

図7. B型症例の発症形式 (2014年: 36例)

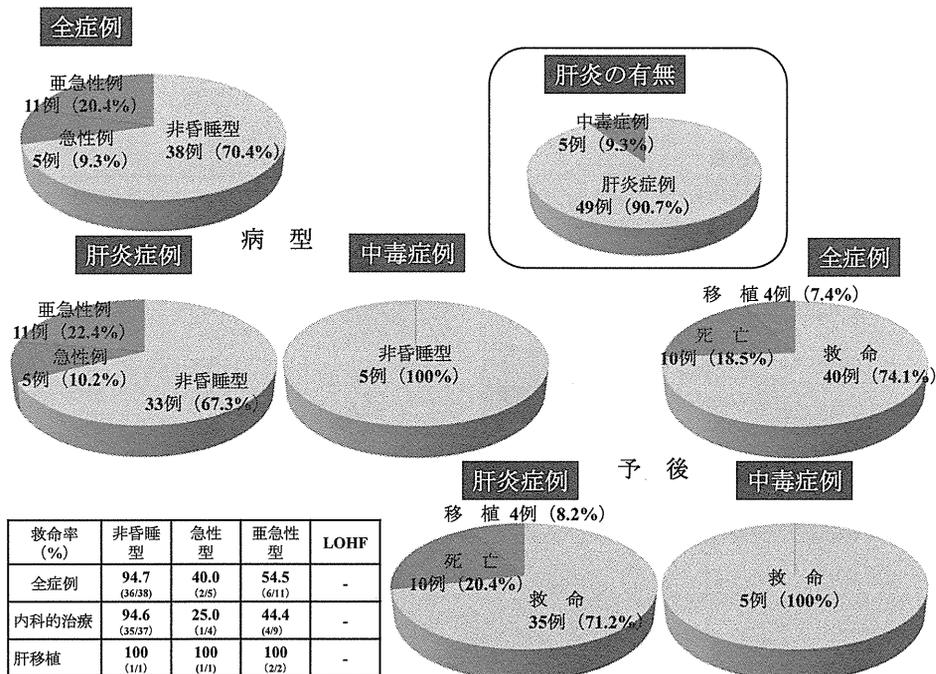
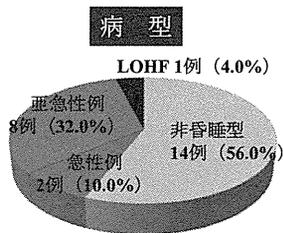
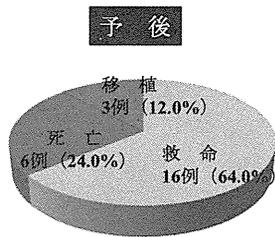


図8. 薬物性症例の病態 (2014年: 54例)

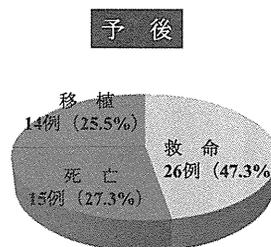
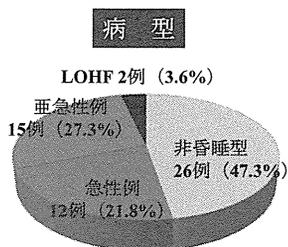


抗核抗体力価 (FA法)	血清IgG濃度 (mg/dL)				合計
	1,870未満	1,870~2,000	2,000以上	不明	
40倍未満	1	1	1	0	3
40-80倍	2	0	6	0	8
160倍以上	8	0	6	0	14
不明	0	0	0	0	0
合計	11	1	13	0	25



救命率 (%)	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
全症例	85.7 (12/14)	100 (2/2)	66.7 (4/8)	0 (0/1)
内科的治療	85.7 (12/14)	100 (1/1)	33.3 (2/6)	0 (0/1)
肝移植	-	100 (1/1)	100 (2/2)	-

図9. 自己免疫性症例の病態 (2014年 : 25例)



救命率 (%)	非昏睡型	急性型	亜急性型	LOHF
全症例	84.6 (22/26)	66.7 (8/12)	60.0 (9/15)	0 (0/2)
内科的治療	84.6 (22/26)	42.8 (3/7)	16.7 (1/6)	0 (0/2)
肝移植	-	100 (5/5)	88.9 (8/9)	-

図10. 成因不明例の病態 (2014年 : 55例)

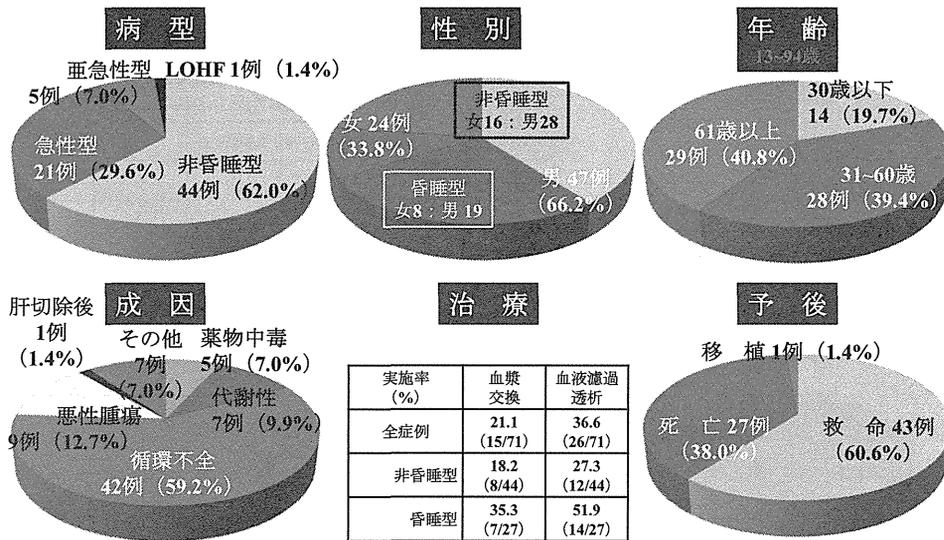


図11. 肝炎以外の症例の特徴 (2014年 : 71例)

