

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：昏睡型急性肝不全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、早期治療介入でも内科救命困難な症例に対し早期に肝移植の準備を進める目的で、搬送後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非昏睡型急性肝不全56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）が施行できた非昏睡型急性肝不全54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行ったところLHL15のみが有意な因子として抽出された。予後予測のCut off値は0.737でAUCは0.976、感度91.7%、特異度92.9%であった。予後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講師

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%が昏睡型急性肝不全に移行し、内科救命率は20-40%と依然予後不良である。昏睡型急性肝不全の救命率は依然不良である。北東北における肝不全の集学的治療（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、脳症発症を予防することが明らかになった¹⁾。一方で内科的治療では救命が困難となる症例が存在し、早期に肝移植適応を判断することも最終的な救命率を改善するためには重要である。この観点から、難治例に対する肝移

植の方針決定を円滑に行うために、搬送後の高精度な重症度評価法を確立することを最終目標として、アジアロシンチグラフィーの評価を行った。

B．研究方法

2011年1月から2016年10月までに入院加療した、ネットワーク登録時非昏睡型急性肝不全56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

入院3日以内にアジアロシンチグラフィーを施行した56名のうち悪性腫瘍による急性肝不全2名を除外した54名で検討した。

患者背景は年齢53.0才(38.5-65.5)、男性23名(43.4%)、登録後脳症を発症したのは9例、予後は42名が非移植生存、5名が肝移

植、9名が死亡だった。血液検査は表1に示す。

対象群を予後により死亡/肝移植および生存の2群に分けて検討したところ治療中肝性脳症発症割合(9/12 [75.0%] vs. 0/42 [0%])、T-Bil(20.4 [13.8-22.7] mg/dL vs. 6.7 [2.6-17.3])、PT-INR (2.18 [1.65-2.66] vs. 1.72 [1.57-2.02])、HGF(4.71 [1.28-7.33] ng/mL vs. 1.02 [0.44-1.72])、MELDスコア(12.6 [12.3-13.8] vs. 10.5 [8.4-11.4])が有意に高値、AST (176 [101-660] U/mL vs. 1120 [345-2058])、LHL15 (0.678 [0.614-0.726] vs. 0.848 [0.800-0.878])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。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0.976、感度91.7%・特異度92.9%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。昏睡型急性肝不全は予後不良であることは明らかであるが、非昏睡型急性肝不全の予後は登録時に予測することは困難である。一方で、より早い段階で非昏睡型急性肝不全の中から予後不良の患者を抽出することは肝移植治療への円滑な移行を可能とする。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非昏睡型急性肝不全の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が機能肝細胞量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。

文献

1) Kakisaka K, Kataoka K, Suzuki Y, et al. Cytokine. 2016 Oct; 86:21-28.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sasaki T, Suzuki Y, Ishida K, et al. Autoimmune hepatitis following influenza virus vaccination: Two case reports. *Medicine (Baltimore)* 97: e11621, 2018.
2. Suzuki Y, Kakisaka K, Matsumoto T, et al. Orthotopic liver transplantation for haemophilia A may not always lead to a phenotypic cure of haemophilia A: A case report. *Haemophilia* 24:e420-e422, 2018

3. 学会発表

1. Suzuki Y, Kakisaka K, Suzuki A, Takikawa Y. A Lille Model for Predicting Prognosis after Corticosteroid Treatment of Severe Alcoholic Hepatitis in Japanese Patients. 27th Annual Conference of the Asian Pacific Association for The

