

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

急性肝障害における治療介入指標としてのマーカー探索

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：急性肝不全は予後不良な疾患であり、広範囲な肝細胞死、それに引き続く再生不全の観点から肝不全へ移行した後の治療介入では効果的な内科的治療介入は困難と考えられる。今回我々は早期の PT-INR を用いて 1.3 をカットオフとし、治療介入指標として妥当かを検証した。PT-INR1.3 以上、1.5 未満の時点でステロイド治療を開始された自己免疫性肝炎、薬物性肝障害、成因不明例は PT-INR 1.5 以上の症例に比し、予後良好であった。また PT-INR1.3 以上、1.5 未満の時点で核酸アナログ製剤を投与された HBV 初感染の症例も同様に予後は良好であった。以上のことから、急性肝障害症例において治療介入の指標として PT-INR 1.3 をカットオフとすることが妥当であることが示唆された。

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・腎臓内科学

加藤 直也 先生

千葉大学附属病院救急科・集中治療部

安部 隆三 先生

国際医療福祉大学成田病院消化器内科

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・血液病態学

清水 雅仁 先生

山口大学大学院 消化器病態内科学

高見 太郎 先生

A. 研究目的

急性肝不全は予後不良な疾患で、特に昏睡型の症例は内科的治療による救命率は低い。以前より我々は急性肝障害における PT-INR の予後予測能に着目し、研究を行ってきた。鹿児島大学および岩手医科大学の共同研究では最終観察時の PT-INR 1.3 以上の症例では肝移植実施率や死亡率が高く、1.3 未満であれば死亡例はなかったことから、PT-INR 1.3 をカットオフとし、予後予測が可能であることが示唆された。加えて、令和元年度には、他施設共同研究により集積した 595 例を解析し、PT-INR を最初に測定した日を Day 1 とした時、Day 1 の PT-INR が 1.3 以上の症例は非常に予後が不良であり、Day 8 の PT-INR が 1.3 未満であれば全例生存していたことを報告した。肝細胞破壊、それに伴う Coagulopathy の観点からは急性肝不全の定義である PT-INR 1.5 以上での治療介入はタイミングとして遅い

と考えられ、より早期の治療介入が望まれる。そこで、今回我々は予後予測のカットオフ値としている PT-INR 1.3 が急性肝障害症例の治療介入の指標として妥当かについて検討した。

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。成因がその他、悪性腫瘍、アルコール性、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 of 症例は除外し、595 例で検討を行った。595 例中、自己免疫性肝炎（以下、AIH）124 例、薬物性肝障害（以下、DILI）122 例、成因不明（Indeterminate）122 例、HBV 初感染 81 例含まれ、それぞれ Day 1 時点で PT-INR 1.3 以上、かつステロイド治療または核酸アナログ製剤を Day 1 から 1 週以内に開始された症例が 33 例、31 例、34 例、30 例であった（図 1, 2）。これらの症例を PT-INR 1.3 以上かつ 1.5 未満と 1.5 以上の 2 群に分け、Kaplan-Meier 法を用いて以下の検討を行った。

検討 1：ステロイド治療における PT-INR 1.3 の妥当性

検討 2：核酸アナログ製剤による PT-INR 1.3 の妥当性

図 1: 検討 1 における解析対象

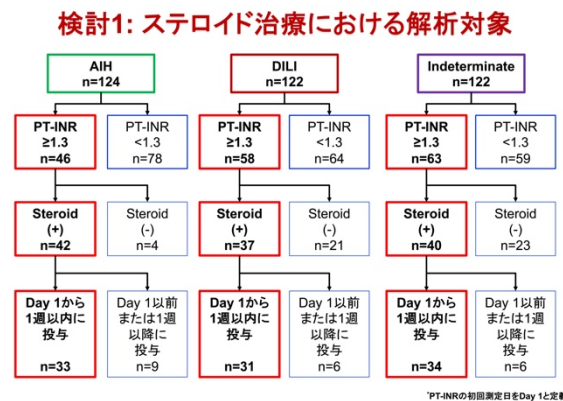
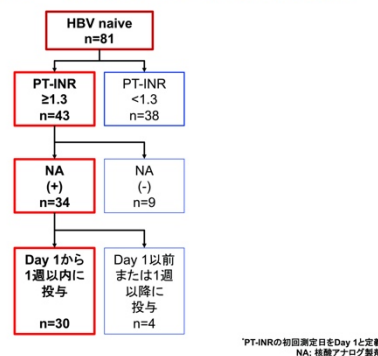


