

表3. 急性肝不全（肝炎症例）における昏睡Ⅱ度出現時の血液検査所見

	劇症肝炎(n= 112)			急性型(n= 54)			亜急性型(n=49)			LOHF (n=9)
	救命	死亡	移植	救命	死亡	移植	救命	死亡	移植	
PT (sec)	38.7±26.3			42.3±31.3			36.6±22.2			26.3±8.6
	43.1±38.7	37.8±23.3	36.1±17.7	56.0±43.7	36.3±23.3	33.4±15.5	20.0±3.6	40.1±24.1	39.0±19.4	
PT (%)	25.8±13.8			22.8±14.0			27.0±13.1			36.8±11.6*
	29.2±15.1	26.3±13.9	21.8±11.9	21.4±14.6	26.4±15.1	15.1±6.0	40.3±6.8	24.6±13.1	24.2±11.8 <sup>#</sup>	
PT-INR	4.0±4.3			4.9±5.9			3.6±2.6			2.0±0.7*
	3.7±2.8	4.1±5.2	4.0±2.7	5.0±3.0	5.3±7.6	3.9±2.5	1.8±0.3	3.7±2.6	4.2±3.0	
HPT (%)	17.5±10.4			9.6±4.7			18.4±10.5			29.5±3.6*
	12.7±9.0	18.6±10.4	18.1±11.6	5.0±0.0	14.0±2.8	10.0±0.0	20.4±2.3	17.2±11.1	19.5±12.1	
ATⅢ (%)	44.8±22.3			51.8±24.5			39.1±19.8			40.0±12.7
	42.8±17.6	46.0±25.8	42.9±15.3	43.2±20.2	58.2±27.6	43.1±7.2	41.5±10.6	37.6±21.1	41.9±18.8	
Albumin (g/dl)	3.0±0.6			3.3±0.5			2.8±0.6			2.4±0.6
	3.3±0.5	2.9±0.7	3.2±0.4	3.5±0.4	3.3±0.6	3.3±0.4	3.0±0.5	2.6±0.6	3.1±0.5	
T.Bil (mg/dL)	14.3±10.0			8.1±6.1			19.0±9.6*			20.4±12.1*
	8.0±5.8	15.2±10.2	16.9±10.4	7.7±5.4	7.2±5.6	11.4±7.8	8.3±6.8	22.2±8.2 <sup>#</sup>	18.6±9.8 <sup>#</sup>	
D.Bil (mg/dL)	10.0±8.0			5.7±5.6			13.3±8.0			16.6±7.2
	7.1±7.1	11.1±8.1	9.9±8.0	7.7±8.5	5.1±4.3	4.4±2.7	6.0±4.6	16.0±7.5 <sup>#</sup>	11.7±7.9	
D/T 比	0.6±0.1			0.6±0.1			0.7±0.1			0.7±0.1
	0.7±0.1	0.7±0.1	0.6±0.1	0.7±0.1	0.7±0.1	0.5±0.1 <sup>#, ¥</sup>	0.6±0.1	0.7±0.1	0.6±0.1 <sup>¥</sup>	
AST (IU/L)	3121±5230			6061±6529			713±1228*			115±100*、&
	2987±4124	3709±6232	1872±2864	4434±4774	7929±7648	3275±3473	714±569	543±591	1039±2120.	
ALT (IU/L)	2317±3175			4180±3819			832±1030*			99±99*、&
	2862±3133	2471±3624	1534.±1746	4153±3417	4953±4345	2240±2031	835±714	660±814	1160±1459	
LDH (IU/L)	2859±5613			5533±7374			528±366*			401±154*
	1558±22878	3705±6412	1839±5244	2169±2779	7815±8112	3814±7813	598±437	595±398	330±98 <sup>¥</sup>	
CK (IU/L)	1593±8300			3182±11836			110±130			84±61.3
	6491.±20137	728±1838	345±898	10752±25988	1296±2457	888±1497	99±133	136±140	74±117	
BUN (mg/dL)	24.8±22.5			24.7±19.7			24.2±25.9			30.1±15.5
	13.9±9.7	35.3±23.9	8.5±8.7	15.1±11.2 <sup>¥</sup>	35.3±20.2	9.5±7.6 <sup>¥</sup>	12.0±7.2 <sup>¥</sup>	36.6±28.3	5.4±4.2 <sup>¥</sup>	
CRNN (mg/dL)	1.7±1.9			2.1±2.0			1.3±1.7			1.1±0.5
	1.6±2.5	2.1±1.9	0.7±0.7	1.3±1.1 <sup>¥</sup>	3.0±2.3	0.9±0.9 <sup>¥</sup>	2.0±3.8	1.5±1.1	0.5±0.2	
CRP (mg/dL)	2.0±3.0			2.4±3.4			1.4±2.4			3.7±2.6
	1.9±3.5	2.5±3.2	0.8±0.8	1.4±1.9	3.3±4.2	1.3±0.9	2.8±5.2	1.4±1.3	0.4±0.5	
AFP (ng/mL)	52.4±126.2			11.3±20.1			93.5±170.9			-
	92.5±191.1	27.9±30.0	8.6±9.8	8.8±9.3	19.3±34.5	3.0±1.2	218.0±272.8	32.9±28.8	19.9±0.0	
NH3 (ng/dL)	144±107			175.0±136.2			125.9±64.3*			61±44
	194±131	123±108	156±54	225±151	148±142	193±53	147±84	108±67	150±33	
HGF (ng/mL)	5.3±5.2			6.3±6.7			4.4±3.4			-
	3.1±1.8	5.0±4.1	9.1±9.4	3.1±2.3	4.4±4.7	12.2±10.9	3.1±2.0	5.4±4.3	2.9±0.0	
血小板 (万/mm <sup>3</sup> )	12.1±9.5			11.7±9.0			13.4±10.3			6.0±2.1*、&
	15.4±10.8	10.2±9.0	14.0±9.0	13.4±6.3	10.5±10.3	12.8±8.6	18.2±15.3	11.0±8.6	15.1±9.7	
白血球 (千/mm <sup>3</sup> )	11.3±15.1			10.1±6.0			13.0±20.7			7.6±4.4
	10.6±6.9	9.93±6.6	15.2±28.5	8.9±5.1	10.1±6.9	11.6±4.7	13.2±8.7	10.2±6.7	18.1±37.3	
赤血球 (万/mm <sup>3</sup> )	393.5±88.3			421.4±80.1			381.0±88.6			299±52*、&
	419±85	378±94	411±70	439±85	421±81	400±76	391±83	355±95	430±54 <sup>¥</sup>	
FDP (μg/mL)	58.6±154.9			100.8±209.9			13.0±11.0			48.4±0.0
	22.3±16.7	83.6±193.9	13.4±15.3	24.3±19.3	155.5±264.5	24.3±22.3	17.4±9.5	14.3±12.4	6.8±4.5	
D-dimer (μg/mL)	32.4±100.4			56.0±137.7			6.4±4.7			13.7±7.5
	14.1±12.7	48.2±130.6	7.6±8.3	17.1±14.4	87.2±179.4	12.9±11.7	8.2±6.4	6.9±4.9	4.2±3.0	

平均±標準偏差

表4. 急性肝不全（肝炎症例）における画像所見

	劇症肝炎+LOHF (n= 112)			急性型 (n= 54)			亜急性型 (n=49)			LOHF (n=9)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	救命	死亡	移植	救命	死亡	移植	救命	死亡	移植	救命	死亡	移植
肝萎縮	73/111(65.8)			26/53(49.1)			37/47(78.7) †			8/9(88.9) †		
	6/20	41/62*	24/27 <sup>#</sup>	3/13	10/27	13/13 <sup>#</sup>	3/7	24/27*	10/13	—	7/8	1/1

†p<0.05 vs 急性型, \*p<0.05 vs 生存および移植例, <sup>#</sup>p<0.05 vs 生存例および死亡例, by  $\chi$  square tests and residual analysis.

	非昏睡型+昏睡型 (n= 197)			非昏睡型 (n= 85)		
	(%)			(%)		
	救命	死亡	移植	救命	死亡	移植
肝萎縮	87/193(45.1)			14/82(17.1)		
	12/90	47/72*	26/29 <sup>#</sup>	6/70	6/10*	2/2*

\*p<0.05 vs 救命例, <sup>#</sup>p<0.05 vs 救命例および死亡例, by  $\chi$  square tests and residual analysis.

