

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

急性肝炎重症化予測因子としてのプロトロンビン時間の有用性の検討

研究分担者 井戸 章雄 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系
 消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨：急性肝不全を早期に診断し、予後を予測する目的で急性肝障害の PT の経過を後方視的に検討した。劇症肝炎 WG 参加施設による多施設共同研究を計画したが、本年度は先行研究として鹿児島大学の症例のみで解析を行った。対象は 90 例で、肝疾患での死亡例は PT が早期から延長し、そのまま推移した。早期の PT が延長している例でも生存例では速やかに PT が回復していた。発症早期の PT の推移で予後を予測できる可能性が示唆されたが、症例が限られ、成因ごとの解析は困難であった。次年度は症例を蓄積し、成因ごとの検討を進める必要がある。

A. 研究目的

急性肝不全は予後不良の疾患であり、その原因はウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害などに加え、虚血性肝疾患や悪性腫瘍の肝浸潤等の肝炎以外を成因にするものも含まれ多岐にわたる。一方、急性肝不全の成因を網羅した調査や予後予測式の報告は無い。急性肝障害の PT の推移を発症早期から検討し、予後との関連を解析することが必要と考えられ、今回の研究を着想した。

本研究の目的は、急性肝障害を対象に、急性肝不全の診断項目であるプロトロンビン時間の経過、および急性肝不全への進行の割合、背景疾患による差異の有無を後方視的手法で明らかにすることである。本研究により、プロトロンビン時間を指標とした的確な治療開始時期を明らかにし、積極的に治療介入することで、急性肝不全の発症率を低下させることが期待できる。

B. 研究方法

対象は 2010 年 1 月 1 日から平成 2015 年 12 月 31 日までに発症し、鹿児島大学病院消化器センター消化器内科および共同研究施設にて加療を行った急性肝障害患者のうち、経過中に ALT 300U/L 以上を呈した症例。対象の PT 値の経過と転帰、成

因やその他の臨床検査値の推移について検討した。なお、本年度は先行研究として鹿児島大学病院の症例のみ解析した（倫理面への配慮）

本研究は、患者個人への同意取得はしないが、鹿児島大学病院ホームページ上に本研究の実施を公開し、研究対象者またはその代諾者が研究の対象になることを拒否できる機会を保障する。研究対象者は、各共同研究機関で匿名化され、個人の特定ができないように配慮してデータベース作成を行う。データベースには、通し番号・

表 (1). 患者背景

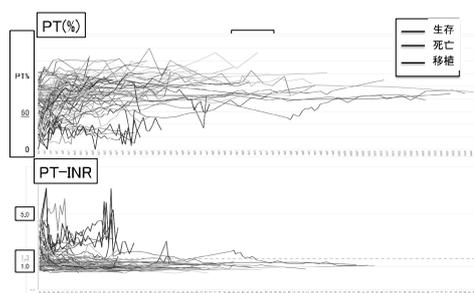
(N = 90)		
性別, n (%)		
男性	28	31.1%
女性	62	68.9%
年齢 (歳), 平均 ± SD, 中央値 (Range)	54.6 ± 18.0	
	59	(11-86)
成因, n (%)		
ウイルス性		
HAV	9	10.0%
HBV 初感染	8	8.9%
HBV キャリア	6	6.7%
HEV	1	1.1%
その他のウイルス	3	3.3%
自己免疫性肝炎	30	33.3%
薬物性	22	24.4%
循環不全	4	4.4%
その他	3	3.3%
成因不明	4	4.4%
病型, n (%)		
急性肝炎 (40% ≤ PT(%))	55	61.1%
非昏睡型 急性肝不全	26	28.9%
昏睡型 急性肝不全 (急性型)	2	2.2%
昏睡型 急性肝不全 (亜急性型)	7	7.8%
遷延性肝不全	0	0
肝性脳症, n (%)	9	10.0%
転帰, n (%)		
内科治療生存	80	88.9%
肝移植	1	1.1%
内科治療死亡	9	10.0%

年齢・性別・診断名・診断日・および経過中の検査成績が含まれるが、個人識別情報や要配慮個人情報は含まれない。また、提供された資料は本研究のためのみに使用する

C. 研究結果

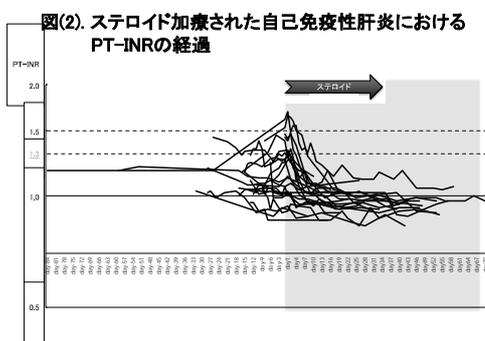
期間中に選択基準に合致する症例は90例であった(表(1))。男性が31.1%、年齢は中央値で59歳(11-86歳)であった。成因は自己免疫性肝炎が30例(33.3%)で最も多く、次いで薬物性肝障害が22(22.4%)を占めていた。病型は非昏睡型の急性肝不全が26例(28.9%)、昏睡型は急性型2例(2.2%)、亜急性型7例(7.8%)であった。転帰は内科的治療で生存が80例(88.9%)、肝移植1例(1.1%)、内科的治療で死亡が9例(10.0%)であった。死亡例のうち7例は、PT% 60%およびPT-INR 1.3で推移し、改善なく死亡した。2例はPTの延長はなく、肝疾患以外の合併症で死亡した(図(1))。

図(1). PT値の経過



自己免疫性肝炎は全例生存していたが、多くがPTの再増悪時にステロイドが開始されていた。

薬物性肝障害では3例が死亡、1例が肝移植と内科的治療での救命困難例が認められたが、いずれも初回検査時からPTの延長を認めていた。



D. 考察

今回の検討において、予後不良の症例は、多くが初回検査時からPTの延長を認めた。一方、初回のPTが延長していても、速やかに改善する症例も認め、治療開始早期のPTの推移が予後と関係すると考えられた。

成因ごとの症例数が限られ、成因ごとの検討を行うには多施設の症例の集積が必要と考えられた。

E. 結論

初回検査値からの早期のPTの推移で予後を予測できる可能性が示唆された。次年度は症例を蓄積し、成因ごとの検討を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Mochida S, et al. Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. Hepatol Res.48. 219-224. 2018.

2) Nakayama N, et al. A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. Hepatol Res.48. 303-312. 2018.

3) Nakao M, et al. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. J Gastroenterol.doi:10.1007/s00535-017-1394-2. 2017

4) Mawatari S, et al. The recovery of the PT-INR to less than 1.3 predicts survival in patients with severe acute liver injury. J Gastroenterol. doi: 10.1007/s00535-017-1421-3. 2017

2. 学会発表

1) 森内昭博 他 .PT-INR を指標とした急性肝障害患者への治療介入時期と治療目標の設定 . 第 53 回日本肝臓学会総会 . 広島 . 2017 年 6 月 8 日 .

2) 森内昭博 他 . 高齢者における急性肝不全の特徴 . 第 43 回日本急性肝不全研究会 . 広島 . 2017 年 6 月 7 日 .

G . 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