

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
MELD score を用いた C 型肝炎患者の肝不全病態進展度と予後の検討

研究分担者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長

研究要旨 C型肝炎患者の肝不全病態進展速度について MELD スコアを用いて検討した。対象は長崎医療センターで 2009 年～2010 年に腹部超音波検査を受けた Child B および C の C 型肝炎患者 23 例である（年齢中央値 70.4 才、男 9 例（39.1%））。観察開始時 MELD スコア 10 点未満（N=10）の症例において 10 未満のまま維持できた症例は、観察開始から 1 年時 66.7%、2 年時 50.0%、3 年時 37.5%、4 年時 37.5% であった。2 年で 50% が病態進展し、そのうち死亡例は 25.0% であった。MELD スコア 15 点以上であった 5 例では観察開始から 1 年時 20.0%、2 年時 20.0%、3 年時 20.0%、4 年時 50.0% であった。一方 15 点未満に改善した症例の割合は、1 年時 60.0%、2 年時 60.0%、3 年時 40.0%、4 年時 25.0% であった。MELD スコア 15 点以上の症例と 10 点未満の症例を比較したが、明らかな差異は見られなかった。MELD スコアで診断する際、定期外来中の非代償性肝硬変の症例を MELD スコアで診断する際、肝移植待機症例と比較し、スコアが実際を反映していないことがある。

共同研究者

山崎 一美 国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・臨床疫学研究室長

阿比留正剛 国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・肝臓内科

釘山 有希 国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・肝臓内科

A. 研究目的

我が国において、血液製剤による HIV 感染者の 95%以上が HCV の重複感染であると報告されている。近年、HIV に対する治療が急速に進展し良好な予後が得られるようになってきた。その結果 HIV・HCV 重複感染症例の死因において肝疾患の占める割合が高くなってきた。HIV・HCV 重複感染者は、HCV 単独感染者に比し若年者が多く、重複感染例の線維化は HCV 単独感染より 10 年早いという報告もあり（Ann Intern Med. 2013）予後に影響していると考えられる。

本研究では、邦人における HIV・HCV 重複感染者の病態進展速度を今後評価する必要がある。そのため HIV を合併していない C 型肝炎患者の病態進展様式について検討してきた。昨年は Child 分類による評価が有用であることを報告した。本年は MELD score による病態進展速度の有用性について検討した。

B. 研究方法

対象は、独立行政法人国立病院機構長崎医療センターの外来患者で 2009 年～2010 年に腹部超音波検査を受けた C 型肝炎患者のうち Child B および C であった 23 例である。観察開始日は 2009 年～2010 年の腹部超音波検査施行日を観察開始時として観察開始時点、1 年時点、2 年時点、3 年時点、4 年時点の病態進展度を MELD スコアにより評価した。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はずべて秘匿された状態で扱った。

C. 研究結果

1) 対象患者の背景

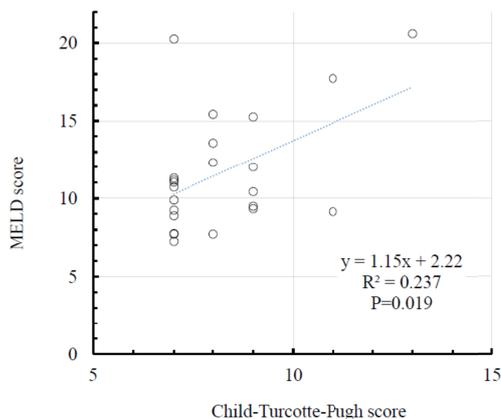
対象患者 C 型肝炎患者 23 名の背景を表 1 に示す。血清 Creatinine の中央値は 0.7 であり、多くは腎機能が良好な症例であった。

表1. 患者背景
症例数

男性 (%)	9 例 (42.6)
年齢中央値(才)	70.4 (51 - 86)
腹水 n, (%)	10 例 (33.5)
脳症 n, (%)	7 例 (30.4)
肝臓合併 n, (%)	9 例 (39.1)
Child B n, (%)	20 例 (20.9)
C n, (%)	3 例 (4.3)
T.Bil	1.2 (0.3-6.0)
AST	66 (28-173)
ALT	43 (17-164)
Albumin	3.3 (2.1-4.0)
PT-INR	1.26(1.03-1.69)
Platelet	8.1 (2.7- 17.6)
Creatinine	0.7 (0.5-8.2)
Na	140 (133-143)
K	4.1 (3.2-5.1)
CI	107 (101-111)
AFP	19 (3-2107)

(数値は中央値(最小 - 最大))