表5. 急性肝不全における合併症 (%)

—1998~2010年—

	肝 炎										肝炎 以外
	非昏 睡型	急性型			亜急性型			LOHF			
	2010	98~ 03	04~ 09	2010	98~ 03	04~ 09	2010	98~ 03	04~ 09	2010	
症例数	85	316	227	54	318	233	49	64	28	9	23
感 染	21.4	37.2	32.9	36.7	40.8	36.7	23.4	50.8	51.9	71.4	54.5
脳浮腫	0	35.3	24.1	20.5	29.0	13.0	14.0	18.8	22.7	0	0
消化管出血	5.9	22.2	11.0	14.0	17.0	15.4	10.6	26.2	20.0	22.2	38.1
腎不全	21.4	42.9	40.9	53.7	30.2	37.0	40.8	44.4	39.3	55.6	52.2
DIC	19.5	43.4	35.7	53.8	41.8	33.6	44.7	33.9	53.8	88.9	73.9
心不全	3.6	10.9	8.9	12.0	9.6	5.6	6.7	13.3	12.0	0	28.6

表6. 急性肝不全（肝炎症例）の治療  
 -1998~2010年-

%	非昏睡型	急性型			亜急性型			LOHF		
	2010	98~03	04~09	2010	98~03	04~09	2010	98~03	04~09	2010
症例数	85	316	227	54	318	233	49	62	28	9
副腎皮質ステロイド	59.5	60.5	68.1	59.6	76.3	76.4	76.6	75.0	89.3	66.7
GI療法	3.7	37.8	13.7	6.0	52.6	14.7	18.8	50.0	17.9	22.2
特殊組成アミノ酸	4.9	28.6	14.3	18.0	36.1	23.6	12.2	45.3	39.3	37.7
血漿交換	19.0	90.1	92.5	79.6	93.4	89.3	65.3	84.4	71.4	55.6
血液濾過透析	18.1	75.2	75.1	79.6	77.0	74.9	69.4	60.3	57.1	55.6
Prostaglandin	1.2	19.4	6.7	2.0	26.3	7.3	4.1	28.6	3.6	11.1
Interferon	9.8	22.0	15.4	13.7	19.7	12.9	2.0	6.3	10.7	0
Cyclosporin A	3.6	11.1	7.0	10.0	19.1	12.9	8.3	17.5	10.7	0
核酸アナログ製剤	26.2	29.3	50.9	35.3	20.4	27.5	34.7	6.5	22.1	22.2
抗凝固療法	28.6	57.3	43.2	35.3	60.0	55.1	37.5	68.3	39.3	44.4
肝移植	2.4	14.6	15.9	24.1	26.4	30.9	26.5	18.8	17.9	11.1

表7. 急性肝不全の成因と内科的治療による救命率 (%)  
 -1998~2010年-

	非昏睡	急性型		亜急性型		LOHF	
	2010	98~09	2010	98~09	2010	98~09	2010
ウイルス性	90.5	51.8	27.3	22.1	13.3	28.6	0
A型	100	77.6	50.0	33.3	100	100	-
B型	84.0	45.8	21.4	16.9	7.7	25.0	0
急性感染	100	52.8	37.5	21.0	50.0	50.0	-
Carrier	33.3	40.0	0	12.0	0	22.2	0
自己免疫性	88.9	37.5	-	21.7	0	13.3	0
薬物性	75.0	53.1	33.3	25.5	0	0	0
成因不明	80.8	57.3	41.7	27.7	28.6	10.0	0
肝炎以外	45.5	-	14.3	-	0	-	-

表8. 急性肝不全における合併症数と内科的治療での救命率 (%)

合併症数	肝 炎														肝炎以外	
	非昏睡型		急性型				亜急性型				LOHF					
	2010		98~09		2010		98~09		2010		98~09		2010		2010	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	52	96.2	115	88.7	5	80.0	72	62.5	9	22.2	7	85.7	0	-	2	100
1	14	92.3	109	70.6	9	44.4	100	23.0	9	33.3	17	11.1	2	0	4	25.0
2	7	42.9	98	34.0	7	14.3	97	15.5	5	0	22	5.3	2	0	4	50.0
3	4	50.0	68	19.1	12	25.0	79	12.7	9	22.2	19	5.3	3	0	8	12.5
4以上	6	66.7	68	17.6	8	12.5	45	4.4	4	0	10	0	1	0	5	0

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 分担研究報告書

### 急性肝不全成因不明例の病態解析と肝移植の予後予測に関するシステムの実用化に向けた検討

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

**研究要旨：**劇症肝炎，LOHF の約30% は成因が不明である。データマイニングの手法である SOM 法を用いたクラスタリングでは，これら疾患は 3 群に分類され，成因不明例の41% は自己免疫性および薬物性が，39% は A 型ないし B 型の急性感染例が，また，20% は B 型急性感染例とキャリア例が多いクラスターに分類された。このクラスター分類は成因不明例の病態解析に有用であり，その治療方針の決定に寄与すると考えられる。そこで，昨年度は急性肝不全の新規症例が分類されるクラスターを予測する決定木を作成したが，本年度はこれをより有用なモデルに改変し，さらに RBF 法，BP 法などを用いたシステムを確立した。これらのうち，改変した決定木法と BP モデルは正診率が高く，臨床応用が可能と考えられた。今後，成因不明の急性肝不全症例のデータを入力することで，診療方針決定に際し，有用な情報提供を行うオンラインシステムを確立する予定である。また，これら成因の分類に用いるモデルと，昨年度までの作成したデータマイニングによる劇症肝炎の予後予測モデルの臨床応用を可能にするプロトタイプを設計した。各施設の端末から入力されたデータは，サーバー・システムへ送信され，病態のクラスター分類および予後予測に関する各種モデルで算出させた成績は該当端末へ返信し，端末のクライアント・システムで受信し表示する「クライアント／サーバー・システム」の形態を採用した。実用化に向けて，システムの効率化を進めている。

#### 共同協力者

中山 伸朗 埼玉医科大学 消・肝内科 講師  
桶谷 真 鹿児島大学 消化器・生活習慣病  
坪内 博仁 鹿児島大学 消化器・生活習慣病  
河村 佳洋 日本 IBM ライフサイエンス ソリューションズ

#### ①急性肝不全成因不明例の病態の解析－データマイニングの応用－

##### A. 研究目的

わが国における劇症肝炎，LOHF の全国集計において (1-6)，最も多い成因はウイルス性で，全体の47% に相当し，薬物性が11%，自己免疫性が8% と続く。しかし，成因不明の症例が全体の31% を占めており，特に亜急性型と LOHF では40% 以上に及ぶ。これら成因不明例は，内科的治療による救命率が急性型で57%，亜急性型で27%，LOHF では10% であり，亜急性型と LOHF では肝移植を実施しないと救命できない症例が多いのが現状である。これら症例の治療成績を向上させるためには，成因不明例の本態を解明することが求められる。

我々は，1998～2007年に発症した劇症肝炎および LOHF を対象に，データマイニングの自己組織化マップ (Self-Organizing Map : SOM) を用いたクラスタリングを実施した (7)。その結果，劇症肝炎，LOHF の症例は，従来の病型分類とは異なった3種類のクラスターに分類され，予後は各クラスターで差異が認められた。また，3群のクラスターでは，分類された症例の背景および臨床像も異なっていた。成因不明例も症例ごとに何れかのクラスターに分類された。

成因不明例の39% が分類される I 群のクラスターでは，53% の症例の成因はウイルス性であり，その大部分は A 型ないし B 型の急性感染例であった。従っ

て，このクラスターに分類された成因不明例は，同定不能のウイルス感染が原因である可能性があり，比較的良好な予後を呈するものと考えられた。一方，成因不明例の41% が分類された II 群には自己免疫性および薬物性の症例が多く，この群の成因不明例の原因も同様に，自己免疫性ないしが薬物性である可能性がある。更に成因不明例の20% が分類される III 群の症例の成因は64% がウイルス性であったが，その大部分は B 型急性感染例ないしはキャリア例であった。従って，このクラスターに分類された成因不明例はウイルスマーカーが陰性の B 型症例である可能性がある。従って，成因不明例の本態は分類されたクラスターを基に解析することが可能と考えられる。

我々は昨年度にデータマイニングの手法である決定木法を用いて，II 度以上の肝性脳症出現時と5日後の時点で，新規症例の属するクラスターを予測するモデルを全症例のデータを基に試行的に作成した。本年度は，解析対象を生成症例と検証症例に分け，決定木の実用モデルを開発し，さらにデータマイニングの手法である Radial Basis Function (RBF) 法，Back Propagation (BP) 法でもクラスター予測モデルを開発し，予測精度の検証を行った。

##### B. 研究方法

厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の全国集計に登録された1998～2007年発症の劇症肝炎940例 (急性型472例，亜急性型468例) および LOHF 82例を対象とした。経過中の全調査項目を対象として，SOM によるクラスタリングで分類された3種のクラスターのうち，各症例が分類されるクラスターを予測するアルゴリズムを Intelligent Miner を利用して決定木法により再度，作成した。さらに同様のクラスターを予測するモデルを，RBF 法では数値モデル，

BP法で数値及び判別モデルの形式で開発し、その精度を検証した。モデルの生成には1998～2003年発症の698症例におけるII度以上の脳症発現時と5日後のデータを、モデルの検証には2003～2007年発症の324症例のデータを用いた。

## C. 成績

### 1) クラスタを予測する決定木・実用モデルの作成と検証

1998～2003年発症の劇症肝炎、LOHFの698例におけるII度以上の脳症出現時と5日後の時点までのデータに基づいて新規症例の属するクラスタを予測する決定木法のアルゴリズムを作成した。

昏睡出現時の臨床所見を基に作成したアルゴリズム(図1)では、症例は先ず「腎障害の有無」によって区分され、「腎障害有り」の141症例のうち113症例(80%)はⅢ群に分類された。「腎障害なし」の557例は先ず「血清ALT値(606 IU/L)」によって、次いで「年齢(38.5歳)」、「血清総ビリルビン18.5mg/dL」、「DICの有無」、更に「成因(B型急性感染例とA型、E型)」によって7リーフに分類された。これら7リーフのうち、Ⅰ群に分類された症例が多いのが3リーフ(86%, 59%, 55%), Ⅱ群が多いのが2リーフ(71%, 66%), Ⅲ群が多いのが2リーフ(88%, 75%)であった。各リーフの最も症例数の多い群をそのリーフの予想クラスタとすると、正診率は生成症例で70%, 検証症例では60%であった。

II度以上の昏睡出現5日後までの臨床所見を基に作成したアルゴリズム(図2)では、症例は先ず「5日後の腎障害の有無」によって区分され、「腎障害有り」で、「5日後DIC有り」の123症例のうち117例(95%)はⅢ群に分類された。「5日後腎障害有り」の残り60例は、先ず「昏睡出現5日後の肝萎縮の有無」、次いで「昏睡出現時の血清アンモニア値(210 μg/dL)」と「口臭の有無」によって計4リーフに分類された。これらのうち、Ⅰ群に分類された症例が多かったのは1リーフ(67%), Ⅱ群が多かったのが1リーフ(64%), Ⅲ群が多かったのが2リーフ(88%, 85%)であった。

