

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

自己免疫性急性肝不全の長期経過

研究協力者 加藤 直也 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 教授

研究要旨：

自己免疫性急性肝不全の短期予後は不良であるが、回復例の長期経過（長期予後）は明らかとなっていない。今年度、われわれは自己免疫性急性肝不全回復例の長期経過に関する検討を行った。自己免疫性急性肝不全/遅発性肝不全における肝関連死発生/肝移植施行率は1年 44%，5年 44%，10年 44%であり、急性肝不全/遅発性肝不全回復例の長期予後は良好であった。自己免疫性急性肝不全/遅発性肝不全診療における急性期治療の重要性が示唆される。

共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学

安井 伸 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学

例の経過に関する検討を行った。再燃は他に原因のないALT上昇(>80 IU/L)とした。

A．研究目的

自己免疫性急性肝不全の短期予後は不良である。一方で自己免疫性急性肝不全回復例の長期経過（長期予後）は明らかとなっていない。今年度、われわれは自己免疫性急性肝不全の長期経過を明らかにすることを目的とした検討を行った。

B．研究方法

2000年から2017年まで当科で診断した自己免疫性肝炎(AIH)のうち、自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針(2013年)の診断基準を満たす症例を対象としてALF群(急性肝不全/遅発性肝不全)、AH群(急性肝炎)、CH群(慢性肝炎)、LC群(肝硬変)に分けて肝関連死/肝移植、全生存率、再燃、肝細胞癌、日和見感染、ALF群の肝萎縮

C．研究結果

対象は111例(年齢中央値60歳、女性92例)、急性肝不全26例(非昏睡型14例、昏睡型12例)、遅発性肝不全4例で、各群(ALF/AH/CH/LC)30/31/38/12例であった。各群のALT、T-Bil、PT%、IgGの中央値は359/510/170/99 U/L、17.1/2.5/0.9/0.9 mg/dL、30/83/94/77%、2473/1679/2328/2399 mg/dLであった。抗核抗体陽性率は各群97/97/97/100%であった。肝生検は各群83/83/100/92%で施行された。ステロイドは各群97/94/74/67%で投与されALF群ではステロイドパルスが72%で施行された。各群の経過観察期間の中央値は467/1480/1615/3565日で、経過観察期間内に肝関連死/肝移植は各群で15/0/0/1例、全死亡は12/1/0/3例に認められた(表1)。Kaplan-Meier法による各群の肝関連死/肝移植の累積発生率(図1)は1年44/0/0/9%、

5年 44/0/0/9%, 10年 44/0/0/9%, 全生存率(図2)は1年 56/100/100/92%, 5年 56/96/100/83%, 10年 50/96/100/83%, 日和見感染症の累積発生率(図3)は1年 24/0/0/0%, 5年 24/0/3/0%, 10年 24/0/6/0%, 肝細胞癌(図4)の累積発生率は1年 0/0/0/0%, 5年 0/0/0/0%, 10年 0/0/8/17%であった。再燃(図5)は各群 29/16/11/18%で認められた。ALF群のCTLVは $743 \pm 223$  cm<sup>3</sup>, CTLV/SLV比は $0.76 \pm 0.23$ で, 肝萎縮は17例で認められた。17例中5例が内科的治療で回復し, CTでの経過観察を行った3例中2例では肝萎縮からの回復が認められた。

#### D. 考察

自己免疫性急性肝不全/遅発性肝不全の肝関連死/肝移植は急性期に認められ, 回復例の長期予後は良好であった。また移植例を含めた急性期以降の全生存率も概ね良好であり, 自己免疫性急性肝不全/遅発性肝不全における急性期治療の重要性が強調される結果であると考えられる。回復例では再燃も少なく, 長期管理において留意すべき点である。

#### E. 結論

自己免疫性急性肝不全/遅発性肝不全から回復例の長期予後は良好であった。自己免疫性急性肝不全/遅発性肝不全診療における急性期治療の重要性が示唆される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Fujiwara K, Abe R, Yasui S, Yokosuka O, Kato N, Oda S. High recovery rate of consciousness by high-volume filtrate hemodiafiltration for fulminant hepatitis. *Hepatol Res.* 49:224-

231;2019.

##### 2. 学会発表

1) Shin Yasui Susumu Maruta, Hiroaki Kanzaki, Kengo Kanayama, Takahiro Maeda, Kazufumi Kobayashi, Soichiro Kiyono, Masato Nakamura, Tomoko Saito, Yuko Kusakabe, Sadahisa Ogasawara, Eichiro Suzuki, Yoshihiko Ooka, Shingo Nakamoto, Ryosuke Muroyama, Akinobu Tawada, Tetsuhiro Chiba, Hitoshi Maruyama, Naoya Kato. Clinical efficacy of Glycyrrhizin and Corticosteroid for drug-induced liver injury (DILI). APASL 2019 Annual Meeting in Manila, Philippine. International Convention Center. Feb 22, 2019.

