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

劇症肝炎患者の脳死肝移待機植登録状況と移植実施率、待機死亡に関する調査

研究協力者　玄田拓哉　順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科　先任准教授

研究要旨:2007 年 5 月から 2016 年 3 月までの期間に、脳死肝移植待機リストに登録された成人(≧18 歳)劇症肝炎患者は 230 例で、成人登録患者の 11%を占め、2 番目に頻度の高い原疾患であった。2010年以降年間 6～14 例の劇症肝炎患者が脳死肝移植を受けていた。2010 年以降の脳死肝移植施行率は登録後 10 日で 10.1%であり、2009 年以前と比較して改善していた。登録時年齢と血小板数は早期待機死亡と関連する有意な因子であった。

共同研究者
市田隆文　湘南東部総合病院　病院長

A. 研究目的

脳死肝移植待機登録された劇症肝炎患者の現状を調査した。

B. 研究方法

2007 年 5 月から 2016 年 3 月の期間に、脳死肝移植レシピエント候補として登録された成人(≧18歳)劇症肝炎患者を対象とした。患者背景、待機生存率、脳死肝移植施行および待機死亡に寄与する因子について解析した。

C. 研究結果

当該期間に登録されたレシピエント候補患者 2361 例のうち、劇症肝炎患者は 230 例で登録患者の約 11%を占め、C 型肝硬変に次いで 2 番目に頻度の高い原疾患であった。2011 年度以降は年間 40 例程度の劇症肝炎患者が待機登録されていた（図１）。患者年齢中央値は 50 歳、男女比はおおむね 1:1 で、病型は LOHF を含む亜急性型が 67%を占めていた。病因は、原因不明例が全体の 37%を占め最多であった。GradeⅢないしⅣの肝性昏睡が 47%に、肝委縮は 63%に認められた（表１）。登録後の待機生存期間中央値は 34 日で、累積待機生存率は 10 日 87.1%、20 日 71.9%、30 日 59.4%でであった（図２）。脳死肝移植の年間施行数は 2010 年の改正臓器移植法施行後増加し、年間 6～14 例が脳死肝移植を受けていた（図３）。累積脳死肝移植施行率は 2009 年度までは待機後 10 日で 4.7%に留まっていたが、2010 年度以降は 10.1%に増加していた（図４）。多変量解析の結果、待機死亡に寄与する有意な因子として登録時年齢と血小板数が抽出された (表 2)。登録時年齢 50 歳以上もしくは血小板数５万以下の患者は、そうでない患者と比較して登録後 10 日以降の生存率が優位に低下していた。(図５)。

表１

劇症肝炎患者背景

Characteristics	
Age, years	50 (18-69)
Male	110/220
BMI	22.7 (14.5-43.1)
Disease type (acute/subacute)	71/143
Etiology (viral/drug/AIH/unknown)	76/40/28/86
Encepalopathy (GrIII-IV)	108 (47.0)
Liver atrophy	145 (63.0)
Hb	10.9 (6.9-17.3)
WBC, $\times 10^3$/mL	8.8 (1.3-26.2)
PLT, $\times 10^4$/mL	7.2 (1.5-46.5)
PT, %	31 (6-67)
Alb, g/dL	3.1 (1.5-5.1)
T-bil, mg/dL	14.0 (1.6-63.7)
D/T ratio	0.54 (0.08-2.49)
BUN, mg/dL	8.0 (0.0-96.0)
Cr, mg/dL	0.64 (0.22-8.02)

