

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

搬送システムによる集積データを用いた劇症化予知式の Update

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:2004年より劇症化予知式に基づいた急性肝障害ネットワークを運用している。予知式作成当時と比して各成因における劇症化率は大きく変化している。これまでに集積した症例を用いて、成因ごとに設定していたリスクを考慮しない改訂版予知式と従来の予知式の劇症化予知精度を検証した。2004年から2021年までにネットワークに登録された肝炎成因による急性肝障害患者460例を対象とした。460例のうち無作為に30%の抽出を60回繰り返し、データセットを作成した。それぞれのデータセットで現行の予知式と改訂版予知式の劇症化予知精度をAUCで評価した。改訂版予知式のAUCから現行の予知式のAUCの差を60セットすべてで評価したところ、中央値0.001155、95%信頼区間が[0.000516 - 0.01793]であり、改訂版劇症化予知式の診断精度が良好であった。改訂版劇症化予知式をもとにPT-INRを用いる式も作成した。ネットワークによる患者早期覚知を継続し、改訂版劇症化予知式の有用性を今後検証していく。

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講師

A. 研究目的

急性肝障害の約1~2%が昏睡型急性肝不全に移行し、内科救命率は20-40%と依然予後不良である。昏睡型急性肝不全の救命率は依然不良である。北東北における肝不全の集学的治療（肝移植を含む）を行う専門施設として、広域診療ネットワークを構築し、重症化または重症化の可能性の高い症例の早期治療介入を行っている¹⁾。これまでの研究から、成因毎の劇症化率は予知式作成当初とは大きく変化している²⁾。ネットワークによる患者早期覚知を前提として、現在の成因毎の劇症化率を考慮した劇症化予知式の改訂を試

みた。

B. 研究方法

2004年4月から2021年1月までにネットワークに登録された肝炎成因の急性肝障害患者460名を対象とし、劇症化予知式における成因の項で、すべての成因を0.5とした改訂劇症化予知式による劇症化確率を算出し、現行の予知式との劇症化予知精度を検証した。現行の劇症化予知式、改訂劇症化予知式、その後作成したPT-INRを用いた予知式の算出に用いたそれぞれのLambdaは図1にまとめた。全症例の30%を統計ソフトで無作為に60回抽出し作成したデータセットそれぞれにおける劇症化予知に対するAUCを算出した。予測精度検証は改訂劇症化予知式と現行の予知式のAUCの差の95%信頼区間で評価した。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。

C. 研究結果

患者背景は年齢中央値 54 才、男性 213 名 (46%)、最終病型が急性肝障害 267 例、急性肝不全非昏睡型 157 例、急性肝不全昏睡型 33 例 (急性型 10 例、亜急性型 23 例)、遅発性肝不全 3 例であった。死亡 38 例、肝移植 8 例であった。血液検査所見は表 1、成因は図 2 に示す。

60 データセットでそれぞれ算出した劇症化予知に対する AUC の中央値、95%信頼区間は、現行の予知式、改訂劇症化予知式はそれぞれ 0.883、[0.869 - 0.897]、0.895、[0.880 - 0.910]であった。データセットごとに改訂版予知式の AUC から現行の予知式の AUC の差を算出したところ、差の中央値、95%信頼区間は 0.001155、[0.000516 - 0.01793]であった。それぞれの予知式に対して

Hosmer-Lemeshow test をおこなった。460 例をそれぞれの劇症化予知式に基づいて重症順に 10 分割し、予測劇症化確率と分割した群内で観察された劇症化割合を比較した。高危険群である第 1 群において現行の予知式では予測確率の中央値と劇症化割合は 67%、39%であったが (図 3 a)、改訂予知式では 63%、50%と差が改善していた (図 3 b)。

改訂劇症化予知式の劇症化診断能を ROC 解析で検討した。予測確率 20%、50%でそれぞれ感度 0.83、特異度 0.82、感度 0.50、特異度 0.98 であった。

改訂版予知式をもとに PT-INR を用いた改訂版予知式を作成した。算出された結果は改訂版予知式の結果と $\rho=0.981$, $p<0.0001$ と有意な正の相関関係であった。

D. 考察

肝炎成因による急性肝障害に対して劇症化予知式により算出された劇症化確率によって専門施設への搬送や特殊治療を行う広域診療ネットワークに集積されたデータを用いて劇症化予知式の改訂をおこなった。予

知式作成時から各成因における劇症化率は大きく変化しており、それぞれの成因で劇症化のリスクが低下していた。これに基づいたすべての成因のリスクを同等とし成因因子に 0.5 を代入し定数項とした改訂版予知式を作成した。