一方、「5日後腎障害のなし」の505例は昏睡出現時の「ALT値(607.5 IU/L)」, 次いで「昏睡出現5日後のDICの有無」, 「5日後の脳浮腫の有無」ないし「年齢(54.5歳)」によって6リーフに分類された。これら6リーフのうち、Ⅰ群に分類された症例数が多かったのは3リーフ(75%, 55%, 54%), Ⅱ群であったのは2リーフ(77%, 73%), Ⅲ群であったのは1リーフ(81%)であった。なお、昏睡出現5日後のアルゴリズムの正診率は生成症例で75%, 検証症例で68%であった。

### 2) クラスタを予測するRBF法及びBP法モデルの生成と正診率

決定木モデルと同様に1998～2003年発症の劇症肝炎、LOHFの698例における脳症出現時と5日後の時点までのデータに基づいて、RBF法とBP法により

クラスタを予測するモデルを作成した。RBF法では、数値でクラスタを判定するモデルを、またBP法では数値モデルの他に、0から1の値で判別するモデルも作成した。以下にそれぞれの正診率を生成症例と検証症例の順に列記する。

RBF法の脳症発現時モデルは生成症例、検証症例ともに48%, 昏睡出現5日後モデルはそれぞれ57%と56%, BP(数値)法の脳症発現時モデルは76%と65%, 5日後モデルは81%と75%, BP(判別)法の脳症発現時モデル90%と71%, 5日後モデルは93%と79%であった。

## D. 考察

我が国の劇症肝炎、LOHFなど急性肝不全のうち、約30%では成因が不明であり、これらに対しては成因の明らかな急性肝不全同様に血漿交換、血液濾過透析などの人工肝補助療法が行われている。また過剰な免疫反応が劇症化の要因と推測して、副腎皮質ステロイドを用いた免疫抑制療法も選択されるが、その有効性に関する十分なエビデンスはない。そこで、成因不明例の病態を明確にするため、データマイニングの手法であるSOM法によってクラスタリングを実施したところ、劇症肝炎、LOHF症例は3群に分類され、成因不明例も何れかの群にも含まれていることが明らかになった。これら3群の成因には特徴があり、分類されたクラスタから、成因不明例の真の成因の推測が可能と考えられた。

成因不明例がⅠ群に分類された場合は未知ウイルスの急性感染を想定して新たな病原体の探求を、Ⅱ群に分類された場合は自己免疫性または薬物性を想定して副腎皮質ステロイドによる免疫抑制療法を、一方、Ⅲ群の場合はB型の可能性を考慮して核酸アナログ製剤による抗ウイルス療法を早期から実施することが有用である可能性がある。

本年度はデータマイニングの決定木法を用いて、SOM法によって分類されるクラスタを予想する実用化アルゴリズムを作成した。昨年度に作成した試行モデルと同様に脳症出現時モデル(図1)、5日後モデル(図2)ともに「腎障害の有無」、「ALT値」、「DICの有無」が主要な規定因子として抽出された。正診率は昏睡出現時モデルが生成症例70%, 検証症例60%, 5日後モデルがそれぞれ75%と68%であり、その精度は比較的良好であった。一方、その他のデータマイニング手法であるRBF法とBP法でもクラスタ予想モデルの構築は可能であった。正診率の点では、ニューラルネットワーク法であるBP法で作成した判別モデルが最も良好で、生成症例と検証症例での正診率はそれぞれ脳症発現時モデルで90%と71%, 同5日後モデル93%と79%であった。

今回のデータマイニング3手法を用いて作成したアルゴリズムのうち、決定木法とBPモデルは精度が高く、新規症例の分類に臨床応用が可能と考えられる。今後、新規症例のデータを入力することで、予測されるクラスタが計算され、成因の不明な急性肝不全症

例の診療方針決定に際し、有用な情報提供を行うオンラインシステムを確立する予定である。

## E. 結 論

急性肝不全成因不明例の病態分析からその成因を予測する目的で、劇症肝炎、LOHF の SOM 解析に基づいた3群のクラスターを予測するモデルをデータマイニングの3手法で作成した。決定木法と BP モデルは精度が高く、臨床応用が可能と考えられた。

## ②データマイニングにより開発した劇症肝炎における肝移植適応ガイドラインの実用化

### A. 研究目的

劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン（日本急性肝不全研究会）は最近の症例を対象にすると正診率が低下していることから、厚生労働省研究班は多変量解析に基づくスコアリングシステムの新たな指針を提唱した。一方、我々はデータマイニングの3手法（決定木法（8）、RBF 法、BP 法）により精度の高い予後予測モデルを作成した。インターネット上で全ての医師がこれら3種類の予後予測モデルにアクセスすることを可能にし、予後予測に関する情報を提供するシステムの開発を行った。

### B. 研究方法

1) 予後予測プログラムの取り出し：データマイニングのソフトである Intelligent Miner（IBM 社製）より各種モデルを C プログラムとして取り出し、C コンパイラでコンパイルした。生成した3種の予後予測モデルによりスコアリングし算出した予測値をサンプルとしてテスト・ランして不備な点の修正を行った。2) 予後予測システムのプロトタイプ的设计：電子メールを利用してデータと予測値の授受を行う予後予測システムを設計した。

### C. 成 績

当面の使用形態として、各施設の端末から入力されたデータは、中央のサーバー・システムへ送信し、同サーバー・システムの予後予測モデルで算出させた成績は該当端末へ返信し、端末のクライアント・システムで受信し表示する「クライアント／サーバー・システム」を設計した。具体的には以下のように運用する。1) 各施設の担当医が入力データを EXCEL シート・フォーマットで用意し、同データ・ファイルをインターネット・メールに添付して、埼玉医科大学の情報処理室へ送信する。2) 同情報処理室の担当者は受信した当該データ・ファイルをプロトタイプに読み込ませて予後予測を実行し（図3、4）、その予測結果ファイルをインターネット・メールに添付して依頼元の担当医へ返送する。

### D. 考 察

3種類の予後予測モデルはいずれも正診率が高く、モデルの生成症例におけるでは精度は、BP モデルが

正診率82%, sensitivity 79%, specificity 86%, PPV 87%, NPV 78%, 決定木モデルではそれぞれ79%, 78%, 80.6%, 83%, 75.%, RBF モデルではそれぞれ74%, 71%, 77%, 78%, 72%であり、早期の実用化が求められていた。実用化した予後予測システムの形態は、システム本体を中央のサーバーに搭載し、全国の施設端末から患者データを入力して、中央のサーバーへ送信し、サーバーで予後予測値を算出して、予測結果は該当施設へ自動返信するブラウザ／サーバー・システムである。しかし開発には多額の予算を必要とするため、今回は電子メールを利用したプロトタイプを開発、設計した。今後の臨床応用を通じて、予後予測モデルの真価が問われることになる。

## E. 結 論

電子メールを利用したデータマイニング3手法の劇症肝炎・予後予測モデルの実用化システムが設計された。間もなく臨床の現場での利用が可能となる予定である。

## F. 参考文献

1. Fujiwara K, et al. Hepatol Res 2008; 38: 646-657.
2. 坪内博仁, et al. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成17年度報告書, 2006; pp61-69.
3. 坪内博仁, et al. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成18年度報告書, 2007; pp90-100.
4. 坪内博仁, et al. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成19年度報告書, 2008; pp83-94.
5. 坪内博仁, et al. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成20年度報告書, 2009; pp83-93.
6. 坪内博仁, et al. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成21年度報告書, 2010; pp95-106.
7. Nakayama N, et al. Novel lassification of acute liver failure through clustering using a self-organizing map: usefulness for prediction of the outcome. J Gastroenterol. 2011; 46: 1127-1135.
8. Nakayama N, et al. Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data mining analysis using decision trees. J Gastroenterol. 2012; (in press)

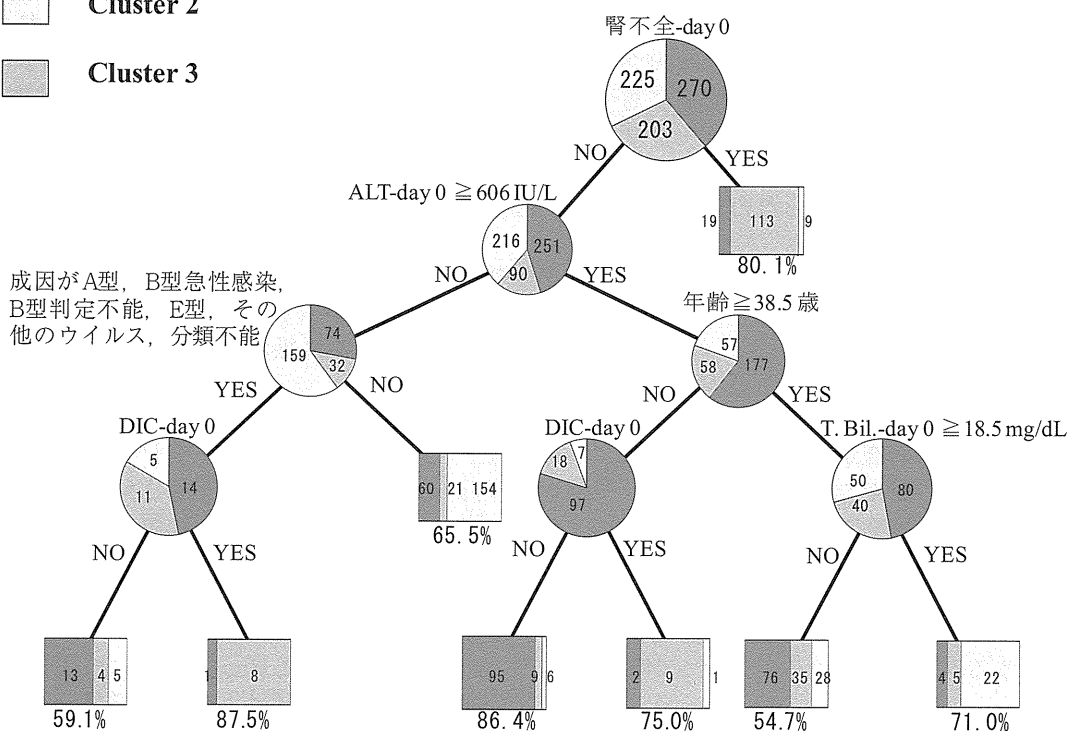
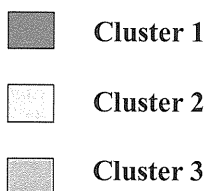


