

厚生労働科学研究費補助金 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
 総合研究報告書 (WG-1)

我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の
 全国調査 (2017~18年)

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: 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、2017~18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 131 例、拡大 141 例、疑診 65 例、拡大疑診 28 例の計 365 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 57.3%、拡大例は 39.7%、疑診例は 66.3%、拡大疑診例は 60.7% 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 40.5%、疑診例は 56.9%、拡大疑診例 42.9% で最も多かったが、拡大例は 16.3% と少なく、消化管出血が 26.2% 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 38.2%、疑診例 64.5%、拡大例 52.3%、拡大疑診例 89.3% 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。

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

中尾 将光 埼玉医科大学 消化器内
科・肝臓内科

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 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

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。

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 の診断基準を公表している [3-5]。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 2018 年度に開始し、2019 年度までに関連病態を含むと計 365 例が登録された [9, 10]。これら症例の臨床像を解析した。

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 483 診療科および日本救急医学会の会員が所属する 529 診療科からなる計 789 施設を対象として、厚労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、2018 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

365 例の内訳は、確診例は 131 例、拡大例は 141 例、疑診例は 65 例、疑診拡大例は 28 例であった。各症例の背景を表 1 に示す。何れも男が女よりも多く、平均年齢は疑診例が最小 (52.2 歳)、拡大例が最大 (63.5 歳) で、確診 59.1 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 57.3%、アルコール+ウイルス性が 4.6%、ウイルス性が 18.3%、その他が 19/8%であった (図 1a)。拡大例はアルコール性が 39.7%であったが、アルコール+ウイルス性が 7.8%で、アルコールが原因の症例が確診例と同様に高率であった。疑診例と疑診拡大例もアルコール性がそれぞれ 66.3%と 60.7%で最も多かった。何れの群も NASH などその他の成因は少なかった。

一方、急性増悪要因は、確診例がアルコール多飲は 40.3%、感染症は 20.6%、消化管出血が 6.9%、原疾患の増悪が 8.4%、その他が 23.7%であった (図 1b)。拡大例はアルコール多飲が 16.3%で少なかったが、疑診例は 56.9%、疑診拡大例は 42.9%と高率であ

った。拡大例では消化管出血が 26.2%と多く、疑診拡大例でも 28.6%とアルコール多飲に次いで多かった。

予後は、確診例は救命が 38.2%、死亡が 57.3%、肝移植が 4.6%であった(図 1c)。救命例の比率は、疑診例が 52.3%と次いで低く、拡大例が 64.5%、疑診拡大例が 89.3%と、これらは予後が良好であった。なお、重症度との関連は、確診例では grading-0.1, 2, 3 がそれぞれ 88 例(67.2%), 15 例(11.5%), 18 例(13.7%), 10 例(7.6%)で、内科的治療で救命されたのは 36 例(40.9%), 7 例(46.7%), 6 例(33.3%), 1 例(10.0%)であった。一方、拡大例はそれぞれ grade-0 が 116 例(82.3%), grade-1 が 20 例(14.2%), grade-2 が 5 例(3.5%), grade-3 の症例はなく、それぞれ 79 例(68.1%), 10 例(50.0%), 2 例(40.0%)が内科的治療で救命された。疑診例と疑診拡大例はそれぞれ 38 例(58.5%)と 23 例(82.1%)が grade-0 で、それぞれ 24 例(63.2%)と 22 例(95.7%)が内科的治療で救命された。肝移植は計 11 例で実施されたが、grade-0 の拡大例 1 例を除くと全例が救命された。

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、2017~18 年に発症した 365 例が登録された。これらのうち確診例は 131 例(35.9%)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、grading と予後の関連に関しては、今後の検討を基に、その位置づけをさらに検討すべきである。

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.
9. 持田 智, *et al.* 分担研究報告書(全体研究)「我が国における急性肝不全および遅発性肝不全(LOHF)の実態(2017年):平成30年度全国調査」。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」平成30年度報告書。
10. 持田 智, *et al.* 分担研究報告書(全体研究)「我が国における急性肝不全および遅発性肝不全(LOHF)の実態(2018年):令和元年度全国調査」。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」令和元年度報告書。

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.

Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, Saigal S, Saraf N, Soin AS, Devvarbhavi H, Kim DJ, Dhiman RK, Duseja A, Taneja S, Eapen CE, Goel A, Ning Q, Chen T, Ma K, Duan Z, Yu C, Treeprasertsuk S, Hamid SS, Butt AS, Jafri W, Shukla A, Saraswat V, Tan SS, Sood A, Midha V, Goyal O, Ghazinyan H, Arora A, Hu J, Sahu M, Rao PN, Lee GH, Lim SG, Lesmana LA, Lesmana CR, Shah S, Prasad VGM, Payawal DA, Abbas Z, Dokmeci AK, Sollano JD, Carpio G, Shrestha A, Lau GK,

Fazal Karim M, Shiha G, Gani R, Kallista KF, Yuen MF, Alam S, Khanna R, Sood V, Lal BB, Pamecha V, Jindal A, Rajan V, Arora V, Yokosuka O, Niriella MA, Li H, Qi X, Tanaka A, **Mochida S**, Chaudhuri DR, Gane E, Win KM, Chen WT, Rela M, Kapoor D, Rastogi A, Kale P, Rastogi A, Sharma CB, Bajpai M, Singh V, Premkumar M, Maharashi S, Olithselvan A, Philips CA, Srivastava A, Yachha SK, Wani ZA, Thapa BR, Saraya A, Shalimar, Kumar A, Wadhawan M, Gupta S, Madan K, Sakhuja P, Vij V, Sharma BC, Garg H, Garg V, Kalal C, Anand L, Vyas T, Mathur RP, Kumar G, Jain P, Pasupuleti SSR, Chawla YK, Chowdhury A, Alam S, Song DS, Yang JM, Yoon EL; APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party. Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatol Int* 2019; 13: 353-390.

表1. わが国におけるACLFとその関連病態の背景（2017-18年：365例）

肝 炎	確 診 n=131	拡 大 n=141	疑 診 n=65	疑診拡大 n=28
男：女	84：47（35.9）	99：42（29.8）	50：15（23.1）	19：9（32.1）
年齢(平均±SD)	59.1 ± 15.3	63.5 ± 13.8	52.2 ± 17.8	55.0 ± 14.1
肝 癌				
既往	37（28.4）	41（29.1）	3（4.6）	3（10.7）
進行例	11（8.4）	19（13.5）	0（0）	0（0）

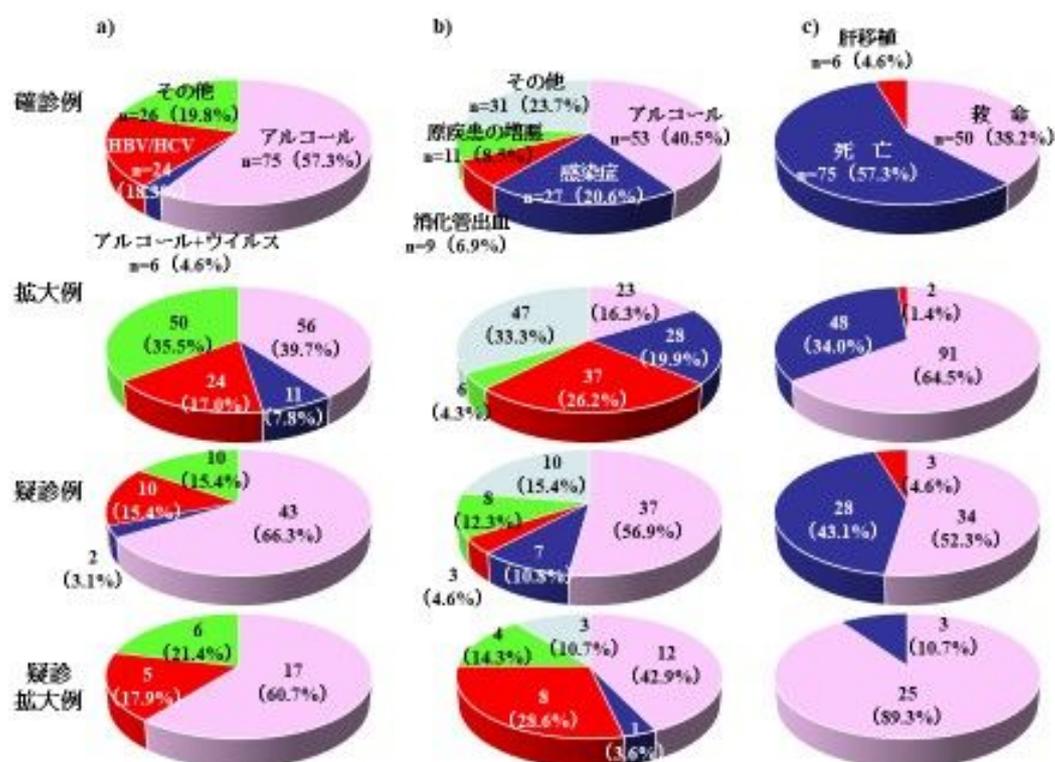


図1. わが国のACLFとその関連病態の臨床像（2017-18年：365例）
a) 肝硬変の成因, b) 急性増悪要因, c) 予後