

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

自己免疫性急性肝不全の感染合併症：全国症例での解析

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：急性肝不全診療において感染症は、内科治療および肝移植適応に影響を与える重要な合併症である。今回、急性肝不全全国調査(2010-2014)のデータを用いて、ステロイド使用頻度が高い自己免疫性急性肝不全における感染症に関する解析を行ない、ステロイド治療の効果判定時期について探索した。解析対象は121例、急性肝不全の診断から感染症発症までの期間(Median(IQR))は19(11-35)日、ステロイド開始から感染症発症までの期間は17(8.8-37)日であった。感染症合併例では、病型が進展し( $p=0.001$ )、非移植生存率が低かった( $p<0.001$ )。また、ステロイド投与は感染症の有無で有意差を認めなかった( $p=0.45$ )。ステロイドの効果判定時期(内科治療を継続するか移植に移行するか)は、感染症の発症時期から勘案して、急性肝不全の診断、ステロイド投与開始からせいぜい2週間が適切と考えられたが、昏睡例では感染症発症までの期間は短縮することから、効果判定時期をそれよりも早期に設定し、不応例に対しては判定時期までには移植を施行できるように移植準備を並行して進めることが望まれる。

研究分担者・共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院消化器内科学 非常勤講師

千葉県立保健医療大学健康科学部 教授

中山 伸朗 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 准教授

持田 智 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 教授

をきたした場合には非移植生存率は20%以下と予後不良であることが世界各国から報告されている。

自己免疫性急性肝不全(AIH-ALF)に対するステロイド(corticosteroid, CS)の効果については様々な報告があるが(奏効率20-100%)、データが限られているため、最近の報告においてもその効果については明らかでないのが実情である。また、急性肝不全自体が免疫不全を伴うため、その経過中に細菌感染や真菌感染を高率に合併するが、CS長期投与はさらに感染症の合併を助長する可能性がある。

活動性感染症は内科治療、さらには肝移植の妨げとなる。感染症の発症時期を知ることにより、いつまでにCSの効果判定を行な

A. 研究目的

自己免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)の25-75%は急性発症し、その一部が急性肝不全(acute liver failure, ALF)に進展する。その多くが亜急性の経過をとり、脳症

い、内科治療から肝移植へ移行すべきかを決定することは重要である。

CS 効果判定時期に関するこれまでの報告は、ほとんどが経験則に基づいたものであり、英文検索上、自験例 (AIH-ALF および immune-mediated ALF 全体) を除いて data に基づいた original article はないと思われる。最近、新たに発表された AASLD ガイドラインも経験則によるものであり、全国例での original data による知見は重要と考えられる。

今回、5 年間の急性肝不全全国調査のデータを用いて、AIH-ALF における感染症発症時期を含む解析を行ない、CS 治療の効果をいつ判定するか、つまり、有効と判断して内科治療を継続するか、あるいは無効と判断して肝移植に移行するか、について探索した。

## B. 研究方法

2010-2014 年の 5 年間の急性肝不全全国調査データ (事務局: 埼玉医科大学) をもとに AIH-ALF 症例を対象として、臨床・生化学・免疫学的解析を行なった。感染症については病原体、感染部位、ALF の診断から感染症発症までの期間、CS 投与開始から感染症発症までの期間を解析した (図1)。また、感染症の有無による二群比較、転帰による二群比較を行なった。

16 歳未満の例を除外した。また、期間に関する解析では、診断前に感染症を有した例、データ不十分の例を除外した。

統計解析は、Student's t-test、Mann-Whitney U test、Fisher's exact probability test 等により行なった。

(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) 臨床・生化学・免疫学的所見

2010-2014 年の全国集計症例 1340 例のうち 125 例 (9.3%) が自己免疫性であった。そのうち除外基準の 4 人を除いた 121 例を対象とした。

臨床・生化学・免疫学的所見を表1、表2に示す。非昏睡型が 69 例 (57%)、急性型が 8 例 (7%)、亜急性型が 32 例 (26%)、LOHF が 12 例 (10%) であった。

IgG は 70% で 1870 mg/dl を超え、ANA は 74% で 80 倍以上であった (図2)。Revised original AIH score は  $12.9 \pm 4.0$  (definite 28%、probable 55%、non-diagnostic 17%) であった (図3)。

