

劇症肝炎における予後予測ハイブリッド型統合モデルの有用性

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：劇症肝炎および LOHF の予後予測法として、我々はデータマイニングの手法である決定木法、RBF 法、BP 法を利用して、スコアリング法に比較して正診率の高い4種類の予後予測モデル（基本モデル）を作成した。更にこれらを複合して予測死亡率を算出する「ハイブリッド型統合モデル」も完成させている。そこで、今年度は2004～2008年の発症した劇症肝炎、LOHF 症例のうち肝移植未実施である180例の成績を基に、これら5種類のモデルの有用性を検証した。基本モデルでは「BP 数値」モデルの正診率が最も高かったが、ハイブリッド型統合モデルはより高い正診率を示した。また、生成モデルの用いた症例から11例の成績を用いて、個々の症例における各モデル間の予後予測値を評価したところ、基本モデルは各々の値にばらつきがあり、これらのみによる判定では不安定であったが、統合モデルの結果を基に各モデルの成績を評価することで、安定した予後予測が可能になった。ハイブリッド型統合モデルと基本モデルを総合して予後予測するシステムは、有用性が高いと考えられた。

共同研究者

中山 伸朗 埼玉医科大学 消・肝内科 准教授  
桶谷 真 鹿児島大学 消化器疾患・生活習慣病学 講師  
坪内 博仁 鹿児島市立病院 院長  
河村 佳洋 日本 IBM ライフサイエンスソリューションズ

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おり<sup>1)</sup>、厚労省研究班はこれに代わる予後予測法として多変量解析に基づくスコアリングシステムを発表した<sup>2)</sup>。しかし、このシステムによる予測死亡率は、スコアの合計が4点では50～60%であり、肝移植適応の判断が困難になるという問題があった。一方、我々はデータマイニング手法を利用して、決定木法<sup>3)</sup>、radial basis function (RBF) 法および back propagation (BP) 法による4種類の予後予測モデルを作成した。これら予後予測モデルは何れもスコアリングシステムに比して正診率が高率である。そこで、これらモデルを実用化するために、昨年度は E-mail で端末と症例データと計算値の授受を行うスタンドアロンの予後予測モデル・システムを開発して、平成25年3月より実用化した。

しかし、4種類の予後予測モデルが算出する予測死亡率は、個々の症例においてはモデル間でばらつきがあり、50%以上の死亡確率を死亡とした場合に、モデルによって生存、死亡の判定が異なる場合が発生し得る。そこで4種類の抽出Cプログラムモデルを複合して、予測死亡率を算出するハイブリッド型統合モデルも設計した。今回は、4種類の基本モデルとともに、この統合モデルの有用性を検討した。

B. 研究方法

1) 予後予測プログラムの概要

データマイニングのソフトである Intelligent Miner

(IM: IBM 社製) より、決定木法、RBF 法および BP 法でそれぞれ作成した予後予測モデル (IM モデル) から C プログラムと取り出して、C コンパイラでコンパイル処理を施した。なお、最も精度が高い BP 法に関しては、数値モデルとともに判別モデルも作成し、これも同様に抽出してコンパイル処理を行った。また、4種類のモデルから抽出した C プログラムを複合して、予測死亡率を算出する統合モデルも設計し、計5種類のモデルの予測値を一括して算出する形式を確立した。

各モデルで用いた患者情報に関する変数は以下の通りである。

1. 基本モデル
  - 1) 決定木モデル<sup>1)</sup>
    - 決定木-脳症発現時モデル (5変数)
    - 決定木-5日後モデル (7変数)
  - 2) RBF 判別モデル
    - RBF 判別-脳症発現時モデル (45変数)
    - RBF 判別-5日後モデル (51変数)
  - 3) BP 判別モデル
    - BP 判別-脳症発現時モデル (45変数)
    - BP 判別-5日後モデル (51変数)
  - 4) BP 数値モデル
    - BP 数値-脳症発現時モデル (45変数)
    - BP 数値-5日後モデル (51変数)
2. ハイブリッド型統合モデル
  - 統合予後予測-発現時モデル (45変数)
  - 統合予後予測-発現時モデル (51変数)
- 2) 予後予測プログラムの検証

全国集計に登録された2004～08年に発症した劇症肝炎および LOHF の症例で<sup>4)</sup>、65歳以下、肝移植未実施、II 度以上の肝性脳症発現時に血液製剤を未使用の3条件を満たす180症例の成績を対象とした。4種類の基本モデルに関しては Intelligent Miner (IM) のプログラムとこれから抽出した C プログラム (抽出 C プログラム) で検証し、統合型ハイブリッドモデルは抽

出Cプログラムによって有用性を検証した。

また、基本モデルの作成に利用した症例から<sup>5)</sup>、無作為に11症例を取り出し、基本モデルと統合モデルの予測死亡率を抽出Cプログラムによって算出し、各モデル間での差異と予後予測における統合モデルの意義を検証した。

## C. 研究結果

### 1) 基本モデルのIMモデルによる検証

決定木、RBF判別、BP判別、BP数値の4種類の基本モデルに関して、それぞれII度以上の脳症発現時とその5日後に予測死亡率をIMプログラムで算出し、50%以上を死亡予測した際の正診率を表1に示す。モデル生成に用いた症例に比して、2004~08年の症例では、何れのモデルにおける正診率も低下していたが、BP数値モデルの正診率が最も高率で、脳症発現時とその5日後はそれぞれ75.6%と79.4%であった。正診率はBP判別モデルがこれに次いで高く、決定木およびRBFモデルはほぼ同等であった。

### 2) 基本モデルおよびハイブリッド型統合モデルの抽出Cプログラムによる検証

決定木、RBF判別、BP判別、BP数値の4種類の基本モデルと統合モデルに関して、それぞれ脳症発現時とその5日後に予測死亡率を抽出Cプログラムによって算出し、50%以上を死亡予測した際の正診率も算出した(表1)。

抽出Cプログラムによる正診率は、BP数値モデルではIMプログラムの場合と完全に一致した。その他のモデルでは抽出Cプログラムによる正診率がやや低率であったが、ほぼ同等であった。一方、統合モデルでは、脳症発現時が77.2%、その5日後が85.0%と正診率が高率で、基本モデルの何れに比較しても良好な値であった。

### 3) 個々の症例における基本モデルとハイブリッド型統合モデルの予測死亡率の差異

検証のために抽出したのは何れも2003年の発症例で、各モデルにおける予測死亡率にはバラツキが見られた(表2)。予測死亡率が50%以上の場合は死亡(1)、50%未満では生存(0)とした場合の正診率もモデルによって差異があり、BP判別とBP数値はそれぞれ90.9%と100%で高率であったが、決定木では63.6%、RBFでは72.7%と不安定性があった。一方、統合モデルは全ての症例で実際の転帰と予後予測が一致していた。

## D. 考察

4種類の基本モデルはいずれも正診率が高率であるが、個々の症例においてモデル間に予測死亡率のばらつきが生じて、予後予測が困難になる場合が発生し得る。しかし、今回の検証でハイブリッド型統合モデルの正診率が最も高いことが明らかになった。基本モデルの予後予測値にばらつきが出た場合でも、統合モデルの成績を重視することで、安定した予後予測が可能になると考えられた。

平成25年3月には、E-mailでデータの授受を行うことで、ハイブリッド型統合モデルも含めた5種類の予後予測モデルによる予測死亡率を提供するスタンドアロン・システムが完成している。現在、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入力した患者成績を、オンラインで直接にサーバーへ送信し、サーバーで予後予測値を算出して、予測結果を該当施設へ自動返信するブラウザ/サーバー・システムの開発を進めている。

## E. 結論

データマイニングの決定木法、RBF法およびBP法を応用した劇症肝炎の予後予測に関する4種類の基本モデルとともに、これらを組み合わせたハイブリッド型統合モデルの有用性が検証された。統合モデルによる予後予測も併用することで、安定した予後予測が可能になると考えられた。

## F. 参考文献

1. Mochida S, *et al.* Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatol Res* 2008; 38: 970-979.
2. Naiki T, *et al.* 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: 68-75.
3. 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; 47: 664-677.
4. Oketani M, *et al.* Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatol Res* 2013; 43: 97-105.
5. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, *et al.* Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol Res* 2008; 38: 646-657.

## G. 研究発表

### 1. 学会発表

Nakayama N, *et al.* Novel Hybrid Model for Prediction of the Outcome of Patients with Acute Liver Failure: Combination of Forms of Artificial Neural Network and Decision Trees. *The 64<sup>th</sup> annual meeting of the American association for the study of liver disease (AASLD)*, Washington DC, 2013; Nov.