図1. クラスタを予測する決定木：実用モデル（II度以上の脳症発現時）

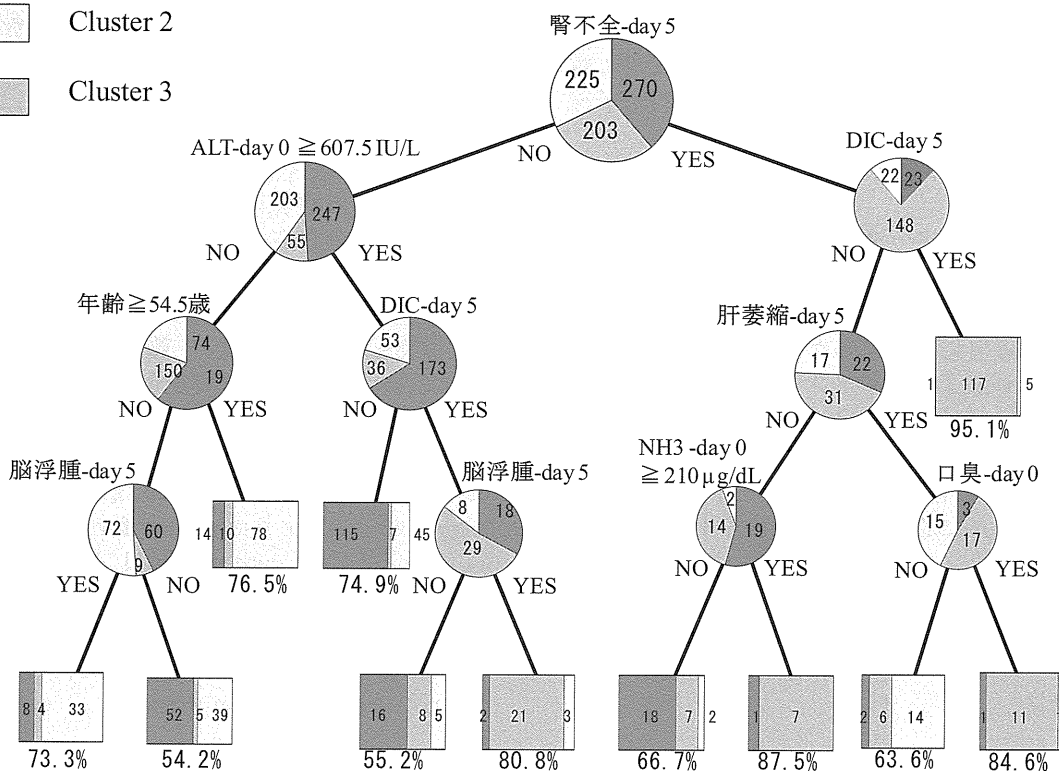
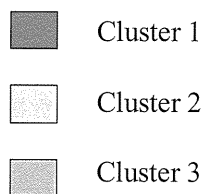


図2. クラスタを予測する決定木：実用モデル（脳症発現5日後）



## 目的システムの選択画面

劇症肝炎予測システム

Wクリック

① 予後予測システム(プロトタイプ)

② 分類予測システム(将来的には開発検討)

(現在はダミー)

操作ガイド: 実行したいシステム名を右クリックして下さい。  
終了したいときは、終了ボタンを右クリックして下さい。

終了

図3. 目的システムの選択画面

## データ入力画面

劇症肝炎予測システム

データの入力

患者ID 施設番号

基本的には、当入力画面でデータをキーインする形態を想定しています。

型番号	性別	年齢	基礎疾患	HVB	手術	輸血	飲酒	家族	薬剤	成因	発-黄
発-昏	黄-昏	発熱	黄疸	腹水	痙攣	頻脈	呼吸	肝濁	震戦	口臭	浮腫
PT	アルブミン	TB	DB	AST	ALT	NH3	PLT	WBC	PT-5	昏-5	発昏時度数
委縮脳発	萎縮脳S	感染脳発	脳浮腫脳発	脳浮腫脳S	出血血脳発	出血血脳S	腎障害脳発	腎障害脳S	DIC脳発	心不全脳発	その他脳発
合併数脳発											

除外予定

ファイルのデータ

一時的なデータ

キーイン・フィールド (51項目⇒50項目)

クリック表示 実行 終了

注] 将来的にはキーイン方式を想定するが、現状ではEXCELシートからの読み込み形式を採用している。

図4. 情報処理施設でのデータ入力画面

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 分担研究報告書

### 劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドラインの有用性と問題点

研究代表者 坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻  
人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学 教授

**研究要旨：**当研究班から発表された「劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン」は、正診率が高く、有用とされているが、作成に使用した1998～2003年の556例と比較して、2004～2009年の488例では患者の高齢化を認めた。年齢層別に予後を比較すると、61歳以上の高齢者では予後が悪く、ガイドラインの正診率が低下することが明らかとなった。高齢者ではガイドラインの評価項目に加えて、基礎疾患や合併症数が多く、予後予測以上に予後が悪いことが原因と考えられた。劇症肝炎患者の高齢化に伴い、高齢者の割合が増えることが予想され、ガイドラインを用いた正診率が低下する懸念がある。65歳以下の高齢者は移植適応とされ、ガイドラインに高い正診率が要求される。今後、患者年齢に応じた、より有効な肝移植適応ガイドラインの活用法を検討することが重要であると考えられた。

#### 共同研究者

井戸 章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 准教授  
桶谷 真 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 講師  
森内 昭博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 助教

#### A. 研究目的

平成19年度に当研究班から発表された「劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン」は、作成に使用した1998～2003年の556例での正診率は78%と高率である。当研究班の平成22年度の持田らによる2004～2007年の111例の解析でも、正診率は74%と比較的高率とされるが、高齢者や昏睡発現時に血液製剤が投与されている症例は除外されている。

一方、近年、劇症肝炎の高齢化が認められ、年齢層の変化とともに、予後、成因およびガイドラインの評価項目等が異なることが予想される。年齢層毎に各因子を比較することで、ガイドラインの有効な使用法とともに問題点が検討できると考え、検討を行った。

#### B. 研究方法

- 2009年にアンケート調査で集積した劇症肝炎およびLOHF 91例を対象に、肝移植適応ガイドラインを用いてスコアリングを行い、実際の予後と比較した。
- 劇症肝炎の肝移植適応ガイドラインに使用した1998～2003年までの556例と、2004～2009年まで488例の平均年齢を比較した。
- 2004～2009年の488例を対象に年齢層毎の死亡率、肝移植施行率を比較した。さらに40歳以下、41～60歳、61歳以上の3群に分け、劇症肝炎の成因、基礎疾患の合併率、治療中の合併症数、および肝移植適応ガイドラインの評価項目の比較を行った。

#### C. 研究結果

- 2009年に発症した劇症肝炎、LOHFの中で、昏睡発現の時点で評価項目に欠損値の無い67例（急性型24例、亜急性型42例、LOHF 1例）を対象にスコアリングを行った。実際の予後は救命14例、死亡34例、肝移植19例であった。肝移植は死亡とし、合計スコアが5点以上を死亡予測とした場合の正診率は64%と低かった。移植適応の無い66歳以上の21例を除外すると正診率は72%であり、これまでの報告とほぼ一致した。
- 1998～2003年の症例と2004～2009年の症例で平均年齢を比較すると、各群とも2004年以降の方が高く、全例の平均では+4.5歳の高齢化が認められた（図1）。

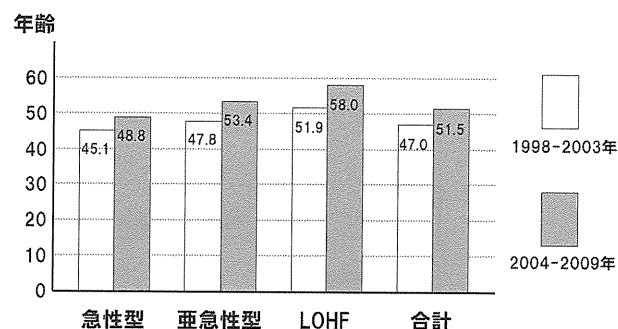


図1：劇症肝炎の平均年齢の変化

- 2004年以降の488例を5歳毎の年齢層別に生存率と肝移植施行率を比較した。内科的治療での生存率が、40歳以下では50%以上、41～60歳では40%台なのに対し、61歳以上では10%台と著しく低下していた。また、肝移植の施行率は若年者程高く、71歳以上での移植例は認めなかった（表1）。