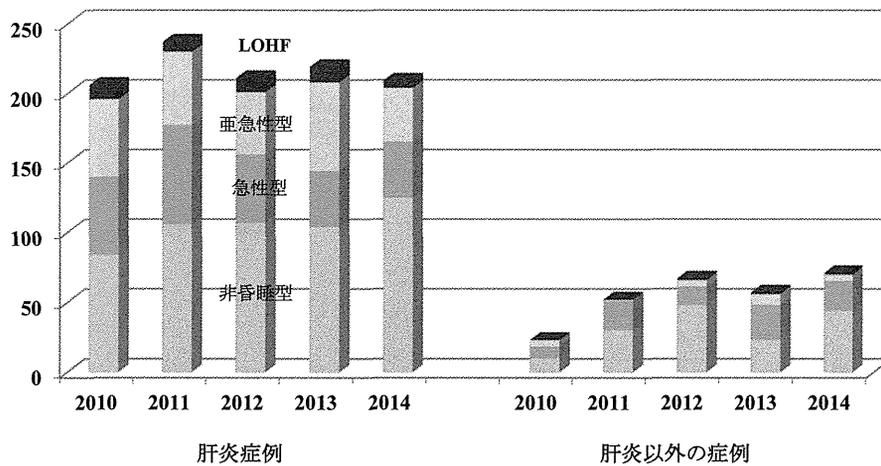


図12. 急性肝不全, LOHFの登録患者数 (2010~2014)

表1. 急性肝不全, LOHFの背景因子 (2014年 : 280例)

肝 炎	非昏睡型 (n=125)	急性型 (n=40)	亜急性型 (n=39)	LOHF (n=5)
男 : 女	59 : 66	20 : 20	17 : 22	3 : 2
年齢 (平均±SD)	54.5±15.7	49.8±21.1	51.7±16.3	53.8±13.1
HBV carrier (%)	1.7	11.1	7.9	0
基礎疾患 (%)	52.8	55.3	51.3	60.0
薬物歴 (%)	66.9	73.7	65.8	60.0
肝炎以外	非昏睡型 (n=44)	急性型 (n=21)	亜急性型 (n=5)	LOHF (n=1)
男 : 女	28 : 16	15 : 6	3 : 2	1 : 0
年齢 (平均±SD)	50.4±21.3	53.0±22.3	41.0±18.1	51
HBV carrier (%)	0	5.6	0	0
基礎疾患 (%)	79.5	75.0	80.0	0
薬物歴 (%)	56.8	78.9	40.0	0

表4. 急性肝不全とLOHFの肝炎症例における画像所見-2014年 : 209例 -

肝萎縮の頻度 (%)	非昏睡型 n=125	急性型 n=40	亜急性型 n=39	LOHF n=5
全症例	8.2 (10/122)	34.2 (13/38)	57.3 (47/82)	60.0 (3/5)
救命例	5.4 (6/111)	8.3 (1/12)	57.1 (4/7)	-
死亡例	40.0 (4/10)	29.4 (5/17)	83.3 (15/18)	60.0 (3/5)
移植例	0 (0/1)	77.8 (7/9)	85.7 (12/14)	-

表5. 急性肝不全における合併症 (%) - 2014年 : 280例 -

	肝 炎				肝炎以外 n=71
	非昏睡型 n=125	急性型 n=40	亜急性型 n=39	LOHF n=5	
感 染	10.4	18.4	18.4	20.0	30.4
脳浮腫	0	15.8	7.7	25.0	1.5
消化管出血	0	10.8	10.3	20.0	5.6
腎不全	12.9	43.6	28.2	60.0	55.1
DIC	9.6	34.2	31.6	40.0	50.0
心不全	2.4	5.3	2.6	0	36.8

表6. 急性肝不全の合併数と内科的治療例における救命率 (%) - 2014年 : 280例 -

	肝 炎								肝炎以外 n=71	
	非昏睡型 n=125		急性型 n=40		亜急性型 n=39		LOHF n=5			
	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)	症例数	率 (%)
0	94	96.8	16	70.0	18	44.4	1	0	16	93.8
1	22	86.4	9	42.9	8	20.0	2	0	16	66.7
2	6	66.7	7	0	4	0	0	-	17	52.9
3	2	0	6	40.0	7	25.0	2	0	16	43.8
4以上	1	100	2	0	2	50.0	0	-	6	33.3

表7. 急性肝不全とLOJFのうち肝炎症例における治療（％） - 2014年：209例 -

	非昏睡型 n=125	急性型 n=40	亜急性型 n=39	LOHF n=5
副腎皮質ステロイド	55.6	56.4	79.5	80.0
GI療法	1.6	0	5.3	0
特殊組成アミノ酸	2.5	11.8	10.8	0
血漿交換	9.8	73.5	82.1	60.0
血液濾過透析	8.3	78.6	79.5	80.0
プロスタグランジン	0	0	0	0
インターフェロン	1.6	1.2	0	0
サイクロスポリン	0.8	3.6	7.9	0
核酸アナログ	15.2	20.2	12.8	0
抗凝固療法	17.9	29.6	27.0	60.0
肝移植	0.8	28.6	35.9	0

表8. 急性肝不全, LOHFの救命率（％） - 2014年：280例 -

肝 炎	非昏睡型 (n=125)	急性型 (n=40)	亜急性型 (n=39)	LOHF (n=5)
内科治療	91.9 (114/124)	40.0 (12/30)	28.0 (7/25)	0 (0/5)
肝移植	100 (1/1)	100 (10/10)	92.9 (13/14)	—
全 体	92.0 (115/125)	55.0 (22/40)	51.3 (20/39)	0 (0/5)
肝炎以外	非昏睡型 (n=44)	急性型 (n=21)	亜急性型 (n=5)	LOHF (n=1)
内科治療	81.8 (36/44)	30.0 (6/20)	20.0 (1/5)	0 (0/1)
肝移植	—	100 (1/1)	—	—
全 体	81.8 (36/44)	33.3 (7/21)	20.0 (1/5)	0 (0/1)

表9. 急性肝不全, LOHFの成因と内科的治療による救命率 (%)

- 2014年：肝移植実施を施行していない254例 -

	非昏睡型 (n=126)	急性型 (n=55)	亜急性型 (n=54)	LOHF (n=8)
ウイルス性	98.0 (50/51)	50.0 (7/14)	0 (0/4)	0 (0/2)
A 型	100 (28/28)	100 (3/3)	0 (0/1)	0 (0/1)
B 型	95.0 (19/20)	40.0 (4/10)	0 (0/3)	-
急性感染	100 (15/15)	54.1 (4/7)	0 (0/1)	-
Carrier	80.0 (4/5)	0 (0/3)	0 (0/2)	-
自己免疫性	85.7 (12/14)	100 (1/1)	33.3 (2/6)	0 (0/1)
薬物性	93.8 (30/32)	25.0 (1/4)	44.4 (4/9)	-
成因不明	84.6 (22/26)	42.9 (3/7)	16.7 (1/6)	0 (0/2)
肝炎以外	81.8 (36/44)	30.0 (6/20)	20.0 (1/5)	0 (0/1)

