

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

急性肝障害患者における重症化予測精度向上を目指した検討

研究協力者 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

研究要旨：急性肝不全昏睡型の予後改善を目的として、広域診療ネットワークを構築し、既報の劇症化予知式を基に早期搬送・治療介入を行っている。しかし、この方法によっても内科救命しえない例に対し早期に肝移植の準備を進める目的で、搬送後更に正確な重症度評価法を確立することを目的とした。2011年1月から2016年10月までに入院加療した急性肝不全82名のうち入院3日以内に施行されたアジアロシンチグラフィー（15分後肝臓集積率：LHL15）が施行できた64名を対象に予後予測の有用性を検討した。予後に対して2項ロジスティック解析をおこなったところLHL15のみが有意な因子として抽出された(Odds ratio 0.717 [95% confidence interval: 0.541-0.951]、 $p=0.0208$)。予後予測のCut off値は0.737でAUCは0.971、感度・特異度ともに93.8%であった。早期重症化予測としてアジアロシンチグラフィーが有用であった。

共同研究者

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
鈴木悠地 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

急性肝障害の約1～2%が急性肝不全昏睡型に移行し、昏睡を発症した約70%が死亡する。急性肝不全昏睡型の救命率は依然不良である。北東北における肝不全への集学的治療（肝移植を含む）を行う専門施設として広域診療ネットワークを構築し、重症化または重症化の可能性の高い症例の早期治療介入を行っている。これまでの研究から、早期搬送システムを用いた治療介入が、脳症発症の予防・予後を改善することが明らかになった。一方で内科的治療では治癒が困難となる症例が存在し、早期に肝移植の適応を考慮することも予後を改善するためには重要である。そのため難治例に対して肝移植の方針決定を円滑に行えるように早期搬送後の詳細な重症度評価法を確立することを目的とした。

B．研究方法

2011年1月から2016年10月までに入

院加療した急性肝不全82名を対象としてアジアロシンチグラフィーによる予後予測の有用性を検討した。アジアロシンチグラフィーは15分の肝への集積を心臓と肝への集積の合計で割った値をLHL15として表記した。本研究は岩手医科大学の倫理委員会の承認を得て実施した。

C．研究結果

悪性腫瘍による急性肝不全2名および入院3日以内にアジアロシンチグラフィーを施行できなかった16名を除外し64名で検討した。患者背景は年齢 57.0 ± 16.5 (41-68)、男性29名(45.3%)、48名が生存、5名が肝移植となった。血液検査は表1に示す。

対象群を予後により生存および死亡/肝移植の2群に分けて検討したところ入院時肝性脳症併存割合(5/16 [31.2%] vs. 0/48 [0%])、T-Bil(17.6 [10.2-22.3] mg/dL vs. 8.2 [2.6-16.4])、PT-INR(2.04 [1.64-3.20] vs. 1.56 [1.42-1.98])、HGF(3.65 [1.32-8.02] ng/mL vs. 0.86 [0.57-1.61])、MELDスコア(12.6 [11.9-15.5] vs. 10.2 [8.5-11.3])が有意に高値、AST(210 [103-1281] U/mL vs.

995 [382-2036])、LHL15 (0.676 [0.620-0.726] vs. 0.851 [0.804-0.881]) が有意に低値であった(表2)。

予後に対して2項ロジスティック解析をおこなったところLHL15のみが有意な因子として抽出された(Odds ratio 0.717 [95% confidence interval: 0.541-0.951]、p=0.0208)。予後予測能を検討するためにROC解析を行った。Youden indexを用いて算出したCut off値は0.737であった。このときのAUCは0.971、感度・特異度ともに93.8%であった(図1)。

D. 考察

内科救命困難な急性肝不全の救命率改善には予後予測に基づいた円滑な移植医療への移行が重要である。そのためには重症化予測の精度向上が必須となる。本研究によりアジアロシンチグラフィーを用いた肝細胞機能評価が予後予測に有用であることが示された。

予後により2群に分けた場合、PT-INRやMELDスコアも有意差を示した。しかし多変量解析ではLHL15のみが抽出された。急性期には局所の播種性血管内凝固症候群を反映し、タンパク合成能以外の要因でもPT-INRが変動するのに比べて、LHL15が肝細胞機能をより正確に反映できたものと考えられた。アジアロシンチグラフィーの予後予測の有用性を今後前向きに検討していく必要があると考えられた。

E. 結論

広域診療ネットワークにより抽出された急性肝不全の早期重症化予測としてアジアロシンチグラフィーが有用であることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki Y, Kakisaka K, Kuroda H, Sasaki T, Takikawa Y.
Spleenic infarction associated with acute infections mononucleosis. Korean J Intern Med. 2018;33(2):451-452
2. Yoshida Y, Okada Y, Suzuki A, Kakisaka K, Miyamoto Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Nishizawa T, Okamoto H.

