

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：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の経過を劇症肝炎WG参加施設による多施設共同研究にて後方視的に検討した。対象は670例で、死亡例または肝移植となった症例は、多くが初回検査時からPTの延長を認めた。特に初回検査時にPT 60%の症例においては急性肝不全への進展率が高く、早期の治療介入をすべきと考えられた。また、PT 60%と延長している症例であっても、生存例では10～14日の経過でPT>60%への改善が認められ、PT>60%への改善は予後予測に有用で、治療効果判定の代替エンドポイントになりうると考えられた。

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。

（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・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には含まれない。また、提供された資料は本研究のためだけに使用する。

表(1). 患者背景

(N = 670)

性別	n	%	
男性	315	47.0	
女性	355	53.0	
年齢 (歳), 平均± SD, 中央値 (Range)	51.8 ± 17.8		
	54 (9 - 90)		
成因	n	%	
ウイルス性	238	35.5	
HAV	46	(6.9)	
HBV初感染	83	(12.4)	
HBVキャリア	39	(5.8)	
HEV	22	(3.3)	
その他のウイルス	48	(7.2)	
自己免疫性肝炎	134	20.0	
薬物性	135	20.1	
循環不全	20	3.0	
その他	11	1.6	
成因不明	132	19.7	
病型	n	%	内科的救命率(%)
急性肝炎 (PT > 40%)	387	57.8	98.4
非昏睡型 急性肝不全	201	30.0	92.5
昏睡型 急性肝不全 (急性型)	35	5.2	31.4
昏睡型 急性肝不全 (亜急性型)	46	6.9	15.2
遅発性肝不全	1	0.0	0.0

C . 研究結果

期間中に選択基準に合致する症例は670例であった。男性が47.0%、年齢は中央値で54歳(9-90歳)であった。成因はウイルス性が35.5%で最も多く、ウイルス性が238例(35.5%)で最も多く、次いで薬物性肝障害が135(20.1%)、自己免疫性が134例(20.0%)であった。病型は急性肝炎：387例(57.8)、非昏睡型急性肝不全：201例(30.0%)、昏睡型急性肝不全の急性型：35例(5.2%)、亜急性型：46例(6.9%)、LOHF：1例(0.0%)であった。また内科的治療での生存率はそれぞれ、98.4、92.5、31.4、15.2、0.0%であり、昏睡型では予後不良であった(表(1))。

症例を初回のPT値で4群(群：PT>80%、群：80 ≤ PT < 60%、群：60 ≤ PT < 40% or PT-INR < 1.5、群：40 ≤ PT or PT-INR < 1.5)に分類すると、急性肝不全への進展率、脳症発現率、死亡または肝移植率、肝不全死亡率は群3.2、0.9、2.3、0.5%、群13.9、5.1、5.1、3.2%、群40.0、6.7、5.0、5.0%、群100、31.9、30.1、26.6%であり、群では

急性肝不全への進展率が高く、群では脳症発現率が高く、予後不良の症例が多く含まれていた(表(2))。

表(2). Day 1のPT別の臨床転帰

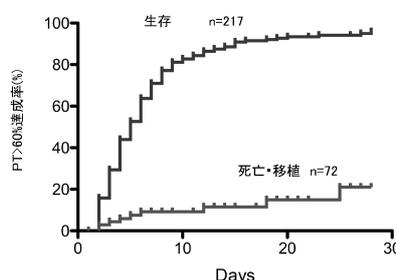
症例数	day1のPT			
	PT>80%	80 ≤ PT < 60%	60 ≤ PT < 40% and PT-INR < 1.5	PT ≤ 40% or PT-INR ≥ 1.5
臨床経過・転帰				
PT ≤ 40% or PT-INR ≥ 1.5	7 (3.2)	22 (13.9)	24 (40.0)	—
脳症 ≥ II 度	2 (0.9)	8 (5.1)	4 (6.7)	73 (31.9)
死亡 or 肝移植	5 (2.3)	8 (5.1)	3 (5.0)	69 (30.1)
肝不全死	1 (0.5)	5 (3.2)	3 (5.0)	61 (26.6)

n (%)

群からの急性肝不全化に関連する因子について多変量解析で検討すると、高齢であることのみが優位な因子であった。急性肝不全を来した症例における、初回検査値の多変量解析では、脳症発現に関連する因子は、PT延長と総ビリルビン高値であった。また、死亡または肝移植と関連する因子は、PT延長、総ビリルビン高値に加え高齢、ALT低値であった。

PT 60%をきたした症例について、PT>60%への改善を生存群と死亡または肝移植で比較すると、生存群で優位に高く、生存群では10日後に80%以上の症例でPT>60%に改善していた(図(1))。

図(1). PT ≤ 60%の症例におけるPT > 60%への改善率



D . 考察

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。特にPT 60%の症例においては急性肝不全への進展率が高く、早期の

治療介入をすべきと考えられた。

生存例においては、PT が延長していても10～14日の経過でPT>60%への改善が認められ、PT>60%への改善は予後予測に有用であると考えられた。

なし

2. 実用新案登録

なし

E. 結論

PT 60%の症例においては成因に応じた積極的な治療介入をすべきである。また、PT>60%への改善は生存を予測する、代替エンドポイントになりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kim JD, et al. A Model to Predict 1-Month Risk of Transplant or Death in Hepatitis A-Related Acute Liver

Failure. *Hepatology*. doi:

10.1002/hep.30262. 2018

2) 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*. 53, 861-872. 2018

2. 学会発表

1) 熊谷公太郎 他. 当科における薬物性肝障害の現状. 第60回日本消化器病学会大会. 神戸. 2018年11月3日.

2) 森内昭博 他. 当科における肝硬変の成因別実態. 第54回日本肝臓学会総会. 大阪. 2018年6月14日.

3) 熊谷公太郎 他. 当科における薬物性急性肝不全の特徴. 第44回日本急性肝不全研究会. 大阪. 2018年6月13日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得