表1. 4種類の基本モデルとハイブリット型統合モデルの正診率：IMプログラムと抽出Cプログラムの比較

予後予測モデル		生成精度 (%) (IMモデル)	検証精度 (%) (IMプログラム)	検証精度 (%) (抽出 Cプログラム)
決定木	脳症発現時	79.0	70.6	70.6
	5日後	83.6	73.1	71.1
RBF判別	脳症発現時	73.1	69.4	67.2
	5日後	79.3	71.7	68.9
BP判別	脳症発現時	93.8	71.1	68.3
	5日後	96.0	75.6	77.2
BP数値	脳症発現時	82.5	75.6	75.6
	5日後	86.5	79.4	79.4
統合モデル	脳症発現時	?	?	77.2
	5日後	?	?	85.0

表2. モデル生成に用いた 11 症例における予測死亡率：4 種類の基本モデルとハイブリット型統合モデルにおける抽出 C プログラムで検討

II度以上の脳症発現時

症例 No.	転帰*	決定木	RBF	BP判別	BP数値	統合モデル	統合モデルに基づく予後予測
1	1	88.2353	74.1537	97.1614	90.2352	87.5654	1
2	0	89.0110	60.1689	14.8277	7.6268	42.1832	0
3	1	79.5918	67.7672	80.0384	89.4701	79.4416	1
4	0	22.5806	21.7560	13.3686	6.5692	15.8773	0
5	0	30.7692	12.5031	13.0524	12.2606	17.0744	0
6	1	89.0110	83.1001	74.7164	77.4557	80.9895	1
7	0	79.5918	53.2073	0.3408	6.3304	34.2428	0
8	0	25.0000	10.3156	4.9863	6.3703	11.5711	0
9	0	60.0000	62.7844	21.2598	13.4890	38.8112	0
10	0	66.6667	36.0983	51.6634	38.2814	48.0627	0
11	1	89.0110	93.5314	96.6791	100.0192	94.9082	1
正診率		63.6%	72.7%	90.9%	100.0%	100.0%	

\* 0 生存, 1 死亡 各モデルで死亡 確率が50%以上の場合, 死亡と予測

# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

## 急性肝不全における Prothrombin index slope の有用性

研究代表者 坪内 博仁 鹿児島市立病院 院長

**研究要旨：**2012年に急性肝不全における Prothrombin index slope（以下 PI slope）の有用性が報告された。昨年度の我々の検討で、本邦の劇症肝炎においても PI slope の有用性が示されたが、今回、新しい急性肝不全の診断基準で集積された症例での有用性を検討した。

対象は2010年および2011年に本研研究班で集積した急性肝不全および LOHF の508症例（内科治療生存：256例，内科治療死亡197例，肝移植：55例）で、特に昏睡型において PI slope はその予後と相関し、急性肝不全における、新規の予後予測因子として有用と考えられた。

### 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 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  
HGF 組織修復・再生医療学講座  
特任講師

### 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、劇症肝炎の予後予測に用いた場合、正診率は78%と高率とされているが、2011年に当研究班より「我が国における急性肝不全の診断基準」が発表され、新診断基準に基づいて幅広い症例の集積が行われるようになった。新規の治療効果予測因子の出現が期待される中で、2012年に急性肝不全における Prothrombin index slope（以下 PI slope）の有用性が報告された。昨年度の我々の検討で、本邦の劇症肝炎においても PI slope の有用性が示されたが、新しい急性肝不全の診断基準で集積された症例での有用性は不明であった。

今回、本邦における急性肝不全の予後予測における PI slope の有用性を検討する目的で、以下の検討を行った。

### B. 研究方法

2010および2011年にアンケート調査で集積した急性肝不全（非昏睡型：230例，昏睡型：261例）および LOHF17例，計508症例（内科治療生存：256例，内科治療死亡197例，肝移植：55例）を対象とした。

#### ①非昏睡型の予後と PI slope

PI slope は PT-INR  $\geq 1.5$  の PT% または PT-INR を起点とし1日後，3日後，5日後それぞれの PT 値から減じ，さらにそれぞれの PT 値で除することで算出し，それぞれ1日後，3日後および5日後の PI slope とした。生存群，死亡+移植群で各 PI slope を比較した。

#### ②昏睡型の予後と PI slope

PI slope は脳症発現時の PT% または PT-INR を起

点とし1日後，3日後，5日後それぞれの PT 値から減じ，さらにそれぞれの PT 値で除することで算出し，それぞれ1日後，3日後および5日後の PI slope とした。生存群，死亡+移植群で各 PI slope を比較した。

#### ③昏睡型の予後と脳症発現時の PI slope

昏睡型の脳症発現時の PI slope と予後と比較するために，PT-INR  $\geq 1.5$  の PT% または PT-INR を起点とし脳症発現時それぞれの PT 値から減じ，さらにそれぞれの PT 値で除することで算出し，脳症発現時の PI slope とした。生存群，死亡+移植群で PI slope を比較した。

### C. 研究結果

#### ①非昏睡型の予後と PI slope

非昏睡型における1日後，3日後の PI slope は生存群と死亡+移植群との間に優位差を認めなかったが，5日後の PI slope (%) は，生存群 (n=133) :  $0.403 \pm 0.291$ ，死亡+移植群 (n=28) :  $0.101 \pm 0.653$  と生存群で有意に高値であった (図1)。PI slope (INR) についても同様に5日後に2群間に優位差を認めた。

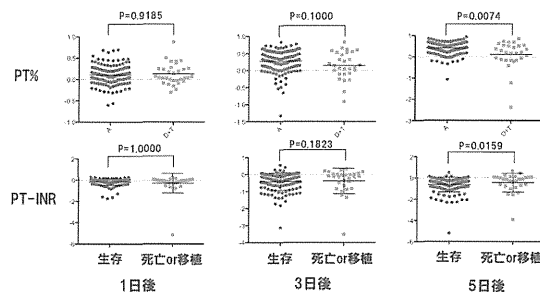


図1)非昏睡型における予後別PI slope

#### ②昏睡型の予後と PI slope

昏睡型においては，1日後の PI slope は2群間に有意差を認めなかったが，3日後以降の PI slope (%) は，3日後の生存群 (n=50) :  $0.394 \pm 0.340$ ，死亡+移植群 (n=115) :  $0.157 \pm 0.576$ ，5日後の生存群 (n=46) :  $0.490 \pm 0.276$ ，死亡+移植群 (n=100) :  $0.108 \pm 0.651$  と，それぞれ生存群で有意に高値であった (図2)。PI

slope (INR) についても同様に3および5日後に2群間に優位差を認めた。

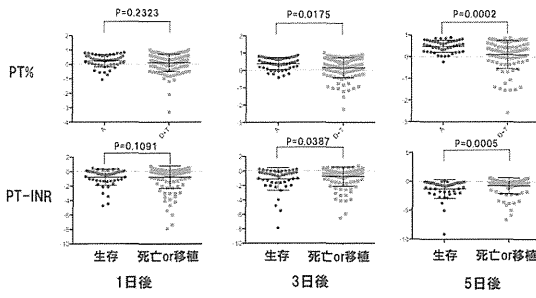


図2)昏睡型における予後別PI slope

③昏睡型の予後と脳症発現前のPI slope

PT-INR  $\geq 1.5$ のPT%またはPT-INRを起点とし脳症発現時のPTと比較することで、昏睡型の脳症発現前のPI slopeを検討したが、PT(%), PT-INRのいずれを用いた検討でも、生存群と死亡+移植群間に優位差は認められなかった(図3)。

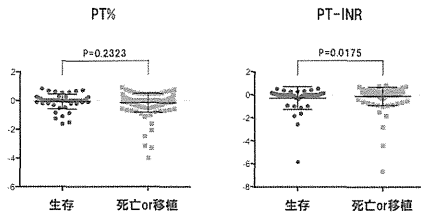


図3)昏睡型の脳症発現前の予後別PI slope

D. 考察

昏睡型およびLOHFにおいて、脳症発現時期を起点とした3および5日後のPI slopeは、その予後と相関し、予後判定に有用と考えられた。また、この指標においては、PT(%)はPT-INRに比較して、いずれの評価ポイントにおいてもp値が小さく、より有用と考えられた。特に5日後のPI slope(%)では、PI slope  $\leq 0$ の群で極めて予後が悪いことが明らかとなり、予後不良の群を抽出することが可能となった。一方、昏睡型の脳症発現前のPT値で予後予測を試みたが、有意差を認めなかった。しかし、昏睡型においては脳症発現前のPT値はPT-INR  $\geq 1.5$ となった時点のデータしかなく、不十分な検討と考えられる。今後、昏睡型においても、脳症発現前のデータの推移を集積することで、予後予測への有用性や、非昏睡型の比較等さらに詳細な検討が可能になると考えられた。

E. 結論

本研究において、PI slopeが急性肝不全(特に昏睡

型)の予後予測因子として有用であることが明らかになった。

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 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

