

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

B 型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎に対する
早期免疫抑制療法の劇症化予防に関する調査研究

研究協力者 坂井田 功 山口大学大学院医学研究科消化器内科学 教授

研究要旨：B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による急性肝不全に対し、核酸アナログ製剤への上乗せとしてステロイドを用いる安全性と有効性について、研究班が保有する臨床データをもとに後ろ向きに検討を行った。核酸アナログ製剤とステロイドの併用は合併症を増加させず安全性が認められ、また亜急性や LOHF 等の予後不良例においてその効果が示唆された。急性肝不全の病型、年齢、総ビリルビン値等を考慮して、早期にステロイド投与併用の判断を行うことが重要である。

共同研究者

山口大学医学部附属病院 肝疾患センター
一日高 勲、鹿児島大学大学院 消化器
疾患・生活習慣病学 森内 昭博、井戸
章雄、千葉大学大学院 消化器・腎臓内
科学 安井 伸、横須賀 収、岩手医科大
学 消化器内科・肝臓内科 宮本 康弘、
滝川 康裕、千葉大学附属病院 救急
科・集中治療部 安部 隆三、織田 成人、
昭和大学藤が丘病院 消化器内科 井上
和明、岐阜大学大学院 消化器病態学・
血液病態学 末次 淳、清水 雅仁、順
天堂大学附属静岡病院 消化器内科 玄
田 拓哉、新潟大学 消化器内科 阿部
聡司、寺井 崇二、埼玉医科大学 消化
器内科・肝臓内科 中山 伸朗、持田
智

A. 研究目的

急性肝不全の治療として、肝細胞破壊抑制の目的で副腎皮質ステロイドが投与されることが多く、我が国では、B型肝炎ウイルス(HBV)による急性肝不全においても核酸アナログ(Nucleic acid analogue, NA)にステロイドがしばしば併用される。しか

し、その安全性と有効性については一定の見解が得られておらず、検討する必要がある。

B. 研究方法

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 劇症肝炎分科会で保有する2004年から2014年までのHBVキャリア発症(免疫抑制療剤等による再活性化を除く)の急性肝不全(昏睡型)および遅発性肝不全(Late onset hepatic failure, LOHF)の症例について、NAへのステロイド併用の有効性及び安全性を後ろ向きに検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は後ろ向き研究であり、患者への侵襲や生体試料を用いた新たな検討は行わないので、倫理的な問題は発生しない。また、分科会が保有する臨床データについては匿名化されており、個人の特定は不可能であり、患者の個人情報にも十分配慮した。

C. 研究結果

症例は75症例。NA投与67例/非投与6例/不明2例、ステロイド投与52例/非投与21例/不明2例。ステロイド投与はNA投与例中50例、NA非投与例中2例で、NA投与群においてステロイド使用率が有意に高かった($p < 0.05$)。NA投与群において、病型が亜急性型・LOHF、あるいは発症

からNA投与開始までの日数が長い症例など、予後不良が予測される症例でステロイドが併用される傾向にあった。転帰（内科的治療による生存／死亡・移植）や合併症（消化管出血、感染症、腎障害、DIC、脳症）の発生頻度について、ステロイド併用の有無による差は認めなかった。また、ステロイド併用の有無による移植後の生存／死亡についても差は認めなかった。ステロイド併用群における転帰に因する因子として、年齢（生存43.0±13.6歳、死亡・移植56.0±15.7歳、 $p<0.05$ ）、昏睡出現時のT.Bil値（6.2±3.4 mg/dl、16.1±10.5 mg/dl、 $p<0.05$ ）を認めた。

D. 考察

ステロイド投与群と非投与群において、合併症の発生状況に有意差は認められなかった。またその後肝移植に至った症例における転帰にも差を認めなかったことから、移植治療における周術期管理への悪影響も否定的であり、B型肝炎急性増悪におけるステロイド投与の安全性が示された。また、ステロイド投与による転帰の有意な改善は認められなかったものの、ステロイド投与群の背景として病型が亜急性型やLOHFの症例の割合が多いこと、発症からNA投与までの日数が長い症例が多かったことなど、元来予後不良が予測される状況において相違を認めなかったことは、ステロイド投与の有効性を一定程度示唆する結果とも考えられた。また、その効果は若年症例、昏睡出現時のT.Bilが低値の症例において認められており、病型、患者背景やT.Bil値等を厳重に観察して早期にステロイド投与の適応を判断することが重要であると考えられた。

E. 結論

HBVキャリア急性増悪による急性肝不全において、NAへのステロイドの併用は合併症の増加は認めず、予後不良症例において上乗せ効果が期待され、病型やT-Bil値、年齢を考慮して、早期より併用すべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

久永 拓郎、日高 勲、坂井田 功・HBVキャリアの急性増悪による急性肝不全に対するステロイド投与の有効性に関する検討・第42回日本急性肝不全研究会・千葉市・平成28年5月18日

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

核酸アナログ投与例におけるステロイド有無別の合併症の有無・転帰(生存／死亡・移植)の比較

(N=66)

	Steroid (+) N=50	Steroid (-) N=16	P-value
Gastrointestinal bleeding (+/-)	7 / 43	4 / 11	0.26
Infection (+/-)	15 / 33	5 / 10	1.00
DIC (+/-)	23 / 24	4 / 10	0.23
Nephropathy (+/-)	19 / 30	8 / 7	0.38
Brain edema (+/-)	6 / 39	4 / 10	0.23
Number of complications	1.6±1.3	1.4±1.3	0.58
Outcome (survive / death or liver transplantation)	9 / 41	3 / 13	1.00

各合併症について、その有無が不明な場合はカウントしていない

ステロイド投与の有無による合併症発生頻度、転帰の差は認められない

核酸アナログ・ステロイド併用例における転帰(生存／死亡・移植)別の背景比較

(N=50)

	Survive N=9	Death · L.T. N=41	Univariate P-value	Multi-variate Odds ratio (95%CI)	P-value
年齢 (years)	43.0±13.6	56.0±15.7	0.02	1.10 (1.02~1.20)	0.02
性別 (male / female)	5 / 4	31 / 10	0.24		
病型 (acute / sub. acute-LOHF)	5 / 4	12 / 29	0.24	5.33 (0.43~66.76)	0.19
基礎疾患 (+/-)	4 / 5	16 / 24	1.00		
発症～核酸アナログ投与の日数	16.4±17.0	12.1±8.9	0.72		
発症～ステロイド投与の日数	11.3±10.1	14.1±9.8	0.31		
核酸アナログ～ステロイドの日数	1.8±4.3	1.8±4.9	0.94		
ステロイド～昏睡Ⅱ度出現の日数	1.4±2.2	6.7±15.0	0.44		
昏睡出現時 ALT (IU/l)	1800±2260	866±1028	0.14		
昏睡出現時 AST (IU/l)	1049±1331	611±893	0.34		
昏睡出現時 T.Bil (mg/dl)	6.2±3.4	16.1±10.5	0.03	1.40 (1.01~1.95)	0.04
昏睡出現時 D/T rate	0.58±0.12	0.60±0.15	0.81		
昏睡出現時 PT%	31.2±12.3	26.9±11.5	0.32	0.99 (0.89~1.10)	0.87
HBV-DNA	7.2±1.4	6.6±1.8	0.37		

ステロイド併用群に限った検討では、生存に寄与する因子として「年齢」「T.Bil」が抽出。