

急性発症型自己免疫性肝炎の診断、および急性肝不全に対する免疫抑制療法の 妥当性に関する検討

研究協力者 横須賀 収 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学 名誉教授

研究要旨: 新たな急性発症型自己免疫性肝炎の病理所見の周知に伴い、その誤用を避けるために、組織学的特徴は hepatologist が自己免疫性肝炎を考慮した症例に対して適用されるのが適切であることを改めて周知する必要がある。自験の急性発症型自己免疫性肝炎症例の検討では治療前に長期間にわたり ALT 高値が持続しており、scoring system や診断指針にあるような伝統的な特徴に加えて、このような所見は考慮の一助となるかもしれない。WG-I の全国調査で示されているように、わが国で70%以上の劇症肝炎・LOHF 症例にステロイドが投与されているという欧米と異なる現実があるにもかかわらず、その有効性に関する検証は行われていない。投与基準・治療プロトコルを規定した上で、ステロイド治療の真の有効性を評価し、国内外に示す責務がある。

共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院
消化器・腎臓内科学

安井 伸 千葉大学大学院
消化器・腎臓内科学

A. 研究目的

(1) 急性発症型自己免疫性肝炎の診断に関する検討

自己免疫性肝炎分科会において、金沢大学原田教授を中心に、急性肝炎期自己免疫性肝炎(A-AIH)の組織像の全国的な詳細な検討が行われ、今後周知されていくものと思われる。これは hepatologist が A-AIH と診断した症例の肝組織を検討したものであり、病理所見は A-AIH 診断のための必要条件であるが、十分条件として誤用されているのを目にすることがある。適切に運用されるためにはどうすべきかを考察した。

(2) 急性肝不全に対する免疫抑制療法の妥当性に関する検討

わが国では免疫抑制療法は急性肝不全に対する内科的治療の中心となっている。我々はこれまで急性肝不全の治療経過における感染性合併症を検索することで、治療反応性の評価至適時期、肝移植の施行至適時期を検討してきた。その結果、感染症の発症時期は急性肝不全の診断、ステロイド治療開始から約2週間前後であり、またステロイド投与は感染症発症の有無に関して有意差を認めないことを報告してきた。

しかし、欧米では1970年代の肝炎性急性肝不全に対する Randomized controlled trial (RCT)の結果、急性肝不全に対するステロイド投与は否定されている。そのため、欧米の journal ではその議論すらできないのが現状である(editor や reviewer によっては日本の journal でも)。

欧米と比較して、わが国では肝炎性急性肝不全の割合が多く、また donor の不足など肝移植を取り巻く状況も異なっている。今回、わが国の急性肝不全に対するステロイド治

療の現状、妥当性について検討し、今後何をすべきかについて考察した。

B. 研究方法

(1) 急性発症型自己免疫性肝炎の診断に関する検討

①2000-2013年における自験例の自己免疫性急性肝不全19例と成因不明急性肝不全24例の臨床・生化学・免疫学・病理学的比較検討を行なった。

②2001-2015年に単一市中病院にて診療した非重症型A-AIH 46例（女性35例、平均年齢55.9±14.2歳）を対象に臨床・生化学・免疫学・病理学的検討を行なった。治療開始までに紹介元で4週間以上のデータが得られたものは21例あり、そのALTの推移を治療開始（紹介）前8週間までさかのぼって検討した。

(2) 急性肝不全に対する免疫抑制療法の妥当性に関する検討

①WG-I及びそれ以前の全国集計データに基づいて、1998-2014年の劇症肝炎の病型別（急性型、亜急性型、LOHF）にステロイド投与率を検討した。

②文献的に急性肝不全に対するステロイド投与の有効性について検討した。

③Retrospectiveに、baseline data、人工肝補助方法、ステロイド投与方法を揃えた劇症肝炎症例の治療経過（7-14日間）におけるpro-inflammatory cytokine（IL-6, TNF- α , IL-1 β ）の推移を人工肝補助+ステロイド（ALS+CS）グループと人工肝補助（ALS）グループに分けて比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、施設内倫理委員会による研究計画の承認が得られたものである。

C. 研究結果

(1) 急性発症型自己免疫性肝炎の診断に関する検討

①自己免疫性急性肝不全では亜急性型が多く（ $p=0.0082$ ）、成因不明では非昏睡型が多く（ $p=0.0037$ ）、有意差を認めた。その結果として予後にも有意差を認めた（ $p=0.026$ ）（表1）。

病型の相違に伴い、AST, ALT, LDHは自己免疫性で有意に低値であり（それぞれ $p=0.0027$, $p=0.0011$, $p=0.0075$ ）、またIgG, ANAにも有意差を認めた（それぞれ $p<0.001$ ）（表2）。

成因不明の組織像では27%にcentrilobular necrosis, collapse, plasma cell infiltrationなどautoimmune pathogenesisを伺わせる所見を認めた（表3、図1）[参考文献1]。