## 分担研究報告書

### 早期搬送システム確立後の肝炎重症化要因の検討

研究協力者 鈴木 一幸 盛岡大学栄養科学部 教授

**研究要旨：**急性肝不全の救命率改善の目的で、劇症化予知式に基づいた昏睡発現予知、早期搬送システムを構築し、その有効性を検証した。PT80%以下に低下した急性肝障害378例の検討の結果、予知式作成コホートと比較して、昏睡発現割合は20.5%から7.7%にまで低下した。特に、HBV キャリアの再燃、自己免疫性肝炎、成因不明でこの傾向が顕著であり、核酸アナログやステロイド治療の早期開始が昏睡発現を抑制していると推定された。また、予知式の昏睡発現予測は重症例ではほぼ正確であったが、予測劇症化確率20~40%の症例では、やや過大予測であったことから、早期治療介入が比較的軽症例の昏睡発現を抑制しえた結果と推定された。

#### 共同研究者

滝川 康裕	岩手医科大学内科学講座	消化器内科 肝臓分野教授
片岡晃二郎	岩手医科大学内科学講座	消化器内科 肝臓分野助教
小野寺美緒	岩手医科大学内科学講座	消化器内科 肝臓分野助教
柿坂 啓介	岩手医科大学内科学講座	消化器内科 肝臓分野助教

#### A. 研究目的

急性肝不全の救命率向上の目的で、我々はこれまで、専門施設（岩手医大消化器内科肝臓分野）を中心とする急性肝障害の昏睡発現（劇症化）予知・患者搬送に関する地域医療ネットワーク（ネットワーク）を構築し、肝炎劇症化の予知・予防に関するプロスペクティブな検討を進め、劇症化予知式（予知式）（表1）の有用性を報告してきた。

これまで約10年間にわたり蓄積した症例を再検討し、このシステムの劇症化阻止に関する有効性と、予知式の改良の必要性を検証した。

#### B. 研究方法

2004年8月より2013年9月まで、当システムに登録された479例のうちプロトロンビン時間（PT）が80%を下回った378例を対象として、①予測劇症化確率と観察劇症化割合との比較、②予知式作成コホートとネットワーク症例の劇症化割合の比較、③生命予後、④治療介入時期の解析、⑤劇症化に寄与する因子の検討を行った。

#### C. 研究結果

対象378例のうち、急性肝不全の定義に相当するPT40%以下の症例は126例あり、そのうち昏睡発現例は29例（23%）であった。

##### ①予知式の劇症化予知率効果

図1に予知式による予測劇症化確率と観察劇症化割合との比較を示す。予測劇症化確率40%以上の症例で40%以上の昏睡発現がみられ、ほぼ正確な予知が

なされていた。一方で、予測劇症化確率40%以下の症例では、観察劇症化割合が予測よりも低かった。

##### ②システムの劇症化阻止に果たした役割

表2に成因の内訳と成因毎の昏睡発現割合を示す。予知の段階での症例のため、アルコールや非肝炎（その他）も含まれているが、成因の分布は、急性肝不全の全国集計とほぼ同等であった。昏睡発現割合は全体として7.7%で、成因毎にみると de novo B型急性肝炎が50%と最も高かった。次いで、HBV キャリアの再燃、HEV、その他、成因不明、薬物性の順であった。昏睡発現割合を予知式作成コホート（全国調査）と比較する（図2）と、ネットワーク症例では全体として20.5%から7.7%に低下し、成因毎にみると、HBV キャリア再燃、自己免疫性肝炎、成因不明で著しく減少していた。一方、薬物性肝炎では、昏睡発現割合の減少は軽度であった。

##### ③ネットワーク症例の予後

表3に、臨床病型と救命率を示す。昏睡発現例は29例あり、急性型、亜急性型、LOHF、Acute-on-chronic（ACLF）はそれぞれ、5例、13例、3例、8例であった。救命されたのは急性型、亜急性型のそれぞれ1例のみであった。

##### ④治療介入時期の検討

治療介入のあった時期をPTの値で図3に示す。グリチルリチン製剤（SNMC）は、PT 80%を下回った段階から、症例の20%以上に投与されていた。ステロイドあるいはステロイドパルスもPT80%を下回った段階で症例の10%程度に投与されていたが、多くは自己免疫性肝炎の症例であった。

そのほかの多くの治療法は、60%を下回って初めて投与される傾向にあった。

##### ⑤重症化に寄与する要因の検討

図4に年齢と昏睡発現割合との関連を示す。予知式作成コホート同様、50才以上では昏睡発現割合は2倍以上に上昇した。

上記、治療介入時期の検討から、臨床的に劇症化を懸念し、治療介入に入るのはPT60%の時点と考えられたことから、この時点での昏睡発現に寄与する要因を検討した。表4 A-Cに昏睡発現と検査値の比較を

示す。凝固因子、ビリルビン、アンモニアなどに加え、BUN, HDL コレステロールなどに有意の群間差がみられた。

#### D. 考 察

急性肝障害の昏睡発現阻止は、急性肝不全の予後改善の根本的な対策と考えられるが、その評価方法はきわめて困難である。その理由は、昏睡を未然に阻止したのか自然経過で回復したのかが判定困難だからである。この早期予知・患者搬送・早期治療介入システムが、昏睡発現阻止を通じて予後改善に寄与している可能性を検討した。

このシステムが昏睡発現割合を低下させていることを示唆する事実として、以下のことがあげられる。すなわち、①急性肝不全の昏睡発現割合は、全国調査では約50%であるが、システムでは23%である。②全国調査の昏睡例の臨床病型は、急性型と亜急性型がほぼ同数であるのに対し、システムでは急性型が5例、亜急性型が13例であり、急性型の昏睡発現を阻止している可能性がある。③予知式作成コホートの昏睡発現割合20.5%に対し、システムは7.7%と低い。④予測劇症化確率40%以上では予測と観察昏睡発現割合が一致しているのに対し、20~40%の症例では、観察昏睡発現割合が予測より可成り低い、等である。すなわち、本システムの早期予知・治療介入によって、比較的軽症の症例（予測劇症化確率が20~40%程度の症例）の昏睡発現が抑制された結果、急性型の昏睡発現例が減少したと推定される。

また、成因毎の昏睡発現割合の変化を見ると、HBV キャリア再燃例や自己免疫性肝炎例のように、核酸アナログやステロイドなどの根本的な治療法のある成因で改善が目立つことから、これらの症例では早期治療が有効であると考えられた。また、成因不明例でも昏睡発現割合が低下しており、診断のできなかった自己免疫性肝炎が早期にステロイド治療を行うことにより、昏睡発現が阻止された結果と推定された。

これに対し、薬物性肝炎では昏睡発現割合の改善はあまり顕著ではなく、この成因では現行の早期予知・治療開始よりも、さらに早い段階での肝障害の検出が必要であろうと考えられた。

#### E. 結 論

1. 予測劇症化確率に基づく患者搬送システムにおいて、PT80%以下を示した急性肝障害の昏睡発現割合は7.7%で、予測式作成コホート（全国調査）の20.5%に比し著明に減少した。
2. 昏睡発現割合の低下は、HBV 急性感染、HBV 再燃、自己免疫性肝炎、成因不明で著しく、特に、自己免疫性肝炎では昏睡発現例を認めなかった。
3. 年齢は昏睡発現予測要因として依然として重要であることが確認された。
4. 現在の劇症化予知式は依然として有用であるが、年齢および肝障害あるいは肝機能の指標のみでも昏睡発現予測が可能と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kato A, Tanaka H, Kawaguchi T, Kanazawa H, Iwasa M, Sakaida I, Moriwaki H, Murawaki Y, Suzuki K, Okita K. Nutritional management contributes to improvement in minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with liver cirrhosis: A preliminary, prospective, open-label study. *Hepato Res*: 43; 452- 458, 2013.
  - 2) Takikawa Y, Harada M, Wang T, Suzuki K. Usefulness and accuracy of the international normalized ratio and activity percent of prothrombin time in patients with liver disease. *Hepato Res*: in press. 2013.
  - 3) Kakisaka K, Takikawa Y. Elevation of serum cytokines preceding elevation of liver enzymes in a case of drug-induced liver injury. *Hepato Res*. in press. 2013.
  - 4) Takase HM, Itoh T, Ino S, Wang T, Koji T, Akira S, Takikawa Y, Miyajima A. FGF7 is a functional niche signal required for stimulation of adult liver progenitor cells that support liver regeneration. *Genes Dev* 2013;27:169-181.
  - 5) Wang T, Takikawa Y, Watanabe A, Kakisaka K, Oikawa K, Miyamoto Y, Suzuki K. Proliferation of mouse liver stem/progenitor cells induced by plasma from patients with acute liver failure is modulated by P2Y2 receptor-mediated JNK activation. *J Gastroenterol*. in press 2013.
  - 6) 鈴木一幸, 滝川康裕, 遠藤龍人, 宮坂昭生, 宮本康弘, 小野寺美緒, 小山富子, 岡本宏明, 伊藤清顕, 溝上雅史. B型急性肝炎および慢性肝疾患におけるHBVゲノタイプAの頻度と感染経路の検討. 犬山シンポジウム29回 :23-28.2013.
  - 7) 滝川康裕, 鈴木一幸. 肝疾患 急性肝不全の予後. *肝胆膵*. 66:391-393.2013.
  - 8) 滝川康裕. 急性肝不全の診断基準. *Modern Physician*.33:515-518.2013.
- ##### 2. 学会発表
- 1) 宮本康弘, 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝障害の劇症化予防に対するN-アセチルシステインの効果. 第99回日本消化器病学会総会. 鹿児島. 3月2013年.
  - 2) 小野寺美緒, 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝障害の昏睡発現予知におけるProthrombin index slopeの有用性の検討. 第17回日本肝臓学会大会. 東京. 10月2013年.
  - 3) 遠藤啓, 及川寛太, 滝川康裕. 急性肝炎における酸化ストレス度に意義. 第17回日本肝臓学会大会. 東京. 10月2013年.

