

特集：急性肝不全における内科的治療と肝移植の進歩

劇症肝炎における新たな肝移植ガイドライン作成の試み

厚生労働省「難治性の肝疾患調査研究班」劇症肝炎分科会ワーキンググループ¹⁾
 岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学²⁾
 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科³⁾
 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学⁴⁾
 内木隆文^{1),2)}, 森脇久隆^{1),2)}, 持田 智^{1),3)}, 坪内博仁^{1),4)}

要旨：今回、厚生労働省研究班に登録された劇症肝炎症例を基に新たなガイドライン作成を試みた。【方法】1998年～2003年の劇症肝炎登録例の556例（生存208例，死亡348例）。昏睡Ⅱ度以上の脳症出現時における臨床成績を基に，多変量解析により6項目を選択し，ポイント割付で総得点による分類を試みた。①発症から脳症まで：0=0～5日，1=6～10日，2=11日以上，②PT（%）：0=20.1%以上，1=5.1%～20.0%，2=5.0%以下，③TB：0=10mg/dL未満，1=10～15mg/dL，2=15mg/dL以上，④D/T：0=0.7以上，1=0.5～0.69，2点：0.5未満，⑤血小板数（万）：0=10.1以上，1=5.1～10.0，2=5.0以下，⑥肝萎縮：0=なし，1=あり。【結果】5点以上の症例における死亡率は84.1%であった。5点以上を死亡予測として，実際の予後と比較すると sensitivity 0.80, specificity 0.76, PPV 0.84, NPV 0.70であった。新ガイドライン（案）では簡便な評価項目で，脳症出現時の検討でも良好に予後を判別できると考えられた。

【索引用語】 ガイドライン，肝移植，劇症肝炎，急性肝不全

はじめに

わが国において劇症肝炎は年間300～500例程度と考えられ，劇症肝炎の定義がされた1982年と比較するとかなり減少し，大きく様変わりしている。とりわけ，ウイルス性肝炎を念頭に定義された狭義の劇症肝炎は抗ウイルス剤の使用などにより減少し，難治性であった他の原因のものが肝再生も得られにくく問題となっている。最近の全国調査でも内科治療の救命率は急性型で56.8%，亜急性型で32.1%であり¹⁾，ここ数年は改善しているとは言い難い。2006年の日本肝移植研究会の報告では年間で44例の急性肝不全の症例に肝移植が行われており，移植例での1年生存率は72.7%の成績である²⁾。肝移植症例全体の1年生存率は82.7%でありそれより若干成績が悪いが，あきらかに内科治療を凌駕していると言える。この成績や，2004年1月から成人の劇症肝炎，肝不全例も保険適応となったことを考慮すると，肝移植はもはや特殊な治療法でなく，通常の治療選択肢の1つとして劇症肝炎を扱う内科医もしくは救急医，集中治療医は意識しなくてはならない。しかしながら移植が進んだ現在においても，どのタイミングで移植に移るべきかは依然難しい課題である。むろん，内科的治療に固執する余り移植の妨げになり得ることも十分にあり，また早計な肝移植の導入は劇症肝炎の内科的救命例が以前の生活まで回復しうることを考慮すると，生涯にわたる免疫抑制剤の投与や，術後の合併症のことをあげるまで

もなく避けなければならない。医療の現場においては他の移植適応疾患とは異なり，いわゆるゴールデンタイムが限定され，移植準備期間も極めて短いため，いかに即断，即決できるガイドラインを作成できるかが肝要であると思われる。

I. 新たな肝移植ガイドライン作成にあたっての経緯

日本では，劇症肝炎に対する肝移植の適応は，1996年に日本急性肝不全研究会の作成した肝移植適応ガイドライン（表1）³⁾に従って検討されてきた。現在の脳死移植基準もこのガイドラインに則って検討されている。このガイドラインはⅡ度以上の肝性昏睡が発症した時点で患者の年齢や病型，PTおよびビリルビン値など簡単な肝機能検査値を基に初回の予後予測を行い，さらに内科的治療を5日間実施できた症例では肝性脳症とPTの改善状況から予後を再予測することが特徴である。作成された当初は正診率が83%と高率であり，優れたガイドラインと考えられたが，内科的治療や肝移植の実態が変化する中で有用性が低下している。

1998年から2003年の肝移植非実施例を対象にガイドラインの正診率を再評価すると急性型は67%，亜急性型は78%であり，特に急性型において低率となっている⁴⁾。またそれ以外にも施設基準として昭和大学の基準⁵⁾（表2）や，千葉大学の基準⁶⁾（表3）が提

