

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	星 瞳
主 論 文 題 名 Vulnerability to recurrent episodes of acute decompensation/acute-on-chronic liver failure characterizes those triggered by indeterminate precipitants in patients with liver cirrhosis (肝硬変患者における増悪因子不明の急性非代償化/Acute-on-chronic肝不全は、その再発の脆弱性が特徴である)				
(内 容 の 要 旨) 肝硬変の急性非代償化 (acute decompensation : AD) に臓器不全を伴うことを示す Acute-on-chronic liver failure (ACLF) は、致命的であり、生活の質を下げる。肝移植以外に根治的な治療がないが、誘因や経過が様々であることから、ACLFに関する新規治療薬の開発と応用が妨げられている。ACLFの増悪因子が予後にいかなる影響を及ぼすか、その意義は不明であるため、本研究では特に増悪因子不明群の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。また、ACLF再発例についても検討を行った。 2012年1月から2019年12月までの肝硬変入院患者2065人を対象とした単施設観察研究を実施し、AD/ACLFの466例を抽出した。増悪因子 (Precipitant; trigger) を「細菌感染」「消化管出血」「アルコール」「増悪因子不明」群とその他に分類した。症例の組み入れとAD/ACLFの定義は欧州肝臓学会で行われたCANONIC Studyを踏襲した。結果では、重症度はACLF grade0が84%、grade1が7%、grade2が6%、grade3が2%であった。観察期間の中央値は360日であり、臨床転帰は生存が51%、移植が7%、肝関連死が34%であった。増悪因子別の解析では、「増悪因子不明」群は全体の約30%で最も多かった一方、予後は「細菌感染」群が最も不良であった。「増悪因子不明」群における予後不良因子として、白血球数増加 ($9.8 \times 10^9/L$ 以上)、高ビリルビン血症 (4.5ml/dL以上)、低ナトリウム血症 (135mEq/L未満) があげられる。生存退院例の37.4%が再びACLFを発症した。「肝移植と死亡」と「AD再発」の競合リスクモデル分析では、「増悪因子不明」群は他の増悪因子と比較し、初回ADから80-120日の間に「増悪因子不明」群の非移植生存の優勢を認めるものの、180日以内に、特に100-120日以降のAD再発をきたす例が多かった ($P=0.04$)。「増悪因子不明」群には腹水や肝性脳症の症例が多く含まれている。内因性の全身性炎症やミトコンドリア機能異常がAD/ACLFに関与しているのであれば、恒常性の維持が発症予防につながる可能性がある。 本論文の新規性は肝移植施設における増悪因子不明のAD/ACLFの臨床的特徴を初めて包括的に明らかにしたこと、既存の研究よりも長期の観察期間 (約8年) を設け、縦断的な解析を行ったことである。これまでAD/ACLFの再発について記述した先行報告はほとんどなく、本研究は長期経過を追うことで、増悪因子不明のACLFの特徴の一端をとらえ、肝硬変患者における急性増悪の病態解明につながるトランスレーショナル研究の土台となり得る。これにより予後予測や新規治療への運用が期待される。				