

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
 分担研究報告書

我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF)
 の診断基準確立を目指した多施設共同調査

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	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	寺井 崇二	新潟大学消化器内科学分野	教授
同	清水 雅仁	岐阜大学第一内科	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
研究代表者	滝川 一	帝京大学医学部内科学講座	主任教授

研究要旨：わが国では Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準が確立しておらず、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の症例数を平成27年度から調査している。平成28年度は、各施設が倫理委員会の承認を得て、2011年1月1日から2014年12月31日の4年間に入院した慢性肝疾患症例のうち、肝細胞癌非合併で肝不全が進行した116例を対象に、臨床所見と予後を解析した。APASL基準に合致する症例は108例で、慢性肝疾患の成因はアルコール性が58例で最も多く、C型が11例、NASHと自己免疫性がそれぞれ9例であった。急性増悪の原因は、アルコール多飲が45%と最多であった。本来はAPASL基準からはずれない消化管出血が原因の症例が5症例登録された。CMA基準を満たす症例は55例、EASL-CLIF Consortium基準に関しては、grade 1, grade 2, grade 3がそれぞれ8例、24例、21例で、EASL基準に合致しない肝硬変は30例であった。救命率は、EASL基準のgrade間で差異を認めた。来年度以降は、prospectiveにACLFの臨床経過を観察し、その成績を基に、わが国独自のACLF診断基準を作成する予定である。

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

際的に統一されていない。欧州肝臓学会 (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], これを準拠して 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 を実施し、その結果を基に 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

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、未だ国

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、その診断基準は確立しておらず、その実態は不明である。

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、平成 27 年度にワーキンググループを立ち上げて、海外から発表された ACLF の診断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。初年度は病院 IRB の承認を得た埼玉医科大学の症例のみを対象に解析を行ったが、平成 28 年度は 8 施設 9 診療科も加わって、多施設の症例を集積して、その臨床所見を解析した。

B. 方法

1) 研究のデザイン

ACLF の実態調査に関して、埼玉医科大学病院 IRB の承認に引き続き、ワーキンググループ構成員の各所属施設でも、倫理委員会の承認を得た。参加施設は、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、新潟大学 消化器内科学分野の 8 施設 9 診療科である。

まず、これら 9 施設で、海外から発表された 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慢性肝疾患症例を集計した。これら症例の臨床所見を基に、わが国における診断基準を作成して、前向きに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 28 年度は、平成 23 年 1 月 1 日から平成 26 年 12 月 31 日まで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 に該当する症例を対象とした。計 130 例が登

録されたが、今回は肝細胞癌の合併のない 116 例を対象とした（表 1）。年齢（歳：平均±SD）は 56.2±13.8、男 66 例、女 50 例であった（表 2）。

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・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・mol/L) または 1 日あたり 1 mg/dL (17.1・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/・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

入院時または経過中に APASL 基準を満たした症例は 108 例 (93.1%) であった。慢性肝疾患の成因はアルコール性が 58 例 (53.7%) で最も多く、C 型は 11 例 (10.2%)、NASH、自己免疫性は 9 例 (8.3%)、B 型は 5 例 (4.6%)、B 型/アルコール性、C 型/アルコール性が各 4 例 (3.7%) であった (図 1A)。背景肝は 108 例中 83 例 (76.9%) が肝硬変に進展していた (図 1B)。急性増悪の要因はアルコール多飲が 49 例 (45.4%) で最も多く、感染症が 28 例 (25.9%) で次いでいた。B 型と自己免疫性の急性増悪がともに 6 例 (5.6%) であった (図 2)。また、本来は APASL 基準では除外する消化管出血が増悪要因の症例が 5 例 (4.6%) が登録されていた。

2) CMA 基準, EASL-CLIF Consortium 基準

APASL 基準を満たす 108 例の慢性肝疾患で、CMA 基準に合致した症例は 55 例 (50.9%) であった (図 3A)。肝硬変 83 例を EASL-CLIF Consortium 基準の臓器障害数によって grade 分類すると、ACLF なしが 30 例 (36.1%)、grade 1、grade 2、grade 3 はそれぞれ 8 例 (9.6%)、24 例 (28.9%)、21 例 (25.3%) であった (図 3B)。

