

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）

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活動性感染症は内科治療、さらには肝移植の妨げとなるため、感染症の発症時期を知ることにより、いつまでに内科治療の効果判定を行ない、肝移植へ移行すべきかを決定することは重要である。感染症に関わる治療指針については、最近の欧米のガイドラインにおいてもなお特定人物の経験則に基づいている。全国例での original data に基づく知見は重要であるため、今回、急性肝不全全国調査（2010-2015）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、感染症発症時期から客観的に、適切なステロイド治療の効果判定時期、移植移行時期について探索した。解析対象は144例、急性肝不全の診断から感染症発症までの期間（Median（IQR））は18.5（11-36）日、ステロイド開始から感染症発症までの期間は17（10.5-36）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増加、予後の悪化に関連しなかった（ $p = 1.00$, $p = 0.33$ ）。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週間以内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ているように移植準備を並行して進めることが重要である。Original data に基づく今回の知見は欧米にはなく、重要である。

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

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

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。劇症化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的な認識である。

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、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

(奏効率 20-100%)。また、ALF 自体が免疫不全を伴うため、その経過中に感染症を合併しうるが、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ため、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のほとんどは経験則に基づくものであり、英文検索上、自験例 (AIH-ALF および immune-mediated ALF 全体についての報告) 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 ガイドラインにおいても特定人物の経験則に基づくものであり、全国例での original data による知見は重要である。

今回、6 年間の急性肝不全全国調査のデータを用いて、AIH-ALF における感染症についての解析を行ない、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。

B. 研究方法

全国集計論文に合わせた、2010-2015 年の 6 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。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

2010-2015 年の全国集計症例 1603 例のうち 148 例 (9.2%) 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 144 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 79 例 (55%)、急性型が 13 例 (9%)、亜急性型が 39 例 (27%)、LOHF が 13 例 (9%) であった (表 1)。

IgG は 68% で 1870 mg/dl を超え、ANA は 75% で 80 倍以上であった (図 1)。Revised original AIH score は 13.3 ± 3.9 (definite 30%、probable 55%、non-diagnostic 15%) であった (図 2)。

画像診断上、76 例 (53%) で肝萎縮、42 例 (29%) 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 140 例 (97%)、抗凝固療法は 42 例 (29%)、新鮮凍結血漿輸注は 45 例 (31%) に行われていた。

肝性昏睡 II 度以上の 65 例において、44 例 (68%) に血漿交換、45 例 (69%) に血液濾過透析が行われていた。

(3) 転帰

79例(55%)が非移植生存、14例(10%)が移植、51例(35%)が非移植死亡であった(表3)。

(4) 感染合併症

37例(26%)に感染症が認められた(非昏睡型11例、急性型2例、亜急性型15例、LOHF9例)。細菌感染13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19例、呼吸器15例、消化器3例、眼球3例、尿路3例、皮膚1例、脳1例、心臓1例であった(表4-7)。

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18.5(11-36)日、CS投与開始から感染症発症までの期間は17(10.5-36)日であった(表4)(図3)。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($p=0.21$, $p=0.48$)。

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($p=0.024$)。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($p=0.0074$)、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(表5)。

(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)($p<0.001$)、T-BILが高く($p=0.012$)、PT(%)が低く($p=0.032$)、ALBが低く($p=0.0020$)、AFPが低く

($p<0.001$)、MELDスコアが高く($p=0.0094$)、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($p=1.00$)(表6)。

(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($p=0.0057$)、病型が進展し($p<0.001$)、ALPが高く($p=0.0025$)、PT(%)が低く($p<0.001$)、INRが高く($p=0.0019$)、ALBが低く($p=0.0016$)、HGFが高く($p<0.001$)、AIHスコアが低く($p=0.015$)、MELDスコアが高く($p=0.0079$)、感染症が多かった($p<0.001$)。ステロイド投与は転帰により有意差を認めなかった($p=0.33$)(表7)。

