

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診断における課題

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：今年度、持田分科会長から提案のあった、自己免疫性肝炎分科会と合同の「AIH 重症化例 WG」に関連して、急性発症型自己免疫性肝炎の自験例から鑑みた自己免疫性急性肝不全の診断における今後の課題として、下記を提案した。

- ① 自己免疫性急性肝不全（劇症肝炎分科会）、重症度判定（自己免疫性肝炎分科会）の「重症の定義」の混乱を避けるため、その使い分け、「自己免疫性急性肝不全の本質について議論し、治療成績を改善させるための簡潔な基準」を明確にする必要がある。
- ② 診断の前提となる「AIHを疑う」臨床知見を収集、検証し、積み重ねていくことも重要である。
- ③ 自己免疫性急性肝不全症例における組織学的特徴（特に macro/micro での壊死・再生像、新生繊維など）を検討する。これは画像的、臨床的特徴とも関連する。

共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院消化器内科学
客員教授
千葉県立保健医療大学健康科学部 教授
近藤 孝行 千葉大学大学院消化器内科学
助教

急性発症型自己免疫性肝炎 (acute onset autoimmune hepatitis, A-AIH) の自験例（急性肝不全 (acute liver failure, ALF) は主に千葉大学症例、非重症は主に藤原が診療した市中関連病院症例）から、自己免疫性急性肝不全の診断における課題について考察した。

（倫理面への配慮）

A. 研究目的

持田分科会長から提案のあった自己免疫性肝炎分科会と合同の「AIH 重症化例 WG」に関連して、自験例から鑑みた「自己免疫性急性肝不全の診断における課題」について報告する。

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。

B. 研究方法

C. 研究結果、および、D. 考察

(1) 自己免疫性急性肝不全 (AIH-ALF) についての自験例でのコンセンサス

- 臨床的、画像的に急性肝障害である。
- 必要十分な鑑別診断を行ない、その上で AIH を疑う。
- A-AIH では高度の肝障害が長期間持続する[1]ことがほとんどで、AIH-ALF では亜急性の経過[2-4]をとる。(ALF に陥る前に、内科医が治療介入する余地があることが多い。)
- AIH-ALF の組織学的特徴は、マクロでは heterogeneity であり[4-8]、ミクロでは centrilobular necrosis / collapse (+ plasma cell infiltration) である[2, 4, 9-11]。
- Scoring system は AIH を疑う場合に用い、simplified criteria (2008) ではなく、revised original criteria (1999) を用いる[4, 12-14]。(AIH-ALF では IgG、ANA が低値で、非典型的組織像(急性肝炎)を呈することが多いため、前者では低スコアとなる。)

(2) 現状の診断上の問題点

- Case report では画像的に急性肝障害であることが記載されていないものが多い。
 - ミクロ所見 (centrilobular necrosis / collapse) については認知されてきたが、これは特異的な所見ではないので、逆に過大診断に使われる傾向がある。
 - 自験例、review の経験から急性型の AIH-ALF とされた多く (特に肝臓全体が massive necrosis になっているような例) は AIH とは異なるのではないかと思われる。自験 15 例
- の劇症肝炎には急性型は認めなかった。後述の臨床的特徴の検討に示すように AIH-ALF の母集団であると思われる A-AIH 非重症例では発症から治療開始まで 10 日以内のものはほとんどなかった。また、組織像における壊死・再生形態では、急性型で多くみられる肝臓全体が massive necrosis に陥った症例は認めなかった[5] (表 1、2)。
- おそらく practical reasons (data が少なく済む) から simplified criteria を用いた国外論文も多い[13, 14]。

(3) AIH-ALF の診断における課題 (表 1)

- ① ALF 基準 (劇症肝炎分科会)、重症度判定 (自己免疫性肝炎分科会) [15] の使い分けを明瞭化する。後者は治療が遅れないように診療上の配慮から作成されたものであると思われるので、どのように使い分けるかが重要。
- ② 診断の前提となる「A-AIH を疑う」臨床知見を収集、検証し、積み重ねていく。
- ③ AIH-ALF 症例における組織学的特徴 (AIH に特有の macro/micro での壊死・再生像、繊維化の新旧、自己免疫的要素を有する他成因との鑑別など) を検討する。これは画像的、臨床的特徴とも関連する。