②46例の分布を図2に示す。IgGは28%で正常、ANAは28%でx80未満であった。肝組織像は49%で急性肝炎、51%で慢性肝炎を呈しており、Centrilobular necrosis / collapse, plasma cell infiltration, rosette formationが特徴的であった。急性肝炎、慢性肝炎に分けて臨床・生化学・免疫学的に比較検討すると、年齢、性、PT, ALT, ALP, T-BIL, ANA, IgG, IgM, 治療前revised original score / simplified scoreに有意差を認めなかった。

治療前4週間以上ALTを検討できた21例で4-8週間の推移を検討すると1ポイントを除き、その値に治療開始時と有意差を認めなかった（=長期間に渡り高値を持続していた）（図3、4）。

(2) 急性肝不全に対する免疫抑制療法の妥当性に関する検討

①全国的に劇症肝炎、LOHFの70.3%（1209/1720）の症例に対してステロイドが投与されていた。病型別では急性型61.9%

(488/789)、亜急性型77.9% (622/798)、LOHF 74.4% (99/133)であった(図5)。17年間という長い目で見るとその割合に大きな変化はなかった。

②欧米では1950年代に「劇症肝炎」に対するステロイドの臨床的有用性が報告され[2, 3]、以後治療法として普及していたが、1970年代以降のウイルス性を含めた「劇症肝炎」に対するRCTでは生存率の改善が認められなかった[4-8]ことから、以降、急性肝不全に対するステロイド投与は否定されている。2014年の米国急性肝不全研究グループ(US-ALFSG)のimmune-mediated ALF (AIH, DILI, indeterminate) についてのretrospective studyにおいてもsurvival benefitは否定されている[9]。(当然のことながら、APAPなどのtoxication, non-immune mediated ALFは除かれた解析でも、ステロイドは12-38%にしか投与されていないことを確認されたい)

ALFの各種病態について解析し世界に公表し貢献し続けているUS-ALFSGには敬意を表すべきだが、この報告ではステロイドの投与法は各施設に任されており、規定されたものではないことを知っておく必要がある。特に適切な時期(病早期)に投与されているかどうかの問題である。

また、アジア諸国ではALFを取り巻く状況が日本と類似している国々も多く、例えばHBV-ALFに対する核酸アナログ治療の論文では、Methodsを読むとステロイドが併用されていることが多いが、その詳細と影響について言及せずに核酸アナログの有効性について議論されている[10]ことも散見される。

③Pro-inflammatory cytokine dataがあり、retrospectiveにbaseline data、人工肝補助方法、ステロイドパルス投与方法を揃え比較検討することができた劇症肝炎例は、2000年前後の「HF-CHDF ($Q_b=300\text{ml/min}$) 連日 +

slow PE 連日」の少数の症例に限られた。ALS+CSグループ3例、ALSグループ7例と比較すると前者では後者に比較して各種pro-inflammatory cytokineが抑制されている傾向を認めた(図6)。

D. 考察

(1) 急性発症型自己免疫性肝炎の診断に関する検討

今回自己免疫性肝炎分科会で報告されるA-AIHの組織像は今後周知されていくものと思われる。組織学的特徴は診断のための必要条件にはなり得るが十分条件にはならない。HepatologistがA-AIHを疑って肝生検を行ない肝組織像をみたらNASHであった、というようなことはあるが、成因不明を含むAIH以外の成因を疑った症例で肝組織像をみたらAIHであったということは、AIHの診断手順からして、まずない。

臨床的にAIHが考えにくい成因不明の急性肝炎や他成因の明らかな急性肝炎において、blindで肝組織像をみると「autoimmune pathogenesis」を示唆する症例が存在するが、通常「AIH」とは診断しない。しかし、現在、組織学的特徴から逆にAIHの最終診断が行われたと推測される症例を実臨床の場合、case reportのreviewなどで目にすることがある。

Hepatologistは治療のために診断を行なっているが、自ら組織像を読まないことも多いかもしれない。誤った適用が蓄積していくことで、現実の治療そのもの、A-AIHの本質の理解に影響を与えてしまうことが危惧される。新たな病理所見の適用方法を明示するとともに、A-AIHの臨床的特徴をもう少し探索する必要があると思われる。

(2) 急性肝不全に対する免疫抑制療法の妥当性に関する検討

ALFの初期治療では肝細胞破壊を強力に抑制し肝再生不全を回避するように努めるこ

とが重要であり、わが国ではステロイドを中心とした免疫抑制療法は、炎症性サイトカインによる肝の微小循環障害・肝細胞アポトーシスの結果生じる肝細胞破壊を急速かつ強力に抑制することを想定して施行されてきた（はずである）。

