

PRESS RELEASE (2025/02/10)

急性肝障害はどのような人が急性肝不全に進展しやすいのか？ ～AI 技術を駆使した新たな分類と予測～

ポイント

- ① 急性肝障害に対する内科治療が奏功するかどうか（治療反応性）の予測は今まで困難であった。
- ② 人工知能（AI）技術を用いることで、急性肝障害の治療反応性による分類に初めて成功し、初診時の臨床情報により治療の効きやすさが予測できるようになった。
- ③ 本研究成果により高次医療機関や移植施設への適時搬送と早期治療が可能になり、急性肝不全の予後が改善することが期待される。

概要

急性肝障害の原因はウイルス性肝炎や薬物性肝障害など様々ですが、急性肝障害の一部は肝機能が急激に低下し急性肝不全^{*1}へと進展し、その一部は内科治療に反応せず意識障害を伴う昏睡型^{*2}に重症化します。急性肝不全昏睡型の救命率は約 30%に留まるため肝移植^{*3}が必要となりますが、急性肝障害から急性肝不全昏睡型へ数日で急速に進展することもあり、緊急性が非常に高い疾患です。しかし、内科治療への反応性は予測不能であり、高次医療機関や移植施設^{*4}への搬送基準は明確ではありませんでした。

九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科/九州大学大学院医学研究院の小川佳宏主幹教授、田中正剛助教、黒川美穂博士後期課程学生らの研究グループは、名古屋大学大学院理学研究科の岩見真吾教授（兼九州大学マス・フォア・インダストリ研究所 客員教授、理化学研究所数理創造プログラム 客員研究員、京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点 連携研究者）、吉村雷輝博士後期課程学生らとの人工知能（AI）技術を臨床研究に応用した共同研究により、急性肝障害患者は治療効果（治療反応性）により3つの集団に分類できることを新たに発見しました。さらに、初診時の血液検査などの臨床情報を用いることにより、患者がどの集団に属するのかを予測する AI モデルの開発に世界で初めて成功しました。これにより、どのような人が高次医療機関や移植施設への搬送が必要な重症患者になり、どのような人が重症化せずに回復できるのかを早期に判断することが可能となります。

本研究グループは、急性肝障害および急性肝不全 319 例の臨床情報と採血データを AI 技術で解析し、患者の健康状態をモニタリングできる数値指標を特定しました。さらに、この指標を詳細に分析することにより、患者の病態進行パターンを 6 つのグループに分類できることを明らかにしました。カルテ情報の確認により、これらの 6 グループは、自然に回復する 2 グループ、内科治療に反応する 2 グループ、内科治療に反応しない 2 グループの合計 3 つの集団に分けられました。これを踏まえて、初診時に患者がどのグループに属するかを予測する AI モデルを開発し、治療反応性の早期予測を可能にしました。

現在、急性肝障害の高次医療機関への明確な搬送基準が存在しない中、本研究成果は、内科治療への反応性を予測した結果に基づき、最適な医療資源の配分を可能にするものです。臨床医学と情報数理科学を組み合わせた異分野融合研究である本研究の成果は、急性肝障害における個別化医療の確立に向けた重要な一歩となることが期待されます。

本研究成果は米国の雑誌「PNAS Nexus」に 2025 年 2 月 6 日（木）（現地時間）に掲載されました。

田中助教からひとこと：

急性肝障害・急性肝不全の原因はウイルス性肝炎や薬物性肝障害など多岐にわたり、原因不明例も約 20% 存在します。このような不均一な集団を病態によって分類することは今まで困難でしたが、人工知能技術により可能になりました。今回の研究成果を早期に臨床応用できるように研究を推進したいと思います。

【研究の背景と経緯】

急性肝障害は、約 99%の患者が治療を要することなく回復する肝疾患ですが、約 1%の患者は肝機能が低下して急性肝不全へと進展します。急性肝不全は意識障害を伴わない初期段階であれば、多くは内科治療に反応して回復できる一方、意識障害を伴う昏睡型へと進展してしまうと、約 30%しか内科治療に反応せず、残りの約 70%の患者は救命のために肝移植が必要になります（図）。しかしながら、現状では急性肝障害において内科治療への反応性を予測する手段は存在せず、一般病院から高次医療機関や肝移植ができる施設への搬送基準が明確ではないため、搬送の遅れが急性肝不全の予後不良の一因となっていました。加えて、本邦における急性肝不全の年間発生数は 200~300 例程度であるのに対し、移植のための臓器を提供できる脳死ドナーは年間約 100 例に留まり、救命できないケースが多く存在します。そのため、どのような人が内科治療に反応するか、もしくは反応しないかを把握し、早期に判断することにより、高次医療機関への搬送などの準備期間を確保し、適切に資源分配を行うための技術が求められています。

