亜急性型			LOHF		
	症例数	年齢*	基礎疾患** (%)	症例数	年齢	基礎疾患 (%)	症例数	年齢	基礎疾患 (%)
1998 ~ 2003 年	316	45.1 ± 16.6	32.7	318	47.8 ± 17.1	41.5	64	51.9 ± 15.0	51.6
2004 ~ 2009 年	227	48.8 ± 16.9	40.0	233	53.4 ± 16.7	52.6	28	58.0 ± 14.4	50.0
2010 ~ 2013 年	214	49.7 ± 20.7	57.1	207	53.7 ± 19.4	54.4	38	61.1 ± 11.4	73.7

救命率 (%)	急性型			亜急性型			LOHF		
	全体	内科治療	肝移植	全体	内科治療	肝移植	全体	内科治療	肝移植
1998 ~ 2003 年	56.3	53.7	71.7	39.3	24.4	81.0	23.4	11.5	75.0
2004 ~ 2009 年	54.2	48.7	83.3	40.8	24.2	77.8	28.6	13.0	100
2010 ~ 2013 年	49.3	44.3	70.7	40.6	27.1	80.8	18.4	3.6	60.0

*歳：平均±SD, **生活習慣病, 悪性腫瘍, 精神疾患など

に高齢化しており³⁾⁹⁾¹⁰⁾, 平均年齢は 1998~2003 年に比して 2010~2013 年は急性型で 4.6 歳, 亜急性型で 5.9 歳, LOHF で 9.2 歳高くなった (Table 3). 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頻度も高くなり, 上記の期間で急性型では 32.7% から 57.1%, 亜急性型では 41.5% から 54.4%, LOHF では 51.6% から 73.7% へと上昇した. このため肝移植の適応とならない症例が増加しているものと考えられる. この結果, 急性肝不全症例の予後も最近では特に急性型で不良になっている (Table 3). 急性型は血液浄化療法など内科的集学的治療で救命可能な症例が多いが, 内科治療による救命率は 1998~2003 年が 53.7%, 2004~2009 年が 48.7%, 2010~2013 年が 44.3% であり, この期間で 9.4% 低率になった. 亜急性型では救命率に大きな変化は見られないが, LOHF の内科治療による救命率は 2010~2013 年は 3.6% であり, 肝移植未実施での救命は困難になっている.

患者背景の変化に応じて, 肝臓病専門医の治療方針にも変化が見られている. 急性肝不全の診療では, 成因に対する治療, 人工肝補助療法とともに合併症, 多臓器不全の対策が重要である. 感染症, 腎不全, 消化管出血, 脳浮腫, 心不全などに注意する必要があるが, 2010~2013 年の症例で最も高率に見られたのは播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation : DIC) で, 合併頻度は肝炎症例の非昏睡型が 10.4%, 急性型が 47.8%, 亜急性型が 42.7%, LOHF が 52.6%, 肝炎以外の症例は全体で 54.7% であった³⁾⁸⁾. この頻度は 1998~2009 年の症例と差化はない⁹⁾¹⁰⁾. しかし, 抗凝固

療法の実施頻度は 1998~2003 年は急性型で 57.3%, 亜急性型で 60.0%, LOHF で 68.3% であったが⁹⁾, 2004~2009 年はそれぞれ 43.2%, 55.1%, 39.3% になり¹⁰⁾, 2010~2012 年は 36.7%, 35.5%, 44.0%³⁾, 2013 年は 31.6%, 30.6%, 18.2% にまで低下している⁸⁾. 一方, 血液濾過透析の実施頻度は, 経時的に見ても大きな変化は見られない. 高齢, 基礎疾患の存在などの理由で, 当初から内科的治療さえも断念する症例が増加している訳ではなさそうである. 「急性肝不全は肝移植の対象疾患」であることが浸透し, 肝臓病専門医によるきめ細かな内科的集学的治療が損なわれているのではないかと危惧される.