D. 考察

急性肝炎像を呈するAIH(急性発症型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と考えられる。

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[6]。Czajaはreview article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 [7]が、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) を対象とする retrospective study において、CS の survival benefit を否定しており [9]、コンセンサスとなりつつある。しかし、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。CS の有効性を評価する場合には、適切な時期（病早期）に十分量が投与されているかどうかが重要である（その意味で、経験ある施設における concrete data の蓄積が重要である）。

今回の全国症例の解析で、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 ($p=0.004$)、感染症発症までの期間はやや短かった ($p=0.26$, $p=0.33$)。昏睡例は、全国例では 45% 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最大の要因と考えられた。

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なってきた [12] (図 4)。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。

前述のように、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 articles 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 全体を対象とした報告) [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] では、acute severe AIH における CS の反応性の評価は 1-2 週間以内に行うよう提言されている (図 5)。従来と同様に、この提言も Czaja の経験則に基づいた review articles および、それを孫引きしたものである。Original data に基づく知見は重要と考え、今回、全国例での解析を報告した。

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）は感染症発症前の 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から、効果判定時期をそれよりも前に設定し、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。Original data に基づく今回の知見は欧米にはなく、重要である。

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. *Hepatol Res* 2011; 41: 133-141.
3. Fujiwara K, et al. Autoimmune acute liver failure: The emerging etiology for acute liver failure. *Hepatol 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 CL, 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* 2020; 72: 671-722.

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 対象の臨床背景

対象の臨床背景

n	144
年齢	59.4 ± 13.7
性 (男/女)	32/112
病型	
非昏睡型	79 (55%)
昏睡型	52 (36%)
急性型	13 (9%)
亜急性型	39 (27%)
LOHF	13 (9%)
MELD score	19.3 ± 6.4
AIH score (revised original)	13.3 ± 3.9
ステロイド投与	140 (97%)

表2 対象の生化学・免疫学的背景

対象の生化学・免疫学的背景

AST (IU/L)	995 ± 827
ALT (IU/L)	920 ± 833
ALP (IU/L)	505 ± 163
T-BIL (mg/dl)	14.5 ± 7.0
D/T ratio	0.60 ± 0.25
PT (%)	32 ± 8
PT (INR)	2.04 ± 1.12
CRE (mg/dl)	0.73 ± 0.34
ALB (g/dl)	2.9 ± 0.6
WBC (x10 ³ /μl)	6.9 ± 2.7
PLT (x10 ⁴ /μl)	16.6 ± 10.9
CRP (mg/dl)	1.44 ± 1.38
AFP (ng/ml)	141.1 ± 284.4
HGF (ng/ml)	2.37 ± 2.69
IgG (mg/dl)	2319 ± 820

表3 転帰

転帰

	非移植生存	非移植死亡	移植
非昏睡型	68	10	1
昏睡型	10	31	11
(急性型)	(3)	(8)	(2)
(亜急性型)	(7)	(23)	(9)
LOHF	1	10	2
Total	79 (55%)	51 (35%)	14 (10%)

表4 感染症発症までの期間

感染合併症

n	144
感染症合併あり	37 (26%)
ALF診断から感染症発症までの期間 (日) (n=25) *	18.5 (11-36)
CS開始から感染症発症までの期間 (日) (n=21) *	17 (10.5-36)

* Median (Interquartile range)

表5 各種感染症発症までの期間

感染合併症

* Median (Interquartile range)

