

## 当科における急性肝障害の変遷

柴田 憲邦, 大元 謙治, 野村 佳克, 河瀬 智哉, 富山 恭行,  
吉岡奈穂子, 吉田 浩司, 久保木 真, 山本晋一郎

当教室で1990年から2005年までに入院治療した急性肝障害患者（肝炎ウイルス肝炎，非肝炎ウイルス肝炎，薬剤，アルコール，自己免疫性，脂肪肝，原因不明，その他）を1990年から1997年の前期178例と，1998年から2005年の後期168例の二群にわけて比較検討した。①症例数と男女比の変化，②年齢，③肝障害の成因，④重症度（軽症は% PT 70%以上，中等症は% PT 41%以上70%未満，重症は% PT 40%以下で肝性脳症を認めないもの）について比較検討した。①症例数と男女比は前期が男性102例/76例，後期は101/67例。②平均年齢は43.7歳，48.7歳で高齢化が進んでいた。③成因は肝炎ウイルス肝炎の占める割合が37.6%から21.4%と減少した。これはインターフェロンやラミブジンなどによりB型肝炎が治療され，核酸増幅試験（NAT）の導入によって輸血後C型肝炎が減少したと考えられた。アルコールと（7.8%から19.1%）薬剤性（13.4%から18.6%）が増加した。④重症度では軽症例が増えて劇症肝炎が減っている。死亡例はB型肝炎と原因不明例であり，適切な肝移植施設への連携が必要と考えられた。現在でも原因不明例の症例数が多く，今後原因究明していかなければならない。

(平成19年1月29日受理)

### Changes in Acute Liver Dysfunction Treated in Our Department

Norikuni SHIBATA, Kenji OMOTO, Yoshikatsu NOMURA, Tomoya KAWASE,  
Yasuyuki TOMIYAMA, Naoko YOSHIOKA, Kouji YOSHIDA, Makoto KUBOKI,  
Sinichiro YAMAMOTO

A comparative study was performed on patients who were admitted to our department to undergo treatment for acute liver dysfunction (viral hepatitis, hepatitis induced by drugs for non-viral hepatitis, alcohol-related hepatitis, autoimmune hepatitis, fatty liver, hepatitis of unknown etiology, etc.) during the period from 1990 to 2005. The patients were divided into two groups for the comparative study: 178 patients in the first period from 1990 to 1997, and 168 patients in the latter period from 1998 to 2005. The two groups were compared with regard to ①changes in the number of cases and sex ratio, ②age, ③cause of liver dysfunction, and ④severity (mild:  $PT \geq 70\%$ , moderate:  $PT \geq 41\%$  but  $< 70\%$ , severe:  $PT \leq 40\%$  with no hepatic encephalopathy). ①The number of male and female patients was 102/76 during the first period, and 101/67 during the latter period. ②The average age of the two groups was 43.7 and 48.7 years, respectively, indicating that the disease occurred in patients of higher ages than before. ③Regarding the cause of liver dysfunction, the ratio of patients with viral hepatitis decreased from 37.6% to 21.4%.

This was considered to be due to the introduction of interferon and Lamivudine for the treatment of hepatitis B, and the decrease in posttransfusion hepatitis C following the introduction of nucleic-acid amplification testing (NAT). An increase was confirmed in the development of alcohol-related hepatitis (from 7.8% to 19.1%) and drug-induced hepatitis (from 13.4% to 18.6%).

④ Regarding severity, the number of cases with mild hepatitis increased, while the number of cases with fulminant hepatitis decreased. Death was confirmed in cases of hepatitis B and hepatitis of unknown etiology, and cooperation with the appropriate facilities for liver transplantation was considered necessary. Even at present, there are many cases of unknown etiology, and thus further research should be performed to clarify the causes of the disease. (Accepted on January 29, 2007) *Kawasaki Medical Journal* 33(3): 225-232, 2007

