

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書 (WG-2)

**急性肝不全・LOHF に対する肝移植例における移植前ステロイド投与の
安全性に関する検討**

研究協力者	坂井田 功	山口大学大学院消化器内科学	教授
研究分担者	持田 智	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	教授
同	井戸 章雄	鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学	教授
研究協力者	加藤 直也	千葉大学消化器内科	教授
同	滝川 康裕	岩手医科大学消化器内科肝臓内科	教授
同	寺井 崇二	新潟大学消化器内科学分野	教授
同	清水 雅仁	岐阜大学大学院消化器病態学	教授
同	井上 和明	昭和大学藤が丘病院消化器内科	准教授
同	玄田 拓哉	順天堂大学静岡病院消化器内科	教授
研究代表者	滝川 一	帝京大学医療技術学部	学部長

研究要旨：日本では急性肝不全および LOHF に対する集学的治療の 1 つとしてステロイドを投与される症例が多い。保存的治療により改善しない場合は肝移植が実施されるが、ステロイド使用では感染症等の合併症が危惧される。肝移植例における移植前のステロイド投与の安全性について検証した。2010 年から 2015 年までの急性肝不全および LOHF の全国調査の症例では、肝移植症例 170 例中、106 例でステロイドが投与されており、ステロイドは、亜急性型や LOHF、ビリルビン高値の症例で高頻度に使用されていた。肝移植症例においてステロイド使用の有無による移植後死亡率の悪化は認めなかった。一方、合併症として感染症の合併割合が高い傾向にあった。感染症合併群は発症から移植までの期間、ステロイド投与から移植までの期間、昏睡出現から移植までの期間が長かった。ただし感染症合併の有無による転帰の増悪は認めなかった。急性肝不全・LOHF における肝移植適応例に対する移植前ステロイド投与は安全であり、感染等の合併症に留意しつつ、必要な症例では許容される。

共同研究者

日高 勲 山口大学医学部附属病院肝疾患
センター 講師
久永 拓郎 山口大学医学部医学教育学
講師

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 (CS) 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CS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CS投与による有害事象や移植成績への影響についてまとめ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CS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、肝移植を行った170例のうちCSの有無が不明な3例を除く167例について、CS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、CS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。また研究にあたっては埼玉医科大学でIRB承認後(15-091)、山口大学を含め各施設のIRB承認後に実施した

C．研究結果

肝移植症例は170例で、CS投与106例/非投与61例/不明3例であった。投与不明の3例を除く167例中、106例(63%)でCSが投与されていた。病型が亜急性型の割合は、CS投与群で69/106例(65%)、非投与群で17/61

例(28%)と、投与群で有意に高く($p<0.01$)、逆に急性型の割合は投与群で26/106例(25%)、非投与群で32/61例(52%)と、非投与群で有意に高かった($p<0.01$)。また非昏睡型の割合は、投与群で5/106例(5%)、非投与群で9/61例(15%)と、非投与群で有意に高かった($p=0.03$)。成因別のCS投与状況については、自己免疫性肝炎で多く使用され($p<0.01$)、代謝性疾患では使用例が少なかった($p<0.05$)。

入院時の血液検査値ではCS投与群において総ビリルビンが有意に高値であった($p<0.05$)。一方、投与群ではトランスアミナーゼ値が低い傾向にあり、AST値に有意差を認めなかった($p<0.05$)。

肝移植後の転機および合併症の発生状況について、Table1に示す。CS投与群で生存/死亡は86例/20例、非投与群で53例/8例で有意差なく($p=0.39$)、合併症数(平均)も投与群0.97、非投与群0.85で有意差を認めなかった($p=0.74$)。合併症のうち感染症については、有無が不明な症例を除き、投与群29/103例(28.1%)、非投与群9/60例(15.0%)と、統計的有意差は無いが投与群で高い傾向にあった($p=0.06$)。

またCS投与例における感染症合併の有無別の臨床経過をTable2に示す。肝不全症状発現から肝移植までの日数について、感染症を合併した群は非合併群と比較して有意に長かった($p=0.02$)。またCS投与から肝移植までの日数についても感染症合併群は有意に長く($p=0.0498$)、昏睡度出現から肝移植までの日数についても同様であった($p<0.01$)。一方で、感染症合併の有無別でCSの総投与量は中央値でいずれも3000mgで有意差を認めなかった($p=0.56$)。また、転帰についても、感染症合併の有無別で、生存/死亡の割合に有意差は認めなかった

($p=0.20$)

感染症合併の有無別で有意差のあった急性肝不全の発症から移植までの日数、CS導入から移植までの日数、昏睡出現から移植まで、の3つの経過期間について、ROC曲線にて解析を行ったところ、感染症合併の有無に関するカットオフ値は、 34 日 (AUC値 0.63)、 20 日 (AUC値 0.66)、 13 日 (AUC値 0.70) であった。