近年の研究から、ALFの機序が明らかにされつつある（図7）。massive hepatic necrosisはinnate immune responseを惹起し、炎症性細胞を誘導し、初期の肝障害を増悪させる。Pro-inflammatory cytokinesはALFの初期に優位となり、systemicにspill overし（systemicにはSIRSの状態）、anti-inflammatory cytokinesはその効果を打ち消すように産生され後期に優位となる（CARSの状態）。それによりmonocyteの不活化が遷延するとimmune paresisの状態となり感染性合併症を引き起こし予後不良につながる。

corticosteroidはpro-inflammatory cytokineを抑制し、anti-inflammatory cytokineを誘導することで、monocyte/macrophageの分化に関与することが知られており、理論的にステロイド治療はALF初期に行われることで有効であると考えられる。このことはALF早期に投与するというこれまでのステロイド投与の考え方に一致する。つまり、AST, ALT, LDHが高値でT-BILが上昇途上にある初期に投与するが、すでにAST, ALTが低下しT-BILが高度に上昇した状態では効果が望めず、感染症などの合併症を誘発する危険が上回るため投与しないという考え方である。

一般にALF初期・早期とは病型としては多くが非昏睡型、急性型に含まれると経験的に考えられるが、全国調査のステロイド投与率を検討すると急性型よりも亜急性型、LOHFで投与率が高かった。ステロイドが投与されやすく、亜急性型・LOHFの病型をとるAIHの

割合はそれを説明するほど多くないことを考えると、全国におけるステロイド投与の考え方、投与方法が上記のような理論、経験と異なっているのではないかと推測される。まず現状のステロイド投与基準を確認する必要があるであろう。

前述のように欧米ではALFに対するステロイド治療は否定されているため、そもそも症例数の少ないALF例に対するステロイド治療に関する論文を投稿すると全否定される結果となる。欧米と比較して、わが国のALFの成因は大きく異なりウイルス性を含めてimmune-mediated ALFが多く、また肝移植を取り巻く状況も異なっている。欧米でRCTが行われた1970年代と比較して、ステロイド治療に伴う感染症、消化管出血などの合併症に対する治療は飛躍的に進歩し、また、わが国ではALS（on-line HDF、 $Q_b=500\text{ml/min}$ のHigh-flow CHDF）により昏睡からの覚醒率は90%以上にまで改善し全身管理も進歩している。このような現状において、ステロイド治療の再評価が必要である。

今回、pro-/anti-inflammatory cytokinesをステロイド治療適応の指標として用いることはできないかと考え、その手始めとして条件を揃えた少数例で、ステロイドがpro-inflammatory cytokinesを抑制する可能性があることを提示した。ALFの病初期（SIRS初期）にpro-inflammatory cytokinesを抑制することができれば、それに続くcascadeを抑制し、結果ALFの進展を防ぎ、遷延するCARSに陥らないようにすることができるはずである。実際にそのような症例の経験を積み重ねた結果、自験例ではステロイド治療が行われてきた。遷延するCARSに陥らなければ、ALFに伴う免疫不全を最小限にとどめ、ステロイドの副作用も減弱することができるだろう。今回1ポイントではなく、1-2週間の治療経過でcytokineの推移を見たのは、症例により実測値にかなりのばらつきがあり、既報のpublicationsのように

1ポイントの値で病態を云々することは危険であることを実感したためである。ステロイド治療適応の指標として重要な要素は速断性と簡便性であろう。Pro-/anti-inflammatory cytokines を指標として用いるのであれば、少なくとも一定期間の trend を見なければならず、速断性においても簡便性においても、それは現状の生化学 data の指標を凌ぐものにはならないであろう。

70%以上の症例にステロイドが投与されているという現実がある以上、投与基準、治療プロトコルを規定した上で、ステロイド治療の真の有効性を評価し内外に発信する必要があり、日本の現状を唯一把握している「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班にはその責務がある。(70%以上の ALF 症例にステロイドが投与されているという日本の現状を知らない肝臓専門医も多い。劇症肝炎に関するミーティングでの議論や国内の journal review でも ALF に対するステロイド治療は日本においても否定されているとの見解を見ることがある。)

昨年度に報告したように劇症肝炎の診療に携わる施設はその特殊性から非常に限定されている(46施設で全症例の79%が、19施設で50%が、9施設で32%が診療されている)[11](図8)。内科的治療不応例を見極めて適切な時期に肝移植を施行することと並んで、上記の多数例を診療し経験の蓄積された限定された施設を対象に data の集積・多角的な解析および prospective study を行ない、その結果をもとに内科的診療ガイドラインを作成することが ALF による死亡例を減少させる最も効率的な方法であると考えられる。しかし、そうした理想的な方法は進捗し難いのが現実であるので、まずは中核施設が各々の methodology、results についての concrete data を open、publish し、それらを持ち寄って議論することが必要ではないだろうか。ALF という稀少かつ致死性疾患で臨床的な publication を出すのが困

難であることは常々経験してきたが、この研究班で診療指針を作成するとなれば、世界と異なる日本の現状に基づいた publications を下敷きにすることが正当・誠実で、必要不可欠であると考ええる。

E. 結論

(1) 急性発症型自己免疫性肝炎の診断に関する検討

新たな病理所見はその誤用を避けるために、hepatologistがA-AIHを疑った症例に対して適用されるのが適切であることを改めて周知する必要がある。

ALT高値が長期間持続することはscoring systemや診断指針にあるような伝統的な特徴に加えて、A-AIHを考慮する特徴の一つになりうるかもしれない。病理所見を適切に運用し、最終目的である適切な治療を行なうために、A-AIHの診断ガイドラインの作成が急務である。