表 1 劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン

- I) 脳症発現時に次の 5 項目のうち 2 項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行う。
1. 年齢：≥45 歳
 2. 初発症状から脳症発現までの日数：≥11 日（すなわち亜急性型）
 3. プロトロンビン時間：<10%
 4. 血清総ビリルビン濃度：≥18.0 mg/dL
 5. 直接 / 総ビリルビン比：≤0.67
- II) 治療開始（脳症発現）から 5 日後における予後の再予測
1. 脳症が I 度以内に覚醒、あるいは、昏睡度で II 度以上の改善
 2. プロトロンビン時間が 50%以上に改善
- 以上の項目のうちで、認められる項目数が 2 項目の場合：生存と予測して肝移植の登録を取り消す。
0 または 1 項目の場合：死亡と予測して肝移植の登録を継続する。

（第 22 回日本急性肝不全研究会 1996.4）

案されている。海外において急性肝不全症例における移植基準は、以前よりイギリスの King's College の基準⁷⁾ やフランスの Hospital Beaujon の基準⁸⁾ などが示されており、有用性が確認されている。また、最近では慢性肝不全の移植適応評価に利用されている MELDscore も急性肝不全症例の移植の適応に応用されている⁹⁾。これら海外の基準を、成因も異なり、脳死移植症例が極めて少なく、かつ内科治療が世界の先端であろう日本の現状にそのまま当てはめるのは、先述した移植基準が現状に見合わなくなっているとはいえ、早計であると考えられる。今回鹿児島大学 坪内教授を中心とした、厚生労働省「難治性肝疾患調査研究班」の劇症肝炎分科会内のワーキンググループにおいて、この肝移植ガイドラインを新たに見直す作業が開始された。当科は 1996 年に肝移植ガイドラインを策定した経緯もあり、今回、新たに厚生労働省研究班に集積された劇症肝炎症例を基に新たなガイドライン作成を試みた。

II. 方法と成績

対象は埼玉医大が難治性の肝疾患調査研究班の班長であった 1998 年～2003 年に全国調査によって集積された劇症肝炎症例（698 例）のうち解析可能な症例でかつ肝移植未施行の 556 例（生存 208 例，死亡 348 例）を基にしている（表 4）。前回のガイドライン作成の流れを汲み、簡潔・簡便な指標で特異度が高い判別方法を目標に作成を試みた。劇症肝炎を昏睡 II 度以上の脳症発現時における臨床成績を基に、単変量解析およびステップワイズ法による多変量解析を実施した。別図に検討したパラメーター一覧を掲載する（表 5）。

表 2 移植適応ガイドライン 与芝の適応基準¹⁾ 1995 年

1. 黄疸出現から脳症発現までの日数が 14 日以上であること
2. 脳症発現時の血清総ビリルビン値が 20 mg/dL 以上であること
3. 脳症発現時の CT による肝容積が 600 mL 以下であること
4. 3 日間の肝補助療法後脳症の改善がないこと
以上 3 項目を満たす場合、移植適応ありと判定する

表 3 千葉大学救急医学の基準⁶⁾ 1999 年

1. 初期症状から脳症発現までの日数が 11 日以上であること
2. 初期症状から脳症発現までの日数が 10 日以下で肝萎縮を認めること
3. 初期症状から脳症発現までの日数が 10 日以下で肝萎縮を認めないが、日本急性肝不全研究会の基準を満たす場合
以上、いずれかの項目を満たす場合、移植適応ありと判定する

（文献^{1)~3)}より作表して引用）

単変量解析にて 18 項目が抽出され、その項目をステップワイズ法にて変数選択し、多変量解析の結果、予後に寄与する因子としては、脳症発現時の HGF、TB、D/T、PT、ATIII、NH3、血小板数、肝萎縮、発症から昏睡までの日数、年齢の 10 項目が抽出された（表 6）。

前回のガイドラインと同様に年齢に関しては高い有意差がでるものの、実際に肝移植の適応となり易い小児例等においてガイドラインの意義が活かさないことを考慮し、選択していない。また、以前より諸施設からも HGF は非常に有用なパラメーターであると報告されて、今回の検討においても極めて有用であると考えられたが、測定された症例数が少なく、かつ、当日のうちに結果がでないことを考慮し、選択から外している、今後は埼玉医大を中心とした HGF の迅速測定キットが普及するようになれば新たなパラメーターになり得ると思われる。アンモニアやアルブミンなども大変有用なマーカーであり予後を推定するマーカーになり得るが、これらのパラメーターを増やしても後述する 6 項目による検討を凌ぐことがないため、簡潔であることを優先し加えていない。もちろんこれらの残りのマーカーも症例の蓄積により新たに見直される可能性も十分に有しており、今後 validation を行っていくうえにおいて注意深い検討を要する。今回の検討において最も強力なパラメーターは肝萎縮である。前回のガイドラインの作成時の検討においても肝移植は強力なパラメーターになり得ると思われ、また実際の