**Key Words** ① Hepatitis A ② Hepatitis B ③ Hepatitis C

## 緒 言

最近の急性肝障害の動向については、肝炎ウイルスのうちB型肝炎ウイルス感染に対してはワクチンやグロブリンによる母子感染の予防が確立され新たなキャリアーは減少している<sup>1)</sup>。従来B型肝炎は一過性で収束し、慢性化しないとされていたが、最近 genotype A によるB型肝炎からの慢性化が問題視されている<sup>2)</sup>。一方輸血後肝炎に関しては1989年HCV抗体によるスクリーニングが開始され1999年10月以降はHCVに対する核酸増幅試験(NAT)が導入され、輸血後肝炎は0.1%以下となっている<sup>3),4)</sup>。A型肝炎については抗体保有率は徐々に低下しており散発性急性肝炎として時に流行をみせている<sup>5)</sup>。E型肝炎についてはインドでは妊婦の劇症肝炎の原因として注目されたが我が国においても散発的に発生しており、非A非B非C肝炎患者には鑑別しなければならない<sup>6)</sup>。その他EBV, CMVによる肝障害も変わらずみられる。また薬剤やアルコールによる肝障害は増加傾向にあり、TTV肝炎なども含め依然原因不明例が多い。そこで今回我々はHCV抗体が測定可能となった1990年以降において当教室に入院の必要があった急性肝障害患者において疫学的調査をおこなった。

## 対象および方法

1990年から1997年(前期)に入院した急性肝障害患者178例と、1998年から2005年(後期)に入院した168例とを比較検討した。肝炎ウイルス肝炎(A型, B型, C型肝炎), 非肝炎ウイルス肝炎(EBV, CMV), 薬剤, アルコール, 自己免疫性, 脂肪肝, 原因不明, その他(悪性リンパ腫, アミロイドーシス)の患者について症例数の変化, 年齢, 性別, 肝炎ウイルスの原因頻度, 重症度について比較検討した。なおA型肝炎はIgM-HA抗体陽性のもの, B型肝炎はHBs抗原陽性かIgM-HBc抗体陽性, C型肝炎はHCV-RNA陽性の場合とした。自己免疫性肝炎は国際診断スコアを用い疑診以上を自己免疫性肝炎と診断した。薬剤性はDDW-J 2004のスコアリングで3点以上とした。なお、アルコール性肝障害の診断はアルコール歴と他の原因の除去診断を行い、肝硬変が明らかなのは除外した。重症度は軽症は%PT70%以上, 中等症は%PT41%以上70%未満, 重症は%PT40%以下で肝性脳症を認めないものとした。

## 結 果

①症例数は前期が178例, 後期168例。(Fig. 1) 年代別症例数には大きな変化はなく, 一年間の平均症例数は前期が22.3例, 後期が21例であっ

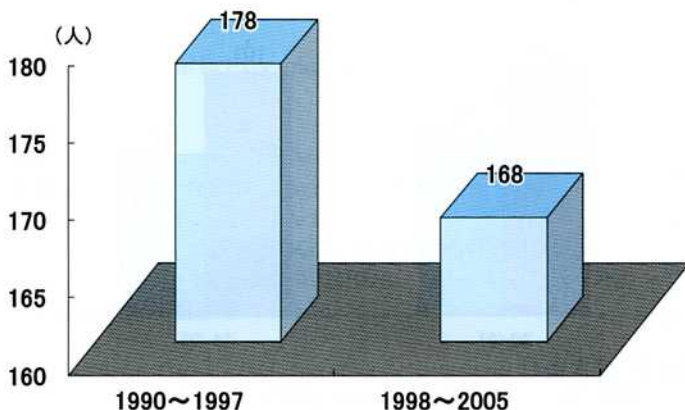


Fig. 1. 症例数の比較

前期178例，後期168例．症例数に変化はない．

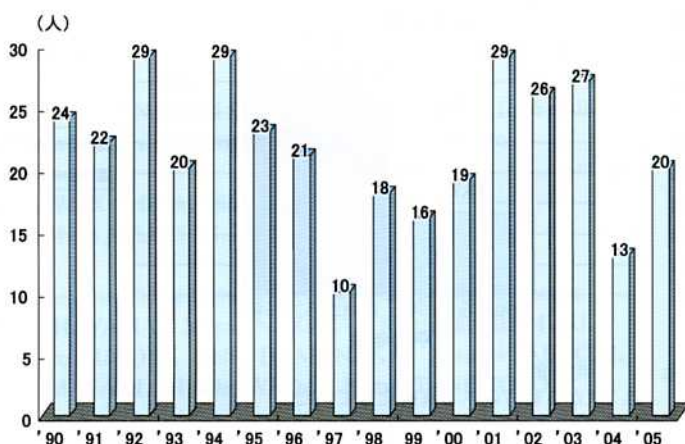


Fig. 2. 年代別症例数.

