

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
分担研究 (WG-1) 報告書

我が国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の全国調査 (2021 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
研究協力者 中山 伸朗 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 准教授

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 (案) は 2021 年に正式な診断基準としたが、これに準拠して 2021 年に発症した症例の全国調査を実施した。その結果、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確診例は 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。

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。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

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 の診断基準を発表している [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 (案) と重症度分類を作成した [7, 8]。この新たな診断基準 (案) に準拠して、我が国における ACLF の全国調査を 2018 年に開始し、2017~19 年に発症した 183 例と関連病態の 318 例の計 501 例が登録された [9]。これ

ら症例の解析から、診断基準（案）の有用性が明確になり、これを正式の診断基準とすることが2021年に決定した [10, 11]。その後の症例を蓄積するために、昨年度の2020年の調査に引き続いて [12]、今年度は2021年の発症例の全国調査を実施した。

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475診療科および日本救急医学会の会員が所属する513診療科からなる計799施設の988診療科を対象として、厚労省研究班の発表したACLFの診断基準 [10, 11] 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、2021年1月~12月に発症したACLF症例ないしこれの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。

<ACLF>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 [10, 11]。

<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 [10, 11]。

<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 [10, 11]。

<拡大疑診例> 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、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 [10, 11]。

C. 成績

確診例は73例、拡大例は56例、疑診例は39例、拡大疑診例は13例の計181例が登録された。各症例の背景を表1に示す。何れも男が女よりも多く、年齢（歳：平均±SD）はACLF症例が57.0±12.3で、拡大例が63.9±13.0で最高、疑診例が51.9±10.7で最小、拡大疑診例は63.2±12.4であった。発症前のChild-Pughスコアは、ACLF症例、拡大例ともに5~9点に偏りなく分布していた。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、ACLF症例ではアルコール性が65.8%、アルコール+ウイルス性が8.2%、ウイルス性が6.8%、その他が19.2%であった（図1a）。アルコール性は拡大例では51.8%、疑診例と拡大疑診例は76.9%で、何れも最多であった。

一方、急性増悪要因は、ACLF症例ではアルコールが42.5%、感染症が21.9%、消化管出血が8.2%、原疾患の増悪が8.2%、その他

が21.9%であった(図1b)。アルコールは拡大例では32.1%、疑診例では71.8%、拡大疑診例では46.2%と何れも最多であった。このため重症型アルコール性肝炎に相当する症例は、ACLFでは42.5%、拡大例では32.1%、疑診例では71.8%、拡大疑診例では46.2%を占めていた。

重症度は、ACLF症例ではgrade-0が74.0%で、grade-1、grade-2、grade-3がそれぞれ4.1%、15.1%、6.8%であった(表1)。Grade-0の症例は、拡大例では82.1%、疑診例では64.1%、拡大疑診例では84.6%であり、何れの病型でも最も多かった。

予後は、ACLF症例では救命が63.0%、死亡が31.5%、肝移植が5.5%であった(図1c)。救命例の比率は、疑診例が61.5%で最も低率であり、拡大例が78.6%、拡大疑診例が84.6%と高率であった。死因が肝不全であったのは、ACLF症例では52.2%、拡大例は27.3%、疑診では78.6%、拡大疑診例では0%であった。

D. 考案

2021年に発症したACLF 73例、関連病態108例の計181例の解析でも、わが国では重症型アルコール性肝炎に相当する症例が多く、その多くは欧米ではACLFから除外しているgrade-0の症例であることが確認された。2020年の症例では拡大例で急性増悪要因に消化管出血と感染症が多かったが[12]、2021年の症例ではACLFと同様にアルコール多飲が最多であった。また、疑診例の救命率がACLF症例よりも低率であることは、2020年の症例と同様であった[12]。2019年までの症例とは異なる動向も見られており、これらに関しては、2022年以降の症例で検証する必要がある。

E. 結語

2021年に発症例を対象とした解析でも、わが国のACLFおよびその関連病態の症例は、重症型アルコール性肝炎に相当する症例が多く含まれていることが確認された。その診療体系を確立することが、今後の課題となる。

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. Nakayama N, *et al.* Nationwide survey for patients with acute-on-chronic liver failure occurring between 2017 and 2019 and diagnosed according to proposed Japanese criteria. *J Gastroenterol* 2021; 56 (12): 1092-1106.
 10. Mochida S, *et al.* Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan. *Hepatol Res* 2022 52 (5): 417-421.
 11. 持田 智, *et al.* わが国における acute-on-chronic liver failure (ACLF) とその関連病態の診断基準. *肝臓* 2022; 63 (5): 219-223.
 12. 持田 智, *et al.* 分担研究報告書 (全体研究) 「我が国における acute-on-chronic liver failure (ACLF) の実態 (2020 年) : 令和 3 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 3 年度報告書.
- for patients with acute-on-chronic liver failure occurring between 2017 and 2019 and diagnosed according to proposed Japanese criteria. *J Gastroenterol* 2021; 56 (12): 1092-1106.
- Mochida S, *et al.* Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan. *Hepatol Res* 2022 52 (5): 417-421.
- 持田 智, *et al.* わが国における acute-on-chronic liver failure (ACLF) とその関連病態の診断基準. *肝臓* 2022; 63 (5): 219-223.

