

A Clinical Study of Acute Liver Injury Over the Last Decade (2000-2009) in the Department of Gastroenterology and Medicine, Fukuoka University School of Medicine

Satoshi SHAKADO, Shinya NISHIZAWA, Atushi FUKUNAGA,
Kaoru YOTSUMOTO, Shizuka KUNO, Kunitoshi SAKURAI,
Hideyuki IWASHITA, Genryu HIRANO, Shuichi UEDA,
Keiji YOKOYAMA, Daisuke MORIHARA, Masaharu SAKAMOTO,
Akira ANANA, Yasuaki TAKEYAMA, Makoto IRIE,
Kaoru IWATA, Tetsuro SOHDA and Shotaro SAKISAKA

Department of Gastroenterology and Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract : A total of 112 patients with acute liver injury in the Department of Gastroenterology and Medicine, Fukuoka University School of Medicine, during a 10-year period (from 2000 to 2009), were analyzed to identify any association risk factors. Acute hepatitis B was the most frequent cause, being involved in 36 cases (32.1%). Unidentified liver damage was documented in 32 (28.6%) patients, and drug-induced hepatitis was observed in 18 (16.1%) patients. Acute hepatitis C was only found in four cases during this period (3.6%). In the last five years, the number of patients with acute hepatitis B and drug-induced hepatitis increased. Among the 13 cases of severe hepatitis, ten cases (76.9%) were caused by hepatitis B virus, thus strongly suggesting that the establishment of a universal vaccination against the hepatitis B virus is urgently required in Japan. In addition, physicians and patients should be aware of the risk of acute liver injury due to both pharmaceutical agents and health foods.

Key words : Acute liver injury, Acute hepatitis B, Drug induced hepatitis, Clinical study, Fukuoka University

福岡大学消化器内科における10年間の急性肝障害患者の臨床的検討 (2000-2009)

釈迦堂 敏	西澤 新也	福永 篤志
四本かおる	久能志津香	櫻井 邦俊
岩下 英之	平野 玄竜	上田 秀一
横山 圭二	森原 大輔	坂本 雅晴
阿南 章	竹山 康章	入江 真
岩田 郁	早田 哲郎	向坂彰太郎

福岡大学医学部消化器内科

要旨 : この10年間に、急性肝障害の診断で、福岡大学消化器内科で入院加療を受けた患者の臨床的検討を行った。症例は112例であった。B型急性肝炎が36例 (32.1%) と最も多く、原因不明肝障害が32例 (28.6%)、薬剤性肝障害が18例 (16.1%) であった。C型急性肝炎はこの10年でわずか4例 (3.6%) であった。2000年～2004年の前期5年間と2005年～2009年の後期5年間の比較検討では、B型肝炎ウイルスと薬

剤による肝障害が増加していた。また、重症肝炎・劇症肝炎13例中、B型肝炎ウイルスが原因であるものが10例（76.9%）と最も多かった。B型肝炎による重症肝炎例では、劇症肝炎発症率が40%であった。また、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎では死亡率は50%と高率であった。国全体でのB型肝炎に対するユニバーサルワクチン開始を考慮する必要性が考えられた。また、近年増加している薬剤性肝障害には、健康食品による薬剤性肝障害も散見されるため注意が必要である。

索引用語：急性肝障害，急性B型肝炎，薬剤性肝障害，臨床的検討，福岡大学

はじめに

平成12年4月、福岡大学医学部に新規講座として第3内科（現消化器内科）が誕生した。第3内科は消化管疾患と肝胆膵疾患を専門とする消化器内科学講座である。開講10周年にあたり、この10年間で当科に入院した急性肝障害患者の臨床統計を行い、急性肝障害患者における治療の現状と問題点を臨床的に検討した。

対象と方法

平成12年（2000年）から平成21年（2009年）までの10年間に、当科へ入院となった急性肝障害患者を対象とした。対象症例の病歴，生活歴，生化学検査所見より、急性肝障害の原因を明らかにした。急性肝障害の診断は、血液生化学検査による肝炎ウイルスマーカー測定と、問診によって得られた飲酒歴，薬剤服用歴によって診断した。いずれにも該当しない症例は、原因不明の急性肝障害として集計した。当科の診断基準を表1に示す。各年度ごとの原因別急性肝障害の発症数を明らかにするとともに、前期5年間で後期5年間の2群に分けて、原因別急性肝障害の推移を検討した。なお、重症肝炎は、経過中にプロトロンビン活性40%未満に至った症例とし、劇症肝炎はプロトロンビン活性40%未満かつ肝性昏睡 度