(2) 急性肝不全に対する免疫抑制療法の妥当性に関する検討

わが国では70%以上のALF症例にステロイドが投与されているという現実があるにもかかわらず、その現実が国内でも知られず、またその指針もないという相矛盾した状況がある。投与基準・治療プロトコルを規定した上で、ステロイド治療の真の有効性を評価し、国内外に向けて発信する責務がこの研究班にはある。

F. 参考文献

- 1) Fujiwara K, Yasui S, Nakano M, et al. Severe and fulminant hepatitis of indeterminate etiology in a Japanese center. *Hepatol Res* 45: E141-149, 2015.
- 2) Ducci H, Katz R. Cortisone, ACTH and antibiotics in fulminant hepatitis.

- Gastroenterology 21: 357-74, 1952.
- 3) Evans AS, Spring H, Nelson RS. Adrenal hormone therapy in viral hepatitis III. The effect of ACTH and cortisone in severe and fulminant cases. *Ann Intern Med* 38: 1148-1159, 1953.
 - 4) Ware AJ, Jones RE, Thorey JW, et al. A controlled trial of steroid therapy in massive hepatic necrosis. *Am J Gastroenterol* 62: 130-133, 1974.
 - 5) Redeker AG, Schweitzer IL, Yamahiro HS. Randomization of corticosteroid therapy in fulminant hepatitis [Letter]. *N Engl J Med* 294: 728-729, 1976.
 - 6) Gregory PB, Knauer CM, Kempson RL, et al. Steroid therapy in severe viral hepatitis. A double-blind, randomized trial of methyl-prednisolone versus placebo. *N Engl J Med* 294: 681-687, 1976.
 - 7) Randomized trial of steroid therapy in acute liver failure: a report from the European Association for the Study of the Liver (EASL). *Gut* 20: 620-623, 1979.
 - 8) Rakela J, Mosley JW, Edwards VM, et al. The Acute Hepatic Failure Study Group. A doubleblinded, randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. *Dig Dis Sci* 36: 1223-1228, 1991.
 - 9) Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 59: 612-621, 2014.
 - 10) Yu JW, Sun LJ, Yan BZ, et al. Lamivudine treatment is associated with improved survival in fulminant hepatitis B. *Liver Int* 31: 499-506, 2011.
 - 11) Fujiwara K, Yokosuka O, Inoue K, et al. ; Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group of Japan. Distribution of core hospitals for patients with fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol Res* 46: 10-12, 2016.
- G. 健康危険情報**
なし
- H. 研究発表**
1. 論文発表
 - 1) Yasui S, Fujiwara K, Haga Y, Nakamura M, Mikata R, Arai M, Kanda T, Oda S, Yokosuka O. Infectious complications, steroid use and timing for emergency liver transplantation in acute liver failure: Analysis in a Japanese center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 23; 756-762, 2016.
 - 2) Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Fukuda Y, Nakano M, Oda S, Yokosuka O. Analysis of infectious complications and timing for emergency liver transplantation in autoimmune acute liver failure. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 23; 212-219, 2016.
 - 3) Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, Yokosuka O. High level of persistent liver injury is one of clinical characteristics in treatment-naïve acute onset autoimmune hepatitis: experience in a community hospital. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 23; 174-180, 2016.
 2. 学会発表
 - 1) 安井伸、藤原慶一、横須賀収. 感染性合併症からみた自己免疫性急性肝不全にお

ける肝移植施行時期の検討. 第 20 回日本肝臓学会大会 ワークショップ. 神戸.
2016. 11. 3

2) 安井伸、藤原慶一、芳賀祐規、佐々木玲奈、中村昌人、新井誠人、神田達郎、横須賀収. 急性肝不全の感染性合併症発生にステロイド使用は影響を及ぼすか-肝炎症例での検討. 第 52 回日本肝臓学会総会. 幕張. 2016. 5. 20

3) 安井伸、藤原慶一、中山伸朗、持田智、横須賀収、滝川一. 急性肝不全に於ける感染性合併症の検討：全国集計データの検討. 第 42 回日本急性肝不全研究会. パネルディスカッション. 幕張.
2016. 5. 18

H. 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

(平成 21-28 年度研究報告書 文責 藤原)

表 1

Clinical features of ALF patients

	Viral	Autoimmune	Drug-induced	Indeterminate	P (Autoimmune vs Indeterminate)
n	51	19	12	24	
Sex (Male/Female)	30/21	5/14	3/9	12/12	0.11
Age (Mean ± SD)	46.6 ± 14.2	51.2 ± 17.1	39.5 ± 20.2	46.1 ± 16.9	0.33
Type of disease					
Severe hepatitis (SH)	25	5	6	17	0.0037
Fulminant hepatitis (FH)	26	14	6	7	
FH acute type	13	0	4	3	0.0082
FH subacute type	13	14	2	4	
Outcome					
Recovery without LT	32	7	8	17	0.026
Death without LT	18	9	4	5	
LT	1	3	0	2	