一向に予後が向上しない急性肝不全の対策としては, 掛かり付け医, 肝臓病専門医, 移植外科医の連携体制の確立が重要である. 岩手医科大学は岩手県を中心とした北東北地域で広域肝炎ネットワークを構築している. 同大学が作成した劇症化予知式に基づいて²⁰⁾, 予測劇症化率が 20% 以上の症例は, 一律に岩手医科大学病院に搬送することによって, 昏睡出現頻度は 20.5% から 7.7% まで低下した²⁰⁾. 内科的集学的治療の重要性を証明した画期的な試みである. 一方, 筆者らは劇症肝炎, LOHF 症例をデータマイニングの手法である self-organizing map (SOM) 法で解析すると, 多変量解析に基づいた従来の病型を異なるクラスターに分類されることを見出した²¹⁾. そこで, データマイニングの各種手法を駆使し, 決定木法²²⁾と neural network の radial basis function (RBF) 法および back propagation (BP) 法を作成し, さらにこれらを組み合わせた統合ハイブ

リットモデルを構築した²³⁾。多変量解析を基に作成したスコアリング・システムでは、予測死亡率は4点で56%、5点で74%とグレイゾーンが存在したが²⁴⁾、データマイニングの手法によって、これら症例における予後予測精度も高まった。現在、統合ハイブリットモデルはスタンド/アローン・システムで試験運用しているが、ブラウザー/サーバー・システムも構築しており²⁵⁾、IDが配布され、パスワードを設定した施設では自由にアクセスができるようになる予定である。全国に治療拠点を配置し、これらシステムを利用して、肝移植も含めた集学的治療の体系を確立することで、急性肝不全症例の予後は向上する可能性がある。

3. 疾患概念と診断基準に関する課題

わが国の劇症肝炎および急性肝不全の診断基準では、先行する慢性肝疾患が存在する症例は除外することになっている¹⁾⁵⁾⁶⁾。B型キャリア例および自己免疫性症例では先行する慢性肝疾患が明確でない場合も多い。また、生活習慣の変化で基礎疾患として脂肪性肝疾患を有する症例が増加している。このため急性肝不全の診断基準では、「発症前に明らかな肝予備能の低下が認められない場合」は除外する必要がないことが注記された。なお、重症型アルコール性肝炎は肝硬変を基盤として発症する場合が多いことから、急性肝不全から除外することを規定した。

一方、HBVが蔓延するアジアでは、B型慢性肝疾患を基盤として急性ないし亜急性の経過で進行する肝不全症例が多い。このためacute-on-chronic liver failure (ACLF)が急性肝不全よりも注目されている。ACLFは元来、アルコール性肝硬変の患者が大量飲酒を契機にアルコール性肝炎を併発し、肝不全に至った場合の診断名であった。しかし、肝硬変症例が感染症などを契機に肝不全、肝腎症候群などが急速に進行する場合もACLFと称するのが一般的である。アジア太平洋肝臓病会議 (APASL) は「慢性肝疾患症例がウイルス感染、薬物性肝障害、飲酒、感染症、出血などが原因で総ビリルビンが5.0 mg/dL以上、プロトロンビン時間40%未満ないしINRが1.5以上を呈し、4週以内に腹水、肝性脳症などの肝不全症候を呈する病態」と定義することを推奨している²⁶⁾²⁷⁾。一方、中国医学協会(CMA)は肝不全の基準として、プロトロンビン時間は同様の数値を採用しているが、総ビリルビンは10.0 mg/dL以上ないし1日で1.0 mg/dL以上の上昇と定義している²⁸⁾。また、欧州肝臓病会議 (EASL) と AASLD は多

臓器不全、特に腎機能障害を重視しており²⁹⁾、EASLの慢性肝不全協議会 (EASL-CLIF) はクレアチニン濃度とCLIF-SOFAスコアによる臓器不全で区分する基準を提唱している³⁰⁾。わが国におけるACLFの実態を調査し、海外の概念と比較して、その定義、診断基準を確立することが、今後の課題となる。

おわりに

わが国における急性肝不全の診断基準が確定し、その全国調査の結果を欧米との比較で評価することが可能になった。しかし、その予後の向上は見られず、掛かり付け医、肝臓病専門医および移植外科医の連携を強化する体制の確立が求められている。また、急性肝不全から除外しているACLFは特にアジア諸国では重要であり、わが国もその診断基準を確立して、実態を調査する必要性が生じている。C型肝炎の治療に関して一定の成果が得られた肝臓病学では、B型肝炎および非ウイルス性症例を中心とする急性肝不全、ACLFの研究が、今後はさらに注目されるであろう。