(4) AIH-ALF について議論し、治療成績を改善するための基準

劇症肝炎の側からは、AIH の重症化は ALF の一成因として捉えられ、自己免疫性肝炎の側からは、診療において治療が遅れないようにという重症度判定の観点から捉えら

れており[15]、時として混乱をきたす場合がある。

欧米では、この分野で多数の review articles を書いている Czaja は acute severe AIH の定義を、” An acute presentation (≤ 26 weeks) with an INR of ≥ 1.5 , without histological evidence of cirrhosis” としている[16]。また、最近 Rahim らは簡潔な” acute presentations of AIH” の分類を提案している[17] (図 1)。

基本的に欧米の基準は特定の人物 (Czaja et al.) の経験論に基づいている。本来は original data に基づく基準作成が必要と思われる。そして基準が普及するためにはできる限り簡潔なものがよい。

PT については、ALF 基準に基づいて、40% 以下、INR 1.5 以上でよいか？ AIH-ALF は成因別では HBV キャリアの急性増悪について予後が不良である。予後不良の成因に対しては、HBV キャリアの急性増悪重症化では PT 60% 以下が日本では一般的になっているように、予後によって設定を変える必要はないか？ (重症度判定では 60% 未満) 図 2 は「PT 50% 以下あるいは T-BIL 20mg/dl 以上」を重症とした場合の自験例である[2, 4]。

全国調査や英語論文にする時には国際的な INR 1.5 以上に揃える必要があることが多いが、「AIH-ALF の本質について議論し、治療成績を改善させるための簡潔な基準」を明確にして混乱を避けることが必要と思われる。特に prospective study を行なう場合には明確な基準が必要不可欠になる。

(5) Scoring system について

AIH-ALF は A-AIH の延長線上にあり、simplified score (2008) では、low score となることが多いため、revised original

score (1999) を用いる必要がある[4, 12-14]。

(6) 臨床的特徴の検討

全国集計(2010-2015)では昏睡例のうち急性型が 20% をしめるのに対して、自験例(2000-2015)では急性型は認めなかった[18] (表 2)。

また、自験例において非重症例(市中病院例)で ALT の推移を観察すると、高値が長期間持続する症例を多く認めた[4] (図 3、4)。除外診断がなされたとき、ALT 高値が長期間持続する亜急性の経過は acute AIH を考慮する特徴の一つになりうると考えている。

(7) 組織像の検討

堀内らは、「弾性線維は虚脱と線維化の鑑別、及び“新しい線維化”と“古い線維化”を判断するうえで極めてよい指標となると思われ、肝組織診断上有効である」ことを報告している[19]。

そこで自験例(市中病院例)において、Victoria blue-HE で弾性線維を染色して A-AIH における線維の新旧を検討すると、慢性肝炎と診断した症例の中には線維が細く網目状で全体に疎なもの、つまり新生線維が多く、慢性肝炎というより遷延した急性肝炎と判断する方が適切なものを多く認めた[11] (図 5、6)。

本研究班の報告書でも、「発症から肝生検施行時までの時間の経過とともに門脈域および小葉中心部の線維化が進展することが明らかとなり、線維化を指標とした急性発症と急性増悪との鑑別には注意を要することが示唆された」(原田憲一, 平成 28 年度研究報告書)との報告が既にある[20]。

つまり、AIH-ALF に進展しうる、臨床的にも画像的にも A-AIH を呈する症例の組織像

は以下の2種類を包含していると考えられる(図7)。

- 1) 繊維化がほとんどない、Acute newly formed AIH
- 2) 新生繊維が生じた、Prolonged acute AIH

これについても、本研究班で Onji は “Some patients may exhibit histological features of transition to chronicity.” と報告している[21]。

しかし、全身をみなくてはならない多忙な病理医にそこまでの判断を求めるのは実臨床では酷であろう。前述の自験例は、経験ある肝臓内科医や、「肝生検を読むのが趣味」という病理医と多数のプレパラートを長時間かけて議論しながら読み合わせたこれまでの経験に基づいた解析である。知見を得た肝臓内科医が判断し、これらの病態を区別することは、A-AIH, AIH-ALF の本質の理解につながるのではないか。

また、図8は成因不明の急性型の組織である。肝臓全体が massive necrosis になっており、また AIH を疑う所見に乏しかったが、centrilobular collapse や著明な plasma cell の集簇を認めた。通常の診断手順とは逆に、こうした組織像から AIH の診断がなされることもあるのではないかと危惧される。

