

## 非代償性肝硬変患者で, Alb≥3.0g/dLを維持目標にした Alb製剤の投与は, 有益か

A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis

洛和会丸太町病院 救急・総合診療科 松川展康

## 症例 50歳男性 腹部膨満

【現病歴】

**アルコール性肝硬変**(Child C), **低Alb血症**(2.0g/dL), **難治性腹水, 肝腎症候群**で入院加療中. 利尿薬 (フロセミド 40mg, スピロノラクトン 100mg, トルバプタン 7.5mg) で腹水コントロール困難であり, 腹腔穿刺にて, 連日2~3L/日の腹水除去を行っていた. 除去に伴い, 腎機能も増悪傾向であった.



低Alb血症が腹水コントロールに影響を与えていると思われ, Alb製剤併用の方針とした.

# Clinical Question

非代償性肝硬変患者の治療で, Alb製剤を投与する場合, 最適なAlb濃度目標値はあるのか

- 1. 題間の途代
- 2. 情報の検索
- 3. 論文の批判的吟味
- 4. 症例への適応
- 5. step 1-4の見直し

#### 1. 疑問の定式化

P: 非代償性肝硬変の患者

I:目標値を目指したAlb製剤投与群

C:目標値を目指さないAlb製剤投与群

O: 腎機能障害, 死亡率などの予後

- 1. 疑問の定式化
- 2.情報の検索
- 3. 論文の批判的吟味
- 4. 症例への適応
- 5. step 1-4の見直し



**UpToDate**°

#### Ascites in adults with cirrhosis: Initial therapy

Large-volume paracentesis — If the patient has tense ascites or if the patient or the clinician is in a hurry to decompress the abdomen, a 4 to 5 L paracentesis is more rapid than diuretic therapy. Removal of less than 5 liters of fluid does not appear to have hemodynamic or hormonal consequences, and post-paracentesis colloid infusion does not appear to be necessary [52]. For larger paracenteses, albumin (6 to 8 g/L of fluid removed) can be administered [6,53]. A meta-analysis demonstrated a survival advantage with albumin infusion after paracentesis involving mean volumes of 5.5 to 15.9 liters [54]. (See "Ascites in adults with cirrhosis: Diuretic-resistant ascites", section on 'Therapeutic paracentesis'.)

#### **Other treatments** — Other potential treatments include:

• Chronic albumin therapy – For patients with decompensated cirrhosis, long-term administration of albumin has been studied in Europe, although chronic albumin therapy is not standard practice [55,56]. In a randomized, open-label trial including 440 patients with cirrhosis and uncomplicated ascites, transplant-free survival rates at 18 months were higher in patients given albumin infusions (40 grams twice weekly for two weeks, then weekly) in addition to standard care (diuretics and large volume paracentesis, as needed) compared with patients receiving standard care alone (77 versus 66 percent; HR 0.62, 95% 0.40-0.95) [55]. Additional trials in the United States are needed to determine if albumin infusion should be incorporated into clinical practice and if the potential benefits outweigh the risks and barriers to its use (eg, availability, cost).

**UpToDate**°

#### Ascites in adults with cirrhosis: Diuretic-resistant ascites

The optimal dose of <u>albumin solution</u> has not been well studied. Typically, patients are given 6 to 8 g of albumin for every liter of fluid removed. The only dose-finding study compared 4 g/L of fluid removed with 8 g/L found no difference in plasma renin or renal function at six days and no survival difference at six months [50].

### 具体的なAlb濃度目標値について言及なし



7 results

Share

Cite

Share

Role of Terlipressin and Albumin for Hepatorenal Syndrome in Liver

1 Transplantation.

Cite Sharma P, Moore K, Ganger D, Grewal P, Brown RS Jr.

Filters applied: Randomized Controlled Trial, in the last 1 year. Clear all

Liver Transpl. 2020 Oct;26(10):1328-1336. doi: 10.1002/lt.25834. Epub 2020 Aug 9.

PMID: 32574418 Review.

