

日本肝臓学会からの提言（2020年6月8日）

一般社団法人日本肝臓学会
理事長 竹原 徹郎
企画広報委員会 委員長 持田 智

わが国の肝臓病は、糖尿病などの生活習慣病を併発している非アルコール性ないしアルコール性の脂肪性肝疾患患者が増加しています。また、自己免疫性肝疾患、肝移植後などで、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を投与されている患者もいます。これらの患者では、COVID-19に罹患すると重症化する可能性があります。また、肝硬変、肝癌などの肝臓病も、COVID-19の重症化に関わる要因であることが報告されています。一方、COVID-19に感染すると肝機能検査値の異常が高率に見られ、これがCOVID-19の重症度とも関連することが明らかになってきました。

従って、COVID-19が蔓延する現状では、臨床医はCOVID-19と肝臓病ないし肝機能検査値異常との関連を認識している必要があります。日本肝臓学会はホームページに、「新型コロナウイルス（COVID-19）関連情報: <https://www.jsh.or.jp/news/archives/250>」を掲載しています。COVID-19と肝臓病、肝機能検査値異常との関連は、「東京大学医科学研究所からの最新情報: https://www.jsh.or.jp/files/uploads/日本肝臓学会_COVID-19%20（東京大学医科学研究所）_2.pdf」を、肝臓病の患者さんの留意点は「肝臓病の患者さん: https://www.jsh.or.jp/files/uploads/日本肝臓学会_COVID-19（患者さん_3）.pdf」、医療従事者の対応は「医療従事者の皆さん: https://www.jsh.or.jp/files/uploads/日本肝臓学会_COVID-19（医療従事者の皆さん_3）.pdf」を参照してください。

関連論文

1. Grein J, *et al.* Compassionate Use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
COVID-19症例にレムデシビルを投与した結果、53例中36例（68%）で臨床的改善が認められたが、7例（13%）は死亡した。
2. Cai Q, *et al.* COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020 Apr 13:S0168-8278(20)30218-X. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006. Online ahead of print.
中国でCOVID-19と診断された417例中318例（76.3%）に肝機能検査値の異常が認められた。肝細胞障害型ないし混合型の肝機能検査値異常があった症例は、重症化のリスクが高かった。
3. Sultan S, *et al.* AGA Institute rapid review of the GI and liver manifestations of COVID-19: Meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology* 2020 May 5: S0016-5085 (20) 30593-X. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.001. [Online ahead of print].
COVID-19に関する研究のメタ解析（47研究，10,890症例）では、血清ALT上昇が15.0%、総ビリルビン上昇が16.7%に認められた。他の消化器症状としては、下痢が7.7%、嘔気嘔吐が7.8%、腹痛が2.7%で見られた。
4. Mao R, *et al.* Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 May 12. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6. [Online ahead of print].
肝障害について検討したCOVID-19に関する研究のメタ解析（12研究，1,267症例）では、肝機能検査値の異常が見られる頻度は19%で、重症例では肝機能検査値異常や消化管症状の頻度が高かった。
5. Xiaolong Qi, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of COVID-19 patients with pre-existing cirrhosis: a multicentrw cohort study. *Gut* 2020; 0: 1-3. Doi: 10.1136/gutjnl-2020-321666.

中国における COVID-19 を併発した肝硬変 21 症例は、うち 16 人が回復し、5 人が死亡した。回復例と死亡例を比較すると、死亡例ではリンパ球数と血小板数が低値で、直接ビリルビン値が高値であった。

