

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は亜急性の経過で進展する
—2004-2015年全国症例の解析から—

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: 自験の急性発症型自己免疫性肝炎(A-AIH)では、亜急性の経過をとることが多く、特に昏睡例では全例が亜急性型・遅発性肝不全であった。これに対し、全国調査症例では昏睡例の20%で急性型を呈していた。今回、診断の前提となる「AIHを疑う」臨床知見を収集、検証し、積み重ねていく一貫として、自己免疫性急性肝不全(AIH-ALF)急性型とは何かについて全国症例で検討した。AIH-ALF急性型症例の解析により、その多くは亜急性型AIHで、少数の非AIHを含むと考えられた。これはA-AIHは発症時の自覚症状に乏しく、多くの症例で肝障害指摘時や黄疸発現時を発症ポイントと判断し、実際よりも遅れた時期を発症ポイントとせざるを得ないことに起因するものと考えられた。AIH-ALFも非重症A-AIHと同様にほとんどが潜伏性に発症し、亜急性の経過で進展すると考えられた。

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

中山 伸朗 埼玉医科大学消化器内科・肝
臓内科 准教授

熊谷公太郎 鹿児島大学大学院消化器疾
患・生活習慣病学 助教

井戸 章雄 鹿児島大学大学院消化器疾
患・生活習慣病学 教授

持田 智 埼玉医科大学消化器内科・肝
臓内科 教授

自験の急性発症型自己免疫性肝炎 (acute onset autoimmune hepatitis, A-AIH) 非重症症例では、ALT 高値が長期間持続する症例を多く認めた[1] (図1、2)。4週間以上持続する症例も半数近くあり、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A-AIHを考慮する特徴の一つになりうると考えている。A-AIH 非重症例の進展した病態である AIH-ALF・LOHF でも亜急性の経過をとることが予想され、実際に自験の AIH-ALF 昏睡型・遅発性肝不全 (LOHF) でも急性型は1例も認めなかった[2]。一方、全国集計 (2010-2015) [3]では急性型が20%をしめており、これはいかなる病態なのか個人的に興味をもっていた (表1)。

そこで今回、AIH-ALF 急性型とは何かを知るため、全国調査の症例調査票を用いて、臨床・病理学的な検討を行なった。

A. 研究目的

我々は昨年度、自己免疫性急性肝不全 (AIH-ALF) の診断における課題として、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が重要であることを報告した。

B. 研究方法

1999年に国際AIHグループのrevised original criteriaがpublishされたことから、それ以降の2004-2009年劇症肝炎全国調査(担当:鹿児島大学)[4]、2010-2015年急性肝不全全国調査(担当:埼玉医科大学)[3]の症例調査票を用いて、2004-2015年の自己免疫性劇症肝炎、急性肝不全昏睡型、LOHF症例について臨床・病理学的検討を行なった。

急性型の評価は調査票に記載された生のdata、各症例の経過と画像所見、組織所見、自験例(既報のウイルス性、自己免疫性、成因不明の急性肝不全例)での発症からの期間と生化学的dataの関連に基づいて行なった。さらに急性型症例の病型判断の妥当性については、鹿児島大学、埼玉医科大学の各担当事務局実務者の先生方の検証もいただいた。

(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) 各全国調査毎の症例数・病型、転帰

わが国ではAIH-ALF昏睡型・LOHF症例は減少しておらず(図3)、予後も改善していないことがわかる(図4)。

(2) 2004-2015年症例の診断時所見

対象は112例、平均年齢は 58.7 ± 14.6 歳、男/女は18/94、発症から脳症発言までの平均期間は 41.0 ± 30.8 日、病型は急性型17例、亜急性型73例、LOHF22例であった(表2)。

年次別の症例数、病型を図5に示す。前述のように減少傾向は見られなかった。診断時

の検査成績を表3に示す。IgGは25%で正常、ANAは23%でx40以下であった(図6)。これは自験例と同様であった。画像上の肝実質の不均一壊死は45%に認められた(表4)。剖検肝、摘出肝では肉眼的に認められたが、画像では認めない報告も見られ、画像所見の評価の見直しも必要と考えられた。