(Fujiwara et al. Hepatol Res 2015, revised)

表 2

Biochemical and immunological features of ALF patients on admission

	Viral	Autoimmune	Drug-induced	Indeterminate	P (Autoimmune vs Indeterminate)
n	51	19	12	24	
AST (U/l)	4454 ± 5911	571 ± 591	4141 ± 5404	4506 ± 5738	0.0027
ALT (U/l)	4158 ± 3810	573 ± 584	2537 ± 3256	2820 ± 2900	0.0011
LDH (U/l)	3097 ± 6005	427 ± 229	2597 ± 3460	2819 ± 3987	0.0075
T-BIL (mg/dl)	10.8 ± 8.5	17.3 ± 9.6	12.9 ± 9.9	13.9 ± 11.9	0.32
D-BIL (mg/dl)	7.4 ± 6.5	11.9 ± 6.9	9.5 ± 8.3	9.8 ± 9.4	0.42
PT (%)	26 ± 15	29 ± 13	25 ± 16	29 ± 18	1.00
AFP (ng/ml)	185.5 ± 395.0	138.7 ± 263.9	36.4 ± 56.2	125.2 ± 272.4	0.87
HGF (ng/ml)	4.92 ± 6.81	3.43 ± 4.42	4.95 ± 3.56	3.33 ± 2.04	0.93
IgG (mg/dl)	1619 ± 633	2543 ± 924	1497 ± 458	1312 ± 446	<0.001
ANA					
≤1:40	9	1	9	12	<0.001
≥1:80	38	18	3	10	

(Fujiwara et al. Hepatol Res 2015, revised)

表 3

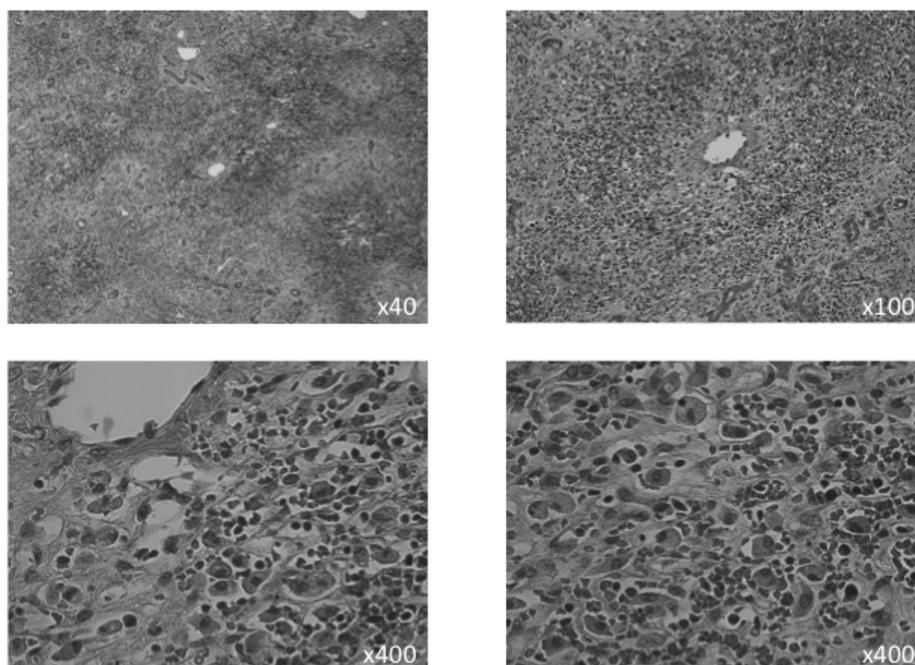
Histological findings of ALF patients with indeterminate cause

Pt	Age/Sex	Type	Outcome	Method	Histological finding
1	79/M	SH	Death	Post mortem	Submassive necrosis
2	54/M	SH	Recovery	Percutaneous	Acute hepatitis, centrilobular collapse, rosette formation
3	47/M	SH	Recovery	Percutaneous	Acute hepatitis, hepatocanalicular cholestatic hepatitis
4	20/M	SH	Recovery	Percutaneous	Acute hepatitis, hepatocanalicular cholestatic hepatitis
5	63/M	SH	Recovery	Percutaneous	Severe acute hepatitis, hepatocanalicular cholestatic hepatitis
6	29/F	SH	Recovery	Percutaneous	Acute hepatitis, hepatocyte ballooning, rosette formation
7	68/F	SH	Recovery	Percutaneous	Acute hepatitis
8	59/M	SH	Recovery	Percutaneous	Acute hepatitis
9	29/M	SH	Recovery	Percutaneous	Acute hepatitis
10	39/M	SH	Recovery	Percutaneous	Acute hepatitis, hepatocanalicular cholestasis
11	30/F	FHa	LT	Explanted	Massive necrosis, collapse, plasma cell accumulation
12	37/M	FHs	LT	Explanted	Massive/submassive necrosis, coagulative central necrosis
13	47/F	FHa	Recovery	Percutaneous	Severe acute hepatitis, pericellular fibrosis, presence of Mallory body
14	30/M	FHa	Death	Post mortem	Massive necrosis, central perivenulitis, plasma cell accumulation
15	51/F	FHs	Death	Post mortem	Massive necrosis