表 2. 急性肝不全昏睡型と LOHF のうち肝炎症例における昏睡出現時の身体所見

	全 体 (n= 84)			急性型 (n= 40)			亜急性型 (n= 39)			LOHF (n= 5)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
体温変動 ^a	9/72 (12.5)			6/36 (16.7)			3/32 (9.4)			0/4 (0)		
	3/19	6/34	0/19	2/12	4/16	0/8	1/7	2/14	0/11	—	0/4	—
黄疸	76/78 (97.4)			35/37 (94.6)			37/37 (100)			4/4 (100)		
	19/19	36/37	21/22	12/12	16/17	7/8	7/7	16/16	14/14	—	4/4	—
腹水	40/68 (58.8)			16/33 (48.5)			21/31 (67.7)			3/4 (75.0)		
	9/17	19/31	12/20	4/11	9/15	3/7	5/6	7/12	9/13	—	3/4	—
痙攣	4/65 (6.2)			4/30 (13.3)			0/31 (0)			0/4 (0)		
	2/17	2/29	0/19	2/10	2/12	0/8	0/7	0/13	0/31	—	0/4	—
頻脈 ^b	27/72 (37.5)			15/35 (42.9)			12/33 (36.4)			0/4 (0)		
	4/19	13/33	10/20	1/12	8/15	6/8	3/7	5/14	4/12	—	0/4	—
呼吸促迫 ^c	19/50 (38.0)			10/21 (47.6)			7/25 (28.0)			2/4 (50.0)		
	4/14	9/23	6/13	1/8	5/8	4/5	3/6	2/11	2/8	—	2/4	—
肝濁音界 消失	17/43 (39.5)			3/17 (17.6)			11/22 (50.0)			3/4 (75.0)		
	1/13	9/16	7/14	0/9	1/3	2/5	1/4	5/9	5/9	—	3/4	—
羽ばたき 振戦	47/64 (73.4)			20/28 (71.4)			24/32 (75.0)			3/4 (75.0)		
	14/18	17/28	16/18	8/11	7/11	5/6	6/7	7/13	11/12	—	3/4	—
肝性口臭	21/47 (44.7)			9/21 (42.9)			10/22 (45.5)			2/4 (50.0)		
	6/15	9/19	6/13	4/9	2/7	3/5	2/6	5/8	3/8	—	2/4	—
下腿浮腫	27/58 (46.6)			13/29 (44.8)			11/25 (44.0)			3/4 (75.0)		
	6/18	15/24	6/16	3/11	9/11	1/7	3/7	3/9	5/9	—	3/4	—

^a 体温: >38°C または <36°C, ^b 脈拍数: > 90/min, ^c 呼吸数: >20/min または PaCO₂: <32 Torr

表 3. 急性肝不全昏睡型と LOHF のうち肝炎症例における昏睡出現時の血液検査所見

	全体 (n= 84)			急性型 (n= 40)			亜急性型 (n=64)			LOHF (n=11)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	44.7±82.9			58.9±28.3			41.0±81.6			23.6±5.3
	44.1±96.8	48.0±97.0	39.8±23.6	86.0±158.0	37.0±28.4	49.8±27.8	20.4±2.5	51.6±109.7	38.9±23.1	
PT (%)	29.0±13.9			25.6±12.8			29.4±13.9			37.7±15.0
	3.0±11.5	308±15.7	22.0±10.7	27.5±9.2	28.2±15.1	19.1±12.7	38.0±11.9	29.7±14.8	21.3±8.9	
PT-INR	2.9±2.2			3.3±2.6			2.8±2.1			1.8±0.4
	2.1±0.9	3.1±2.8	3.1±1.8	2.7±1.1	3.9±3.9	3.6±2.0	1.8±0.2	3.1±2.4	3.2±2.0	
HPT (%)	25.7±17.9			30.9±26.0			22.3±10.3			0.0±0.0
	25.1±10.8	31.3±21.6	12.3±3.2	16.0±4.2	55.0±22.0	9.7±0.9	34.3±0.4	21.2±10.5	14.9±1.6	
ATⅢ (%)	46.9±21.7			48.8±22.6			45.9±22.0			45.3±21.1
	49.6±25.2	47.5±20.2	44.8±22.2	49.6±34.0	51.9±13.8	45.3±23.3	53.1±18.4	45.3±25.0	42.6±21.3	
Albumin (g/dl)	3.1±0.6			3.3±0.6			3.0±0.5			2.8±0.4
	3.3±0.5	2.8±0.6	3.2±0.4	3.5±0.6	3.0±0.7	3.4±0.4	3.2±0.4	2.8±0.5	3.2±0.5	
T.Bil (mg/dL)	14.3±9.0			10.5±7.8			15.8±8.6			19.9±11.0
	8.1±6.5	17.2±9.6	15.4±7.2	6.8±3.8	12.5±9.7	13.1±7.2	9.5±8.5	18.6±8.0	16.3±7.1	
D.Bil (mg/dL)	10.1±7.3			7.7±5.9			10.9±7.4			13.2±9.4
	6.3±6.4	12.3±7.7	9.5±6.0	5.6±3.5	8.9±7.5	7.4±4.4	6.8±7.9	13.0±6.8	10.7±6.7	
D/T 比	0.6±0.1			0.6±0.2			0.7±0.1			0.6±0.2
	0.6±0.1	0.7±0.1	0.6±0.2	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.2	0.6±0.1	0.7±0.1	0.6±0.2	
AST (IU/L)	345 [24-21626]			1250 [43-14561]			217 [24-21626]			195±278
	540 [35-21626]	333 [43-12113]	366 [24-9193]	1430 [136-14561]	1981 [43-11196]	892 [259-9193]	183 [35-21626]	236 [51-12113]	164 [24-3138]	
ALT (IU/L)	490 [18-8316]			1588 [18-8004]			290 [22-8316]			177±193
	758 [22-7246]	342 [18-8316]	482 [31-4789]	1433 [70±7246]	1688 [18-8004]	2403 [71-4789]	157 [22-2449]	250 [28-8316]	411 [33-4741]	
LDH (IU/L)	368 [183-18799]			569 [183-8737]			329 [191-18799]			313 [228-748]
	326 [183-18799]	409 [211-8737]	343 [197-4550]	726 [183-6833]	663 [255-8738]	425 [254-4550]	290 [191-18799]	386 [211-1792]	324 [197-1296]	
CK (IU/L)	246±671			432±1054			130±166			137±175
	483±1233	210±276	78±60	823±1658	269±398	92±38	109±151	82±210	74±72	
BUN (mg/dL)	13.0 [1.0-176.8]			12.6 [1.0-176.8]			14.0 [1.0-79.0]			13.9 [4.7-51.7]
	12.3 [3.6-38.0]	17.2 [2.7-176.8]	9.7 [1.0-34.9]	12.8 [3.6-38.0]	15.0 [2.7-176.8]	4.7 [1.0-17.8]	10.4 [5.0-22.2]	16.5 [3.0-79.0]	10.7 [1.0-34.9]	
CRNN (mg/dL)	1.1±1.1			1.6±1.4			1.0±0.8			0.8±0.6
	1.2±1.2	1.4±1.2	0.7±0.6	1.5±1.2	2.3±1.5	0.6±0.2	0.9±1.2	1.1±0.8	0.8±0.8	
CRP (mg/dL)	4.0±25.7			9.5±44.2			1.2±1.8			1.2±1.2
	0.5±0.5	7.9±37.1	0.5±0.6	0.6±0.6	23.6±70.6	0.7±0.8	0.4±0.5	1.9±2.3	0.5±0.7	
AFP (ng/mL)	28.0 [1.0-364]			10.3 [1.0-74.0]			38.3 [12.3-364.0]			6.0
	15.8 [10.3-76.2]	20.2 [1-364]	38.3 [21.0-264]	11.2 [10.3-12.0]	3.0 [1.0-74.0]		47.9 [19.6-76.2]	36.0 [12.3-364]	38.3 [21.0-264]	
NH3 (ng/dL)	131±80			157±96			119±69			110±61
	140±83	122±94	134±46	176±95	154±122	133±55	105±58	117±84	138±47	
HGF (ng/mL)	21.9±43.1			29.3±6.6			29.4±55.1			
	7.4±4.0	14.4	34.6±62.2	11.5	14.4	1.8	5.3±2.7		45.5±71.4	
血小板 (万/mm ³)	15.0±15.6			13.1±7.2			16.8±20.0			12.6±10.0
	14.0±9.2	14.7±19.9	16.3±11.9	14.1±8.5	12.2±6.7	12.9±6.3	13.6±10.9	17.6±25.5	17.6±14.0	
白血球 (千/mm ³)	9.8±5.1			9.5±4.3			10.2±5.5			8.2±6.1
	10.2±5.8	9.9±5.3	9.1±4.0	8.7±3.9	11.4±5.0	8.1±2.5	11.0±6.5	10.3±5.4	9.4±4.8	
赤血球 (万/mm ³)	375.3±88.7			402.1±77.3			370.8±86.7			304.6±102.8
	391.2±94.3	364.8±89.6	377.5±81.5	422.5±50.2	390.4±100.7	391.2±69.8	367.2±119.3	370.0±70.1	376.0±87.0	
FDP (μg/mL)	22.1±25.8			25.2±22.7			20.7±30.6			17.6±12.0
	35.0±36.3	19.7±22.8	13.2±8.9	26.3±18.9	30.3±35.9	18.4±10.5	58.1±61.4	15.7±18.5	9.2±4.5	
D-dimer (μg/mL)	10.4±11.6			13.5±12.3			8.2±11.3			10.0±6.8
	13.8±14.0	10.4±12.1	6.9±5.9	14.8±11.5	16.2±16.8	13.5±12.3	13.4±17.1	7.7±9.0	3.3±2.2	