3) 転帰

APASL 基準を満たす 108 例のうち 51 例 (47.2%) が救命され、大量飲酒を契機に肝不全となったアルコール性肝硬変 1 例が、生体肝移植を受けていた。この症例は、CMA および EASL 基準には非適合だった (図 4)。CMA 基準に適合する 55 例の救命率 41.8%、一方、適合しない 53 例では 50.9% と高率であった (図 5A)。APASL 基準に適合する肝硬変 83 例の救命率は、EASL 基準の grade 間で差があり、ACLF なし：75.9% (22/29)、Grade 1：62.5% (5/8)、Grade 2：37.5% (9/24)、Grade 3：10.0% (2/21) であった (図 5B)。

D. 考案

欧米ではアルコール性、アジア諸国では B 型急性増悪が ACLF の中心である。しかし、わが国の ACLF 症例の成因は、半数がアルコール性であるが、C 型、NASH、自己免疫性などの症例も多く、病態は海外の症例とは異なっていると考えられた。また、消化管出血が増悪要因の症例も見られたが、海外とは異なって内視鏡治療の進歩しているわが国では、これが出血死ではなく、肝不全死につながる可能性があり、これらも含めて ACLF の概念を構築する必要があると考えられた。

なお、今回の調査で肝移植が実施された症例は 1 例のみだった。半数以上が致死的な経過を辿る ACLF では、肝移植を実施することが困難である実態が明らかとなった。今回の検討では、EASL 基準の grade 間で救命率に差があり、grade 分類がある程度、予後予測に有用であることが示された。今後、来年度からは Child-Pugh grade A、B の症例を対象にして、prospective に ACLF と考えられる症例の臨床経過を前向きに観察し、これを基にわが国独自の ACLF の

診断基準を作成し、さらに急性肝不全と同様に予後予測モデル作成する必要があると考えられた。

E. 結 語

わが国の ACLF 症例の成因は半数がアルコール性であるが、C 型、NASH、自己免疫性の症例も見られた。また、APASL 基準で除外している消化管出血が増悪要因となる症例も稀でなかった。今後はこれら症例も含めて、肝不全が短期間に進行する慢性肝疾患症例を前向きに観察して、この成績を基に我が国における ACLF の診断基準を作成する予定である。

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* 2016; 46: 369-371..
- 2) Mochida S, *et al.* Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immuno-suppressive therapies. *J Gastroenterol* 2016; 51: 999-101.

表1 平成28年度登録症例の概要

施設名	登録症例数	肝細胞癌あり	肝細胞癌なし
埼玉医大	40	14	26
昭和大藤が丘	39	0	39
順天堂大	19	0	19
岩手医大	12	0	12
鹿児島大	7	0	7
山口大学	4	0	4
新潟大学	4	0	4
千葉大学	3	0	3
岐阜大学	1	0	1
合計	130	14	116

表2 平成28年度登録症例の背景

総数116例 (肝細胞癌のない症例)

年 令 56.2±13.8歳 (30-86歳) [平均±SD (最大-最小)]

