

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
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	山口大学消化器内科学	教授
同	横須賀 收	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	岐阜大学消化器病態学	教授
同	玄田 拓哉	順天堂大学静岡病院消化器内科	准教授
同	寺井 崇二	新潟大学消化器内科学分野	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：全体研究では、2016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286例（非昏睡型152例，急性型65例，亜急性型49例）とLOHF9例登録され，各病型でウイルス性の比率が低下し，薬物性，自己免疫性および成因不明の症例が増加していた。肝炎症例は非昏睡型を除くと予後不良で，特にB型キャリア例の肝移植非実施例は，全例が死亡していた。免疫抑制・化学療法による再活性化例は，キャリア20例の55%を占めており，HBs抗原陽性の2例以外は死亡した。合併症の頻度，内科的治療に関しては，2015年までと著変がなかった。WG研究としては，「Child-Pughスコアが5~9点の代償性ないし非代償性肝硬変に，アルコール多飲，感染症，消化管出血，原疾患増悪などの増悪要因が加わって，28日以内に高度の肝機能異常に基づいて，プロトロンビン時間INRが1.5以上ないし同活性が40%以下で，総ビリルビン濃度が5.0 mg/dL以上を示す肝障害」と定義する，わが国におけるacute-on-chronic liver failure（ACLF）の診断基準を作成した。On-line HDFを中心とした人工肝補助の標準化，重症化予測におけるプロトロンビン時間やアシアロシンの有用性，地域拠点病院の急性肝障害の実態，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

らに，個別研究としては急性肝障害の重症化予測，肝移植の検討などの臨床研究を行った。

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29年度は2016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，acute-on-chronic liver failure（ACLF）の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

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，2016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286例（非昏睡型152例，急性型65例，亜急性型49例）とLOHF9例登録され，肝炎症例は225例（非昏睡型130例，劇症肝炎急性型42例，亜急性型45例，LOHF8例），肝炎以外の症例が70例（非昏睡型42例，急性型23例，亜急性型4例，LOHF1例）であった。2016年は肝炎症例，肝炎以外の症例ともに非昏睡型

が増加し、登録症例数が2015年よりも多かった

各病型でウイルス性の比率が低下し、薬物性、自己免疫性および成因不明の症例が増加していた。特に2016年は、亜急性型におけるウイルス性の比率は肝炎症例では11.1%であり、2010~2010年の26.4%に比較しても、大幅に低下していた。肝炎症例は非昏睡型を除くと予後不良で、特にB型キャリア例の肝移植非実施例は、全例が死亡していた。免疫抑制・化学療法による再活性化例は、HBs抗原陽性が7例、既往感染が4例で、キャリア20例の55%を占めており、HBs抗原陽性の2例以外は死亡していた。なお、2016年の糞口感染例はA型19例、E型5例であったが、A型の1例のみが急性型で、他は全例が非昏睡型であることが特徴的であった。

合併症の頻度、内科的治療に関しては、2015年までと著変がなかった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が2例(2.3%)、急性型が9例(20.9%)、亜急性型が15例(33.3%)、LOHFは1例(12.5%)で、肝炎以外の症例では7例(10.0%)で行われ、肝炎以外の症例での実施頻度が増加していた。

これらの動向に関して、2017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)

当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 クライテリアの肝不全基準、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 acute-on-chronic liver failure (ACLF) 症例を対象としたパイロットスタディを実施し、これを基にわが国における ACLF の診断基準を作成した。「Child-Pugh スコアが5~9点の代償性ないし非代償性肝硬変に、アルコール多飲、感染症、消化管出血、原疾患増悪などの増悪要因が加わって、28日以内に高度の肝機能異常に基づいて、プロトロンビン時間 INR が1.5以上ないし同活性が40%以下で、総ビリルビン濃度が5.0 mg/dL以上を示す肝障害」と ACLF と診断する。APASL 基準とは異なっており、非肝硬変症例は対象から除外し、増悪要因に消化管出血を加えている。また、その重症度は EASL-Clif コンソーシアム基準に準拠して、肝、腎、脳、血液凝固系、循環器、呼吸器の障害の程度に応じて4段階に分類す

ることとなった。同診断基準の有用性は、2018年度以降、全国規模で前向き調査を実施して評価する。

3. WG-2 研究報告(坂井田研究協力者)

急性肝不全、LOHF 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、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なかったとの結果を得ているが、さらに解析対象を全成因に拡大して、解析を進めている。

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。医療従事者の人工肝補助に関する理解度を調査し、考案した想定質問に基づき、透析液の組成、透析濾過の意義など基礎的知識から、透析膜の選択なども詳細に記した臨床の現場で有用なマニュアルを来年度に出版することとなった。

5. 分担研究

井戸研究分担者は南九州の地域連携施設から登録された急性肝障害90例を対象に、重症化予測因子としての PT-INR の有用性を検討した。PT-INR が1.3以下に低下しなければ、重症化する可能性が少ないことを明らかにした。滝川研究協力者も急性肝炎症例の重症化予測における 99mTc-GSA 肝受容体アシアロシンチの有用性を北東北ネットワークに登録の症例で検討した。入院3日以内の99mTc-GSA 肝受容体アシアロシンチで肝受容体量(LHL15)低値は、死亡および肝移植の重症化予後予測に有用であるとの結果を得た。ただし、薬物性症例では、PT%が低下する前から、LHL15が低下しており、原因の究明が課題である。寺井研究協力者は、佐渡の肝疾患診療の拠点施設において、急性肝障害の診療内容を解析し、循環障害などの非肝炎症例が少なからず含まれる地域診療の実態を明らかにした。

横須賀研究協力者は前年度に引き続き、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2010~15年に発症した急

性肝不全と LOHF のうち、65 歳以下の肝移植の対象となる症例に限定して、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の再評価を課題として、研究を継続している。

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 3 月~2017 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 264 例は成人登録患者の 11%を占め、うち 60 歳以上が 23%で、2010 年以降は年間 6~14 例が脳死肝移植を受けており、施行率は約 40%であること、待機死亡率が徐々に減少して 10%程度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、2016 年は亜急性型で顕著であった。免疫抑制・化学療法による再活性化例が未だキャリア例の半数以上を占めており、医原病が減少する兆しはない。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、引き続き、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、わが国の ACLF の診断基準に基づき、前向き研究でこの妥当性を検証することが今後の課題である。

D. 健康危険情報

2016 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。