前期後期に差はなく，平均前期22.3例，後期21例であった．各年度に平均して入院を要する急性肝障害患者がみられた．

た．(Fig. 2) 男/女比は前期が102例/76例，後期は101/67例で変化はなかった．(Fig. 3)

②平均年齢は43.7歳から48.7歳へと高齢化していた．10代30代40代が減少し70代が増加していた．(Figs. 4, 5)

③肝障害の成因はA型肝炎は前期が35例(19.6%)，後期12例(7.1%)．B型肝炎は前期が22例(12.3%)，後期14例(8.3%)．C型肝炎は前期が10例(5.6%)，後期6例(3.6%)と，肝炎ウイルス肝炎の占める割合が減少していた．原因不明は前期が46例(25.8%)，後期46例(27.5%)であった．非肝炎ウイルス肝炎の

うちEBVは前期が14例(7.8%)，後期11例(6.6%)とやや減少し，CMVは前期が3例(1.7%)，後期3例(1.8%)と変わりなかった．アルコールは前期が14例(7.8%)，後期32例(19.1%)と増加していた．薬剤性も前期が24例(13.4%)，後期31例(18.6%)と増加した．脂肪肝は前期が5例(2.8%)，後期4例(2.4%)，自己免疫性肝炎は前期が4例(2.2%)，後期6例(3.6%)で変わりなかった．(Figs. 6, 7) 肝炎ウイルスによる肝障害の年代別症例数(Fig. 8)では，A型肝炎は前期では毎年5例前後認められたが後期は入院患者が認められなかった年も