画像診断上、63 例 (52%) で肝萎縮、33 例 (27%) で不均一な肝実質を呈していた。

### (2) 内科的治療法

免疫抑制療法は 119 例 (98%)、抗凝固療法は 35 例 (29%)、新鮮凍結血漿輸注は 33 例 (27%) に行われていた。

肝性昏睡 度以上の 52 例において、35 例 (67%) に血漿交換、34 例 (65%) に血液濾過透析が行われていた。

### (3) 転帰

69 例 (57%) が非移植生存、11 例 (9%) が移植、41 例 (34%) が非移植死亡であった (表3)。

### (4) 感染合併症

32 例 (26%) に感染症が認められた (非昏睡型 11 例、急性型 1 例、亜急性型 12 例、

LOHF 8 例)。細菌感染 8 例、真菌感染 8 例、サイトメガロウイルス(CMV)感染 5 例、病原体不明 12 例であった。感染臓器は、敗血症・血流 17 例、呼吸器 14 例、消化器 3 例、眼球 3 例、尿路 2 例、皮膚 1 例、脳 1 例、心臓 1 例であった(表 4-8)。

そのうち、ALF の診断前に感染症が発生していた例、データ不備のある例を除外した例を対象とすると、ALF の診断から感染症発症までの期間(Median(IQR))は 19 (11-35)日、CS 投与開始から感染症発症までの期間は 17 (8.8-37)日であった(表 4)(図 4、5)。昏睡例では、ALF の診断から感染症発症までの期間は 18.5 (8.5-31)日、CS 投与開始から感染症発症までの期間は 15 (7.5-31)日、非昏睡例ではそれぞれ、28 (14-45)日、37 (8-41)日であり、有意差は認めないが、昏睡例で短い傾向があった( $p=0.21$ ,  $p=0.48$ ) (表 9)。

ALF の診断から感染症発症までの期間は細菌感染より、真菌・CMV 感染で有意に長かった( $p=0.016$ )。病原体不明例の ALF の診断から感染症発症までの期間は、細菌感染と同様に真菌・CMV 感染よりも有意に短く( $p=0.012$ )、2つの期間に細菌感染と有意差を認めず、何らかの細菌感染が含まれていることが疑われた。

#### (5) 感染症の有無による二群比較

感染症合併例では、病型が進展し(LOHF > 昏睡型 > 非昏睡型) ( $p=0.001$ )、AST が低く( $p=0.041$ )、ALB が低く( $p=0.016$ )、CRP が高く( $p=0.041$ )、AFP が低く( $p=0.0015$ )、非移植生存率が低かった( $p<0.001$ )。ステロイド投与は感染症の有無で有意差を認めなかった( $p=0.45$ )(表 10)。

#### (6) 転帰(非移植生存 vs 非移植死亡・移植)による二群比較

非移植死亡・移植例では、年齢が高く( $p=0.020$ )、病型が進展し( $p<0.001$ )、PT 活性が低く( $p=0.0051$ )、INR が高く( $p=0.011$ )、ALB が低く( $p<0.001$ )、HGF が高く( $p<0.001$ )、AIH スコアが低く( $p=0.020$ )、感染症が多かった( $p=0.0025$ )(表 11)。

#### D. 考察

ALF を含む急性肝炎像を呈する AIH は、我が国の全国調査[1]においても自験例[2, 3]においても増加してきている。米国急性肝不全研究グループ(US-ALF study group, US-ALFSG)は、ALF の成因の 6.9% が AIH、12.0 % が indeterminate であり [4]、indeterminate のうち 58% は組織学的に AIH であろうと報告している[5]。このように AIH は ALF の主たる成因の一つであることが世界共通の認識となっている。

ALF はそれ自体が免疫不全を呈し、感染症を高率に合併しやすい。感染症は治療に悪影響を与え、肝移植を困難なものとする。AIH-ALF のようにほぼ全例で CS が投与される場合にはなお一層感染症を合併しやすくなる。

AIH-ALF に対する CS 治療の効果については、最近の報告においてもコンセンサスが得られていないのが実情である[6]。A. J. Czaja は review においてその有効性を報告し、2週間で改善が見られない場合には緊急移植が必要であることを経験則から結論しているが[7]、Ichai らは、CS はほとんどの AIH-ALF には無効であり、感染合併症を助長するため、直ちに肝移植を行うべきとしている [8]。

US-ALFSG は 2014 年の immune-mediated ALF (AIH, DILI, indeterminate) についての

retrospective study において、CS の survival benefit を否定している[9]。ただ、この報告では CS 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が問題である。

今回の解析で、肝移植ドナーの不足している我が国では、AIH-ALF のほぼ全例に CS が投与されていることが確認された。感染症を合併する症例は 26% で、非合併例より病型が進展し、予後が不良であった。

