

厚生労働省科学研究費補助金（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
同	井戸 章雄	鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病	教授
研究協力者	坂井田 功	山口大学消化器病態内科	教授
同	横須賀 収	千葉大学消化器・腎臓内科	名誉教授
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	岐阜大学第一内科	教授
同	玄田 拓哉	順天堂大学静岡病院 消化器内科	准教授
研究代表者	滝川 一	帝京大学内科	教授

研究要旨：全体研究としては、2015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 262 例（非昏睡型 152 例，急性型 64 例，亜急性型 46 例）と LOHF 36 例の計 265 例が登録され、これら症例の解析から、2014 年までと同様に、全ての病型でウイルス性症例の比率が低下し、薬物性、自己免疫性の症例と成因不明例が増加していることが確認された。前年まで増加傾向にあった肝炎以外の症例は、2015 年には減少していた。また、B 型キャリア例の救命率が特に低いことは前年までと同様であったが、減少傾向が見られた免疫抑制・化学療法による再活性化例が再上昇していたことが、問題となった。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多施設で開始し、海外とは異なる特異性が明らかになった。また、副腎皮質ステロイドの大量投与に関しては、安全性の面では大きな問題がないことが明らかになっている。さらに、On-line HDF を中心とした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。

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

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 28 年度は 2015 年の発症例を集計し、肝炎以外の症例および非昏睡例も含めて、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、2015 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 262 例（非昏睡型 152 例，急性型 64 例，亜急性型 46 例）と LOHF 3 例登録され、肝炎症例は 211 例（非昏睡型 117 例，劇症肝炎急性型 48 例，亜急性型 43 例，LOHF 3 例），肝炎以外の症例が 54 例（非昏睡型 35 例，急性型 16 例，亜急性型 3 例，LOHF 0 例）であった。肝炎の症例は前年までと同等であったが、肝炎以外の症例が減少していた。

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 2015 年まで続いていた。一方、亜急性型は 2014 年になってウイルス性症例が減少したが、

2015 年は増加に転じていた。2014 年になって免疫抑制・化学療法による再活性化例が、HBs 抗原陽性キャリア、既往感染例ともに減少したが、2015 年にはともに再増加したことが、その要因であった。医原病である B 型肝炎の再活性化による死亡例は、2014 年には血液領域では見られなくなったが、2015 年には再び登録されており。すべての領域での啓発活動が必要になっている。

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。2014 年には肝炎以外の非昏睡型症例、薬物性と自己免疫性の肝炎症例で予後が向上する動向が見られたが、2015 年にはこれら成因の症例の救命率も低下していた。治療法に関して、肝移植の実施状況に前年までと大きな変化は見られていない。

以上の動向に関して、2016 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 8 施設 9 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 28 年度は多施設共同研究として、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 116 例の慢性肝疾患症例を対象とした調査が完了した。その成因は、欧米および他のアジア諸国と異なって、アルコール性以外に C 型、NASH、自己免疫性なども多く、多彩であることが判明した。また、急性増悪の原因もアルコール多飲以外に、APASL 基準では除外している食道胃静脈瘤の破裂が重要であることが明らかになった。これらの成績を基に、平成 29 年度にはわが国独自の ACLF 診断基準を作成する予定である。

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 2004~2014 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た。キャリアの急性増悪による急性肝不全では、核酸アナログと副腎皮質ステロイドの併用によって合併症の増加は認めず、予後不良例では年齢、病型、総ビリル

ビン濃度などを考慮して、早期より投与すべきとの結論を得た。また、同研究では、**横須賀研究協力者**も個別の検討を進めており、Pro-/anti-inflammatory cytokines の血清濃度を測定することで、副腎皮質ステロイドの有用性を提示した。

4. WG-3 研究報告 (横須賀研究協力者)

井上研究協力者を中心に、on-line HDF を中心とする人工肝補助療法の標準化を図る作業を継続している。まず、問題点を集約するために、医療従事者の人工肝補助に関する理解度を調査し。マニュアル作成に際しての想定質問の一覧を考案した。スタッフ教育を念頭においた、臨床の現場で有用なマニュアル作成を進めてる。

5. 分担研究

井戸研究分担者は全国集計に登録された 2010~14 年発症の急性肝不全と LOHF を対象に、高齢症例の臨床的特徴を解析した。65 歳以上の高齢者は基礎疾患の頻度が高く、人工肝補助の施行頻度が低く、肝移植は適応外である。高齢者症例は今後さらに増加すると考えられ、65 歳未満の症例とは別個の診療体系を確立する必要性を指摘した。**滝川研究協力者**も薬物性症例の早期診断法を確立するための前方視的研究を実施した。ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法による薬物性肝障害では、肝障害に先行してアポトーシスおよびミトコンドリア障害の血清マーカーが上昇することから、早期診断に有用である可能性を見出した。北東北における病診連携のシステムに、これら指標の測定を導入することが、予後向上につながるかどうか、今後の課題になる。

横須賀研究協力者は自己免疫性症例の診断に関する問題点を検討した。肝組織像、臨床所見所見などの問題点を整理し、ALT 高値持続などの臨床経過を総合的に判定することの重要性を指摘した。

清水研究協力者は 2008 年に発表した劇症肝炎の肝移植に際しての予後予測スコアリングシステムを再評価した。2010~13 年に発症した急性肝不全と LOHF に適応すると、正診率が低下しているが、これは高齢症例の増加が主たる要因と考えられた。65 歳以下の肝移植の対象となる症例に限定して、既存の予後予測システムの有用性を再評価すること

が、今後の課題となる。

玄田研究協力者は劇症肝炎患者の脳死肝移植待機登録状況と移植実施率、待機死亡に関する調査を実施した、2007年5月~2016年3月までに脳死肝移植待機リストに登録された18歳以上の劇症肝炎230例は成人登録患者の11%を占め、2番目に頻度の高い原疾患であること、2010年以降は年間6~14例が脳死肝移植を受けており、施行率は登録後10日で10.1%であること、登録時年齢と血小板数は早期待機死亡と関連する有意な因子であることなどを明らかにした。

。

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が、2015年委は免疫抑制・化学療法による再活性化例が再び増加に転じていることが明らかになった。また、増加する自己免疫性症例、薬物性症例、成因不明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

2015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。