(Fujiwara et al. Hepatol Res 2015, revised)

図 1

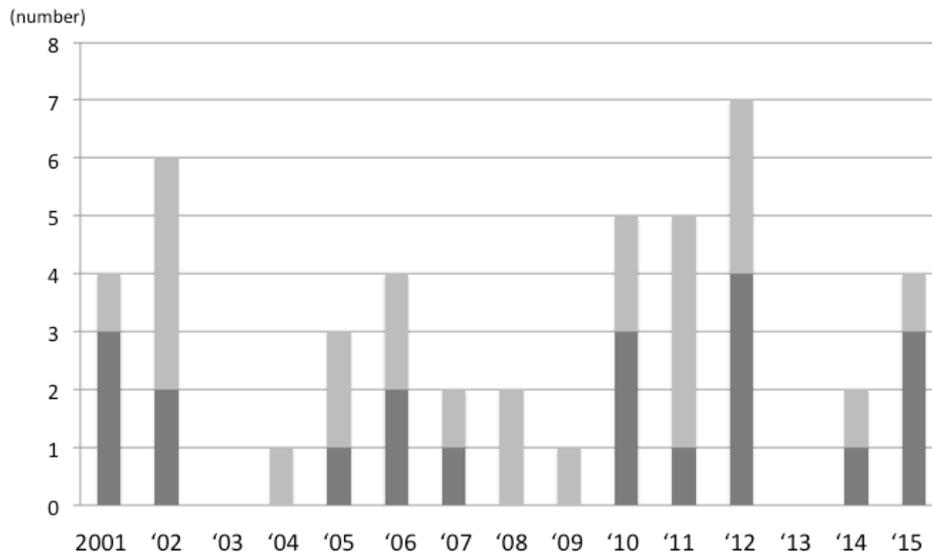
AIH-like histological findings in indeterminate FHa



(Fujiwara et al. Hepatol Res 2015)

図 2

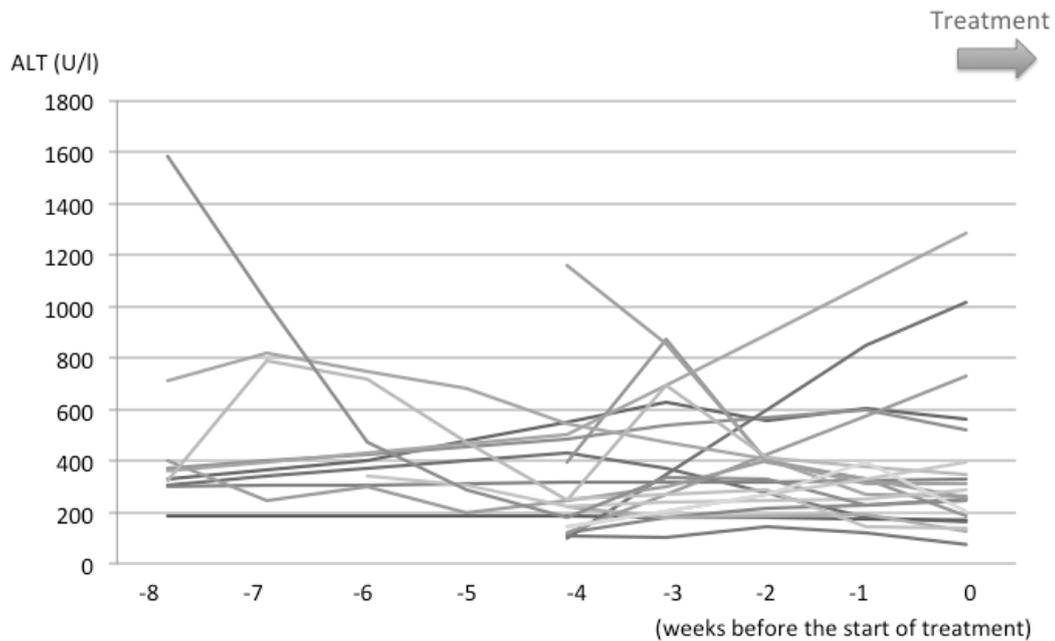
Serial change of number of non-severe patients with acute onset AIH in a community hospital (n=46)



Dark bars indicate patients whose biochemical data were observed for equal to or more than 4 weeks