AIH-ALF における感染症について、我々は自験例について報告している[10]。60% の症例で感染症を合併しており、ALF 診断から感染症発症、CS 投与開始から感染症発症までの期間(Median)はそれぞれ、15 日、15 日であった。感染症合併率は今回の全国例よりも高く( $p=0.004$ )、期間はやや短かった( $p=0.26$ ,  $p=0.33$ )。昏睡例は、全国例では 43% であったが、自験例では 75% を占めており、重症度の相違が易感染性の相違の一因と考えられた(表 12)(図 6)。

我々の施設では ALF に対する免疫抑制療法として、MPSL によるステロイドパルスおよび漸減を行なっている。そして、CS 投与開始から 10 日を目安にして 7-12 日くらいで CS の効果を判定し、内科治療を継続するか、移植へ移行するかの決定を行ってきた[12](図 7)。今回の全国例での結果もこの方針に合致するものと考えられる。

CS 効果判定時期に関するこれまでの報告は、ほとんどが Czaja の多数の review 中の経験則に基づいたものであり、英文論文検索上、千葉大学の自験例(AIH-ALF および immune-mediated ALF 全体)[10, 11]を除いて data に基づいた original article はないと思われる。ALF は希少、致死的な疾患群で、

RCT を行なうことは困難であるため、経験ある施設における観察研究の積み重ねが重要であると考えて我々は original data を蓄積してきた。

新たな AASLD ガイドライン[13](図 8)の references も Czaja の経験則に基づいた review 論文を孫引きしたものであり、全国例での original data に基づく知見は重要と考え、今回報告した。

## E. 結論

今回の全国症例での感染症発症時期の解析結果から、CS の効果判定時期(内科治療を継続するか移植に移行するか)は ALF の診断、CS 投与開始から 2 週間以内が適切と考えられた。しかしながら、昏睡例では感染症発症までの期間は短縮することが推測されることから、効果判定時期をそれよりも前倒しにして設定し、不応例に対しては判定時期には移植を施行できているように移植準備を並行して進めることが必要と考えられる。

## F. 参考文献

1. Abe M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1136-1141.
2. Fujiwara K, et al. Autoimmune fulminant liver failure in adults. Experience in a Japanese center. *Hepato Res* 2011; 41: 133-141.
3. Fujiwara K, et al. Autoimmune acute liver failure: The emerging etiology for acute liver failure. *Hepato Int* 2013; 7: 335-346.

4. <http://www.utsouthwestern.edu/labs/acute-liver/>
  5. Stravitz RT, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011; 53: 517-526.
  6. Yeoman AD, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* 2014; 61: 876-882.
  7. Czaja AJ. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 934-947.
  8. Ichai P, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007; 13: 996-1003.
  9. Karkhanis J, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014; 59:612-621.
  10. Fujiwara K, et al. Analysis of infectious complications and timing for emergency liver transplantation in autoimmune acute liver failure. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 212-219.
  11. Yasui S, et al. Infectious complications, steroid use and timing for emergency liver transplantation in acute liver failure: Analysis in a Japanese center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016; 23: 756-762.
  12. Fujiwara K, et al. Acute severe autoimmune hepatitis: corticosteroids or liver transplantation? *Liver Transpl* 2019; 25: 1455-1456.
  13. Mack, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology Epub ahead of print*.
- G. 健康危険情報  
なし
- H. 研究発表
1. 論文発表
    1. Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Kato N. Acute severe autoimmune hepatitis: corticosteroids or liver transplantation? *Liver Transpl* 2019; 25: 1455-1456.
    2. Fujiwara K, Nakano M, Yasui S, Yokosuka O, Kato N. Letter to the Editor: Ductular reaction in acute onset autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2019; 70: 756-757.
    3. 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* 2019; 49: 224-231.
  2. 学会発表
    1. 藤原慶一、加藤直也、織田成人. 劇症肝炎の救命率向上のための前提である人工肝補助の変遷. 第55回日本肝臓学会総会(東京)ワークショップ

2. 安井伸、藤原慶一、加藤直也. ウイルス性急性肝不全の早期段階における高用量ステロイド治療の有効性について. 第 55 回日本肝臓学会総会(東京)ワークショップ
3. 安井伸、藤原慶一、中村昌人、中本晋吾、室山良介、加藤直也. 自己免疫性急性肝不全の長期経過. 第 45 回日本急性肝不全研究会(東京)