年齢	症例数	生存	死亡	肝移植	生存率	移植率
～30	62	26	9	27	74.3	43.6
31～35	22	7	7	8	50.0	36.4
36～40	48	22	13	13	62.9	27.1
41～45	44	13	17	14	43.3	31.8
46～50	47	15	20	12	42.9	25.5
51～55	43	14	20	9	41.2	20.9
56～60	56	17	24	15	41.5	26.8
61～65	56	7	38	11	15.6	19.6
66～70	47	6	37	4	14.0	8.5
71～75	31	4	27	0	12.9	0.0
76～	32	4	28	0	12.5	0.0

表1：年齢別の劇症肝炎の生存率と肝移植施行率

若年群（40歳以下：132例）、中年群（41～60歳：190例）、高齢群（61歳以上：166例）の3群で劇症肝炎の成因、基礎疾患の有無および経過中の合併症数を比較した。成因としては、中年群ではHBVが多く、高齢群では薬物が多い傾向であった。基礎疾患合併率は高齢群で68%と高率で、経過中の合併症数も高齢群では1.7と、若年群に比較して有意に高かった（表2）。

群	40歳以下 n=132		41～60歳 n=190		61歳以上 n=166	
HAV	1	0.8	10	5.3	3	1.8
HBV	51	38.6	88	46.3	55	33.1
HCV	2	1.5	1	0.5	2	1.2
HEV	1	0.8	2	1.1	1	0.6
その他	4	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0
AIH	10	7.6	16	8.4	21	12.7
薬物	23	17.4	16	8.4	33	19.9
成因不明	38	28.8	53	27.9	50	30.1
分類不能	2	1.5	4	2.1	1	0.6
基礎疾患有*	34	25.8%	72	37.9%	112	67.5%
合併症数	1.23		1.43		1.72*	

\*<sup>2</sup>検定\* Bonferroni検定\*vs 40以下、\*\* vs 41～60

表2：年齢層別の劇症肝炎の背景と経過中の合併症数

さらに、肝移植適応ガイドラインの評価項目の欠損値がない362例（若年群：95例、中年群：135例、高齢群：132例）を対象に、各評価項目を比較したところD/T比以外の項目で高齢群で有意に悪く、スコアも高かった。また、スコア5点以上を死亡予測とした場合の正診率は、高齢者で67%と他の群に比較して低かった。

	40歳以下 n=95	41～60歳 n=135	61歳以上 n=132
A/SA/LOHF	49 / 45 / 1	65 / 62 / 8	49 / 74 / 9
生/死/移*	40 / 17 / 38	39 / 57 / 39	18 / 102 / 12
男/女	44 / 51	70 / 65	66 / 66
発症-首尾	14.7±14.7	18.2±19.9	23.5±26.3*
PT (%)	25.1±12.2	24.2±11.8	28.2±12.1**
T-Bil	13.1±8.3	13.6±8.5	16.2±9.6*、**
D/T比	0.61±0.14	0.63±0.13	0.64±0.13
血小板	14.1±7.3	12.3±7.7	11.1±5.9*
肝臓病有/無*	44 / 51	77/58	98/34
スコア	4.4±2.0	4.7±2.1	5.2±1.7*
Accuracy	73.7		66.7

\*<sup>2</sup>検定\* Bonferroni検定\*vs 40以下、\*\* vs 41～60

表3：年齢層別の肝移植適応ガイドライン評価項目の比較

## D. 考 察

高齢者では劇症肝炎の成因背景が異なり、基礎疾患や経過中の合併症が多く、予後が悪い原因と考えられた。また、高齢者では肝移植適応ガイドラインの評価項目も悪く、合計スコアも高かったが、予後は更に悪く、予後予測としての正診率が低い原因と考えられた。

## E. 結 論

本研究では、61歳以上の高齢群では、予後予測を超えて予後が悪く、肝移植適応ガイドラインを用いた正診率が低いことが明らかになった。近年、劇症肝炎は高齢化しており、今後、劇症肝炎患者に占める高齢者の割合が増えることが予想され、ガイドラインを用いた正診率が低下する懸念がある。特に、高齢者においても65歳以下は移植適応とされ、ガイドラインに高い正診率が要求される。今後、患者年齢に応じた、より有効な肝移植適応ガイドラインの活用法を検討することが重要であると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 分担研究報告書

### de novo B 型肝炎における HBV 遺伝子解析および病態解明

研究代表者 坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻  
人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学 教授

**研究要旨：**近年免疫抑制・化学療法の進歩とともに、de novo B 型肝炎が増加し、坪内らの「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」の妥当性・有用性が現在検証されているが、まだ血液内科を中心とした他科への周知徹底は不十分である。今回、我々は成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATLL）に対する免疫抑制・化学療法後に de novo B 型肝炎を発症し、夫婦間感染をきたした症例を経験した。症例 1 は 48 歳男性。ATLL に対し、2009 年 8 月全身化学療法、2010 年 3 月同種末梢血幹細胞移植を施行。以後シクロスポリン（CsA）を投与された。12 月上旬に褐色尿を認め当院受診。AST 2129 IU/L, ALT 3526 IU/L, HBs 抗原陽性で B 型肝炎の診断で当科入院。同種末梢血幹細胞移植前に HBsAg 陰性, HBcAb 陽性で、de novo B 型肝炎と診断。エンテカビル内服で速やかに軽快した。症例 2 は症例 1 の妻で 31 歳女性。2011 年 2 月中旬に発熱、食欲不振で近医受診。AST 5539 IU/L, ALT 6534 IU/L で、夫の病歴から B 型肝炎を疑われ当科入院。HBs 抗原陽性, IgM-HBc 抗体 23.5 S/CO, HBV-DNA 6.0 log copies/ml で、B 型肝炎と診断。無治療にて軽快した。症例 1 と症例 2 の HBV 全塩基配列は 99.9% 一致しており、夫婦間感染と証明された。

#### 共同研究者

岡本 宏明 自治医科大学医学部  
感染・免疫学講座ウイルス学部門  
井戸 章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 准教授  
桶谷 真 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院  
消化器内科 講師  
宇都 浩文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 講師  
森内 昭博 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院  
消化器内科 助教  
玉井 努 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院  
消化器内科 特任助教  
熊谷公太郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学  
馬渡 誠一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学

#### A. 研究目的

近年、HBs 抗体陽性または HBc 抗体陽性者における de novo B 型肝炎が増加し、その予後は不良である。坪内らの「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」に基づいた前向き研究も進み、このガイドラインの妥当性・有用性が検証されている。今後、強力な免疫抑制および化学療法が登場する可能性が高く、今後も発症リスクのある症例のスクリーニングが重要となるが、まだ血液内科を中心とした他科への周知徹底は不十分である。今回、我々は成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する免疫抑制・化学療法後に de novo B 型肝炎を発症し、夫婦間感染をきたした症例を経験したので、報告する。

#### B. 研究方法

de novo B 型肝炎発症した成人 T 細胞白血病リンパ

腫症例と夫婦間感染をきたしたと考えられる配偶者の 2 例について、その保存血清を用いて種々の HBV マーカーの経時変化および肝組織所見を検討し、さらに HBV 遺伝子の全塩基配列を比較した。

#### C. 研究結果

de novo B 型肝炎発症後に夫婦間感染をきたした成人 T 細胞白血病リンパ腫の 1 例の解析

(1) 症例 1：48 歳男性。2003 年成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATLL）と診断され、ガンマナイフ、インターフェロン療法を施行された。2009 年 8 月に ATLL が再発し、全身化学療法を施行され、完全寛解となり、2010 年 3 月、同種末梢血幹細胞移植を施行された。以後シクロスポリン（CsA）を投与されたが、11 月より自己判断で CsA を減量していた。12 月上旬より倦怠感、褐色尿を認め当院受診。AST 2129 IU/L, ALT 3526 IU/L, HBs 抗原陽性で B 型肝炎の診断で当科入院。入院時血液検査では、HBs 抗体陰性, IgM-HBc 抗体陽性 (9.57 S/CO), HBc 抗体 (CLIA) 陽性 (9.11 S/CO), HBe 抗原陽性 (21.81 S/CO), HBe 抗体陽性 (60.44%), HBV-DNA 5.0 log copies/ml, その他のウイルスマーカーや自己抗体は陰性であった。同種末梢血幹細胞移植前に HBs 抗原陰性, HBc 抗体陽性が確認されており、de novo B 型肝炎と診断。エンテカビル内服で速やかに軽快した。入院 5 日目に施行した肝生検では、門脈域から肝小葉全体にリンパ球浸潤を認め、肝細胞壊死が散見されたが、門脈域の線維性拡大なく、急性肝炎像と考えられた。

(2) 症例 2：31 歳女性。症例 1 の妻。2011 年 2 月中旬に発熱、食欲不振にて近医受診。血液検査にて T-bil 2.7 mg/dl, AST 5539 IU/L, ALT 6534 IU/L, LDH 2156 IU/L, ALP 435 IU/L,  $\gamma$ -GTP 105 IU/L と高度肝機能障害を認めた。夫の病歴から B 型肝炎を疑われ当科入院。HBs 抗原陽性, HBs 抗体陰性, HBc 抗体

陽性 (6.64 S/CO), IgM-HBc 抗体陽性 (23.5 S/CO), HBe 抗原陽性 (6.11 S/CO), HBe 抗体陽性 (81.74%), HBV-DNA 6.0 log copies/ml で, B 型急性肝炎と診断。PT 38 % と急性肝炎重症型となり, 劇症化が懸念されたが, 自然軽快した。

