

急性肝不全の新規予後規定因子の探索に関する研究

研究分担者 井戸 章雄 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：劇症肝炎は、肝移植以外に予後を改善する確立された治療法がない予後不良の疾患である。特に高齢者は肝移植の適応が乏しく、内科的治療法の開発が待たれている。現在、我々は新規治療法として組換えヒト HGF による肝再生療法を計画しているが、治療介入時の代替エンドポイントに成りうる新規の予後規定因子を探索する目的で検討を行った。本研究により、急性肝不全においても、血清 HGF 値は予後や重症度と相関することが明らかになった。また、急性肝炎において PT \geq 60%の維持は生死以外の代替エンドポイントに成り得ると考えられた。

A. 研究目的

劇症肝炎は、肝移植以外に予後を改善する確立された治療法がなく、依然として予後不良の疾患である。2010 年以降、新しい急性肝不全の診断基準が制定され、非昏睡型や非肝炎例も全国集計され、データが集積されるようになった。一方、血清 HGF 値は急性肝炎の劇症化の予知や、劇症肝炎の予後予測に有用な因子として、臨床で利用されているが、急性肝不全における HGF 測定の意義は明らかにされていない。また、我々は劇症肝炎に対する新規治療法として組換えヒト HGF による肝再生療法を計画しているが、急性肝炎を治療対象とした場合、急性肝炎の発症早期に予後を予測する指標が無く、対象症例の選択が問題になる。本研究の目的は、急性肝不全に治療介入する場合において、生死以外の代替エンドポイントに成りうる新規の予後規定因子を明らかにすることである。

B. 研究方法

H26 年度：急性肝炎を対象に PT(%)の経過に関する検討を行った。2004 年 1 月から 2014 年 8 月までに当院および関連 3 施設で加療し、PT $<$ 80%となり、以後 2 回以上 PT が測定された急性肝炎患者 104 例 (年齢は 11~89 歳、男性 44 名)を対象とした。PT $<$ 80%となった日を day 1(PT $<$ 80)とし PT

の推移と転帰 (生存、肝移植または死亡)を比較した。また、PT $<$ 60%となった 80 症例について、PT $<$ 60%となった日を day 1(PT $<$ 60)とし PT の推移を検討した。さらに PT が 60%以上に改善した時点で、生存予測とした場合の感度、特異度を検討した。H27 年度：急性肝不全における血清 HGF 値を検討した。対象は本研究班における、急性肝不全の全国集計 2010 年~2013 年の 1062 症例で、血清 HGF を比較検討した。また、急性肝不全の診断時に HGF が高値 (10ng/ml 以上)にも関わらず生存した症例や、脳症発現時に HGF 低値 (2ng/ml 未満)で予後不良となった、HGF 値と転帰が解離している症例について、その特徴を検討した。

H28 年度：高齢化している劇症肝炎患者の特徴を明らかにすることで、特に新規治療法の必要性について検討した。対象は本研究班における、急性肝不全の全国集計 2010 年~2014 年の 1342 症例。劇症肝炎の内科的治療による救命率と被肝移植率を年齢別に検討した。さらに、肝移植適応の乏しいと考えられる 66 歳以上の高齢群について、65 歳以下の若年群と肝移植適応ガイドラインの各項目 (発症-昏睡の期間、PT(%)、総ビリルビン値、直接/総ビリルビン比、血小板数、肝萎縮の有無) およびガイドラインのスコアについて比較した。

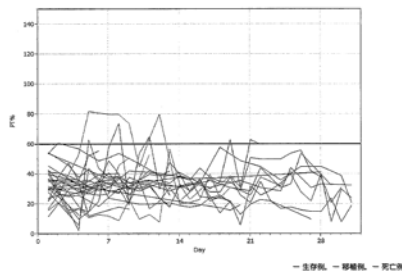
(倫理面への配慮)

研究に先立って、鹿児島大学医学部・歯学部附属病院の臨床研究倫理審査委員会において、研究内容を審査され、了承されている。集計されたデータは連結可能匿名化されており、研究分担者が個人を特定することは不可能である。

