

報道の解禁日（日本時間）

（テレビ、ラジオ、インターネット）：2022年12月1日（木）04時00分

（新聞）：2022年12月1日（木）付朝刊

2022年11月18日

記者会、記者クラブ 各位

## 肝硬変患者に合併する不顕性肝性脳症 リスクスコアリングシステムの確立 血液検査のみを用いた日常診療における簡易なリスク評価法

### 【本研究のポイント】

- ・不顕性肝性脳症は、肝硬変患者の転倒・骨折、交通事故、生活の質、予後と関連するため、欧州肝臓学会は肝硬変患者で不顕性肝性脳症を検査することを提言しているが、現実的ではない。
- ・本研究では血液性化学検査のみから判定するシンプルな不顕性肝性脳症のスコアリングシステム（Simple covert hepatic score; sCHE score）を確立した。
- ・sCHE scoreは1点以上の患者は0点の患者と比較して有意に不顕性肝性脳症および経過観察期間中の顕性肝性脳症の累積発生率が高かった。
- ・sCHE scoreは1点以上の肝硬変患者に不顕性肝性脳症の検査を実施することが現実的な診療指針となる可能性が示唆された。

### 【研究概要】

岐阜大学大学院医学系研究科消化器内科学分野 清水雅仁教授のグループは、肝硬変患者に合併する不顕性肝性脳症（covert hepatic encephalopathy; CHE）<sup>1)</sup>のスクリーニングおよび顕性肝性脳症（Overt hepatic encephalopathy; OHE）<sup>2)</sup>のリスク評価に有用な簡易なスコアリングシステムを確立しました。

本研究では、神経生理学的検査を行った肝硬変患者381名を対象とし、CHEおよびOHE発症に関連する因子に関して検討しました。CHEに関連する因子の検討では、血清アルブミン値<sup>3)</sup>とアンモニア値<sup>4)</sup>がそれぞれ独立したCHEに関連する因子であることを明らかとしました。この事実に基づき、低アルブミン血症（ $\leq 3.5$  g/dL）、高アンモニア血症（ $\geq 80$   $\mu$ g/dL）をそれぞれ1点として、血液性化学検査のみから判定するシンプルなCHEのスコアリングシステム（Simple covert hepatic score; sCHE score）を考案しました。実際にsCHE score 1点以上の患者は、sCHE score 0点の患者と比較して約1.8倍CHEのリスクが高い結果となりました（図1）。OHE発症に関連する因子の検討では、血清アルブミン値とアンモニア値はそれぞれ独立したOHEの予測因子であり、これらにより構成されるsCHE scoreもOHE発症予測に有用であることを明らかとしました。実際にsCHE score 1点以上の患者は、sCHE score 0点の患者と比較して約2.7倍OHE発症のリスクが高い結果となりました（図2a）。また、sCHE score 1点以上の高リスク群に神経生理学的検査を実施することで（図3）、OHEリスクの高い患者群を抽出できることを明らかにしました（図4）。

肝硬変患者に合併するCHEは、肝硬変患者の転倒・骨折、交通事故、生活の質、予後と関連するため、欧州肝臓学会は肝硬変患者全例に対するCHEの検査実施を提言しておりますが、肝硬変患者全例での検査は不可能であり、現実的な診療指針の策定が不可欠でした。本研究では、血液検査のみから評価する簡易なCHEスコアリングシステムを確立することで肝硬変患者の診療指針に寄与することが期待されます。

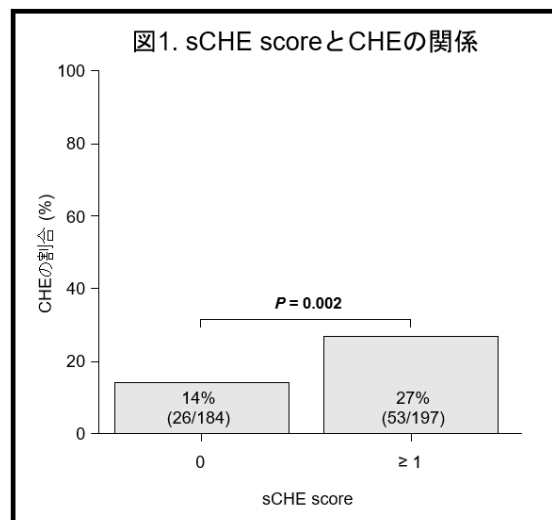
本研究成果は、日本時間2022年12月1日にPLOS ONE誌のオンライン版で発表されます。

