

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

急性肝障害患者における広域診療ネットワークによる早期覚知の有用性

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、劇症化予知式を基に早期搬送・治療介入を行っている。早期搬送システムを用いた治療介入が、昏睡発現率低下に寄与することが明らかとなっている。今回、肝不全進展前の急性肝障害でネットワークに登録すること（早期覚知）が、急性肝障害・肝不全の経過に与える影響を検討した。ネットワークに登録された 306 名の急性肝障害・肝不全患者のうち急性肝不全 127 名の内科救命率が 73.2%と不良であった。急性肝不全患者に限定して、早期覚知が予後に与える影響を検討する目的で、予後を目的変数、血液検査所見や昏睡発現の有無、早期覚知を説明変数として多変量解析した。その結果、昏睡発現の有無のみが寄与因子であった。登録後に昏睡を発症した 23 例において早期覚知の有無の 2 群で比較したところ早期覚知群で登録から昏睡発現の期間が有意に長かった（27.6 日 vs. 5.8 日；Log Rank test, $p=0.028$ ）が、昏睡発現から死亡または肝移植までの期間に差はなかった。[結論]急性肝不全に進展する前からのネットワーク登録は脳症発症までの全身管理の期間を確保していた。肝移植を念頭に治療する場合、急性肝障害患者の早期覚知が予後改善に寄与する可能性が示唆された。

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

発現率低下に寄与することが明らかになった。しかし、肝不全進展前の急性肝障害の段階でネットワークに登録すること（早期覚知）が、急性肝障害・肝不全の経過に与える影響は不明であった。ネットワークに登録された急性肝障害患者を対象にネットワークによる早期覚知が予後、経過に及ぼす影響を検討した。

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、内科救命率は 20-40%と依然予後不良である。急性肝不全昏睡型の予後改善を目指して北東北での広域診療ネットワーク（以下ネットワーク）を構築し、患者を早期に覚知し重症化予測に基づいて集学的な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、昏睡

B．研究方法

ネットワークに登録された急性肝障害・肝不全 306 名の臨床病型・血液検査所見・患者因子（性別・年齢）を比較検討した。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。統計解析は JMP Pro13 (SAS

institute, NC, USA)を用いて行った。

C. 研究結果

2004年8月 2019年8月にネットワーク登録された肝炎成因急性肝障害・肝不全で解析可能であった306名を対象とした。平均年齢54歳、男性130名、女性176名であった。登録時、急性肝障害は213名のうち登録後に急性肝不全へ進展した症例は34名であった。最終病型は急性肝障害179名、急性肝不全127名であった。そのうちそれぞれ1名、27名が死亡し、急性肝不全の7名に肝移植が施行された。内科救命率はそれぞれ99.4% (178/179名)、73.2% (93/127名)であり ($p < 0.001$) 以降の検討については急性肝不全に限定して行った。急性肝不全の患者背景を表1に示す。

急性肝不全の成因は自己免疫性肝炎32名、薬物性肝障害23名、HBV感染27名(急性感染10名、キャリア再燃15名、de novo B型肝炎2名)、経口感染ウイルス15名、成因不明30名であった。病型は非昏睡型102名、昏睡型急性型6名、昏睡型亜急性型18名、Late onset hepatic failure (LOHF)1名であった。年齢は平均57.4歳、男性54名、血液生化学データ(平均、[95%CI])はT-Bil 11.4 mg/dL (9.8-12.9)、AST 1769 U/L (1302-2237)、ALT 1634 U/L (1317-1952)、Cre 0.77 mg/dL (0.69-0.86)、凝固検査でPT-INR 2.15 (1.93-2.38)であった。急性肝不全127名で生命予後を目的変数として急性肝不全診断時の年齢、性別、プロトロンビン(PT-INR)、総ビリルビン、クレアチニン、経過中の脳症発症を説明変数として多変量解析を行うと、脳症発症が独立した寄与因子であった(表2; Odds比 125.9[95%CI : 11.1 - 1422.7]、 $p < 0.0001$)。早期覚知が生命予後へ影響を与えるかを評価するため、多変量解析に早期覚知の有無を加えたが、経過中の脳症発症のみ