**Liver** transplantation (LT) is the most successful therapeutic option for patients with HRS. However, not all the LT candidates with HRS are able to receive a deceased donor allograft in a timely manner because it is a scarce resource and patients may need alternative best ...

A Randomized Trial of **Albumin** Infusions in Hospitalized Patients with **Cirrhosis**.

China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, Wright G, Portal AJ, Becares Salles N, Gilroy DW, O'Brien A; ATTIRE Trial Investigators.

N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):808-817. doi: 10.1056/NEJMoa2022166.

PMID: 33657293 Clinical Trial.

METHODS: We conducted a randomized, multicenter, open-label, parallel-group trial involving hospitalized patients with decompensated **cirrhosis** who had a serum **albumin** level of less than 30 g per liter at enrollment. ...More severe or life-threatening serious adverse ...

albumin and cirrhosisを キーワードに, **RCT**に絞り, **PubMed**で検索.

左記がヒット.

#### ORIGINAL ARTICLE

# A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis

Louise China, Ph.D., Nick Freemantle, Ph.D., Ewan Forrest, M.D., Yiannis Kallis, Ph.D., Stephen D. Ryder, D.M., Gavin Wright, Ph.D., Andrew J. Portal, M.D., Natalia Becares Salles, Ph.D., Derek W. Gilroy, Ph.D., and Alastair O'Brien, Ph.D., for the ATTIRE Trial Investigators\*

N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):808-817.

PMID: 33657293

## Background

- 非代償性肝硬変患者は、腎不全や死亡に繋がる感染症になり易い。
  - Am J Gastroenterol 2017;112: 588-96/Gastroenterology 2013; 144: 1426-37.
- 肝硬変や感染症で入院した患者において,
   低Alb濃度は,死亡リスクの上昇と関連する. Hepatology 2012; 56: 2328-35.
- 血清Alb濃度≥3.0g/dLを目標にしたAlb投与は, 非代償性肝硬変患者に抗炎症作用をもたらし,特発性細菌性腹膜炎以外の感染症で 入院した肝硬変患者で,院内感染の発生率を低下させる.

Gastroenterology 2019;157: 149-62/Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18(4): 963-973.e14.

● 肝腎症候群へのAlb製剤含めた介入は, あらゆる原因による死亡率低下は 示さないというメタアナリシスや, 大量腹水除去後の死亡率において, Alb製剤と血漿増量剤で, 差なしというメタアナリシスあり.

Cochrane Database Syst Rev 2019; 9: CD013103/Cochrane Database Syst Rev 2019; 6:CD004039.

入院患者の感染症,腎機能障害,死亡の予防における Albの有用性を検討する大規模試験は不足.

⊳本Study施行

- 1. 疑問の定式化
- 2. 情報の検索
- 3. 監文の批判的吟味
- 4. 症例への適応
- 5. step 1-4の見直し

#### 3。 論文の批判的吟味

#### 本StudyのPICO

余命8週未満の肝細胞癌患者, 緩和ケアを受けている患者は除外

P: 非代償性肝硬変の急性合併症と診断された18歳以上の患者

かつ, 入院後72時間以内に血清Alb濃度<3.0g/dLで, 無作為化時に, 入院期間5日以上と予想された者

I : 血清Alb濃度≥3.0g/dLを目標としたAlb製剤投与群

**C**:標準治療群

プライマリーエンドポイント

〇: 治療開始後3~15日の新規感染, 腎機能障害増悪, 死亡の複合

※新規感染:あらゆる原因によるもので,主治医判断による診断

※腎機能障害の増悪:血清クレアチニン値が無作為化時より,

セカンダリーエンドポイント 50%以上上昇や48時間以内に0.3mg/dL以上上昇 or 腎代替療法を開始

28日後, 3か月後, 6か月後の死亡, プライマリーエンドポイントの各項目, 投与されたAlb総量, 入院期間, 集中治療室滞在日数

### Intervention (以下, Alb群と呼称)

▷ 血清Alb値≥3.0g/dLを確実に達成させるため,
≥3.5g/dLを目標にし, 20%ヒトAlb製剤を毎日投与※

(投与速度 100ml/h)