2) 安井伸, 中村昌人, 加藤直也. 薬物性肝障害に対する Glycyrrhizin, Corticosteroid の有効性. 第60回日本消化器病学会大会. 神戸コンベンションセンター. 2018年11月3日.

3) 安井伸, 藤原慶一, 金山健剛, 丸田享, 神崎洋彰, 兒島隆太, 前田隆宏, 日下部裕子, 横山昌幸, 高橋幸治, 小林和史, 清野宗一郎, 中川良, 中村昌人, 小笠原定久, 大岡美彦, 鈴木英一郎, 中本晋吾, 千葉哲博, 丸山紀史, 加藤直也. 高齢者の急性肝不全の検討. 第44回日本急性肝不全研究会. 大阪国際会議場. 2018年6月13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。

表 1. 各群の背景, 治療内容, 転帰

	ALF	AH	CH	LC
n	30	31	38	12
Age (years)*	54 [44, 61]	60 [50, 69]	63 [54, 70]	64 [60, 69]
Female**	24 (80)	23 (74)	34 (89)	11 (92)
AIH Japan criteria**				
Typical	25 (83)	27 (87)	34 (90)	11 (92)
Atypical	5 (17)	4 (13)	4 (10)	1 (8)
ALF**	26 (87)	-	-	-
without coma	12 (40)	-	-	-
with coma	14 (47)	-	-	-
LOHF**	4 (13)	-	-	-
AST (U/L)*	412 [196, 665]	385 [246, 694]	149 [104, 275]	122 [67, 144]
ALT (U/L)*	359 [251, 511]	510 [353, 752]	170 [116, 403]	99 [40, 146]
T-BIL (mg/dL)*	17.1 [11.3, 21.8]	2.5 [1.2, 6.7]	0.9 [0.8, 1.3]	0.9 [0.9, 1.2]
ALP (U/L)*	471 [371, 566]	471 [390, 648]	375 [307, 501]	397 [298, 423]
ALB (g/dL)*	3.0 [2.6, 3.4]	3.8 [3.4, 4.1]	3.9 [3.7, 4.4]	3.7 [3.3, 4.0]
PT (%)*	30 [19, 44]	83 [69, 102]	94 [84, 106]	77 [70, 105]
PT-INR*	2.10 [1.74, 2.52]	1.07 [1.01, 1.16]	1.02 [0.95, 1.11]	1.09 [1.04, 1.34]
IgG (mg/dL)*	2473 [1974, 3041]	1679 [1546, 2560]	2328 [1982, 2813]	2399 [2093, 2991]
IgG, ≥1.1xUNL**	24 (80)	14 (45)	33 (87)	9 (75)
ANA, ≥x40**	29 (97)	30 (97)	37 (97)	12 (100)
ASMA, ≥x40**	9/28 (32)	12/26 (46)	14/24 (58)	3/5 (60)
LKM-1(+)**	0/19 (0)	0/13 (0)	0/9 (0)	0/2(0)
HLA-DR4(+)**	10/17 (59)	9/16 (56)	2/2 (100)	1/1 (100)
AMA/AMA-M2(+)**	5/29 (17)	2/29 (7)	4/34 (12)	0/11 (0)
Liver biopsy**	25 (83)	26 (83)	38 (100)	11 (92)
Histological diagnosis**				
CH	7/25 (28)	18/26 (69)	35/38 (92)	11/11 (100)
AH	6/25 (24)	8/26 (31)	1/38 (3)	0 (0)
SMN	3/25 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MN	9/25 (36)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ND	0 (0)	0 (0)	2/38 (5)	0 (0)
Onset to biopsy (day)*	46 [27, 74]	55 [29, 115]	261 [79, 683]	131 [89, 1077]
CS**	29 (97)	29 (94)	28 (74)	8 (67)
MPSL, 1000/500mg	21/29 (72)	1/29 (3)	0/28 (0)	0/8 (0)
PSL, ≥30mg	8/29 (28)	16/29 (55)	16/28 (57)	6/8 (75)