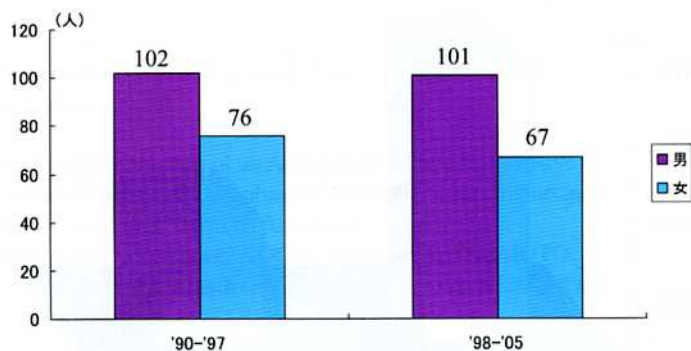


Fig. 3. 男女比  
前期が男性102例/76例，後期は101/67例で変化はなかった。

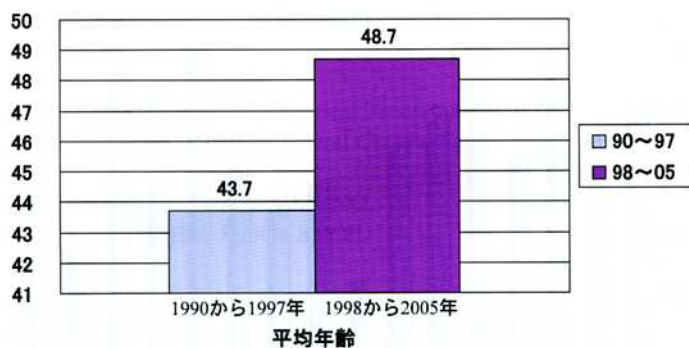


Fig. 4. 平均年齢  
43.7歳から48.7歳へと高齢化していた。

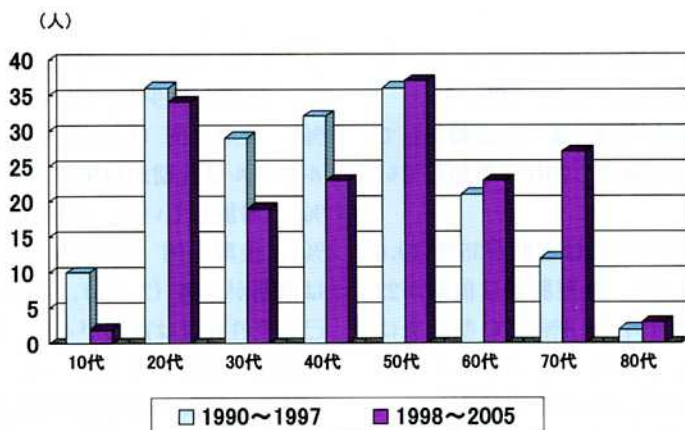


Fig. 5. 年代別発生頻度  
10代30代40代が減少し70代が増加していた。

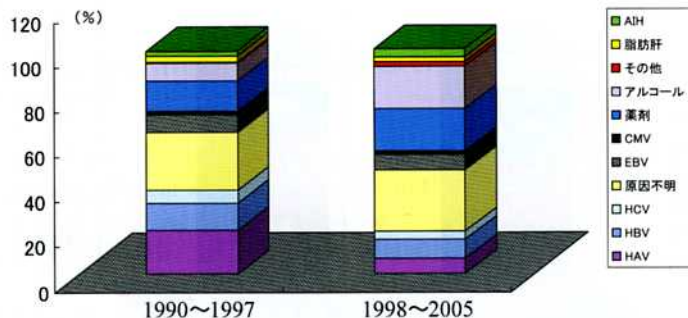


Fig. 6. 肝障害の成因別頻度

A型肝炎は前期が19.6%，後期7.1%，B型肝炎は前期が12.3%，後期8.3%，C型肝炎は前期が5.6%，後期3.6%。肝炎ウイルス肝炎のしめる割合が減少していた。原因不明は前期が25.8%，後期27.5%と変化なかった。非肝炎ウイルス肝炎はEBVは前期が7.8%，後期6.6%とやや減少し，CMVは前期が1.7%，後期1.8%と変化なかった。アルコールは前期が7.8%，後期19.1%と増加した。薬剤性も前期が13.4%，後期18.6%と増加した。脂肪肝は前期が2.8%，後期2.4%，自己免疫性肝炎は前期が2.2%，後期3.6%であった。

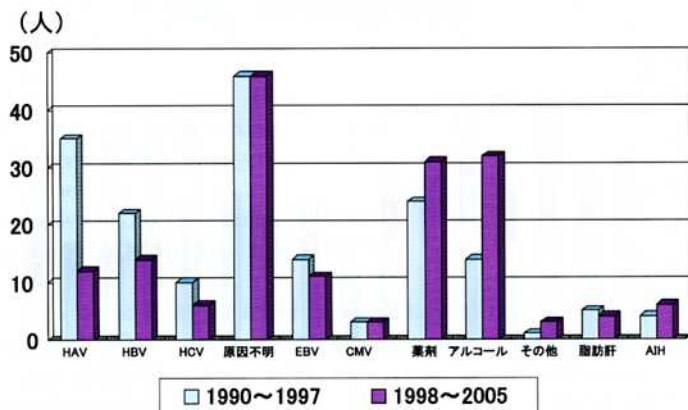


Fig. 7. 肝障害の成因別発生数

A型肝炎は前期が35例，後期12例。B型肝炎は前期が22例，後期14例。C型肝炎は前期が10例，後期6例。原因不明は前期が46例，後期46例。EBVは前期が14例，後期11例。CMVは前期が3例，後期3例。アルコールは前期が14例，後期32例。薬剤性は前期が24例，後期31例。脂肪肝は前期が5例，後期4例。自己免疫性肝炎は前期が4例，後期6例。図6と同様に肝炎ウイルス肝炎が減少しアルコールと薬剤性が増加した。

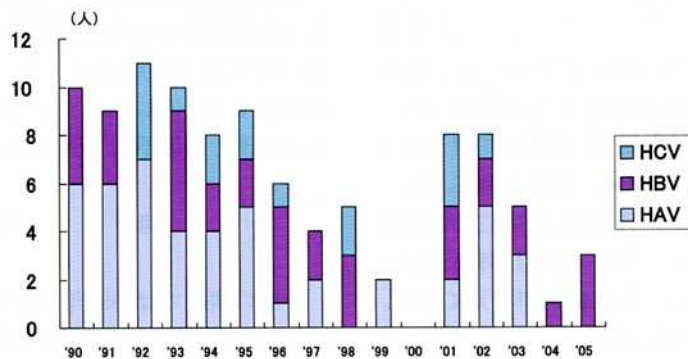


Fig. 8. 肝炎ウイルスによる肝障害の年代別症例数

A型肝炎は90年代前半は毎年5例前後認められたが90年代後半で減少しここ二年は認められなかった，B型肝炎は後期が減少傾向だが（1999年や2000年のように入院のなかった年もあった）毎年2例前後認められた，C型肝炎は前期ではほぼ毎年2例前後認められたが，後期は症例のない年が多かった。