(3) 組織学的検索

組織所見は79%でacute form、21%でchronic formであった(表4、図7)。発症から組織検索までの期間はacute hepatitis/severe acute hepatitis群でsubmassive necrosis/massive necrosis群よりも有意に長く、繊維化を有する群で期間が長いということではなかった(図7)。過去に報告した自験例でも同様で各群間に有意差はなく、A-AIHの進展速度は症例により様々である(臨床的にもheterogeneityがある)ことが確認されている(図8)[5]。

(4) 転帰

病型と転帰のまとめを表5に示す。非移植生存率は17.9%、移植率は21.4%、非移植死亡率は60.7%であった。年次別の転帰にも改善傾向は認められなかった(図8)。

(5) AIH-ALF急性型17例の解析

17例のデータを表6に示す。13例は亜急性型と考えられた。1例はAIHとして非典型的で、1例はデータ不十分であった。2例は急性型を否定できなかった。

(6) 急性型と亜急性型/LOHFの比較

急性型と亜急性型/LOHFの臨床病理学的因子の比較を表7に示す。急性型ではT-BILが有意に低く($p=0.031$)。また、ALTは高く($p=0.059$)、画像的不均一は低い($p=0.068$)傾

向があった。他因子には有意差を認めなかった。

D. 考察

今回の AIH-ALF 急性型の解析により、そのほとんどは亜急性型で、少数の非 AIH 症例と急性型を否定できない AIH 症例を含み、他成因のように明らかに典型的な急性型であると診断できる症例はなかった。

A-AIH は発症時の自覚症状に乏しく、多くの症例で肝障害指摘時や黄疸発現時を発症ポイントと判断し、実際よりも遅れた時期を発症ポイントとせざるを得ないことに起因するものと考えられた。

解析をする前は、これまでの臨床経験や case reports の査読の経験から、AIH-ALF 急性型は非 AIH を多く含んでいるのではないかと予想していたが、実際にはそうではなく、AIH ではあるが真の発症ポイントを捉えることが困難なため、疾患の性質上やむを得ず急性型と診断されていることがわかった。

また、2013 年の NEJM の ALF の review[6] で、ALF の分類として Japanese system も紹介されているが、黄疸が起点になった誤った記載がなされているため、それに倣った判断がなされている例もあるのではないかと危惧していたが、それはなかった。

前述のように、急性型 17 例の data の評価は調査票に記載された生の data、各症例の経過と画像所見、組織所見、自験例（既報のウイルス性、自己免疫性、成因不明の急性肝不全例[1, 7, 8]）での発症からの期間と生化学的 data の関連に基づいて行なった。評価の妥当性については、症例調査票の生 data をはじめに検証し、まとめられた鹿児島大学、埼玉医科大学の実務者の先生方が最適任であるため、検証していただき、了承をいただいた。個々の症例が急性型かどうかは内容的

に明確な結論は出ないが、提示した data から経験ある hepatologists の間ではコンセンサスが得られるのではないかと思われる。

全国症例での AIH-ALF の病型を解析する上で、いつを発症ポイントと判断しているのかという根本的な臨床上的の問題点に気がつき、自験の非重症 A-AIH で発症時の症候を調べてみた。その結果、2/3 以上で自覚症状がなく偶然の血液検査で肝障害を発見されており、残りの多くは黄疸が発現してから医療機関を受診していることがわかった [unpublished data]。真の発症ポイントは診断されたポイントよりも前であることを再認識することが acute AIH の本質を理解する上で重要である。

A-AIH は医療機関受診後にも高度の肝障害が長期間持続し、亜急性の経過で進展することはよく認識していたが、それ以前に潜伏性に発症、進展し受診に至ることを再認識した。