性 別 男性 66例 女性 50例

APASL基準を満たす慢性肝疾患症例 108例

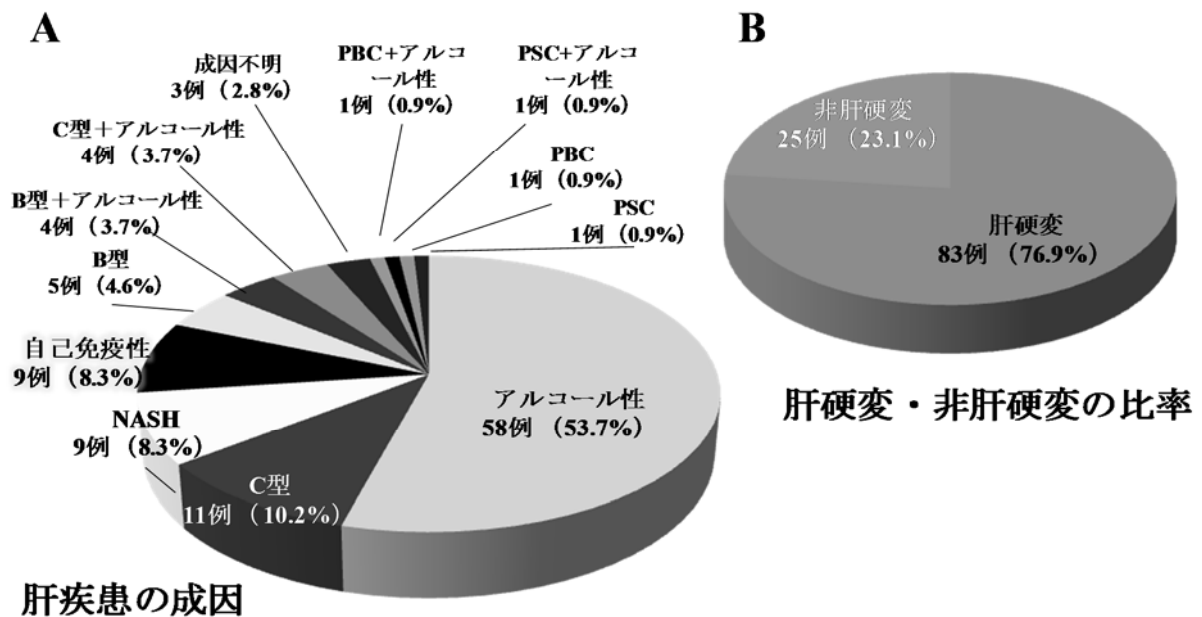


図1. 2011年1月1日～2014年12月31日に入院したAPASL基準を満たす慢性肝疾患症例において、慢性肝疾患成因別 (A) と肝硬変・非肝硬変 (B) の比率

APASL基準を満たす慢性肝疾患症例108例

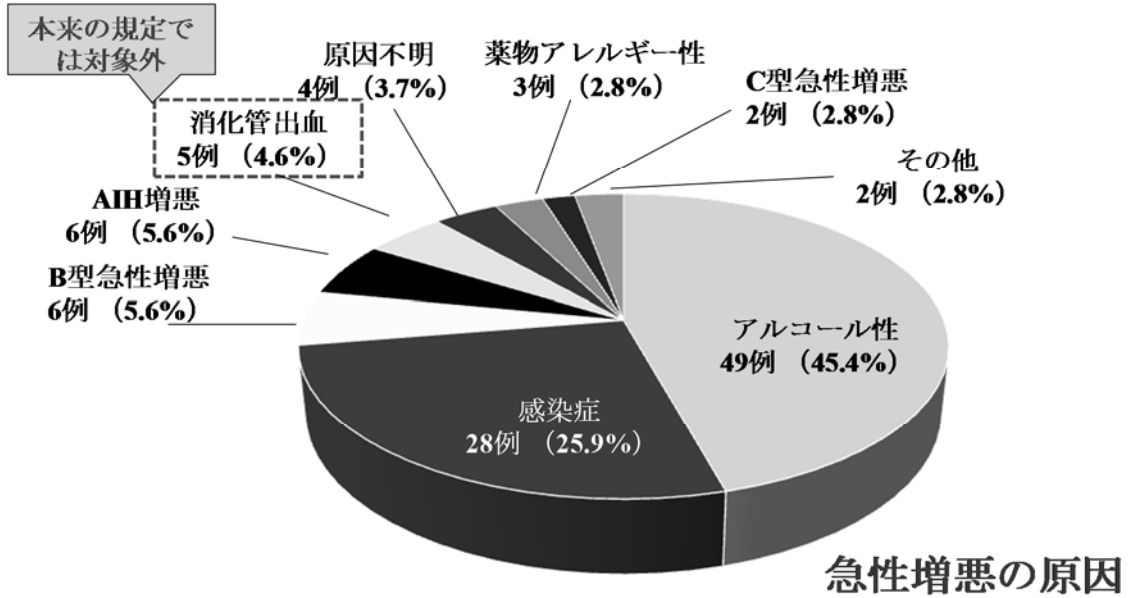
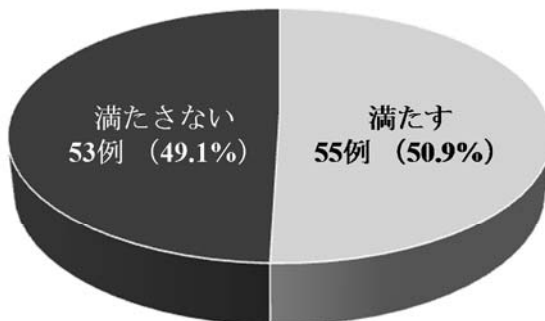