## 【研究背景】

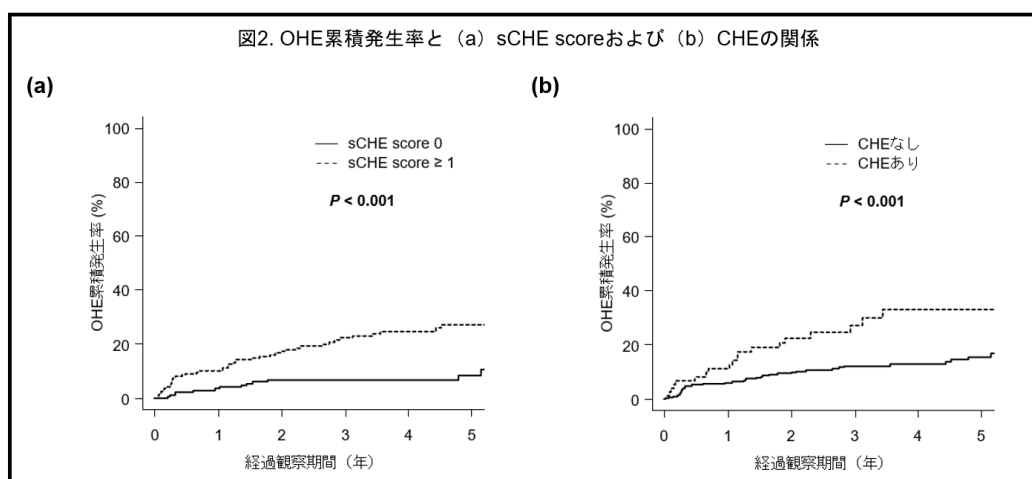
肝性脳症は肝硬変患者に合併する神経機能異常であり、不顕性肝性脳症 (covert hepatic encephalopathy; CHE) は肝性脳症の明らかな症状がない場合でも神経生理学的検査を実施すると異常を認める肝性脳症の初期病態です。CHE は、肝硬変患者の転倒・骨折、交通事故、生活の質、予後と関連するため、欧州肝臓学会は肝硬変患者全例に不顕性肝性脳症の検査をすることを提言しています。しかし、検査の実施には熟練した検査者、特殊な検査機器、検査時間、コストが必要であり、肝硬変患者全例で検査することは現実的ではありません。そこで、肝硬変患者における CHE のリスク評価のための簡易な診療指針の策定が急務となっています。本研究では、血液性化学検査のみから確立した Simple covert hepatic score (sCHE score) が CHE のスクリーニングおよび顕性肝性脳症 (Overt hepatic encephalopathy; OHE) のリスク評価に有用か検討しました。