自験の非重症例では、画像的に heterogeneity を認める場合には複数箇所針生検を行ない、また、剖検例、移植例でも複数箇所の検討を行ってきた結果、組織学的に massive necrosis の部位は単純 CT では hypoattenuation、エコーでは low echoic lesion を呈することを確認した[2, 4-8, 12]。Transjugular biopsy では採取できる部位、組織量が限定されるため、heterogeneity を呈することが多い AIH-ALF

では診断を誤る可能性があることに注意すべきである。

多施設で組織学的検討を行なう場合には複数箇所の組織を有する針生検、剖検、移植摘出肝の組織を複数の肝臓病理医、肝臓専門医で検討し、コンセンサスを作成することが必要と思われる。

(8) 全国調査データの活用

別に「自己免疫性急性肝不全における感染合併症と移植時期の検討 全国症例での解析(最終稿)」で報告するように、昨年、我々は2010-2015年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し、いつ肝移植に移行すべきか、について探索した。この検討では表面的・横断的な感染症に関わる特定データの解析にとどまったため、今後は各症例について有機的・縦断的な解析を行う予定である。

E. 結論

自験例から鑑みた AIH-ALF の診断における今後の課題として、下記について提案した。

- ① AIH-ALF (劇症肝炎分科会)、重症度判定(自己免疫性肝炎分科会)の「重症の定義」の混乱を避けるため、その使い分け、および、「AIH-ALFの本質について議論し、治療成績を改善させるための簡潔な基準」を明確にする必要がある。
- ② 診断の前提となる「A-AIHを疑う」臨床知見を収集、検証し、積み重ねていくことも重要である。
- ③ AIH-ALF症例における組織学的特徴(特に macro/micro での壊死・再生像、新

生繊維など)を検討する。これは画像的、臨床的特徴とも関連する。

F. 参考文献

1. Fujiwara K, et al. 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* 2016; 23: 174-180.
2. Yasui S, et al. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 378-390.
3. Fujiwara K, et al. Efforts at making the diagnosis of acute onset autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011; 54: 371-2.
4. Fujiwara K, et al. Autoimmune acute liver failure: An emerging etiology for intractable acute liver failure. *Hepatol Int* 2013; 7: 335-346.
5. Yasui S, et al. Importance of CT imaging features for the diagnosis of autoimmune acute liver failure. *Hepatol Res* 2012; 42: 42-50.
6. Yasui S, et al. Autoimmune fulminant hepatic failure in chronic hepatitis C during peg-interferon-alfa 2b plus ribavirin treatment showing histological heterogeneity. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 666-7.
7. Fujiwara K, et al. Radiologic and histologic heterogeneity in a case of autoimmune acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: e19-20.
8. Fujiwara K, et al. Diagnostic utility of radiological heterogeneity in acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 485-491.
9. Fujiwara K, et al. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 951-8.
10. Fujiwara K, et al. Advanced histology and impaired liver regeneration are associated with disease severity in acute onset autoimmune hepatitis. *Histopathology* 2011; 58, 693-704.
11. Fujiwara K, et al. Long-term observation of acute onset autoimmune hepatitis presenting clinically and radiologically acute hepatitis. *Hepatol Int* 2018; 12: 191-199.
12. Fujiwara K, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2011; 31: 1013-20.
13. Fujiwara K, et al. Appropriate diagnostic criteria for fulminant autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1230-1231.
14. Fujiwara K, et al. Role of autoimmunity in patients transplanted for acute liver failure of unknown origin: A

- clinical and graft biopsy analysis. Liver Transpl 2020.
15. 自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2016年）Ver 3. 厚生労働省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」班.
 16. Czaja, et al. acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2013; 58: 897-914.
 17. Rahim MN, et al. Acute severe autoimmune hepatitis: corticosteroids or liver transplantation? Liver Transpl 2019; 25: 946-959.
 18. 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.
 19. 堀内隆三, 内田俊和, 柄沢勉, 志方俊夫. 弾性線維の肝組織診断における意義. 肝臓 26; 1315-1323, 1985.
 20. 原田憲一. 急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理所見. 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 平成28年度分担研究報告書 pp36-40.
 21. Onji M, Autoimmune Hepatitis Study Group. Proposal of autoimmune hepatitis presenting with acute hepatitis, severe hepatitis and acute liver failure. Hepatol Res 41; 497, 2011.