#### 1. 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

## 結果：対象の臨床背景

n	121
年齢	58.5 ± 14.1
性（男／女）	30／91
病型	
非昏睡型	69 (57%)
昏睡型	40 (33%)
急性型	8 (7%)
亜急性型	32 (26%)
LOHF	12 (10%)
AIH score (revised original)	12.9 ± 4.0
ステロイド投与	119 (98%)

表2

## 対象の生化学・免疫学的背景

AST (IU/L)	944 ± 930
ALT (IU/L)	877 ± 990
ALP (IU/L)	504 ± 165
T-BIL (mg/dl)	14.9 ± 7.6
D/T ratio	0.56 ± 0.29
PT (%)	33 ± 8
PT (INR)	2.03 ± 1.16
CRE (mg/dl)	0.79 ± 0.65
ALB (g/dl)	2.9 ± 0.6
WBC (x10 <sup>3</sup> /μl)	7.1 ± 3.1
PLT (x10 <sup>4</sup> /μl)	16.1 ± 13.1
CRP (mg/dl)	1.85 ± 2.22
AFP (ng/ml)	120.8 ± 263.8
HGF (ng/ml)	2.38 ± 2.85
IgG (mg/dl)	2295 ± 801

表3

## 転帰

	非移植生存	非移植死亡	移植
非昏睡型	58	10	1
昏睡型	10	22	8
(急性型)	(3)	(4)	(1)
(亜急性型)	(7)	(18)	(7)
LOHF	1	9	2
<b>Total</b>	<b>69 (57%)</b>	<b>41 (34%)</b>	<b>11 (9%)</b>

表4

## 感染合併症

<b>n</b>	<b>121</b>
感染症合併あり	<b>32 (26%)</b>
ALF診断から感染症発症までの期間 (日) (n=25) *	<b>19 (11-35)</b>
CS開始から感染症発症までの期間 (日) (n=21) *	<b>17 (8.8-37)</b>

\* Median (Interquartile range)

表5

## 細菌感染症

<b>n</b>	<b>8</b>
敗血症・血流感染	6
呼吸器感染	2
尿路感染	2
皮膚感染	1
診断～感染症発症 (日) *	10 (6.5-17)
CS開始～感染症発症 (日) *	15 (8-28.5)

\* Median (Interquartile range)

表6

## 真菌感染症

n	8
呼吸器感染	5
敗血症・血流感染	2
眼球感染	2
消化器感染	1
脳内感染	1
心臓感染	1
診断～感染症発症（日）（n=4）*	47.5 (29.5-61)
CS開始～感染症発症（日）（n=3）*: 5, 23, 44	23

\* Median (Interquartile range)

表7

## サイトメガロウイルス感染症

n	5
敗血症・血流感染	4
呼吸器感染	2
診断～感染症発症（日）（n=3）*: 28, 45, 45	45
CS開始～感染症発症（日）（n=3）*: 34, 37, 45	37

\* Median (Interquartile range)

表8

## 病原体不明

n	12
敗血症・血流感染	5
呼吸器感染	5
消化器感染	2
眼球感染	1
診断～感染症発症（日）（n=10）*	18.5 (13.25-26.25)
CS開始～感染症発症（日）（n=7）*	11 (5-28)

\* Median (Interquartile range)

表9

## 非昏睡型 vs 昏睡型 + LOHF

	非昏睡型 (n=7)	昏睡型 + LOHF (n=18)
ALF診断～感染症発症 (日) *	28 (14-45)	18.5 (8.5-31)
CS開始～感染症発症 (日) *	37 (8-41)	15 (7.5-31)

\* Median (Interquartile range)