- 4) 吉田雄一宮坂昭生, 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸. B型慢性肝疾患患者での拡散アナログ製剤投与中止による肝炎再燃リスクの検討. 第55回日本消化器病学会大会. 東京. 10月2013年.
- 5) 小野寺美緒, 滝川康裕, 柿坂啓介, 片岡晃二郎, 宮本康弘, 黒田英克, 宮坂昭生, 鈴木一幸. 急性肝障害の昏睡発現阻止治療に関する検討. 第110回日本内科学会総会. 東京. 4月2013年.
- 6) 小野寺美緒, 滝川康裕, 柿坂啓介, 片岡晃二郎, 宮本康弘, 黒田英克, 宮坂昭生, 鈴木一幸. 急性肝不全の昏睡発現率とN-アセチルシステインの昏睡発現阻止効果に関する検討. 第49回日本肝臓学会総会. 東京. 6月2013年.

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

表1. PT80%以下の急性肝炎の劇症化に関する多重ロジスティックモデル：全国調査

選択変数	回帰係数	有意確率	オッズ比
<b>ln(1+TB)</b>	<b>0.692</b>	<b>0.016</b>	<b>1.997</b>
<b>PT</b>	<b>-0.065</b>	<b>0.000</b>	<b>0.937</b>
<b>年齢</b>	<b>1.388</b>	<b>0.001</b>	<b>4.007</b>
<b>成因</b>	<b>0.868</b>	<b>0.031</b>	<b>2.382</b>
<b>定数</b>	<b>-1.156</b>		

**年齢： 0: 50歳以下、1: 51歳以上**

**成因： 0: HAV, HCV, HEV, acute HBV, 他のウイルス, 薬剤  
1: HBV carrier, AIH, 成因不明**



表 2. PT 80%以下を示した急性肝障害の成因と昏睡発現割合

	例数	成因比率 (%)	昏睡発現例	昏睡発現割合 (%)
HAV	9	2.4	0	0.0
HBV carrier再燃	39	10.3	5	12.8
HBV de novo	4	1.1	2	50.0
HBV急性感染	22	5.8	1	4.5
HCV	0	0	0	0.0
HEV	8	2.1	1	12.5
その他のウイルス	15	4.0	0	0.0
自己免疫性肝炎(含疑い)	34	9.0	0	0.0
薬物性(含疑い)	43	11.4	3	7.0
不明	104	27.5	8	7.7
アルコール	58	15.3	4	6.9
その他	42	11.1	5	11.9
計	378	100	29	7.7

表 3. PT 80%以下を示した急性肝障害の臨床病型と救命率

	例数	頻度 (%)	救命例	救命率 (%)
急性肝障害	210	55.6	204	97.1
急性肝不全 非昏睡型	64	16.9	52	81.3
昏睡型急性型	5	1.3	1	20.0
昏睡型亜急性型	13	3.4	1	7.7
LOHF	3	0.8	0	0
ACLF(acute-on-chronic急性肝障害)	83	22.0	65	78.3
計	378	100	323	85.4

表 4-A. 昏睡発現の有無による PT 60%以下を示した時点での検査値の差異

	非昏睡		昏睡		p	
	平均	中央値	平均	中央値		
WBC	7308.0	6370	9309.3	6400	0.1870	
RBC	408.3	416	396.6	409.5	0.4408	
Hb	13.0	13	12.4	12.8	0.3236	
Plt	15.6	14.5	13.2	13.4	0.1988	
APTT	56.2	37.55	53.3	45.3	0.0692	
PT(%)	44.3	46.45	29.2	31.5	0.0000	**
PT-INR	2.07	1.64	4.27	2.26	0.0004	**
AT3	54.5	54	28.3	25.5	0.0002	**
HPT	36.5	33.7	24.4	26.05	0.0228	* **

\*\* : p < 0.01  
\* : p < 0.05

表 4-B. 昏睡発現の有無による PT 60%以下を示した時点での検査値の差異

	非昏睡		昏睡		p	
	平均	中央値	平均	中央値		
TP	6.3	6.3	5.9	6.0	0.0755	
Alb	3.3	3.3	2.8	2.9	0.0072	**
Na	135.9	136.1	138.4	138.0	0.0573	
K	3.9	3.8	3.9	4.00	0.5569	
Cl	101.4	102.0	102.7	104.0	0.2230	
Ca	8.4	8.6	8.4	8.6	0.7821	
BUN	16.0	11.8	19.9	15.4	0.0385	*
CRNN	0.98	0.7	1.52	0.7	1.0000	
TB	8.3	4.9	11.3	9.7	0.0042	**
DB	6.7	3.8	9.1	8.3	0.0188	*
DT	0.44	0.57	0.51	0.67	0.5561	
TBA	186.6	179.4	182.9	174.9	0.8508	
AST	2121.7	985.0	3043.6	739.0	0.3335	
ALT	1697.7	1047.5	1312.8	855.0	0.3364	
LDH	1371.6	585.0	2053.5	511.0	0.5447	
g GTP	337.1	214.0	249.7	140.5	0.2710	
ChE	189.9	175.0	140.9	131.5	0.0869	
ALP	592.5	454.0	567.2	542.0	0.2147	**
NH3	62.5	60.0	130.0	101.0	0.0003	**

\*\* : p < 0.01  
\* : p < 0.05

表 4-C. 昏睡発現の有無による PT 60%以下を示した時点での検査値の差異

	非昏睡		昏睡		p
	平均	中央値	平均	中央値	
IgG	2529	1223	1814	1950	0.0946
IgA	344	313	483	515	0.0099 **
IgM	149	115	139	140	0.7891
Fe	171.5	172.5	195.1	209	0.1320
UIBC	81.9	15.5	7.0	6	0.0218 *
TIBC	235.0	223.5	229.2	239	0.8848
UA	4.4	3.8	5.3	3.1	0.5972
BS	125.5	114.5	145.8	129	0.5676
TC	135	129	105	116	0.0652
TG	139	104	117	92	0.3434
HDL	39	25	19	15	0.0496 *
LDL	54	36	12	12	0.0861
CEA	43.7	4.4	3.4	2.5	0.4054
CA19-9	1000.8	23.3	142.1	32	1.0000
AFP	138.4	8.8	160.0	34.65	0.1277
PIVKA	1263	39	52	37	0.8413
HGF	1.63	1.37	3.79	2.14	0.1277
総アミノ酸	2858	2391	2846	2982	0.8835
ヒアルロン酸	5225	737	18257	1625	0.2233