E. 結論

自己免疫性急性肝不全はその多くが潜伏性に発症し、亜急性の経過で進展する。

F. 参考文献

1. Fujiwara K, et al. High level of persistent liver injury is one of clinical characteristics in treatment-naive acute onset autoimmune hepatitis: experience in a community hospital. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016; 23: 174-180.
2. 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.
3. Nakao M, et al. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. J Gastroenterol 2018; 53: 752-769.
 4. Oketani M, et al. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. Hepatol Res 2013; 43: 97-105.
 5. Fujiwara K, et al. Efforts at making the diagnosis of acute onset autoimmune hepatitis. Hepatology 2011; 54: 371-2.
 6. Bernal W, et al. Acute liver failure. N Engl J Med 2013; 369: 2525-34.
 7. Fujiwara K, et al. Efficacy of high-dose corticosteroid in the early stage of viral acute liver failure. Hepatol Res 2014; 44: 491-501.
 8. Fujiwara K, et al. Severe and fulminant hepatitis of indeterminate etiology in a Japanese center. Hepatol Res 2015; 45: E141-149.
- G. 研究発表
1. 論文発表
Fujiwara K, Yasui S, Kondo T, Kato N. Corticosteroid use in indeterminate acute liver failure. Liver Int 2022 Mar 1. doi: 10.1111/liv.15220. Online ahead of print.
 2. 学会発表
なし
- 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
- (文責：藤原)

表 1 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)

表 2 対象

自己免疫性急性肝不全昏睡型・LOHF (2004-2015)

n	112
年齢	58.7 ± 14.6
男/女	18 / 94
発症から脳症発現までの期間 (日)	41.0 ± 30.8
病型	
急性肝不全昏睡型	90
急性型	17
亜急性型	73
LOHF	22

表3 臨床・検査所見(1)

診断時検査成績

AST (IU/L)	534 ± 1576
ALT (IU/L)	428 ± 469
LDH (IU/L)	426 ± 392
T-BIL (mg/dL)	17.2 ± 7.8
PT (%)	30 ± 12
PT (INR)	2.65 ± 1.27
IgG (mg/dl)	2395 ± 953
ANA	
≤ x 40	26
≥ x 80	84

表4 臨床・検査所見(2)

画像上の肝実質の不均一	50 (45%)
AIH score (revised original)	13.5 ± 4.0
組織所見	
Acute hepatitis/Severe acute hepatitis	26
Submassive necrosis/Massive necrosis	26
Chronic hepatitis/Liver cirrhosis	14
(Not available)	(46)
ステロイド投与	103 (92%)

表5 病型と転帰

病型と転帰

	非移植生存	非移植死亡	移植
急性肝不全昏睡型	18	51	21
(急性型)	(5)	(10)	(2)
(亜急性型)	(13)	(41)	(19)
LOHF	2	17	3
Total	20 (17.9%)	68 (60.7%)	24 (21.4%)

表6 自己免疫性急性肝不全急性型症例

急性型症例 (n=17)

Pt	Year	Age/Sex	Onset-Coma (days)	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	LDH (IU/l)	T-BIL (mg/dl)	PT (%)	IgG (mg/dl)	ANA	Histology	Outcome	evaluation
1	2006	21/F	3	14945	192	6630	3.6	12	1006	x160	-	Death	Non-AIH
2	2006	75/F	8	3062	2048	559	19.7	26	3154	x320	AH	Recovery	Subacute
3	2006	63/F	9	105	82	278	7.8	48	1233	x160	-	Death	Subacute?
4	2007	27/F	10	150	170	177	10.9	49	3093	x160	SMN	Recovery	Subacute?
5	2008	82/M	4	2173	1221	859	16.1	22	4357	x1280	CH	Death	Subacute
6	2011	78/M	3	541	422	297	20.0	30	3609	< x40	-	Death	Subacute
7	2011	78/F	5	1395	586	597	10.4	39	2601	x1280	-	Death	
8	2012	39/F	7	84	174	618	7.8	43	2726	x1280	AH	Recovery	Subacute?
9	2012	72/F	8	121	256	355	14.8	15	3124	x320	LC	Death	Subacute
10	2013	50/F	1	1490	1447	569	3.9	33	3020	x80	-	Recovery	Insufficient
11	2014	55/F	5	493	2565	305	5.2	49	1397	x40	AH	Recovery	
12	2014	52/M	6	1631	2663	390	16.8	9	2097	x40	SMN	LT	Subacute
13	2015	61/M	4	715	678	486	20.0	10	1510	x320	SMN	Death	Subacute
14	2015	76/F	8	82	268	460	22.4	40	1722	x40	LC	Death	Subacute
15	2015	65/F	2	87	89	686	12.0	45	2257	x80	-	Death	Subacute
16	2015	59/F	3	93	370	287	10.9	45	2105	x160	(-)	LT	Subacute
17	2015	72/M	5	406	261	647	20.8	10	2151	< x40	-	Death	Subacute

