

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  
総合研究報告書

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：我々は以前より急性肝障害症例における早期の PT-INR が予後予測に有用であり、その予後は PT-INR 1.3 をカットオフとして判別できることを報告してきた。今回、多施設共同研究において急性肝不全症例も含めた急性肝障害症例を集積し、早期の PT-INR の有用性について検証した。PT-INR を最初に測定した日を Day 1 とし、Day 1 および Day 8 時点で PT-INR は独立した予後因子で高い予後予測能を有していた。PT-INR 1.3 以上、未満の 2 群で無移植生存率を比較すると、Day 1 時点で PT-INR 1.3 以上の症例は無移植生存率が有意に低く、Day 8 時点で PT-INR 1.3 未満の症例は無移植生存率が 100%であった。以上のことから急性肝障害症例において早期の PT-INR の変化は予後予測を可能にし、治療介入の指標として利用でき、また 1 週間後の PT-INR の改善は予後改善の指標となり得ることが明らかとなった。

共同研究者	高見 太郎 先生
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学
持田 智 先生	熊谷 公太郎 先生
岩手医科大学消化器内科・肝臓内科	A. 研究目的
柿坂 啓介 先生	急性肝不全は予後不良な疾患であり、内
千葉大学大学院消化器・腎臓内科学	科的治療のみでは救命率は低く、肝移植を
加藤 直也 先生	必要とする場合が多い。本邦においては、
千葉大学附属病院救急科・集中治療部	欧米に比し、脳死ドナー不足の観点から生
安部 隆三 先生	体肝移植が多く移植に至らないケースも存
国際医療福祉大学成田病院消化器内科	在する。急性肝不全の予後改善を目指すべ
井上 和明 先生	く、新規の治療薬開発は急務と考える。
新潟大学大学院消化器内科学分野	一方で、急性肝不全を含めた急性肝障害
寺井 崇二 先生	に対する早期の治療介入指標や予後改善指
順天堂大学附属静岡病院 消化器内科	標はない。急性肝不全の定義である PT-INR
玄田 拓哉 先生	1.5 以上を呈した時点を治療介入のタイミ
岐阜大学大学院消化器病態学・血液病態学	ングとすると、ステロイド治療は予後を改
清水 雅仁 先生	善しなかったと報告されている。以上のこ
山口大学大学院 消化器病態内科学	とを踏まえると、PT-INR 1.5 以上となった

時点での治療介入は遅い可能性があり、より早期の治療介入が望ましいと考えられる。また治療介入後の予後改善に関しても長期の観察期間が必要だが、早期に予後改善を予測可能なサロゲートマーカーを見出すことで早期に治療効果が評価可能となり、長期に観察する必要がなくなる。

我々は先行研究にて前急性肝不全状態である PT-INR 1.3 をカットオフとして予後予測が可能であり、その後の PT-INR が 1.3 未満となれば予後良好であることを報告した。そこで我々は、早期の PT-INR 1.3 をカットオフとして、急性肝不全を含めた急性肝障害症例の治療介入指標および予後改善指標となりう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 が未測定の症例は除外し、595 例で以下の検討を行った。595 例中、ウイルス性 211 例、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）121 例、虚血性肝障害 17 例含まれ、PT-INR を最初に測定した日を Day 1 とした（Figure 1）。

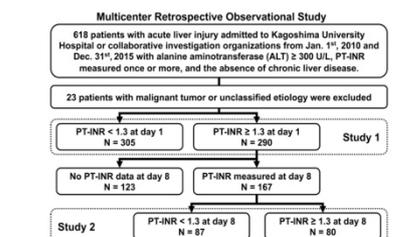


Figure 1. Study outline. This multicenter retrospective observational study screened a total of 618 patients. Day 1 was defined as the first day on which the prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) was measured during the observation period. In Studies 1 and 2, we assessed the transplant-free survival rates based on data for days 1 and 8 in patients with a PT-INR value  $\geq 1.3$  on day 1, respectively.

Study 1 : Day 1 時点の PT-INR の予後予測能評価（ROC 解析）および Day 1 時点で PT-INR 1.3 以上または 1.3 未満の 2 群間での予後評価（Kaplan-Meier 法）。

Study 2 : Day 1 時点で PT-INR 1.3 以上の症例で、Day 8 時点の PT-INR の予後予測能評価（ROC 解析）および Day 8 時点での PT-INR 1.3 以上または 1.3 未満の 2 群間での予後評価（Kaplan-Meier 法）。

## （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

Study 1 : まず年齢、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数、ALT 値で ROC 解析を行い、PT-INR が最も高い AUROC を示した（AUROC : 0.8918,  $p < 0.0001$ ）（Figure 2）。Day 1 時点で PT-INR 1.3 未満であった 305 例と 1.3 以上であった 290 例で無移植生存率を比較すると、PT-INR 1.3 以上の症例で有意に無移植生存率が低下した。さらに成因別の検討でも、AIH、DILI、HBV 初感染、HBV キャリア、成因不明のいずれにおいても PT-INR 1.3 以上の症例は有意に無移植生存率が低下した（Figure 3）。

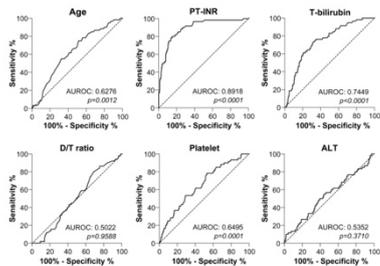


Figure 2. Prediction of prognosis in patients with acute liver injury analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curves using age, prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR), total bilirubin levels, direct bilirubin/total bilirubin (D/T) ratio, platelet count, and alanine aminotransferase (ALT) on day 1. The ROC curves for day 1 data were used to verify this. Areas under the ROC curves (AUROCs) and p values are shown in individual graphs.