【研究の内容と成果】

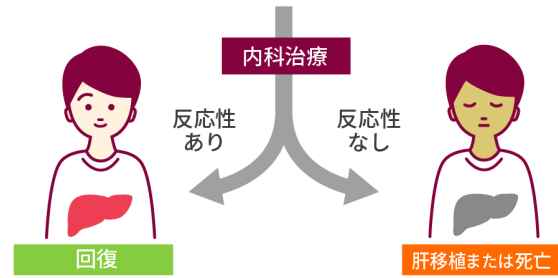
本研究では、九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科に入院した急性肝障害・急性肝不全 319 例の入院後 1 週間の広範な臨床情報を最新の数理科学技術を駆使して解析しました。まず、どのような人が内科治療に反応しているかを理解するために、患者の健康状態を数値化することを試みました。具体的には、AI 技術を用いて最終的に移植を要するか否かを予測するために、どの因子が重要であるかを解析しました。その結果、急性肝障害の進行状態を反映する指標として、血液検査項目の一つであるプロトロンビン時間活性率 (PT%)^{*5} を活用できることが明らかになりました。そこで、AI 技術を用いて入院後 7 日間の PT%の時間経過にどのようなパターンがあるかを分析しました。その結果、急性肝障害患者を臨床経過と予後が異なる 6 グループに分類できることを見出しました。興味深いことに、この 6 グループは、経過観察のみで自然に回復するグループ 1・2、内科治療に反応し回復するグループ 3・4、内科治療に反応せずに移植を要するグループ 5・6 の合計 3 つの集団に分けられました。特に、肝移植を受けた患者と死亡した患者はグループ 5・6 の最後の集団に含まれていました（図）。これらの分析により、グループ 1・2 は「一般病院で経過観察が可能な患者群」、グループ 3・4 は血漿交換^{*6}などの内科治療によって回復が見込まれるため「高次機能病院へ搬送すべき患者群」、グループ 5・6 は救命のための移植適応の評価が必要な「移植施設へ搬送すべき患者群」と考えられます。

さらに AI 技術を駆使することにより、初診時にどの患者がどのグループに属するかの予測を試みました。驚くべきことに、初診時の血液検査などの臨床情報のみから、患者がグループ 5・6 であるかどうかを約 90%、グループ 3・4 であるかどうかを約 80%という非常に高い精度で予測できることが分かりました。さらに、個人レベルでの治療反応性を予測する技術の開発にも成功しました。