Infectious complications	N=37
Number of <u>patient</u> complicated with bacterial infection	13
Blood stream infection	9
Respiratory infection	3
Urinary infection	3
Cutaneous infection	1
Days from diagnosis of acute liver failure to infection (n=13) *	12 (8-18)
Days from the introduction of corticosteroid to infection (n=12) *	15 (11-31.25)
Number of <u>patient</u> complicated with fungal infection	8
Blood stream infection	2
Respiratory infection	5
Intraabdominal infection	1
Eye infection	2
Brain infection	1
Heart infection	1
Days from diagnosis of acute liver failure to infection (n=4) *	47.5 (29.5-61)
Days from the introduction of corticosteroid to infection (n=3) *	23
Number of <u>patient</u> complicated with cytomegaloviral infection	5
Blood stream infection	4
Respiratory infection	2
Days from diagnosis of acute liver failure to infection (n=3) *	45
Days from the introduction of corticosteroid to infection (n=3) *	37
Number of <u>patient</u> complicated with infection of unknown agent	12
Blood stream infection	5
Respiratory infection	5
Intraabdominal infection	2
Eye infection	1
Days from diagnosis of acute liver failure to infection (n=10) *	18.5 (13.25-26.25)
Days from the introduction of corticosteroid to infection (n=7) *	11 (5-28)

表6 感染症の有無による二群比較

感染症の有無による二群比較

	Infection (+)	Infection (-)	p
n	37	107	
Age (years) *	61.3 ± 11.5	58.7 ± 14.4	0.27 ‡
Sex (male / female)	11 / 26	21 / 86	0.25 §
Type of disease			<0.001 §
Acute liver failure (ALF) without coma	11	68	
ALF with coma ≥ II	17	35	
Acute type	2	11	
Subacute type	15	24	
Late onset hepatic failure	9	4	
Laboratory values at the time of diagnosis			
AST (IU/L) *	840 ± 543	1044 ± 895	0.10 ‡
ALT (IU/L) *	780 ± 561	965 ± 901	0.15 ‡
ALP (IU/L) *	524 ± 188	499 ± 155	0.43 †
T-BIL (mg/dL) *	16.6 ± 5.0	13.8 ± 7.4	0.012 ‡
D/T ratio *	0.61 ± 0.25	0.59 ± 0.26	0.68 †
PT (%) *	30 ± 10	34 ± 8	0.032 ‡
PT (INR) *	2.43 ± 1.71	1.92 ± 0.83	0.088 ‡
CRE (mg/dl) *	0.76 ± 0.43	0.72 ± 0.30	0.60 ‡
ALB (g/dl) *	2.7 ± 0.5	3.0 ± 0.5	0.0020 †
WBC (x10 ³ /μl) *	7.4 ± 3.1	6.7 ± 2.5	0.22 ‡
PLT (x10 ⁴ /μl) *	18.9 ± 17.2	15.9 ± 7.9	0.31 ‡
CRP (mg/dl) *	1.60 ± 1.35	1.38 ± 1.40	0.41 ‡
AFP (ng/ml) *	37.0 ± 45.9	324.2 ± 310.6	<0.001 ‡
HGF (ng/ml) *	2.40 ± 3.06	2.37 ± 2.66	0.95 †
IgG (mg/dl) *	2186 ± 748	2364 ± 842	0.26 †
ANA			0.71 §
< x 40	2	5	
x 40	5	24	
x 80	8	20	
> x 80	21	55	
AIH score (revised original) *	13.3 ± 4.6	13.2 ± 3.7	0.91 ‡
MELD score	21.9 ± 7.9	18.5 ± 5.6	0.0094 ‡
Corticosteroid use	36	105	1.00 §
Outcome			<0.001 §
Liver transplantation (LT)	1	13	
Recovery without LT	11	68	
Death without LT	25	26	