G. 健康危険情報
なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujiwara K, Yasui S, Kondo T, Yokosuka O, Kato N. Role of autoimmunity in patients transplanted for acute liver failure of unknown origin: A clinical and graft biopsy analysis. Liver Transpl 2021; 27: 309-310.
2. Fujiwara K, Nakayama N, Kato N, Yokosuka O, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S. Infectious complications and timing for liver transplantation in autoimmune acute liver failure in Japan: A subanalysis based on nationwide surveys between 2010 and 2015. J Gastroenterol 2020; 55: 888-898.

2. 学会発表

なし

I. 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 自己免疫性急性肝不全の診断上の課題

AIH-ALF：診断上の課題

<p>①ALF基準、重症度判定の使い分け（重症の定義）の明瞭化 どのように使い分けるか、わかりやすくするか（日本独自を貫く、欧米に擦り合わせる, etc.)</p>
<p>②診断の前提となる臨床的特徴の検討 急性発症型AIH (A-AIH)を疑う病型、データの特徴はないか</p>
<p>③AIH-ALFの組織像の検討 AIHに特有のmacro/microでの壊死・再生像、繊維化の新旧、AIH vs other etiology with histological autoimmunity、AIH ± NASH</p>

表2 自己免疫性急性肝不全の病型

AIH-ALFの病型（PT ≤ 40%, INR ≥ 1.5）

	Nationwide (2010-2015)	Chiba (2000-2015)
n	144	20
Disease type		
ALF without coma	79 (55%)	5 (25%)
ALF with coma ≥ II	52 (36%)	13 (65%)
acute	13 (9%) (昏睡例の20%)	0
subacute	39 (27%) (昏睡例の60%)	13 (65%) (昏睡例の87%)
LOHF	13 (9%) (昏睡例の20%)	2 (10%) (昏睡例の13%)

(Fujiwara et al. J Gastroenterol 2020, J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016)

図1 自己免疫性急性肝不全の定義

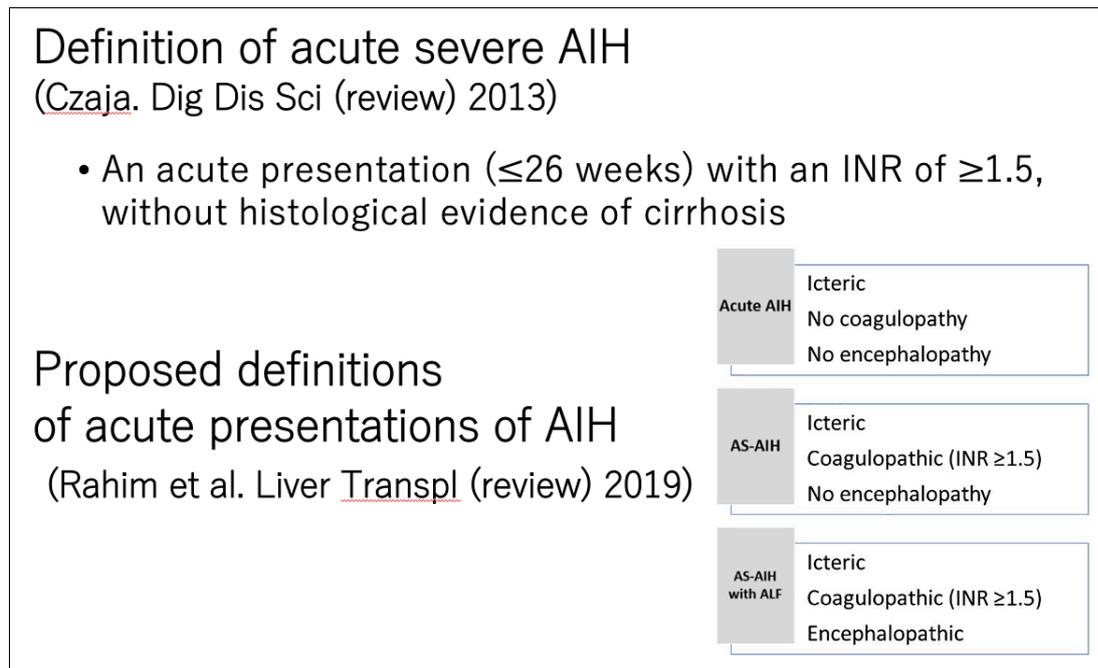


図2 自己免疫性肝炎重症例(千葉大学)

