

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  
分科会総括研究報告書

**急性肝不全（劇症肝炎）に関する研究**

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

**研究要旨：**全体研究としては、2014年に発症した急性肝不全およびLOHFの全国調査を実施した。急性肝不全274例（非昏睡型169例，急性型61例，亜急性型44例）とLOHF6例の計280例が登録され，これら症例の解析から，急性型のみならず亜急性型におけるウイルス性症例の比率が低下し，薬物性症例，成因不明例および肝炎以外の症例が増加していることが明らかになった。内科的治療による救命率は全体では1998年以降変化が認められず，昏睡型では特にB型の予後が不良であった。B型キャリアおよび既往感染の再活性化例は前年に比して減少していたが，免疫抑制薬が誘因の症例の予後が特に不良であり，この領域での啓発活動が必要と考えられた。WG研究としては，わが国におけるacute-on-chronic liver failure (ACLF)の診断基準を確立するために，APSL基準に合致する症例の後ろ向き調査を埼玉医科大学が開始した。今後，他施設でも倫理委員会の承認を得て，同様の検討を開始する予定である。また，副腎皮質ステロイド投与方法と人工肝補助の標準化，感染症と薬物性症例への対策，HGFの検査法としての意義，肝移植待機例の実態などに関する検討が，WG研究ないし個別研究として実施された。

**研究分担者**

井戸 章雄 鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病 教授

**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

**研究協力者**

坂井田 功 山口大学消化器病態内科 教授  
横須賀 収 千葉大学消化器・腎臓内科 教授

滝川 康裕 岩手医科大学消化器内科 肝臓分野 教授

清水 雅仁 岐阜大学第一内科 教授

玄田 拓哉 順天堂大学静岡病院消化器内科 准教授

**A. 研究目的**

劇症肝炎分科会は、2011年に完成した「急性肝不全の診断基準」に準拠して、「急性肝不全およびLOHFの全国調査」を平成23年以降実施している。平成27年度は2014年の発症例を集計し，肝炎以外の症例および非昏睡型も含めて，わが国における急性肝不全の実態を検討した。また，ワーキンググループ(WG)としては，診断基準を検討するWG-1，副腎皮質ステロイドの意義を検討するWG-2，人工肝

補助療法を標準化するWG-3が活動を続けている。さらに，個別研究としては劇症肝炎の診断，予後予測，肝移植の検討などの臨床研究を行った。

**B. 研究方法と成績**

**1. 急性肝不全，LOHFの全国調査（持田研究分担者）**

わが国における急性肝不全の診断基準に準拠して，2014年に発症した急性肝不全およびLOHFの全国調査を実施した。急性肝不全274例（非昏睡型169例，急性型61例，亜急性型44例）とLOHF6例登録され，肝炎症例は209例（非昏睡型125例，劇症肝炎急性型40例，亜急性型39例，LOHF5例），肝炎以外の症例が71例（非昏睡型44例，急性型21例，亜急性型5例，LOHF1例）であった。総数は前年までと同等であったが，肝炎症例，特に亜急性型の症例が減少し，肝炎以外の非昏睡型症例が増加していた。

病型別では，急性型におけるウイルス性症例の比率が低下する傾向が2010年以降続いているが，2014年は亜急性型でもこの傾向が見られるようになった。一方，薬物性症例と成因不明例が何れの病型でも増加していた。ウ

ウイルス性症例の減少は B 型症例の減少によるもので、2014 年はキャリア例の減少が、亜急性型におけるウイルス性症例の減少の要因であった。この年免疫抑制・化学療法による再活性化例は計 5 例で HBs 抗原陽性キャリアが 2 例、既往感染例が 3 例であった。前年は計 15 例であったことを考慮すると、医原病である B 型再活性化症例は、啓発活動の効果で減少に転じたと考えられる。また、これら症例の原疾患は悪性リンパ腫が 2 例、関節リウマチが 3 例で、リツキシマブを含む化学療法が誘因の 2 例は救命されたが、免疫抑制療法を実施した 3 例は何れも死亡した。血液領域に比して、リウマチ領域における再活性化の啓発活動が遅れていることを反映した結果と見なされる。なお、2014 年は A 型の流行年で 38 例が登録され、前年の 7 例を大きく上回っていた。60 歳以上の高齢者も 18 例登録されていたが、非昏睡型が多く、合併症の見られない症例が多数であったため、死亡例は 3 例、移植例は 1 例に過ぎなかった。

内科的治療による救命率は、全体では前年までと同程度で、1998 年以降は明らかな変化が認められていない。しかし、肝炎以外の症例では非昏睡型が 81.8%と前年までより高値になっていた。肝炎症例では、薬物性と自己免疫性の症例の予後が向上する傾向も続いていた。一方、治療法に関して、非昏睡型における人工肝補助の実施頻度が低下していたが、肝移植など他の治療法に関しては、前年まで大きな変化は見られていない。

