



Chronic liver disease questionnaire would be a primary screening tool of neuropsychiatric test detecting minimal hepatic encephalopathy of cirrhotic patients

Hirano, Hirotaka

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2015-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6390号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006390>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



Chronic liver disease questionnaire would be a primary screening tool of neuropsychiatric test detecting minimal hepatic encephalopathy of cirrhotic patients

肝疾患特異的尺度は肝硬変患者における潜在性肝性脳症を検出する定量的神経機能試験の予備的なスクリーニングツールになりうる

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

消化器内科学

指導教員：東 健 教授

平野 仁崇

はじめに

潜在性肝性脳症 (MHE) は、主に肝硬変患者において、臨床的に明らかな症状は認めないが、認知機能の異常や精神神経的な変化を認める状態とされている。MHE はより重篤な顕性脳症 (OHE) のリスクファクターであり、MHE 患者の 50%以上が 3 年以内に OHE に移行すると言われており、OHE への移行は肝機能の低下や予後の短縮に関連する。

定量的神経機能試験は MHE を診断するためのモダリティであり、国際肝性脳症学会 (ISHEN) により推奨されている。日本では、コンピュータによる精神神経テスト (NP テスト) が外来患者にも容易に利用できる方法である。NP テストはコストも安く、施行や評価にあたって特別な人員を必要としない。しかしながら、外来患者ですべて行うのに 30 分程度時間を要し、このことは日常的には行いにくい要因のひとつとなっている。

本研究では、1) 肝硬変患者において MHE を診断するための NP テストと関連する独立因子を同定すること、2) コストが安く特別な人員を要しないだけでなく、時間も効率的に行える NP テストの予備的(一次的)なスクリーニングツールを確立することを目的とした。

対象と方法

対象患者

本研究は、2012 年 10 月から 2014 年 6 月の間に当院通院中であった肝硬変患者 59 名

(平均年齢 69.2 歳、31~85 歳、男女比 22:37) を対象とした前向きコホート試験である。すべての患者が日本人であり、血液検査や超音波検査、腹部ダイナミック CT にて診断された肝細胞癌 (HCC) のない肝硬変である。Child Pugh 分類では 46 名がグレード A で、残りの 13 名がグレード B であった。肝硬変の成因は、B 型肝炎が 12 名、C 型肝炎が 29 名、原発性胆汁性肝硬変が 5 名、自己免疫性肝炎が 2 名、非アルコール性脂肪性肝炎が 8 名、成因不明が 3 名であった。

20 歳以上の PS 0 あるいは 1 である方を対象とし、OHE や精神神経疾患、アルコール性肝障害、経頸静脈性肝内門脈体循環短絡術 (TIPS)、1 ヶ月以内の消化管出血などの既往や HCC を認めている患者は除外した。また、分岐鎖アミノ酸製剤やラクツロース、亜鉛製剤、抗生素や抗精神病薬などを内服している患者、定期的にアルブミン製剤を投与されている患者や透析患者、NP テストを施行できない患者も除外した。すべての患者から本研究への参加を書面で同意を得ており、また本研究は当院の倫理委員会での承認および事前オンライン登録 (UMIN000009477) を得ており、ヘルシンキ宣言を遵守している。

血液生化学検査

本研究では、CBC や PT などの凝固系、T-Bil・ChE などの生化学項目や電解質、カルニチン濃度などを測定した。また、アミノ酸分析も行った。

MHE の診断

MHE を診断するために全例で NP テストを行った。NP テストは、ナンバーコネクションテスト (NCT) A 及び B、フィギュアポジションテスト (FPT)、デジットシンボルテスト (DST)、ブロックデザインテスト (BDT)、リアクションタイムテスト (RTT) A、B、C の 8 項目から成り、2 項目以上が異常で MHE と診断した。

健康関連 QOL (HRQL) の評価

慢性肝疾患質問票 (肝疾患特異的尺度 ; CLDQ) は、慢性肝疾患患者において HRQL をより特異的に調べる方法である。29 項目から成り、腹部症状 (AS)、全身症状 (SS)、疲労 (FA)、活動 (AC)、感情機能 (EF)、心配 (W) の 6 つのカテゴリーに分類される。各カテゴリーごと及び全体で点数化され、点数が高いほど HRQL がよい。

統計解析

統計解析は SPSS Statistics 21.0 を用いて行った。ヨンクヒール・タブストラ検定はパラメーターの傾向を調べるために行った。単変量解析は 2 群間の相違を検定するため行った。これで有意となった因子を多変量解析に投入し、逆行性ステップワイズロジスティック回帰分析を行った。Hosmer-Lemeshow 検定はロジスティック回帰モデルへの適合度を調べるために行った。赤池情報量規準 (AIC) はモデルの複雑さと、データとの適合度とのバランスを取るために使用した。MHE の有無の予測能は ROC 曲線から AUC を算出して評価した。至適カットオフ値は Youden index から算出した。p 値 < 0.05