表4 劇症肝炎, LOHFの成因, 合併症, 予後 (1998年~2003年の発症例)

		急性型 (n=316)	亜急性型 (n=318)	LOHF (n=64)
男:女 (:不明)		167:148 (:1)	151:168 (:1)	27:37
年齢		45.1±16.6 ^{a)}	47.8±17.1 **	51.9±15.0 ***#
HBV carrier (%)		12.3 (37/302)	17.2 (53/308)*	4.8 (3/62)##
基礎疾患 ^{b)} (%)		32.7 (102/312)	41.5 (130/313)**	51.6 (33/64)**
薬物歴 (%)		36.6 (112/306)	45.4 (138/304)**	50.0 (31/62)*
成因 (%)	ウイルス性	70.9	31.4	12.5
	自己免疫性	1.6	10.7	14.1
	薬物性	6.0	11.3	18.8
	不明性	18.7	41.8	50.0
	評価不能例	2.8	4.7	4.7
合併症 (%)	感染	37.2	40.8	50.8
	脳浮腫	35.3	29.0	18.8**
	消化管出血	22.2	17.0**	26.2##
	腎不全	42.9	30.2	44.4
	DIC	43.4	41.8	33.9
	心不全	10.9	9.6	13.3
救命率 (%)	内科的治療	53.7 (145/270)	24.4 (57/234)**	11.5 (6/52)***#
	肝移植例	71.7 (33/46)	81.0 (68/84)	75.0 (9/12)
	全体	56.3 (178/316)	39.3 (125/318)**	23.4 (15/64)***#

^{a)} 平均±SD, ^{b)} 生活習慣病, 悪性腫瘍, 精神疾患など

*P<0.1, **P<0.05 vs 急性型, #P<0.1, ##P<0.05 vs 亜急性型

(厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班による全国集計⁴⁾より)

表5 調査解析の検討項目

脳症発症時における検討したパラメータ 性別, 病型, 年齢, O-C, 発熱症状, 黄疸症状, 痙攣症状, 頻脈, 肝濁音界の消失, 振戦, 肝性口臭, 浮腫, 肝萎縮, PT%, HPT%, ATIII%, ALB, TB, DB, D/T AST, ALT, AFP, NH3, HGF, PLT, WBC
単変量 (χ^2 検定もしくは <i>t</i> 検定) において有意なパラメータ 年齢, O-C, 頻脈, 肝濁音界の消失, 浮腫, 肝萎縮, ALB, TB, DB, D/T, AST, ALT, NH3, HGF, PT%, HPT%, ATIII%, PLT

現場においても使用されていたが, 客観的な評価を得るのが難しいと考え当時は外された。今回の検討においてもアンケートによる集計であるため, 萎縮は主観的評価に過ぎない。しかしながらCTの性能があがり, ほぼすべての施設において発症時にCTによる容積計算ができることを考慮すると, 萎縮の客観的評価が確立されれば, 有用なパラメータになり得ると考え採用した。さらに新たに血小板低値をパラメータとして採用したが, 検定の結果ではこれにより明らかに判別能(死亡率)があがることが確認された。この背景にはおそらく狭義の劇症肝炎というより, 劇症肝不全とい

うべき多臓器不全を現しているパラメータではないかと推察された。それ以外のパラメータは主に前回のガイドラインと同様の項目を踏襲している。

この6項目のパラメータを探索的検討によりそれぞれ変曲点となり得るところで3群に区切り, Child分類のようなスコアリングを提案し総得点による分類を試みている。

III. 新肝移植ガイドライン (案) (表7)

- ①発症から脳症までの日数 : 0=0~5日, 1=6~10日, 2=11日以上。
- ②PT (%) : 0=20.1%以上, 1=5.1%~20.0%, 2=5.0%以下。
- ③TB : 0=10 mg/dL未滿, 1=10~15 mg/dL, 2=15 mg/dL以上。
- ④D/T : 0=0.7以上, 1=0.5~0.69, 2点:0.5未滿。
- ⑤血小板数 (万) : 0=10.1以上, 1=5.1~10.0, 2=5.0以下。
- ⑥肝萎縮 : 0=なし, 1=あり。