C. 研究結果

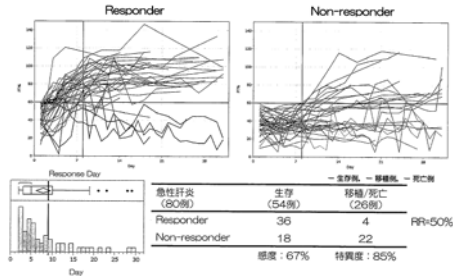
H26年度：病型の内訳は急性肝炎 43 例、急性肝不全非昏睡型 36 例、昏睡型 24 例、遅発性肝不全は 1 例であり、成因はウイルス性 45 例、薬物性 23 例、自己免疫性 9 例、成因不明 27 例であった。Day 1 (PT<80) に PT≥60%であった 36 例は全例生存した。一度も PT<60%とならなかった 24 例を除いた 80 例については、移植または死亡群の PT は観察期間中 60 未満で推移することが多かった (図 1)。

死亡/移植症例でのPT%推移



PT≥60%となった時点で生存と予測した場合、day 8 (PT<60) の判定で、感度 67%、特異度 85%であった (図 2)。

Day8での判定(1回法)の結果



H27年度：急性肝不全診断時には、予後不良群でHGFが有意に高値であり (P=0.0004)、非昏睡型と急性肝不全の診断時に昏睡を来していなかった昏睡型との比較では、昏睡前でも昏睡型のHGFが有意に高値であっ

た (P<0.0001) (図 3)。さらに、昏睡型に

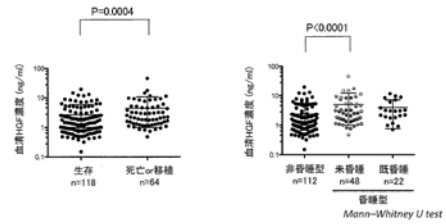


図3) 急性肝不全診断時におけるHGF値

おいては、予後不良群において脳症発現時のHGFが有意に高値であった (P=0.0039)。一方、急性型と亜急性型間ではHGF値に有意差を認めなかった (P=0.1781)。

H28年度:15歳以下の小児例では内科的治療での生存率は21.4%と低かったが、被肝移植率が71.4%と高率であった。内科的治療での生存率は16~25歳の44.4%が最高で、高齢化に伴って低下し、56~65歳、66~75歳、76歳以上ではそれぞれ18.0%、9.9%、20.8%と低率であった。成人例の被肝移植率は30%前後であったが66~75歳、76歳以上ではそれぞれ11.0%、0.0%であり極めて低率であった (図 4)。

肝移植ガイドラインの評価項目では、高齢群でD/T比が高く、血小板が低く、スコアには差を認めなかった (表 1)

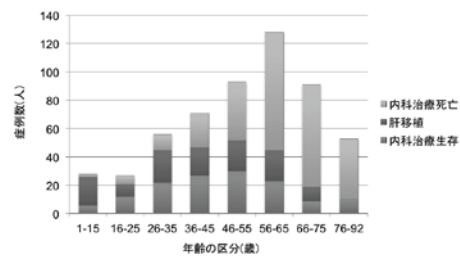


図4) 劇症肝炎の年齢別、内科治療の生存率と被移植率

	65歳以下 n=278	66歳以上 n=90	p値
A/SA/LOHF*	131 / 123 / 24	33 / 48 / 9	0.221
生/死/移*	85 / 108 / 85	10 / 74 / 6	<0.001
男/女*	124 / 154	48 / 42	0.149
発症-音種**	20.7±23.5	24.6±25.5	0.182
PT(%)**	26.4±12.7	29.2±14.3	0.085
T-Bi**	13.9±9.1	15.5±9.2	0.140
D/T比**	0.62±0.14	0.66±0.11	0.023
血小板**	12.9±8.5 (n=276)	10.4±5.6 (n=89)	0.010
肝萎縮(有/無)*	174 / 104	58 / 32	0.751
スコア**	4.8±2.1	5.1±2.0	0.128

表1) 高齢者の背景と移植適応ガイドライン項目の比較 *p<0.05, **p<0.05, ***p<0.001

D. 考察

急性肝不全においても、HGFは予後や重症度と相関すると考えられた。また、急性肝炎においてPT<60%となった症例は積極的に治療介入すべきと考えられた。一方、重症化した症例においてもPT≥60%が達成できれば予後良好と考えられ、治療介入しその有効性を確かめる場合には、PT≥60%の維持は生死以外の代替エンドポイントに成り得ると考えられた。

E. 結論

高齢化が進んでいる急性肝不全の予後を改善するためには、高齢者の予後を改善する必要があり、侵襲が少なく、高齢者に施行可能な内科的治療法の開発が急務であると考えられた。組換えヒトHGFによる肝再生療法は高齢者にも施行可能な可能性が高く、その臨床応用が待たれる。