を有意とした。

結果

MHE 関連因子の解析

本研究では、NP テストを行った 59 名中 20 名 (33.9%) が MHE であり (MHE 群)、39 名が MHE ではなかった (非 MHE 群)。Child スコア、MELD スコア、プロリン及び P-III-P が非 MHE 群よりも MHE 群において有意に高く ($p=0.016, 0.014, 0.047, 0.041$)、タウリン、カルシウム、亜鉛、CLDQ FA、CLDQ W0 及び CLDQ total が、MHE 群において有意に低かった ($p=0.037, 0.010, 0.025, 0.026, 0.001, 0.032$)。単変量解析にて有意となった 10 項目を、逆行性ステップワイズ ロジスティック回帰分析に投入し多変量解析を行った所、CLDQ W0、CLDQ FA、CLDQ total 及び MELD スコアが MHE の独立因子であった ($p=0.006, 0.024, 0.029, 0.031$)。MELD スコアの計算には血液検査で PT-INR、T-Bil、Crn を測定する必要があり、簡便な MHE のスクリーニングツールとしては適さないと考えられた。CLDQ W0、CLDQ FA 及び CLDQ total は質問票のカテゴリーであり、それらはせいぜい 10 分程度で計算でき、コストもかかりないためスクリーニングツールとして適すると考えられた。Hosmer-Lemeshow 検定の結果及び AIC より、CLDQ W0 が最適のサブセットモデルと考えられた。

MHE のリスク予測

CLDQ W0 から、多変量ロジスティック回帰分析を用いて、次のような予測モデルを作成した： $1/(1+\exp(-(2.016-0.557 \times CLDQ W0)))$ 。このモデルの識別能はましまず良好であった (AUC: 0.714; 95% CI: 0.582-0.824)。CLDQ W0 の至適カットオフ値は 4.4 であり、感度及び特異度はそれぞれ 60.0% と 82.1% であった。ヨンクヒール・タブストラ検定を行った所、CLDQ W0 のスコアの低下と NP テストの異常項目数の増加に有意な相関関係を認め ($p=0.003$)、CLDQ W0 のスコアは NP テスト 8 項目中 5 項目 (NCT B, DST, RTT A, RTT B, RTT C) と有意に相関していた ($p=0.006, 0.009, 0.022, 0.001, 0.001$)。

MHE のリスク予測スコアリングシステム

MHE のリスクを簡便に評価するために、MHE のリスク予測ノモグラムを CLDQ W0 を用いて作成した。同様に、ロジスティック曲線も MHE の予測モデルとして作成した。

考察

本研究では、肝硬変患者 59 名中 20 名 (33.9%) が MHE と診断された。これまでの研究で、MHE の有病率は 30-84% と報告されている。この有病率の幅の広さは対象集団の違いによる可能性がある。OHE の既往がある患者の中には、治療により OHE が改善しても恒常的に認知障害があり、そのために MHE の頻度が増すと報告されており、多くの研究では OHE の既往のある患者を除外していない。また、MHE の診断に異なったクライテリアや

モダリティが用いられていることも関係していると考えられる。

神経生理学的及び神経精神学的テストは MHE の診断モダリティとして報告されている。

神経生理学的テストは学習効果がないという利点があるが、その施行及び解釈には専門家が必要となる。さらにコストがかかる。ISHEN により推奨されている神経精神学的テストは認知障害を高い感度及び特異度で検出できるモダリティである。しかし、このテストは臨床に適用するのは難しく、そのため加藤らは外来患者にもタッチパネルを用いて容易に施行できる、8 項目から成るコンピュータを用いた NP テストを開発した。ただ、これもすべて行うには 30 分程度要するため、MHE を検出するために日常的に行うにはその点が障壁になると考えられる。1998 年にウィーンで行われた第 11 回世界消化器病学会議のワーキンググループで、より短い時間での評価の必要性から、NP テスト

のうち NCT A、NCT B、DST、BDT の 4 項目のみを用いて評価することが提唱された。しかしながら、本研究の 59 例以外の 5 例に予備研究として短いバージョンの NP テストを行った所、20 分程度かかった。NP テストを行う前の一次的なスクリーニングツールという観点から、より一層簡易かつ短時間で施行可能なものの方が適しているであろうと考えられた。

SF-36 は HRQL を評価するために一般的によく用いられる。しかし、この手法は疾患特異的な症状を評価しておらず、臨床的に重要な変化であっても過小評価されている可能性がある。一方、CLDQ は Younossi らが開発した、慢性肝疾患患者において HRQL を簡