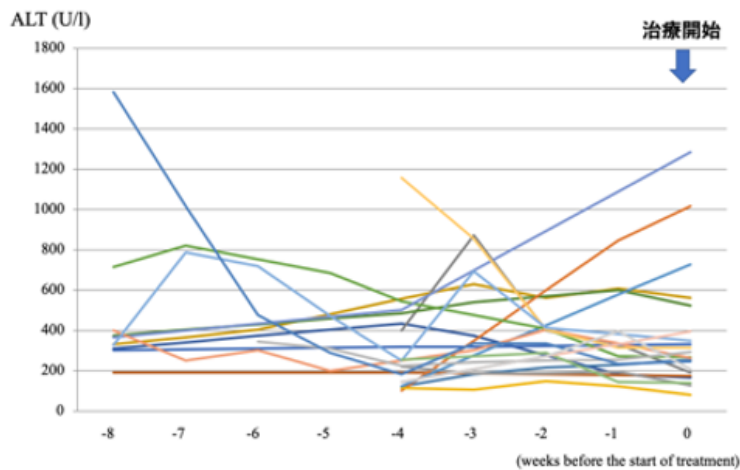
表7 自己免疫性急性肝不全急性型と亜急性型・LOHF の比較

急性型 vs 亜急性型 + LOHF

	Acute type	Subacute type + LOHF	p
n	17	95	
Age (years)	63.1 ± 12.6	58.0 ± 14.8	0.18
Sex (male / female)	3 / 14	14 / 81	0.50
Interval from onset of symptoms to onset of encephalopathy (days)	4.6 ± 2.2	42.0 ± 30.0	<0.001
Laboratory values at the time of diagnosis			
AST (IU/L)	1759 ± 4021	348 ± 562	0.17
ALT (IU/L)	816 ± 897	370 ± 339	0.059
LDH (IU/L)	497 ± 182	416 ± 414	0.19
T-BIL (mg/dL)	13.4 ± 6.7	17.8 ± 7.8	0.031
PT (%)	28 ± 16	30 ± 12	0.63
PT (INR)	3.33 ± 1.96	2.54 ± 1.10	0.12
IgG (mg/dl)	2421 ± 909	2390 ± 966	0.90
ANA			0.54
≤ x 40	5	21	
≥ x 80	12	72	
Presence of radiological heterogeneity of hepatic parenchyma	4	46	0.068
AIH score (revised original)	13.1 ± 4.2	13.6 ± 4.0	0.64
Histology			
Acute hepatitis/Severe acute hepatitis	3	23	0.63
Submassive necrosis/Massive necrosis	3	23	
Chronic hepatitis/Liver cirrhosis	3	11	
Not available	8	38	
Corticosteroid use	15	87	0.83
Outcome			
Recovery without liver transplantation (LT)	5	15	0.30
Death without LT	10	58	
LT	2	22	

図1 非重症急性発症型自己免疫性肝炎の治療前 ALT の推移(実数値)

非重症acute AIH：治療開始までのALTの推移



(Fujiwara et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016)

図2 非重症急性発症型自己免疫性肝炎の治療前 ALT の推移(治療開始時比)

