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
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　教授
同　　大平　弘正　　福島県立医科大学消化器内科　教授
同　　長谷川　潔　　東京大学肝胆膵外科人工臓器・移植外科　教授
研究協力者　阿部　雅則　　愛媛大学消化器・内分泌・代謝内科　教授
同　　安部　隆三　　千葉大学集中治療医学　准教授
同　　乾　あやの　　済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科　部長
同　　井上　和明　　国際医療福祉大学成田病院消化器科　病院教授
同　　笠原　群生　　国立成育医療研究センター臓器移植センター　センター長
同　　加藤　直也　　千葉大学消化器内科　教授
同　　玄田　拓哉　　順天堂大学静岡病院消化器内科　教授
同　　坂井田　功　　山口大学消化器病態内科　教授
同　　清水　雅仁　　岐阜大学第一内科　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　　茶山　一彰　　広島大学消化器・代謝内科　教授
同　　寺井　崇二　　新潟大学消化器内科学分野　教授
同　　中山　伸朗　　埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科　准教授
同　　吉治　仁志　　奈良県立医科大学　消化器・代謝内科　教授
研究代表者　田中　　篤　　帝京大学医学部内科学講座　教授

研究要旨：全体研究としては，2019 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 227 例（非昏睡型 133 例，急性型 54 例，亜急性型 40 例）と LOHF 5 例が登録された。2019 年の症例も 2010~2018 年の症例と同様に，2009 年までの肝炎症例と比較すると，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，免疫抑制・化学療法による B 型肝炎の再活性化例が再上昇しており，予防のための啓発の重要性が再認識された。治療および予後に関しては，2018 年までの症例と著変がなかった。WG 研究としては，2019 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，急性肝不全の診断，治療，予後予測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 年に発表した「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。また，2018 年に発表した「ACLF の診断基準（案）」に準拠して，「ACLF とその類縁病態の全国調査」を平成 30 年度以降実施している。令和 2 年度は 2019 年に発症したこれら疾患を集計し，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，小児の急性肝不全の実態を解析する WG-4 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，治療法，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，中山研究協力者）

2019 年に発症例の全国調査を実施し，急性肝不全 227 例（非昏睡型 133 例，急性型 54 例，亜急性型 40 例）と LOHF 5 例が登録され，肝炎症例は 189 例（非昏睡型 113 例，劇症肝炎急性型 36 例，亜急性型 37 例，LOHF 3 例）で，前年までより非昏睡型が少なかった。肝炎以外の症例が 43 例（非昏睡型 20 例，急性型 18 例，亜急性型 3 例，LOHF 2 例）であった。2019 年の症例も 2010~2018 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，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 2 例で，リツキシマブを含む化学療法が誘因の症例はなかったが，既往感染例でオビヌツウマブによる症例が登録された。合併症の頻度，内科的治療に関しては。2018 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（1.8%），急性型が 7 例（19.4%），亜急性型が 10 例（27.0%），LOHF が 1 例（33.3%）で，肝炎以外の症例は 5 例（11.6%）で行われていた。

1. WG-1 研究報告（持田研究分担者，中山研究協力者）

2019 年に発症した ACLF とその類縁病態の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 53 例，拡大 54 例，疑診 23 例，拡大疑診 11 例の計 141 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 54.7%，拡大例は 44.4%，疑診例は 65.2%，拡大疑診例は 90.0%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 35.8%，拡大例は 60.9%で最も多かったが，拡大例は 18.5%，拡大疑診例は 27.3%と少なく，前者は感染症が 25.9%，後者は消化管出血が 45.4%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 36.9%，疑診例 64.8%，拡大例 43.5%，拡大疑診例 72.7%であった。以上の成績は 2017~18 年の症例を対象とした前年の全国調査と同等であった。

2. 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 症例のうち肝移植を実施した 167 例を対象に，移植前の副腎皮質ステロイド投与が予後に与える影響を検討した。投与によって肝移植後の死亡率は増悪しないが，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。これらから 2 週程度の副腎皮質ステロイドの投与は，肝移植後の予後に影響しないことが明らかになった。