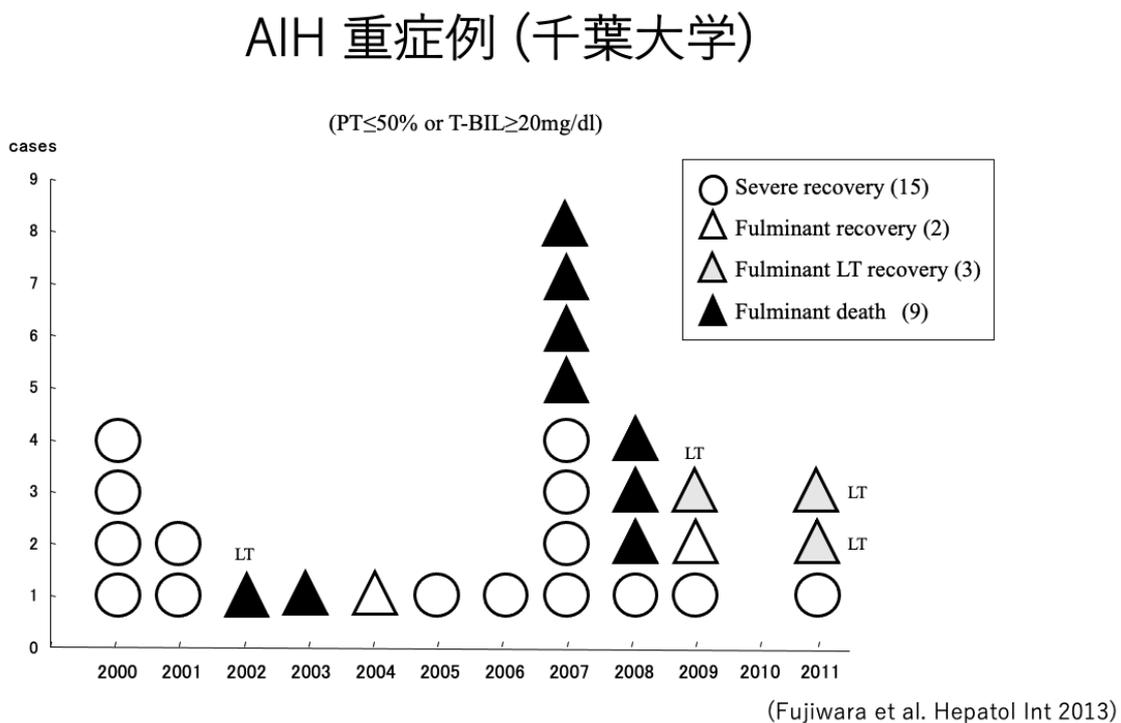
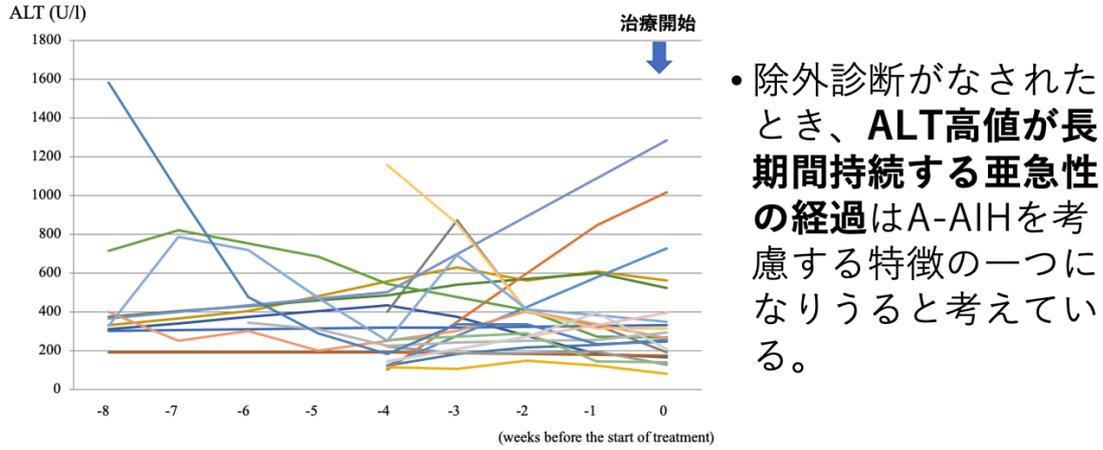