表7 転帰による二群比較

転帰による二群比較

	Recovered	Dead / Transplanted	p
N	79	65	
Age (years) *	56.6 ± 13.7	62.9 ± 13.0	0.0057 †
Sex (male / female)	17 / 62	14 / 51	1.00 §
Type of disease			<0.001 §
Acute liver failure (ALF) without coma	68	11	
ALF with coma ≥ II	10	42	
Acute type	3	10	
Subacute type	7	32	
Late onset hepatic failure	1	12	
Laboratory values at the time of diagnosis			
AST (IU/L) *	1009 ± 877	977 ± 767	0.82 †
ALT (IU/L) *	997 ± 918	824 ± 711	0.20 ‡
ALP (IU/L) *	469 ± 145	551 ± 175	0.0025 †
T-BIL (mg/dL) *	13.7 ± 7.0	15.5 ± 6.9	0.12 †
D/T ratio *	0.63 ± 0.22	0.55 ± 0.28	0.063 ‡
PT (%) *	36 ± 6	30 ± 10	<0.001 ‡
PT (INR) *	1.76 ± 0.29	2.41 ± 1.60	0.0019 ‡
CRE (mg/dl) *	0.70 ± 0.31	0.76 ± 0.37	0.29 †
ALB (g/dl) *	3.0 ± 0.6	2.7 ± 0.5	0.0016 †
WBC (x10 ³ /μl) *	6.6 ± 2.6	7.2 ± 2.7	0.18 †
PLT (x10 ⁴ /μl) *	16.2 ± 7.3	17.2 ± 14.1	0.61 ‡
CRP (mg/dl) *	1.35 ± 1.45	1.56 ± 1.29	0.37 †
AFP (ng/ml) *	162.9 ± 325.6	87.9 ± 138.5	0.066 ‡
HGF (ng/ml) *	1.71 ± 1.48	3.76 ± 4.01	<0.001 ‡
IgG (mg/dl) *	2267 ± 821	2385 ± 822	0.39 †
ANA			0.18 §
< x 40	3	4	
x 40	20	9	
x 80	18	10	
> x 80	37	39	
AIH score (revised original)	13.9 ± 3.7	12.3 ± 4.1	0.015 †
MELD score	17.9 ± 4.8	21.0 ± 7.7	0.0079
Corticosteroid use	78	62	0.33 §
Occurrence of infection	11	26	<0.001 §