- Study of the Liver. 2018. New Delhi, India. 3月16日
2. 柿坂啓介、鈴木悠地、滝川康裕．薬物性肝障害の早期診断と重症化予測の試み．第104回日本消化器病学会総会 東京 04月20日2018年
 3. 鈴木悠地、柿坂啓介、滝川康裕．Little scoreを用いた重症アルコール性肝炎に対する予後予測精度の検証 第54回日本肝臓学会総会 大阪 06月15日2018年
 4. 遠藤啓、及川隆喜、滝川康裕．急性門脈血栓症が肝硬変患者の肝予備能および予後に与える影響．第54回日本肝臓学会総会．大阪．06月14日2018年
 5. 滝川康裕．肝硬変の成因別実態 第54回日本肝臓学会総会 大阪 06月15日2018年
 6. 吉田雄一、米澤美希、鈴木彰子、宮坂昭生、滝川康裕．北東北におけるB型肝炎ウイルス genotypeA感染による肝障害の検討 第54回日本肝臓学会総会 大阪 06月14日2018年
 7. 鈴木悠地、柿坂啓介、鈴木彰子、米澤美希、佐々木登希夫、佐藤拓郎、阿部弘昭、滝川康裕．重症アルコール性肝炎に対する予後予測スコア Little score 解析結果からみた、アルコール性肝炎治療方針統一化の試み 第44回日本急性肝不全研究会 大阪 06月13日2018年
 8. 柿坂啓介、鈴木悠地、吉田雄一、滝川康裕．急性肝障害患者におけるウイルス肝炎成因が予後に及ぼす影響の検討 第44回日本急性肝不全研究会 大阪 06月13日2018年
 9. 鈴木悠地、岡田洋平、阿部珠美、鈴木彰子、柿坂啓介、滝川康裕．持続的血液濾過透析・人工呼吸器管理による集学的治療を行い救命し得た重症アルコール性肝炎の1例．東北アフェレシス研究会 仙台 3月3日2018年
 10. 遠藤啓、柿坂啓介、滝川康裕．肝性脳症に対するリファキシミンの有用性に関する検討 第42回日本肝臓学会東部会 東京 12月8日 2018年
 11. 佐々木登希夫、鈴木悠地、柿坂啓介、滝川康裕．インフルエンザウイルスワクチン接種を契機に発症したと考えられる自己免疫性肝炎の2例．第42回日本肝臓学会東部会 東京 12月7日 2018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 = 54
Age, years	53.0 (38.5-65.5)
Male	23 (43.4)
SLI etiology	
Autoimmune	9 (16.7)
Drug	7 (13.0)
HBV	9 (16.7)
Other virus	6 (11.1)
Unknown	16 (29.6)
Other	7 (13.0)
Survived without transplant	42 (77.8)
Survived with or without transplant	47 (87.0)
Received transplant	5 (9.3)
AST (U/L)	810 (234-2016)
ALT (U/L)	1076 (396-2133)
Total bilirubin (mg/dL)	10.7 (3.38-18.0)
PT-INR (IQR)	1.65 (1.45-2.16)
HGF (ng/ml)	1.23 (0.63-1.99)
MELD Score	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

	Died/Liver transplantation (n=12)	Survived (n=42)	<i>P</i> value
Age, years	53 (38.0-68.0)	42 (38.0-64.3)	0.7021
Female	6 (50.0)	25 (59.5)	0.5014
Onset of hepatic coma during treatment course	9 (75.0)	0 (0)	0.0006
AST (U/L)	176 (101-660)	1120 (345-2058)	0.0173
ALT (U/L)	419 (90-1029)	1424 (488-2259)	0.0140
Total bilirubin (mg/dL)	20.4 (13.8-22.7)	6.65 (2.6-17.3)	0.0035
PT-INR	2.18 (1.65-2.66)	1.72 (1.57-2.02)	0.1092
HGF (ng/ml)	4.71 (1.28-7.33)	1.02 (0.44-1.72)	0.0021
MELD Score	12.6 (12.3-13.8)	10.5 (8.4-11.4)	<.0001
LHL15	0.678 (0.614-0.726)	0.848 (0.800-0.878)	<.0001
HH15	0.840 (0.809-0.896)	0.738 (0.693-0.788)	<.0001

図 1 .ROC 解析による LHL15 の予後予測精度の評価