PSL, <30mg	0/29 (0)	12/31 (41)	12/28 (43)	2/8 (25)
UDCA **	13 (43)	27 (87)	34 (90)	11 (92)
AZP **	4 (13)	1 (3)	2 (5)	0 (0)
Follow (days)*	467 [23, 3070]	1480 [806, 2106]	1615 [1018, 3679]	3565 [1474, 5169]
Outcome**				
Alive	14 (46)	17 (97)	18 (100)	9 (75)
LT	4 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Death	12 (40)	1 (3)	0 (0)	3 (25)
Liver related	11/12 (92)	0/1 (0)	0 (0)	1/3 (33)
Other	1/12 (8)	1/1 (100)	0 (0)	2/3 (67)
Opportunistic infection**	6 (20)	0 (0)	2 (5)	0 (0)
HCC**	0 (0)	0 (0)	2 (5)	2 (17)

\* Median [IQR], \*\* Number (%)

図1. 肝関連死/肝移植の累積発生率

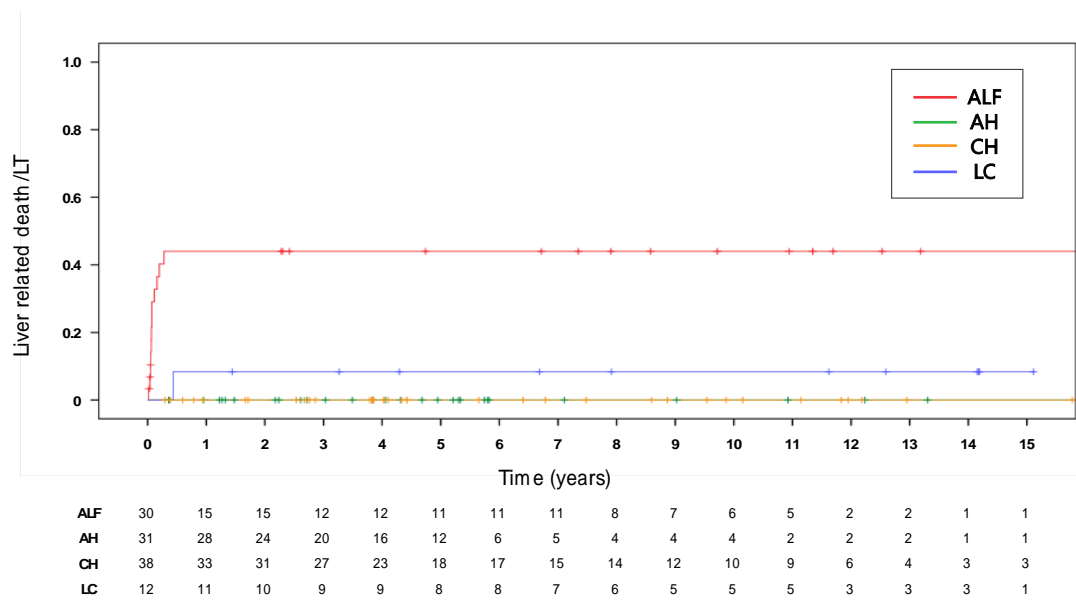


図2. 全生存率

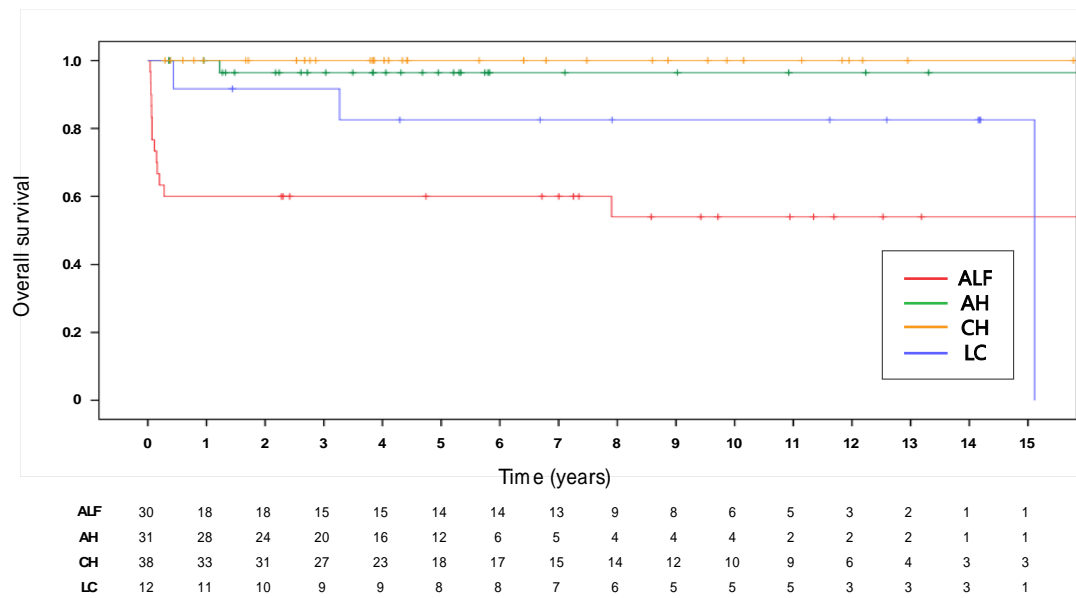


図3. 日和見感染の累積発生率

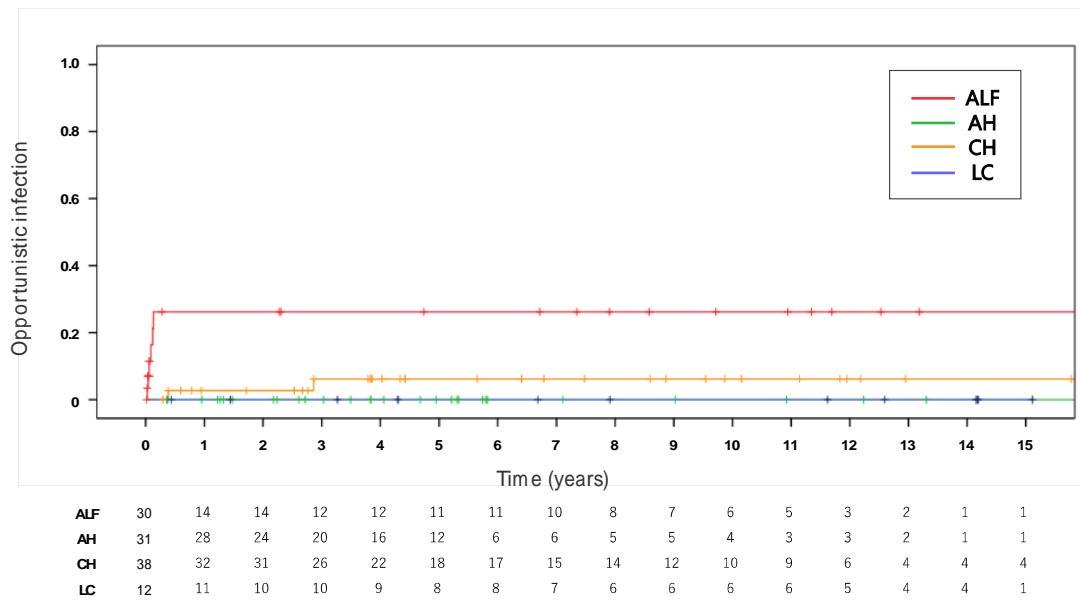


図4. 肝細胞癌の累積発生率

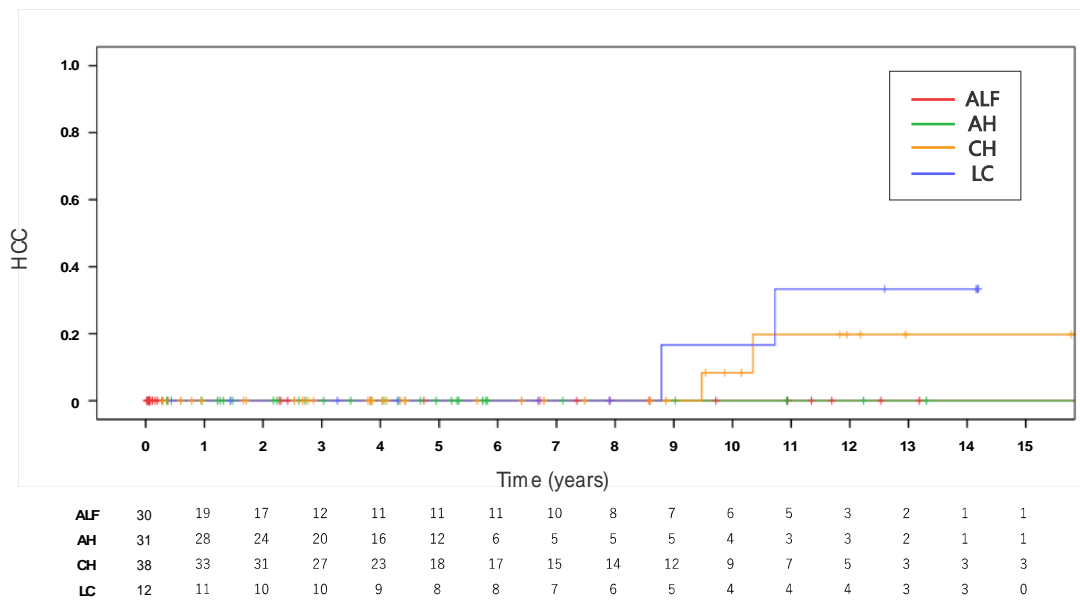


図5 . ALT の経過