表２

待機死亡に寄与する因子

Variables	Univariate			Multivariate		
	HR	95%CI	P-value	HR	95%CI	P-value
Age >50y	1.81	1.19-2.75	0.006	1.88	1.23-2.87	0.003
Male	1.17	0.78-1.76	0.455			
BMI ≥22.5kg/m²	0.88	0.59-1.33	0.555			
Disease type	0.86	0.59-1.24	0.408			
Etiology	0.90	0.77-1.05	0.192			
Liver atrophy	1.05	0.69-1.59	0.835			
Hb ≤11mg/dL	0.96	0.64-1.44	0.842			
WBC ≥7500/μL	1.26	0.83-1.92	0.284			
PLT ≤5×10⁴/μL	1.66	1.06-2.59	0.028	1.72	1.01-2.70	0.019
PT ≤30%	1.27	0.84-1.91	0.258			
ALB ≤3g/dL	1.01	0.67-1.51	0.976			
T-bil≥15mg/dL	1.42	0.95-2.13	0.092			
D/T≤0.5	1.35	0.89-2.05	0.155			
Cr≥0.7mg/dL	1.44	0.95-2.16	0.084			
BUN≤9mg/dL	1.07	0.71-1.64	0.749			

図１

年次登録数とドナー数の推移

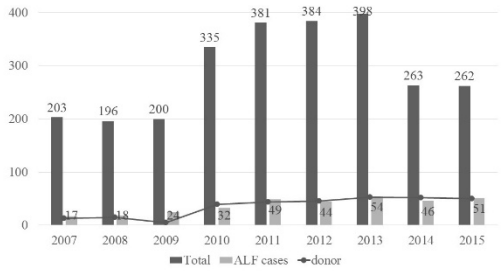


図２

劇症肝炎患者待機生存率:50日以内

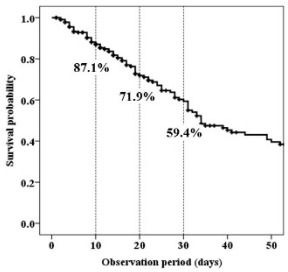


図３

劇症肝炎患者に対する脳死肝移植数

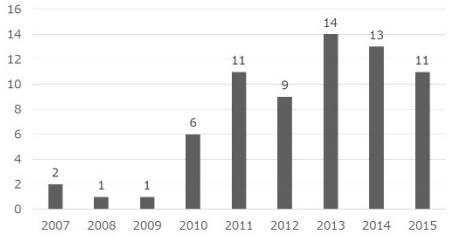


図４

劇症肝炎患者に対する脳死移植施行率

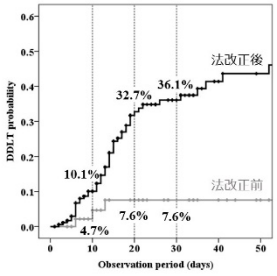
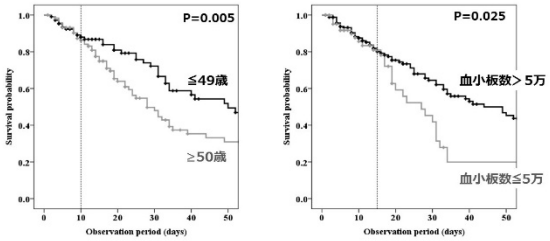


図５

待機生存率：層別化解析



D. 考　　察

2010 年の法改正施行後の脳死ドナー数増加により劇症肝炎患者に対する脳死肝移植施行は増加し、一定数の脳死移植は期待しうる状況となった。すなわち、劇症肝炎に対する脳死移植は現実的な治療選択肢の一つとなったと考えられる。さらに、今後予定されている臓器配分システムの変更に伴い、劇症肝炎に対する脳死移植は増加すると予測される。しかし、脳死移植までに一定の待機期間は必要と考えられ、早期の待機死亡リスクを有する患者は、生体移植の切り替えを視野に入れた待機が必要である。今回の解析では年齢以外に血小板数が早期死亡のリスク因子として抽出されたが、血小板数の低下が、劇症肝炎患者のどのような病態を示しているかに関しては不明であり、今後の検討が必要と考えられた。

E. 結　　論

劇症肝炎患者に対する脳死肝移植は一定数の実施が期待しうるが、50 歳以上もしくは血小板数 5 万以下の患者は待機生存率が低下するため、生体移植も視野に入れた待機を行うべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
   なし
2. 学会発表
   なし.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得　なし
2. 実用新案登録なし
3. その他