Hosmer-Lemeshow test では高危険群に分類される第一群での予測劇症化確率の中央値と劇症化割合の差が、現行の予知式の場合と比較して改善されており、より正確に劇症化を予知することが可能となった。専門施設搬送、特殊治療開始基準として運用していた劇症化確率 20%、50%の基準についても 20%では高い感度、50%では高い特異度であり、現行のシステムと同様の運用が可能な精度であった。

いずれの予知式でも第 2 群では予測劇症化確率と劇症化割合に大きな差があった。これは第 2 群に早期覚知に基づいた適切な治療介入で劇症化を免れた症例が多く含まれていたためであることを想定している。現在、B 型肝炎ウイルスによる急性肝不全に対する核酸アナログや自己免疫性肝炎による急性肝不全に対するステロイド治療など有効性が期待される薬剤治療が報告されており、これらの治療が早期に導入できている効果も影響している可能性がある。

各成因で劇症化率が低下し、急性肝不全昏睡型の症例数は予知式作成当時より減少傾向にある。一方で、急性肝不全昏睡型の内科救命率の劇的な改善はない。これは早期覚知、治療介入でも劇症化を抑制できず予後不良となる病態が存在していることを示唆している。専門施設として搬送後により詳細な重症度評価を行い³⁻⁴⁾、これらの病態を呈する患者を抽出し円滑な移植医療との連携の必要性が明らかとなった。

文献

1. Takikawa Y, et al. J Hepatol. 2009

- Dec;51(6):1021-9.
2. Kakisaka K, et al. Cytokine. 2016 Oct; 86:21-28.
 3. Kuroda H, et al. Hepatology. 2021 Jun;73(6):2455-2467.
 4. Suzuki Y, et al. Sci Rep. 2021 Jun 15;11(1):12518.
- F. 研究発表
1. 論文発表
 1. 柿坂啓介、鈴木悠地、吉田雄一、滝川康裕. 肝臓 62(10), 613-619, 2021
 2. Kuroda H, Abe T, Fujiwara Y, Nagasawa T, Suzuki Y, Kakisaka K, Takikawa Y. Hepatology. 2021 Jun;73(6):2455-2467.
 3. Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y, Nishikawa H, Hige S, Takikawa Y, Taniai M, Ishikawa I, Yasui K, Takaki A, Takaguchi K, Ido A, Kurosaki M, Kanto T, Nishiguchi S, Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group in the 54th Annual Meeting of JSH J Gastroenterol. 2021 Feb;56(2):158-167.
 4. Fujiwara Y, Suzuki K, Yusa K, Eizuka M, Miura M, Watanabe Y, Takahashi H, Takikawa Y. Intern Med. 2021;60(7):1027-1033.
 5. Hisanaga T, Hidaka I, Sakaida I, Nakayama N, Ido A, Kato N, Takikawa Y, Inoue K, Shimizu M, Genda T, Terai S, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S, Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group Of Japan. JGH Open. 2021 Mar 5;5(4):428-433.
 6. Suzuki Y, Suzuki A, Kakisaka K, Takikawa Y. Clin Case Rep. 2021 May 25;9(5):e04326.
 7. Suzuki Y, Kakisaka K, Sato T, Mikami R, Abe H, Sasaki T, Takikawa Y. Sci Rep. 2021 Jun 15;11(1):12518.
 8. Kakisaka K, Suzuki Y, Abe H, Eto H, Kanazawa J, Takikawa Y. Clin J Gastroenterol. 2021 Oct;14(5):1470-1475
 9. Kakisaka K, Suzuki Y, Kowata S, Ito S, Takikawa Y. Intern Med. 2021;60(15):2431-2436
 10. Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Imai Y, Tomiya T, Terai S, Yoshiji H, Genda T, Ido A, Inoue K, Kato N, Sakaida I, Shimizu M, Takikawa Y, Abe M, Abe R, Chayama K, Hasegawa K, Inui A, Kasahara M, Ohira H, Takana A, Takikawa H, Mochida S. J Gastroenterol. 2021 Dec;56(12):1092-1106.
 11. Matsumoto K, Ohfuji S, Abe M, Komori A, Takahashi A, Fujii H, Kawata K, Noritake H, Tadokoro T, Honda A, Asami M, Namisaki T, Ueno M, Sato K, Kakisaka K, Arakawa M, Ito T, Tanaka K, Matsui T, Setsu T, Takamura M, Yasuda S, Katsumi T, Itakura J, Sano T, Nishitani A, Ueno Y, Terai S, Takikawa Y, Morimoto Y, Yoshiji H, Mochida S, Ikegami T, Masaki T, Kawada N, Ohira H, Tanaka A. J Gastroenterol. 2022 Jan;57(1):19-29.
 12. Suzuki Y, Kakisaka K, Takikawa Y. Hepatology. 2021 Dec 13. doi: 10.1002/hep.32280. Online ahead of print.
 13. Kakisaka K, Suzuki Y, Takahashi F, Takikawa Y. Hepatol Res. 2022 Apr;52(4):401-410.