図1 IgG、抗核抗体の分布

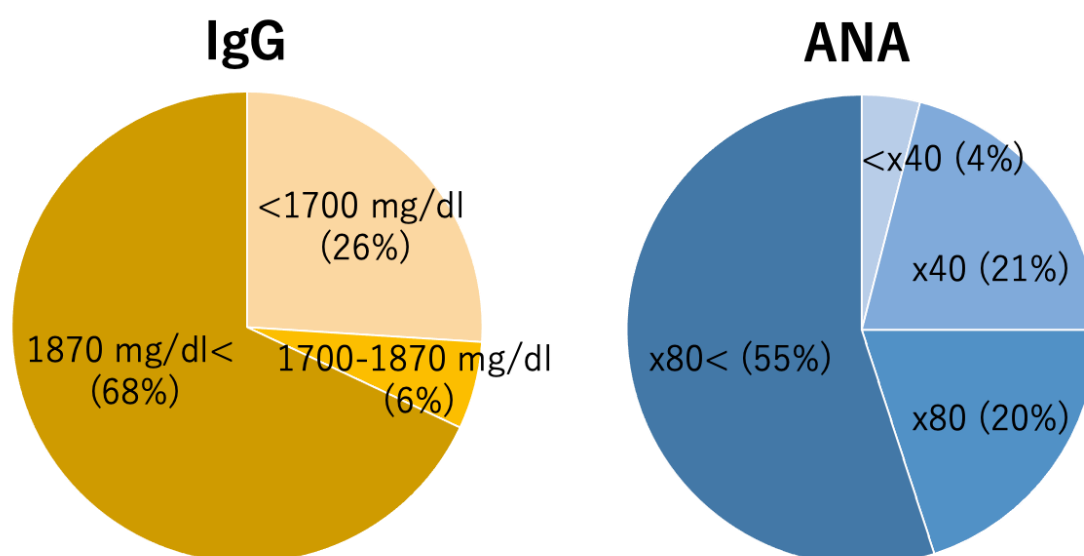


図2 自己免疫性肝炎国際スコアの分布

Revised original AIH score

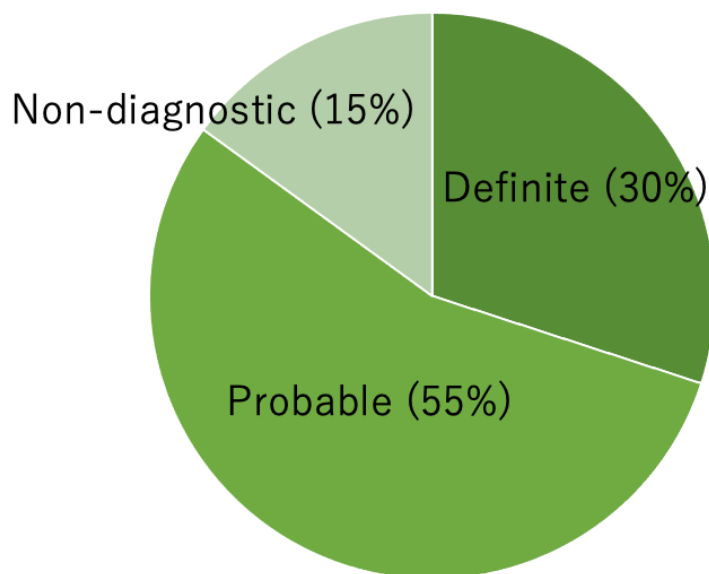


図3 感染症発症までの期間の分布

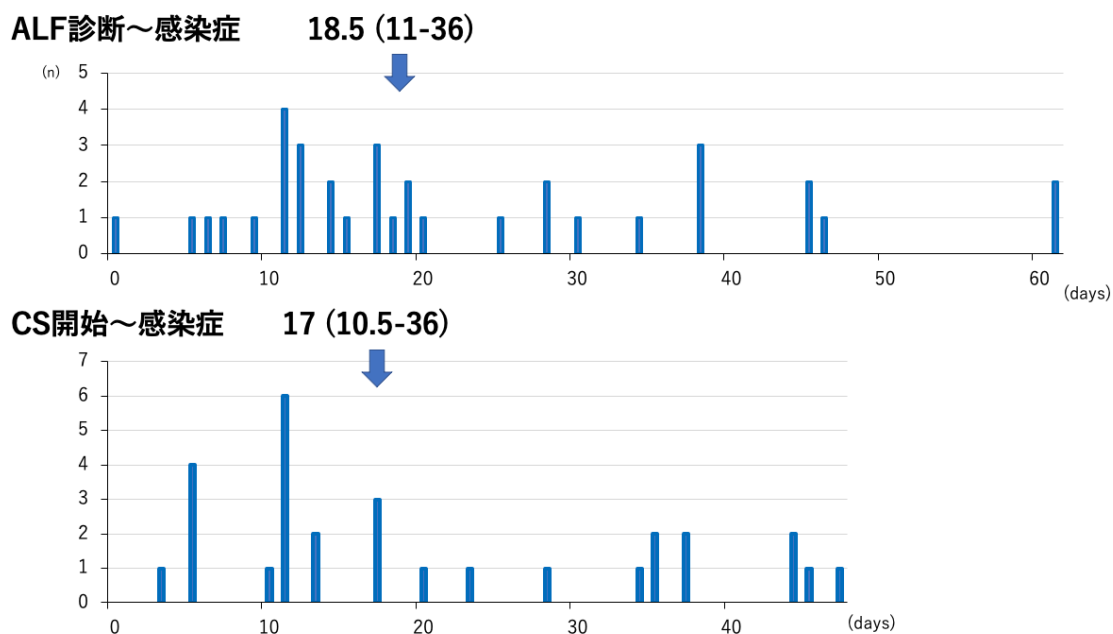