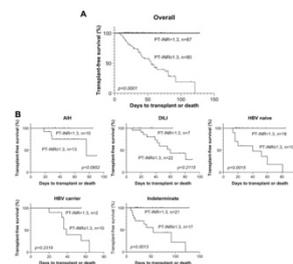


Figure 5. Cumulative rate of transplant-free survival in patients with acute liver injury, including acute liver failure, on day 8. (A) Kaplan-Meier method and log-rank test were used to compare survival rates between patients with a prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) value < 1.3 (n = 87) and those with a PT-INR value  $\geq$  1.3 (n = 80). (B) Transplant-free survival rates were compared based on etiology (autoimmune hepatitis [AIH], drug-induced liver injury [DILI], hepatitis B virus [HBV]-positive, HBV carrier, and indeterminate). p values are presented in individual graphs.

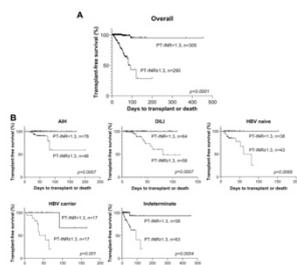


Figure 3. Cumulative rate of transplant-free survival in patients with acute liver injury (ALI), including acute liver failure (ALF), on day 1. (A) The Kaplan-Meier method and log-rank test were used to compare survival rates between patients with a prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) value < 1.3 (n = 369) and those with a PT-INR value  $\geq$  1.3 (n = 205). Only two patients with a PT-INR value < 1.3 died (causes: ALF, 1; pneumocystis pneumonia, 1). (B) Transplant-free survival rates were compared based on etiology (autoimmune hepatitis [AIH], drug-induced liver injury [DILI], hepatitis B virus [HBV]-positive, HBV carrier, and indeterminate). p values are presented in individual graphs.

Study 2 : Study 1 と同様に、年齢、PT-INR、総ビリルビン、D/T 比、血小板数、ALT 値で ROC 解析を行い、Day 8 時点でも PT-INR が最も高い AUROC を示した (AUROC : 0.9725,  $p < 0.0001$ ) (Figure 4)。Day 1 の PT-INR 1.3 以上の症例で、Day 8 時点で PT-INR が 1.3 以上のままであった症例は 80 例あり、Day 8 時点で PT-INR 1.3 未満に改善した 87 例に比し、有意に無移植生存率が低下した。一方で Day 8 時点で PT-INR 1.3 未満に改善した症例は全例生存していた (Figure 5)。

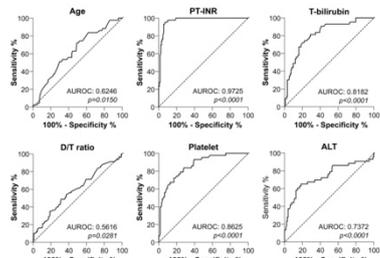


Figure 4. Prediction of prognosis analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve using age, prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR), total bilirubin levels, direct bilirubin/total bilirubin (D/T) ratio, platelet count, and alanine aminotransferase (ALT) on day 8. ROC curves for day 8 data were used to verify this. The areas under the ROC curves (AUROCs) and p values are presented in individual graphs.

## D. 考察

我々が以前先行研究にて報告した PT-INR 1.3 をカットオフとして予後予測が可能であることを今回は多施設共同研究でさらに検証した。今回の検討でも PT-INR を最初に測定した時点である Day 1 の PT-INR を用いても、すでに 1.3 以上の症例は無移植生存率が有意に低下していた。また Day 1 時点で PT-INR が 1.3 以上の予後不良な症例の中で、1 週間後の Day 8 時点で PT-INR が 1.3 未満まで改善した症例は全例生存し、1.3 以上のままであった症例は無移植生存率が有意に低下した。以上のように、早期の PT-INR の変化を解析することで治療介入のタイミングおよび予後改善の予測が可能と考える。

ROC 解析では、PT-INR が最も AUROC が高く、優れた予後予測能を有していることが明らかとなった (Day 1: 0.8918, Day 8: 0.9725)。今年度の検討で、予後予測因子としてエビデンスのある MELD スコアの AUROC も比較したが、AUROC は同等であった (Day 1: 0.8961, Day 8: 0.946)。MELD スコアには PT-INR が含まれているが、総ビリルビン、クレアチニンとの複雑な計算式で構成されている。PT-INR のみで予後予測が可能となれば、簡便で、いつでも、どこでも、誰でも測定可能で、治療介入のタイミングや予後改善の指標としても非肝臓専門医の先生にも浸透しやすいと考える。

急性肝不全を含む急性肝障害症例におい

て、早期治療介入が非常に重要であり、ステロイドや抗ウイルス薬投与の一つの治療介入指標としてPT-INR 1.3が目安になり、また治療介入後の予後改善の指標としても1.3未満まで改善すれば予後良好であることを示すことができるデータと考えられる。

今回の解析結果は、急性肝障害、急性肝不全領域における今後の新規治療薬開発において、治療介入基準、予後改善基準として利用可能と考えられ、新規治療薬の開発促進につながる可能性があり、今後の医学の進歩に貢献する検討と考えられ、論文化し、Hepatology researchに掲載された。

#### E. 結論

急性肝障害症例において早期のPT-INRの変化は予後予測を可能にし、特に1.3をカットオフとし、治療介入指標として利用でき、また1週間後のPT-INR 1.3未満への改善は予後改善指標となり得る。

#### 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