平均±標準偏差, 中央値[最小-最大]

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)
 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
 分担研究報告書

Acute on chronic liver failure (慢性肝不全の急性増悪) の多施設共同調査

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・生活習慣病学	教授
研究協力者	坂井田 功	山口大学消化器病態内科学	教授
同	横須賀 収	千葉大学消化器・腎臓内科学	教授
同	滝川 康裕	岩手医科大学消化器内科肝臓分野	教授
同	清水 雅仁	岐阜大学大学院消化器病態学	教授
同	井上 和明	昭和大学藤が丘病院消化器内科	准教授
同	玄田 拓哉	順天堂大学静岡病院消化器内科	准教授

研究要旨：わが国では acute on chronic liver failure (ACLF) の診断基準が確立されておらず、その実態も不明である。診断基準を作成するためのパイロットスタディとして、劇症肝炎分科会ワーキンググループ構成員の 7 施設 8 診療科で、APASL 基準、中国医学会基準 (CMA) および EASL-CLIF Consortium 基準の grade 1-3 に該当する ACLF 症例数の調査を開始した。平成 27 年度は、まず、埼玉医科大学病院 IRB の承認を得て、各施設が当該倫理委員会での審査を受けている。埼玉医科大学では 2011 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日までの 4 年間に入院した慢性肝疾患症例を対象に症例の実態を調査が終了した。APASL 基準に合致する症例は 40 例で、慢性肝疾患の成因はアルコール性が 18 例で最も多く、C 型が 16 例で次いでいた。急性増悪の原因は、感染症が過半数を占めていた。CMA 基準を満たす症例は 20 例で、EASL-CLIF Consortium 基準に関しては、grade 1, grade 2, grade 3 がそれぞれ 6 例, 13 例, 7 例の計 26 例であった。来年度は 8 診療科のも同様の調査を実施し、詳細な臨床データを解析する 2 次調査を実施する予定である。なお、APASL 基準では急性増悪の原因として食道胃静脈瘤の破裂は除外しているが、埼玉医科大学の症例では、これが原因で肝不全が増悪する症例が多かった。平成 28 年度が、急性増悪の原因が食道胃静脈瘤からの出血である症例も含めて集計する予定である。

共同研究者
 中山 伸朗 埼玉医科大学消化器内科・
 肝臓内科 准教授
 植村 隼人 埼玉医科大学消化器内科・
 肝臓内科 大学院生

(European Association for the Study of the Liver: EASL) と米国肝臓学会 (the American Association for the Study of Liver Diseases: AASLD) が共同で EASL-AASLD consensus definition を発表し [1], これを基に EASL の慢性肝不全委員会が、大規模な前向き研究である CANONIC study 結果に基づいて、ACLF の診断基準を提案した [2]。一方、アジア太平洋肝臓学会 (the Asian Pacific Association for the Study of the Liver: APASL) と中国医学会 (Chinese Medical Association: CMA) は、それぞれ ACLF の診断基準を発表している [3-5]。わが国でも ACLF に相当する症例は決して稀ではないが、その

A. 研究目的

Acute on chronic liver failure (ACLF: 慢性肝不全の急性増悪) は、慢性肝疾患、特に肝硬変を背景に発症する予後不良の病態であり、その病態解明と治療法の確立に向けて、海外では研究が進められている。しかし、ACLF の定義、診断基準は、国際的に統一されていない。まず、欧州肝臓学会

診断基準は策定されていないのが実態で、全国的な調査も未実施で、実態は不明のままである。

そこで、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」班の劇症肝炎分科は、ワーキンググループを立ち上げて、海外における ACLF の基準を満たす症例の実態を調査して、わが国における診断基準を作成することにした。