が寄与因子として抽出された。脳症を発症した26例のうち初診時に脳症を発症していた3例を除く23例の肝不全診断から脳症発症までの期間は平均10.6日であった。この症例を早期覚知つまりネットワーク登録時に肝障害・肝不全いずれの基準を満たしていたかで2群に分け(登録時急性肝障害[5例]または急性肝不全[18例])、前述の期間をKaplan-Meier法で評価した。登録時肝障害群で平均27.6日であったが、登録時急性肝不全群では5.8日であった(図1; Log Rank, $p=0.028$)。同様に脳症発症から移植または死亡までの期間を2群で比較したが、有意差はなかった(図)。

D. 考察

これまでの検討で、ネットワーク登録による早期覚知と患者管理はネットワーク導入前より昏睡発現率は低下させたことが明らかとなっている。今回、発現率が低下した患者群を対象として、早期覚知が臨床経過に与える影響を検証した。

最終病型が急性肝不全であった患者の内科救命率が急性肝障害のそれよりも統計学的に有意に不良であったことより急性肝不全であること・肝不全への進展が予後に影響していることが明らかとなった。

急性肝不全患者のなかで肝障害の時期にネットワークに登録したこと(早期覚知)を説明変数に加えて、予後を目的変数として多変量解析を行ったが、経過中の昏睡発現のみが独立した因子であった。このことは早期覚知できても昏睡を発現した症例は予後不良であることを示しており、昏睡発現が移植の適応所見であることを明らかにした。一方で登録後に昏睡発現した症例で検討すると、PTが比較的保たれた急性肝障害の段階でネットワークに登録された患者では登録から昏睡までの期間が有意に長く、早期覚知により

昏睡発現までの全身管理の期間を確保できていた。また、昏睡発現から移植または死亡までの期間に差はなく昏睡発現後の人工肝補助は、早期覚知の有無によらず一定の効果を上げていることが推察された。急性肝不全診療で、肝移植による患者救命を考える場合、ネットワークによる早期覚知を行なった対象においても昏睡発現予測が移植適応の指標となることが明らかとなった。移植医療において、患者の早期覚知によりレシピエントの状態評価やドナー選定のための精査期間が確保でき、円滑な移植医療の実施を通じて予後改善に寄与する可能性が示唆された。

E . 結論

急性肝障害のうち昏睡を発現した急性肝不全患者は予後不良であり、その予測が肝移植の適応所見として有用であると考えられた。急性肝不全への進展前のシステム登録により肝不全進展から昏睡発現までの全身管理の期間が確保できていた。移植医療において、患者の早期覚知によりレシピエントの状態評価やドナー選定のための精査期間が確保でき、円滑な移植医療の実施を通じて予後改善に寄与する可能性が示唆された。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Sasaki T, Suzuki Y, Kakisaka K, et al. IL-8 induces transdifferentiation of mature hepatocytes toward the cholangiocyte phenotype. *FEBS Open Bio.* 2019 Dec;9(12):2105-2116.
2. Kakisaka K, Suzuki Y, Jinnouchi Y, et al. Unfavorable prognosis of patients with acute liver injury due to drug-induced liver injury and acute exacerbation of hepatitis B virus infection. *Hepatol Res.* 2019 Nov;49(11):1286-1293.

3. Kakisaka K, Sakai A, Yoshida Y, et al. Hepatitis B Surface Antibody Titers at One and Two Years after Hepatitis B Virus Vaccination in Healthy Young Japanese Adults. *Intern Med.* 2019 Aug 15;58(16):2349-2355.
4. Suzuki Y, Kakisaka K, Suzuki A, et al. A Lille model for predicting the response of severe alcoholic hepatitis to corticosteroid treatment in Japanese patients. *Hepatol Res.* 2019 Jul;49(7):758-764.

2. 学会発表

1. Kakisaka K, et al. A referral system and an artificial liver support system as intensive care for patients with acute liver failure. The 12th World Congress of International Society for Apheresis Oct. 20 Kyoto 2019
2. 柿坂 啓介, et al. 薬物性肝障害:臨床・研究の Up to Date 急性肝障害の予後不良要因としての薬物性肝障害の特徴. JDDW2019 神戸 2019年11月21日
3. 鈴木 悠地, et al. 脳死肝移植後に第VIII因子活性が減衰傾向を示した、血友病A合併C型非代償性肝硬変の1例. 第207回日本消化器病学会東北支部例会 秋田 2019年7月5日.
4. 吉田 雄一, et al. 岩手県におけるIgG-HEV抗体陽性率の推移に関する検討. 第105回日本消化器病学会総会 金沢 2019年5月10日.
5. 鈴木 悠地, et al. Acute-on-Chronic Liver Failureの一成因であるアルコール性肝炎に対する治療プロトコールの統一化を行って. 第55回日本肝臓学会総会 東京 2019年5月30日