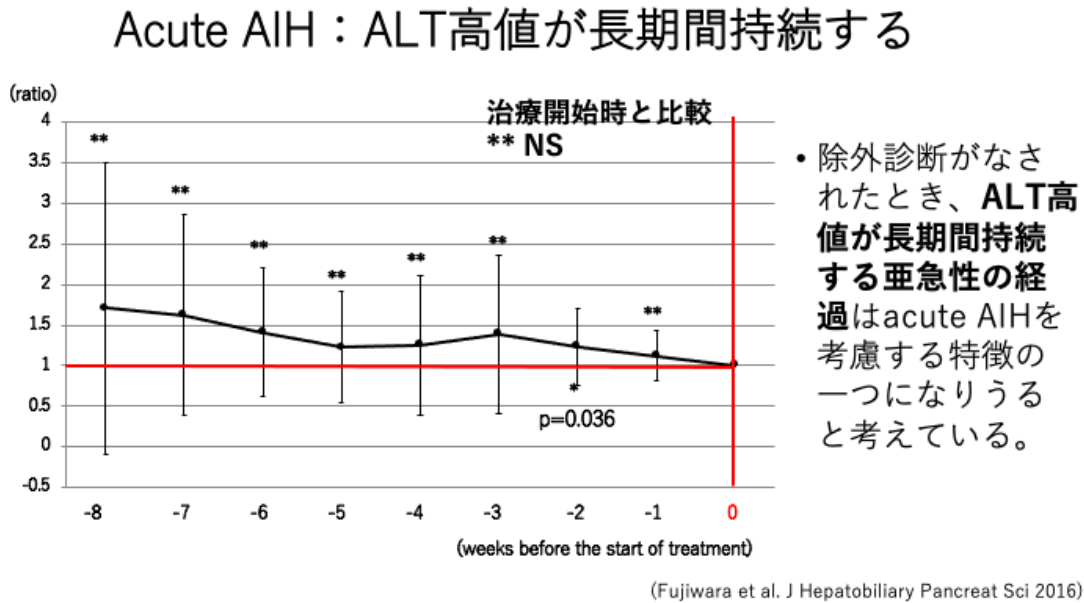


図3 自己免疫性急性肝不全昏睡型・LOHF 全国調査毎の症例数・病型

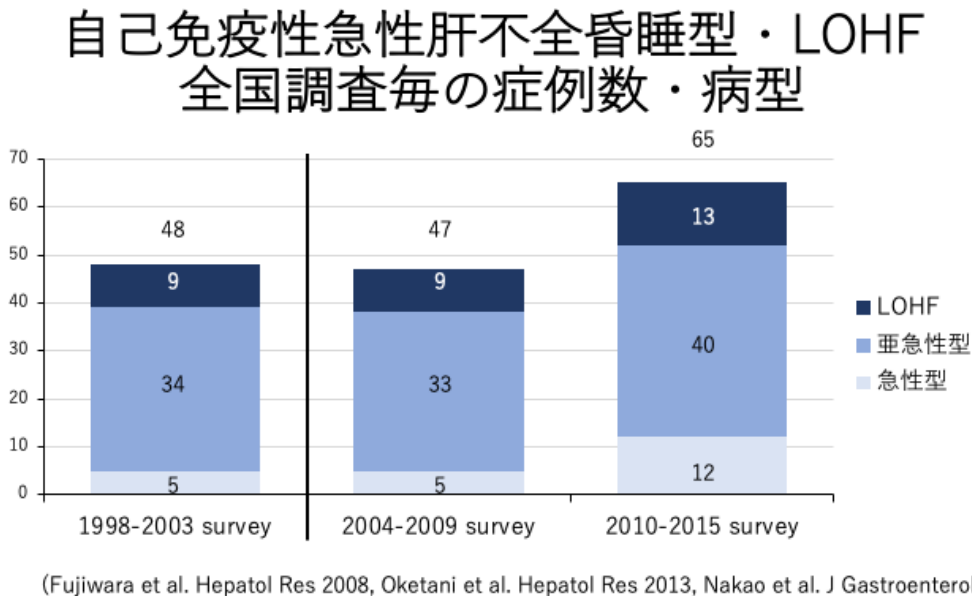
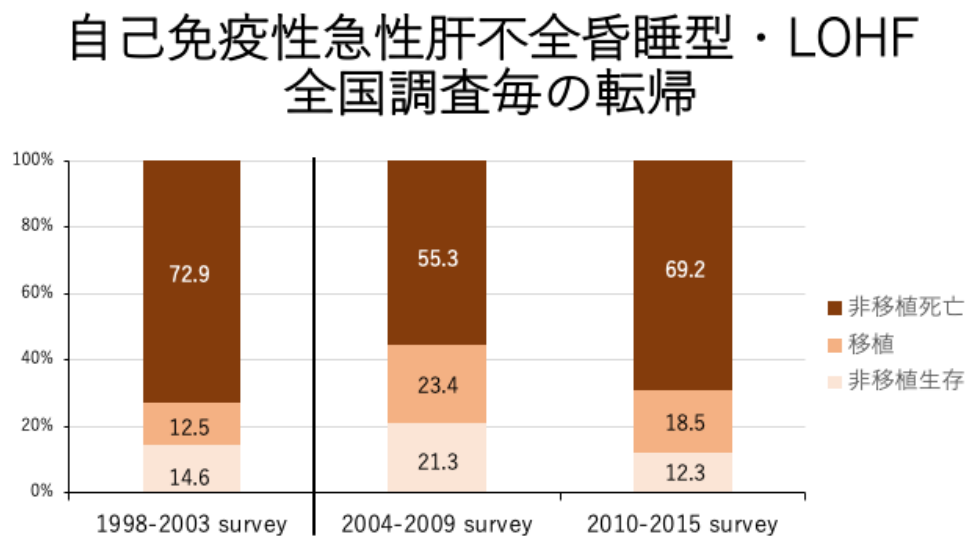