これらのポイントをもとに総得点を計算し死亡率と比較すると, 別図のごとくとなる (図1)。総得点が高くなるほど死亡率が高くなり, 相関する様子が確認

表6 全国調査解析の検討項目

	単位オッズ (死>生)	(95% CI)	p-value
肝萎縮	9.777		<0.0001
TB	1.0993	(1.043 ~ 1.168)	0.0009
D/T	0.000446	(0.0001146 ~ 0.081412)	0.0062
NH3	1.007	(1.002 ~ 1.014)	0.0098
年齢	1.0654	(1.010 ~ 1.136)	0.0113
PT%	0.9773	(0.959 ~ 0.995)	0.0115
HGF	1.1837	(1.049 ~ 1.374)	0.0139
O-C	1.0687	(1.014 ~ 1.141)	0.0270
ALB	0.0409	(0.129 ~ 0.906)	0.0312
PLT	0.9648	(0.931 ~ 0.999)	0.0489

表7 移植適応基準スコアリング (案)

ポイント	0	1	2
O-C	0 ~ 5 日	6 ~ 10 日	11 日 ~
PT%	20.1% ~	5.1% ~ 20.0%	0% ~ 5.0%
TB	~ 9.9	10 ~ 14.9	15 ~
D/T	0.7 ~	0.5 ~ 0.69	0 ~ 0.49
PLT	10.1 ~	5.1 ~ 10.0	5.0 万以下
肝萎縮	なし	あり	

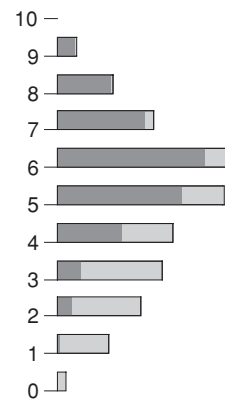
脳症発症時のデータより評価

総得点	死亡数および率	FHA/FHS/LOHF
9 点以上	9/10 (90.0%)	2/4/4
8	26/27 (96.3%)	2/20/5
7	42/46 (91.3%)	10/30/6
6	71/83 (85.5%)	20/52/11
5	59/80 (73.8%)	26/41/12
4	31/55 (56.3%)	32/22/1
3	12/38 (31.6%)	44/4/2
2	8/40 (20.0%)	35/5/0
1	2/23 (8.7%)	25/0/0
0	0/5 (0.0%)	5/0/0

スコアリングによる5点以上の症例の死亡確率は80%以上

図1 移植適応基準スコアリング (案)

グラフ濃い部分が死亡



Sensitivity 0.80
Specificity 0.76

された。この相関のみでも、例えば6点と判定された症例の死亡予測は85.5%であると推定され、肝移植のインフォームドコンセントに極めて有用なデータであると推察される。もちろんスコアリングによる連続データとなるため、点数のみで移植適応と判断するこ

とは難しいが、総得点にて5点以上の症例における死亡率は84.1%であることより、5点以上を死亡予測として移植適応とすれば、実際の予後と比較すると sensitivity 0.80, specificity 0.76, PPV 0.84, NPV 0.70 であり、前回のガイドラインと比しても遜色のない結

果となった。正診率は急性型 75.0%，亜急性型 87.1% で若干亜急性型が高いが、有意差は認められなかった。

IV. 新肝移植ガイドライン（案）の問題点

最大の問題点は先述したように肝萎縮の基準が今回基となっているアンケート調査においては「ある・なし」の主観的評価のみであることと、かつ確認された時間が不正確であるため、脳症発症時といえない点である。この点を改善するために、現在の調査用紙では肝萎縮の程度（容積を含む）と測定日の記載を求めている。また各施設からの報告にて肝萎縮を客観的に評価する方法が提案されている。代表的なものは CT にて測定された実測肝容積を、体表面積より算出された標準肝容積）にて除する（CTV/SLV：SLV (mL) = $706.2 \times \text{BSA} (\text{m}^2) + 2.4$ ）というものであるが、報告では 80% 以下の肝萎縮においてはそれのみで 80% 近くの子後予測が可能といわれている¹⁰⁾。今後数年かけて積み重ねていく Validation において、肝萎縮の客観的評価項目を今後盛り込んでいく必要があり、さらに精度の高いガイドラインの作成を検討したい。