以上の動向に関して、2015 年以降の症例でも検討を重ね、予後向上に寄与する対策法を確立することが今後の課題と考えられた。

## 2. WG-1 研究報告（持田研究分担者）

WG-1 はわが国における acute-on-chronic liver failure (ACLF) の概念、診断基準の作成に着手した。パイロットスタディとして、WG 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 の症例数を調査する。平成 27 年度は埼玉医科大学病院に 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とした調査が完了した。欧米および他のアジア諸国と異なって、アルコール性のみならず C 型症例が多く、急性増悪の原因も感染症が過半数を占めることが判明した。また、APASL 基準では除外している食道胃静

脈瘤の破裂が誘因の症例も多いことが明らかになった。平成 28 年度が、他施設での IRB 承認を待って、急性増悪の原因が消化管出血の症例も含めて集計し、その臨床像を更に詳細に検討する予定である。

## 3. WG-2 研究報告（坂井田研究協力者）

急性肝不全、LOF の全国調査に登録された 2010 年以降発症の B 型症例を対象に、副腎皮質ステロイドの投与状況を予後との関連を解析している。平成 28 年度には 2014 年発症例も含めた 5 年間の症例を基に、免疫抑制療法の標準化を図る予定である。

## 4. WG-3 研究報告（横須賀研究協力者）

On-line HDF を多数実施している 2 施設が中心となって、わが国における人工肝補助療法の標準化を図る作業を継続している。人工肝補助を実施している施設の分布をみると、年間に複数症例を治療する施設は 19 施設のみであり、これらで全国症例の 50%を診療していることが判明した。また、重症例はこれら 19 施設に局在していた。従って、人工肝補助の標準化に際しては、on-line HDF の high volume center である 2 施設が案を作成し、他の 17 施設で validation を行うことが適切と考えられた。

## 5. 分担研究

**井戸研究分担者**は急性肝不全、LOHF における血清 HGF 濃度測定の意義を検討した。劇症肝炎における意義は明確になっていたが、非昏睡型および肝炎以外の症例における位置づけは不明である。全国調査に登録された 2010 ~ 13 年発症の症例を基に、病態、予後との関連を解析し、昏睡型症例の昏睡出現前の値は、非昏睡型で回復する症例より高値であることを明らかにした。**滝川研究協力者**も薬物性急性肝不全を対象に同様に解析を行った。今までの北東北地域における病診連携に関する検討で、早期搬入が実現しても、薬物性症例の予後は改善していなかった。薬物性症例はプロトロンビン時間 60%の時点で副腎皮質ステロイドを投与しても、救命には至っていないことが、重症化例では早期から血清 HGF 濃度が高値であることが示された。血清 HGF 濃度は昏睡出現の予知に有用である可能性があり、更なる症例の集積が望まれる。

**横須賀研究協力者**は急性肝不全症例にお

ける合併症としての感染症の意義を検討した。自己免疫性症例で、副腎皮質ステロイドの投与を開始して、感染症を併発するまでの期間は中央値が2週であった。従って、副腎皮質ステロイドの投与期間は2週以内が適切であり、WG-2における標準化の作業でも、この成績を参考すべきと考えられた。

**井上研究協力者**は自験例を基に on-line HDF 施行時の有害事象を解析した。電解質および酸塩基平衡の異常などが出現することから、肝不全用の透析液の開発が望まれた。また、安定したブラッドアクセスと体液管理の指針も必要であり、これらはWG-3における標準化作業の参考になると考えられた。

**玄田研究協力者**は脳死肝移植の登録状況と移植実施率、待機死亡を調査した。劇症肝炎は登録患者の13%を占め、法改正の2010年以降は登録後1,2週で累積8.4%、19.2%で移植が実施されていた。2009年以前と比較して移植実施率は改善しているが、未だ待機死亡者の比率が28%であり、十分な恩恵は受けられていないことが判明した。

## C. 結 論

わが国の急性肝不全、LOHFではウイルス性症例、特にB型症例が減少していることが明らかになった。免疫抑制・化学療法による再活性化例が減少し、啓発活動の効果が顕著になってきた。しかし、リウマチ領域では未だ十分でなく、免疫抑制療法の実施例に対する対策が、今後も必要である。また、増加する薬物性症例、肝炎以外の症例の実態を更に解析し、副腎皮質ステロイド治療、人工肝補助の標準化を図る必要がある。また、わが国独自のACLFの診断基準を確立することも今後の課題である。

## D. 健康危険情報

2014年に発症した急性肝不全、LOHFには薬物性症例、免疫抑制・化学療法による再活性化症例など、医原病と見なされる症例が含まれていた。