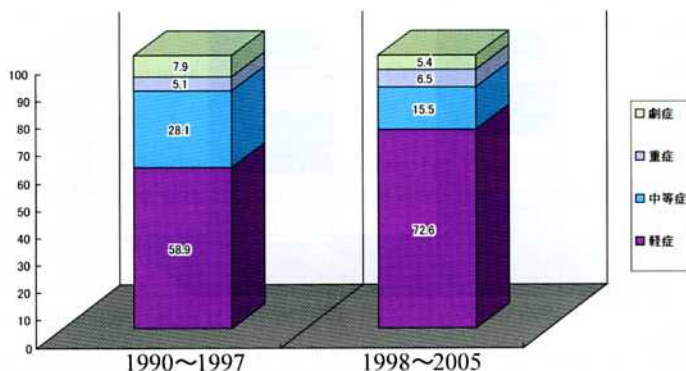


Fig. 9. 重症度別の頻度

前期が、軽症58.9%、中等症28.1%、重症5.1%、劇症肝炎7.9%。後期は、軽症72.6%、中等症15.5%、重症6.5%、劇症肝炎5.4%。軽症例が増加したが、重症例と劇症肝炎は13%から11.9%と変化なかった。

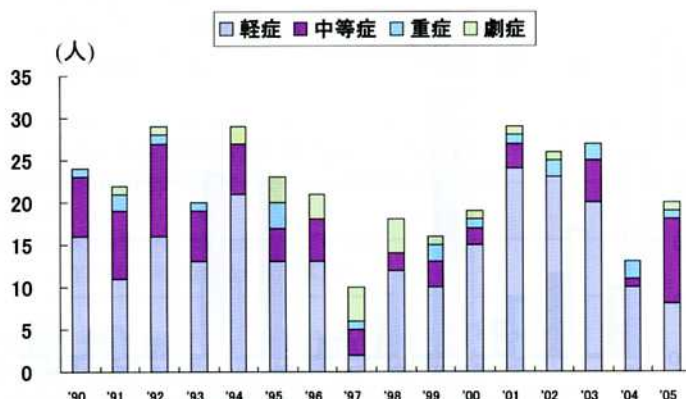


Fig. 10. 各年代別の重症度別症例数

前期が、軽症105例、中等症50例、重症9例、劇症肝炎14例。後期は、軽症122例、中等症26例、重症11例、劇症肝炎9例。

あった。B型肝炎は前期では毎年3、4例認められたが、後期ではほぼ毎年2例前後と減少し、1999年や2000年のように入院のなかった年もあった。C型肝炎は前期ではほぼ毎年2例前後認められたが、後期は症例のない年が多かった。

④重症度別の頻度は前期が、軽症105例(58.9%)、中等症50例(28.1%)、重症9例(5.1%)、劇症肝炎14例(7.9%)。後期は、軽症122例(72.6%)、中等症26例(15.5%)、重症11例(6.5%)、劇症肝炎9例(5.4%)と軽症例が増えていた。重症例と劇症肝炎の合計は13%から11.9%と変化なかった。(Figs. 9, 10) 劇症肝炎の成因は前期が、A型肝炎が2例、B型肝炎は4例、C型肝炎が1例、薬剤が2例、原因不明5例で、

後期は、B型肝炎は2例、C型肝炎が1例、原因不明6例であった。(Fig. 11) また劇症肝炎の死亡例については前期が6例(42.8%)で、その成因はB型肝炎が3例、原因不明3例、後期が5例(55.5%)で、その成因はB型肝炎が2例、原因不明3例であった。

## 考 察

今回の検討では1990年以降に当科入院した急性肝障害の症例数に大きな変化はなく、どの年も比較的一定の症例を認めた。男女比も変わらなかった。平均年齢は後期でやや上昇し、地域の高齢化を反映したものと思われた。成因別で

