

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

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	船橋中央病院	院長
同	滝川 康裕	岩手医科大学 消化器内科肝臓内科	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	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、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 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 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、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、201年度以降、全国規模で前向き調査を実施して評価する。

共同研究者

中山伸朗 埼玉医大消肝内科准教授

植村隼人 埼玉医大消肝内科大学院生

国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 (chronic liver failure: Clif)

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 Asso-

ciation for the Study of the Liver: APASL) と

中国医学会 (Chinese Medical Association:

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

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(難治性疾患政策研究事業)「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することにした。9 施設から 112 例が登録され、以下の事項が明らかになった [6]。

(1) 109 例(97.3%)は APASL クライテリアの肝不全基準を満たし、CMA 基準のみを満たす症例はなく、EASL-Clif Consortium 基準のみを満たす症例は 2 例のみであった。

(2) APASL クライテリアでは除外する消化管出血が増悪要因の症例が 7 例存在した。

(3) APASL クライテリアの肝不全基準を満たす症例は、EASL-Clif Consortium 基準の grading で分類すると、救命率に差異が認められた。以上の結果を基に我が国における ACLF の診断基準を作成した。

B. 診断基準

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、血清総ビリルビン値が 5.0 mg/dL 以上を示す肝障害を ACLF と診断する。

なお、その重症度に関しては、肝、腎、中枢神経、血液凝固、循環器、呼吸器の臓器機能障害の程度に応じて 4 段階に分類する(表 2)。

C. 考案

パイロット研究で、わが国の ACLF の診断基準を満たした 109 例では、肝硬変の成因がアルコール性の症例が 59 例(54.1%)で、急性増悪要因はアルコール多飲が 50 例(45.9%)、細菌感染が 26 例(23.9%)であった。欧米の検討では、肝硬変の成因はアルコール性が 56.1%であるが、急性増悪要因はアルコール性が 24.1%に過ぎず、細菌感染が 32.7%を占めていた [2]。一方、中国

では、肝硬変の成因は B 型が 52.5%で、アルコール性は 37.1%。急性増悪要因はそれぞれ 25.0%と 17.4%、細菌感染が 43.5%であった [5]。わが国の ACLF は、欧米のみならず、アジア諸国ともその実態が異なり、重症型アルコール性肝炎が主体と考えられた。

D. 結語

わが国における ACLF の診断基準を確立した。この基準によると、わが国の ACLF は重症型アルコール性肝炎が主体で、その実態は海外とは異なっている。2018 年度以降は全国調査を前向きに実施して、これら実態を検証する必要がある。

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.
6. Nakayama N, *et al.* . A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018 Jan 17. doi: 10.1111/hepr.13064. [Epub ahead of print]

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H, Mochida S. A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018 Jan 17. doi: 10.1111/hepr.13064. [Epub ahead of print]

Mochida S, Nakayama N, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H. Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018 Jan 23. doi: 10.1111/hepr.13066. [Epub ahead of print]

持田 智, 中山伸朗, 井戸章雄, 井上和明, 玄田拓哉, 滝川康裕, 坂井田功, 寺井崇二, 横須賀収, 清水雅仁, 滝川 一. 我が国におけるAcute-On-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準(案). *肝臓* 2018; 59: 155-161.

表 1. わが国における acute-on chronic liver failure (ACLF) の重症度分類

a) 臓器不全の基準

臓器機能	基準
肝臓	血清総ビリルビン値 ≥ 12 g/dL
腎臓	血清クレアチニン値 ≥ 2 g/dL ないし血液透析の実施
中枢神経	昏睡 III 度以上の肝性脳症 (犬山分類)
血液凝固	プロトロンビン時間 INR > 2.5 ないし末梢血血小板数 $\leq 20,000 /\mu\text{L}$
循環器	ドパミンないしドブタミンの投与
呼吸器	動脈酸素分圧 (PaO ₂) / 吸入酸素分圧 (FiO ₂) ≤ 200 ないし経皮的動脈酸素飽和度 (SpO ₂) / FiO ₂ ≤ 200

b) 重症度の基準

Grade	基準
0	(1) 臓器機能不全なし (2) 腎臓以外の単一臓器機能不全で、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 未満かつ肝性脳症なし (3) 中枢神経の単一機能不全で、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 未満
1	(1) 腎臓機能不全のみ (2) 肝臓、血液凝固、循環器ないし呼吸器いずれか単一臓器機能不全で、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上 2 mg/dL 未満ないし昏睡 I, II 度の肝性脳症 (3) 中枢神経の単一機能不全で、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上 2 mg/dL 未満
2	(1) 2 臓器以上の機能不全
3	(1) 3 臓器以上の機能不全