

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾政策研究事業
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	山口大学大学院消化器内科学	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	岐阜大学大学院消化器病態学	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	学部長

研究要旨：全体研究としては、2018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281例（非昏睡型187例，急性型62例，亜急性型32例）とLOHF5例が登録された。2018年の症例も2010~2017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。しかし、同年の特徴としては、ウイルス性の中でA型症例が非昏睡型で多かったことと、免疫抑制・化学療法による再活性化例を含むB型キャリア例が大幅に減少したことが挙げられた。合併症の頻度、内科的治療および予後に関しては、2017年までの症例と著変がなかった。WG研究としては、2018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）

2018年に発症例の全国調査を実施し、急性肝不全281例（非昏睡型187例，急性型62例，亜急性型32例）とLOHF5例が登録された。2018年の症例も2010~2017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が、特にB型キャリア例の減少が顕著であった。一方、A型は非昏睡例で増加していた。肝炎症例は非昏睡型を除くと内科治療による救命率が低率であった。肝炎以外の症例はどの病型も肝炎症例より予後不良であったが、前年までに比較すると、救命率は高率であった。免

疫抑制・化学療法による再活性化例は、HBs 抗原陽性が1例、既往感染が2例で、後者は何れもリツキシマブを含む化学療法が誘因であった。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2017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(1.2%)、急性型が9例(20.9%)、亜急性型が9例(32.1%)、LOHFが2例(40.0%)で、肝炎以外の症例は2例(4.3%)で行われていた。

2. WG-1 研究報告(持田研究分担者)

2018年に発症した acute-on-chronic liver failure (ACLF) 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 57 例、拡大 66 例、疑診 34 例、拡大疑診 16 例の計 173 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 52.6%、拡大例は 48.5%、疑診例は 70.6%、拡大疑診例は 50.0% であり、何れでも最も多かった。また、急性増悪要因もアルコール性が確診例は 42.1%、疑診例は 64.7%、拡大疑診例 43.8% で最も多かったが、拡大例は 7.6% と少なく、消化管出血が 33.3% で最も多かった。内科的治療によって救命されたのは、確診例 43.9%、疑診例 69.7%、拡大例 55.9%、拡大疑診例 87.5% であった。以上の成績は 2017 年の症例を対象とした前年の全国調査と同等であった。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、これらは今後の全国調査でさらに検証する必要がある。

3. WG-2 研究報告(坂井田研究協力者、加藤研究協力者)

坂井田研究協力者は、2010~15年に発症した急性肝不全と LOHF 症例のデータを用いて、肝移植症例における移植前副腎皮質ステロイド投与が予後に与える影響を検

討し、投与によって肝移植後の死亡率は増悪しないことを明らかにした。しかし、感染症の合併率が高くなる傾向があり、感染症合併例では発症から肝移植までの期間とステロイド投与から肝移植までの期間および昏睡出現から移植までの期間が長期であった。従って、肝移植前のステロイド投与は安全であるが、感染症の合併に留意する必要があることを明確にした。

加藤研究協力者は、2010~14年に発症した急性肝不全と LOHF 症例のデータを用いて、自己免疫性症例における感染症の実態を副腎皮質ステロイドの投与状況との関連で解析した。感染症合併例では移植非実施での救命率が低かったが、ステロイドの投与率は感染症の有無で差異がなかった。また、ステロイドの投与期間としては、2週間までが妥当と考えられるが、昏睡例ではより早期に感染症を併発する場合があります。治療不応例に対してはより早期に肝移植を実施することを提唱した。

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、急性肝障害患者を対象とした HGF 臨床試験に際して、プロトロンビン時間 INR を用いた治療開始時期と予後予測指標に関して検討を行い、いずれも 1.3 をカットオフとするのが妥当であることを報告した。

急性肝不全の診療における病診連携の重要性に関しては、滝川研究協力者と寺井研究協力者が検討している。滝川研究協力者は北東北地区での広域診療ネットワークを構築し、劇症化予知式を基に早期搬送・治療介入を行うことで、昏睡発現率を

低下させることに成功している。今回はさらに、肝不全進展前のネットワーク登録することは、脳症発症までの全身管理期間を確保できことに繋がり、肝移植を念頭に治療においても予後改善に寄与する可能性を示した。また、寺井研究協力者は新潟県の病院ネットワークの登録ないし相談があったプロトロンビン時間 70%未満の症例を対象に、その予後を検討し、早期相談によって転院搬送期間が短縮したこと、重症度が送別化され、不必要な転院による負担が軽減されたことを報告した。また、昏睡出現率は全国集計と比較すると低率であり、早期相談と介入によって昏睡発現を抑制している可能性を示した。

清水雅仁協力者は、2010年から2016年に集計された急性肝不全1,600症例を対象として、肝移植適応評価のスコアリングシステムを再検討し、4点以下の症例の救命率の低いことによって、正診率が低下していることを明らかにした。高齢、基礎疾患、合併症が救命率の低下の要因であり、肝移植適応を検討する際には、多臓器不全を適切に評価することの重要性を提起した。

玄田研究協力者は脳死肝移植待機リストに登録された急性肝不全症例の肝移植実施率と待機死亡率を解析した。この解析により、臓器移植法改正後の肝移植施行率上昇と死亡転帰減少が明らかとなり、急性肝不全治療における脳死肝移植の現在の実行性が明らかとなった。

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、2018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。

C. 健康危険情報

2018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。