加藤研究協力者は，2010~15 年に発症した急性肝不全と LOHF 症例のうち，自己免疫性である 144 例を対象に，感染症の実態と副腎皮質ステロイドの投与状況との関連で解析した。副腎皮質ステロイドは 97%で投与され，感染症は 26%で見られた。感染症は肝不全が高度の症例で見られ，感染症併発例の救命率は非併発例よりも低値であった。副腎皮質ステロイド開始から感染症発症までに期間は中央値が 18.5 日であった。従って，坂井田研究協力者の検討と同様に，2 週間程度の副腎皮質ステロイドの投与は，予後に影響を与えないことが示された。

3. WG-3 研究報告（井上研究協力者，安部研究協力者）

井上研究協力者は WG で討議した on-line 血液透析濾過（HDF）の標準化に関して，構成員の意見をまとめて，これを日本肝臓学会の和文誌に発表した。

安部研究協力者は日本消化器病学会，日本肝臓学会の役員，評議員の所属施設および救急科専門医指定施設，救命救急センターを対象に，2018~20 年に各施設で診療した昏睡型急性肝不全例に関して，人工肝補助療法の実施状況のアンケート調査を行う研究計画を発表した。

4. WG-4 研究報告（笠原研究協力者，乾研究協力者，長谷川研究協力者，中山研究協力者）

2016 年以降に発症した小児の急性肝不全の全国調査を，日本小児肝臓研究会，日本小児救急医学会，日本小児栄養消化器肝臓学会，日本肝移植学会，日本小児外科学会を対象に実施している。2016~17 年に発症した 64 例が登録され，その解析が開始されている。

また，**笠原研究協力者**はわが国に最も症例数の多い国立成育医療研究センターでの治療成績を発表し，専門施設への紹介のタイミング，成因に精査も含めた急性管理法の構築が課題であることを示した。

5. 個別研究

井戸研究分担者は，HGF の臨床応用に向けた準備を行っている。その治療効果を向上させるために，急性肝不全の病態を明確にする必要があり，アセトアミノフェン誘導急性肝障害モデルマウスを用いて，その修復期における肝マクロファージの動態を解析した。

加藤研究分担者は，急性肝不全における細胞死の動態を解析するために，サイトカインなどの血中バイオマーカーを測定した。ネクロプトーシスのマーカーとしては RIPK3 の有効性を， TNF-a，IL-6，IL-1b，HGF，cCK18，CK18 などとの関連で報告した。また，自己免疫性急性肝不全の病態と肝組織像に関する新たな検討も開始した。

玄田研究協力者は，2007 年 3 月から 2017 年 3 月までに脳死肝移植待機リストに登録された成人の急性肝不全 264 例を解析し，脳死肝移植の実施に寄与する因子は改正臓器移植法施行のみで，2010 年以降の脳死移植施行率はそれ以前の 4 倍となっていることを示した。また，待機死亡に寄与する因子は年齢，昏睡度，INR であることも報告した。また，**清水雅仁協力者**は，肝移植適応評価のスコアリングシステムを再検討を行っている

滝川研究協力者は，自己免疫性と薬物性の急性肝不全の鑑別することを目的に，それぞれ 43 例と 30 例の臨床像を解析し，簡易 RUCAM と IAIH スコアが病初期における DILI との鑑別診断に有用である可能性を報告した。また，**阿部研究協力者**も，特に自己免疫性急性肝不全に関して，病診連携を構築する試みを進めている。

茶山研究協力者は，ヒト肝細胞キメラマウスを使用した急性肝不全モデルで，CTLA4-Ig を投与することで，肝炎の抑制できることを明らかにした。6 例の B 型急性肝炎に CTLA4-Ig を投与し，5 例で改善がみられたことを報告した。

寺井研究協力者は，ACLF とその類縁病態である拡大例の臨床像を解析し，FIB-4 は ACLF の重症度スコアである CLIF-C スコアと相関し， 4.22 以上の症例では ACLF に移行する頻度が高いことを報告した。また，**吉治研究協力者**は，ACLF の病態をエンドトキシンとの関連で解析した。

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ていたが，2019 年には再度増加してた。再活性化による重症肝炎の予防のための啓発活動は継続する必要がある。また，増加している自己免疫性症例，薬物性症例，成因不明例の実態を解析し，治療法の標準化を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。

2. 健康危険情報

2019 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。