表 10

## 感染症の有無での二群比較

	Infection (+)	Infection (-)	p
n	32	89	
Age (years) *	60.0 ± 11.7	58.0 ± 14.8	0.44 ‡
Sex (male / female)	10 / 22	20 / 69	0.32 §
Type of disease			0.001 §
Acute liver failure (ALF) without coma	11	58	
ALF with coma ≥ II	13	27	
Acute type	1	7	
Subacute type	12	20	
Late onset hepatic failure	8	4	
Laboratory values at the time of diagnosis			
AST (IU/L) *	724 ± 529	1021 ± 1027	0.041 ‡
ALT (IU/L) *	710 ± 627	935 ± 1088	0.16 ‡
ALP (IU/L) *	533 ± 173	495 ± 163	0.27 †
T-BIL (mg/dL) *	16.1 ± 6.1	14.5 ± 8.0	0.25 ‡
D/T ratio *	0.63 ± 0.25	0.54 ± 0.30	0.13 †
PT (%) *	31 ± 8	33 ± 8	0.23 †
PT (INR) *	2.34 ± 1.78	1.93 ± 0.89	0.22 ‡
CRE (mg/dl) *	0.71 ± 0.21	0.82 ± 0.75	0.21 ‡
ALB (g/dl) *	2.6 ± 0.4	3.0 ± 0.6	0.016 ‡
WBC (x10 <sup>3</sup> /μl) *	7.0 ± 3.0	7.1 ± 3.1	0.87 †
PLT (x10 <sup>4</sup> /μl) *	15.9 ± 7.6	14.3 ± 7.0	0.78 ‡
CRP (mg/dl) *	2.79 ± 3.24	1.52 ± 1.66	0.041 ‡
AFP (ng/ml) *	36.7 ± 49.1	141.2 ± 290.2	0.0015 ‡
HGF (ng/ml) *	2.63 ± 3.37	2.33 ± 2.80	0.62 †
IgG (mg/dl) *	2235 ± 767	2316 ± 816	0.63 †
ANA			
< x 40	1	2	0.79 §
x 40	5	22	0.28 §
x 80	8	13	0.18 §
> x 80	17	49	0.84 §
AIH score (revised original) *	13.3 ± 4.8	12.8 ± 3.7	0.60 ‡
Corticosteroid use	31	88	0.45 §
Outcome			<0.001 §
Liver transplantation (LT)	1	10	
Recovery without LT	11	58	
Death without LT	20	21	

表 11

## 非移植生存、非移植死亡／移植での二群比較

	Recovered	Dead / Transplanted	p
N	69	52	
Age (years) *	55.9 ± 13.9	61.9 ± 13.7	0.020 †
Sex (male / female)	17 / 52	13 / 39	0.96 §
Type of disease			<0.001 §
Acute liver failure (ALF) without coma	58	11	
ALF with coma ≥ II	10	30	
Acute type	3	5	
Subacute type	7	25	
Late onset hepatic failure	1	11	
Laboratory values at the time of diagnosis			
AST (IU/L) *	1015 ± 1113	878 ± 729	0.42 ‡
ALT (IU/L) *	997 ± 1197	783 ± 752	0.23 ‡
ALP (IU/L) *	481 ± 131	527 ± 192	0.14 ‡
T-BIL (mg/dL) *	14.0 ± 7.8	15.7 ± 7.4	0.23 †
D/T ratio *	0.56 ± 0.28	0.56 ± 0.30	1.00 †
PT (%) *	35 ± 5	31 ± 9	0.0051 ‡
PT (INR) *	1.76 ± 0.29	2.39 ± 1.71	0.011 ‡
CRE (mg/dl) *	0.70 ± 0.36	0.87 ± 0.83	0.17 ‡
ALB (g/dl) *	3.1 ± 0.6	2.6 ± 0.5	<0.001 ‡
WBC (x10 <sup>3</sup> /μl) *	6.8 ± 3.0	7.3 ± 3.1	0.37 †
PLT (x10 <sup>4</sup> /μl) *	16.3 ± 6.6	15.9 ± 17.2	0.87 ‡
CRP (mg/dl) *	1.66 ± 1.95	2.04 ± 2.48	0.36 ‡
AFP (ng/ml) *	130.1 ± 295.3	95.4 ± 156.0	0.41 ‡
HGF (ng/ml) *	1.57 ± 1.41	4.30 ± 4.36	<0.001 ‡
IgG (mg/dl) *	2211 ± 784	2413 ± 817	0.17 †
ANA			0.24 §
< x 40	1	2	
x 40	19	8	
x 80	14	7	
> x 80	34	32	
AIH score (revised original)	13.6 ± 3.7	11.9 ± 4.2	0.020 †
Corticosteroid use	68	51	0.84 §
Occurrence of infection	11	21	0.0025 §

表 12

## AIH-ALF in our unit (2000-2015)

n	20
非昏睡型	5 (25%)
昏睡型：亜急性型	13 (65%)
LOHF	2 (10%)
感染症あり	12 (60%)
ALF診断～感染症発症 (日) *	15 (10-51)
CS開始～感染症発症 (日) *	15 (10-41)
II度脳症～感染症発症 (日) (n=15) *	12 (7-21)

\* Median (Interquartile range)

(Fujiwara, et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016)

