

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

急性肝障害急性期の薬物性肝障害・自己免疫性肝炎診断スコア併用による
薬物性肝障害の診断の試み

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:急性肝障害・肝不全は成因で予後が異なる。特に薬物性肝障害(DILI)は早期治療介入による肝性脳症発症抑制の効果が乏しく、治療抵抗性を示す症例が存在する。一方で自己免疫性肝炎(AIH)は自己反応性の宿主免疫を抑制することで病勢制御が期待できる。両者を病初期に鑑別することが、急性肝障害・肝不全の初期治療戦略に重要であると考え、診療ネットワークに登録された急性肝障害の急性期臨床情報を用いて薬物性肝障害、自己免疫性肝炎の鑑別を試みた。AIH43名、DILI30名を対象に登録時所見を用いて診断に有意な指標をROC解析で評価した。DILI、AIHで平均年齢は両群とも57.7歳、男性は10名(33%)、10名(24%)であった。両群でIgG、ALT、血小板で有意差を認めた。RUCAM、国際AIHグループスコア(IAIHスコア)はDILI、AIHでそれぞれと7.27対4.72、3.4対13.6と両群で有意差を認めた。RUCAM、IAIHスコアによるDILIの分別能はAUROCで0.962、0.964であった。病初期での診断能を評価するためRUCAM、IAIHスコアから臨床経過・肝組織所見を除外した簡易結果を算出し、その診断能を評価したところ簡易RUCAM、IAIHスコアでAUROCは0.970、0.980であった。Youden indexで算出したカットオフ値によるDILIに対しての簡易RUCAM、IAIHスコアの陽性的中率は81%、91%、陰性的中率は100%、陽性的中率98%であった。AIH、DILIともスコア離脱後の臨床経過や組織所見を加味して診断されているが、簡易RUCAM、IAIHスコアが病初期のDILI診断に有用であ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

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、多くの成因で早期搬送システムを用いた治療介入により、昏睡発現率を低下できることが明らかになった。特に自己免疫性肝炎(AIH)による急性肝障害・肝不全では昏睡発現率が改善している。一方で、薬物性肝障害(DILI)の昏睡発現率は改善できていない。病初期にAIHとDILIを鑑別することで、適切な治療法選択が可能となる。

B. 研究方法

ネットワークに登録された急性肝障害・

肝不全のうち AIH、DILI115 名を抽出し、肝生検を施行され診断を確定できた AIH43 名、DILI30 名を比較検討した。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) を用いた。

C. 研究結果

2004 年 4 月—2017 年 12 月にネットワーク登録された肝炎成因急性肝障害・肝不全で肝生検を施行され診断を確定できた AIH43 名、DILI30 名を解析対象とした。AIH 診断はガイドラインに準拠し 1. ANA または ASMA 陽性、2. IgG>1.1xUNL、3. 組織所見、4. ステロイド治療反応性のいずれかを満たしたものとした。DILI の診断は独立した肝臓専門医が詳細な病歴を聴取、採血結果を参考に臨床経過を評価して診断した。平均年齢 57.7 歳、男性は AIH で 10 名 (33%)、DILI で 10 名 (24%) であった。登録時、IgG (成因、平均値；[AIH, 2470 mg/dL; DILI, 1471 mg/dL; p=0.003])、ALT (AIH, 934 U/L; DILI, 1291 U/L; p=0.014)、血小板 (AIH, 16.4 万; DILI, 19.5 万; p=0.047) に有意差があった。DILI、AIH を比較すると RUCAM スコア (7.27, 4.72; p<0.001)、IAIH スコア (3.4, 13.6; p<0.001) は両群間で有意差があった。DILI 診断に対する正確性は RUCAM スコアではカットオフ 6 で 0.877、IAIH スコアではカットオフ 8 で 0.932 であった。

病初期の AIH、DILI の鑑別を行うために、臨床経過や肝組織所見を除外した簡易版を作成し (表 1)、結果を算出した。簡易 RUCAM、IAIH で AUROC は 0.970、0.980 であった。DILI 診断に対する正確性は簡易 RUCAM ではカットオフ 2 で 0.904、簡易版 IAIH スコアではカットオフ 3 で 0.945 であった。DILI 診断に対して簡易 IAIH スコアで偽陰性となった症例は 1 例で女性、IgG 高値がスコ

アに影響していた。また偽陽性であった 3 例はすべて飲酒歴のある男性であった。簡易 RUCAM スコアでは偽陰性例はなく、偽陽性であった 7 例全てで飲酒歴がスコアに影響していた。AIH、DILI73 例のうち簡易 RUCAM2 以上かつ簡易 IAIH スコア 3 以下であったのは 32 例、このうち DILI は 29 例であった。簡易版の RUCAM、IAIH スコアの併用で 90.6% (29/32) の DILI が診断可能であった。

D. 考察

これまでの検討で、ネットワーク登録による早期治療介入でも薬物性肝障害の昏睡発現率を改善できていないことが明らかとなっている。今回、薬物性肝障害の早期診断法を立案し、今後の成因に則した治療方針決定のための基礎的検討をおこなった。

急性肝障害・肝不全成因のうち、ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎では、いずれも過剰な免疫反応が広汎肝細胞死を引き起こす主たる機序と考えられる。そのため、早期のステロイド投与が有効と想定できる。これに対し、薬物性肝障害では、肝細胞内のミトコンドリア障害による細胞機能低下あるいは細胞死が肝不全に至る主たる機序と考えられることから、ステロイドによる炎症・免疫抑制がそれほど障害を抑制し得ないと推定した。以上の病態仮説は、治療反応性不良の DILI の臨床経過に矛盾しない。薬物性肝障害ではこの機序に加えて、ハプテンと結合した薬物が抗原となった免疫機序の肝細胞死も想定される。早期のステロイドが奏功する症例に想定されている病態である。以上のことから、薬物性肝障害の病態はより複雑であると想定している。