B. 方法

1) 研究のデザイン

ACLF の実態調査に関して、先ず、埼玉医科大学病院 IRB の承認を得て、ワイキンググループ構成員の所属施設でも、倫理委員会に申請することにした。調査対象は、埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科、岩手医科大学消化器内科・肝臓内科、千葉大学消化器・腎臓内科学、同救急科・集中治療部、昭和大学藤が丘病院 消化器内科、順天堂大学附属静岡病院 消化器内科、岐阜大学消化器病態学・血液病態学、山口大学消化器病態内科学、鹿児島大学 消化器疾患・生活習慣病学の 7 施設 8 診療科である。

先ず、これら 8 施設で、海外における ACLF の診断基準を満たす症例と、死の転帰を遂げたが診断基準に合致しない肝性肝疾患症例を集計する。これら症例の臨床像を基に、わが国における診断基準を作成して、全国調査を実施することで、その有用性を評価することとした。

2) 対象

平成 27 年度は、平成 23 年 1 月 1 日から平成 26 年 12 月 31 日までに埼玉医科大学病院に入院した慢性肝疾患患者を対象に、後ろ向きの検討を行った。APASL 基準、中国医学会基準および EASL-CLIF Consortium 基準の grade 1-3 に該当する症例数を検討した。

3) ACLF の診断

ACLF の診断に際して、以下の APASL 基準 [3]、中国医学会基準 [4,5] および EASL-CLIF Consortium 基準 [2] を用いた。

APASL 基準

慢性肝疾患、特に肝硬変症例を対象とし、ACLF 発症前に診断されていない症例を含む。血清総ビリルビン 5 mg/dL (85 μ mol/L) 以上の黄疸、INR 1.5 以上ないしプロトロンビン時間 40%未満の血液凝固異常を呈する肝不全の急性増悪を来し、4 週以内に腹水ないし肝性脳症を合併するもの。

中国医学会 (CMA) 基準

- ① 急性ないし亜急性の慢性肝疾患の増悪
- ② 重度の消化器症状を伴う高度な倦怠感
- ③ 短期間に進行性に悪化する黄疸：血清総ビリルビン 10 mg/dL (171 μ mol/L) または 1 日あたり 1 mg/dL (17.1 μ mol/L) の上昇
- ④ プロトロンビン時間 40%以下または INR 1.5 以上を伴う明らかな出血傾向
- ⑤ コントロール不良の大量腹水
- ⑥ 肝性脳症を合併していない症例も含む
上記基準を全て満たす症例を ACLF とする。

EASL-CLIF Consortium 基準

肝不全の急性増悪を呈した肝硬変症例で、

ACLF なし

- ① 臓器障害なし
- ② 腎不全以外の臓器障害一つのみを合併し、血清クレアチニン濃度 1.5 mg/dL 未満で、肝性脳症を伴わない。
- ③ 肝性脳症のみを伴い、血清クレアチニン濃度 1.5 mg/dL 未満

ACLF grade 1

- ① 腎障害のみを有する症例
- ② 血清クレアチニン濃度が 1.52~1.9 mg/dL で、肝不全、血液凝固障害、循環不全、呼吸不全のいずれか単一の臓器不全を有し、軽度から中程度までの肝性脳症を呈する症例
- ③ 血清クレアチニン濃度が 1.5~1.9 mg/dL で、臓器不全は、肝性脳症のみの症例

ACLF grade 2

- ・ 2つの臓器障害を有する症例

ACLF grade 3

- ・ 3つ以上の臓器障害を有する症例

EASL 基準における臓器障害の定義

- ・ 肝不全：血清総ビリルビンが 12.0 mg/dL 以上
- ・ 腎不全：血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上
- ・ 肝性脳症：昏睡度 III ないし IV 度
- ・ 血液凝固不全：INR が 2.5 超ないし血小板数 2 万・ \square L 未満
- ・ 循環不全：ドーパミン、ドブタミンまたはテルリプレッシンを使用
- ・ 呼吸不全：FiO₂ が 200 以下または SpO₂/FiO₂ 比が 200 以下

C. 成績

1) APASL 基準を満たす慢性肝疾患症例

当該期間中、埼玉医科大学病院に入院した慢性肝疾患症例のうち、入院時または経過中に血清総ビリルビン 5 mg/dL 以上、INR 1.5 以上ないしプロトロンビン時間 40% 未満を示したのは 191 例で、うち APASL 基準を満たす慢性肝疾患の急性増悪症例は 40 例であった。慢性肝疾患の成因は、アルコール性が 18 例 (45%) で最も多く、C 型 16 例 (40%) が次いでおり、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) は 2 例 (5%) で、自己免疫性、C 型併発アルコール性、B 型、原発性硬化性胆管炎 (PSC) は各 1 例 (2.5%) ずつであった (図 1A)。40 例中、30 例 (75%) が肝硬変に進展した症例であった (図 1B)。

2) 急性増悪の原因

APASL 基準を満たす 40 例における急性増悪の要因を図 2 に示す。感染症が原因の症例は 23 例 (57.5%) で過半数を占めており、アルコール多飲が 12 例 (30.4%) で次いでいた。B 型肝炎急性増悪と手術侵襲が原因の症例はそれぞれ 2 例 (5%) ずつで、1 例は成因不明の急性肝炎併発であった。

3) CMA 基準と EASL-CLIF Consortium 基準を満たす症例数

APASL 基準を満たす 40 例の慢性肝疾患において、CMA 基準に合致した症例は 20 例

(50%) であった (図 3A)。

一方、EASL-CLIF Consortium 基準は、肝硬変症例に限定されるため、肝硬変 30 例で臓器障害の数から grade 分類を行った (図 3B)。ACLF なしが 4 例 (13.3%)、grade 1、grade 2、grade 3 はそれぞれ 6 例 (20.0%)、13 例 (43.3%)、7 例 (23.3%) であった。

D. 考案

埼玉医科大学病院における検討では、4 年間の入院患者で APASL の ACLF 基準に合致する症例は 40 例で、慢性肝疾患の成因はアルコール性と C 型がほぼ同率で多かった。アルコールが高率の欧米、B 型症例が多い中国と、成因の比率は異なっている。一方、急性増悪の要因に関しては、感染症が半数以上占めており、アルコール多飲が次いでいた。

なお、APASL の基準では、食道胃静脈瘤の破裂は、ACLF の急性増悪の要因から除外している。しかし、埼玉医科大学病院には、消化管出血を誘因として、急性増悪を生じる肝硬変症例も多く、これら症例の病態を、APASL 基準を満たす症例のそれと比較する必要があると考えられた。

平成 28 年度は 8 診療科全てでパイロットスタディを完了する予定である。APASL 基準を満たす症例とともに、消化管出血が誘因で APASL 基準では除外される症例も集計する予定である。

E. 結語

埼玉医科大学病院で APASL 基準に合致する症例を集計したところ、欧米およびアジア諸国と臨床像が異なる可能性が示唆された。ワーキンググループ構成員の施設全体で症例を集計し、これを基に、わが国独自の ACLF の診断基準を作成する必要がある。その診断基準を基に、全国調査を実施し、わが国における実態を解明することが、今後の課題である。

F. 参考文献

1. Jalan R, *et al.* Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57:

1336-1348.