図4 自己免疫性急性肝不全昏睡型・LOHF 全国調査毎の転帰



(Fujiwara et al. Hepatol Res 2008, Oketani et al. Hepatol Res 2013, Nakao et al. J Gastroenterol 2018)

図5 年次別症例数・病型

年次別 症例数・病型 (2004-2015)

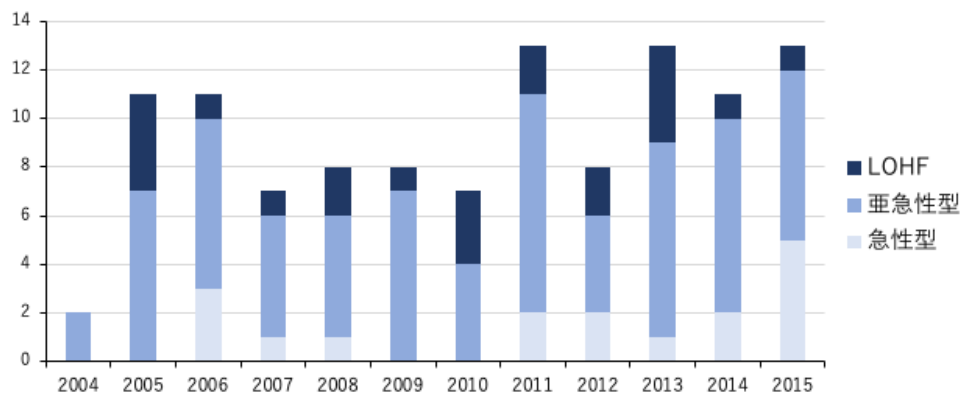


図6 IgG、抗核抗体の分布

