厚生労働科学研究費補助金　（難治性疾患等政策研究事業）
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

劇症肝炎肝移植ガイドラインの再検証

研究協力者　清水 雅仁　岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学　教授

研究要旨：当班会議で 2008 年に発表した「劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングシステム」は、現在多施設で活用されており、肝移植判断時における有用な指標の一つになっている。2010～2013 年に発症した急性肝不全および遅発性肝不全（LOHF）の全国集計（成因調査）で、急性型におけるウイルス性症例の比率が低下し、内科的治療による救命率が低下していることが判明した。近年の患者背景・成因・予後の変化を踏まえ、現状における急性肝不全の調査結果をもとに、劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングシステム（ポイント）の見直しを行う必要がある。

共同研究者
末次 淳・内木 隆文
岐阜大学大学院医学系研究科
消化器病態学

A．研究目的

当班会議で 2008 年に発表した「劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングシステム」は、現在多くの施設で臨床応用されており、肝移植判断時における有用な指標の一つになっている。本スコアリングの特徴は、脳症発症時のデータのみを評価する点にあるが、その後の検討より、スコアリングポイントの推移は、脳症発症以前および経過中における重症度評価としても有用であることが明らかになっている。さらに、2004 年から 2009 年までに鹿児島大学にて集積された当班会議の全国調査において、肝移植症例においても、スコアリングポイントの推移・経過を評価することで治療効果をある程度判断することが可能であることを確認・報告してきた。

一方、近年、急性型の成因としてウイルス性症例の比率が低下し、内科的治療による救命率も低下してきていることが、当班の全国調査によって明らかになっている。したがって、患者背景・成因・予後が変化してきた現存の状況を踏まえ、近年の急性肝不全の調査結果を整理し、劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングシステムの見直しをする必要があると考えられる。

B．研究方法

2010 年から 2013 年度までの埼玉医科大学（持田 智教授、中山 伸朗准教授の御協力）にて集積された当班会議での急性肝不全症例 1061 例のうち、非昏睡型を除く移植適応の可能性のある 549 症例を抽出し、さらにスコアリング解析が可能な 268 症例について解析した。

C．研究結果

当班会議の班員諸施設ならびに日本肝臓学会所属施設を対象とした急性肝不全全国集計のうち、2010 年から 2013 年の間に埼玉医科大学にて集積された症例を用いた。

移植非施行例 268 症例中、スコアリング 5 点以上の症例は死亡している割合が多く、5 点以上を予後不良群とした本スコアリングシステムの有用性が再確認された。一方、近年の急性肝不全昏睡型症例では、4 点以下の症例も死亡している割合が高く、死亡率はそれぞれ 4 点では 53.5%、3 点では 47.8%であった（図 1，2）。

移植非施行例における生存率のガイドライン成績は、1998～2003 年（感度 0.80、陰性的中率 0.70）、2004～2008 年（感度 0.74、陰性的中率 0.65）、2010～2013 年（感度 0.70、陰性的中率 0.49）であり、徐々に感度及び陰性的中率の低下が見られ、特に 4 点以下における生存率の低下が認められた（図 3）。さらに、本ガイドラインを 4 点で比較すると感度は上がる（0.61→

0.74)ものの、特異度(0.80→0.57)が極めて低下することが確認された。

4点以下の症例で、致死率を高めている要因を多変量解析にて検討すると、年齢、Alb、Cre、合併症数(3項目以上)、重度基礎疾患、SIRS 判定等の項目で有意差を認めた(図4)。そこで、合併症数、重度基礎疾患、SIRS 判定項目を有する症例を除きガイドラインを検証すると、死亡率はそれぞれ4点では45.8%、3点では30.4%であった。本解析結果より、患者背景・成因が大きく変化してきている急性肝不全昏睡型症例の現況を踏まえても、現スコアリングシステムは有用であると考えられた(図5)。

D．考察

2010年から2013年度までの移植適応の可能性のある急性肝不全 268 症例を解析した結果、スコアリングの感度が低下し、特に 4 点以下の症例において生命予後が悪化していることが明らかになった。また多変量解析を行うと、合併症数、重度基礎疾患、SIRS の有する症例で生命予後が悪化しており、スコアリングを適応する前に、基礎疾患の重篤な症例はあらかじめ避けるなどの対策が重要であると考えられた。

E．結論

肝移植前の内科的治療時に、劇症肝炎肝移植ガイドラインスコアリングシステムは有用であるが、同病態の背景の変化を踏まえ、検証を重ねていく必要がある。特に、肝移植が原則として可能な65歳までの年齢別に基づく再検証を行い、現行のスコアリングシステムの有用性についてさらに検討を重ねていく必要がある。

F．研究発表

1. 論文発表

Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis.
Hepatol Res 2016;46:743-751.

Ohno T, Shimizu M, Shirakami Y, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Kubota M, Sakai H, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of astaxanthin on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in C57/BL/KsJ-ob/ob obese mice.
Hepatol Res 2016;46:E201-E209.

末次　淳. C型肝炎ウイルスの最新治療 岐阜県医師会医学雑誌 2016; 29:45-48.

白木　亮, 清水雅仁：特集　肝硬変のマネージメント　肝硬変とサルコペニア Hepatology Foresight 2016年;1巻:5-6.

2. 学会発表

内木隆文、冨田栄一、西垣洋一、鈴木祐介、末次　淳、大洞昭博、小島孝雄、白木　亮、清水雅仁. OBT+PTV+rt 療法の早期治療効果および安全性に関する検討（多施設共同研究). JDDW2016（第20回日本肝臓学会大会).神戸コンベンションセンター. 2016年11月3日

清水省吾、杉原潤一、鈴木裕介、冨田栄一、内木隆文、末次　淳、清水雅仁、白子順子、大洞昭博、小島孝雄、尾辻健太郎、勝村直樹、田上　真、小島峯雄、桐井宏和、清水　勝. C 型肝炎に対するダクラタスビル＋アスナプレビル併用療法の治療成績の検討.第52回日本肝臓学会総会. ホテルニューオータニ幕張. 2016年5月20日

内木隆文、鈴木裕介、冨田栄一、清水省吾、杉原潤一、末次　淳、清水雅仁、大洞昭博、小島孝雄、尾辻健太郎、勝村直樹、杉山　宏、松久知路、白子順子、若原裕子、吉田健作. テラプレビルおよびシメプレビル3剤併用療法の長期予後の比較検討. 第52回日本肝臓学会総会. ホテルニューオータニ幕張.2016年5月20日

末次　淳、長谷川恒輔、清水雅仁、鈴木祐介、　内木隆文、冨田栄一、清水省吾、杉原潤一、　大洞昭博、小島孝雄、田上　真、清水　勝、　吉田健作、桐井宏和、小島峯雄. SOF+RBV 併用療法早期治療効果の検討.第52回日本肝臓学会. ホテルニューオータニ幕張. 2016年5月19日

Ｇ．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし