

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	大分大学	医学部救急医学講座	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	教授
同	柿坂 啓介	岩手医科大学	消化器内科肝臓分野	講師
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	茶山 一彰	広島大学	医療イノベーション共同研究講座	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、2021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 186 例（非昏睡型 105 例，急性型 43 例，亜急性型 38 例）と LOHF 1 例が登録され、2010~2020 年の症例と同様に、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、2020 年までの症例と著変がなかった。また、ACLF の全国調査では、ACLF 73 例，拡大例 56 例，疑診例 39 例，拡大疑診例 13 例の計 181 例登録され、2017~2020 年の症例と同様に、何れの病型でも重症型アルコール性肝炎に相当する症例が多かった。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）」は、これに準拠した症例の全国調査で有用性が明らかになり、2022 年にはこれを正式な診断基準として採用した。令和 4

年度は 2021 年に発症した急性肝不全、LOHF、ACLF およびその関連病態の全国調査を実施し、これら症例の実態を検討した。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）

急性肝不全 186 例（非昏睡型 105 例，急性型 43 例，亜急性型 38 例）と LOHF 1 例が登録され，肝炎症例は 152 例（非昏睡型 83 例，劇症肝炎急性型 34 例，亜急性型 35 例，LOHF 0 例）で，症例数は前年とほぼ同一であった。肝炎以外の症例は 35 例（非昏睡型 22 例，急性型 9 例，亜急性型 3 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 4 例の計 6 例で，HBs 抗原陽性例にはタクロリムス終了 24 ヶ月後，TAF 終了 4 カ月後に発症した症例が含まれていた。合併症の頻度，内科的治療に関しては，2020 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 88.0%，肝炎以外の症例が 63.6%であったが，肝炎症例では急性型が 25.0%，亜急性型が 27.3%と低率であった。肝移植は肝炎症例では非昏睡例が 1 例（1.2%），急性型が 10 例（29.4%），亜急性型が 13 例（37.1%）で，肝炎以外の症例は 1 例（2.9%）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）

2021 年に発症した症例の全国調査を実施し，ACLF 73 例，拡大例 56 例，疑診例 39 例，拡大疑診例 13 例の計 181 例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性が 65.8%，拡大例は 51.8%，疑診例は 76.9%，拡大疑診例は 76.9%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 ACLF は 42.5%，拡大例が 32.1%，疑診例は 71.8%，拡大疑診例が 46.2%で最も多かった。重症度分類では grade-0 の症例が ACLF では 74.0%，拡大例では 82.1%，疑診例では 64.1%，拡大疑診例では 84.6%を占めていた。内科的治療

によって救命されたのは，ACLF が 63.0%，疑診例が 78.6%，拡大例が 61.5%，拡大疑診例 84.6%であった。以上の成績より，わが国の ACLF とその関連状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。

3. 小児における急性肝不全の全国調査

2016~21 年に発症した急性肝不全 170 例が登録されており，笠原研究協力者，乾研究協力者がこれら症例の解析を進めている。

4. 予後予測に関する研究

井戸研究分担者は，多施設共同研究で急性肝不全症例も含めた急性肝障害症例を集積し，早期の PT-INR の有用性について検証した。その結果，早期の PT-INR の変化は予後予測を可能にし，治療介入の指標として利用でき，また 1 週間後の PT-INR の改善は予後改善の指標となり得ることを明らかにした。また，急性肝障害症例において治療介入指標，予後改善指標として PT-INR を用いることは妥当であることが示唆された。

5. 自己免疫性症例に関する研究

自己免疫性症例における副腎ステロイド投与方法と感染症の対策，重症化症例の治療方針に関して，加藤研究協力者，大平研究分担者が検討を続けている。

6. 地域における診療連携に関する研究

柿坂研究協力者，清水研究協力者，阿部研究協力者の各施設において，その地域における診療連携の構築と，これによる治療成績の変化を検討している。

7. On-line HDFの標準化に関する研究

井上研究協力者は，急性肝不全の最も重要な合併症である感染症の治療に関して，血液透析濾過および血漿交換が抗菌薬の血中薬物濃度に与える影響を検討した。β-ラクタム系，カルバペネム系などの小分子の抗菌薬は，血液浄化終了に最大量で投与することが望ましいことを報告した。

安部研究協力者は，急性肝不全の診療を行っている施設を対象に，全国調査を実施し，人工肝補助療の方法，適応基

準，施行条件および転帰を調査した。治療成績を向上させるためには，用語の定義，施行条件を明確にした上で，標準化された人工肝補助療法を確立することが重要であることを報告した。

8. 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において，CTLA4-Igを投与すると，肝炎が改善することを明らかにした。また，重症B型急性肝炎6症例でもCTLA4-Igを投与することで，全例を救命できたこと，これら症例はHBs抗原陰性，HBs抗体陽性になったことを報告した。

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，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。さらに，*in vitro*，*in vivo*の両面からの検討で，その機序としてミトコンドリア機能の改善が介在する可能性を報告した。

肝移植に関しては，**玄田研究協力者**，**長谷川研究協力者**が，ACLFに関しては吉治研究協力者が，再生医療に関しては**高見研究協力者**が検討を進めている。

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

2021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。