便に、疾患特異的に評価できる最も一般的な手法である。さらに、CLDQ は 10 分程度で施行でき、わずかな臨床的变化もより鋭敏に評価できる。本研究では、CLDQ W0、CLDQ FA、CLDQ total が MHE に関連した独立因子であり、CLDQ W0 が最もよい MHE の予測因子であることがわかった。また、CLDQ W0 を用いた予測モデルの MHE の識別能力はまずまず良好であった (AUC: 0.714)。そのため、CLDQ W0 は MHE の有無の予測に有用と考えられた。

結論

本研究では CLDQ W0 は、肝硬変患者における MHE の診断の独立因子であった。今回作成した簡易な MHE のリスク予測モデルは、NP テストを行う前の一次的なスクリーニングツールになりうると考えられた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2505号	氏名	平野 仁崇
論文題目 Title of Dissertation	<p>Chronic liver disease questionnaire would be a primary screening tool of neuropsychiatric test detecting minimal hepatic encephalopathy of cirrhotic patients</p> <p>肝疾患特異的尺度は肝硬変患者における潜在性肝脳症を検出する定量的神経機能試験の予備的スクリーニングツールになりうる</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 Chief Examiner</p> <p>副査 Vice-examiner</p> <p>副査 Vice-examiner</p>	<p>川井 沙</p> <p>林 祥園</p> <p>佐々木 実子</p>	

潜在性肝性脳症(MHE)は、主に肝硬変患者において、臨床的に明らかな症状は認めないが、認知機能の異常や精神神経的な変化を認める状態であり、より重篤な顕性脳症(OHE)のリスクファクターでとなる。MHE の診断には定量的神経機能試験が必要であり、わが国ではコンピュータによる精神神経テスト(NP テスト)が外来患者にも容易に利用できる方法である。NP テストはコストはすべて行うのに 30 分程度時間を要し、外来患者では行いにくいのが実情である。そこで本研究は、肝硬変患者において MHE を診断するための NP テストと関連する独立因子を同定すること、及びコストが安く特別な人員を要しないだけでなく時間も効率的に行える NP テストの予備的(一次的)なスクリーニングツールを確立することを目的として行われた。

本研究の対象は 2012 年 10 月から 2014 年 6 月の間に当院通院中であった肝硬変患者 59 名 (平均年齢 69.2 歳、31~85 歳、男女比 22:37) であり、血液検査や超音波検査、腹部ダイナミック CT にて肝細胞癌(HCC)のない肝硬変であることが確認された対象である。Child Pugh 分類では 46 名がグレード A で、残りの 13 名がグレード B であった。肝硬変の成因は、B 型肝炎が 12 名、C 型肝炎が 29 名、原発性胆汁性肝硬変が 5 名、自己免疫性肝炎が 2 名、非アルコール性脂肪性肝炎が 8 名、成因不明が 3 名であった。

NP テストの結果、520 名(33.9%)が MHE であり(MHE 群)、39 名が MHE ではなかった(非 MHE 群)。Child スコア、MELD スコア、プロリン及び P-III-P が非 MHE 群よりも MHE 群において有意に高く、タウリジンカルシウム、亜鉛、CLDQ FA、CLDQ WO 及び CLDQ total が、MHE 群において有意に低かった。単変量解析にて有意となった 10 項目を、逆行性ステップワイズロジスティック回帰分析に投入し多変量解析を行ったところ、CLDQ WO、CLDQ FA、CLDQ total 及び MELD スコアが MHE の独立因子であることが明らかとなった。ただ、MELD スコアの計算には血液検査で PT-INR、T-Bil、Crn を測定する必要があり、簡便な MHE のスクリーニングツールとしては適さないと考えられた。Hosmer-Lemeshow 検定の結果及び AIC より MHE 予測に關し CLDQ WO が最適のサブセットモデルと考えられた。

CLDQ WO から多変量ロジスティック回帰分析を用いて予測モデルを作成した：

$$1/(1+\exp(-(2.016-0.557 \times CLDQ_WO)))$$
。このモデルの識別能は良好であった(AUC: 0.714; 95% CI: 0.582-0.824)。CLDQ WO の至適カットオフ値は 4.4 であり、感度及び特異度はそれぞれ 60.0% と 82.1% であった。ヨンクヒール・タブストラ検定を行った所、CLDQ WO のスコアは NP テスト 8 項目中 5 項目(NCT B, DST, RTT A, RTT B, RTT C) と有意に相関していた。以上の結果から、CLDQ WO は、肝硬変患者における MHE の診断の独立因子であり、今回作成した簡易な MHE のリスク予測モデルは、NP テストを行う前の MHE の一次的スクリーニングになりうると考えられた。

本研究は従来ほとんど知られていないかった CLDQ WO の MHE 診断スクリーニングの有用性について重要な知見を得たものとして価値ある集積と認める。よって、本研究者は博士(医学)の学位を取る資格があると認める。