図3 非重症急性発症型自己免疫性肝炎におけるALTの推移

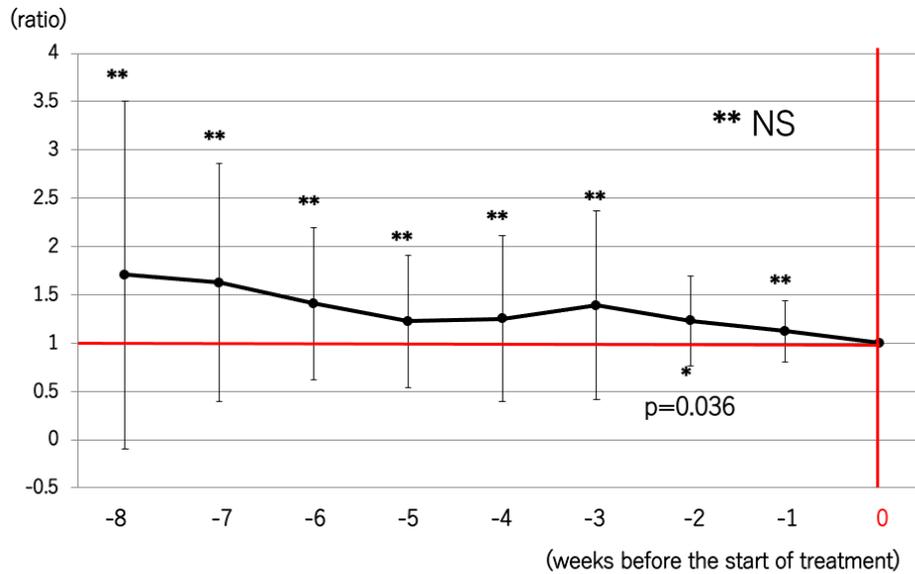
非重症A-AIHにおける治療開始までのALTの推移



(Fujiwara et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016)

図4 非重症急性発症型自己免疫性肝炎におけるALTの推移

A-AIH：ALT高値が長期間持続する

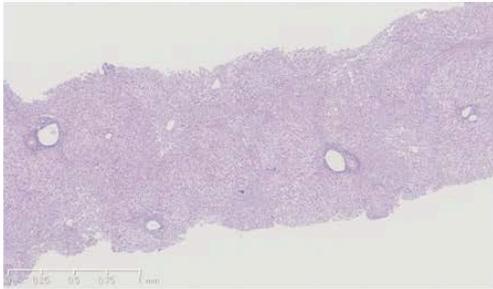


(Fujiwara et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016)

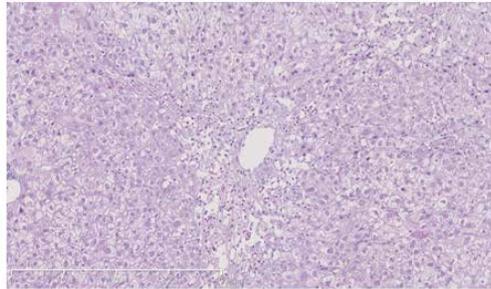
図5 非重症急性発症型自己免疫性肝炎の組織像(組織学的急性肝炎)

A-AIH: Histologically acute hepatitis

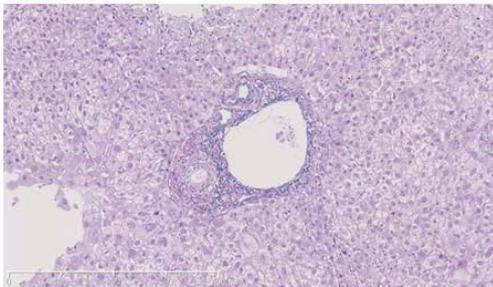
(a) VB-HE



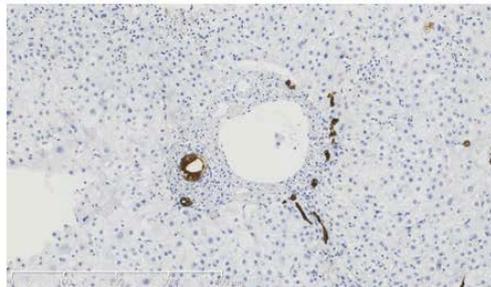
(b) Centrilobular



(c) Periportal



(d) Periportal, CK-7



元来の門脈域と血管周囲のみに認める

(Fujiwara et al. Hepatol Int 2018)