文 献

- 1) 劇症肝炎の診断基準. 「A型肝炎, 劇症肝炎: 第12回犬山シンポジウム」中外医学社, 東京, 1982, p 110—230
- 2) Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. In: Progress in Liver Diseases, Edited by H Popper, F Schaffner, eds. Grune & Stratton, New York, 1970, p282—298
- 3) 持田 智. 急性肝不全: 概念, 診断基準とわが国における実態. 日本消化器病学会雑誌 2015; 112: 813—821
- 4) Polson J, Lee WM. AASLD position paper: The management of acute liver failure. Hepatology 2005; 41: 1179—1197
- 5) 持田 智, 滝川康裕, 中山伸朗, 他. 我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立: 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, ワーキンググループ-1, 研究報告. 肝臓 2011; 52: 393—398
- 6) Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, et al. Diagnostic Criteria of Acute Liver Failure: A Report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. Hepatol Res 2011; 41: 805—812
- 7) Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver

- failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012; 47: 849—861
- 8) 持田 智. 全体研究報告書：わが国における急性肝不全および遅発性肝不全の実態(2013年)：平成26年度全国調査. 「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」平成26年度総括・分担研究報告書」2015, p92—109
- 9) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, et al. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. ummary of 698 patients between 1998 and 2003 analyzed by the annual nationwide survey. *Hepatology Res* 2008; 38: 646—657
- 10) Oketani M, Ido A, Nakayama N, et al. Etiology and Prognosis of Fulminant Hepatitis and Late Onset Hepatic Failure in Japan: Summary of the Annual Nationwide Survey between 2004 and 2009. *Hepatology Res* 2013; 43: 97—105
- 11) Oketani M, Ido A, Uto H, et al. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatology Res* 2012; 42: 627—636
- 12) Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001; 344: 68—69
- 13) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59—68
- 14) Umemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med* 2006; 45: 747—748
- 15) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策：厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009; 50 : 38—42
- 16) 持田 智, 井戸章雄, 中山伸朗, 他. ワーキンググループ-1 報告書：急性肝不全における成因分類の診断基準. 「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」平成26年度総括・分担報告書」2015, p110—114
- 17) 持田 智, 中山伸朗, 中尾将光, 他. 免疫抑制療法分科会 全体研究報告書. 「厚生労働省科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策事業(肝炎分野)」「がん化学療法および免疫抑制療法中のB型肝炎ウイルス再活性化予防対策法の確立を目指したウイルス要因と宿主要因の包括的研究」班, 平成24-26年度統合研究報告書」2015, p11—23
- 18) Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, et al. Monitoring of hepatitis B (HBV) DNA and risk of HBV reactivation in B-cell lymphoma: Prospective observational study. *Clin Infect Dis* 2015; My I. Pii: cib344. [Epub ahead of print]
- 19) B型肝炎治療ガイドライン. *肝臓* 2013; 54 : 402—472 (<http://www.jsh.or.jp/>)
- 20) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, et al. Early prediction of short-term development of hepatic encephalopathy in patients with acute liver disease unrelated to paracetamol: A prospective study in Japan. *J Hepatology* 2009; 51: 1021—1029
- 21) Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, et al. Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data-mining analysis using decision trees. *J Gastroenterol* 2012; 47: 849—861
- 22) Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, et al. Novel Classification of Acute Liver Failure through Clustering Using a Self-Organizing Map: Usefulness for Prediction of the Outcome. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1127—1135
- 23) 持田 智, 中山伸朗, 桶谷 真, 他. 劇症肝炎における予後予測ハイブリット型統合モデルの有用性. 「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」平成25年度 分担研究報告書」2014, p147—149
- 24) Naiki T, Nakayama N, Mochida S, et al. Scoring System as a Useful Model to Predict the Outcome of Patients with Acute Liver Failure: Application to Indication Criteria for Liver transplantation. *Hepatology Res* 2012; 42: 68—75
- 25) 持田 智, 中山伸朗. 高精度の劇症肝炎予後予測モデルのオンライン化：ブラウザー/サーバー・システムの構築. 「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」平成26年度総括・分担研究報告書」2015, p133—137
- 26) Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations

- of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 269—282
- 27) Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, 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: 454—471
- 28) Zhang Q, Li Y, Han T, et al. Comparison of current diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0122158
- 29) Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336—1348
- 30) Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426—1437

本論文内容に関連する著者の利益相反：

持田 智 (SRL (株), ブリストルマイヤーズ (株), MSD (株), 味の素製薬 (株), 東レメディカル (株), 田辺三菱製薬 (株), エーザイ (株), 中外製薬 (株))

Recent status of acute liver failure in Japan

Satoshi Mochida*

Key words: acute liver failure fulminant hepatitis HBV reactivation liver transplantation
Kanzo 2015; 56: 453—460

Department of Gastroenterology & Hepatology, Saitama Medical University

*Corresponding author: smochida@saitama-med.ac.jp