\*\*: $p < 0.01$   
\*: $p < 0.05$

図 1. 予測劇症化確率と観察劇症化確率との関連

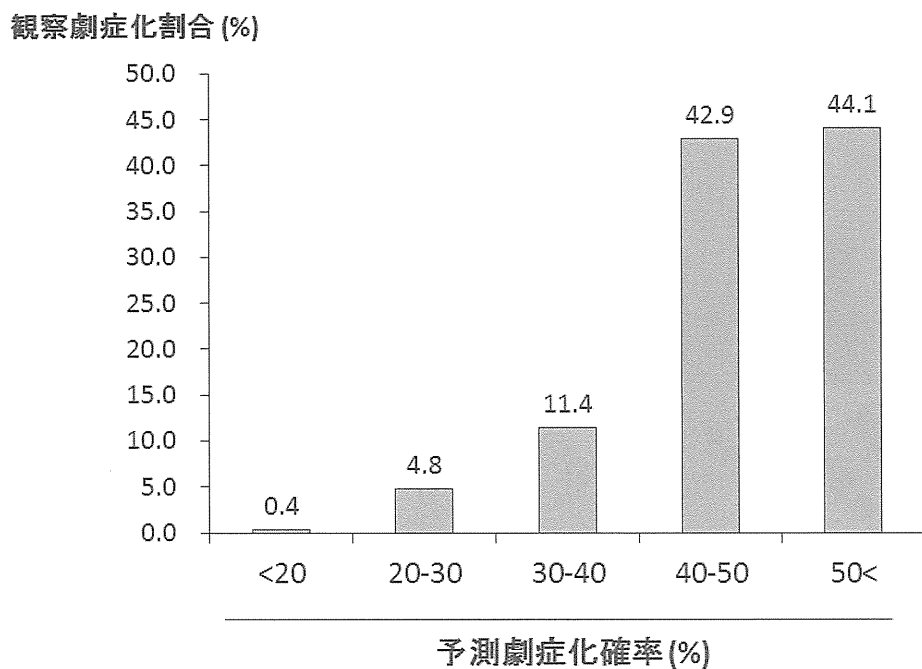


図 2. 成因別昏睡発現割合：システム導入前後での比較

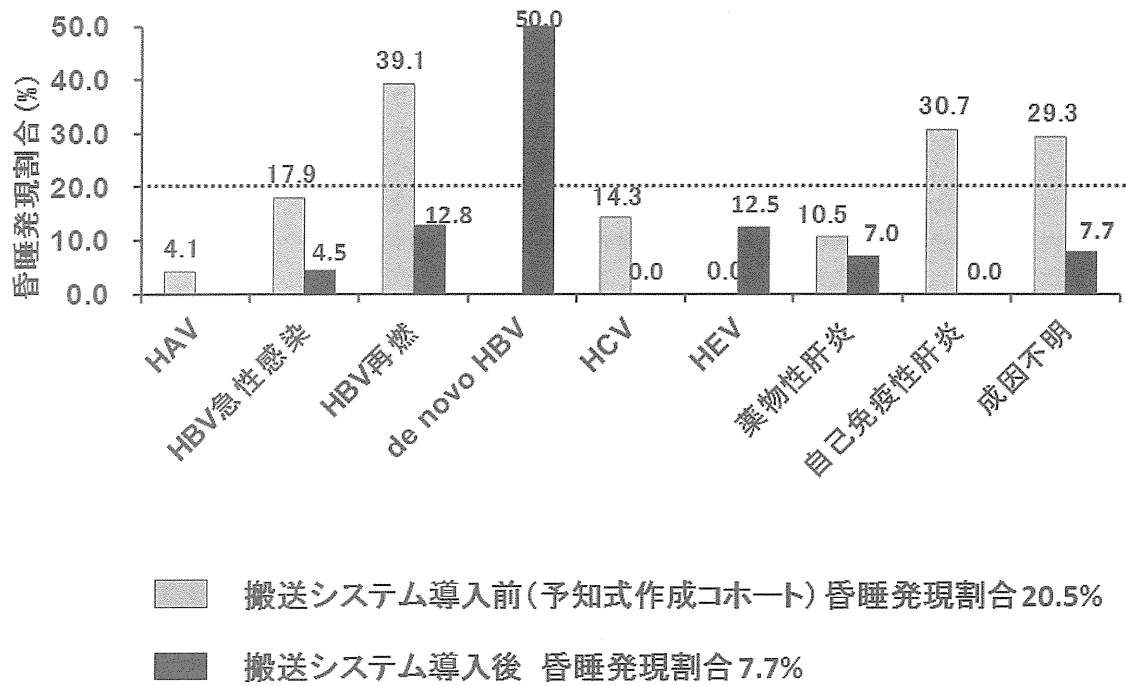


図 3. 急性肝障害の PT の値と治療頻度

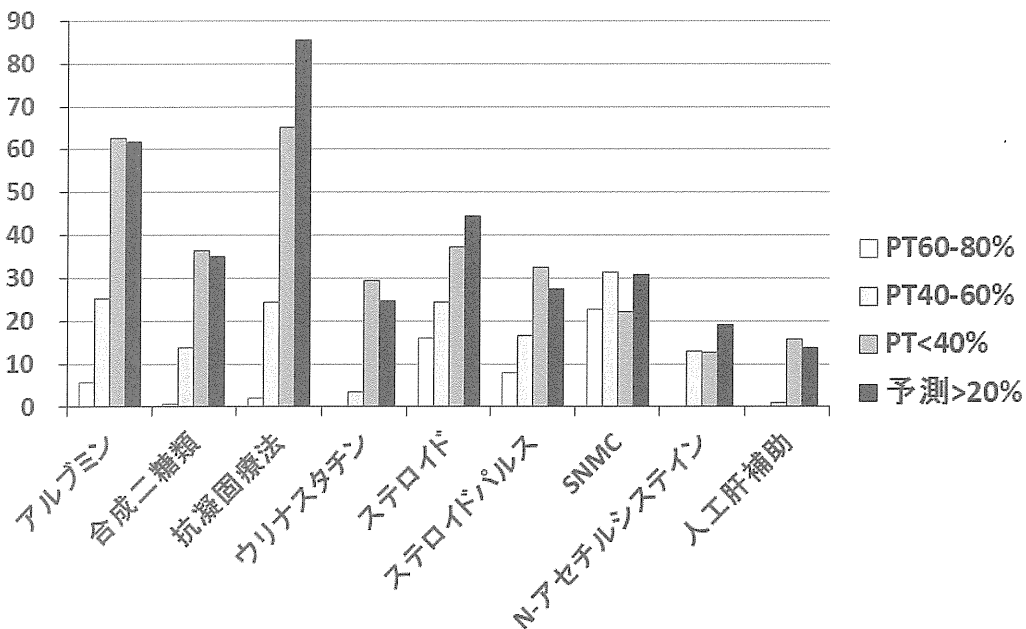
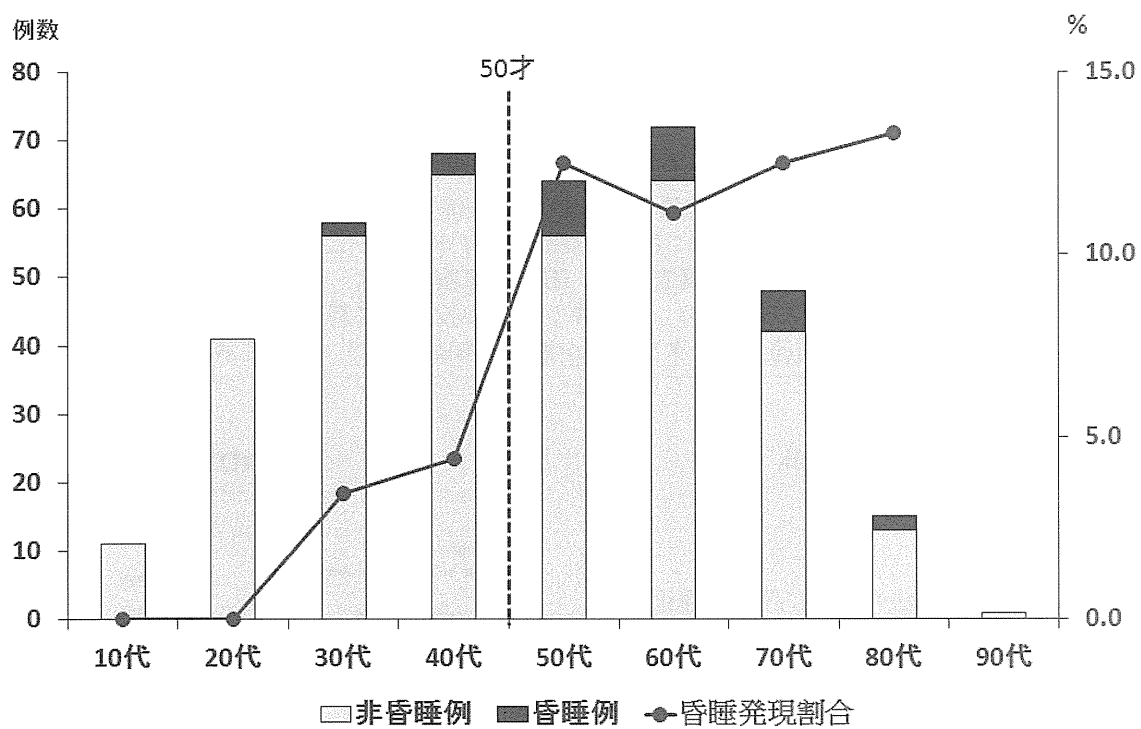