2. Moreau R *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1426-37.
3. Sarin SK *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: 453-71.
4. Zheng SJ *et al.* Prognostic value of M30/M65 for outcome of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 2403-11.
5. Zhang Q *et al.* Comparison of current diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure. *PLoS One*. 2015 18; 10: e0122158. doi: 10.1371/journal.pone.0122158. eCollection 2015.

G. 研究発表

1. 論文発表

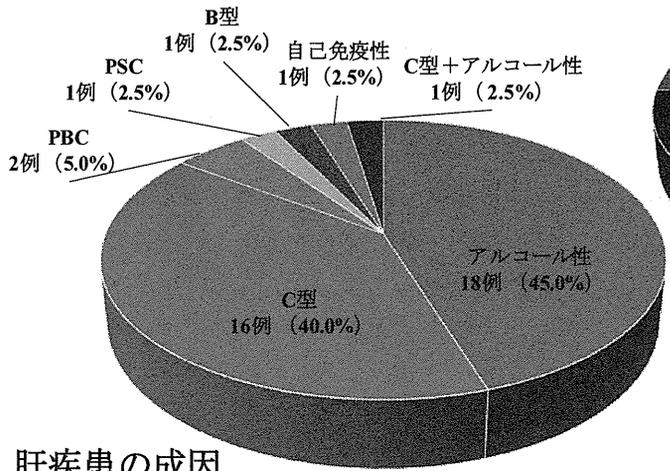
- 1) Mochida S, *et al.* Revised criteria for classification of the etiologies of acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan in 2015 *Hepatol Res* 2015 Nov 28. Doi: 10.1111/hepr.12626 [Epub ahead of print].
- 2) Mochida S, *et al.* Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *J Gastroenterol* 2015 Aug 6. [Epub ahead of print].

2. 学会発表

- 1) Nakao M, *et al.* Nationwide prospective survey in Japan to clarify the incidence of viral reactivation in patients with prior HBV infection receiving immunosuppressive therapies. The Liver Meeting, AASLD, 2015 Nov, St Francisco.
- 2) Nakayama N, *et al.* Clinical features and outcome of patients with acute liver failure and LOHF due to HBV reactivation during and after immunosuppressive and/or anti-cancer therapies enrolled in nationwide survey in Japan. The Liver Meeting, AASLD, 2015 Nov, St Francisco.
- 3) Mochida S, *et al.* Acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2015 Feb, Tokyo

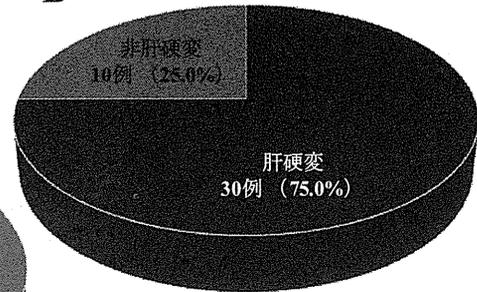
APASL基準を満たす慢性肝疾患症例 40例

A



肝疾患の成因

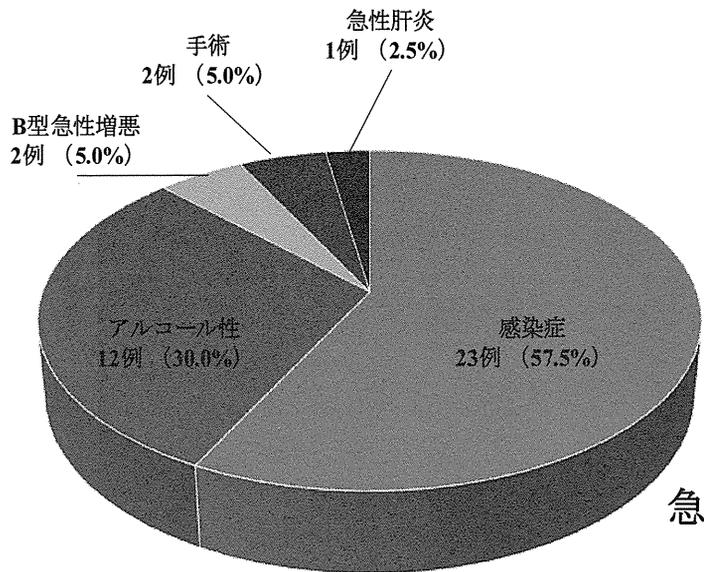
B



肝硬変・非肝硬変の比率

図1. 2011年1月1日～2014年12月31日に埼玉医大消化器内科・肝臓内科入院したAPASL基準を満たす慢性肝疾患症例において、慢性肝疾患成因別 (A) と肝硬変・非肝硬変 (B) の比率

APASL基準を満たす慢性肝疾患症例 40例

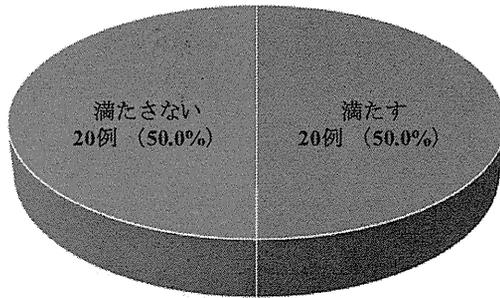


急性増悪の原因

図2. 2011年1月1日～2014年12月31日に埼玉医大消化器内科・肝臓内科入院したAPASL基準を満たす慢性肝疾患症例において、ACLFの原因別の比率

A

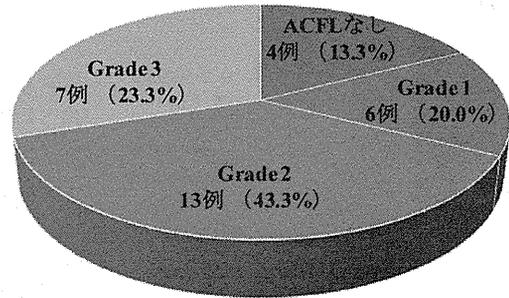
APASL基準を満たす慢性肝疾患症例 40例



CMA基準

B

APASL基準を満たす肝硬変症例 30例



**EASL-CLIF Consortium基準
ACLF grade**

図3. 2011年1月1日～2014年12月31日に埼玉医大消化器内科・肝臓内科入院したAPASL基準を満たす慢性肝疾患症例のうち、CMA基準を満たす症例（A）と肝硬変症例におけるEASL-CLIF Consortium基準のgrade別（A）の比率