以上の出現が確認された症例とした。

結 果

表2に、この10年間の急性肝障害による入院患者の一覧を示す。総数は112例であった。2002年の1年間は、急性肝障害で入院する症例数が3例と少なかったが、平均して年10例ほどが、急性肝障害の診断で当科へ入院し加療を受けていた。最も頻度の高い疾患は、B型急性肝炎の36例（32.1%）であった。次いで、原因不明急性肝障害の32例（28.6%）、薬剤性肝障害が18例（16.1%）であった。B型急性肝炎は、各年度において、高頻度に発生しており（平均3.6症例/年）、薬剤性肝障害（平均1.8症例/年）の2倍の発生率であった。

ウイルス性肝炎の年度別の患者数を図1に示す。ほとんどの年度において、B型肝炎の症例が最多であった。C型急性肝炎はこの10年間でわずか4例（3.6%）であった。A型急性肝炎は、最近の3年間では、当科に入院する症例は無かった。E型急性肝炎は、2004年の1例だけであった。2000年～2004年の前期と2005年～2009年の後期の2群に分けて、各疾患別の入院患者数を比較すると、B型肝炎と薬剤性肝障害が後期5年間で増加していた（図2）。薬剤性肝障害と診断された症例においては、多剤併用症例や、健康食品・サプリメント併用症例が多く、原因薬剤の同定は困難であった。

表1 急性肝障害の診断基準

	略号	診 断
A型肝炎	HAV	血清 IgM 型 HA 抗体陽性
B型肝炎	HBV	血清 HBs 抗原陽性，かつ血清 IgM 型 HBc 抗体陽性
C型肝炎	HCV	血清 HCV 抗体陰性，かつ血清 HCV RNA 陽性
E型肝炎	HEV	血清 HEV RNA 陽性
サイトメガロウイルス肝炎	CMV	血清 IgM 型 CMV 抗体陽性
EB ウイルス肝炎	EBV	血清 IgM 型 EBV 抗体陽性
薬剤性肝障害	Drug	ウイルス性肝炎否定，かつ薬剤服用歴と薬剤中止による改善
アルコール性肝障害	Alcohol	ウイルス性肝炎否定，かつ飲酒歴と飲酒中止による改善
原因不明肝障害	Unknown	上記いずれにも該当しない
重症肝炎		肝炎発症後にプロトロンビン活性40%以下
劇症肝炎		プロトロンビン活性40%以下かつ肝性脳症 度以上

表2 年次別，原因別急性肝障害症例のうちわけ

	HAV	HBV	HCV	HEV	CMV	EBV	Drug	Alchol	Unknown	計
2000	0	1	0	0	1	3	1	0	1	7
2001	0	7	0	0	0	1	3	1	6	18
2002	0	0	1	0	0	1	0	0	1	3
2003	3	2	1	0	0	0	0	0	6	12
2004	2	3	0	1	0	1	1	0	5	13
2005	1	4	2	0	1	0	2	0	4	14
2006	2	8	0	0	0	0	4	1	4	19
2007	0	6	0	0	1	0	2	0	4	13
2008	0	3	0	0	0	0	1	0	0	4
2009	0	2	0	0	0	0	4	2	1	9
計	8	36	4	1	3	6	18	4	32	112