6. 鈴木 悠地, et al. 急性肝不全:救命率の向上を目指した取り組み 昏睡型急性肝不全に対する On-line CHDF の昏睡覚醒効果に関する前向き国内多施設共同研究結果報告. 第 55 回日本肝臓学会総会 東京 2019 年 5 月 30 日 なし
7. 柿坂 啓介, et al. 急性肝不全(劇症肝炎)に挑む 病診連携による急性肝不全の内科治療向上の試みと今後の展望. 第 55 回日本腹部救急医学会総会 仙台 2019 年 3 月 7 日
8. 鈴木 悠地, et al. 肝不全の治療と肝移植の実際 急性肝不全ならびに重症アルコール性肝炎に対する内科的治療体制と展望. 第 206 回日本消化器病学会東北支部例会 仙台 2019 年 2 月 9 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

表 1 . 患者背景

Sex(M:F)		54 : 73
Age(range)		57.4 (16-86)
Etiology		
	AIH (32), DILI (23), HBV (acute [10], carrier [15], de novo [2]), Oral (15), Undetermined (30)	
Type of disease		
	Without coma : Coma(acute) : Coma(subacute) : LOHF 101 : 6 : 19 : 1	
ALF at registration (+ : -)		93 : 34
Survival : Deceased : Liver transplantation		93 : 27 : 7
		Mean (95% CI)
Total bilirubin	(mg/dL)	11.4 (9.8 - 12.9)
AST	(U/L)	1769 (1302 - 2237)
ALT	(U/L)	1634 (1317 - 1952)
CRNN	(mg/dL)	0.77 (0.69 - 0.86)
PT-INR		2.15 (1.93 - 2.38)

表 2 . 急性肝不全患者の予後因子についての多変量解析

	Odds	95% CI	p value
Sex (M)	0.82	0.18 - 3.74	0.7986
Coma (+)	253.2	19.3 - 3326.3	<0.0001
Age	1.03	0.98 - 1.08	0.1819
CRNN	7.07	0.60 - 82.69	0.1190
PT-INR	1.06	0.41 - 2.75	0.9024
T-Bil	1.03	0.96 - 1.09	0.4457
ALT	0.99	0.99 - 1.01	0.0728
ALF at regist.	3.19	0.53 - 19.02	0.2031

図1. ネットワーク登録後に昏睡を発現した患者における登録から昏睡発現までの期間の比較

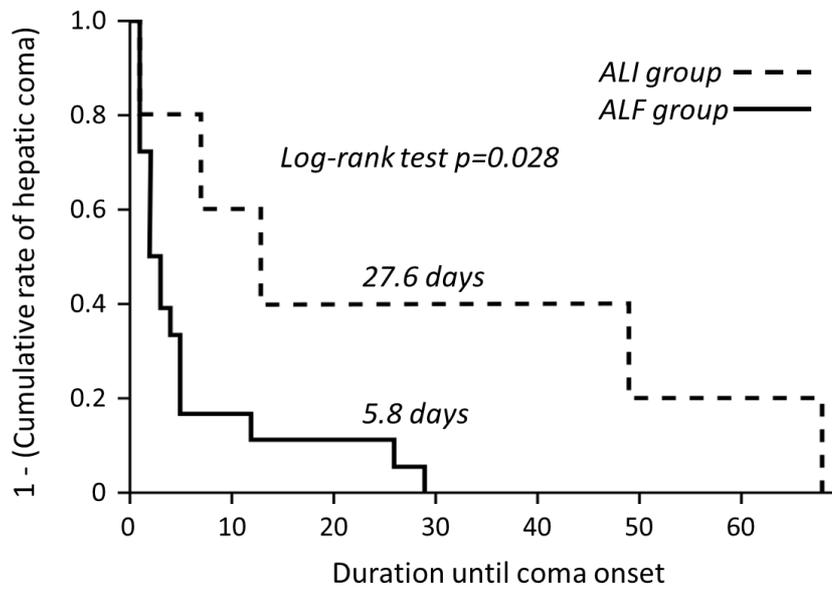


図2. ネットワーク登録後に昏睡を発現した患者における昏睡発現から死亡または肝移植までの期間の比較

