

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

急性肝障害症例における治療介入指標および予後改善指標としての
早期 PT-INR の有用性

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、内科的治療による救命率が非常に低い病態である。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、予後改善指標としての意義を明らかにしてきた。今回早期の PT-INR が独立した予後予測因子となりうるか、またその予後予測能は最も優れているかを検証した。統計学的手法を用いて、年齢、成因、PT-INR を含めた各種パラメーターを用いて解析すると、PT-INR は、PT-INR を最初に測定した日である Day 1、Day 8 時点いずれにおいても独立した予後因子であった。さらに ROC 解析で予後予測能を評価すると、PT-INR が最も AUROC が高く、統計学的にも他のパラメーターより有意に予後予測能が高く、MELD スコアと比較しても非劣性であった。以上のことから、急性肝障害症例において治療介入指標、予後改善指標として PT-INR を用いることは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
柿坂 啓介 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

鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学
熊谷 公太郎 先生

A. 研究目的

急性肝不全は予後不良な疾患である。特に昏睡型は内科的治療による救命率は低く、肝移植以外に有効な治療法がない。我々は以前より急性肝障害、急性肝不全の予後予測の指標として、早期のプロトロンビン時間 (PT-INR) の変化に着目してきた。急性肝不全の定義には PT-INR 1.5 以上が含まれているが、PT-INR が 1.5 以上となった時点では広範囲な肝細胞死が生じており、その時点で内科的治療介入を行っても遅い可能性が考えられる。そこで我々は先行研究により、前急性肝不全状態である PT-INR 1.3 をカットオフとすることで、早期に予後が予測できることを見出した。令

和元年度から、多施設共同研究により集積した急性肝障害 595 例を解析し、PT-INR を最初に測定した日を Day 1 と定義した時、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。今回我々はこのコホートを用いて、PT-INR が独立した予後因子となりうるか、また予後予測能が最も優れているかについて検証した。

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、PT-INR が未測定の場合は除外し、595 例で以下の検討を行った。PT-INR を最初に測定した日を Day 1 とし、背景に関しては Table 1 に示す。

Table 1. Patient characteristics of Study 1 cohort.

Total number of patients	N=595
Duration of observation (days)	30 (1–455)
Age (years)	54 (9–88)
Sex	
Male	279 (47%)
Female	316 (53%)
Etiology	
Viral (HAV/HBV/HCV/HEV/Others)	211 (46/115/5/20/25) (35%)
AIH	124 (21%)
DILI	122 (21%)
Indeterminate	121 (20%)
Ischemic liver injury	17 (3%)
Final disease type	
ALI excluding ALF	350 (59%)
ALF without HE	179 (30%)
ALF with HE, Acute type	30 (5%)
ALF with HE, Subacute type	36 (6%)
Outcome	
Transplant-free survival	535 (90%)
Liver transplantation	13 (2.2%)
Death	47 (7.8%)
PT-INR (n=595)	1.28 (0.8–18.9)
T-bilirubin (mg/dL) (n=593)	5.1 (0.3–47.3)
D/T ratio (n=533)	0.68 (0.10–0.95)
Platelet count ($\times 10^4$ /mL) (n=589)	17.3 (0.3–49.5)
ALT (U/L) (n=595)	1,343 (301–12, 119)
MELD score (n=577)	16 (6–40)
Treatments and median when to start treatments	
Steroids (n=310)	2 (-100–86)*
Nucleoside/nucleotide analogs (n=82)	1 (-81–34)*
Plasma exchange and/or hemodiafiltration (n=81)	1 (-6–77)*

検討 1 : Day 1 および Day 8 における予後因子の解析 (年齢、性別、成因、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数、ALT 値、MELD スコアを用いて Kaplan-Meier 法 (単変量解析) および Cox 回帰分析 (多変量解析))

検討 2 : Day 1 および Day 8 における予後予測能の比較 (年齢、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数、ALT 値、MELD スコアを用いて ROC 解析を行い Delong test で比較)

(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、個人の特がでできないように配慮してデータベース作成シ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

検証 1 : Day 1 における予後因子として、年齢、性別、成因、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数、ALT 値、MELD スコアを用いて Kaplan-Meier 法を行った。予後不良因子として、男性、PT-INR、総ビリルビン、血小板数、ALT 値、MELD スコアが挙げられた。多変量解析を行うにあたり、今回のコホートでは移植例 + 死亡例が 60 例であり、選択可能な変数は 6 因子未満と考えられた。また変数を選択するにあたり、すでに既報にて予後因子と判明している PT-INR、総ビリルビン、血小板数を選択した。MELD スコアは非常に有用な予後予測因

子ではあるが、PT-INR、総ビリルビンが計算式に含まれており交絡することと、より簡便な予後予測因子を見出すことを目的としており、今回の解析からは外した。多変量解析では、いずれの因子も有意差があるが、PT-INR が最もハザード比が高かった (Table 2)。

Table 2. Identification of independent prognostic factors on day 1 in patients with ALI and ALF.

Factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard ratio (95% confidence interval)	p-value	Hazard ratio (95% confidence interval)	p-value
Age, years	1.016 (1.000–1.033)	0.054	-	-
Sex				
Male	1.000			
Female	0.550 (0.330–0.919)	0.022*	-	-
Etiology				
Viral infection	1.000			
AIH	0.242 (0.098–0.597)	0.002*	-	-
DILI	0.733 (0.356–1.507)	0.398	-	-
Indeterminate	1.208 (0.644–2.264)	0.556	-	-
Ischemic liver injury	2.418 (0.723–8.083)	0.152	-	-
PT-INR	1.264 (1.207–1.324)	<0.0001***	1.330 (1.240–1.426)	<0.0001***
T-bilirubin (mg/dL)	1.054 (1.028–1.081)	<0.0001***	1.082 (1.050–1.116)	<0.0001***
D/T ratio	3.098 (0.523–18.344)	0.213	-	-
Platelet count ($\times 10^4$ /mL)	0.927 (0.890–0.964)	<0.0001***	0.907 (0.868–0.948)	<0.0001***
ALT (U/L)	1.000 (1.000–1.000)	0.002*	-	-
MELD score	1.175 (1.142–1.212)	<0.0001***	-	-

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, and ****p<0.0001. All laboratory data and MELD scores were measured on day 1. PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio; ALI: acute liver injury; ALF: acute liver failure; AIH: autoimmune hepatitis; DILI: drug-induced liver injury; ALT: alanine aminotransferase; D/T ratio: direct bilirubin/total bilirubin ratio

Day 8 も Day 1 と同様の解析を行った。単変量解析では、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板、MELD スコアに有意差を認めた。Day 1 の検証と同様に多変量解析には既往にて報告のある PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数を選択した。いずれも有意差あったが、PT-INR が最もハザード比が高かった (Table 3)。

Table 3. Identification of independent prognostic factors on day 8 in patients with ALI and ALF.

Factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard ratio (95% confidence interval)	p-value	Hazard ratio (95% confidence interval)	p-value
Age, years	1.015 (0.995–1.036)	0.134	-	-
Sex				
Male	1.000			
Female	0.663 (0.358–1.229)	0.192	-	-
Etiology				
Viral infection	1.000			
AIH	0.504 (0.168–1.515)	0.223	-	-
DILI	1.053 (0.474–2.340)	0.899	-	-
Indeterminate	0.731 (0.316–1.691)	0.463	-	-
Ischemic liver injury	1.270 (0.358–4.449)	0.711	-	-
PT-INR	1.785 (1.493–2.133)	<0.0001***	1.459 (1.072–1.973)	0.016*
T-bilirubin (mg/dL)	1.071 (1.033–1.110)	<0.0001***	1.053 (1.004–1.105)	0.035*
D/T ratio	0.025 (0.006–0.107)	<0.0001***	0.140 (0.024–0.802)	0.027*
Platelet count ($\times 10^4$ /mL)	0.859 (0.810–0.910)	<0.0001***	0.880 (0.828–0.935)	<0.0001***
ALT (U/L)	1.000 (0.999–1.000)	0.180	-	-
MELD score	1.182 (1.130–1.246)	<0.0001***	-	-

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, and ****p<0.0001. All laboratory data and MELD scores were measured on day 8. PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio; ALT: alanine aminotransferase; AIH: autoimmune hepatitis; DILI: drug-induced liver injury; ALT: alanine aminotransferase; D/T ratio: direct bilirubin/total bilirubin ratio

検証 2 : Day 1 および Day 8 における予後予測能を評価するために、年齢、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数、ALT 値、MELD スコアを用いて ROC 解析を行った。

Day 1 では年齢 (AUROC : 0.6276)、PT-INR (AUROC : 0.8918)、総ビリルビン (AUROC : 0.7449)、血小板数 (AUROC : 0.6495) が予後予測能を持ち、その中でも PT-INR が最も AUROC が高く、DeLong test でも他因子と比較しても有意差を認めた (p<0.0001)。さらに PT-INR を MELD スコア (AUROC : 0.8961) とも比較したが、AUROC 間で有意差なく、同等の予後予測能であった (p=0.8516) (Table 4A)。

Day 8 でも同様の解析を行った。年齢 (AUROC : 0.6246)、PT-INR (AUROC : 0.9725)、総ビリルビン (AUROC : 0.8182)、D/T 比 (AUROC : 0.5616)、血小板数 (AUROC : 0.8625)、ALT 値 (AUROC : 0.7372) が予後予測能を持ち、Day 1 と比較し、PT-INR (p=0.0008)、血小板数 (p<

0.0001)、ALT 値 (p=0.002) はいずれも有意に AUROC が良好であった (Day 1 vs Day 8)。Day 1 同様、PT-INR が最も AUROC が高く、DeLong test でも他因子と比較しても有意差を認めた (p<0.0001)。さらに PT-INR を MELD スコア (AUROC : 0.946) とも比較したが、AUROC 間で有意差なく、同等の予後予測能であった (p=0.2488) (Table 4B)。

Table 4. Comparison of the AUROCs using DeLong test.

