

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) の全国調査

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
研究分担者	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
研究協力者	加藤 直也	千葉大学消化器内科	教授
研究協力者	滝川 康裕	岩手医科大学消化器内科肝臓分野	教授
研究協力者	寺井 崇二	新潟大学消化器内科学分野	教授
研究協力者	清水 雅仁	岐阜大学消化器病態学	教授
研究協力者	井上 和明	昭和大学藤が丘病院消化器内科	准教授
研究協力者	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	帝京大学医療技術学部	学部長

**研究要旨：**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 58.2%、疑診例は 64.2% と高率であったが、拡大例は 31.3%、拡大疑診例は 39.1% 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 37.3%、疑診例は 51.3% に比して、拡大例は 23.8%、拡大疑診例は 21.7% 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 32.8%、疑診例 46.2%、拡大例 56.3%、拡大疑診例 78.2% 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が、その実態は今後の全国調査で検証すべきである。

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

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 Association for the Study of the Liver: APASL) と中国医学会 (Chinese Medical 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。

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

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 [6]、これを基に我が国における ACLF の診断基準と重症度分類を作成した [7, 8]。この新たな診断基準に準拠して、我が国における ACLF の全国調査を実施した。

## B. 方法

日本肝臓学会、日本消化器病学会の評議員、役員が所属する494診療科および日本救急医学会の会員が所属する525診療科からなる計775施設を対象として、厚生省研究班の発表した ACLF の診断基準 [7, 8] に合致する症例の有無を確認する1次アンケート調査を行ない、2017年1月~12月に発症した ACLF 症例ないしこれに関連する病態の症例が存在する施設には、その臨床所見に関する2次調査を実施した。なお、本研究は埼玉医科大学病院の倫理委員会の承認の基に実施した。

ACLF とその関連病態は、以下のように定義した

< 確診例 > 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 [7, 8]

< 拡大例 > 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、または血清総ビリルビン値が5.0 mg/dL 以上を示す肝障害

< 疑診例 > Child-Pugh スコアが不明の肝硬変で、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

< 疑診拡大例 > Child-Pugh スコアが不明の肝硬変で、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、または血清総ビリルビン値が5.0 mg/dL 以上を示す肝障害

## C. 成績

確診例は67例、拡大例は80例、疑診例は39例、疑診拡大例は23例の計209例が登録された。各症例の背景を表1に示す。何れも男が女の2倍以上と多く、平均年齢は疑診例が最小(53.3歳)、拡大例が最大(64.4歳)であった。肝癌の併発ないし既往は、確診例、拡大例に比して、疑診例と疑診拡大例が少なかった。

肝硬変の成因は、確診例はアルコール性が58.2%、アルコール+ウイルス性(HBV/HCV)が4.5%、ウイルス性が19.4%、その他が17.9%であった(図1a)。拡大例はアルコール性が64.1%で、成因の比率は確診例と同等であったが、疑診例と疑診拡大例はアルコール性がそれぞれ31.3%と39.1%と少なく、NASHなどその他の成因が多かった。

一方、急性増悪要因は、確診例がアルコール多飲37.3%、感染症は19.4%、消化管出血が6.0%、原疾患の増悪が7.6%、その他が30.0%であった(図1b)。拡大例はアルコール多飲が51.3%で確診例よりも多かったが、疑診例は23.8%、疑診拡大例は21.7%と少なく、これらでは消化管出血がそれぞれ16.3%、21.7%と多かった。

予後は、確診例は救命が22.8%、死亡が62.4%、肝移植が3.0%であった(図1c)。救命率は疑診例が46.2%と次いで低く、拡大例56.3%、疑診拡大例78.2%と、これらは予後が良好であった。なお、確診例と拡大例では、baselineのChild-Pugh スコアは救命率と関連がなかった

が、何れの群も急性増悪要因がアルコール多飲の症例の予後が良好であった。

#### D. 結 語

わが国における ACLF の診断基準に準拠して、その関連病態の症例をも対象とした全国調査を実施し、2017 年に発症した 209 例が登録された。これらのうち確診例は 67 例 (32.1%) で、パイロット研究と同様に重症型アルコール性肝炎に相当する症例が多いことが確認された。確診例は拡大例よりも救命率が低く、重症例を囲い込む目的で有用な診断基準と考えられた。しかし、急性増悪要因が加わる前の Child-Pugh スコアが不明の疑診例は、病態と予後が確診例と類似しており、その位置づけを検討すべきである。

#### 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.

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; 48: 303-312.
7. 持田 智, *et al.* 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.
8. Mochida S, *et al.* Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018; 48: 219-224.

