

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

HGF の臨床試験に向けた急性肝不全における PT の意義の再検証

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：急性肝障害を対象とした HGF 臨床試験を開始するにあたり、プロトロンビン時間 (PT-INR) を用いて治療介入時期、治療効果判定 (予後予測指標) を明らかにすることを目的とし劇症肝炎 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 664 例で、Day 1 (初回測定時) の PT-INR 1.3 以上で有意に肝移植実施率および死亡率が増加、Day 8 の PT-INR が 1.3 未満であれば全例生存しているため、治療介入の時期としては PT-INR 1.3 以上、早期の治療効果判定指標としては PT-INR 1.3 未満が妥当と考えられ、代替えエンドポイントとして有用と考えられた。

研究分担者・研究協力者・共同研究者
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科
持田 智 先生
岩手医科大学消化器内科・肝臓内科
滝川 康裕 先生
千葉大学大学院消化器内科学
加藤 直也 先生
千葉大学附属病院救急科・集中治療部
織田 成人 先生
昭和大学藤が丘病院消化器内科
井上 和明 先生
新潟大学大学院消化器内科学分野
寺井 崇二 先生
順天堂大学附属静岡病院 消化器内科
玄田 拓哉 先生
岐阜大学大学院消化器病態学
清水 雅仁 先生
山口大学大学院消化器内科学
坂井田 功 先生

A. 研究目的

急性肝不全は予後不良の疾患であり、特に肝性脳症が出現する昏睡型においては、内科的治療による救命率は低く、致死性である。肝移植による救命率は良好だが、本邦においては生体肝移植が主であり、脳死肝移植は未だ少なく、ドナーの問題は避けられない。我々は以前より急性肝不全に対する再生医療に取り組んできた。2011 年には医師主導型治験により劇症肝炎 4 例に HGF を投与し、その安全性を報告した。その際の問題点として、対象症例が希少であったこと、エンドポイントを生命予後の改善とすると有効性を示すのに多くの症例が必要となることから、限られた期間と経費で結果を示すことが非常に困難であった。その問題を解決するために、対象症例に軽症例 (急性肝障害) を含めて症例数を増やし、予後判定が早期に行える代替えエンドポイントの設定することで有効性を示

す期間を短縮できると判断した。そこで早期に予後評価を行えるマーカーとしてプロトロンビン時間（PT-INR）に着目した。2018年には初回測定時のPT-INR 1.3以上の症例では肝移植実施率または死亡率が高く、PT-INR 1.3未満の症例は30日以内の肝移植実施例または死亡例がないことを報告した。

本研究の目的は、多施設共同研究にて集積された急性肝障害症例を対象に、早期かつ経時的にPT-INRを評価し、治療介入の時期（症例の選択基準）および早期の予後予測（代替えエンドポイント）が可能か検討した。

B．研究方法

対象は2010年1月1日から2015年12月31日の間に発症し、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入院加療を行い、経過中にALT 300 U/L以上を呈した急性肝障害症例を対象とした。成因がアルコール性である症例、慢性肝疾患の急性増悪例、プロトロンビン時間PT-INRが未測定の症例は除外し、664例で検討を行った。検討1の目的は治療介入時期を明らかにすること、検討2の目的は予後予測マーカーとしての有用性を明らかにすることとした。

検討1：Day 1（初回測定時）のPT-INRが1.3以上であった343例、1.3未満であった321例における累積肝移植無実施生存率の比較

検討2：Day 1のPT-INRが1.3以上かつDay 8のPT-INRが測定されていた184例のうち、Day 8のPT-INRが1.3以上であった92例、1.3未満であった92例における累積肝移植無実施生存率の比較

（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した。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しファイルにはパスワードを設定した。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

検討1：Day 1（初回測定時）のPT-INRが1.3以上であった343例のうち、73例が肝移植または死亡した。PT-INR 1.3未満であった321例では、9例が死亡した。この死亡した9例のうち、3例は肝不全死だが、6例は他病死であった。また累積肝移植無実施生存率はPT-INR 1.3以上の症例で有意に低く、中央値はPT-INRが1.3以上の症例では82日であったが、1.3未満の症例では累積肝移植無実施生存率が50%未満に至らなかった（Fig.1）。また成因別では、自己免疫性、薬物性、HBVキャリアからの急性増悪、HBV初感染、いずれにおいてもPT-INR 1.3以上の症例は有意に累積肝移植無実施生存率が低かった（Fig.2）。

