

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

急性肝不全・LOHF に対する肝移植症例における移植前のステロイド投与の
有用性・安全性に関する検討

研究協力者 坂井田 功 山口大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

研究要旨:急性肝不全・LOHF の内科的救命困難例における最終的な治療は肝移植だが、治療経過の中で移植前にステロイドが投与されることが多い。今回、移植前のステロイド投与の有効性・安全性を後ろ向きに検討した。ステロイドは亜急性型など予後不良例で投与されることが多く、特に移植までの期間が長い症例で感染症の合併が多い傾向にあったが、投与自体による移植後転帰の悪化は認めなかった。以上より、急性肝不全・LOH に対する移植前のステロイド投与の安全性と有効性が示唆された。

A．研究目的

急性肝不全昏睡型（特に亜急性型）や LOHF は予後不良の疾患である。本邦ではこれらの疾患に対し、副腎皮質ステロイドが使用されることが多く、肝細胞破壊に関わる免疫応答や微小循環障害を抑制し、肝再生不全を回避することが目的とされる。実際に、急性肝不全に対する早期からのステロイド投与の有効性が報告されている。一方、内科的救命困難となり最終的に肝移植に至った症例において、移植前のステロイド投与による有害事象や移植成績への影響についてまとまった検討は行われていない。今回、急性肝不全・LOHF に対し肝移植を行った症例における移植前のステロイド投与の安全性・有効性を後ろ向きに検討した。

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 2010 年から 2015 年までの急性肝不全症例および LOHF 症例の全 1603 例を対象とした。

この中で、急性肝不全および LOHF 症例の

うち肝移植を行った 170 例のうちステロイドの有無が不明な 3 例を除く 167 例について、ステロイド投与の有無別の背景（年齢、性別、基礎疾患、成因）、転帰（移植後生存/死亡）、合併症の発生（消化管出血、感染、DIC、腎障害、脳浮腫）を比較検討した。また、ステロイド投与群の中で、感染症の有無別に患者背景や治療経過（移植までの日数等）を比較検討した。

統計解析は JMP Pro 13 を用い、Fisher の正確検定、U 検定、 χ^2 検定等で行った。

（倫理面への配慮）

本研究は研究班が所属する匿名化されたデータを用いて行い、解析結果や公表する結果から個人が特定されることはない。また情報の提供にあたっては研究班の各参加施設で倫理審査など適切な手続きを経て行われている。

C．研究結果

肝移植症例 167 例において、ステロイド投与の有無別で病型の割合に有意差を認め、ス

ステロイド投与群で昏睡亜急性型が多いことが示されたが、移植後転帰（生死）に有意差は認めなかった。一方、合併症について、ステロイド投与群で統計学的有意差は無いが感染症が多くなる傾向が見られた（ $p=0.06$ ）（Table 1）。

次に、ステロイド投与群で感染症の有無別に治療経過を比較し、感染症発生群で、「発症から移植までの日数」「ステロイド投与から移植までの日数」「昏睡 度から移植までの日数」のいずれもが有意に長かった（Table 2）。

D．考察

急性肝不全・LOHF に対する治療として、ステロイドは昏睡亜急性型など当初から予後不良と予測される症例で積極的に用いられているが、ステロイド投与の有無別で移植後転帰に有意差は無かった。ただし、移植前にステロイドを投与した群で感染症の合併が多い傾向にあり、臨床経過として、症状発症から移植まで、ステロイド投与から移植まで、昏睡 II 度出現から移植までのいずれにおいても期間が長いほどそのリスクが増すことが示された。移植が適応となる症例において、可能な限り早期に移植を実施することが感染症対策に重要と考えられる。ただし、感染症発生自体による移植後転帰（生死）の悪化はなかった。このように、ステロイドは重篤な症例に用いられる一方で移植後転帰の差が無く、その安全性と有効性を示唆するものと考えられた。

以上より、急性肝不全・LOHF 症例で移植が考慮される症例における移植前ステロイド投与の安全性と有効性が示唆された。

E．結論

急性肝不全・LOHF 症例で肝移植が考慮される場合において、移植前のステロイド投与の

安全性と有効性が示された。

F．研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G．知的財産権の出願・登録状況

なし

Table1: 肝移植群のステロイド有無別、背景・転帰・合併症比較

※各合併症について、有無が不明な症例はカウントせず

| | | Steroid (+) N=106 | Steroid (-) N=61 | Odds ratio (95%CI) | P-value |
|-------------------------------------|--------------|----------------------|---------------------|-----------------------|---------|
| 年齢 (years) | median (IQR) | 41 (30, 57) | 39 (16, 56) | | 0.25 |
| 性別 (male / female) | | 33 / 73 | 25 / 36 | | 0.24 |
| 基礎疾患 (+ / -) | | 42 / 64 | 24 / 37 | | 0.97 |
| 病型 (非昏睡/昏睡急性/昏睡亜急性/LOHF) | | 5/26/69/6 | 9/32/17/3 | | <0.01* |
| 転帰 (移植後 survive / death) | | 86 / 20 | 53 / 8 | 1.54 (0.63-3.75) | 0.39 |
| 合併症※: | | | | | |
| ・ Infection (+ / -) | | 29 / 74 | 9 / 51 | 2.22 (0.97-5.09) | 0.06 |
| ・ Gastrointestinal bleeding (+ / -) | | 10 / 94 | 7 / 54 | 0.82 (0.30-2.28) | 0.79 |
| ・ DIC (+ / -) | | 27 / 73 | 13 / 46 | 1.31 (0.61-2.79) | 0.57 |
| ・ Nephropathy (+ / -) | | 21 / 82 | 14 / 47 | 0.86 (0.40-1.85) | 0.70 |
| ・ Brain edema (+ / -) | | 11 / 94 | 3 / 57 | 2.23 (0.59-8.31) | 0.26 |
| ・ Heart failure | | 1 / 101 | 2 / 59 | 0.29 (0.03-3.29) | 0.56 |
| ・ 合併症数 mean (min-max) | | 0.97 (0-5) | 0.85 (0-4) | | 0.74 |

Fisher's exact test, Mann-Whitney U-test, Student's t-test

Table2: 肝移植+ステロイド投与群の感染症発生有無別比較

| | Infection(+) N=29 | Infection(-) N=74 | P-value |
|----------------|----------------------|----------------------|---------|
| 転帰 (生存/死亡) | 21 / 8 | 62 / 12 | 0.20 |
| 発症～移植の日数 | 38 (27, 73) | 28 (17, 42) | 0.02* |
| 発症～ステロイド投与の日数 | 16 (8, 29) | 15 (7, 23) | 0.47 |
| ステロイド投与～移植の日数 | 21 (12, 31) | 14 (8, 20) | 0.0498* |
| 昏睡Ⅱ度出現～移植の日数 | 15 (9, 24) | 8 (3, 15) | <0.01* |
| ステロイド総投与量 (mg) | 3000 (1699, 3652) | 3000 (1000, 3573) | 0.56 |

Median (IQR), Mann-Whitney's U-test