急性肝不全における HGF 測定の意義

研究分担者 井戸 章雄 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系
消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨：肝細胞増殖因子（HGF）は肝再生を強力に促進する増殖因子で、劇症肝炎ではその血中濃度が上昇する。血清 HGF 濃度の上昇は急性肝不全例においてその劇症化の予知に有用で、加えて劇症肝炎例では予後不良例において血清 HGF 濃度は上昇する。一方、2010 年に劇症肝炎を含めた新たな急性肝不全の診断基準が策定され、肝性脳症のない非昏睡型急性肝不全や循環不全などによる非肝炎例も全国調査の対象となった。しかし、これらの非昏睡型および昏睡型急性肝不全における血清 HGF 濃度の意義は明らかにされていない。本研究では、2010 年 1 月から 2013 年 12 月までに全国調査に登録された急性肝不全 1062 例を対象に血清 HGF 濃度の意義について検討した。急性肝不全時に血清 HGF 濃度が測定されていた症例は非昏睡型で 21.9%、昏睡型で 12.7%であった。死亡および肝移植例において血清 HGF は高値を示し、診断時に昏睡がみられなかった症例においても経過中に昏睡型に進展した症例では、昏睡を発現しなかった非昏睡型に比して診断時の血清 HGF が有意に上昇していた ($P < 0.0001$)。一方、病型および成因と血清 HGF 濃度には明らかな関連性はみられなかった。血清 HGF 濃度高値の生存例は比較的若年の非昏睡例に多く、血清 HGF 濃度低値の予後不良例は成因不明の急性型が多かった。以上の結果から、血清 HGF 濃度は急性肝不全の病型および成因とは明らかな関連性はみられなかったが、昏睡発現（劇症化）の予知、昏睡型急性肝不全の予後予測に有用と考えられた。しかし、限られた症例においてのみ血清 HGF 濃度が測定されていたことから、血清 HGF 濃度測定の臨床的意義について症例を重ねて検討を進めるとともに、急性肝不全例における血清 HGF 濃度測定の有用性について啓発が必要と考えられた。

A. 研究目的

肝細胞増殖因子（HGF）は肝再生を強力に促進する増殖因子で、劇症肝炎ではその血中濃度が上昇する。血清 HGF 濃度の上昇は急性肝不全例においてその劇症化の予知に有用で、加えて劇症肝炎例では予後不良例において血清 HGF 濃度は上昇する。一方、2010 年に劇症肝炎を含めた新たな急性肝不全の診断基準が策定され、肝性脳症のない非昏睡型急

性肝不全や循環不全などによる非肝炎例も全国調査の対象となった。しかし、これらの非昏睡型および昏睡型急性肝不全における血清 HGF 濃度の意義は明らかにされていない。

今回、本邦の急性肝不全における血清 HGF 値の特徴を明らかにする目的で、以下の検討を行った。

B. 研究方法

2010年1月から2013年12月までに発症し、急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の全国調査に登録された1062例を対象に、(1) 以下の群間で血清 HGF 濃度を比較検討した。①死亡または肝移植例を予後不良群として一括し、内科的治療での生存群との比較。②非昏睡型と昏睡型、急性型と亜急性型の病型間における比較。③肝炎群と非肝炎群、および肝炎の成因別 (HBV 以外のウイルス性、HBV、薬物、自己免疫、不明・分類不能) の比較。さらに、(2) 急性肝不全の診断時に血清 HGF が高値 (10ng/ml 以上) にも関わらず生存した症例や、脳症発現時に血清 HGF 低値 (2ng/ml 未満) で予後不良となった症例について、その特徴を検討した。

C. 研究結果

(1) 急性肝不全診断時の血清HGF測定率は非昏睡型で21.9%、昏睡型で12.7%と低かった。昏睡型については昏睡発現時のHGF測定率は11.8%とさらに低率であった (表1)。

	PT ≤ 40% or PT-INR ≥ 1.5 脳症発現時	
非昏睡型	112/512 (21.9%)	
昏睡型	70/550 (12.7%)	65/550 (11.8%)

表1) HGFの測定率

①急性肝不全診断時、予後不良群でHGFは有意に上昇していた (P=0.0004)。②診断時に昏睡がみられなかった症例でも、その後の経過中に昏睡が発現した症例では、非昏睡型に比して診断時の血清HGFが有意に上昇していた (P<0.0001) (図1)。さらに、診断時に既に昏睡が発現していた症例 (昏睡型急性肝不全) では、予後不良群において有意に血清HGF濃度が上昇していた (P=0.0039)。一方、急性

型と亜急性型間ではHGF値に有意差を認めなかった (P=0.1781)。

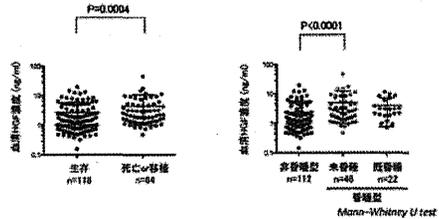


図1) 急性肝不全診断時におけるHGF値

③肝炎と非肝炎群においてHGFに有意差を認めず (P=0.5734)、肝炎の成因別比較でも有意差は認められなかった (P=0.655) (図2)。また、昏睡時についても肝炎、非肝炎 (P=0.5885) および肝炎の成因別 (P=0.188) HGF に有意差を認めなかった。

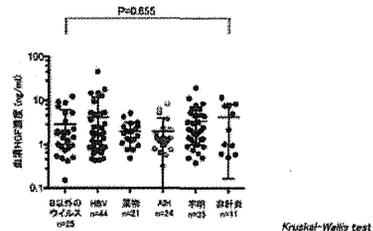


図2) 非昏睡例の成因別HGF値

(2) 診断時、血清 HGF 濃度が高値にも関わらず生存した症例は、比較的若年で非昏睡例が多い傾向にあり、脳症発現時の血清 HGF 濃度が低値で予後不良であった症例は成因不明の急性型に多い傾向がみられた。

D. 考察

血清 HGF 濃度は病型や成因との関連性はみられなかったが、急性肝不全非昏睡型から昏睡型への進展の予知や、急性肝不全昏睡型の予後予測に有用と考えられた。しかし、全国調査に登録された症例では、血清 HGF 濃度が測定された症例は限られており、血清 HGF 濃度測定が外注検査となっており数日を要す

る検査項目になっていることがその原因と考えられた。一方、血清 HGF 濃度は急性肝不全の病型、成因および肝炎の有無とは明らかな関連性はみられなかった。

E. 結論

血清 HGF 濃度は急性肝不全の病型および成因とは明らかな関連性はみられなかったが、昏睡発現（劇症化）の予知、昏睡型急性肝不全の予後予測に有用と考えられた。しかし、限られた症例においてのみ血清 HGF 濃度が測定されており、今後、血清 HGF 濃度測定の意義について啓発が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