(3) HBV-DNA 全塩基配列の比較: 症例 1 および症例 2 の血清より HBV-DNA を単離し, 全塩基配列 (3215 塩基長) を決定して比較解析した。いずれも genotype/subgenotype C/C2 型で, Core promoter 変異 (A1762T/G1764A) を有していたが, Precore 変異はなかった。全塩基配列 3215 塩基長のうち, 1320 塩基に違い (夫 A, 妻 C) が認められたものの, 一致率 99.9% で, 臨床経過と併せて, de novo B 型肝炎を発症した夫からの夫婦間感染と考えられた。

#### D. 考 察

de novo B 型肝炎発症後に夫婦間感染をきたした成人 T 細胞白血病リンパ腫の 1 例を解析した。これまで HBV 再活性化後の家族内感染は自験例以外に 3 例報告されている。全例血液悪性腫瘍 (非ホジキンリンパ腫 1 例, 慢性骨髄性白血病 2 例) であり, 非ホジキンリンパ腫の 1 例はリツキシマブ併用化学療法後に再活性化をきたした HBs 抗原陽性キャリア例で, 劇症化後死亡しているが, 孫二人に家族内感染した。一方, 慢性骨髄性白血病の 2 例は同種幹細胞移植後に発症した de novo B 型肝炎と考えられる症例であり, 1 例は感染症で死亡し, いずれの症例も配偶者に家族内感染した。

#### E. 結 論

de novo B 型肝炎の増加とともに, その予後は不良であることが広く知られるようになった。坪内らの「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」も作成され, このガイドラインの妥当性・有用性も証明されつつある。その一方で, 血液内科を中心とした他科への周知徹底が不十分であることも懸念され, このような夫婦感染症例も存在することから, 肝臓内科のみならず, 他科への啓蒙活動も行う必要があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

(1) 馬渡誠一, 森内昭博, 大野香織, 梶 一晃, 小田耕平, 最勝寺晶子, 今中 大, 呉 建, 熊谷公太郎, 玉井 努, 宇都浩文, 桶谷 眞, 井戸章雄, 岡本宏明, 坪内博仁. de novo B 型肝炎の夫婦間感染の一例. 第 39 回日本肝臓学会西部会. 岡山. 2011 年 12 月 10 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 分担研究報告書

### 新ガイドラインの小児劇症肝不全への適応 第2報

研究協力者 藤澤 知雄 済生会横浜市東部病院こどもセンター肝臓消化器部門 部門長

**研究要旨：**2008年に当研究班から発表された新しい『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』が小児の劇症肝不全に対して適用できるかどうかを検討した。脳症Ⅱ度以上に進行した日（Day 0）での判定では正診率57.5%であったが，5日後（Day 5）の再判定では71.4%と成人と同程度の正診率が得られた。小児では経時的に繰り返し評価することが重要と考えられた。また，陽性的中率（PPV）はDay 0で100%，Day 5で95%と高く，スコアが5点以上となった時点で移植を考慮することが望ましい。

#### 共同研究者

十河 剛 済生会横浜市東部病院こどもセンター  
角田 知之 済生会横浜市東部病院こどもセンター  
小松 陽樹 済生会横浜市東部病院こどもセンター  
乾 あやの 済生会横浜市東部病院こどもセンター  
森實 雅司 済生会横浜市東部病院 MEセンター  
永淵 弘之 済生会横浜市東部病院集中治療科  
高橋 宏行 済生会横浜市東部病院集中治療科  
垣内 俊彦 国立成育医療センター移植外科  
笠原 群生 国立成育医療センター移植外科  
位田 忍 日本小児肝臓研究会劇症肝不全ワーキンググループ  
虫明聡太郎 日本小児肝臓研究会劇症肝不全ワーキンググループ  
近藤宏樹 他 日本小児肝臓研究会劇症肝不全ワーキンググループ

#### A. 研究目的

小児の劇症肝不全では1歳未満が予後不良因子であるにも関わらず，1996年の旧『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』（以下，旧ガイドライン）では「45歳以上」のみリスク因子と扱っていたため，小児においては適応が難しかった。2008年，新しい『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』（以下，新ガイドライン）が発表され，年齢の因子が取り払われた。

我々はこの新ガイドラインが小児において適用できるか否かを検討した。

#### B. 研究方法

##### 【検討1：2011年小児劇症肝不全全国調査】

調査対象期間：2008年1月～2010年12月末。日本小児肝臓研究会会員施設にアンケート調査を実施。一次アンケートで症例有り49施設，劇症肝不全67症例，急性肝不全45症例。二次アンケートは24施設から回答があり，劇症肝不全48症例（回答率72%）（重複3症例）が集まった。

##### 【検討2：新ガイドラインの経時的評価】

対象は済生会横浜市東部病院こどもセンターおよび国立成育医療研究センター移植外科で加療した15歳以下の劇症肝不全47例。後方視的に肝性昏睡Ⅱ度以上へ進行した日（Day 0）およびその5日後（Day 5）の

時点で新ガイドラインによるスコアリングと旧ガイドラインでの判定を同時に行ない，実際の転帰と比較検討した。

#### C. 研究結果

##### 【検討1：2011年小児劇症肝不全全国調査】

調査期間中に発症した劇症肝不全45例（延べ48例，重複3例），生存率（全体）33/45（73.3%）であった。移植施行例は26/45（57.8%）あり，生存率：23/26（88.5%），移植非施行例は19/45（42.2%）で生存率：10/19（52.6%）であった。成因は成因不明20例，薬剤性（疑診含む）7例，自己免疫性（疑診含む）5例，ミトコンドリア関連疾患3例，新生児ヘモクロマトーシス3例，Wilson病3例，ウイルス性4例（HBV 1例，その他のウイルス3例）であった。

新ガイドラインの2度以上の脳症発症時点のスコアリングができた劇症肝不全38症例あり，19例が5点以上で，うち17例が実際に死亡もしくは肝移植が施行された。5点以上を死亡として判定すると，感度：63.0%，特異度：81.8%，PPV：89.5%，NPV：47.4%，正診率：68.4%であった。これを移植非施行症例18例に限って検討すると，5点以上の症例は7例で，うち5例が実際に死亡し，感度：71.4%，特異度：81.8%，PPV：71.4%，NPV：81.8%，正診率：77.8%であった。

また，38症例中13例が6点以上で，うち12例が実際に死亡もしくは肝移植が施行された。6点以上を死亡として判定すると，感度：44.4%，特異度：90.9%，PPV：92.3%，NPV：40.0%，正診率：57.9%であった。同様にこれを移植非施行症例18例に限って検討すると，6点以上の症例は6例で，うち5例が実際に死亡し，感度：71.4%，特異度：90.9%，PPV：83.3%，NPV：83.3%，正診率：83.3%であった。

##### 【検討2：新ガイドラインの経時的評価】

男：女=24：23，発症年齢 生後10か月～15歳（中央値1歳）。成因は不明34例（72.3%），ウイルス感染4例（8.5%）（EBV，CMV，HHV-6，echo virus type3，各1例），薬物2例（4.2%），血球貪食症候群2例（4.2%）（うち1例はミトコンドリア異常症合併疑い），自己免疫性肝炎〔1例は疑い例〕2例（4.2%），熱中症1例（2.1%），劇症肝炎型Wilson病1例（2.1%），ミトコンドリア枯渇症候群1例（2.1%）であった。転



婦は内科的治療のみで生存（後遺症なし）8例（17.0%）、内科的治療のみで死亡6例（12.8%）、肝移植により生存（後遺症なし）29例（61.7%）、肝移植により生存（後遺症あり）1例（2.1%）、肝移植後に死亡3例（7.5%）であった。

移植例の摘出肝の病理所見では、広範壊死像29例（87.9%）、亜広範壊死像1例（3.0%）、肝硬変像1例（3.0%）、肝細胞の微小脂肪変性1例（3.0%）、急性肝炎1例（3.0%）であり、ほとんどの症例では移植は適切に行われていると考えられた。

再判定を行う5日目以前に移植となった症例は5例あり、摘出肝の病理組織ではすべて広範壊死像であり、新ガイドラインのスコアは4点が1例、他4例は5点未満であった。

移植に至った症例を死亡として、感度、特異度、PPV、NPV、正診率を計算すると、Ⅱ度以上の脳症を発症したDay0では、感度：48.7%、特異度：100%、PPV：100%、NPV：28.6%、正診率：57.4%であり、5日後（Day5）では、感度：41.2%、特異度：87.5%、PPV：95.2%、NPV：33.3%、正診率：64.3%であった。

#### D. 考 察

##### 【検討1：2011年小児劇症肝不全全国調査】

新GLSは、小児の劇症肝不全症例においても予後予測の指標として一定の有用性があると考えられる。今回の検討では、小児では新ガイドラインスコアは6点以上を指標とすることにより、感度・特異度の点で成人（5点以上）とほぼ同等の有用性が期待できると考えられた。

6点以上を示した移植非施行での死亡例のうち、5例中3症例は新生児疾患\*であった（新生児ヘモクロマトーシス2例、ミトコンドリア関連疾患1例）。小児領域では新生児疾患を含めて脳症の客観的評価が容易でない場合や、脳症発現までの経過が早いことが多く、「脳症発現時のデータ」で評価するシステムでは、臨床の現場において必ずしも前方視的有用性を享受できるとは限らない。したがって、経時的推移をみることが重要であると考えられた。

##### 【検討2：新ガイドラインの経時的評価】

新ガイドラインのDay5のPPVが低下した原因は、治療によりビリルビンが低下した症例で直接/総ビリルビン比が0.5以下となり、2点が加算された1症例であり、その症例を除くとDay5のPPVは100%である。