## 【研究成果】

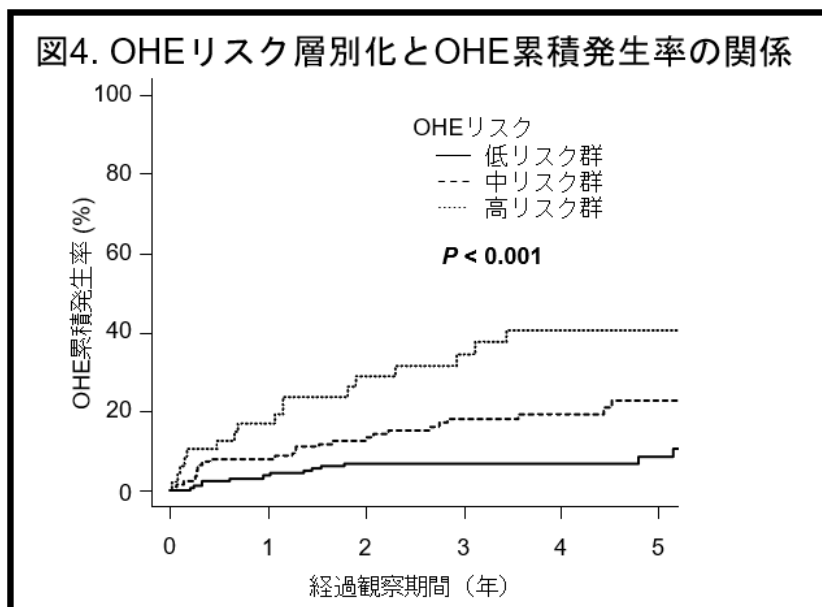
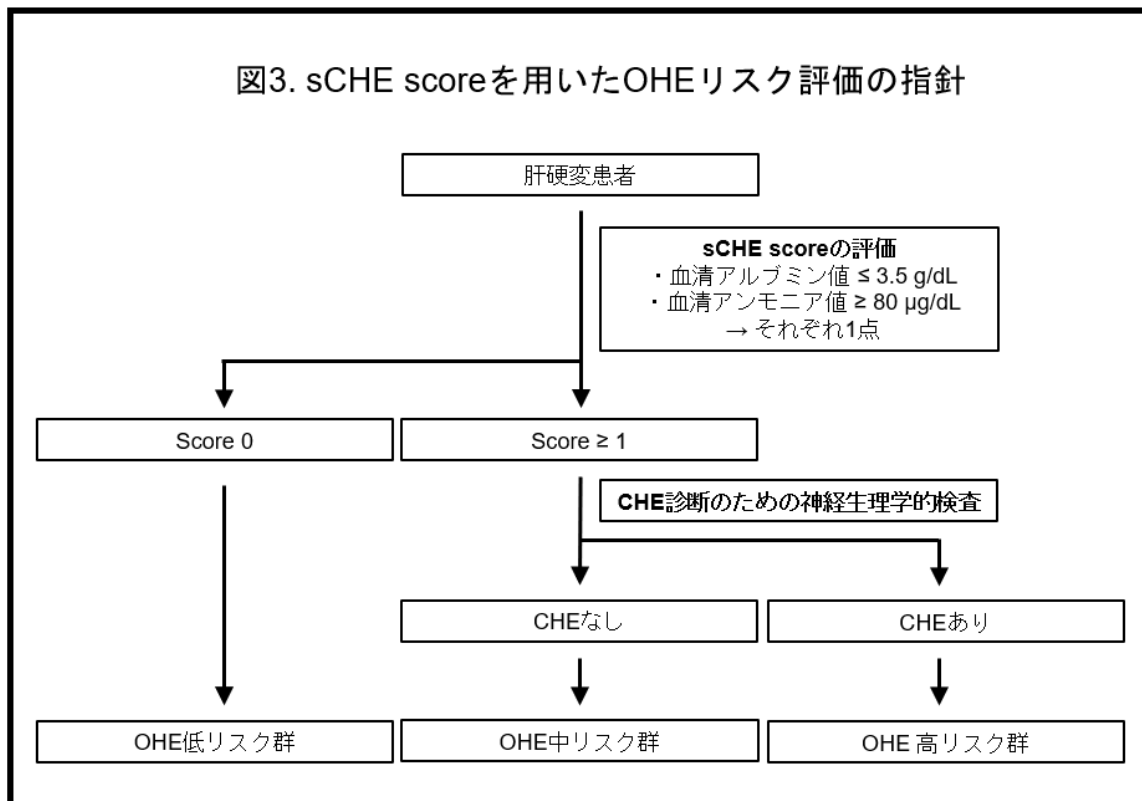
神経生理学的検査を行った肝硬変患者 381 名を対象とし、CHE および OHE 発症に関連する因子に関して検討しました。神経生理学的検査により 79 例 (21%) が CHE に関連する因子の検討では、血清アルブミン値とアンモニア値がそれぞれ独立した CHE に関連する因子でありました。この事実に基づき、低アルブミン血症 ( $\leq 3.5$  g/dL)、高アンモニア血症 ( $\geq 80$   $\mu$ g/dL) をそれぞれ 1 点として、血液性化学検査のみから判定するシンプルな CHE のスコアリングシステム (Simple covert hepatic score; sCHE score) を考案しました。実際に sCHE score 1 点以上の肝硬変患者では CHE の合併率は 27% であり、sCHE score 0 点の患者の CHE 合併率 14% と比較して約 1.8 倍 CHE のリスクが高い結果となりました (図 1)。



OHE 発症に関連する因子の検討では、血清アルブミン値とアンモニア値はそれぞれ独立した OHE の予測因子であり、これらにより構成される sCHE score も OHE 発症予測に有用であることを明らかとしました。実際に sCHE score 1 点以上の肝硬変患者は、sCHE score 0 点の患者と比較して約 2.7 倍 OHE 発症のリスクが高い結果となりました (図 2a)。CHE に関しても同様に OHE の予測に有用であり、CHE を有する肝硬変患者の OHE リスクは CHE のない患者と比較して約 2.2 倍でした (図 2b)。



sCHE スコアは陰性的中立が 86%と高いため、sCHE score 0 点の患者は低リスク群として神経生理学的検査は実施せず、sCHE score で 1 点以上の肝硬変患者に神経生理学的検査を実施することが現実的な診療指針と考えました。そこで sCHE score 0 点の OHE 低リスク群、sCHE score 1 点以上かつ CHE のない中リスク群、sCHE score 1 点以上かつ CHE のある高リスク群に群分けすると (図 3)、5 年間の OHE 累積発生率は低リスク群、中リスク群、高リスク群でそれぞれ 9%、23%、43%でした (図 4)。



以上のことから血液生化学検査のみで評価する sCHE score は CHE のスクリーニングおよび OHE のリスク評価に有用であり、肝性脳症のリスク評価における現実的な診療指針策定に寄与することが期待されます。

