

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・生活習慣病学	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	加藤 直也	千葉大学消化器内科	教授
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	教授
研究代表者	滝川 一	帝京大学医療技術学部	教授

研究要旨：全体研究としては、2017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215例（非昏睡型122例，急性型55例，亜急性型38例）とLOHF8例が登録された。2017年の症例も2010~2016年の症例と同様に、2009年までの肝炎症例に比較すると、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。また、肝炎症例は非昏睡型を除くと予後不良で、特にB型キャリア例の救命率が低かった。免疫抑制・化学療法による再活性化例は、前年よりも減少したが、全例が死亡で予後不良であった。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2016年までと著変がなかった。WG研究としては、2017年に発症したacute-on-chronic liver failure (ACLF)の全国調査、副腎皮質ステロイド大量投与の安全性と有用性、On-line HDFの標準化に向けた研究を継続し、急性肝不全の治療法の標準化に向けた個別研究が実施された。

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30年度は2017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）

2017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215例

（非昏睡型122例，急性型55例，亜急性型38例）とLOHF8例が登録され、肝炎症例は176例（非昏睡型100例，劇症肝炎急性型34例，亜急性型35例，LOHF7例），肝炎以外の症例が47例（非昏睡型22例，急性型21例，亜急性型3例，LOHF1例）であった。2017年の症例も2010~2016年の症例と同様に、2009年までの肝炎症例に比較すると、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、HBs抗原陽性が3例、既往感染が1例で、キャリア15例の27%に相当し、前年よりも減少したが、全例が死亡で予後不良であった。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2016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4例（4.0%）、急性型が5例（14.7%）、亜急性型

が14例(40.0%)で、肝炎以外の症例2例(4.3%)で行われ、亜急性型での実施頻度が増加していた。

### 2. WG-1 研究報告(持田研究分担者、清水研究協力者)

2018年に発表した我が国における Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) の診断基準に準拠して、2017年に発症した症例の全国調査を実施した。同診断基準では INR 1.5 以上かつ総ビリルビン濃度 5.0 mg/dL 以上を肝不全の基準としているが、この何れかを満たす症例(拡大例)も別途集計した。また、急性増悪要因が加わる前の Child-Pugh スコアが明確でない症例(疑診例)も集計した。その結果、確診 67 例、拡大 80 例、疑診 39 例、拡大疑診 23 例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性が確診例は 58%、疑診例は 64%と高率であったが、拡大例は 31%、拡大疑診例は 39%とより低率であった。また、急性増悪要因もアルコール性は確診例は 37%、疑診例は 51%に比して、拡大例は 24%、拡大疑診例は 22%と低率であった。内科的治療によって救命されたのは、確診例 33%、疑診例 46%、拡大例 56%、拡大疑診例 78%であった。従って、わが国における ACLF の診断基準は、予後不良の症例を抽出するためには有用であるが、疑診例の扱いをどうするかを検討する必要があると考えられた。また、わが国の ACLF には重症アルコール性肝炎が多いことが確認された。

### 3. WG-2 研究報告(坂井田研究協力者)

肝移植症例で、副腎皮質ステロイドの投与状況を検討し、亜急性型が多いこともの、投与の有無で移植後に差異はないことを明らかにした。しかし、合併症については、副腎皮質ステロイド投与例では感染症が多い傾向があり、また、感染症を併発例と非併発例では、「発症から移植までの日数」、「副腎皮質ステロイド投与から移植までの日数」および「昏睡度から移植までの日数」に差異があり、副腎皮質ステロイド投与の意義に関しては、さらなる検討が必要と考えられた。

### 4. WG-3 研究報告(井上研究協力者)

WG で討議を重ね、on-line 血液透析濾過(HDF)の方法を標準化し、経験の多い施設の方法を中心に診療ガイドとして公表することにした。On-line HDF はすでに一部の施設

で施行され、90%以上の昏睡覚醒率が報告されているが、より多数例で有用性と安全性を評価することが今後の課題である。

### 5. 個別研究

井戸研究分担者は急性肝不全の早期診断目的でプロトロンビン時間の推移を多施設共同で後方視的に検討し、60%以上への改善が予後予測に有用で、治療効果判定の代替エンドポイントになりうることを報告した。

滝川研究協力者は昏睡型急性肝不全の予後向上を目指して広域診療ネットワークを構築し、既報の劇症化予知式を基に早期搬送・治療介入を行っている。その際の重症度評価法として、アジアロシンチグラフィが有用であることを報告した。

玄田研究協力者は脳死肝移植待機リストに登録された18歳以上の急性肝不全症例を解析し、成人登録患者の11%を占めて3番目に多い疾患であることを報告した。2018年における登録患者での脳死肝移植実施率は約40%であった。

加藤研究協力者は自施設における人工肝補助の実施状況とその成績を、年度別に解析した。また、自己免疫性症例の治療成績を解析し、急性期治療の重要性を指摘した。

### 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型症例が減少しており、2017年には免疫抑制・化学療法による再活性化例も減少した。この動向を今後も観察するとともに、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さらに充実させる必要がある。また、ACLFの全国調査もさらに推進しなければならない。

### D. 健康危険情報

2017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。