图 4. 年代別昏睡発現割合：PT 80%以下



# 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

## 分担研究報告書

### リツキシマブ投与による B 型肝炎ウイルス再活性化の実情

研究協力者 森脇 久隆 岐阜大学大学院医学研究科 消化器病態学 教授

**研究要旨:** 悪性リンパ腫治療で使用される抗 CD20 抗体リツキシマブの投与により, 従来 HBV 既感染とされた HBs 抗原陰性で HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性例からも, HBV 再活性化により重症肝炎が発症することが報告され, de novo B 型肝炎と呼ばれ, 2009 年に B 型肝炎治療ガイドラインに発表されている。今回リツキシマブ投与例の B 型肝炎再活性化対策の実状を調査した。HBs 抗原陰性例は, 男性症例や aggressive lymphoma の症例で HBc 抗体の陽性率が高い傾向にあり, リツキシマブの投与時に特に注意が必要であることが証明された。リツキシマブの投与時に定期的なモニタリングが重要であることが, 改めて示唆された。

#### 共同研究者

末次 淳 中村 信彦 柴田 悠平  
松本 拓郎 鶴見 寿

#### A. 研究目的

近年, 化学療法, 免疫療法の進歩に伴い, 癌患者や関節リウマチ患者に対して多様な抗癌剤や免疫抑制剤を使用する機会が増加している。しかし HBs 抗原陰性患者の一部に HBV 再活性化による B 型肝炎が発症しており, 薬剤使用時, 使用後の注意が必要である。特に悪性リンパ腫治療で使用される抗 CD20 抗体リツキシマブの投与により, 従来 HBV 既感染とされた HBs 抗原陰性で HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性例からも, HBV 再活性化により重症肝炎が発症することが報告され, de novo B 型肝炎と呼ばれ, 2009 年から B 型肝炎治療ガイドラインに発表されている。de novo B 型肝炎は通常の B 型肝炎に比して劇症化する頻度が高率で, 死亡率も高いことが報告されている。今回リツキシマブ投与例の B 型肝炎再活性化対策の実状を調査した。

#### B. 研究方法

対象は 2004 年 1 月から 2012 年 12 月までに, 岐阜大学附属病院で初回治療としてリツキシマブを投与した CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 301 例をレトロスペクティブに, 2013 年 1 月からの 37 例をプロスペクティブに, 計 338 例を解析した。

#### C. 研究結果

338 例の内訳は男性 191 例, 女性 147 例。平均年齢は 65 歳。HBsAg 陽性者は 9 例 (2.7%) であった。

Pathology および Treatment を表 1, 2 に示す。Diffuse large B-cell lymphoma に対して, 治療内容として R-CHOP が最多であった (48.8%)。

HBs 抗原陽性者 9 例には, すべて核酸アナログ (Lamivudine 2 例, Entecavir 7 例) が投与されており, HBV-DNA の上昇を認めなかった。2004 年 1 月から 2012 年 12 月までの期間, HBsAg 陰性者 293 例のうち HBcAg および HBsAg を測定されたものは 133 例 (45.3%) であった (図 1)。HBsAg 陰性者のうち実

表 1 Pathology

Pathology	All patients (n = 338)	
	No.	%
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	201	59.5
Follicular lymphoma	72	21.3
MALT lymphoma	32	9.5
Lymphoplasmacytic lymphoma	10	3.0
Small lymphocytic lymphoma	7	2.1
Mantle cell lymphoma	5	1.5
Intermediate between DLBCL and BL	4	1.2
Intravascular large B-cell lymphoma	4	1.2
Burkitt lymphoma (BL)	2	0.6
Mediastinal large B-cell lymphoma	1	0.3

表 2 Treatment

Treatment	All patients (n = 338)	
	No.	%
R-CHOP	165	48.8
R-THP-COP	135	39.9
Rituximab	11	3.3
R-2CdA	7	2.1
R-CVP	7	2.1
R-Flu	4	1.1
R-CODOX-M/IVAC	3	0.9
R-HyperCVAD/MA	3	0.9
R-VP16-COP	2	0.6
R-CHP	1	0.3

に 34.3% が HBcAb または HBsAb 陽性者であり, リツキシマブ投与時は注意が必要であることが証明された (図 1)。

2013 年度は, 十分連携がとれたため, 全例において HBsAg, HBcAb, HBsAb の測定がなされており, 治療中・後も十分モニタリングがされていた (図 2, 3)。

HBs 抗原陰性例では, 男性症例 (P=0.006) や aggressive lymphoma (P=0.018) の症例で有意に HBc 抗体の陽性率が高い傾向にあった (表 3)。

リツキシマブ投与時に 1 例, 投与後に一例 HBV の再活性化を認めた。治療開始時には HBV-DNA 陽性例は 1 例も認めず, 核酸アナログの予防投与はされなかったが, 図 4 に示す症例は, リツキシマブ最終投与の 7.5 ヶ月後に HBV-DNA 7.6 log copy/ml と B 型肝炎

図1

2004年1月～2012年12月

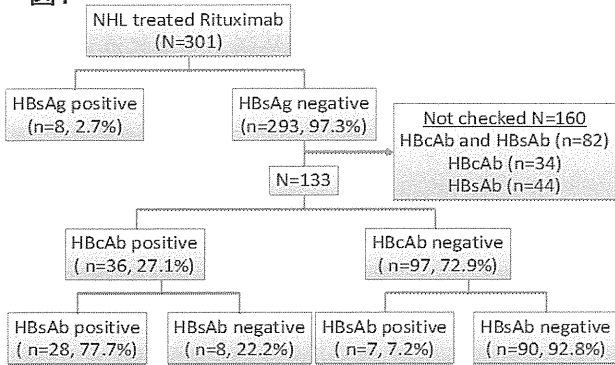


図2

2013年1月～2013年11月

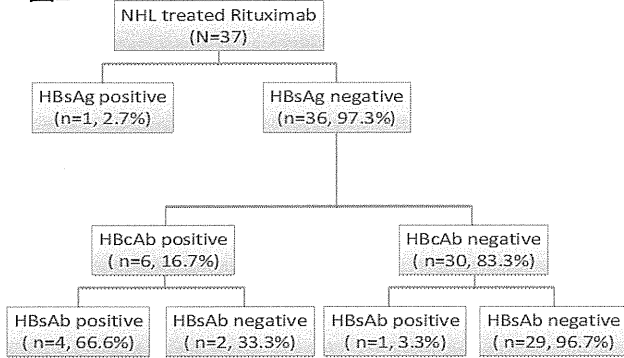


図3

HBc抗体・HBs抗体検査状況

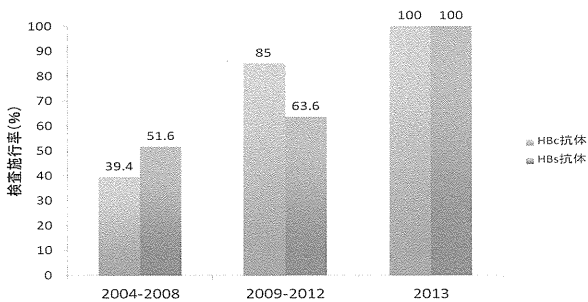
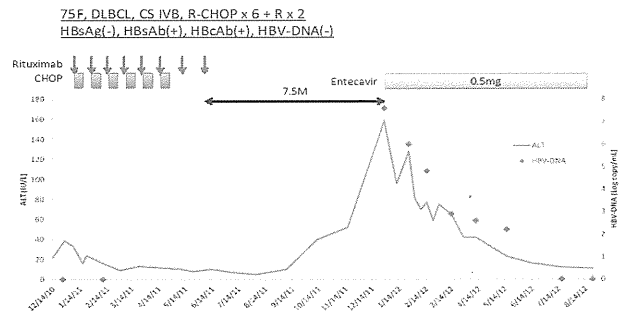


表3 HBc抗体 Positive vs Negative

	HBcAb positive (n=42)		HBcAb negative (n=127)		P
	No.	%	No.	%	
Sex					0.006
Male	32	76.2	67	52.8	
Female	10	23.8	60	47.2	
Age, years					0.030
Median		69.5		64	
Range		31-81		16-82	
Clinical stage					0.827
I/II	15	35.7	43	33.9	
III/IV	27	64.2	84	66.1	
Pathology					0.018
Aggressive lymphoma	31	73.8	68	53.5	
Indolent lymphoma	11	26.2	59	46.5	
Anti-HBs positive	33	78.6	8	6.3	<0.0001
HBV reactivation	2	4.8	0	0.0	0.018

図4

Clinical course of HBV reactivation



再活性化を認め、Entecavir投与を開始した。内服開始後、再活性化による劇症化は認めず、バラクルード開始4ヵ月後にALTは正常化し、5ヵ月後にHBV-DNAは検出感度以下になった。

D. 考察

2009年にガイドラインが発表され、当院におけるHBc抗体測定率は39.4%から85%に改善したが、HBs抗体測定率はわずかな改善に留まっており、全体的には不十分であると言わざるを得なかったが、十分連携をとった結果2013年度は、定期的なモニタリングができた。

HBs抗原陽性9例は全例、抗ウイルス薬が予防投与されており、HBV再活性化は認めなかった。

HBs抗原陰性例では、男性症例やaggressive lymphomaの症例でHBc抗体の陽性率が高い傾向にあった。

HBs抗原陰性、HBc抗体陽性、HBV-DNA陰性の38症例中2例(5.2%)でHBV再活性化を認めており、定期的なモニタリングが重要であることが、改めて示唆された。

E. 結論

今後も、ガイドラインの周知に努め、各専門医が十分連携を取って治療にあたるのが重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu M, Tanaka T, Moriwaki H. Obesity and hepatocellular carcinoma: targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 191-202
2. Osawa Y, Suetsugu A, Matsushima-Nishiwaki R, Yasuda I, Saibara T, Moriwaki H, Seishima M, Kozawa O. Liver acid sphingomyelinase inhibits

growth of metastatic colon cancer. J Clin Invest 2013; 123:834-843.