#### 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; 48: 303-312.

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; 48: 219-224.

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ACLFとその関連病態の背景（2017年：209例）

肝炎	確定 n=67	拡大 n=80	疑診 n=39	疑診拡大 n=23	
男：女	48：19（28.4）	57：23（28.8）	26：13（33.3）	22：11（33.3）	
年齢(平均±SD)	59.6±15.3	64.4±12.3	53.3±12.3	55.7±20.3	
肝 癌	既往	19（28.4）	26（32.5）	2（5.1）	1（4.3）
	進行例	7（10.4）	15（18.8）	1（2.6）	1（4.3）

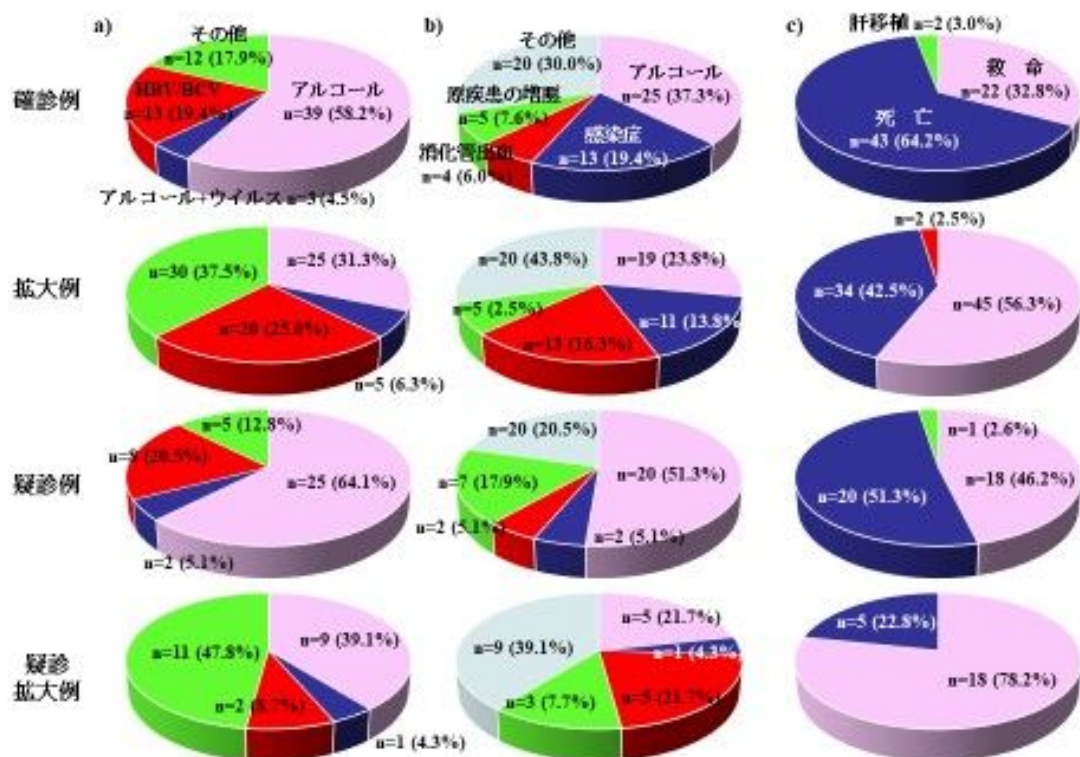


図1.わが国のACLFとその関連病態の臨床像（2017年：209例）

a) 肝硬変の成因, b) 急性増悪要因, c) 予後