

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 (2017~21 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	教授
研究協力者	安部 隆三	大分大学	救急医学講座	教授
同	井上 和明	国際福祉大学	消化器内科	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	柿坂 啓介	岩手医科大学	消化器内科肝臓内科	講師
同	笠原 群生	国立成育医療研究センター		病院長
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	清水 雅仁	岐阜大学	第一内科	教授
同	高見 太郎	山口大学	消化器病態内科	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
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**：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、2017~21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）や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）も関連病態として集計した。その結果、ACLF 328 例、拡大 305 例、疑診 177 例、拡大疑診 63 例の計 873 例が登録された。肝硬変の成因は、アルコール性が ACLF は 60.7%、拡大例は 43.3%、疑診例は 73.4%、拡大疑診例は 68.3%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 ACLF は 41.5%、疑診例は 55.4%、拡大疑診例 39.7%で最も多かったが、拡大例は 20.0%と少なく、消化管出血が 23.9%で最も多かった。内科的治療によって 90 日後の時点で救命されたのは、ACLF 53.4%、疑診例 55.4%、拡大例 74.8%、拡大疑診例 84.1%で、肝移植が実施されたのは、それぞれ 2.4%、0.3%、4.5%、0%だった。わが国の ACLF では重症アルコール性肝炎が多いことが確認され、診断時の重症度は grade-0 の比率が半数以上を占め、肝移植の実施率は依然として低率だった。予後予測モデルの構築と診療体系の確立が、今後の課題である。

共同研究者 植村 隼人 埼玉医科大学  
 消化器内科・肝臓内科 助教

#### 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、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、2020~21 年の発症例の全国調査を実施したところ、372 例が追加され [12, 13]、5 年間の登録症例は計 873 例となった。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 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、2017 年 1 月~2021 年 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

873 例の内訳は、ACLF は 328 例、拡大例は 305 例、疑診例は 177 例、疑診拡大例は 63 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 ACLF が最小 (56.9 歳)、拡大例が最大 (62.6 歳) であった。肝癌の併発ないし既往は、ACLF、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 はアルコール性が 60.7%、アルコール+ウイルス性が 5.8%、ウイルス性が 11.0%、その他が 22.6%であった (図 1a)。拡大例はアルコール性が 43.3%であったが、アルコール+ウイルス性が 6.2%で、アルコールが原因の症例が半数を占めた。疑診例と疑診拡大例もアルコール性がそれぞれ 73.4%と 68.3%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、ACLF でアルコール多飲は 41.5%、感染症は 20.1%、消化管出血が 9.1%、原疾患の増悪が 7.0%、そ

の他が 23.3%であった (図 1b)。拡大例はアルコール多飲が 20.0%で少なかったが、疑診例は 65.0%、疑診拡大例は 39.7%と高率であった。拡大例では消化管出血が 23.9%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。

診断から 90 日後の予後は、確診例は救命が 53.4%、死亡が 47.7%、肝移植が 2.4%であった (図 1c)。救命例の比率は、疑診例が 55.4%と次いで低く、拡大例が 74.8%、疑診拡大例が 84.1%と、これらは予後が良好であった。なお、重症度との関連は、ACLF では grade-0, 1, 2, 3 がそれぞれ 222 例 (67.7%), 39 例 (11.9%), 47 例 (14.3%), 20 例 (6.1%) で、内科的治療で救命されたのは 137 例 (61.7%), 24 例 (61.5%), 13 例 (27.7%), 1 例 (5.0%) であった。一方、拡大例はそれぞれ grade-0 が 245 例 (80.3%), grade-1 が 42 例 (13.8%), grade-2 が 14 例 (4.6%), grade-3 が 4 例 (1.3%) で、それぞれ 194 例 (79.2%), 25 例 (59.5%), 6 例 (42.9%), 3 例 (75.0%) 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 101 例 (57.1%) と 52 例 (82.5%) が grade-0 で、それぞれ 75 例 (74.3%) と 46 例 (88.5%) が内科的治療で救命された。肝移植は計 19 例で実施されたが、grade-0 の拡大例 1 例と grade -2 の ACLF 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、2017~21 年に発症した 873 例が登録された。これらのうち ACLF は 328 例 (37.6%) で、2017~19 年の発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。予後予測モデルの構築と診療体系の確立が、今後の課題である。

#### 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. 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 (WG-1)「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.
13. 持田 智, *et al.* 分担研究報告書 (WG-1)「我が国における acute-on-chronic liver failure (ACLF) の実態 (2021年) : 令和4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4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; 48: 303-312.

**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; 48: 219-224.

**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, Devarbhavi 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, Shresta A, Lau GK, Fazal Karim M, Shiha G, Gani R, Kalista 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.

Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Imai Y, Tomiya T, Terai S, Yoshiji H, Genda T, Ido A, Inoue K, Kato N, Sakaida I, Shimizu M, Takikawa Y, Abe M, Abe R, Chayama K, Hasegawa K, Inui A, Kasahara M, Ohira H, Tanaka A, Takikawa H, **Mochida S**. 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.

**Mochida S**, Nakayama N, Terai S, Yoshiji H, Shimizu M, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Takami T, Kato N, Abe M, Abe R, Inui A, Ohira H, Kasahara M, Chayama K, Hasegawa K, Tanaka A. Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan. *Hepatol Res* 2022 52 (5): 417-421.

**持田 智**, 中山 伸朗, 寺井 崇二, 吉治 仁志, 清水 雅仁, 井戸 章雄, 井上 和明, 玄田 拓哉, 滝川 康裕, 高見 太郎, 加藤 直也, 阿部 雅則, 安部 隆三, 乾 あやの, 大平 弘正, 笠原 群生, 茶山 一彰, 長谷川 潔, 田中 篤. 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.

表1. わが国におけるACLFとその関連病態の背景 (2017~21年 : 873例)

	ACLF n=328	拡大 n=305	疑診 n=177	疑診拡大 n=63
男 : 女	213 : 115 (35.1)	201 : 104 (34.1)	126 : 51 (28.8)	44 : 19 (30.2)
年齢 (平均±SD)	56.9 ± 15.0	62.6 ± 15.3	58.6 ± 14.0	58.0 ± 15.3
Child-Pughスコア : 5 (%)	57 (17.4)	42 (13.8)		
6	49 (14.9)	52 (17.0)		
7	68 (20.7)	51 (16.7)	不明	不明
8	66 (20.1)	66 (21.6)		
9	88 (26.8)	94 (30.8)		
肝 癌				
既往	61 (18.6)	84 (27.5)	5 ( 2.8)	8 (12.7)
合併例	34 (10.4)	64 (21.0)	4 ( 2.3)	4 ( 6.3)
0	222 (67.7)	245 (80.3)	101 (57.1)	52 (82.5)
Grading				
1	39 (11.9)	42 (13.8)	21 (11.9)	7 (11.1)
2	47 (14.3)	14 ( 4.6)	31 (17.5)	3 ( 4.8)
3	20 ( 6.1)	4 ( 1.3)	24 (13.6)	1 ( 1.6)

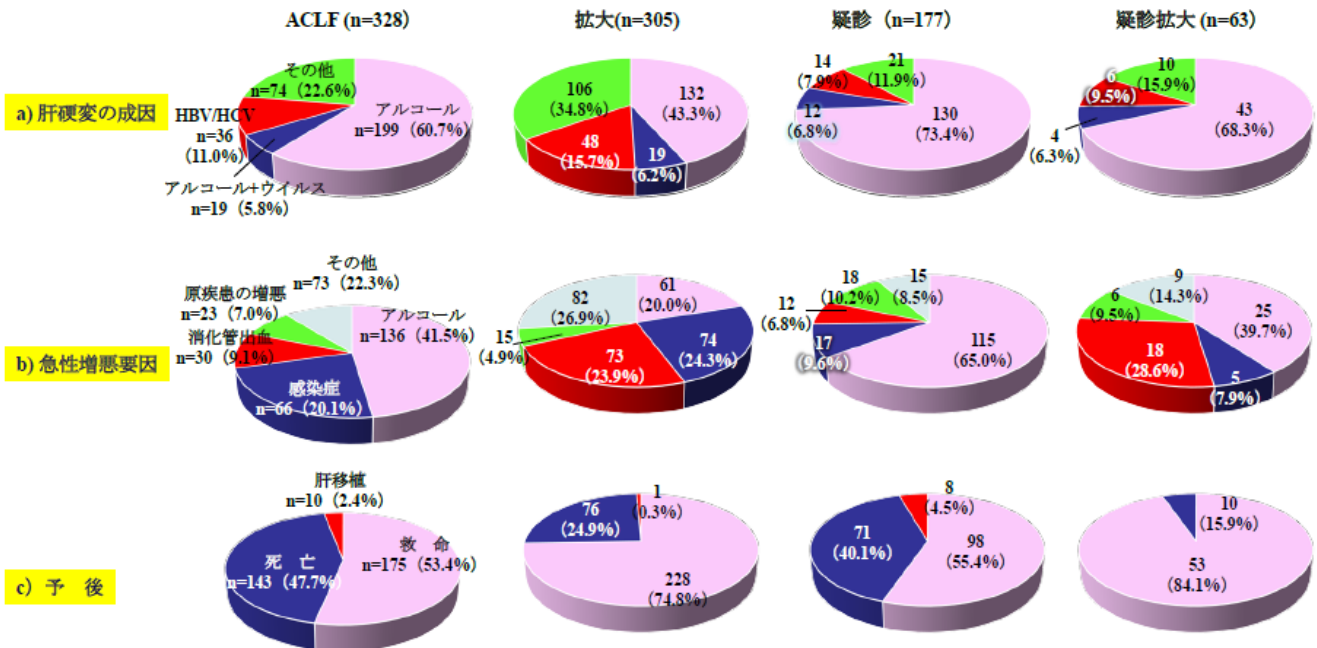


図1. わが国のACLFとその関連病態の臨床像 (2017~21年 : 873例)

a) 肝硬変の成因, b) 急性増悪要因, c) 90日後の予後