HAV：A型肝炎
 HBV：B型肝炎
 HCV：C型肝炎
 HEV：E型肝炎
 CMV：サイトメガロウイルス肝炎

EBV：EB ウイルス肝炎
 Drug：薬剤性肝障害
 Alchol：アルコール性肝障害
 Unknown：原因不明肝障害

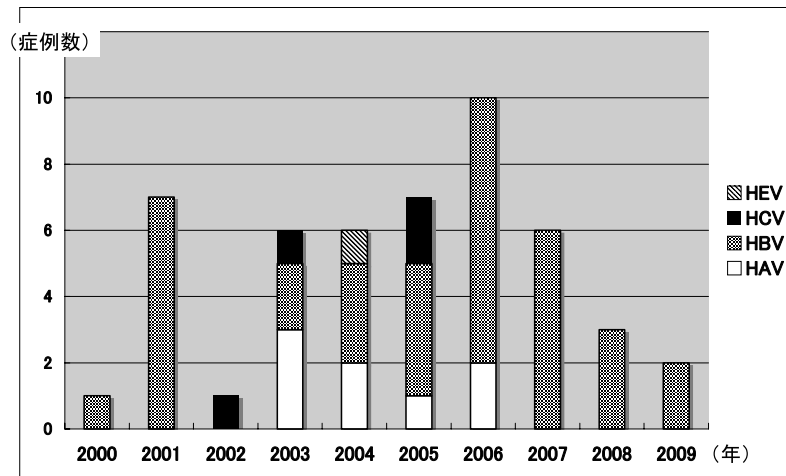


図1 年次別，ウイルス性肝炎の症例数を示す．最も頻度の高い疾患は，B型急性肝炎（38例）であった．
 HAV：A型肝炎，HBV：B型肝炎，HCV：C型肝炎，HEV：E型肝炎

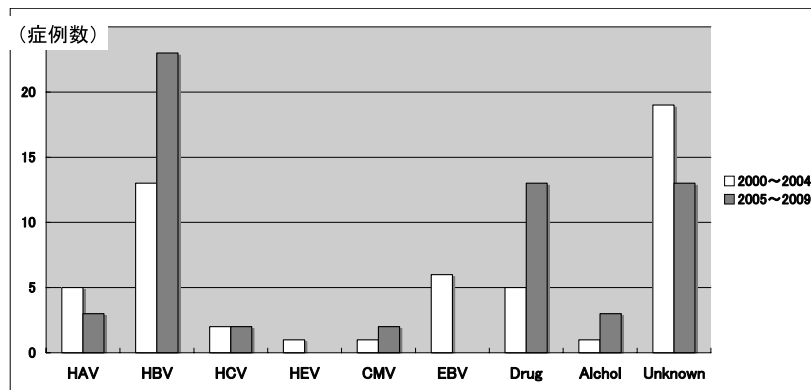


図2 2000年～2004年の前期と2005年～2009年の後期の2群での各疾患の患者数を示す．B型肝炎と薬剤性肝障害が，後期に増加していた．
 HAV：A型肝炎，HBV：B型肝炎，HCV：C型肝炎，HEV：E型肝炎，CMV：サイトメガロウイルス肝炎，EBV：EB ウイルス肝炎，Drug：薬剤性肝障害，Alchol：アルコール性肝障害，Unknown：原因不明肝障害

全112例中、重症肝炎は8例、劇症肝炎が5例であった。重症肝炎8例の内訳は、B型肝炎6例、薬剤性肝炎1例、原因不明が1例であった。劇症肝炎の5例中、死亡症例は3例であった。劇症肝炎の原因は、B型肝炎が4例であり、そのうち2例は死亡している。死亡例の残り1例は、原因不明肝障害であった。重症肝炎・劇症肝炎の疾患別割合を図3に示す。重症肝炎とは肝炎発症後にプロトロンビン活性40%以下に低下した症例、劇症肝炎はプロトロンビン活性40%以下となり、かつ肝性脳症度以上が出現した症例である(表1)。13例中10例

(76.9%)がB型肝炎であった。次に、B型肝炎による重症肝炎・劇症肝炎の症例内訳を図4に示す。B型肝炎は重症化すると40%が劇症化し、劇症化すると50%が死亡していた。

考 察

当科に入院となった急性肝障害患者のこの10年の検討では、B型急性肝炎の頻度が最も高いことが明らかとなった。現在HBVキャリアの母親から出産した新生児

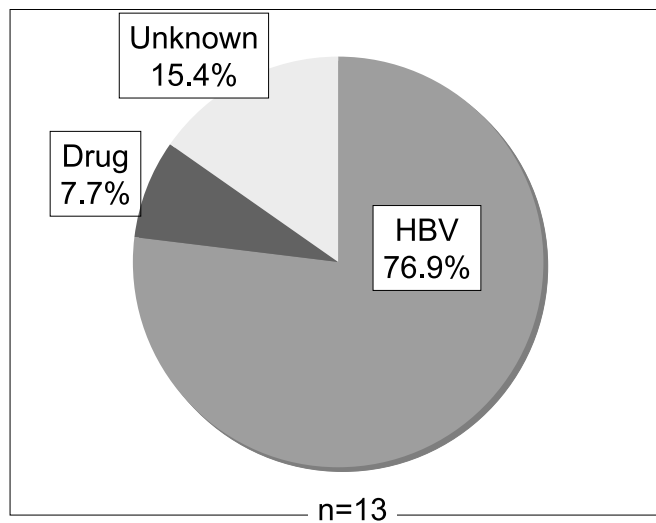


図3 重症肝炎(経過中にプロトロンビン活性40%未満)・劇症肝炎(経過中にプロトロンビン活性40%未満かつ肝性脳症度以上)症例の疾患分類を示す。B型肝炎が10例(76.9%)と最多であった。
HBV: B型肝炎, Drug: 薬剤性肝障害, Unknown: 原因不明肝障害