AIで探る急性肝障害の急性肝不全への進展予測

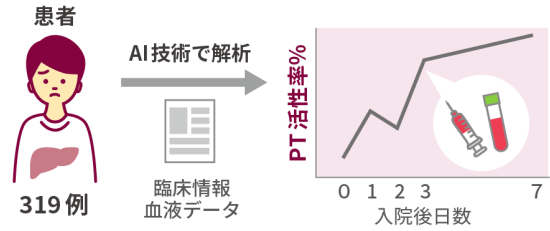
急性肝障害・急性肝不全の進行パターン



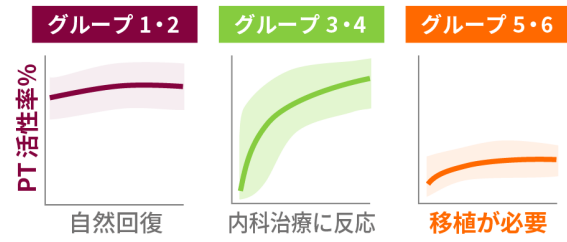
これまでは

内科治療の反応性を予測することが困難

① 健康状態をモニタリングできる数値指標を特定



② 数値指標の時系列パターンの分類



初診時に急性肝不全への進展を予測することが可能に

図 急性肝障害の進行パターンと治療反応性による新しい分類

【今後の展開】

急性肝障害が重症化した急性肝不全は、治療が極めて困難な難治性疾患であると同時に、年間の発症件数が少ない希少疾患でもあります。そのため、どの患者が内科治療に反応しやすいかを見極め、適切な対応を判断できる治療経験を持つ医療機関に限られているのが現状です。しかしながら、急性疾患であるがゆえに、治療判断のわずかな遅れが救命率に直接影響を及ぼします。本研究では、どの急性肝障害患者が内科治療に反応するかを定量的に理解し、予測するための手法を開発しました。これにより、経験の少ない医療機関でも治療反応性を予測できるようになり、適切な医療施設で最適な治療を迅速に行うことが可能となります。この成果は、急性肝不全患者の救命率を大幅に向上させることが期待されます。

さらに、急性肝障害を病態に基づいて分類することは、疾患の発症メカニズムを解明する上でも重要な意義があります。各グループ間の違いを詳細に解析することにより、急性肝障害が急性肝不全に重症化する未解明のメカニズムについて、新たな知見が得られる可能性があります。また、個人ごとのPT%の変化パターンの予測精度を向上させることにより、臨床医がリアルタイムで患者の将来の病状を予測し、迅速かつ適切な治療判断ができる個別化医療が実現すると期待されます。

【用語解説】

(※1) 急性肝不全

正常な肝臓が急速に障害され（急性肝障害）、肝機能が低下した結果、生命を維持することが困難になった状態。症状が出現してから8週間以内に内因性凝固因子活性の検査であるプロトロンビン時間活性率（PT%）^{※5}が40%以下、あるいは国際標準比で1.5以上となった場合に診断されます。

(※2) 昏睡型

肝臓は体内の有毒物質を分解する働きをしており、肝不全により貯留した有毒物質が脳機能を低下させ、意識が障害された状態を肝性昏睡と呼びます。昏睡度はⅠ度からⅤ度までありますが、Ⅱ度以上の肝性昏睡を伴う急性肝不全を昏睡型、Ⅰ度以下が非昏睡型と定義されます。

(※3) 肝移植

脳死と判定された方からの臓器提供による脳死肝移植と、健康な方から肝臓の一部を取り出して移植する生体肝移植の2種類があります。2010年に改正臓器移植法が施行され、脳死ドナー数は増加傾向にありますが、未だに全国で約100例程度であり人口当たりの提供数は米国の約1/50に留まります。生体ドナーは親族に限定されており、適格なドナーがいないケースも多くあります。近年の肝移植後5年生存率は約80%です。

(※4) 移植施設

肝移植が可能な施設は九州大学病院および名古屋大学医学部附属病院を含め、全国で23施設が日本臓器移植ネットワークに登録されています。

(※5) プロトロンビン時間活性率（PT%）

PT%は内因系凝固因子というタンパク質の活性を反映する検査で肝臓の合成機能を示し、急性肝不全の定義にも用いられている指標です。

(※6) 血漿交換

患者血液を血漿分離器で血球成分と血漿成分に分離し、血漿成分を廃棄してそれと同量の献血から精製される新鮮凍結血漿を補充する治療法。

【謝辞】

本研究は日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（JP23K19591, JP22K160, JP22K07987, JP22K07963, JP23H03497, JP22H04993, JP22H05215, JP22K19829）、日本医療研究開発機構（AMED）（JP19gm1310002, JP22fk0108509, JP23fk0108684, JP23fk0108685, JP22fk0410052, JP22fk0210094, JP22fk0310504h0501, JP22wm0425011s0302, JPJP24fk0210102）、科学技術振興機構（JST）（JPMJMI22G1）、新日本先進医療研究財団、セコム科学技術振興財団、国際科学技術財団の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：PNAS Nexus

タイトル：Stratifying and predicting progression to acute liver failure during the early phase of acute liver injury

著者名：Raiki Yoshimura, Masatake Tanaka, Miho Kurokawa, Naotoshi Nakamura, Takeshi Goya, Koji Imoto, Motoyuki Kohjima, Katsuhito Fujiu, Shingo Iwami, and Yoshihiro Ogawa

DOI：https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgaf004