

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
同	阿部 雅則	愛媛大学 消化器・内分泌・代謝内科	教授
研究協力者	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	病院教授
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、2022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 171 例（非昏睡型 98 例，急性型 44 例，亜急性型 29 例）と LOHF 8 例が登録され、2010~2021 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、2021 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 64 例，拡大例 48 例，疑診例 43 例，拡大疑診例 18 例の計 173 例が登録され、2017~2021 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 5 年度は 2022 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 171 例 (非昏睡型 98 例, 急性型 44 例, 亜急性型 29 例) と LOHF 8 例が登録され, 肝炎症例は 139 例 (非昏睡型 78 例, 劇症肝炎急性型 29 例, 亜急性型 26 例, LOHF 6 例) で, 症例数は前年より 8 例少なかった。肝炎以外の症例は 40 例 (非昏睡型 20 例, 急性型 15 例, 亜急性型 3 例, LOHF 2 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。ウイルス性では A 型肝炎の登録がなく, E 型肝炎も 2 例と減少していたことが注目される。また, 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 4 例, 既往感染が 2 例の計 6 例で, うち 1 例は核酸アナログ中止後の症例であった。合併症の頻度, 内科的治療に関しては, 2021 年までと変化はなかった。内科的治療による救命率は, 非昏睡型は肝炎症例が 89.7%, 肝炎以外の症例が 68.2%であったが, 肝炎症例では急性型が 40.9%, 亜急性型が 21.1%, LOHF が 20.0%と低率, 肝炎以外の症例ではそれぞれ 41.7%, 0%, 0%であった。肝移植は肝炎症例では急性型 7 例 (24.1%), 亜急性型 7 例 (26.9%), LOHF 1 例 (16.7%) で, 肝炎以外の症例では非昏睡型 1 例 (5.0%), 急性型 3 例 (20.0%) 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 64 例, 拡大例 48 例, 疑診例 43 例, 拡大疑診例 18 例の計 173 例が登録された。肝硬変の成因はアルコール性が ACLF 例は 65.6%, 拡大例は 60.4%, 疑診例は 67.4%, 拡大疑診例は 55.6%であり, 何れの病型でも最も多かった。また, 急性増悪要因もアルコールが ACLF は 42.2%, 拡大例が 22.9%, 疑診例は 41.8%, 拡大疑診例が 44.4%で, 拡大例以外では最も多かった。重症度分類では grade-0 の症例が ACLF では 60.9%, 拡大例では 75.0%, 疑診例では 53.5%, 拡大疑

診例では 83.3%を占めていた。内科的治療によって救命されたのは, ACLF が 48.4%, 疑診例が 79.2%, 拡大例が 60.5%, 拡大疑診例 88.9%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く, 欧米では ACLF から除外している grade-0 の症例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

2016~22 年に発症した急性肝不全症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, 糖蛋白である glycoprotein non-metastatic melanoma protein B (GPNMB) に注目し, 急性肝疾患症例の血清および肝組織におけるその発現を解析し, これが患者の予後と関連し, 肝再生と修復に関与している可能性を見いだした。

5. 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, precore, core promoter 変異を伴う HBV は肝細胞内で増殖時に HBs 抗原が小胞体内に蓄積し, 小胞体ストレスを介した apoptosis を誘導末うことを証明し, これが HBV 再活性化による肝障害の予防に繋がる可能性を報告した。

寺井研究協力者は, ACLF のマウスモデルにおいて, 肝細胞の老化が ACLF の発症要因であり, 老化細胞のみを細胞死に導く Navitoclax を投与することで, 肝不全が改善する可能性を報告した。

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, 2022 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。

6. 健康危険情報

2022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。