3. Osawa Y, Hoshi M, Yasuda I, Saibara T, Moriwaki H, Kozawa O. Tumor necrosis factor- $\alpha$  promotes cholestasis-induced liver fibrosis in the mouse through tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production in hepatic stellate cells. PLoS One 2013; 8: e65251.
4. Shiraki M, Nishiguchi Y, Saito M, Fukuzawa Y, Mizuta T, Kaibori M, Hanai T, Nishimura K, Shimizu M, Tsurumi H, Moriwaki H. Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007-2011. Hepatology Research 2013;43:106-112.
5. Nagano J, Shimizu M, Hara T, Shirakami Y, Kochi T, Nakamura N, Ohtaki H, Ito H, Tanaka T, Tsurumi H, Saito K, Seishima M, Moriwaki H. Effects of indoleamine 2,3-dioxygenase deficiency on high-fat diet-induced hepatic inflammation. PLoS One 2013;8:e73404.
6. Baba A, Shimizu M, Ohno T, Shirakami Y, Kubota M, Kochi T, Terakura D, Tsurumi H, Moriwaki H. Synergistic growth inhibition by acyclic retinoid and phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor in human hepatoma cells. BMC Cancer 2013; 13: 465
7. Takaguchi K, Moriwaki H, Doyama H, Iida M, Yagura M, Shimada N, Kang M, Yamada H, Kumada H. Effects of branched-chain amino acid granules on serum albumin level and prognosis are dependent on treatment adherence in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 2013;43:459-466.
8. Kato A, Tanaka H, Kawaguchi T, Kanazawa H, Iwasa M, Sakaida I, Moriwaki H, Murawaki Y, Suzuki K, Okita K. Nutritional management contributes to improvement in minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with liver cirrhosis: A preliminary, prospective, open-label study. Hepatol Res 2013;43:452-458.
9. Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsuhashi H, Oketani M, Kumada H. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN  $\alpha$ -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. J Gastroenterol 2013;48:382-390.

## 2. 学会発表

第40回日本肝臓学会西部会 2013年12月6日  
リツキシマブ投与によるB型肝炎ウイルス再活性化対策の実態

中村信彦, 末次 淳, 森脇久隆

## 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



脳死肝移植待機リストにおける劇症肝炎患者の現状

研究協力者 市田 隆文 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 教授

研究要旨：2013年3月末までに脳死肝移植待機リストに登録された18歳以上のレシピエント候補患者は1655例であり、そのうち劇症肝炎患者は191例、12%を占めていた。劇症肝炎患者の待機生存期間の中央値は30日であり、最近の症例に限っても待機生存期間に改善は認めなかった。改正臓器移植法実施は、劇症肝炎患者の脳死肝移植施行に寄与する有意な要因であるが、直近6カ月の登録例における脳死肝移植施行率は法改正前と統計学的な差が認められなくなっていた最近の劇症肝炎を含む10点登録症例数の増加が、この原因と考えられた。

共同研究者

玄田 拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 准教授

A. 研究目的

日本脳死肝移植適応評価委員会で評価され、レシピエント候補として登録された劇症肝炎患者の現状を検討した。

B. 研究方法

1997年10月から2013年3月末までに日本脳死肝移植適応評価委員会において評価を受け、臓器移植ネットワークに脳死肝移植レシピエント候補として登録された18歳以上の劇症肝炎患者191例を対象とした。日本脳死肝移植適応評価委員会事務局データベースに登録された適応評価時の臨床情報、検査成績と臓器移植ネットワークに登録された転帰を用いて、待機生存率、脳死肝移植施行、転帰について検討を行った。

C. 研究結果

2013年3月末までに脳死肝移植待機リストに登録された18歳以上のレシピエント候補患者は1655例であり、そのうち劇症肝炎患者は191例、12%を占めていた。待機中に死亡した例と病状悪化による申請取り下げ例を合わせて待機死亡とし、Kaplan-Meier法で累積生存率を算出したところ、生存期間の中央値は30日であり、登録後10日での死亡率は22.3%であった。登録時期を1997年3月から2005年12月、2006年1月から2010年6月、2010年7月から2013年3月の3群に分け累積生存率を検討したが、最近の症例であっても待機生存率の改善は認められなかった(図1)。

レシピエント候補として待機登録された191例のうち、詳細な臨床データが確認可能であった119例を対象に、脳死肝移植に寄与する要因をロジスティック回帰分析で検討したところ、登録時期すなわち改正臓器移植法施行前か後かのみが有意な要因であった(Odds ratio 3.54, P=0.02)。累積脳死肝移植施行率は、改正法実施前は登録後14日で3.0%であったが、改正法実施後は24.9%と上昇していた(P<0.001, 図2)。法改正後の時期を3期(2010年7月~2011年8月、2011年

図1 待機生存率：登録時期別(≥18歳, n=191)

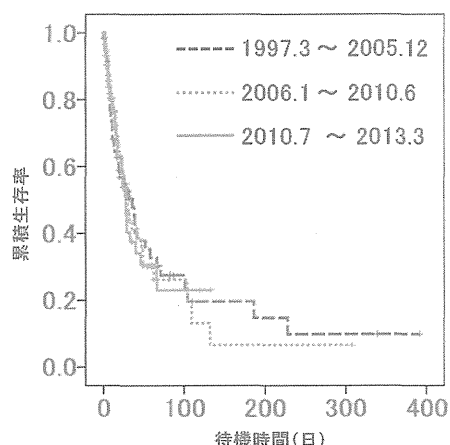
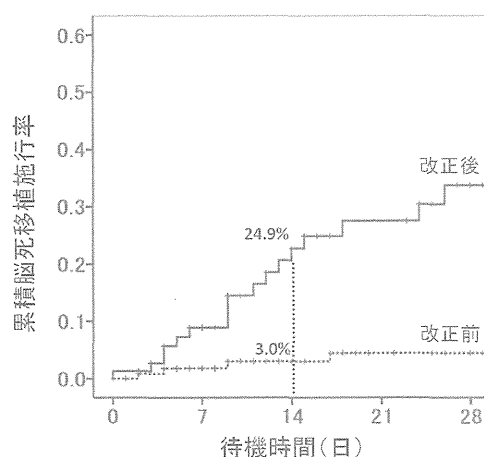


図2 法改正前後での脳死肝移植施行率の変化



9月~2012年8月、2012年9月~2013年3月)に分け、法改正前と比較した脳死肝移植施行に関するOdds ratioを算出したところ、それぞれ5.43 (95%CI 1.47-20.00, P=0.005), 3.48 (1.01-11.87, P=0.049), 1.79 (0.40-8.02, P=0.445)となり、法改正から時間が経過するとともに低下する傾向が認められた(図3)。特に、直近6カ月の登録症例の脳死移植施行は法改正前と統計学的な差が認められなくなっていた。また、最

終転帰における脳死肝移植実施の割合は、改正法実施後の各時期でそれぞれ31.2%、28.6%、22.6%となり、最近の低下傾向が認められた（図3）。登録年別の劇症肝炎患者数と、劇症肝炎患者を含む9、10点登録症例の登録数を検討したところ、2011年から2012年にかけての登録数の増加、特に10点登録例の著しい増加が認められた（図4）。