1. 学会発表

1. 小岡 洋平、柿坂 啓介、滝川 康裕、日本門脈圧亢進症学会雑誌(1344-8447)27 巻 3 号 Page176(2021. 08)
2. 岩泉 康子、三浦 幸枝、宮坂 昭生、滝川 康裕、日本消化器病学会雑誌(0446-6586)118 巻臨増総会 Page A262(2021. 03)
3. 柿坂 啓介、鈴木 悠地、滝川 康裕、日本消化器病学会雑誌(0446-6586)118 巻臨増総会 Page A226(2021. 03)
4. 柿坂 啓介、鈴木 悠地、滝川 康裕、日本消化器病学会雑誌(0446-6586)118 巻臨増総会 Page A109(2021. 03)
5. 金沢 条、鈴木 悠地、柿坂 啓介、滝川康裕、日本消化器病学会東北支部例会プログラム・抄録集 210 回 Page39(2021. 02)
6. 鈴木 悠地、柿坂 啓介、滝川 康裕、肝臓(0451-4203)62 巻 Suppl. 1 Page A115(2021. 04)
7. 柿坂 啓介、鈴木 悠地、滝川 康裕、肝臓(0451-4203)62 巻 Suppl. 1 Page A113(2021. 04)

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. 患者背景

		Median	IQR	Range (Min – Max)
Age		54	30.3	
PT	%	62.85	25.875	4.4 – 100
PTINR		1.32	0.4225	0.88 – 8.96
AST	U/L	808	1122	42 - 25958
ALT	U/L	1021	1408	63 - 13448
T-Bil	mg/dL	5.5	9.3	0.2 – 38.2
Cre	mg/dL	0.66	0.27	0.10 – 6.83
NH₃	mg/dL	49	31	31 - 343

図1. 劇症化予知式

劇症化予知式

$$\lambda = [0.692 \times \ln(1 + \text{T-Bil (mg/dL)})] - 0.065 \times \text{PT(\%)} + [1.388 \times \text{Age(years)}] + [0.868 \times \text{Etiology}] - 1.156,$$

- Age is 1 in patients older than 50 years
- Etiology is 1 : flare-up of HBV, AIH or unknown

改訂劇症化予知式

$$\lambda = [0.692 \times \ln(1 + \text{T-Bil (mg/dL)})] - 0.065 \times \text{PT(\%)} + [1.388 \times \text{Age(years)}] + [0.868 \times 0.5] - 1.156$$

$$= [0.692 \times \ln(1 + \text{T-Bil (mg/dL)})] - 0.065 \times \text{PT(\%)} + [1.388 \times \text{Age(years)}] - 0.772$$

- Age is 1 in patients older than 50 years

改訂劇症化予知式 (PT-INR)

$$\lambda = [0.692 \times \ln(1 + \text{T-Bil (mg/dL)})] - 5.811 \times \text{PT-INR} + [1.388 \times \text{Age(years)}] - 0.772$$