また、他の問題点では、スコアリングにより死亡率を客観的に評価することが可能となったが、移植推奨とされる 5 点とその下の 4 点の境界の評価が難しいと考えられる。ガイドライン案では 5 点以上であれば 80% 超の死亡率であるため、移植基準としているが、4 点の症例においても 50% 程度の死亡率である、これらの症例は現実的には多く、どのように扱うかが問題となる。案としては自己免疫性肝炎のスコアリングのように付随点を HGF のような他のパラメータに当てはめるなどが考えられる。

当ガイドラインは移植基準にもなり得るが、それ以外にもスコアリングによる死亡確率の評価がとりわけ有用であろうと考えられる。もちろん脳症発現時にこの基準を当てはめるのであるが、脳症以前にも適応でき、また最近では脳症発症前に集中治療を開始することが多いが、治療経過中においてもスコアリングによりモニター評価が可能である。

V. 考察と結語

新ガイドライン（案）では評価項目はいずれも簡便であり、脳症出現時のみの検討でも良好に予後を判別できると考えられた。今後は肝萎縮の客観的評価法を導入し、さらに 2004 年以降の症例を対象に新ガイドラインの validation を実施する予定である。

参考文献

- 1) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, ほか: 厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班 平成 19 年度研究報告書. 2005: 93.
- 2) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告 (第二報). 移植 2008; 43: 45-55.
- 3) 杉原潤一, 内藤智雄, 石木佳英, ほか: わが国における劇症肝炎の子後予測と肝移植の適応に関する多施設研究. 肝臓 2001; 42: 543-557.
- 4) 藤原研司, 持田 智, 松井 淳, ほか: 厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班 平成 16 年度研究報告書. 2005: 93.
- 5) 井上和明, 山田雅也, 与芝 真: 劇症肝炎診療の進歩. 治療: 劇症肝炎の内科治療. 肝胆膵 2001; 42: 475-481.
- 6) 北村信哉, 平澤博之, 菅井桂雄, ほか: 劇症肝炎の予知法. 診断基準, 予後評価の再検討. 肝臓 1999; 40: 170-172.
- 7) O'Grady JG, Alexander GJ, Thick M, et al: Outcome of orthotopic liver transplantation in the aetiological and clinical variants of acute liver failure. Q J Med 1988; 68: 817-824.
- 8) Bernuau J, Sammuel D, Durand F, et al: Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal. Hepatology 1991; 14: 49.
- 9) Yantorno SE, Kremers WK, Ruff AE, et al: MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. Liver Transpl 2007; 13: 822-828.
- 10) Yamagishi Y, Saito H, Tada S, et al: Value of computedtomography-derived estimated liver volume/standard liver volume ratio for predicting the prognosis of adult fulminant hepatic failure in Japan. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2005; 20: 1843-1849.

論文受付 平成 21 年 2 月 13 日
同 受理 平成 21 年 4 月 1 日

A Novel Criteria for Selection of Patients with Fulminant Hepatitis for Liver Transplantation

Takafumi Naiki^{1),2)}, Hisataka Moriwaki^{1),2)}, Satoshi Mochida^{1),3)}, Hirohito Tsubouchi^{1),4)}
Working Group of Fulminant Hepatitis, The Intractable Liver Disease Study Group of Japan¹⁾
Department of Gastroenterology, Gifu University Graduate School of Medicine²⁾
Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine Saitama Medical University³⁾
Digestive and Life-Style Related Diseases, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences⁴⁾

A novel criterion for selection of patients with fulminant hepatitis for liver transplantation has been proposed recently by the Intractable Liver Disease Study Group of Japan. The simplified scoring system is based on six clinical components at the onset of hepatic encephalopathy. ① Duration of onset to encephalopathy : 0 = 0~5 days ; 1 = 6~10 days ; 2 = 11 days. ② Prothrombin time : 0 = 20.1% > ; 1 = 5.1%~20.0% ; 2 = <5.0% . ③ Total bilirubin : 0 = <10.0 mg/dL ; 1 = 10.1~15.0 mg/dL ; 2 = 15.1 mg/dL > ; ④ Ratio of direct bilirubin to total bilirubin : 0 = 0.7 > ; 1 = 0.5~0.69 ; 2 = <0.5. ⑤ Platelet count (/mm³) : 0 = 10.1 > ; 1 = 5.1~10.0 ; 2 = <5.0. and ⑥ Liver atrophy : 0 = none; 1 = atrophy. Liver transplantation was indicated in patients who scored more than 5 points. The sensitivity was 0.80, specificity 0.76, positive predictive value 0.84, and negative predictive value 0.70. This scoring system had high sensitivity, specificity, and predictability.