Table 1: ステロイド投与の有無別の移植前転帰および合併症の比較

	CS (+) (n=100)	CS (-) (n=81)	Odds ratio (95%CI)	p-value
Outcome (survive / death)	90 / 10	88 / 8	1.54 (0.68 - 3.73)	0.39
Complications				
- Infection (+)	29 / 74	9 / 51	2.22 (0.97 - 5.09)	0.06
- GI bleeding (+)	10 / 94	7 / 54	0.82 (0.30 - 2.28)	0.79
- DIC (+)	27 / 73	18 / 46	1.83 (0.61 - 5.79)	0.57
- Cerebral edema (+)	11 / 94	8 / 57	2.20 (0.59 - 8.31)	0.26
- Subcutaneous (+)	21 / 82	14 / 47	0.86 (0.40 - 1.85)	0.70
No. of complications	0.97	0.85		0.74

Table 2: 移植前ステロイド投与期間における、感染症合併別の転帰比較

	Infection (+) (n=29)	Infection (-) (n=74)	p-value
Clinical course (days)			
Onset of symptoms - CS admin.	16 (5, 29)	15 (7, 23)	0.47
CS admin - LT	21 (12, 31)	14 (8, 20)	0.0498*
Transplantation - LT	12 (6, 24)	9 (5, 12)	<0.01*
Onset of symptoms - LT	38 (17, 53)	28 (17, 42)	0.02*
Total dose of steroid (mg)	3000	3000	0.56
Outcome	(16/9, 36/23)	(10/6, 35/33)	
Survive / Death	21 / 8	62 / 12	0.20

中央値および四分位範囲

さらに、CSの投与期間による影響を確認するため、総投与量が3000mg、1500mg、750mgである3日のパルス療法を施行した群を3日間限定投与群とし、検討したが、CS投与3日間限定群とCS投与群全体との間に、感染症発生および転帰(生存/死亡)に関する有意差は認めなかった。

D. 考察

本検討は、国内の急性肝不全・肝移植診療を行っている主要施設を対象とした Nationwide な研究である。集計した肝移植例全体のうち63%と多くの症例で移植前にCSが投与されていた。グラフトの多くを生体ドナーに依存する本邦では、移植の可能性を念頭に置きつつ、人工肝補助や血漿交換、抗凝固療法など持ちうる限りの内科的治療が先行されており、CSはその中でも一般に普及しているものと考えられる。

本検討では、特に亜急性型・LOHF型におい

てCSが投与される頻度が高かった。実際、CS投与群の初診時データでも、ビリルビン高値とトランスアミナーゼ低値が認められ、これらの病型の傾向を反映しているとみられる。このように、予後不良が予測される症例にCSが用いられる傾向にある一方で、投与/非投与群で生存/死亡の転帰や合併症の発生数に差を認めなかったことは、急性肝不全に対するCS投与が予後を悪化させるものではなく、その安全性を示唆していると考えられる。

CS投与/非投与群の差異として、本検討では唯一、投与群で感染症の合併リスクが高い傾向にあることが判明し、注意が必要である。さらに、CS投与群における検討で、感染症を合併した症例は移植までの日数が有意に長いことが判明した。その理由としては、移植待機時間が長期であったことによる感染症の発生、あるいは逆に移植前の感染症のコントロールに時間を要した症例もあると考えられる。感染症の予防、発生時の対応とともに、CS投与後に治療効果を判断し移植に踏み切るタイミングを遅滞なく評価することが重要である。なお、感染症合併群と感染症非合併群との間で転帰に有意差は認めなかったことより、感染症の合併自体は転帰を悪化させず、そのコントロールは可能であることが示唆された。

CS投与期間が合併症に与える影響を検討するため、CS3日間限定と推測される群を、CS投与群全体を対象として比較検討を行ったが、感染症発生頻度に有意差を認めなかった。以上から、CS投与に伴う感染症合併の傾向は投与期間に関わらず注意すべき事象であり、CSの使用自体および移植までの期間が長いことが感染症合併のリスクとなることが示唆された。今後CS総投与量や投与継続期間などをより詳細かつ多数例で集積し、そ

の影響をより詳細に解析したい。

E．結論

急性肝不全および LOHF における肝移植適応例に対する CS 投与は安全である。感染等の合併症に留意しつつ、可能な限り短期間の使用にとどめる必要はあるが、必要な症例では許容される治療と考えられる。

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・急性肝不全・LOHF に対する肝移植例における移植前ステロイド投与の安全性に関する検討・第 55 回日本肝臓学会総会・京王プラザホテル・2019 年 5 月 30 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