Fatal acute hepatic failure in a family infected with the hepatitis A virus subgenotype 1B: A case report. Medicine (Baltimore) 96 e7847 2017

3. Kakisaka K, Kataoka K, Suzuki Y, Kuroda H, Takikawa Y. :
Appropriate timing to start and optimal response evaluation of high-dose corticosteroid therapy for patients with acute liver failure. J Gastroenterol. 52 977-985 2017
4. Kawaguchi T, Konishi M, Kato A, Kato M, Kooka Y, Sawara K, Endo R, Torimura T, Suzuki K, Takikawa Y. Updating Neuropsychological Test System for the Elderly and Modern Touch Screen Tablet Society by Resetting of the Cut-off Values. Hepatol Res. 47 1335-1339. 2017
5. Suzuki K, Kumagai I, Yoshida Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Kamiya R, Kondo K, Kato A, Chiba T, Okamoto H. Asymptomatic acute hepatitis E in a female patient with ulcerative colitis. Clin J Gastroenterol. 10 255-260 2017

2. 学会発表

1. 遠藤啓、柿坂啓介、及川隆喜、滝川康裕.: 門脈血栓症が肝硬変の予備軍および予後に与える影響. 第21回日本肝臓学会大会 福岡 10月13日 2017年
2. 柿坂啓介、片岡晃二郎、鈴木悠地、宮本康弘、滝川康裕 薬物性肝障害による急性肝不全の病態解明と早期診断の試み 第43回日本急性肝不全研究会 広島 06月7日 2017年
3. 宮本康弘、鈴木悠地、柿坂啓介、滝川康裕 .脳死肝腎同時移植により救命しえた昏睡型急性肝不全の1例 第43回日本急性肝不全研究会 広島 06月7日 2017年
4. 柿坂啓介、宮本康弘、滝川康裕.

急性肝障害における薬物性肝障害の重症度評価の問題について.

第 53 回日本肝臓学会総会 広島
06 月 8 日 2017 年

5. 黒田英克、柿坂啓介、滝川康裕.
組織硬度指標および血流指標による急性肝組織障害の評価と予後予測. 第 53 回日本肝臓学会総会 広島
06 月 8 日 2017 年
6. 宮本康弘、柿坂啓介、滝川康裕
北東北における急性肝不全治療の現状と問題点第 53 回日本肝臓学会総会 広島 06 月 8 日 2017 年
7. 黒田 英克.滝川康裕 肝硬度と血流指標による急性肝組織障害の評価と予後予測.日本超音波医学会第 53 回東北地方会学術集会.仙台. 2017 年 03 月 12 日
8. 宮本康弘、柿坂啓介、滝川康裕.
当院における急性肝不全治療の現状. 第 103 回日本消化器病学会総会. 東京. 04 月 20 日 2017 年
9. 宮本 康弘,柿坂 啓介,鈴木 悠地,滝川 康裕. 急性肝不全治療の現状と課題. 第 114 回日本内科学会総会. 東京. 04 月 15 日 2017 年

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
3. その他
なし

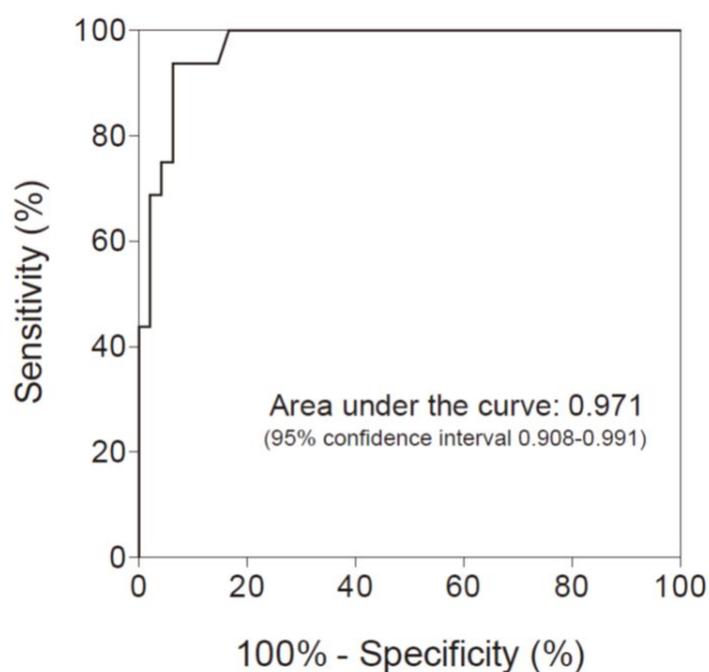
表 1 . 患者背景

	N=64
Age	57.0 ± 16.5 (41-68)
Male (%)	29 (45.3%)
Etiology	
Autoimmune	12
Drug	6
HBV	11
Other viruses	8
Unknown	19
Other	8
Survived without transplantation, n (%)	48(75.0%)
Received transplantation, n (%)	5(7.8%)
Deceased	11(17.2%)
AST(U/L)	810(234-2016)
ALT(U/L)	1076(396-2133)
Bilirubin(mg/dL)	10.7(3.4-18.0)
PT-INR	1.65(1.45-2.16)
HGF(ng/mL)	1.23(0.63-1.99)
MELD	10.9(8.9-12.6)
LHL15	0.826(0.725-0.876)

表 2 . 予後別にみた 2 群間比較

	死亡または肝移植 (N=16)	生存 (N=48)	P value
Age	60.5(50-68)	56.0(39-67)	0.4005
Male: Female	8:8	21:27	0.7744
Hepatic coma on admission	5/16(31.2%)	0/48(0%)	0.0006
AST(U/L)	210(103-1281)	995(382-2036)	0.0105
ALT(U/L)	723(311-1163)	1449(550-2473)	0.0545
Bilirubin(mg/dL)	17.6(10.2-22.3)	8.2(2.6-16.4)	0.0065
PT-INR	2.04(1.64-3.20)	1.56(1.42-1.98)	0.0112
HGF(ng/mL)	3.65(1.32-8.02)	086(0.57-1.61)	<0.0001
MELD	12.6(11.9-15.5)	10.2(8.5-11.3)	<0.0001
LHL15	0.676(0.620-0.726)	0.851(0.804-0.881)	<0.0001

図 1 .ROC 解析による LHL15 の予後予測精度の評価



	Cutt off line	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
LHL15	0.737	93.8%	93.8%	83.3%	97.8%

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.