図 1

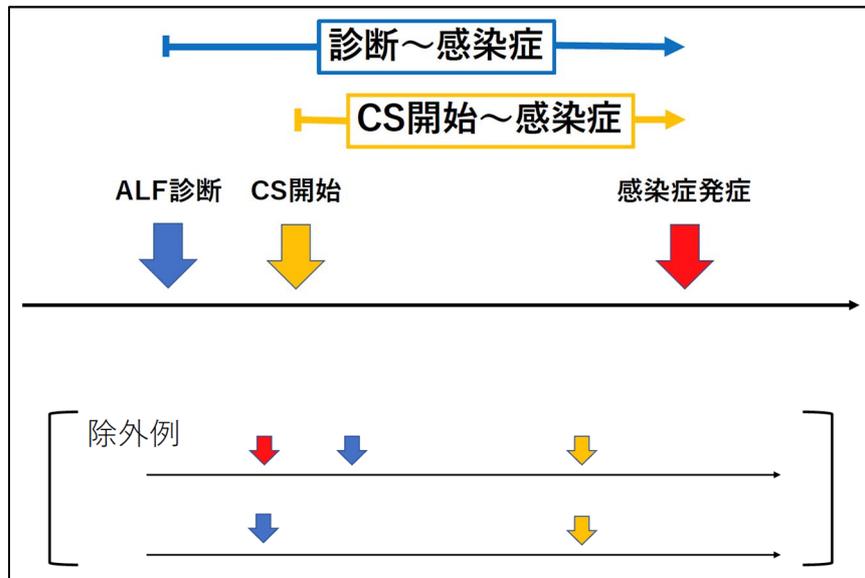


図 2

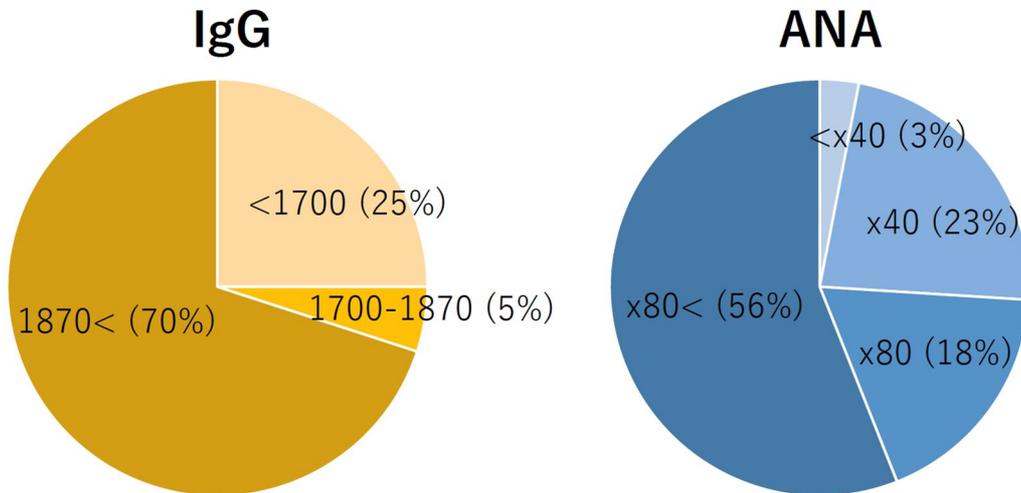


図 3

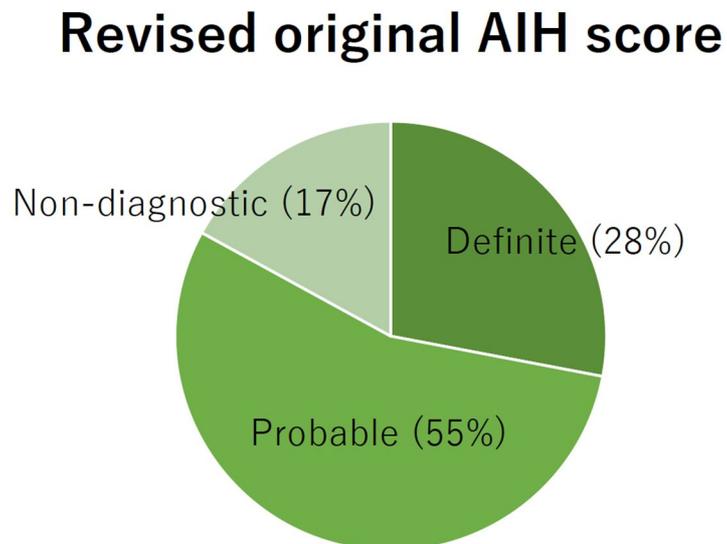


図4

