

小澤栄介 論文内容の要旨

主 論 文

Ferritin/alanine aminotransferase ratio as a possible marker for
predicting the prognosis of acute liver injury

急性肝不全予後予測マーカーとしてのフェリチン/ALT 比の検討

小澤 栄介 阿比留正剛 長岡 進矢 矢野 公士 小森 敦正
右田 清志 八橋 弘 田浦 直太 市川 辰樹 石橋 大海 中尾 一彦

(Journal of Gastroenterology and Hepatology in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：中尾一彦教授)

緒 言

劇症肝不全における広汎肝壊死の成立には、細胞傷害性 T 細胞による直接の細胞傷害とともに、それらにより活性化されたマクロファージが関与することが示唆されている。

一方、血球貪食症候群などのマクロファージ活性化症候群において、血清フェリチン値が高値を示すことはよく知られているが、肝疾患における血清フェリチン値の上昇は肝細胞内に含有されるフェリチンが血液中に放出される要素も大きく、重症急性肝炎におけるマクロファージ活性化と血清フェリチン値の関係は明らかにされていない。

近年、マクロファージ活性化症候群である血球貪食症候群や成人発症ステイル病で、ヘム分解酵素であるヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1) が高値を示し、血清フェリチン値と相関することが報告された。(Arthritis Research & Therapy 2005, 7: 616-624 Kirino et al.)

今回、我々は急性肝不全におけるマクロファージ活性化と急性肝不全予後予測マーカーとしてのフェリチン/ALT 比の意義を明らかにするために、急性肝不全症例を対象に HO-1 を同時に測定することにより検討をおこなった。

対象と方法

対象は2001年1月から2010年9月に長崎医療センターに入院した劇症肝不全 (FHF) 11例 (ウイルス性3例, その他8例), 急性肝炎重症型 (AHS) 21例 (ウイルス性10例, その他11例), 急性肝炎通常型 (AH) 84例 (ウイルス性41例, その他43例). 以上の症例でフェリチン, HO-1と年齢, 性別, 重症度, 原因, ALT, T-Bil, PT, 肝細胞増殖因子 (HGF), 重症度, 予後などの臨床的因子との関連を検討した.

結 果

血清フェリチン値の中央値はFHF: 25,900ng/ml (1,090-69,000ng/ml), AHS: 3060ng/ml (30-82,700ng/ml), AH: 700ng/ml (10-23,200ng/ml)で, FHFとAHSはAHよりも有意に高値であった (いずれも $p<0.01$). FHFとAHSとの間に有意差は認められなかった. HO-1の中央値はFHF: 123ng/ml (26-628ng/ml), AHS: 51 ng/ml (16-300ng/ml), AH: 19ng/ml (5-396ng/ml)で, FHFとAHSはAHよりも有意に高値であった (いずれも $p<0.01$). FHFとAHSとの間に有意差は認められなかった. フェリチンとHO-1の間には強い相関関係 ($r=0.57$, $p<0.01$) が認められた.

さらに, 肝細胞から逸脱したフェリチンの影響を除外するため, フェリチンとALTの比 (F/A比) を検討した結果, F/A比の中央値は死亡例: 7.2 (3.1-13.2) で生存例: 0.5 (0.0-14.2) に比し有意に高値であった ($p<0.01$). F/A比及び, その他の因子の予後予測能をROC解析で検討したところ, F/A比, フェリチン, ALT値, HO-1, HGFのAUCはそれぞれ, 0.92 (0.89-0.95), 0.87 (0.80-0.92), 0.62 (0.47-0.87), 0.87 (0.80-0.94), 0.98 (0.97-0.99) で, F/A比, HO-1は現在, 急性肝不全の予後予測に用いられているHGFと同等の高い診断能を示した.

また, ROC曲線より各種因子のカットオフ値を求め予後予測の感度・特異度を算出した. 加えて, F/A比 ≥ 3 とHGF ≥ 1 ng/mlを組み合わせて死亡に対する感度, 特異度を検討したところ, 感度100%, 特異度94%, 尤度比 17.7とHGF単独での検討 (感度100%, 特異度81.1%, 尤度比5.3) より優れた特異度および尤度比を示した.

考 察

急性肝不全の病態にマクロファージの活性化が関与している可能性が示唆され, その指標であるフェリチン/ALT 比は HGF と組み合わせることで急性肝不全の予後予測の精度を上げる可能性が示唆された.