

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・生活習慣病学 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	高見 太郎	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、2020年に発症した急性肝不全、LOHF および acute-on-chronic liver failure (ACLF) の全国調査を実施した。急性肝不全 179 例（非昏睡型 105 例，急性型 42 例，亜急性型 32 例）と LOHF 3 例が登録され、2010~2019 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ることが確認された。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根絶できておらず、予防のための啓発活動は未だ重要である。治療および予後に関しては、2019 年までの症例と著変がなかった。また、ACLF は 72 例、関連病態として拡大例が 58 例、疑診例が 51 例、拡大疑診例が 10 例登録され、2017~2019 年の症例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。また、2017 年以降の症例の解析で、ACLF 診断基準（案）の有用性が明らかになり、正式な診断基準として用いることを決定した。その他、急性肝不全と ACLF の診断、治療、予後予測の標準化に向けた WG 研究と個別研究が行われた。

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 3 年度は 2020 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）

2020 年に発症した急性肝不全 179 例（非昏睡型 105 例、急性型 42 例、亜急性型 32 例）と LOHF 3 例が登録された。肝炎症例は 151 例（非昏睡型 86 例、急性型 33 例、亜急性型 30 例、LOHF 2 例）で、前年までと比較してどの病型も減少していた。肝炎以外の症例は 31 例（非昏睡型 19 例、急性型 9 例、亜急性型 2 例、LOHF 1 例）で、前年までと同様に循環障害による症例が多かった。また、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する傾向も続いていた。免疫抑制・化学療法による B 型肝炎の再活性化例は、HBs 抗原陽性が 2 例、既往感染が 2 例の計 4 例であった。合併症の頻度、内科的治療に関しては、2019 年までと著変がなかった。内科的治療による救命率は、非昏睡型は肝炎症例が 80.2%、肝炎以外の症例が 84.2%であったが、肝炎症例では急性型が 26.1%、亜急性型が 21.1%、LOHF が 0%と低率であった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が 5 例（5.8%）、急性型が 8 例（24.2%）、亜急性型が 11 例（36.7%）、LOHF が 1 例（50.0%）で、肝炎以外の症例は 2 例（6.5%）で実施されていた。

2. ACLF の全国調査（持田研究分担者、中山研究協力者）

ACLF 72 例、拡大例 58 例、疑診例 51 例、拡大疑診例 10 例の計 191 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 61.1%、拡大例は 43.1%、疑診例は 80.4%、拡大疑診例は 60.0%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が確診例は 41.7%、疑診例は 70.6%、拡大疑診例が 60.0%で最も多かったが、拡大例は 22.4%で、消化管失血の 31.0%、感染症の 29.3%に次いでいた。内科的治療によって救命されたのは、確診例 52.8%、疑診例 75.9%、拡大例 41.2%、拡大疑診例 80.0%であった。以上の成績より、わが国の ACLF とその関連病態には重症型アルコール性肝炎が多いことが確認された。また、2017~2019 年の発症例の解析から、予後を規定する要

因として、ACLF を対象にすると障害臓器数が、ACLF およびその関連病態を含めた全例を対象にすると病型が抽出された。従って、診断基準（案）は肝硬変症例のうち予後不良例を囲い込むためには有用と考えられ、これを正式の診断基準にすることを決定した。

3. 小児における急性肝不全の全国調査（笠原研究協力者、乾研究協力者、中山研究協力者）

2010~16 年に発症した急性肝不全 110 例が登録され、非昏睡型が 40 例（36.4%）、急性型が 52 例（47.3%）、亜急性型が 18 例（16.4%）で、56 例（50.9%）が成因不明であった。内科的治療での救命された症例の比率は、非昏睡型が 57.5%、急性型が 36.5%、亜急性型が 16.7%で、肝移植はそれぞれ 32.5%、32.7%、61.1%で実施されていた。また、成人で用いているスコア法は、小児でも利用できる可能性が示された。今後は成人例と小児例を何歳で区分して、全国集計を行うかが課題となる。

