

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

わが国における Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の全国調査 (2022 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2022年に発症した症例の全国調査を実施した。その結果、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。

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、2020 年、2021 年の調査に引き続いて [12, 13]、今年度は 2022 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 462 診療科および日本救急医学会の会員が所属する 488 診療科からなる計 759 施設の 950 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、2022 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

ACLF 例は64例、拡大例は48例、疑診例は43例、拡大疑診例は18例の計173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55.3±13.2で、拡大疑診例が63.6±12.7で最高、疑診例が51.7±12.1で最小、拡大例は61.5±11.7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、ACLF 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65.6%、アルコール+ウイルス性が4.7%、ウイルス性が6.3%、その他が23.4%であった(図1a)。アルコール性は拡大例では60.4%、疑診例では67.4%、拡大疑診例は55.6%で、何れの病型でも最多であった。

一方、急性増悪要因は、ACLF 症例ではアルコールが42.2%、感染症が17.2%、消化管出血が20.3%、原疾患の増悪が3.1%、その他が17.2%であった(図1b)。アルコールは疑診例では41.8%、拡大疑診例では44.4%と最多であったが、拡大例では22.9%で、感染症と消化管出血の25.0%に次いでいた。重症型アルコール性肝炎に相当する症例は、ACLF では42.2%、拡大例では22.9%、疑診例では39.5%、拡大疑診例では44.4%を占めていた。

重症度は、ACLF 症例ではgrade-0が60.9%で、grade-1, grade-2, grade-3がそれぞれ14.1%, 18.8%, 6.3%であった(表1)。Grade-0の症例は、拡大例では75.0%、疑診例では53.5%、拡大疑診例では83.3%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48.4%、死亡が45.3%、肝移植が6.3%であった(図1c)。救命例の比率は、拡大例が79.2%、疑診例では60.5%、拡大疑診例が88.9%でACLF 症例よりも高率であった。死因が肝不全であったのは、ACLF 症例では72.4%、拡大例は55.6%、疑診では76.9%、拡大疑診例では0%であった。

D. 考案

2022年に発症したACLF 64例、関連病態109例の計173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。やだし、拡大例では急性増悪要因が消化管出血と感染症が多いことに留意する必要がある。また、ACLF 症例の救命率が他の病型の症例より低いことも確認された。

E. 結語

2022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.* 我が国における 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.
13. 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 (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, *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.

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.

表1. わが国におけるACLFとその関連病態の臨床像 (2022年: 173例)

	ACLF (n=64)	拡大 (n=48)	疑診 (n=43)	疑診拡大 (n=18)
男 (%) : 女	38 (59.4) : 26	32 (66.7) : 16	35 (81.4) : 8	13 (72.2) : 5
年齢: 歳, 平均±SD	55.3 ± 13.2	61.5 ± 11.7	51.7 ± 12.1	63.6 ± 12.7
Child-Pughスコア: 5 (%)	8 (12.5)	8 (16.7)		
6	9 (14.1)	10 (20.8)		
7	8 (12.5)	8 (16.7)	不明	不明
8	14 (21.9)	13 (27.1)		
9	25 (39.1)	9 (18.1)		
肝臓 (%)				
既往	8 (12.5)	11 (22.9)	1 (2.3)	1 (5.6)
合併例	7 (10.9)	07 (14.6)	0 (0)	0 (0)
0	39 (60.9)	36 (76.0)	23 (53.5)	15 (83.3)
Grading				
1	9 (14.1)	5 (10.4)	2 (4.7)	1 (5.6)
2	12 (18.8)	3 (6.3)	8 (18.6)	2 (11.1)
3	4 (6.3)	4 (8.3)	10 (23.3)	0 (0.0)

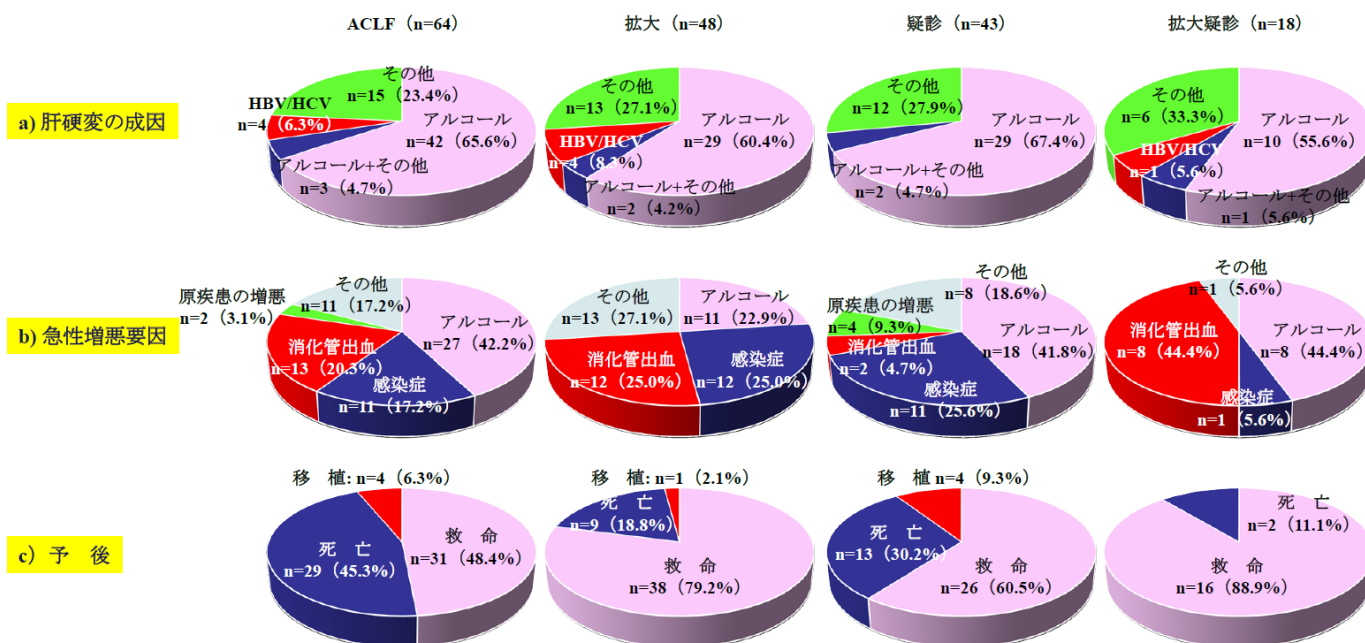


図1. わが国におけるacute-on-chronic liver failure (ACLF) とその関連病態の臨床像: 2022年: 173例)