2) MELD score と Child-Turcotte-Pugh score の関係

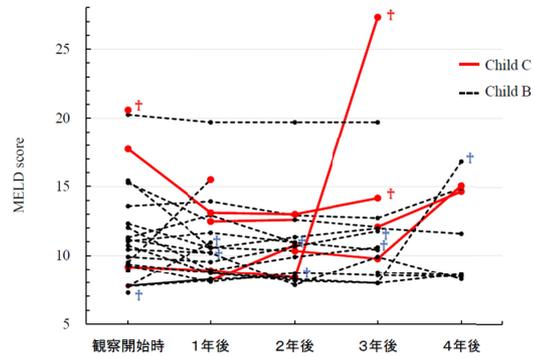


(図1) C型肝硬変のMELD scoreとChild-Turcotte-Pugh score

MELD score と Child-Turcotte-Pugh score には有意な正の相関関係 (p=0.019) を認めた (図1)。

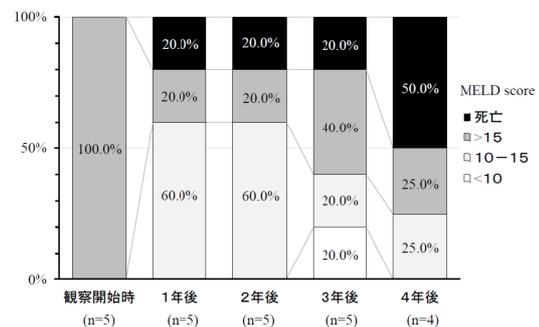
3) Child B、C の MELD Score の推移と転帰

Child B、C それぞれの症例の MELD score の推移を示した (図2)。†印は死亡を示している。死亡症例のなかには死亡時前 MELD score は上昇しているもの、またはそうでない症例もあった。



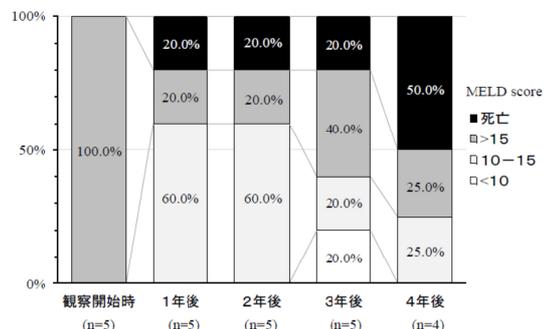
(図2) Child B、およびCのMELD scoreの推移と転帰

4) MELD スコア別の病態推移



(図3) MELD score 10未満の症例の推移

観察開始時、MELD スコア 10 点未満であった 10 例における MELD スコアの年次推移を検討した。図3は観察開始から1年時、2年時、3年時、4年時の MELD スコア値の分布を示した。なお死亡に至った症例は別途カテゴリーで表記している。MELD スコア 10 未満のまま維持できた症例は、1年時 66.7%、2年時 50.0%、3年時 37.5%、4年時 37.5%であった。2年で50%が病態進展し、そのうち死亡例は25.0%であった。



(図4) MELD score 15以上の症例の推移

一方、MELD スコア 15 以上であった 5 例における MELD スコアの年次推移を検討した。図 4 は経過観察から 1 年時、2 年時、3 年時、4 年時の MELD スコア値の分布を示した。なお死亡に至った症例は別途カテゴリーで表記している。死亡例の割合は 1 年時 20.0%、2 年時 20.0%、3 年時 20.0%、4 年時 50.0%であった。一方 15 点未満に改善した症例の割合は、1 年時 60.0%、2 年時 60.0%、3 年時 40.0%、4 年時 25.0%であった。

D. 考察

C 型慢性肝疾患の線維化の進行速度については Poynard らが 2,235 人の肝生検を施行例で検討している。それによれば線維化の進展速度は 0.133 段/年、4 段上がって肝硬変になるまでに約 30 年の時間を要することになる。また Shiratori らも 2 回の肝生検をもとに肝線維化速度を計算しているが、0.10 段/年であった。進行速度に関与する因子は、感染時の年齢(40 歳以上)、飲酒(50g/日以上)、男性の 3 因子を挙げ、20 歳以下で感染した場合 30-40 年かけて肝硬変へと進展するが 40 歳以上の年齢で感染した場合、感染後 10 年くらいで急速に肝硬変へ進行することがあるとの報告もある。

さらに肝硬変に至ったのち、代償期から非代償期への病態進展については、前年度の研究報告でわれわれは肝硬変の病態進展速度について報告した。観察開始時 Child A であった症例は 3 年後には 41.6%が病態進展していた。一方 Child B・C では 3 年間で 63%が病態進展していた。各 Child 病期における病態進展速度は同じではなく、肝病態の進展に従い、早くなっていた。そして Child B・C は A より約 1.5 倍の加速度で進展していた。

今回の研究では、MELD スコアによる病態進展を検討した。MELD スコア 15 点以上だった 10 例の死亡率は、既報と比し高くない。また MELD スコア 15 点以上の症例と 10 点未満の症例を比較したが、明らかな差異が見られなかった。今回の研究対象の非代償性肝硬変は、当院定期外来で診断された症例であり、比較的病態が安定している。また半数以上が血清クレアチニン値 1.0mg/dL 未満である。MELD

スコアの式では、血清クレアチニン値 1.0 mg/dL 未満は 1.0mg/dL と変換して算出される。このようなことから肝移植待機症例と比較すればスコアが予後予測に有用と言えない症例もある。

E. 結論

外来管理中の HCV 関連非代償性肝硬変症例の病態進展速度の評価には MELD スコアは必ずしも有用ではないことがある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsushashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet.* 2015; 134(3):279-89.

2. Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsushashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T. Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol.* 2015; 50(8):894-902.

3. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsushashi H, Ide T, Toda N, Nirei K,

Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(6):645-53.

4. Yatsushashi H, Kodani N, Ugai H, Omata M. Open-label phase 2 study of faldaprevir, deleobuvir and ribavirin in Japanese treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatol Res.* 2015; 20.

5. Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H. Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response. *PLoS One.* 2015; 12; 10(6): e0129053.

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