図4 千葉大学における急性肝不全治療指針

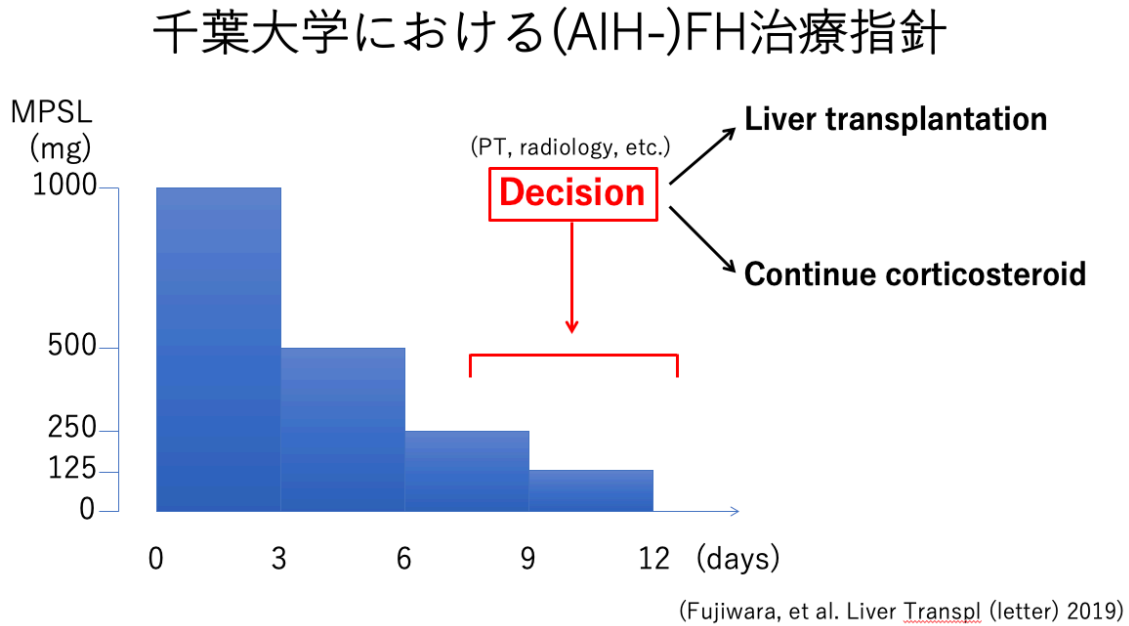
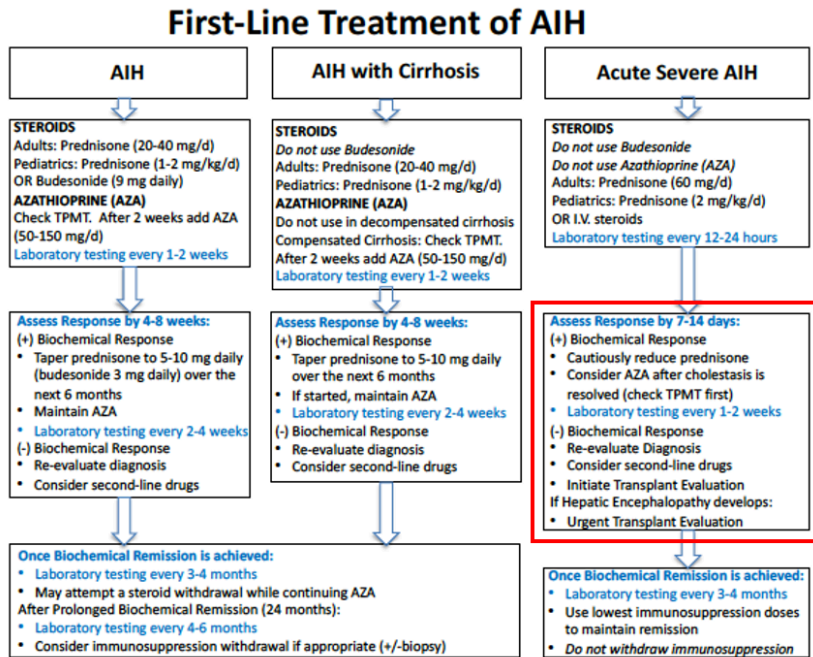


図5 自己免疫性急性肝不全に対する AASLD ガイドライン



(2019 practice guidance and guidelines from AASLD: Mack, et al, Hepatology 2020)