図 2: 検討 2 における解析対象

検討2: 核酸アナログ製剤における解析対象



（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のみに使用する。

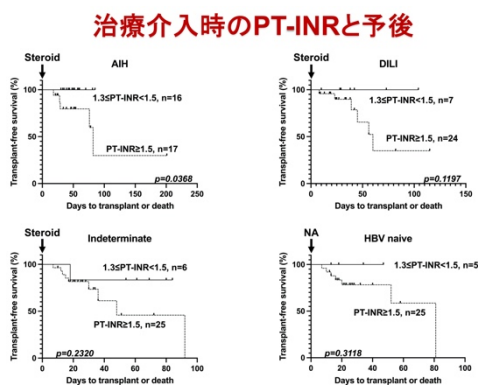
C. 研究結果

検討 1：AIH では、PT-INR 1.3 以上かつ

1.5未満の症例が16例、1.5以上の症例が17例であった。累積肝移植無実施生存率は、PT-INR 1.3以上かつ1.5未満は全例生存し、1.5以上の症例では有意に予後が不良であった ($p=0.0368$)。DILIにおいては、PT-INR 1.3以上かつ1.5未満の症例が7例、1.5以上の症例が24例であった。累積肝移植無実施生存率は、PT-INR 1.3以上かつ1.5未満は全例生存し、1.5以上の症例では予後が不良であったが、有意差はなかった ($p=0.1197$)。成因不明では、PT-INR 1.3以上かつ1.5未満の症例が6例、1.5以上の症例が25例であった。累積肝移植無実施生存率は、PT-INR 1.5以上の症例では予後が不良であったが、有意差はなかった ($p=0.2320$)。

検討2：PT-INR 1.3以上かつ1.5未満の症例が5例、1.5以上の症例が25例と前者は少数例であった。累積肝移植無実施生存率は、PT-INR 1.3以上かつ1.5未満は全例生存し、1.5以上の症例では予後が不良であったが、有意差はなかった ($p=0.3118$) (図3)。

図3: PT-INR と予後



D. 考察

今回、多施設の後向き観察研究で集積した急性肝障害症例のうち、ステロイド治

療および核酸アナログ製剤による治療介入のタイミングとして、早期のPT-INR 1.3をカットオフとした治療介入指標が妥当かを検討した。ステロイド治療が行われている症例は主にAIH、DILI、成因不明であったが、いずれの成因でもPT-INRが1.3以上で1.5未満の症例では治療介入後、予後が良好で、急性肝不全の定義となるPT-INR 1.5以上での治療介入では予後が不良であった。しかしながら、DILIおよび成因不明はステロイドを全例投与されているわけではなく、投与された症例のみでの解析であり、バイアスがかかっている。一方でAIHの症例はほぼ全例ステロイド治療が行われているため、そのバイアスは排除され、データの信頼性は高いと考えられる。核酸アナログ製剤を投与されたHBV初感染の症例においても、少数例ではあるが、PT-INRが1.3以上で1.5未満の症例では治療介入後、予後が良好であり、HBV初感染例における治療介入のタイミングとしてPT-INR 1.3をカットオフとするには妥当である可能性が示唆された。

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、成因別に治療介入時期について検証した。急性肝障害に対する治療介入時期としては、少なくともDay 1のPT-INR 1.3以上かつPT-INR 1.5未満の時点が妥当と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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