

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  
総合研究報告書

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：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。当施設のみならず、他施設共同研究の結果においても PT-INR 1.3 以上の症例は予後不良であった。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  
千葉大学付属病院救急科・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。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、簡便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、今回の研究を着想した。

本研究の目的は、多施設共同研究で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指標(代替えエンドポイント)として有用か検証することとした。

## 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。成因为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 が未測定の場合は除外し、検討を行った。初年度は当施設のみでの検討、それ以降は共同研究施設の症例を含めて検討した。

初年度：単施設のみで早期の PT% および PT-INR が予後予測に与える影響を解析した。

2 年目以降；多施設で早期 PT% または PT-INR が予後予測に与える影響を解析した。

### (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。

## C . 研究結果

初年度：鹿児島大学病院消化器センター消化器内科のみでの検討では、90 例が対象となり、転帰は内科的治療で生存が 80 例(88.9%)、肝移植 1 例(1.1%)、内科的治療で死亡が 9 例(10.0%)であった。死亡例のうち 7 例は、PT% 60%以下および PT-INR 1.3 以上で推移し、改善なく死亡した。2 例は PT の延長はなく、肝疾患以外の合併症で死亡した。

2 年目以降：多施設共同研究にて症例を集積し 670 例で検討した。症例を初回の PT% で 4 群(群：PT>80%、群：80 PT>60%、群：60% PT かつ PT>40% or PT-INR<1.5、群：40% PT or PT-INR 1.5)に分類すると、群は予後良好であったが、群では肝不全への進展率が 40.0%、肝移植実施率または死亡率が 5.0%、群では肝移植実施率または死亡率が 30.1%と予後不良であった。以上の検討より PT% 60%未満または PT-INR 1.3 以上が予後予測可能なカットオフと判断し、最終的に HGF 臨床試験に向けて治療介入時期、代替えエンドポイントとしての PT-INR の有用性を再検証した。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し、Day 8 の PT-INR が 1.3 未満であれば全例生存していた。

## D . 考察

初年度の解析により PT-INR 1.3 以上で推移することが、予後不良となる可能性が示唆された。2 年目以降の多施設での検討でも PT-INR 1.3 以上の症例は肝不全への移行および肝不全死が多かった。これらの症例を用いて、治療介入の時期としては PT-INR 1.3 以上、Day 8 の PT-INR 1.3 未満が予後改善の指標となり得ると考えられ、代替えエンドポイントとして有用であることが示唆された。

## 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、予後予測の指標としての有用性を検証した。HGF の臨床試験に向けて、治療介入時期としては、Day 1 の PT-INR 1.3 以上、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た。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nakao M, et al. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. J Gastroenterol. doi:10.1007/s00535-017-1394-2. 2017
- 2) Mochida S, et al. Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. Hepatol Res.48. 219-224. 2018.
- 3) Nakayama N, et al. A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. Hepatol Res.48. 303-312. 2018.
- 4) 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
- 5) 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) 森内昭博 他 .高齢者における急性肝不全の特徴 . 第 43 回日本急性肝不全研究会 . 広島 . 2017 年 6 月 7 日 .
- 2) 森内昭博 他 . PT-INR を指標とした急性肝障害患者への治療介入時期と治療目標の設定 . 第 53 回日本肝臓学会総会 . 広島 . 2017 年 6 月 8 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 .
- 4) 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 .
- 5) 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 .
- 6) 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
- 7) 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