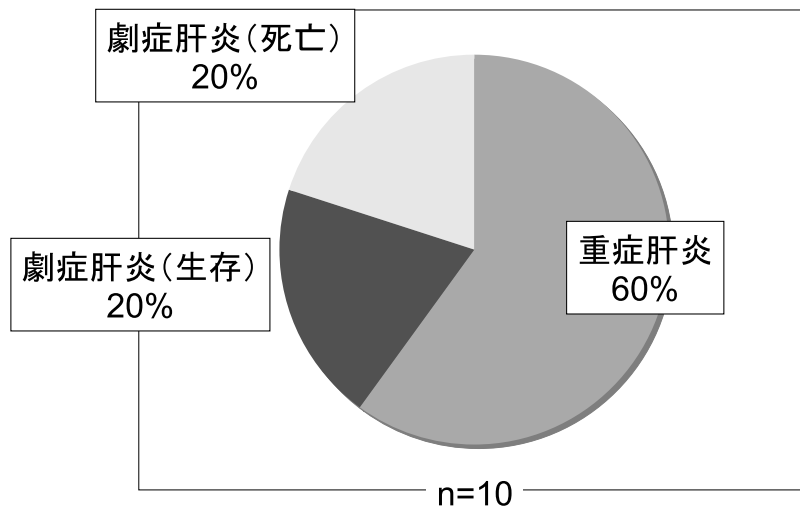


図4 B型重症肝炎, B型劇症肝炎の頻度を示す。B型肝炎は重症化すると40%が劇症肝炎となり、劇症肝炎を発症すると50%が死亡していた。

には、抗 HBs 抗体含有 - グロブリン製剤を投与し、その後、HBV ワクチンを接種することで出産時の経産道的感染を防止している。このように垂直感染の防止策が取られており、将来、本邦の HBV キャリアの撲滅が期待されている。しかしながら、当科の10年間の検討では、成人の B 型急性肝炎は平均3.6例/年で発生している。したがって、成人の水平感染は、決して減少していないと考えられた。成人の B 型急性肝炎の感染経路は、ほとんどが性交渉である¹⁾。本邦では、HBV に暴露する危険性が高いと考えられる医療従事者や医学部学生には、HBV のワクチン接種が行われている。しかし、一般住民への B 型肝炎ワクチン摂取はほとんど行われていない。今回の我々の検討でも、前期の5年と比較して最近の5年では、B型肝炎による入院患者数が増加している。さらには、B型肝炎は重症化すると高率に(40%)に劇症化し、劇症化すると50%が死亡している。B型肝炎ウイルスによる重症肝炎・劇症肝炎の治療には、抗ウイルス薬である核酸アナログと免疫抑制療法が導入されているが、現在においても B 型急性肝炎は死亡率の高い疾患であると考えられた²⁾。国際化がすすみ、以前では、本邦には発生していなかった欧米型のジェノタイプ A の HBV による B 型急性肝炎の症例も増加している⁴⁾。近年の調査では、すでに、この欧米型ウイルスは日本に土着しているものと考えられている。ジェノタイプ A の HBV は、成人への初感染であっても、急性肝炎の後、約10%~20%が慢性肝炎へ移行すると考えられている⁵⁾。このため、WHO、UNICEF は全世界的に全新生児および青少年を対象とした B 型肝炎の universal vaccination を行うように勧告しており、世界193カ国中の約80%で水平感染防止のために導入されている⁷⁾。これにより、全世界的に B 型肝炎ウイルスの排除を目指している。しかしながら、本邦では、一部の限られた対象群だけにワクチン接種が限定されている。成人に感染しても、慢性化する危険性があるジェノタイプ A による B 型急性肝炎も散見していることから、今後さらに HBV は蔓延していくことが予想される、したがって、本邦においても、ユニバーサルワクチンの導入を早急に検討する必要があると考えられた。

原因不明の急性肝障害は、1980年以來の国立病院共同研究で示されているように、毎年、ほぼ一定の割合で発生している。発熱や感冒様症状を伴う症例が多いことから、原因については未知のウイルスが考えられている。しかしながら、いわゆる非 A 非 B 非 C 非 E 型急性肝炎の多くは、一過性の肝障害で慢性化することはない。当科の原因不明急性肝障害患者も ALT のピークが過ぎれば、その後は、急速に ALT は低下し、慢性化する症例はなかった。また、このように一峰性の ALT の動きをとる患者では、全症例が治癒している。当科での原因不明急

