

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

Acute-on-chronic liver failure 患者の予後調査：Fibrosis-4 index の有用性

研究協力者 寺井 崇二 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野
教授

研究要旨：【目的】 Acute-on-chronic liver failure (ACLF) は肝硬変患者の急激な肝機能低下を特徴とする疾患群である。非常に致死率が高く予後不良である。今回我々は、ACLF 発症のリスク因子を特定するために、ACLF 患者に集積して後ろ向きの研究を行った。

【方法】 ACLF の診断基準である T-bil > 5.0mg/dL と PT(<40%の 2 つの要因のうち 1 つのみを満たすものを拡大基準として extended-ACLF (EX-ACLF) と定義した。18 例の ACLF と 16 例の EX-ACLF 症例に集積して、ACLF 発症前の臨床検査値を比較した。

【結果】 ACLF 患者の致死率は EX-ACLF に比べて明らかに高かった。ACLF 発症前の解析から EX-ACLF 患者に比べて AST、Fibrosis-4 index (FIB-4)、AST to platelet ratio index (APRI) が有意に高値であったためこれらがリスク因子となる可能性を認めた。このうち FIB-4 は ACLF の重症度スコアである CLIF-C スコアと最もよく相関し、ACLF を発症しやすい患者は FIB-4 > 4.22 という結果であった。

【結論】 FIB-4 は ACLF 発症の有用な予測因子になる可能性を認めた。FIB-4 が高い肝硬変患者を慎重に管理することは、ACLF 発症を防ぐために有益な方法であると考えられる。

共同研究者

土屋淳紀 (新潟大学・講師)

(倫理面への配慮)

渡邊雄介 (新潟大学・特任助教)

すべて後ろ向きの研究である。本研究はヘルシンキ宣言に従い、研究参加者の登録につき、所属機関の倫理委員会の承認を得て行った研究である。

A. 研究目的

Acute-on-chronic liver failure 発症のリスク因子解析

B. 研究方法

18 名の Acute-on-chronic liver failure (ACLF) と 16 名の拡大基準 ACLF (EX-ACLF : extended-ACLF) に集積して ACLF を発症する前段階 (6 か月前まで) の臨床検査値を 2 群間比較した。

C. 研究結果

・ ACLF と EX-ACLF 患者の予後
ACLF 発症後の転帰につき解析したところ、ACLF では 18 例中 15 例 (83.3%) が死亡転帰を迎える一方で、EX-ACLF では 15 例中 1 例 (6.3%) のみが死亡転帰となっており、EX-ACLF に比べて ACLF の死亡率は高値であ

った。

・ ACLF 発症のリスク因子解析

ACLF を発症する前段階の臨床検査値においては、EX-ACLF に比べて ACLF 群で有意に AST、Fibrosis-4 index (FIB-4)、AST to platelet ratio (APRI) の 3 つが高値であった。この 3 つの臨床検査値と ACLF 重症度である Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C) の相関性をみるために Spearman rank correlation test を行うと、AST には有意な相関性を認めなかったが、FIB-4 (相関係数 = 0.764, $p < 0.001$) と APRI (相関係数 = 0.367, $p = 0.043$) には有意に正の相関を認め、FIB-4 が最も相関性を認めた。さらに詳細な解析を行うため、3 つの臨床検査値につき ROC 解析を行うと、重症な ACLF を発症するカットオフ値は AST = 45 IU/L (感度 94%、特異度 50%)、FIB-4 = 4.22 (感度 88%、特異度 87%)、APRI = 2.18 (感度 65%、特異度 81%) であった。そして ROC 下面積は FIB-4 が最大であった。

D. 考察

ACLF は EX-ACLF に比べて死亡率が高く、本邦の ACLF 診断基準は妥当であったと考えられる。また ACLF を発症しやすい状況は、FIB-4 が 4.22 を上回っている肝硬変患者であった。FIB-4 は肝線維化を反映する指標であることから、ACLF を発症する前段階の線維化が強い症例から発症しやすいといえる。肝線維化を改善するような治療開発により ACLF 発症を予防することができる可能性があると考えられる。

E. 結論

FIB-4 が予後不良である ACLF の有用な発症予測因子となる可能性を認めた。FIB-4 が高い肝硬変患者に対して慎重で適切な管理をすることで、ACLF の発症を予防できると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Watanabe Y, Tsuchiya A, Terai S, et al. Prognostic study of acute-on-chronic liver failure patients: usefulness of the Fibrosis-4 index. 投稿中

2. 学会発表

① 渡邊雄介、和栗暢生、寺井崇二
Acute-on-chronic liver failure 症例の検討と予後調査 (Fibrosis-4 index の有用性) 第 43 回東部肝臓学会 パネルディスカッション 1、WEB 開催、2020 年 12 月 3 日

② 渡邊雄介、土屋淳紀、寺井崇二、
Acute-on-chronic liver failure 症例の検討、劇症肝炎分科会、WEB 開催、2021 年 2 月 21 日

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特になし