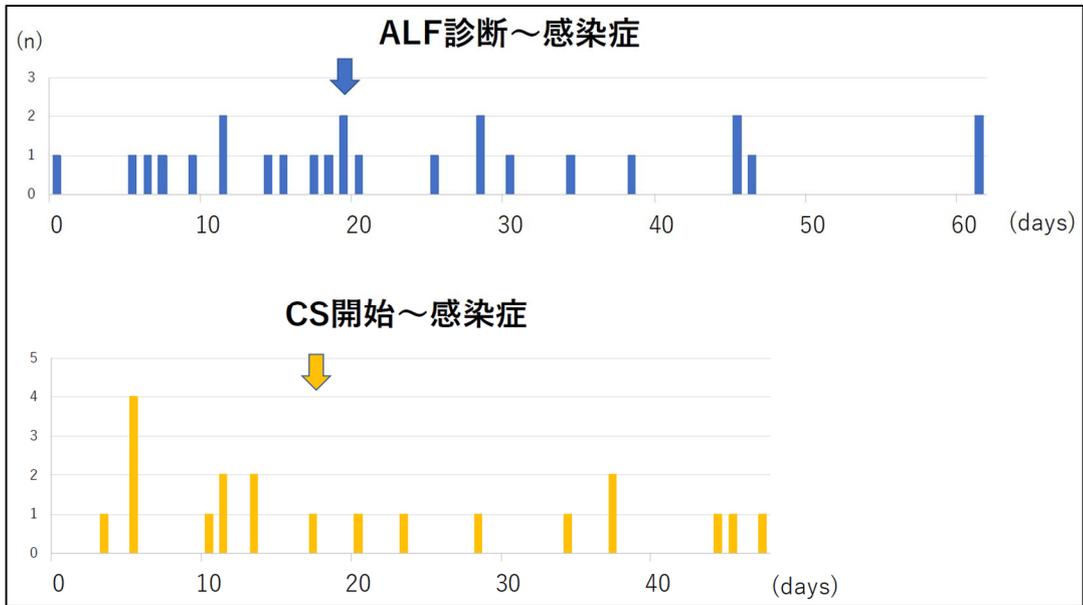


図5

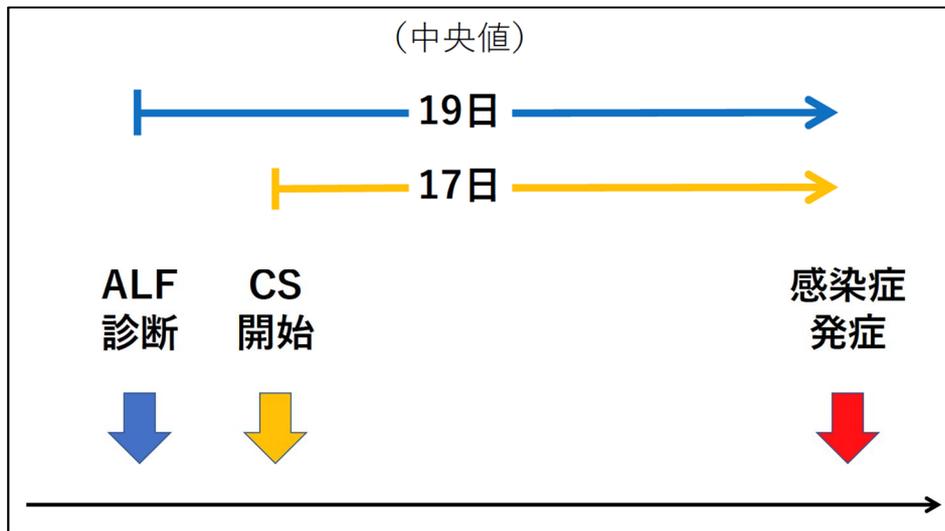
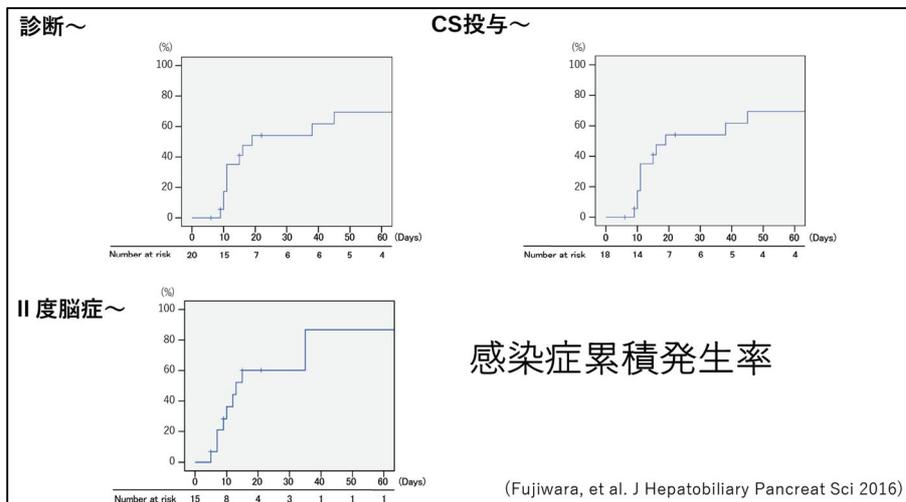
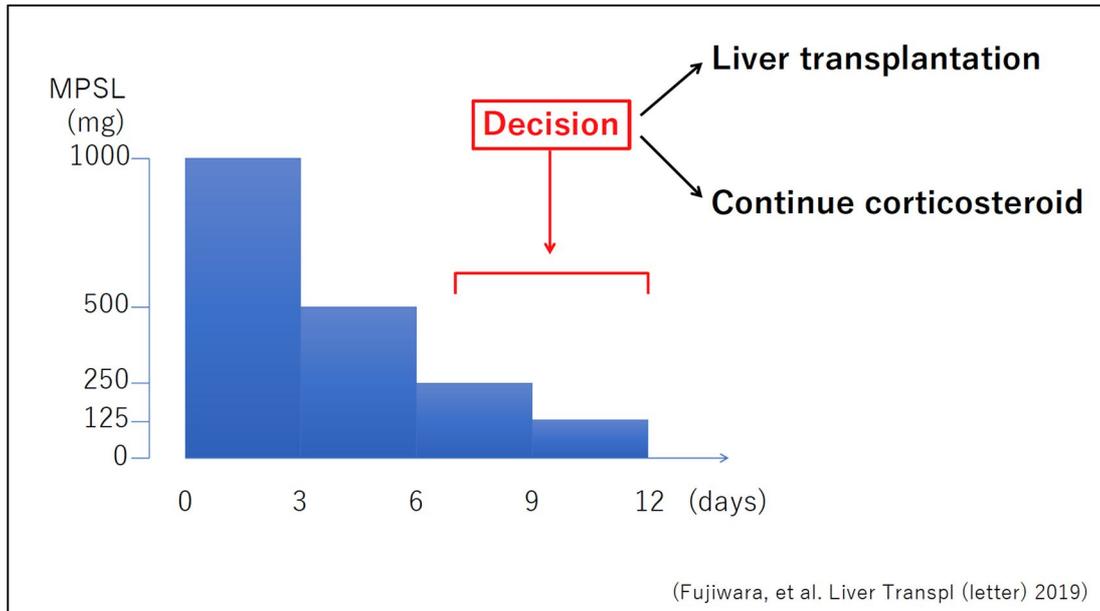