4. 予後予測に関する研究

井戸研究分担者は急性肝不全症例における治療開始基準に関する検討を行った。自己免疫性症例では、プロトロンビン時間 INR が 1.3 以上 1.5 未満で副腎皮質ステロイドを開始した症例は、より重症化してから開始した症例に比して予後が良好であることを示した。また、同基準は B 型症例で核酸アナログを開始する場合も同様であることを示した。

滝川研究協力者は劇症化の予知式を改訂する検討を行った。岩手医科大学の予知式は、北東北地区の診療連携に利用され、その有用性が示されていたが、最近の症例を用いた解析で、成因を定数項として、プロトロンビン時間を%表記から INR に変更する改訂を行った。有用性の検証が今後の課題になる。

吉治研究協力者は VWF と ADAMTS13 の比率が高値の肝硬変症例は、低値の症例に比して ACLF の累積発症率が高いことを示した。肝硬変症例における ACLF の発症リスクを評価する方法に繋がることを期待される。

また、清水研究協力者は全国調査に登録された ACLF 症例を対象に、予後を予測する決定木を作成した。MELD スコア、年齢、アルブミン値、重症度の grade を用いたシステムで、今後の症例で validation を行う必

要がある。

5. 自己免疫性症例に関する研究

加藤研究協力者は全国調査に登録された急性肝不全、LOHF 症例を解析し、急性型に分類されている症例は実際は亜急性型であり、初発症状の時期の判定に問題がある可能性を指摘した。これは急性肝不全の診断基準の根幹に関わる問題であり、急性型の自己免疫性症例が他の成因の症例とは異質で、亜急性型の自己免疫性症例を同一群に属することを明確にする検討が必要である。

6. 地域における診療連携に関する研究

阿部研究協力者は愛媛大学病院における急性肝不全患者の診療連携に関する解析を行い、肝臓内科医と移植外科医の密接な連携の確立が、肝移植実施例を増加させ、救命率の向上に繋がることを示した。

玄田研究協力者はわが国における肝移植後グラフト肝不全に関する実態調査を実施し、欧米では status I として再移植が優先される primary nonfunction、肝動脈血栓症などによる症例は少ないことを示した。しかし、これら症例は短期予後が不良であり、脳死肝移植症例が 100 例以上に増加して、早期のグラフト不全が脳死肝移植の対象になった際に向けて、適応を明確にすることが今後の課題になる。

7. On-line HDF の標準化に関する研究

井上研究協力者は治療の標準化に際して、on-line HDF の普及の妨げになる要因、トラブルシューティング、肝不全用透析液などの関する検討の現状を提示した。

安部研究協力者は on-line HDL 実施時の血液浄化量とバンコマイシンの血中濃度の関連を解析した。人工肝補助実施時の適切な抗菌薬の投与方法の確立に繋がることを期待される。

8. 新規治療法に関する研究

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 であるアバタセプトを投与することで、肝炎の抑制できることを明らかにした。その成果を基に 7 例の B 型急性肝炎にアバタセプトを投与し、6 例で改善がみられたことを報告した。

高見研究協力者は骨髄間葉幹細胞の急性肝不全への臨床応用を検討している。同治療法は肝硬変では既に臨床試験行われているが、急性肝不全では自己細胞を用いるこ

とが困難であり、iPS 細胞などを利用することを想定して、マウスモデルでの検討が進められている。

寺井研究協力者は、四塩化炭素とエンドトキシンを投与することでマウスの ACLF モデルを作成した。これを用いて、肝細胞の老化が ACLF 発症の要因で、老化細胞のみを細胞死に導く Navitoclax を投与することで、肝不全が改善することを報告した。

結論

わが国の急性肝不全、LOHF ではウイルス性症例、特に B 型症例が減少しているが、2020 年になっても免疫抑制・化学療法による再活性化例が根絶できていない。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。

9. 健康危険情報

2020 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。