PPVが高く、NPVは低い場合、経時的評価でスコアが5点以上となった場合には、免疫抑制剤を中止するなど、肝移植を念頭に置いた治療に切り替える必要がある。また、小児劇症肝不全においては経時的に新ガイドラインによるスコアリングを行う必要がある。

#### E. 結 論

本研究班のご協力を得て、日本小児肝臓研究会において全国規模での小児劇症肝不全調査を継続し、最終的には小児劇症肝不全の診療指針をつくる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

十河 剛, 村山晶俊, 小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄. 肝性昏睡（肝性脳症）. 小児内科 43; 598-602, 2011

##### 2. 学会発表

十河 剛, 垣内 俊彦, 乾あやの, 藤澤 知雄, 笠原群生. 小児の劇症肝不全における新『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』の有用性の検討. 第38回日本小児栄養消化器肝臓学会（岩手）, 2011  
十河 剛, 小松陽樹, 乾あやの, 森實雅司, 藤澤知雄. ワークショップ8 劇症肝炎・重症膵炎の治療としての血液浄化. 小児の劇症肝不全に対する血液浄化療法. 第47回日本腹部救急医学会総会（福岡）, 2011

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 分担研究報告書

### 肝疾患患者における Prothrombin time 測定と表記法の妥当性に関する研究

研究協力者 鈴木 一幸 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 教授

**研究要旨：**急性肝不全の定義、移植適応基準などに関して重要な指標である Prothrombin time (PT) の表記法の標準化に向けて、活性% (PT%)、INR の妥当性を検討した。岩手医科大学消化器・肝臓内科に通院または入院した肝疾患患者81検体、健常人32名、ワーファリン服用患者75検体の PT を4種類の測定試薬で測定した。肝の蛋白合成能の指標として測定した凝固第 X、VII、II 因子抗原量のうち、X 因子のみが急性肝不全の昏睡発現の有無で有意差を示した。X 因子に対して、PT% に比し INR の方が高い相関を示した。INR はワーファリン患者検体を用いた ISI と肝疾患患者検体を用いた ISI の2種類を算出し、それぞれ、 $INR_w$ 、 $INR_{LD}$  とした。肝疾患の  $INR_w$  は試薬間差が大きかったが、 $INR_{LD}$  では試薬間でほぼ一致した値を示した。PT% のキャリブレーションは、各試薬専用のキャリブラントを用いた場合に比し、共通のキャリブラントを用いた方が試薬間差が縮小した。以上の結果より、肝疾患の PT 表記にあたっては、各施設で肝疾患による ISI を設定した上で、これによる INR ( $INR_{LD}$ ) を用いることが望ましいと考えられた。

#### 共同研究者

滝川 康裕 岩手医科大学内科学講座、消化器肝臓内科学分野教授  
宮本 康弘 岩手医科大学内科学講座、消化器肝臓内科学分野助教

#### A. 研究目的

Prothrombin Time (PT) は、肝の予備能の優れた臨床的指標として古くから用いられており、PT を採用した数多くの肝疾患予後評価基準が、世界中で使用されている<sup>1-5)</sup>。しかし、その表記法は凝固時間(秒数)、凝固時間比、活性%、International normalization Ratio (INR) など様々であり、しかも測定法の標準化もなされていないのが現状である<sup>6-10)</sup>。肝疾患における PT の意義は肝の蛋白合成能指標であることから、凝固因子の蛋白量を Golden Standard として各種 PT 表記法の評価を行い、肝疾患の PT 表記法として最も適切な方法の確定を試みた。

#### B. 研究方法

岩手医科大学消化器・肝臓内科に通院または入院した肝疾患患者血漿81検体、健常人32名の血漿、ワーファリン服用患者血漿75検体の PT を測定した。PT 測定には、凝固専用機 ACL-TOP と国内で市販されている4種の PT 測定試薬(表1)および WHO の標準試薬を用いた。測定と評価の手順は以下の通りである。  
1) INR を求めるための試薬の感度 (ISI: International sensitivity index) を WHO のガイドラインに沿って、健常人血漿とワーファリン服用患者血漿を用いて算出し  $ISI_w$  とした。また、INR 既知標準血漿 (AK calibrant) を用いて、ACL-TOP による4試薬の ISI を逆算し、local sensitivity index (local SI) とした。  
2) ワーファリン服用患者血漿の代わりに肝疾患患者健常人血漿を用いて新たに ISI を算出し  $ISI_{LD}$  とした。  
3) 2つの ISI を4種の試薬に適用して、肝疾患患者の PT-INR (それぞれ  $INR_w$  および  $INR_{LD}$ ) を算出した。

4)  $INR_w$  および  $INR_{LD}$  について試薬間差を評価した。  
5) 活性%について、各試薬専用の標準血漿を用いた場合と共通使用した場合の試薬間差を比較した。  
6) 急性肝障害の重症度と凝固第 II、VII、X 因子との関連を比較した。  
7) 凝固第 X 因子抗原量に対する  $INR_w$ 、 $INR_{LD}$ 、活性%の相関を、各変数を正規化および標準化した後、解析した。

#### C. 研究結果

1. ワーファリン服用患者血漿を対象として求めた ISI ( $ISI_w$ ) と肝疾患患者血漿を対象として求めた ISI ( $ISI_{LD}$ ) を比較した。各試薬の (local SI,  $ISI_w$ ,  $ISI_{LD}$ ) は、試薬 A (0.96, 0.95, 0.95)、試薬 B (1.85, 1.74, 1.30)、試薬 C (1.09, 1.09, 0.94)、試薬 D (1.04, 1.11, 0.96) であった(表1)。  
2. 凝固第 II、第 VII、第 X 因子の抗原量と、急性肝障害の重症度(昏睡の有無)との関連を図1に示す。第 X 因子のみが有意の差 ( $p=0.007$ ) を認めた。  
3. 第 X 因子の血漿レベルの分布とその正規分布への変換を図2に示す。正規化の後の平均値、標準偏差値に基づいて、標準化を行った。活性%、 $INR_w$ 、 $INR_{LD}$  ともに同様の方法で正規化および標準化を行った。  
4. 全て標準化した後、凝固第 X 因子の抗原量に対する、PT 表記法(活性%、 $INR_w$ 、 $INR_{LD}$ ) の相関係数を求めた(表2)。いずれの試薬においても活性%に比し、INR が高い相関係数を示した。  
5. INR の試薬間差を  $INR_w$  と  $INR_{LD}$  で比較した。それぞれの INR について、試薬 A に対する各試薬の相関を図3に示す。 $INR_w$  では、相関回帰式の傾きは、試薬 B、C、D の順に、1.828、1.388、1.349であったが、 $INR_{LD}$  では、同様に、1.055、1.056、1.042であった。  
6. 活性%について、専用標準血漿を用いて求めた場合と標準血漿を共通使用して求めた場合の試薬間差を評価した。専用標準血漿で求めた活性%では、平均値において試薬間で7.3%の差を生じたが、標準血漿を



共通で用いることによって、3.8%まで縮小した(表3)。

#### D. 考 察

肝予備能の指標としてPTを重視する理由は、凝固因子が肝の蛋白合成能を鋭敏かつ正確に、しかもリアルタイムに反映するからである。従って、最も優れたPT表記法は、凝固因子の蛋白量を標準にすべきである。また、検査法の標準化に当たっては、施設間差を最小にするために、試薬間差、機器間差の小さい測定方法にすべきである。以上の観点から、各種PT表記法の、凝固因子蛋白量への相関と試薬間差を検討した。

凝固第X, VII, II因子の血漿蛋白レベルのうち、急性肝障害の重症度を最も反映したのはX因子であったことから、これをGolden standardとしてPT表記法を比較した。4種類のPT試薬とも、PT%よりINRの方がX因子に対して高い相関を示したことから、肝の蛋白合成能の指標としては、INRが優れていると考えられた。

試薬間差に関して、ワーファリン治療患者から得られたISIを用いて、肝疾患患者のINRを求めると、試薬間の差が大きくなり、標準的な検査法としては不適と考えられた。これに対し、肝疾患患者から得られたISIを用いることにより、試薬間差を調整することが可能であった。

Recombiplastinに対する他の試薬の回帰直線の傾きは、 $INR_{LD}$ ではほぼ1.0であるのに対し、 $INR_W$ では1.3-1.8と大きい。肝疾患のINR 1.5付近の値の試薬間差が比較的小さいという集計を根拠に、 $INR_W$ を是認する傾向が一部にあるが、診断基準に用いる検査値の精度管理の問題は厳密に扱うべきと考えられる。循環器分野でINRを必要としない抗凝固薬の登場から、将来的に $INR_W$ が廃止される可能性も指摘されており、肝疾患独自の $INR_{LD}$ を厳密に定める必要があると考えられる。

PT%は、本来施設毎にキャリブレーションを行うため、施設間差が調整されるはずであるが、10-20%の試薬間差が認められた。この差は、共通のキャリブレーター(標準血漿)を用いることで、ある程度調整可能と考えられた。

#### E. 結 論

肝疾患のPT表記にあたっては、各施設で肝疾患によるISIを設定した上で、これによるINR( $INR_{LD}$ )を用いることが望ましい。

#### 参考文献

- 1) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, et al. Early prediction of short-term development of hepatic encephalopathy in patients with acute liver disease unrelated to paracetamol. A prospective study in Japan. *J Hepatol* 2009;51:1021-1029.
- 2) Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant

and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.