6. Williamson E, *et al.* Factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *MedRxiv 2020 May 7*. doi: 10.1101/2020.05.06.20092999. [Epub ahead of print]
英国の 1,700 万人以上の患者の電子カルテデータの大規模コホート研究には、慢性肝疾患の患者が 114,000 人以上含まれており、慢性肝疾患は COVID-19 による院内死亡の危険因子であった (HR: 1.61、95%CI: 1.33-1.95)。
7. Singh S, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in United States: A multi-center research network study. *Gastroenterology 2020 May 3*. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.064. [Epub ahead of print].
米国の 4,900 万人の電子カルテデータから COVID-19 に罹患した 2,780 例を抽出し、肝疾患の見られる 250 例とそれ以外の症例を比較したところ、肝疾患有病例で死亡率が有意に高率であった (HR: 2.8, 95%CI: 1.9-4.0)。また、肝硬変症例では死亡リスクがより高かった (HR: 3.0, 95%CI: 1.5-6.0)。
8. AASLD's "Clinical Insights for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic" [Updated: June 4, 2020. <https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-05/AASLD-COVID19-ClinicalInsights-June42020-FINAL-v2.pdf>].
米国肝臓病学会の COVID-19 に関する提言で、肝疾患、特に肝硬変合併例は死亡率が上昇するが、B 型ないし C 型肝炎ウイルス感染との関係は不明としている。なお、B 型肝炎の抗ウイルス療法は、COVI-19 罹患時も施行可能である。
9. Xu L, *et al.* Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int 2020 March 14*. doi: 10.1111/liv.14435. [Epub ahead of print]
中国、武漢からの review article で、SARS、MARS と COVID-19 の肝障害を比較をしている。SARS では、B 型ないし C 型肝炎ウイルスの増殖が亢進し、これが肝障害の重症化に関与した症例があった。しかし、MARS では肝組織に肝炎ウイルスは存在した症例はなく、COVID-19 でも B 型ないし C 型肝炎ウイルスの関与を示唆する症例はない。
10. Zhang C, *et al.* Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatology 2020; 5: 428–430*.
肝疾患と COVID-19 の関係は未だ不明なことが多いが、COVID-19 を併発した肝硬変、肝癌の患者は免疫不全状態にあり、SARS-CoV-2 感染の影響を受けやすくなる可能性がある。
11. Gacouin A, *et al.* Liver cirrhosis is independently associated with 90-day mortality in ARDS patients. *Shock 2016; 45: 16–21*.
ICU に ARDS で入院した患者のうち肝硬変症例は、90 日以内の死亡率が有意に高く、死因は肺機能不全よりも、肺外循環機能不全によるものであった。肝硬変患者が ARDS を併発すると、全身管理で肺機能が改善して、予後は不良である。
12. Coronavirus (COVID-19)–health advice for people with liver disease and liver transplant patients. <https://britishlivertrust.org.uk/coronavirus-covid-19-health-advice-for-people-with-liver-disease-and-liver-transplant-patients/>.
英国のオックスフォード大学と米国のノースカロライナ大学における 2020 年 5 月 12 日までの治療実績では、COVID-19 を併発した肝硬変症例の 25%が集中治療室に入院し、17%が人工呼吸器で管理され、その 36%が死亡した。
13. Liang W, *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol 2020; 21 (3) : 335-337*.
中国における検討では、癌合併例は SARS-CoV-2 に感染しやすく (1%; 95% CI: 0.61–1.65)、感染すると重症化する頻度が高率であった (癌合併 39% vs 非合併 8%)。

14. Zhang L, *et al.* Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020 Mar 26; S0923-7534 (20) 36383-3. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296.
COVID-19 を併発した 28 例の癌症例（肺がん 7 名）を対象とした中国における検討では、その死亡率は 28.6%であり、化学療法を実施して 14 日以内の場合は、重篤な合併症を併発するリスクが特に高率であった（HR: 4.079、95%CI: 1.086-15.322）。
15. Ji D, *et al.* Implication of non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) in patients with COVID-19: A preliminary analysis. *J Hepatol* 2020 April 8. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044. [Epub ahead of print].
202 例の COVID-19 患者を対象とした中国における検討では、重篤化した症例の NAFLD 合併率は 44.7%で、非重篤化症例の 11.1%よりも効率であった。また、SARS-CoV-2 が陰性化するまでの期間も、NAFLD 合併例は平均 17.5 日で、非合併例の 12.1 日より長かった。
16. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Groups at higher risk for severe illness. Published Feb 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>
米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention: CDC）は、COVID-19 が重症化するリスク要因として、65 歳以上、BMI が 40 Kg/m² 以上、糖尿病ないし肝疾患の合併を挙げている。
17. Bikdeli B, *et al.* COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020 April 15. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. [Epub ahead of print].
COVID-19 の経過中には血栓性疾患を併発する可能性があり、血栓および出血のリスクを軽減するために、抗血小板療法、抗凝固療法を予防的に行うことを推奨している。
18. Paranjpe I, *et al.* Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020 May 5. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001. [Epub ahead of print].
ニューヨークで COVID-19 によって入院した 2,773 例の後ろ向き検討では、抗凝固療法が予後を改善させる可能性があった。
19. Boettler T, *et al.* Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep* 2020; 2: 100113.
欧州肝臓病会議（EASL）と欧州臨床微生物・感染症学会（ESCMID）の提言では、NAFLD の患者は糖尿病、高血圧、肥満を合併しており、COVID-19 が重症化する可能性があるとしている。一方、ウイルス肝疾患は重症化リスクではないとしている。また、SARS-CoV-2 の感染リスクを考慮すると、対面診療は可能な限り制限することが望ましい。治療が必要な慢性肝疾患患者に対して、標準的な医療提供を維持し、症状が増悪した際は、即時に医療介入ができるように、外来での遠隔医療を促進することが、肝臓専門医にとって今後の課題である。
20. Fix OK, *et al.* Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology* 2020 Apr 16. doi:10.1002/hep.31281. [Online ahead of print]
症状が安定している慢性肝疾患、肝癌の患者は、電話ないしテレビ電話による遠隔医療を強く推奨する。
21. Mehta P, *et al.* Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033-1034.
副腎皮質ステロイドの投与は COVID-19 患者全例で推奨されておらず、肺損傷を悪化させる可能性もある。しかし、重症 COVID-19 患者で過剰な炎症反応がみられる場合には、免疫抑制薬が有効である可能性がある。
22. Chan JF, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514-523.