A

Day 1	AUROC	Standard Error	P-value* (vs. PT-INR on Day 1)
Age	0.6276	0.0353	p<0.0001
Total-bilirubin	0.7449	0.03135	p<0.0001
D/T ratio	0.5022	0.03721	p<0.0001
Platelet	0.6495	0.03641	p<0.0001
ALT	0.5352	0.0413	p<0.0001
PT-INR	0.8918	0.02146	-
MELD score	0.8961	0.023	0.8516

B

Day 8	AUROC	Standard Error	P value** (vs PT-INR on Day 8)	P value*** (vs Day 1)
Age	0.6246	0.04807	p<0.0001	0.9599
Total-bilirubin	0.8182	0.03693	p<0.0001	0.1302
D/T ratio	0.5916	0.04142	p<0.0001	0.1084
Platelet	0.8625	0.03142	p=0.0004	p<0.0001
ALT	0.7372	0.05054	p<0.0001	p=0.002
PT-INR	0.9725	0.01108	-	p=0.0008
MELD score	0.946	0.02298	0.2488	0.1248

Compare the AUROCs by DeLong test. The AUROCs and standard errors of Age, T-bil, D/T ratio, Platelet, ALT, PT-INR, and MELD score on Day 1 and 8 are shown. * Comparison with the AUROC of PT-INR on Day 1. ** Comparison with the AUROC of PT-INR on Day 8. *** Comparison with the AUROC of each parameter on Day 1. D/T ratio: direct bilirubin/total bilirubin ratio; ALT: alanine aminotransferase; PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio

D. 考察

我々は急性肝障害症例において、PT-INR 1.3 をカットオフとした治療介入指標および予後改善指標としての検証を行ってきた。実際に Kaplan-Meier 法で PT-INR 1.3 以上の症例は予後不良で、その結果は成因に依存しないことを確認している。今回の研究では、このコホートにおいて、PT-INR は独立した予後因子となりうるのか、また最も優れた予測能を持ち得るかについて検討した。

検討 1 では、今回症例収集の際に集積し

たパラメータである年齢、性別、成因、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数、ALT 値、MELD スコアで単変量解析を行い、その中から有意差があり、既報にて予後因子として報告のあるものを抽出して多変量解析まで行った。Day 1 および Day 8 のいずれにおいても、PT-INR は独立した予後因子であった。さらに検討 2 では、各種パラメータの予後予測能について ROC 解析で評価した。Day 1 および Day 8 いずれにおいても PT-INR は非常に高い AUROC を示し、エビデンスのある MELD スコアと比較しても予後予測能に差はなかった。

我々の研究コンセプトは、急性肝不全に至る前病態である急性肝障害の早期に、誰でも、いつでも、どこでも簡単に治療介入のタイミング、治療介入後の改善を予測可能な指標を見出すことである。PT-INR は我々のコンセプトに合致するマーカーであり、有用であることが今回の検討で明らかとなった。

PT-INR 1.5 以上となった急性肝不全におけるステロイド投与に関してはエビデンスがないことが報告されている。我々はステロイドを使用するタイミングはさらに早期が良いと考えており、今回の解析結果は、自己免疫性肝炎以外のステロイド治療の介入指標にもなりうると考えている。

今回の検討は多施設共同後ろ向き観察研究で行った。急性肝障害症例において PT-INR 1.3 をカットオフとして治療介入指標、予後改善指標となりうるかは、今後前向きな観察研究が必要と考えており、今後計画していく予定である。

E. 結論

急性肝障害症例において治療介入指標、予後改善指標として PT-INR を用いることは妥当であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kumagai K, Mawatari S, Moriuchi A, Oda K, Takikawa Y, Kato N, Oda S, Inoue K, Terai S, Genda T, Shimizu M, Sakaida I, Mochida S, Ido A. Early-phase prothrombin time-international normalized ratio in acute liver injury indicates the timing of therapeutic intervention and predicts prognostic improvement. *Hepatol Res.* 2023 Feb;53(2):160-171.

doi:10.1111/hepr.13848. Epub 2022 Nov

10. PMID: 36301000.

2. 学会発表

熊谷公太郎, 急性肝障害における治療介入指標としての早期 PT-INR の意義, 第 58 回日本肝臓学会総会, パシフィコ横浜会議センター, 2022 年 6 月 3 日

熊谷公太郎, 自己免疫性肝疾患の病態解明と治療戦略, JDDW2022, マリンメッセ福岡, 2022 年 10 月 27 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