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakayama N, *et al.* Nationwide survey

表1. わが国におけるACLFとその関連病態の臨床像（2021年: 181例）

	確診 (n=73)	拡大 (n=56)	疑診 (n=39)	疑診拡大 (n=13)
男 (%) : 女	49 (67.1) : 24	29 (51.9) : 27	20 (51.3) : 19	9 (69.2) : 4
年齢: 歳, 平均±SD	57.0 ± 12.3	63.9 ± 13.0	51.9 ± 10.7	63.2 ± 12.4
Child-Pughスコア: 5 (%)	10 (14.0)	9 (16.1)		
6	9 (12.2)	15 (26.8)		
7	16 (21.9)	7 (7.1)	不明	不明
8	19 (26.0)	14 (25.0)		
9	19 (26.0)	14 (25.0)		
肝癌 (%)				
既往	5 (6.8)	4 (7.2)	0 (0)	0 (0)
進行例	7 (9.6)	7 (12.5)	0 (0)	0 (0)
0	38 (52.8)	41 (70.7)	21 (41.2)	6 (60.0)
Grading				
1	17 (37.5)	14 (24.1)	8 (15.7)	3 (30.0)
2	11 (15.3)	2 (3.4)	9 (17.6)	1 (10.0)
3	6 (8.3)	1 (1.7)	13 (25.5)	0 (0.0)

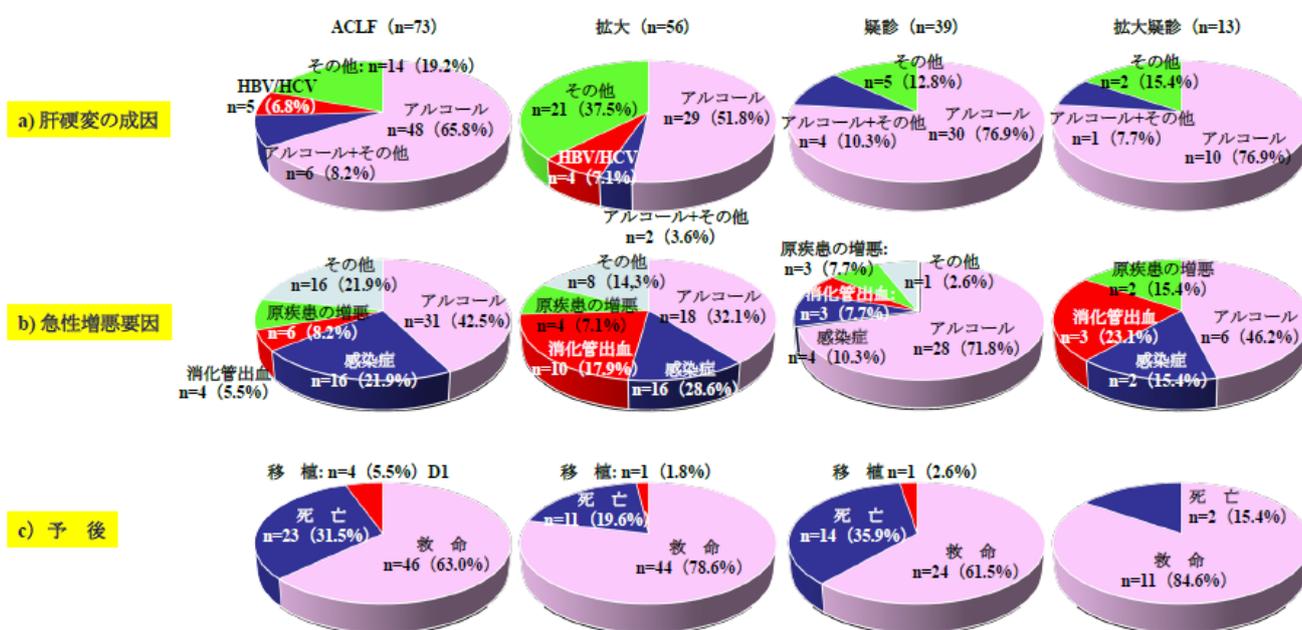


図1. わが国におけるacute-on-chronic liver failure (ACLF) とその関連病態の臨床像: 2021年: 181例)