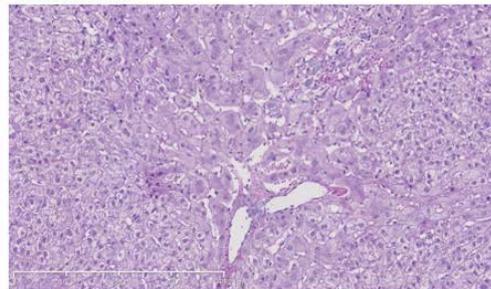
図6 非重症急性発症型自己免疫性肝炎の組織像(組織学的慢性肝炎)

A-AIH: Histologically chronic hepatitis

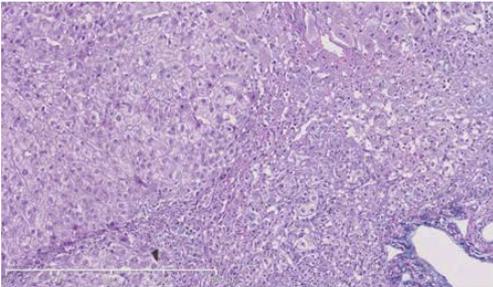
(a) VB-HE



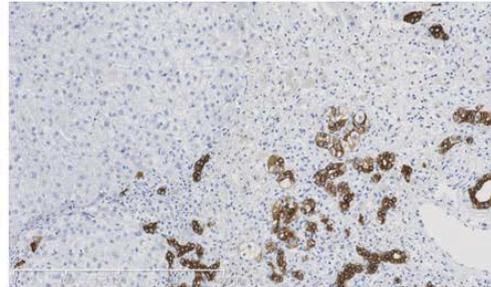
(b) Centrilobular



(c) Periportal



(d) Periportal, CK-7



細く疎な新生繊維を認める

(Fujiwara et al. Hepatol Int 2018)

図7 急性自己免疫性肝炎の組織像

臨床的にも画像的にもA-AIHの組織像

以下の2種類を包含していると考えられる

Histologically acute hepatitis (acute newly formed AIH)¹

: 繊維化がほとんどない

Histologically chronic hepatitis

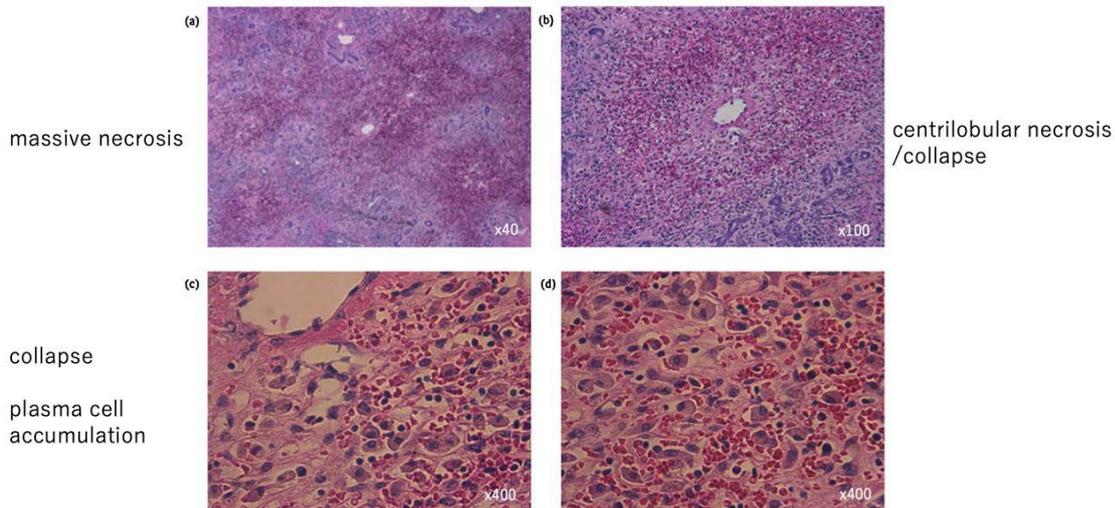
CH with acute exacerbation (coarse fibrosis) : 実質エコーで鑑別

Prolonged acute hepatitis (delicate fibrosis)² : 新生繊維が多い

➡ 重症・劇症化 (AIH-ALF)

図8 組織学的自己免疫性を呈する他成因例

Other etiology with histological autoimmunity



overdiagnosed as AIH?

(Fujiwara et al. Hepatol Res 2015)