図3 法改正前と比較した法改正後脳死肝移植施行に関する Odds ratio の変化（登録時期別）

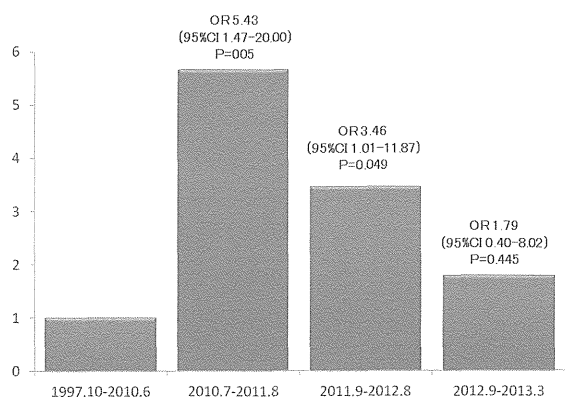


図4 法改正後時期別最終転帰

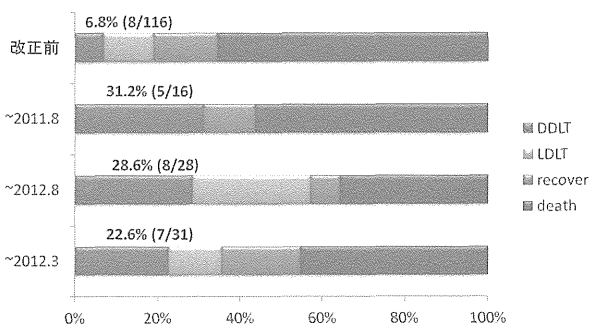
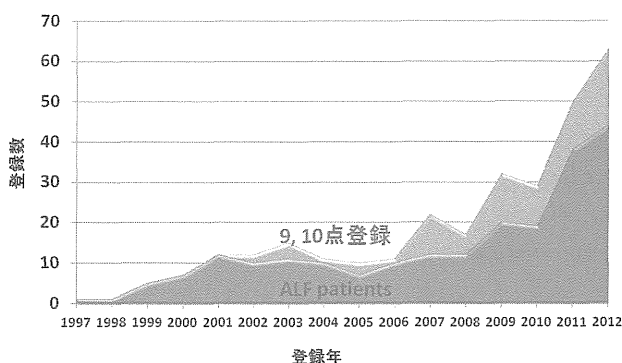


図5 脳死待機登録患者年次推移



## D. 考 察

脳死肝移植待機患者の待機生存率は脳死待機登録が始まった1997年移行変化が認められない。すなわち、現行の劇症肝炎患者の内科的管理は、少なくとも待機生存期間延長という点において向上が認められていない。一方、法改正により改善した劇症肝炎患者に対する脳死肝移植施行率は、ドナー増加を上回る待機患者の増加により、最近では低下傾向にある。

## E. 結 論

改正臓器移植法実施後、劇症肝炎患者に対する脳死肝移植施行率は上昇した。しかし、近年の10点登録患者数の増加に伴い、移植施行率は低下傾向にある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Sata M, Tanaka E, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system. *J Gastroenterol* 2013; Epub ahead of print.
- Kikuchi T, Hirano K, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Iijima K, Ichida T. A study of the effects of the saliva stimulation by nizatidine on dry mouth symptoms of primary biliary cirrhosis. *World J Hepatol*. 2013 ;5(3):90-96.
- Tsuzura H, Genda T, Sato S, Hirano K, Kanemitsu Y, Narita Y, Kikuchi T, Iijima K, Wada R, Ichida T. Association of visceral obesity with high viral load and histological finding in elderly patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Intern Med*. 2013; 52(15):1665-1673.
- Narita Y, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Hirano K, Iijima K, Wada R, Ichida T. Prediction of liver stiffness for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients on interferon-based anti-viral therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(1):137-43.
- Nouso Y, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Kokudo N, Sakamoto M, Nakashima O, Takayama T, Matsui O, Matsuyama Y, Yamamoto K. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Br J Cancer*. 2013; 109 (7): 1904-1907.
- Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, Ichida T,

Matsui O, Izumi N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Nakashima O, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M.; Liver Cancer Study Group of Japan. Nationwide Study of 4741 patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma with special reference to the therapeutic impact. Ann Surg. 2013; Epub ahead of print.

2. 学会発表

- 1) 成田諭隆, 玄田拓哉, 村田礼人, 甘楽裕徳, 佐藤俊輔, 金光芳生, 石川幸子, 菊池 哲, 森 雅史, 平野克治, 飯島克順, 市田隆文. 再発直腸癌に対する全身化学療法中に劇症化したHBVキャリアの1症例. 第39回日本急性肝不全研究会. 2013年6月5日, 東京.
- 2) 玄田拓哉, 市田隆文. 劇症肝炎患者に対する脳死肝移植. 第17回日本肝臓学会大会. 2013年10月11日, 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 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 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

## 分担研究報告書

### B型急性肝不全に対する免疫抑制療法

研究協力者 横須賀 収 千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学 教授

**研究要旨：**B型急性肝不全の内科的治療による救命率は十分とはいえ、移植ドナーが不足している本邦ではさらなる治療法の検討が必要である。今年度、B型急性肝不全に対する免疫抑制療法について検討を行った。急性感染例では発症早期において抗ウイルス療法単独群に比して免疫抑制療法・抗ウイルス療法併用群の方が早期に肝炎鎮静化および肝機能回復が得られ、キャリア急性増悪例では免疫抑制療法・核酸アナログ併用療法で良好な抗ウイルス効果が認められた。B型急性肝不全における免疫抑制療法・抗ウイルス療法の併用は有効な治療法である。

#### 共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学

安井 伸 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学

#### A. 研究目的

平成24年度の全国集計におけるB型急性肝不全の内科的治療による救命率は急性感染例では非昏睡型91.7%、昏睡型は急性型で35.0%、亜急性型で0%、無症候性キャリア急性増悪では非昏睡型75.0%、昏睡型は急性型で16.7%、亜急性型で0%と十分とはいえ、移植ドナーが不足している本邦ではさらなる治療法の検討が必要である。急性感染と無症候性キャリアの急性増悪は病態が異なるため内科的治療の救命率を改善させるためには異なる治療戦略が必要である。B型急性肝不全における免疫抑制療法についてはevidenceが少なく、有効性に関してもcontroversialでありさらなる検討を要する。今年度、我々はB型急性肝不全に対する免疫抑制療法に関する検討を行った。

#### B. 研究方法

##### (1) B型急性肝不全：急性感染例

2000年から2012年の期間に当科で経験した急性肝不全急性感染例のうち、発症早期（14日以内）に免疫抑制療法、抗ウイルス療法を開始した症例を対象とし免疫抑制療法・抗ウイルス療法併用群と抗ウイルス療法単独群の比較検討を行った。

##### (2) 急性肝不全：無症候性キャリア急性増悪例

2000年から2012年の期間に当科で経験した無症候性キャリアから急性増悪をきたした重症化・劇症化例を対象として免疫抑制療法・核酸アナログ併用療法の抗ウイルス効果について検討を行った。経過中に①ALT 300 IU/l, ②T-Bil 3.0 mg/dl, ③PT 60%以下の3項目を満たすものを重症化と定義し、重症化の診断から10日以内に高用量のステロイドを投与できたものを早期投与と定義した。ステロイドは高用量から開始しALT, PTの改善をみながら数週間かけて漸減、終了とした。

#### C. 研究結果

##### (1) B型急性肝不全：急性感染例

対象期間内にB型急性肝不全急性感染例を経験し、治療遅延例1例、対症療法のみを行った2例、計3例を除外した18例（年齢中央値51歳、男性11例）が対象となった。病型は非昏睡型5例、昏睡型13例（急性型11例、亜急性型2例）であった。入院時の血液検査結果の中央値はALT 5856 IU/l, T-Bil 7.4 mg/dl, PT 13%, AFP 6 ng/dl, HGF 3.1 ng/dlでHBV-DNAの中央値は5.1 log copy/mlであった。治療内容は免疫抑制療法（CS）・抗ウイルス療法（AVT）併用群（CS+AVT群）が12例、抗ウイルス療法単独群が5例（AVT群）、免疫抑制療法単独群が1例であった。治療の詳細はCS+AVT群ではLamivudine（LMV）+Methylprednisolone（MPSL）3例、LMV+Interferon（IFN）+MPSL 1例、LMV+IFN+Prednisolone（PSL）1例、Entecavir（ETV）+MPSL 7例でAVT群ではLMV 4例、LMV+IFN 1例であった。免疫抑制療法に関しては発症から開始までの中央値は4日、投与期間の中央値は6日、総投与量の中央値は4.5gであった。全体の救命率は56%で、病型別にみると非昏睡型100%、昏睡型38%（急性型45%、亜急性型0%）であった。CS+AVT群とAVT群の比較ではCS+AVT群で有意に年齢が高値であったが、性別、病型、血液検査結果に有意差は認めなかった（表1）。救命率はCS+AVT群においては全体で58%、病型別では非昏睡型100%、昏睡型44%（急性型50%、亜急性型0%）であり、AVT群では全体で40%、病型別では非昏睡型100%、昏睡型25%（急性型33%、亜急性型0%）で両群に有意差は認めなかった。治療反応性（図1-4）に関してはALTでは両群とも治療開始1週間後に有意な低下が認められたが1-2週間間に有意な低下が認められたのはCS+AVT群のみであった。PTはCS+AVT群のみで治療開始1週後に有意な上昇が認められた。HBV-DNAはCS+AVT群で治療開始2週後に有意な低下が認められ低用量の中央値は2.5 log copy/mlであり、AVT単独群では症例数が少なく統計解析が困難であった。治療合併症としてCS+AVT群で消化管出血