※無作為化後,最大14日間,または,退院や医学的に退院可と判断された時まで

### Comparison

▷ 標準治療群 (上記目標値を定めず, 臨床医判断で適宜Alb製剤を使用※)

※大量腹水除去時,特発性細菌性腹膜炎,肝腎症候群に, 20%ヒトAlb製剤の使用は推奨されていることから,その使用の中止は倫理的に問題であるため

#### **Randomization & Blind**

▶ ウェブベースシステム (Sealed Envelope) で,無作為化. 非盲検化試験.

### **Statistical Analysis**

 肝硬変患者における院内感染の発生率は, 20~30%であり, その内30%は臓器障害を起こすことから, 複合プライマリーエンドポイント (新規感染, 腎機能障害増悪, 死亡) の発生率を30%と推定.

過去の研究に倣い, 目標とするAlb値により, 感染症発生率が30%減少すると仮定.

1群あたり389名の患者がいれば,

a値 0.05で群間差を出すために, 80%の検出力を得られると計算.

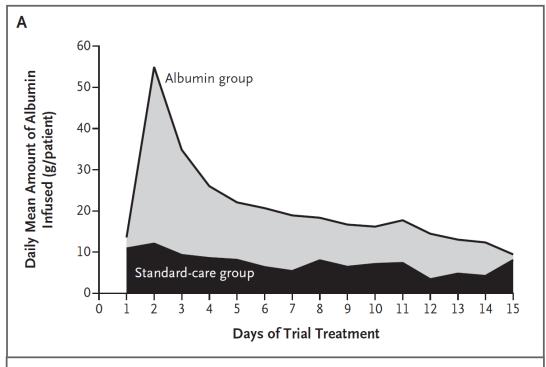
10%のlossがあると仮定し, 1群433名を目標としたが, loss少なく, 計828名が無作為化され登録.

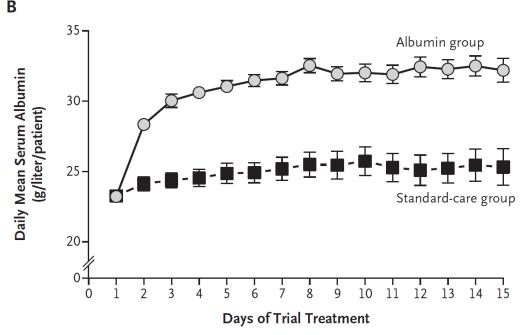
Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Albumin Group (N = 380)	Standard-Care Group (N = 397)
Mean age — yr	53.8±10.6	53.8±10.7
Female sex — no. (%)	123 (32.4)	104 (26.2)
Admitted to ward — no. (%)	370 (97.4)	384 (96.7)
Admitted to intensive care unit — no. (%)	8 (2.1)	10 (2.5)
Cause of cirrhosis — no. (%)†		
Alcohol	347 (91.3)	350 (88.2)
Hepatitis C	24 (6.3)	35 (8.8)
Nonalcoholic fatty liver disease	26 (6.8)	29 (7.3)
Reason for admission — no. (%)†		
Encephalopathy	80 (21.1)	69 (17.4)
Suspected variceal bleed	52 (13.7)	63 (15.9)
New-onset or worsening ascites	236 (62.1)	281 (70.8)
Infection — no. (%)		
Diagnosis of infection at randomization by site medical team	98 (25.8)	113 (28.5)
Use of antibiotics	195 (51.3)	199 (50.1)
Serum albumin level — no. (%)		
<20 g/liter	61 (16.1)	60 (15.1)
20–25 g/liter	207 (54.5)	224 (56.4)
26–29 g/liter	112 (29.5)	113 (28.5)
Physiological variable — median (IQR)		
Creatinine level — mg/dl	0.75 (0.58–0.97)	0.78 (0.64–1.06)
Bilirubin level — mg/dl	5.70 (2.75–10.47)	5.56 (2.63–9.68)
International normalized ratio	1.6 (1.4–1.9)	1.6 (1.4–1.9)
MELD score — median (IQR)‡	19.6 (15.4–22.9)	19.5 (15.4–23.4)
Baseline organ dysfunction — no. (%)		
Cerebral: grade III or higher hepatic encephalopathy	10 (2.6)	8 (2.0)
Circulatory: mean arterial pressure <60 mm Hg	10 (2.6)	6 (1.5)
Respiratory: Spo <sub>2</sub> :F <sub>1</sub> o <sub>2</sub> ratio		
Grade 0: >357	345 (90.8)	367 (92.4)
Grade 1: >214 to ≤357	29 (7.6)	23 (5.8)
Grade 2: ≤214 or mechanical ventilation	5 (1.3)	5 (1.3)
Renal: creatinine level ≥1.5 mg/dl	36 (9.5)	46 (11.6)