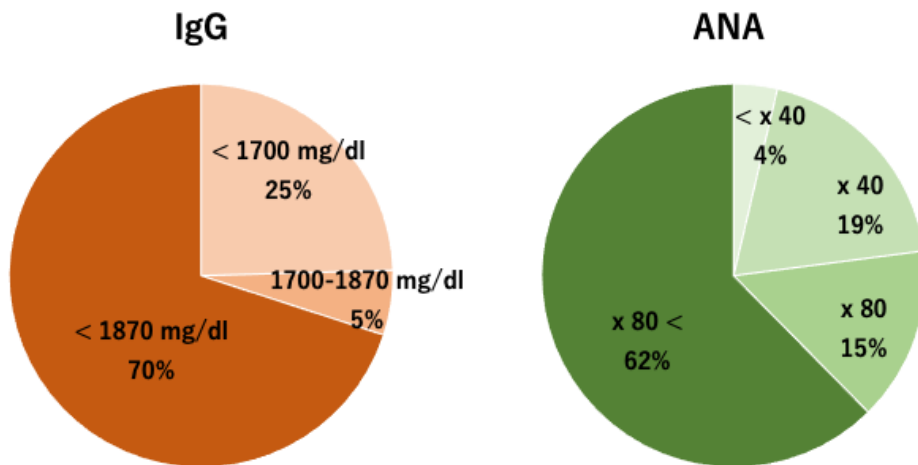


図7 組織所見、発症から組織検索までの期間

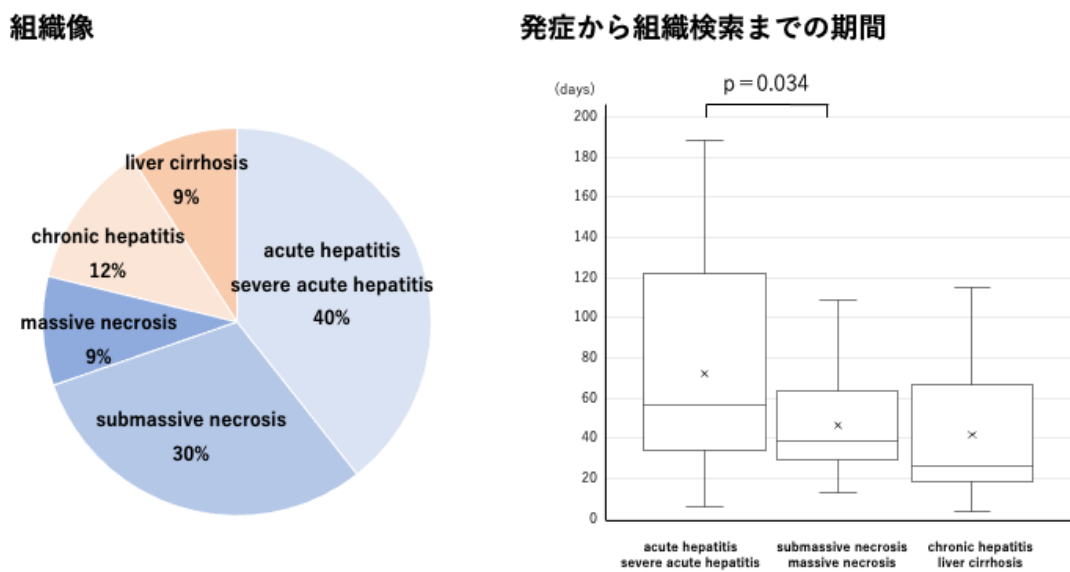
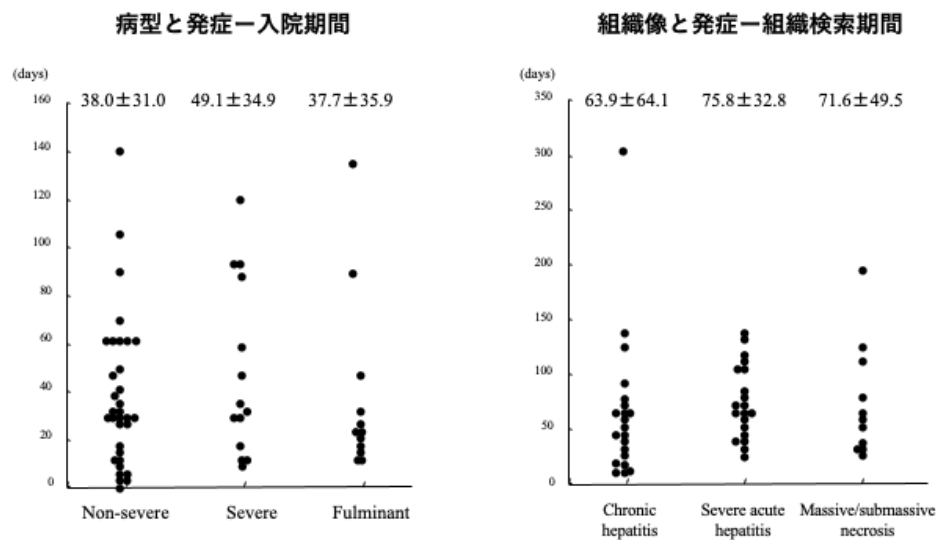


図8 組織所見、発症から組織検索までの期間(自験例)



自験のacute onset AIHで、いずれの群間もn.s. (Fujiwara et al. Hepatology 2011)

図9 年次別転帰

年次別転帰 (2004-2015)