森内昭博，坪内博仁，井戸章雄．急性肝炎発症後の PT (%) の経過と予後に関する検討．第 101 回日本消化器病学会総会．仙台．2015 年 4 月 25 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

薬物性肝障害の重症化要因ならびに適正治療開始時期に関する検討

研究協力者 滝川 康裕 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野 教授

研究要旨:劇症化予知式に基づいた昏睡発現予知、早期搬送システムの構築により、肝炎群の昏睡発現割合は 20.5%から 6.7%にまで低下した。しかし、薬物性肝障害症例は HBV・自己免疫性肝炎・不明例に比べると、昏睡発現率低下が乏しかったため、その重症化要因ならびに適切な治療開始時期について検証した。その結果、薬物性肝障害は PT80%以下を示した急性肝障害の約 1 割を占めており、昏睡発現割合は急性肝障害の 6.7%、急性肝不全の 18.2%であった。昏睡発現は全例亜急性型であり救命例はなかった。ステロイドパルス療法の昏睡発現予防効果は明らかではなかった。他の成因と同様に HGF が重症化予測因子になりうると考えられた。

共同研究者

片岡 晃二郎 岩手医科大学内科学講座、
消化器内科肝臓分野助教
宮本 康弘 岩手医科大学内科学講座、
消化器内科肝臓分野助教
柿坂 啓介 岩手医科大学内科学講座、
消化器内科肝臓分野助教

A. 研究目的

急性肝不全の救命率向上の目的で、我々はこれまで、専門施設（岩手医大消化器内科肝臓分野）を中心とする急性肝障害の昏睡発現（劇症化）予知・患者搬送に関する地域医療ネットワーク（ネットワーク）を構築し、肝炎劇症化の予知・予防に関するプロスペクティブな検討を進め、劇症化予知式（予知式）の有用性を報告してきた。

これまでに蓄積した症例を再検討し、薬物性肝障害の重症化要因ならびに適正治療開始時期について検証した。

B. 研究方法

2004年9月より2015年12月まで、当システムに登録された急性肝障害症例のうちプロトロンビン時間（PT）が80%を下回った549例のうち、薬物性肝障害と診断された60症例を対象として、①予測劇症化確率と観察劇症化割合との比較、②予知式作成コホートとネットワーク症例の劇症化割合の比較、③生命予後、④薬物性肝障害の重症化因子の解析、⑤適正治療開始時期の検討を行った。

C. 研究結果

対象60例のうち、急性肝不全の定義に相当するPT40%以下またはPT-INR 1.5以上の症例は22例であった。病型は急性肝障害38例（63.3%）、急性肝不全非昏睡型18例（30.0%）、急性肝不全昏睡型急性型0例（0.0%）、急性肝不全昏睡型亜急性型4例（6.7%）、遅発性肝不全0例（0.0%）であり、薬物性肝障害からの昏睡発現例は4例（6.7%）であり、肝不全症例22例中4例（18.2%）であった。

① 予知式の劇症化予知効果

図 1・2 に予知式による予測劇症化確率・紹介登録時 PT 活性値 (%) と観察劇症化割合との比較を示す。PT 低下とともに昏睡発現率が上昇するのは他の成因と同様であるが、薬物性肝障害症例では登録時予測劇症化確率 10% 台の症例でも昏睡発現が見られ、予測劇症化確率 20% 以上を超えると昏睡発現率が高率であった。

② システムの劇症化阻止に果たした役割

昏睡発現割合を予知式作成コホート（全国調査）と比較する（図 3）と、ネットワーク症例では非肝炎群を除くと全体として 20.5% から 6.7% に低下していた。成因毎にみると、HBV キャリア再燃、自己免疫性肝炎、成因不明で著しく減少していたものの、薬物性肝炎では、昏睡発現割合の減少は他の成因と比べると軽度であった。

③ 薬物性肝障害症例の予後

表 1 に、臨床病型と救命率を示す。昏睡発現例は 4 例あり、すべて亜急性型であった。また昏睡発現例からの救命例は 1 例もなかった。非昏睡型での死亡例は全例非肝不全死であった。

④ 薬物性肝障害の重症化因子の解析（表 2・3、図 4・5）

1) 期間（表 2）：被疑薬服用から初発症状発現期間、初発症状発現から休薬・治療開始までの期間、服用から休薬・治療開始までの期間を病型毎に検証したが、病型・昏睡発現に有意の関連は認められなかった。

しかし、2010 年以降の昏睡型は 1 例であり、肝障害発現早期から薬物を成因として疑い休薬することで、重症化阻止につながっている可能性が考えられた（図 4）。

2) 被疑薬の種類・量（表 2）：昏睡型では同時に 3 剤以上の服用症例が多い傾向を認め、種類では有意の特徴は認めなかった。

3) 背景因子（表 3）：昏睡型では優位では

なかったが、HBV 既往感染・自己抗体（ANA）陽性症例が多い傾向を認めた。

4) サイトカインおよび細胞死マーカー（図 5）：薬物性肝障害症例と肝不全症例について、HGF・AFP・IL-4・RANTES・HMGB-1 を比較した結果、IL-4・RANTES は肝不全で優位に低下し、HGF・HMGB-1 では肝不全で優位に増加していた。しかし、HGF は他の成因においても肝不全では優位に高値を示しており、薬物性に特異的な指標ではなかった。

⑤ ステロイドパルス療法の治療介入時期および昏睡発現予防効果の検討（図 6）

ステロイドパルス療法開始時 PT (%) とその後の推移を示す。薬物性肝障害全 60 症例中、ステロイドパルス療法が施行されたのは 8 例（13.3%）であった。8 例中 6 例が非昏睡型、2 例が昏睡亜急性型であった。昏睡型は治療開始時すでに PT (%) が低い傾向にあり、パルス療法後の PT 改善も乏しかった。一方で、非昏睡型でも半数がパルス療法後も PT 改善が見られなかった。他の成因（自己免疫性・HBV・不明例）では、パルス療法への PT の反応性が予後に相関するのと対照的であり、薬物性肝障害ではパルス療法の有効性が明らかではなかった。

D. 考 察

薬物性肝障害は肝障害の約 1 割前後を占めていた。高齢化にともない合併症も多く、必然的に服用薬は増える傾向にある。また、近年ではサプリメントを摂取する機会も多く、肝障害の成因として常に念頭に置く必要がある。

薬物性に限らず急性肝障害の昏睡発現阻止は、急性肝不全の予後改善の根本的な対策と考えられる。

これまでに集積した PT80% 以下を示した薬物性肝障害 60 症例を検討した結果、① 薬物による急性肝不全の昏睡発現率は 18.2%