無作為化された828名の内, 評価可能なデータを持った777人 (Alb群 380人, 標準治療群 397人) が, 評価対象.

肝硬変の原因は, **アルコール**が最多. 入院理由は, **腹水増加**が最多.

## 各群で大きな差なし.





#### Alb群

試験期間中, 患者1人あたり, 中央値 **200**gのAlb投与. (四分位範囲 140~280)

#### 標準治療群

試験期間中,患者1人あたり,中央値 20gのAlb投与. (四分位範囲 0~120) (調整平均差 143g; 95%CI 127~158.2)

Alb群では、3~15日目に掛けて、平均Alb値≥3.0g/dLに、標準治療群 196名/397名 (49.4%) は、Albを投与されず.

#### Figure 1. Serum Albumin Infused and Daily Serum Albumin Levels.

Panel A shows the daily mean amount of albumin infused per patient, and Panel B shows the daily mean serum albumin level per patient throughout the trial treatment period. Data are means, and I bars indicate 95% confidence intervals. The median duration of hospital stay was 8 days (interquartile range, 6 to 15) in the albumin group and 9 days (interquartile range, 6 to 15) in the standard-care group.

Table 2. End Points.*				
Variable	Albumin Group (N=380)	Standard-Care Group (N = 397)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)†	P Value
Composite primary end point — no. (%)	113 (29.7)	120 (30.2)	0.98 (0.71–1.33)	0.87
Components of composite primary end point — no. (%);				
Incidence of new infection	79 (20.8)	71 (17.9)	1.22 (0.85–1.75)	
Incidence of kidney dysfunction	40 (10.5)	57 (14.4)	0.68 (0.44–1.11)	
Incidence of death	30 (7.9)	33 (8.3)	0.95 (0.56–1.59)	
Death at 28 days	53 (14.0)	62 (15.6)	0.86 (0.57-1.30)	
Death at 3 mo	92 (24.2)	93 (23.4)	1.05 (0.74–1.48)	
Death at 6 mo	132 (34.7)	119 (30.0)	1.27 (0.93–1.73)	
Total median albumin infused per patient (IQR) — g	200 (140–280)	20 (0–120)	143 (127–158)§	

無作為化された全患者は, ITT角4木斤.

両群間で有意差なし、

\* Unless stated, the time of the end point is during the trial treatment period (15 days after randomization).

† Odds ratios are adjusted for stratification variables, with sites as random intercept terms.

‡The end points are defined in the original trial protocol.26

This is the adjusted mean difference between the groups.

Alb群 113名/380名 (29.7%),標準治療群 120名/397名 (30.2%)が, 複合プライマリーエンドポイントを経験 (調整オッズ比 0.98; 95CI 0.71~1.33).

time-to-event解析でも, 両群間に**有意差なし**。

(感染症, 腎機能障害, 死亡のハザード比 1.04, 95%CI 0.81~1.35)

サブグループ解析でも, プライマリーエンドポイントに**有意差なし.** 

(ベースラインのMELDスコア, 血清Alb値, 抗生物質の使用・不使用, 臓器障害の数, 入院理由, 併存疾患, 年齢)

- ※ 入院期間も有意差なし.
- ※ 集中治療室滞在日数は, 四分位範囲にて, Alb群で 長かったが, その日数は 極めて短かった.