図2. 2011年1月1日～2014年12月31日に入院したAPASL基準を満たす慢性肝疾患症例において、ACLFの原因別の比率

A

APASL基準を満たす慢性肝疾患症例108例

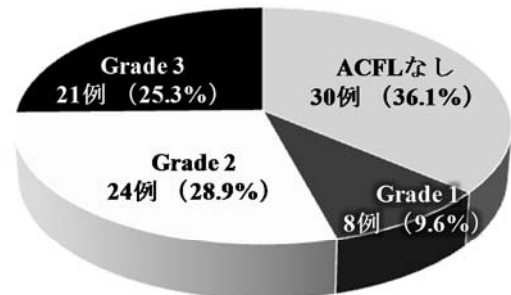
CMA基準



B

APASL基準を満たす肝硬変症例83例

**EASL-CLIF Consortium基準
ACLF grade**



肝硬変症例におけるEASL-CLIF Consortium基準のgrade別の比率

図3. 2011年1月1日～2014年12月31日に入院した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 (B) の比率

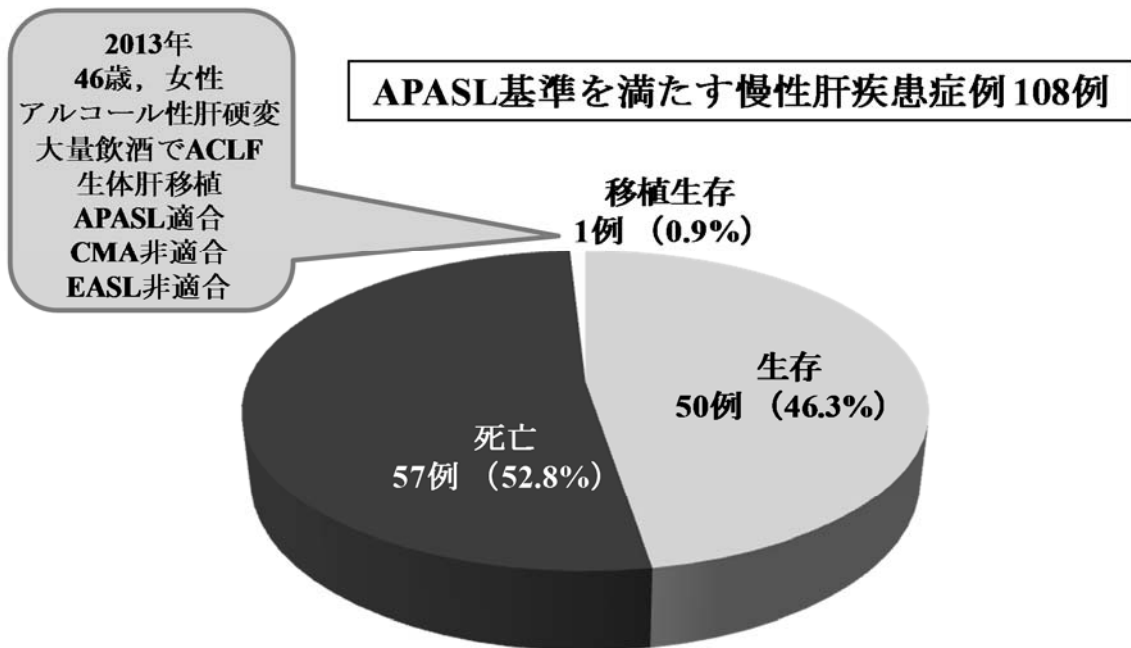


図4. 2011年1月1日～2014年12月31日に入院したAPASL基準を満たす慢性肝疾患症例の退院時の転帰

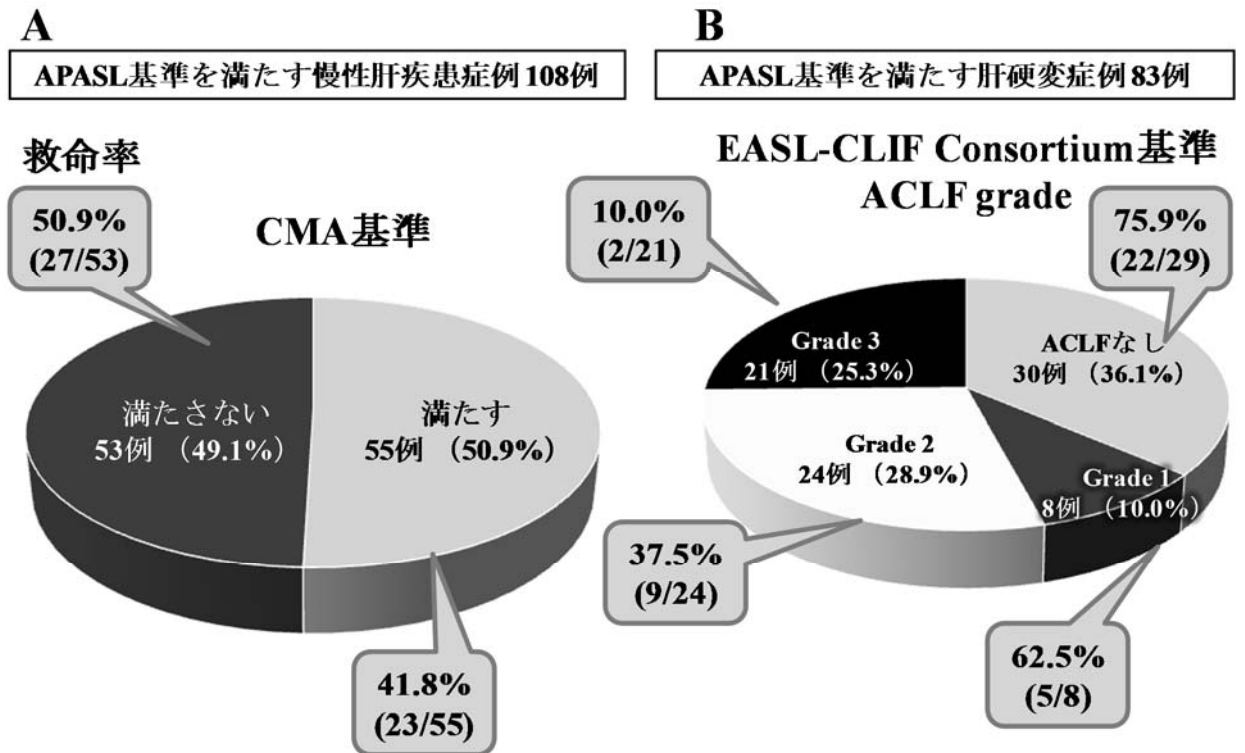


図5. 2011年1月1日～2014年12月31日に入院したAPASL基準を満たす慢性肝疾患症例のうち，CMA基準合致，非合致とEASL-CLIF Consortium基準 ACLF grade別の救命率