性肝障害のうち、1例のみ劇症肝炎で死亡しているが、この症例は入院後、ALT の低下と再上昇を繰り返していた。原因不明急性肝障害では、ALT が多峰性の動きを示す際には、重症化に注意が必要であると考えられた。

E 型急性肝炎は、これまでは、輸入感染症と考えられていたが、本邦にも土着ウイルスがいることが判明した。猪、鹿、豚の生肉摂取により感染が成立する⁵⁾。北海道や東北地方では散発的に発症しているが、九州地区ではまれであり、当科でもこの10年で4例と少なかった。E 型急性肝炎は北部九州地区では頻度が少ないと考えられた。

今回の我々の検討では、薬剤性肝障害は B 型肝炎と同様に、前期5年の発生数より後期5年の発症数が多かった。これは、近年の健康志向とそれに乗じた数多くの健康食品の発売によって、健康食品の摂取率が高くなっている現在の状況を反映していると考えられた。実際に、当科の症例でも医師の処方した薬剤による肝障害ばかりではなく、健康食品、サプリメントによる肝障害も散見された。神代らの報告によると、消化器疾患を有する患者の451人中304名(72.3%)が、なんらかの健康食品を摂取しており、そのうち、64.5%は主治医に相談すること無く摂取していた⁹⁾。現状では、多くの患者が、主治医に相談することなく、健康食品を摂取しているものと考えねばならない。したがって、今後も、健康食品を含めた薬剤性肝障害の発生は増加すると考えられるため、我々には、患者へ正しい情報提供を行う必要がある。

結 論

この10年間に、当科に入院した急性肝障害の検討では、B型肝炎ウイルスと薬剤による肝障害が増加していた。近年においても、B型肝炎による重症肝炎例では劇症肝炎発症率・死亡率が高率である。

謝 辞

症例をご紹介いただいた先生方、および肝障害回復後に経過観察をお願いした際に快くお引き受けいただいた先生方に深く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 松浦健太郎, 田中靖人, 溝上雅史: 我が国における急性肝炎の現状, 肝胆膵 59: 351-359, 2009.
- 2) 深井健一, 横須賀収: B 型急性肝炎の発症機序と劇症化関連因子, 肝胆膵 59: 381-386, 2009.
- 3) 持田智: B 型急性肝炎, 劇症肝炎に対する核酸アナログ, 肝胆膵 59: 413-420, 2009.
- 4) Y. Suzuki, M. Kobayashi, K. Ikeda, F. Suzuki, Y. Arfase,

- N. Akuta, T. Hosaka, S. Saitoh, M. Kobayashi, T. Someya, et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 76 : 33-39, 2005.
- 5) 矢野公士 : 本邦における急性肝炎の疫学的調査および欧米型 B 型 (genotype A) 肝炎と E 型肝炎の発生状況に関する研究, 平成19年度報告書, 政策医療ネットワーク共同研究 (2), 2008 .
- 6) K. Matsuura, Y. Tanaka, S. Hige, G. Yamada, Y. Murawaki, M. Komatsu, T. Kuramitsu, S. Kawata, E. Tanaka, N. Izumi, et al. Distribution of Hepatitis B Virus Genotypes among Patients with Chronic Infection in Japan Shifting toward an Increase of Genotype A. *J Clin Microbiol* 47 : 1476-1483, 2009.
- 7) Center for Disease Control : Hepatitis B virus genotype : A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendation of the immunization practices advisory committee (ACIP), 1991.
- 8) 阿部敏紀, 相川達也, 赤羽賢浩, 新井雅裕, 朝比奈靖浩, 新敷吉成, 茶山一彰, 原田英治, 橋本直明, 堀亜希子, 他, 本邦における E 型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴 : 全国集計254例に基づく解析. *肝臓* 47 : 384-391, 2006 .
- 9) 神代龍吉, 古賀郁利子, 久持顕子, 桑原礼一郎, 安倍弘彦, 石井邦英, 釈迦堂敏, 酒井浩徳, 小野典之, 白土美紀, 他, 消化器病患者における健康食品の摂取状況. *肝臓* 44 : 435-442, 2003 .

(平成22.10. 1受付, 22.12.13受理)