- 3) Bernuau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Bernuau Lancet* 1993;342:252-253. Rossaro L, Lee W an the acute liver failure study group. Acute liver failure: early referral is the Key. *Prac Gastroenterol* 2004;28:15-42.
- 4) O' Grady JG, Alexander GJM, Hayllier KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
- 5) Kamath, P, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
- 6) Kamath PS, Kim WR. The International normalized ratio of prothrombin time in the Model for end-stage liver disease: a reliable measure. *Clin Liver Dis* 2009;13:55-61.
- 7) Mochida, S., Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Tsubouchi H. Diagnostic criteria of acute liver failure: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* 2011;41: 805-812.
- 8) Robert A, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996;24: 1392-1394.
- 9) Tripodi A, Chantarangkul V, Primignari M, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR (liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007;46: 520-527.
- 10) Bellest L, Eschwege V, Poupon R, et al. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007;46: 528-534.

#### F. 健康危険情報

該当無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kuroda, H., Y. Takikawa, et al. Serial changes of liver stiffness measured by acoustic radiation force impulse imaging in acute liver failure: a case report. *J Clin Ultrasound* 2012;40 (2) : 99-104.
- 2) Kuroda H, Takikawa Y, Suzuki K. Non-invasive markers of liver fibrosis. *Eur Gastroenterol Hepatol* 2011;
- 3) Naiki, T., N. Nakayama, et al. Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure: Application to indication criteria for liver transplantation. *Hepatol Res* 2012;42 (1) : 68-75.

- 4) 宮本康弘, 吉田雄一, 小野寺美緒, 片岡晃二郎, 柿坂啓介, 及川寛太, 熊谷一郎, 黒田英克, 宮坂昭生, 滝川康裕, 鈴木一幸. 劇症肝炎に対する人工肝補助療法の有効性と再生治療の必要性. 第37回日本急性肝不全研究会 急性肝不全 今, 何が討論され, 問題問題になっているのか 市田隆文監修 アークメディア, 東京, 2011, pp33-37.
2. 学会発表
- 1) Takikawa Y, Wang T, Onodera M, et al. Plasma from acute liver failure patients promotes the proliferation of mouse liver stem/progenitor cells through P2Y purinergic receptor activation. AASLD San Fransisco, USA 2011.
- 2) Takikawa Y, Wang T, Suzuki K, et al., Interferon- $\alpha$  inhibits the proliferation of human astrocytes and decreases the expression of glucose transporter Glut-1, Asian Pacific Digestive Week (APDW), Singapore, 2011.
- 3) 宮本康弘, 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝炎劇症化予知と予防治療の可能性. 第97回日本消化器病学会総会 ワークショップ8: 急性肝不全の治療戦略と移植医療, 2011年5月13日, 東京.
- 4) 熊谷一郎, 宮坂昭生, 阿部弘一, 小山富子, 滝川康裕, 鈴木一幸, 岡本宏明. 急性肝障害におけるE型肝炎の実態と岩手県における疫学調査. ワークショップ9: 経口感染ウイルス肝炎の現状と展望. 2011年6月3日, 第47回日本肝臓学会総会, 東京.
- 5) 黒田英克, 滝川康裕, 及川寛太, 柿坂啓介, 片岡晃二郎, 宮本康弘, 佐原圭, 遠藤龍人, 増田友之, 鈴木一幸. 急性肝炎におけるVirtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) を用いた肝高度の推移とその測定意義. 2011年6月3日, 第47回日本肝臓学会総会, 東京.
- 6) 片岡晃二郎, 滝川康裕, 小野寺美緒, 柿坂啓介, 宮本康弘, 及川寛太, 熊谷一郎, 黒田英克, 宮坂昭生, 鈴木一幸. 成因不明の急性肝障害の実態: 北東北急性肝炎登録システムからの検証. 2011年6月3日, 第47回日本肝臓学会総会, 東京.
- 7) 吉田雄一, 滝川康裕, 宮本康弘, 及川寛太, 王挺, 伊藤暢, 高瀬比菜子, 宮島篤, 鈴木一幸. 急性肝障害の修復における肝前駆細胞と血清FGF7との関連. 2011年6月3日, 第47回日本肝臓学会総会, 東京.
- 8) 王挺, 滝川康裕, 柿坂啓介, 宮本康弘, 鈴木一幸. 劇症肝炎血漿による肝前駆細胞の増殖誘導機構に関する研究. 2011年6月24日, 第18回肝細胞研究会, 東京.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得 該当無し
  2. 実用新案登録 該当無し
  3. その他 該当無し

図1. 急性肝障害における凝固因子抗原量と重症度との関連

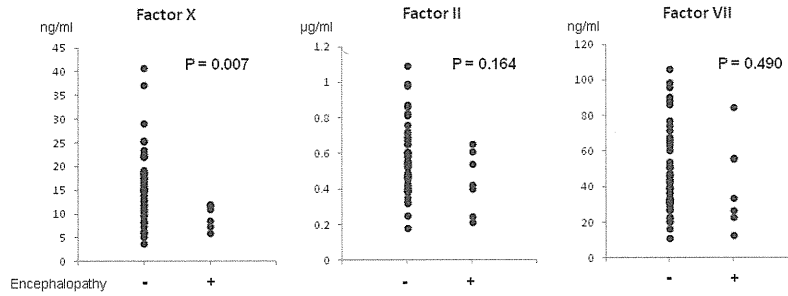


図2. 凝固第X因子の正規化

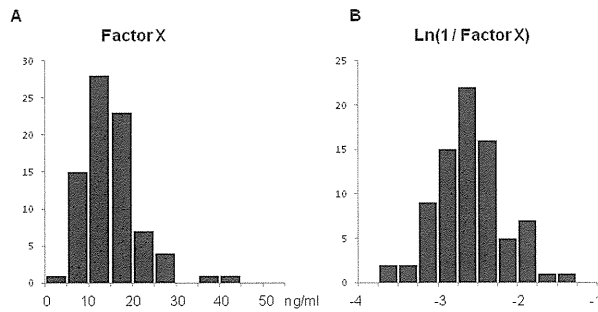


図3. 肝疾患におけるINRは、肝疾患固有のISを用いることにより、試薬間差を調整できる

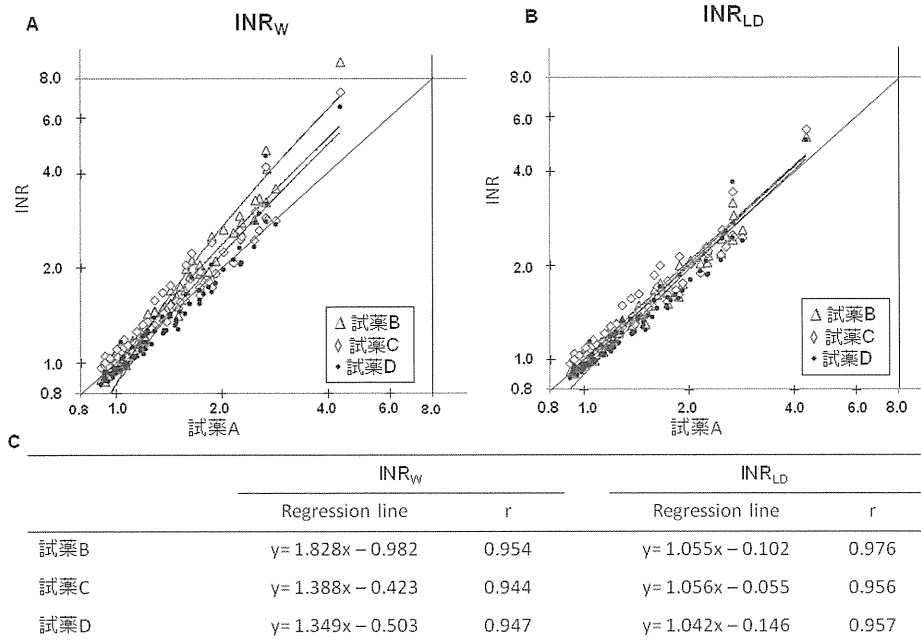


表 1. 各紙薬の特徴と各種 ISI

Name	試薬 A (Ricombiplastin)	試薬 B (ThrombocheckPT)	試薬 C (Thromborel S)	試薬 D (Coagpia PT-N)
Source	Human recombinant	Rabbit brain	Human placenta	Rabbit brain
ISI	1.01	1.70	1.01	1.07
Local ISI*	0.96	1.85	1.09	1.04
ISI <sub>w</sub>	0.95	1.74	1.09	1.11
ISI <sub>LD</sub>	0.95	1.30	0.94	0.96
Control PT (second)	10.5	11.8	12.5	12.8

\*Local ISI values were calibrated for photo-optical coagulometer, ACL TOP, using AK calibrant, which consists of 4 INR-known plasma .

表 2. 凝固第 X 因子に対する PT 活性 %, INR<sub>LD</sub>、INR<sub>w</sub> の相関

Reagents	PT activity %			INR	
	Individual calibrant	Common calibrant for RecombiPlastin	Common calibrant for thromborelS	INR <sub>LD</sub>	INR <sub>w</sub>
試薬 A	0.717	0.717	0.720	0.734	0.734
試薬 B	0.678	0.666	0.696	0.744	0.726
試薬 C	0.733	0.730	0.733	0.759	0.758
試薬 D	0.683	0.695	0.688	0.723	0.704

表 3. 各試薬における PT 活性%の平均値 : Calibrant 共通使用の効果

	Individual cariblant		Common calibrant for Ricombiplastin		Common calibrant for Thromborel S	
	Mean	s.d.	Mean	s.d.	Mean	s.d.
試薬 A	48.1	18.2	48.1	18.1	45.8	17.1
試薬 B	40.8	17.9	45.5	20.6	42.4	17.6
試薬 C	41.0	15.7	44.5	17.6	41.0	15.8
試薬 D	41.7	19.3	44.3	19.3	43.5	19.5
Maximum difference	7.30		3.83		4.86	