家族クラスターの研究から、SARS-CoV-2 の人から人への感染、院内感染の経路としては、飛沫感染と接触感染が中心と考えられた。

23. Chan JF, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514-523.

24. Management of HCC during COVID-19 pandemic: ILCA Guidance <https://ilca-online.org/management-of-hcc-during-covid-19-ilca-guidance/>

肝臓の患者では、肝切除や局所療法などの根治的治療を実施するか延期するか、化学療法を継続するか休止するかに関して、リスクベネフィット比を慎重に評価した上で、個別化した対応をとることが推奨される。

25. 新型コロナウイルス感染症パンデミックの収束に向けた外科医療の提供に関する提言. 日本外科学会 2020年5月22日. <https://www.jssoc.or.jp/aboutus/coronavirus/info20200522.html>

パンデミック後に通常の外科医療を再開することを目指して、外科医が取り組むべき点について、日本外科学会の基本方針が示されている。あくまで外科医向けの提言であるが、患者にも参考になる情報が多く含まれている。

26. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の移植医療における基本指針, 第4版. 日本移植学会 2020年5月29日. <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/guidance4.pdf>

COVID-19 が蔓延する状況での移植医療における基本方針が日本移植学会より示されている。医療者に向けた指針であるが、医療従事者を対象とした Q & A も掲載されており、患者にも参考になる情報が多く含まれている。新たな情報が入り次第、適宜更新されるので、以下のサイトも参考にされたい (<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/general/index.html>)。

27. Nutrition advice for adults during the COVID-19 outbreak. World Health Organization. <http://www.emro.who.int/nutrition/nutrition-infocus/nutrition-advice-for-adults-during-the-covid-19-outbreak.html>

COVID-19 に対する栄養面からの予防戦略をまとめた WHO の提言で、新鮮で加工されていない食品を毎日食べること、十分な水を毎日飲むこと、脂肪分は適量を摂取すること、塩や砂糖は控えめにすること、外食を避けることが推奨されている。

28. WFUMB Position Statement: Equipment cleaning and safe performance of ultrasound examinations in the context of COVID-19. World Federation of Ultrasound in Medicine and Biolog https://www.jsum.or.jp/committee/uesc/pdf/covid-19_safe_method.pdf

超音波検査は対象に接触しなければ実施できないため、COVID-19 蔓延下では、あらゆる安全対策を講じて実施する必要がある。

29. 医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド 第3版 一般社団法人 日本環境感染学会. http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/COVID-19_taioguide3.pdf

SARS-CoV-2 感染症の概要、診断、治療、予防に関して概説されており、感染対策、医療従事者の濃厚接触と暴露リスクの判断、暴露後の対応および PPE の使用基準などが述べられている。COVID-19 流行下では、基本的には誰もが SARS-CoV-2 に感染して可能性があることを考慮して診療における感染対策を講じるべきである。

30. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) への消化器内視鏡診療についての提言. 日本消化器内視鏡学会 <https://www.jges.net/medical/covid-19-proposal>.

消化器内視鏡検査と治療に際しては、適切なトリアージと確実な感染防護対策が重要である。

31. オンライン診療の適切な実施に関する指針-厚生労働省.<https://www.mhlw.go.jp/content/000534254.pdf>

オンライン診療に関して、最低限遵守すべき事項、推奨される事項およびその考え方が示されている。安全性、必要性、有効性の観点から、医師、患者および関係者が安心できるオンライン診療を普及、推進するために策定された指針。

32. 新型コロナウイルス感染症の拡大に際しての電話や情報通信機器を用いた診療等の時限的・特例的な取扱いについて（令和2年4月10日事務連絡）<https://www.mhlw.go.jp/content/000621247.pdf>

COVID-19が急速に蔓延する状況で、非常時の対応として、院内感染を含む感染防止のために、オンラインないし電話によって、診療、服薬指導などを行う時限的、特例的な対応。

33. 新型コロナウイルス感染症に対する感染管理（2020年6月2日改訂版）．国立感染症研究所 国立国際医療研究センター 国際感染症センター．<https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/2019nCoV-01-200602.pdf>

SARS-CoV-2感染が疑われる場合の感染予防策につき、患者の自宅での対応、医療機関および保健所での対応、環境整備の方法などが述べられており、WHO指針に基づいたPPE不足に際しての対応も解説されている。

34. 「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第2版」、令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究」

COVID-19診療に必要な情報、院内感染対策、退院基準、生活指導が概説されている。第2版では重症度分類と治療に関する記述が拡充された。