図 3

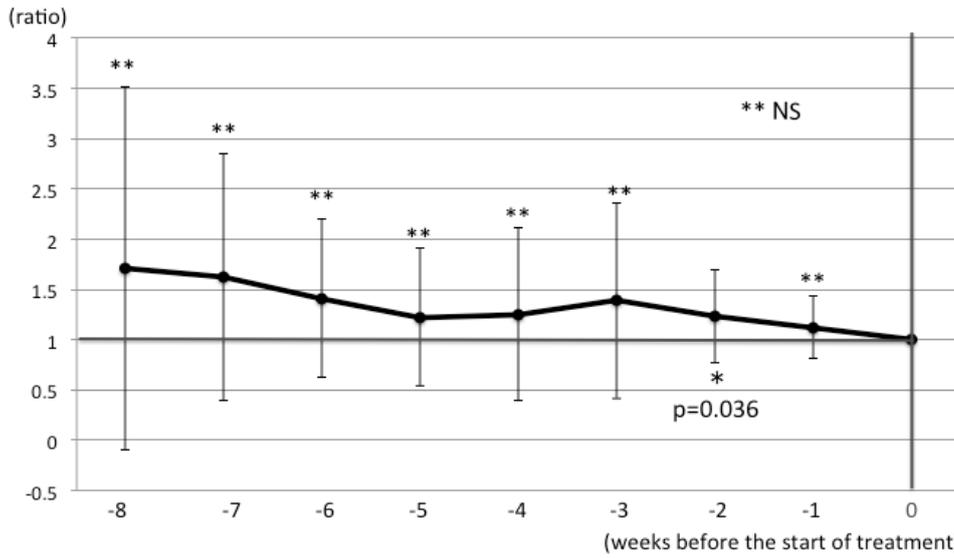
Serial changes of ALT levels of 21 patients during 4-8 weeks before the start of treatment.



(Fujiwara et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016)

図 4

High level of liver inflammation persisted for more than a month in treatment-naïve patients with acute onset AIH



(Fujiwara et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016)