- Age is 1 in patients older than 50 years

劇症化確率 : $p = 100 / (1 + e^\lambda)$

図2. 各成因の割合

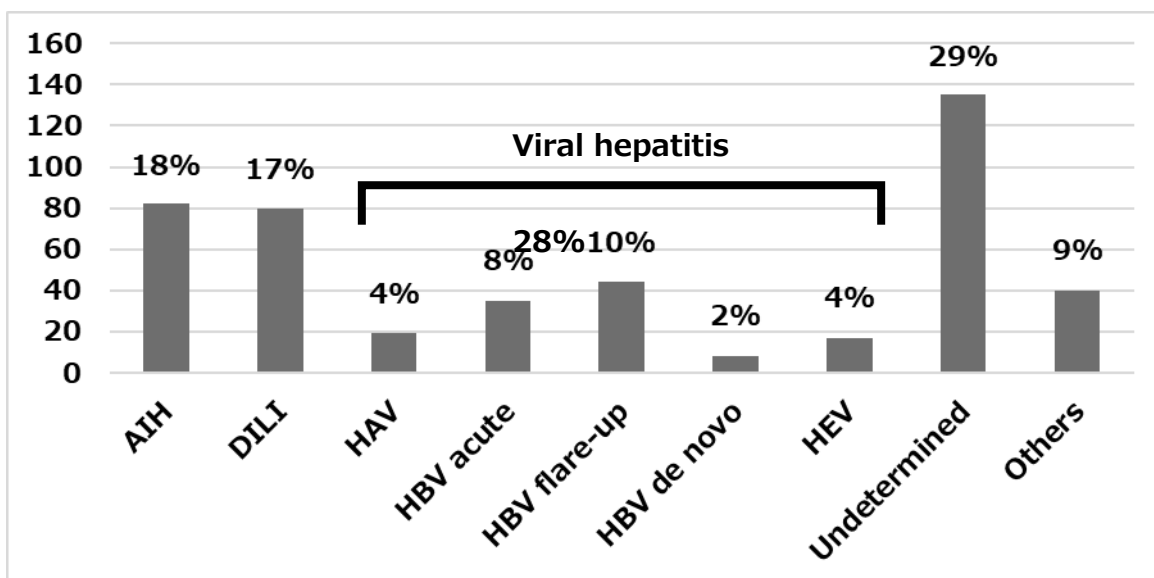
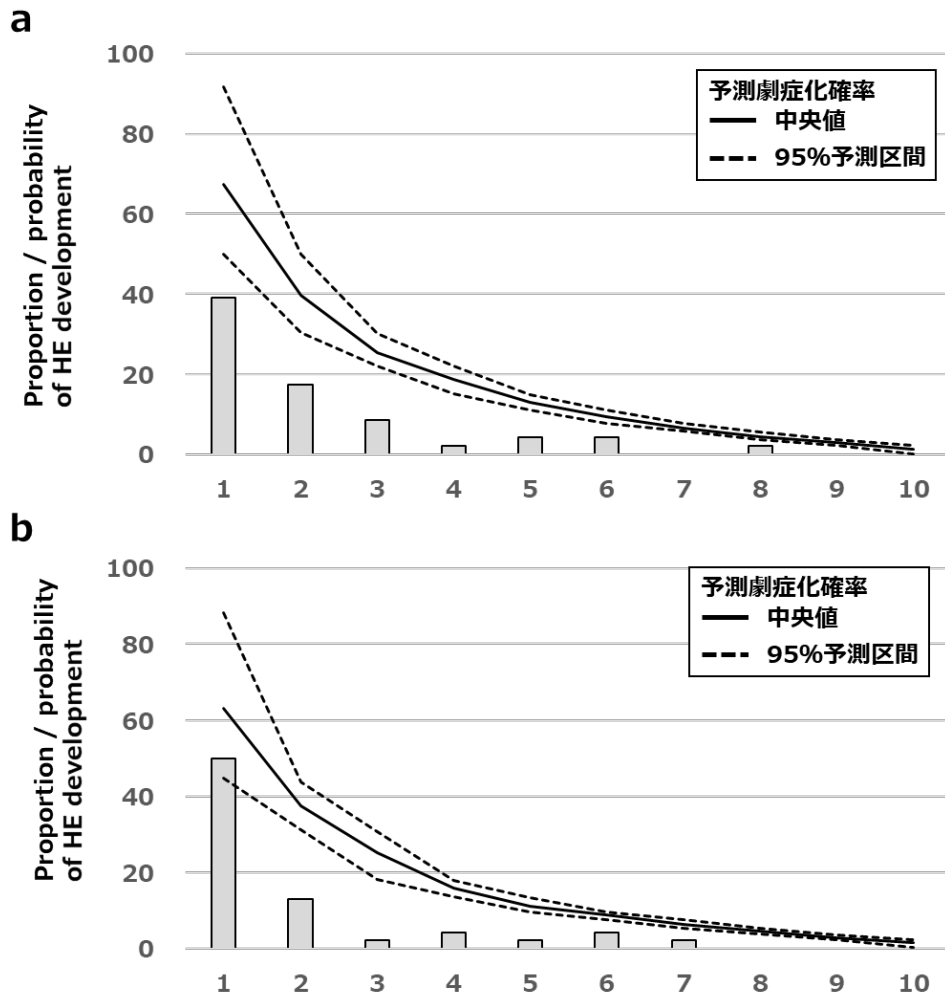


図3. Hosmer-Lemeshow test



a: 劇症化予知式、b: 改訂劇症化予知式

図4. 改訂劇症化予知式による劇症化診断能 (ROC 解析)