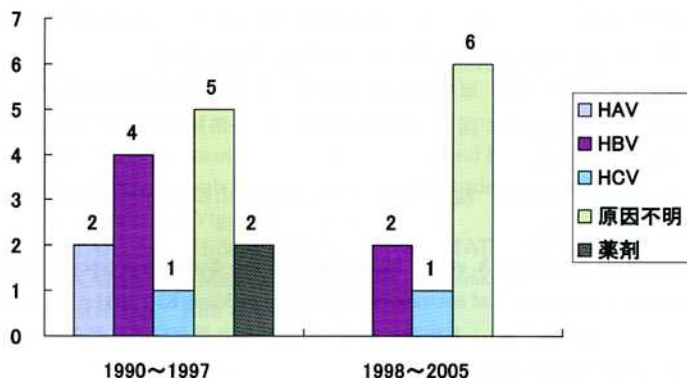


Fig. 11. 劇症肝炎の成因

前期が、A型肝炎2例、B型肝炎4例、C型肝炎1例、薬剤2例、原因不明5例。後期は、B型肝炎2例、C型肝炎1例、原因不明6例。依然としてB型肝炎と原因不明例を認めている。

は肝炎ウイルスによる肝障害はA型B型C型肝炎ともに減少していた。A型肝炎の減少は一般市民の健康や衛生状態の改善によるものと思われた。一方A型肝炎ウイルス抗体保持率の低下がみられており、今後も流行する可能性があり注意を要するものと考えられた。B型肝炎は、ワクチンや免疫グロブリンによる予防で新たなキャリアが減っている事と、ラミブジンで慢性肝炎も比較的コントロール可能となったために、急性B型肝炎の症例数の減少がみられたものと考えられた。しかし近年B型肝炎ウイルスの genotype A の増加が確認され、今後B型急性肝炎からの慢性化が問題となるものと危惧される<sup>2)</sup>。輸血検査として1989年HCV抗体検査が開始され、また1999年からはNATが導入され、輸血後肝炎は激減しこの結果C型肝炎は減少したものと思われる。C型肝炎については若年者の覚醒剤乱用などによる注射器や注射針共用による集団発生も報告され社会問題化されている<sup>7)</sup>。当院ではE型肝炎はまだ認められていないが、抗体が測定され

ていない症例もあり必ず鑑別疾患にあげなくてはならない。薬剤性肝障害は増加傾向にあるが、人口の高齢化に加えて複数の診療科から薬剤が処方されていることと関係があるかもしれない。アルコール性に関しては近年日本人のアルコール消費量の増加に伴いアルコール性肝障害が増えていると思われる。また鎮痛剤や睡眠薬服用中にアルコール飲酒している症例もあり注意を要する。EBVやCMVはかわりなく若年に多く発症し、軽症が多かった。

重症度については軽症例が増えているが重症B型肝炎、重症C型肝炎が減って軽症の薬剤性肝障害が増えている。これは前述のようにウイルス肝炎の治療と予防が確立し、大量の薬剤が高齢者に処方されているためと考えられた。劇症肝炎の成因に大きな変化は認めないが、死亡例はB型肝炎と原因不明に多くみられた。この原因不明例についてはE型肝炎やTTVやG型肝炎などが含まれると思われる今後剖検や保存血清による精査で原因不明症例をすこしでも減らす努力が必要である。

## 文 献

- 1) 厚生科学研究費補助金C型肝炎の自然経過及び介入による影響等の評価を含む疫学的研究。分担研究報告書(平成13年度), 62-68

- 2) Sugauchi F, Orito E, Ichida T et al. : Hepatitis B Virus of Genotype B with or without Recombination with Genotype C over the Precore Region plus the Core Gene. *J. Virol* 76 : 5985 - 5992, 2002
- 3) 輸血後感染症に関する総括研究報告. 厚生省血液研究事業, 平成8年度研究報告書, 69-72
- 4) 熊谷純子, 田中純子, 吉澤浩司 : わが国における輸血後肝炎 予防対策の歴史と現状及び今後の課題. *肝・胆・膵*47 (5) 633-639, 2003.
- 5) 我孫子千恵子, 水田克己, 村田敏夫 他. : 2001-02年における山形県民のA型肝炎抗体保有状況. *山形県衛生報告書報* (36) 60-61, 2003
- 6) Takahashi M, Nishizawa T, Yoshikawa A, et al. : Identification of two distinct genotypes of hepatitis E virus in a Japanese patient with acute hepatitis who had not travelled abroad *J. Gen. Virol* 83 : 1931-1940, 2002
- 7) 権藤和久, 神代竜吉, 江森啓悟, 他. : 若年者に発生した覚醒剤乱用が原因と考えられるC型肝炎. *日本消化器病学会雑誌*99 : 1240-1242, 2002