Table 3. Serious Adverse Events.*			
Event	Albumin Group (N=380)	Standard-Care Group (N = 397)	All Patients (N=777)
		number of events	
Serious adverse event			
Grade 3: severe event	28	11	39
Grade 4: life-threatening event	17	13	30
Grade 5: death	42	48	90
All events	87	72	159
Individual serious adverse events occurring in >1 patient†			
Anemia	1	1	2
Esophageal varices hemorrhage	5	6	11
Gastric hemorrhage	5	4	9
Multiorgan failure	23	31	54
Other infections and infestations: spontaneous bacterial peritonitis	0	5	5
Lung infection	15	8	23
Sepsis	4	3	7
Encephalopathy	4	1	5
Acute kidney injury	2	0	2
Adult respiratory distress syndrome	0	2	2
Нурохіа	1	1	2
Pleural effusion	1	1	2
Pulmonary edema	15	4	19
All serious adverse events that included pulmonary edema or gastrointestinal bleeding‡			
Any pulmonary edema or fluid overload	23	8	31
Any gastrointestinal bleeding	11	13	24

<sup>\*</sup> Patients may have had more than one clinical diagnosis per serious adverse event. A serious adverse event was any new adverse event that was a life-threatening event or resulted in prolongation of an existing hospitalization.

Alb群で, 重度または 致死的な有害事象が多い.

ト 特に**肺水腫**や, **体液過剰**が多く発生.

<sup>†</sup> Serious adverse events are categorized with a single primary event name (graded by two assessors) according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0 (2017).

<sup>‡</sup> Serious adverse events were labeled by the investigators as involving a primary event but could have involved other contributing events.

#### Discussion

- 非代償性肝硬変の急性合併症で入院した患者に対する **血清Alb値≥3.0g/dLを目標としたAlb製剤投与**は, 標準治療と比べ, **感染症, 腎機能障害, 死亡の予防に有益性なし.**
- **盲検化されていない**点は, limitation.
  - (標準治療群において, 目標の血清Alb値を目指しての非Alb輸液による無駄な過剰輸液投与を 避けるためと, 定期的に血清Alb値を検査すると盲検化が解除されるため, 盲検化せず)
- アルコール以外を原因とした肝硬変が多ければ, 異なる結果になっていた可能性あり.

- 1. 疑問の定式化
- 2. 情報の検索
- 3. 論文の批判的吟味
- 4。 症例への適応
- 5. step 1-4の見直し

### 4. 症例への適応

- 本症例は, inclusion criteriaを満たしており, exclusion criteriaに該当していない.
- 英国でのStudyであり,人種は異なるが,年齢層は近く,原因は,アルコール性肝硬変で,対象患者とほぼ一致.



血清Alb値≥3.0g/dLを目標とした 積極的なAlb製剤使用はせず, 状態を診ながら, **適宜, 20%Alb製剤を使用する方針**とした.

- 1. 疑問の定式化
- 2. 情報の検索
- 3. 論文の批判的吟味
- 4. 症例への適応
- 5. **Step 1-4**@見道し

### 5. Step 1-4の見直し

Step 1: PICOを用いて, 疑問を定式化した.

Step 2: UpToDateを用いて,情報検索を行った上, PubMedで,論文検索を行った.

Step 3: 形式通りに批判的吟味を行った.

Step 4: 血清Alb値の目標値は定めず,状態を診ながら, **適宜, 20%Alb製剤を**使用する方針とした.

## 話とめ

- 非代償性肝硬変患者に対する, 血清Alb値≥3.0g/dLを目標とした積極的なAlb製剤使用は, 標準治療と 比べ, 感染, 腎機能障害, 死亡の予防に有益性なし.
- 投与されたAlb総量が, 両群間で約3倍の差があり, 全サブグループやエンドポイントで, 有益性が 認められなかったことから, 肝硬変患者に対する Alb製剤の使用を再評価する必要がある.