図 5

CS use in nationwide survey

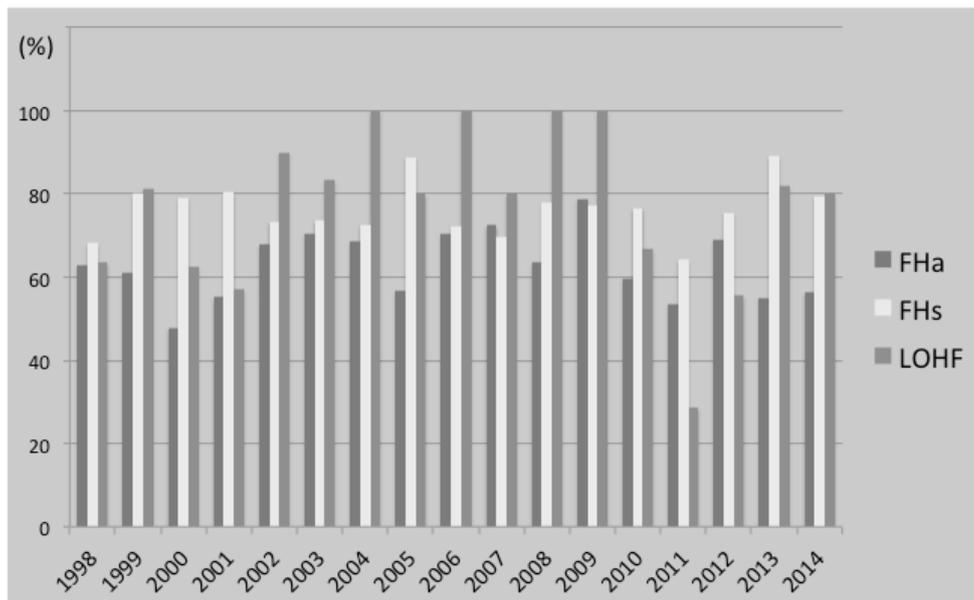


Figure 6

Serum levels of pro-inflammatory cytokines in the course of acute liver failure

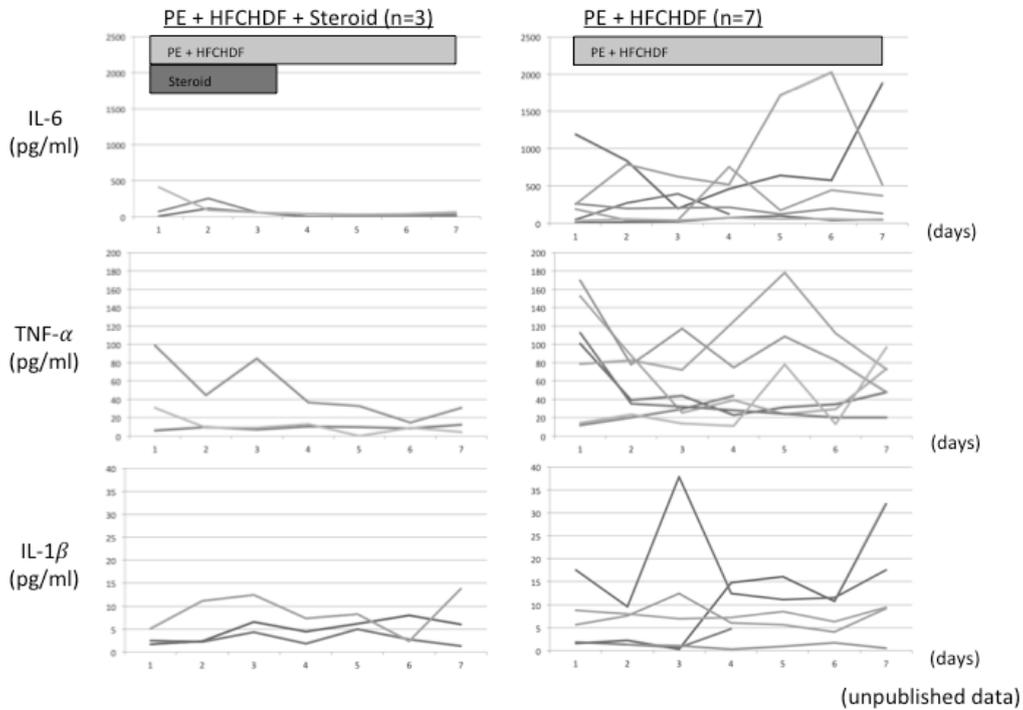
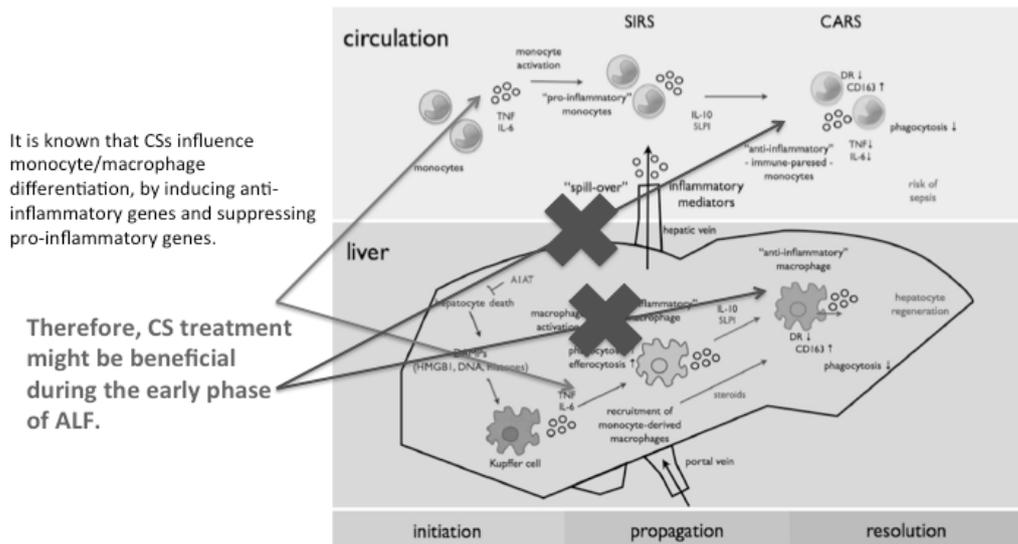


Figure 7

Pathophysiology of acute liver failure —a systemic inflammatory disorder



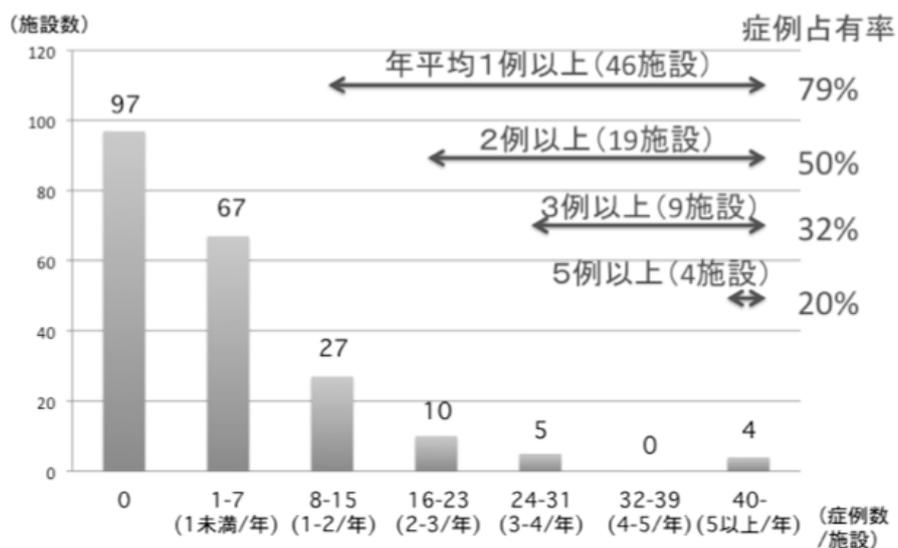
It is known that CS influence monocyte/macrophage differentiation, by inducing anti-inflammatory genes and suppressing pro-inflammatory genes.

Therefore, CS treatment might be beneficial during the early phase of ALF.

(Antoniades et al. J Hepatol 2008, Bernsmeier et al. Intensive Care Med 2014)

図 8

FH/LOHF症例数と施設数(2004-2011の8年間) 症例数 median 1, range 0-67



(Fujiwara et al. Hepatol Res 2016)