**【今後の展開】**

本研究により、血液検査のみから評価する sCHE score が CHE のスクリーニングおよび OHE のリスク評価に有用であることが明らかになりました。この知見を取り入れたガイドライン等の診療指針を策定することにより、CHE の検査を行うべき患者群を正確に見極め、CHE の早期診断と積極的な治療介入を行うことで CHE を有する患者の転倒・骨折・交通事故・OHE を予防、生活の質および予後改善につながることを期待されます。

## 【論文情報】

雑誌名 : PLOS ONE

論文タイトル : A simple covert hepatic encephalopathy screening model based on blood biochemical parameters in patients with cirrhosis

著者 : Takao Miwa<sup>1,2</sup>, Tatsunori Hanai<sup>1,3</sup>, Kayoko Nishimura<sup>3</sup>, Toshihide Maeda<sup>1</sup>, Satoko Tajirika<sup>2</sup>, Kenji Imai<sup>1</sup>, Atsushi Suetsugu<sup>1</sup>, Koji Takai<sup>1,4</sup>, Mayumi Yamamoto<sup>2,5</sup>, and Masahito Shimizu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 岐阜大学大学院医学系研究科消化器内科学

<sup>2</sup> 岐阜大学保健管理センター

<sup>3</sup> 岐阜大学医学部附属病院生体支援センター

<sup>4</sup> 岐阜大学大学院医学系研究科地域腫瘍学

<sup>5</sup> 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻

DOI: 10.1371/journal.pone.0277829

## 【用語解説】

- 1) 不顕性肝性脳症 : 肝硬変に合併症である肝性脳症のうち、明らかな臨床症状を呈することなく、神経生理学的検査を行って初めて診断できる、肝性脳症の初期病態を指す。近年の研究成果により不顕性ではあるもの、転倒・骨折、交通事故、生活の質、顕性肝性脳症、予後など様々なアウトカムと関連することが明らかとなっている。
- 2) 顕性肝性脳症 : 肝硬変に合併症である肝性脳症のうち、羽ばたき振戦、昏睡などの明らかな神経学的あるいは精神的な異常を呈するものを指す。顕性肝性脳症は肝硬変患者の生活の質、入院、医療コスト、予後などに最も大きな影響を与える肝硬変合併症として知られている。
- 3) アルブミン : 肝臓で生成されるタンパク質であり、血液の浸透圧調節、物質の運搬、抗酸化作用など様々な生理活性を有する。肝硬変患者では肝臓におけるタンパク合成が低下し、血清アルブミン値は低下する。
- 4) アンモニア : タンパク質が肝臓で分解される過程で生成され、脳神経細胞影響により肝性脳症の発生に関与することが知られている。肝硬変患者では解毒能の低下、門脈体循環シャント、腸内細菌叢の変化など様々な要因により高アンモニア血症が起こる。

## 【研究者プロフィール】

氏名 : 三輪 貴生 (Miwa Takao)

機関 : 東海国立大学機構 岐阜大学

所属・職名 : 岐阜大学保健管理センター・助教

学歴 (大学) :

2015年 : 岐阜大学医学部医学科卒業

2021年 : 岐阜大学大学院医学系研究科医科学専攻 (消化器内科学分野)

勤務歴 :

2015年4月~2016年6月 : 岐阜市民病院 (研修医)

2016年7月~2017年3月 : 岐阜大学医学部附属病院 (研修医)

2017年4月~2018年3月 : 岐阜大学医学部附属病院 第1内科 (医員)

2018年4月~2020年9月 : 中濃厚生病院 (医員)

2020年10月~2022年3月 : 岐阜大学医学部附属病院 第1内科 (医員)

2022年4月~ : 岐阜大学 保健管理センター (助教)

所属等学会 :

日本内科学会 (認定内科医)

日本消化器病学会(専門医)

日本肝臓学会

日本消化器内視鏡学会(専門医)

日本臨床栄養代謝学

日本病態栄養学会

日本門脈圧亢進症学会

日本超音波医学会

表彰：

2017年度：第233回日本内科学会東海地方会 若手優秀演題賞

2017年度：第234回日本内科学会東海地方会 若手優秀演題賞

2018年度：第237回日本内科学会東海地方会 若手優秀演題賞

2019年度：第239回日本内科学会東海地方会 若手優秀演題賞

2021年度：JDDW2021 若手奨励賞

#### 【問い合わせ先】

<研究に関すること>

岐阜大学大学院医学系研究科消化器内科学分野 三輪 貴生

電話：058-230-6308

E-mail：miwa\_t@gifu-u.ac.jp

<報道に関すること>

岐阜大学総務部総務課広報グループ

電話：058-293-3377

E-mail：kohositu@gifu-u.ac.jp