Figure 1

Day 1_PT-INR 1.3以上は死亡率が高い

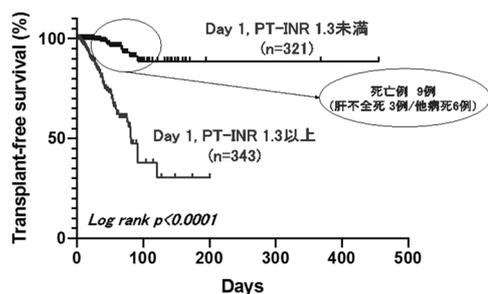


Figure 3

Day 8_PT-INR 1.3未満で生存する

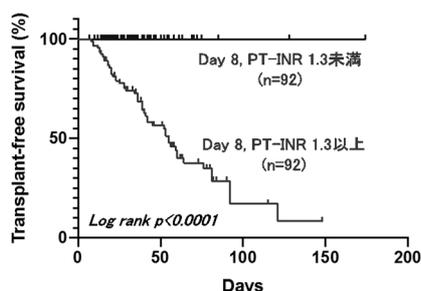


Figure 2

Day 1_PT-INRと生存率_成因別

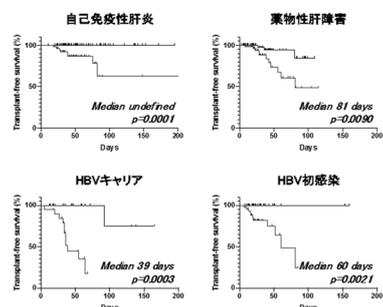
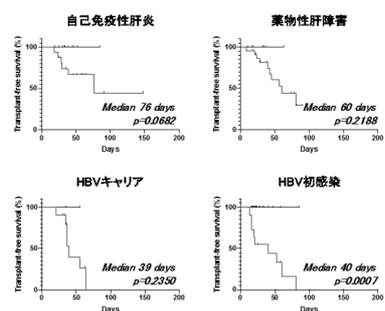


Figure 4

Day 8_PT-INRと生存率_成因別



検討 2 : Day 1 の PT-INR が 1.3 以上かつ Day 8 の PT-INR が測定されていた 184 例のうち、Day 8 の PT-INR が 1.3 以上であった 92 例は 51 例が肝移植または死亡した。一方で 1.3 未満であった 92 例では肝移植実施例または死亡例はなかった。また累積肝移植無実施生存率は PT-INR 1.3 以上の症例で有意に低く、中央値は PT-INR が 1.3 以上の症例では 55 日であったが、1.3 未満の症例では全例生存していた (Fig.3)。また成因別では、自己免疫性、薬物性、HBV キャリアからの急性増悪、HBV 初感染、いずれにおいても PT-INR 1.3 以上の症例は累積肝移植無実施生存率が低い傾向であった (Fig.4)。

D . 考察

今回、HGF の臨床試験に向けて PT-INR が治療介入時期の決定および予後予測判定に有用か検討した。

検討 1 では、Day 1 (初回測定時) の PT-INR 1.3 以上で有意に肝移植実施率および死亡率が増加するため、治療介入の時期としては PT-INR 1.3 以上が妥当と考える。

また検討 2 では、Day 8 の PT-INR が 1.3 未満であれば全例生存しているため、早期の予後判定指標となり得ると考えられ、代替エンドポイントとして有用と考えられた。

E . 結論

多施設共同研究にて急性肝障害症例の経時的 PT を用いて、治療介入時期および予後

予測について検証した。治療介入時期としては、Day 1 の PT-INR 1.3 以上の症例、予後予測・改善の指標としては Day 8 の PT-INR 1.3 未満が妥当と考えられ、HGF の臨床試験に向けて、PT-INR 1.3 以上は治療介入時期および予後予測の指標となり得る。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 熊谷公太郎 他．発症早期のプロトロンビン時間を用いた急性肝炎重症化予測．第 45 回急性肝不全研究会．東京（京王プラザホテル）. 2019 年 5 月 29 日

2) 森内昭博 他．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．第 55 回日本肝臓学会総会．東京（京王プラザホテル）. 2019 年 5 月 30 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

3. その他

なし