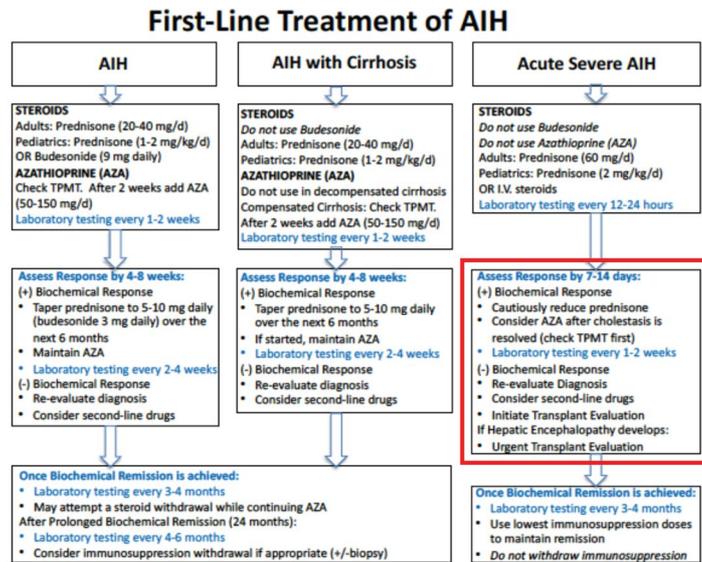
図6



7



8



(2019 practice guidance and guidelines from AASLD: Mack, et al, Hepatology Epub ahead of print)