本検討では、治療介入が有用な AIH と病態が複雑な DILI を病初期に鑑別することで、AIH への適切な治療介入方針、DILI へ

の嚴重な経過観察を目指した。臨床経過や生検結果を用いない簡易版 RUCAM、IAIH スコアの併用により DILI を鑑別することが可能であった。一方で、性別や IgG 値、飲酒歴が診断能を低下させていた。簡易スコアを適応する対象を検討する際に留意すべき項目であると考えられた。

E. 結論

AIH、DILI とも急性期離脱後の臨床経過や組織所見を加味して診断されているが、簡易 RUCAM、IAIH スコアが病初期の DILI 診断に有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Contrast-enhanced ultrasonography-based hepatic perfusion for early prediction of prognosis in acute liver failure. Kuroda H, Abe T, Fujiwara Y, Nagasawa T, Suzuki Y, Kakisaka K, Takikawa Y. *Hepatology*. 2020 Nov 5. doi: 10.1002/hep.31615. Online ahead of print.
2. Early identification using the referral system prolonged the time to onset for hepatic encephalopathy after diagnosing severe acute liver injury. Kakisaka K, Suzuki Y, Abe H, Watanabe T, Yusa K, Sato H, Takikawa Y. *Sci Rep*. 2020 Oct 14;10(1):17280. doi: 10.1038/s41598-020-74466-2.
3. Multicenter study on the consciousness-regaining effect of a newly developed artificial liver support system in acute liver failure: An on-line continuous hemodiafiltration system. Takikawa Y, Kakisaka K, Suzuki Y, Ido A,

Shimamura T, Nishida O, Oda S, Shimosegawa T. *Hepatol Res*. 2020 Sep 18. doi: 10.1111/hepr.13557. Online ahead of print.

2. 学会発表

1. 肝疾患と免疫 高度肝障害の病理病態に關与する細胆管増生の制御機構の解析、鈴木 悠地 他：JDDW 2020 (神戸)
2. 岩手県における HEV 新規感染率に関する検討、吉田雄一 他：JDDW2020 (神戸)
3. 脳死肝移植待機登録し集学的治療を行った、HBV キャリア急性増悪による Acute-on-chronic liver failure の 1 例、水谷 久太 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)
4. esomeprazole により重篤な薬物性肝障害を発症し死亡した一例、金沢 条 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)
5. 新型コロナウイルス拡大防止策に伴う飲酒量増加を契機としたアルコール関連肝疾患の 3 症例、阿部 弘昭 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)
6. 臨床応用を見据えた肝の臓器再生研究の展望 成熟肝細胞から胆管上皮細胞への分化可塑性を制御する Interleukin-8 の役割、佐々木 登希夫 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)
7. よりよい肝移植医療のあり方を探る 肥満レシピエントの生体肝移植・脳死肝移植における短期成績に与える影響、高原 武志 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)
8. よりよい肝移植医療のあり方を探る 急性肝障害ネットワーク登録は移植準備期間確保に有用である、柿坂 啓介 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)

9. 急性肝不全と ACLF:概念の整理と治療の標準化 造影超音波検査を用いた急性肝不全の組織性状診断と予後予測、黒田 英克 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)
 10. 新たな疾患概念、アルコール関連肝疾患(alcohol-related liver disease):現状と展望 アルコール性肝炎 (Alcoholic hepatitis)に対する重症度評価に基づいたステロイド治療介入と Lille model による予後評価、鈴木 悠地 他：肝臓学会東部会 2020 (岩手)
 11. 急性肝不全の病態と治療 肝性脳症が急性肝不全の予後を規定し、その予測が肝移植の準備基準として有用である、柿坂啓介 他：消化器病総会 2020 (広島)
 12. 肝不全治療の現状と課題 当科での急性肝不全に対する肝移植、高原 武志 他：肝臓学会総会 2020 (大阪)
 13. 肝不全治療の現状と課題 非昏睡型急性肝不全の早期予後予測としての肝受容体シンチグラフィの有用性の検討、鈴木悠地 他：肝臓学会総会 2020 (大阪)
 14. 薬物性肝障害の診断と治療 急性肝障害急性期の薬物性肝障害・自己免疫性肝炎診断スコアの併用は薬物性肝障害の診断に有用である、柿坂啓介 他：肝臓学会総会 2020 (大阪)
- 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 . RUCAM、IAIH スコア、簡易版 RUCAM、簡易版 IAIH スコア

RUCAM	簡易版 RUCAM
Time to onset	Time to onset
Course	
Risk factor: Age	Age
Risk factor: Alcohol or Pregnancy	Alcohol or Pregnancy
Concomitant drug(s)	Concomitant drug(s)
Exclusion of other causes of liver injury	
Previous information on hepatotoxicity of the drug	
Response to readministration	
IAIH スコア	簡易版 IAIH スコア
Sex	Sex
ALP/AS(L)T	ALP/AS(L)T
IgG	IgG
ANA, SMA, LKM-1 antibody	ANA, SMA, LKM-1 antibody
AMA	AMA
Virus markers	
Medication	Medication
Alcohol intake	Alcohol intake
Histology (Bile duct, Plasma cell, Interface hepatitis)	
Other autoimmune disease	
Response to the therapy	