

- 1. 自己免疫性肝炎分科会

1. A I H患者におけるQ O L 調査
福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科 大平 弘正
2. 急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理所見
金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学 原田 憲一
3. 急性肝炎期自己免疫性肝炎の診断指針作成のための分科会調査
信州大学消化器内科 国立病院機構信州上田医療センター 吉澤 要
4. 全国調査からみた自己免疫性肝炎重症度判定基準の妥当性
虎の門病院分院臨床検査部 鈴木 義之
慶應義塾大学医学部内科学（消化器） 中本 伸宏
東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科 小池 和彦
5. 自己免疫性肝炎全国調査の集計結果報告
久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 鳥村 拓司

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

AIH患者におけるQOL調査

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科 教授

研究要旨：自己免疫性肝炎が患者のQOL（Quality of Life；生活の質）に与える影響に関しては不明である。本研究では、QOLに関するアンケート調査を行い、健常人やC型慢性肝炎・肝硬変患者と比較し、自己免疫性肝炎がQOLにどのような影響を与えるかを明らかとすることを目的に調査準備を進めている。

共同研究者
銭谷 幹男 国際医療福祉大学
吉澤 要 信州大学医学部内科第二
高木章乃夫 岡山大学大学院医歯薬学総合
研究科消化器・肝臓内科学
阿部 雅則 愛媛大学消化器・内分泌・
代謝内科
鈴木 義之 虎の門病院分院 臨床検査部
藤澤 知雄 済生会横浜東部病院
小児肝臓消化器科
滝川 一 帝京大学内科学講座
田中 篤 帝京大学内科学講座
鳥村 拓司 久留米大学医学部内科学講座
消化器内科部門
姜 貞憲 手稲溪仁会病院消化器内科
中本 伸宏 慶応義塾大学医学部
消化器内科
吉治 仁志 奈良県立医科大学第三内科
高橋 敦史 福島県立医科大学消化器・
リウマチ膠原病内科

全く伴わず、偶然健康診断などで肝障害を指摘され受診することも少なくない。本研究ではAIHがQOL（Quality of Life；生活の質）にどのように影響を及ぼしているかについて明らかにすること。

B．研究方法
対象：自己免疫性肝炎患者（AIH診断基準*を満たした患者）目標300例 *：下記AIH診断基準～のいずれかを満たす者
厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の診断指針 改訂版国際診断基準・スコアリングシステム 簡易型国際診断基準・スコアリングシステム 対照群：健常人及びC型慢性肝炎・肝硬変の患者 目標300例

方法：AIH患者及び対照群に対してアンケート調査を行う。アンケート調査表については福島医大病院および分担研究者施設に通院・入院しているAIH患者を対象として、本研究計画書に添付したアンケート調査票*、および回収のための投函用封筒を担当医が配布する。アンケート調査の趣旨・概要については、調査票のオモテ頁に記載するとともに、各担当医から口頭または文書にて同意を得ることとする。また尚、本アンケート調査

A．研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）は中年以降の女性に好発し、しばしば全身倦怠感、易疲労感、食欲不振等の肝障害による自覚症状を伴い、肝障害が著明な場合は黄疸などの他覚症状がみられることがある。一方、自他覚症状を

は任意かつ無記名式で行う。自己免疫性肝炎とC型慢性肝炎・肝硬変患者に関しては患者の臨床データ（経過、血液検査結果、治療内容）に関しても調査を行う。調査票は福島医大で回収し、統計解析を行う。

＊アンケート調査：慢性肝臓病の方の生活の質（Quality of Life）実態調査アンケート調査は Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)と SF36 v2 の2つの調査票を用いて行う。CLDQ は慢性肝疾患患者の生活の質（QOL）に関するアンケートで29項目に渡る質問で構成されており、10分間程度の時間が必要と想定している。一方、SF36 v2 は健康関連 QOL（HRQOL: Health Related Quality of Life）を測定する尺度である SF36 の改良版であり、8つの健康概念を測定するための複数の質問項目から成り立っており、10分間程度の時間が必要と想定している。

CLDQ

過去2週間の間に、以下のようなことがどのくらいありましたか？
当てはまるものを一つ選んで○をつけてください。

例. 甘いものを食べたいと思うことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった
		○				

1. おなかが強った感じがして困ったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

2. 疲労感やだるさを感じたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

3. 身体の痛みを感じたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

4. 日中に眠気を覚えたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

5. おなかの痛みを感じたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

6. 日常活動の中で息切れがひどかったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

7. 思うように食べられなかったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

8. 力がなくなって困ったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

9. 重いものを持ち運ぶのが大変だったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

10. 不安な気持ちになったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

11. 元気がないと感じたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

12. 幸せではないと感じたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

13. 誰がぼやっとしていると感じたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

14. 食事制限でうんざりしたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

15. イライラしたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

16. 夜眠れずに困ったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

17. おなかの不快感で悩まされたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

18. 自分の肝臓病のため家族に迷惑がかかっているのではと気になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

19. 気分の浮き沈みがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

20. 夜寝つきにくかったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

21. 手や足がつって痛かったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

22. 今の症状がこの先悪化するのではと心配になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

23. 喉が出にくいめ口の中が痛かったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

24. 憂鬱になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

25. 自分の状態がもっと悪くなるのではと心配になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

26. 集中するのに苦労したことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

27. 身体のかゆみで悩まされたことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

28. 病気がこれ以上よくなるのではと心配になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

29. もし肝移植をしなければならなくなった場合肝臓がもたないのでは、と不安になったことがどのくらいありましたか？

常にあった	ほとんど常にあった	しばしばあった	ときどきあった	たまにあった	ほとんどなかった	まったくなかった

(倫理面への配慮) 本研究は、この研究についての説明を受け、参加することに同意

した者のみを対象者とする。 同意を得た対象者が、本研究の開始後に参加を中止する旨の希望を申し出た場合、その意思を尊重する。

本研究への参加・不参加は、対象者(被験者)の自由意思によるものであり、参加に同意しない場合又は参加を中止した場合でも不利益は受けない。

今回は中間解析として平成27年12月時点で回収されたAIH患者82例(男性9例、女性73例、平均年齢62歳)でのCLDQについて検討を行った。CLDQは6つのドメイン(腹部症状、疲労、全身症状、活動、感情機能、心配)ごとにスコアを加算後に、質問項目数で除したものを領域別スコアとした。全CLDQスコアと各領域別スコアを性別と70歳未満60例と70歳以上22例の2群で比較検討した。

C. 研究結果

AIH82例全体のCLDQ29項目での平均スコアは 5.3 ± 1.0 であった。男女別の平均スコアは男性 5.3 ± 1.1 女性 5.3 ± 1.0 と男女間で有意差はなく($p=0.94$)、年齢別でも70歳未満 5.3 ± 0.9 、70歳以上 5.1 ± 1.0 ($p=0.39$)で有意差を認めなかった。一方、各ドメインごとの比較において、男女間、年齢別での有意差は認めなかった。

D. 考察

AIHでのCLDQスコアは平均 5.3 ± 1.0 であった。現在、対照群の健常人及びC型慢性肝炎のアンケートを集積中であるが、既報では正常例は(男性 6.1 ± 0.5 、女性 5.9 ± 0.7)一方C型慢性肝炎では全体で 4.92 ± 1.12 との報告があり、CLDQからはAIHのQOLはC型慢性肝炎よりはよいものの、健常人と比し低下していることが推察された。今回のAIH患者では平均ALTが 24.8 ± 18.4 と加療により疾患活動性が落ち着いている症例が多いと今後疾患活動性や治療内容、合併症とQOLの関連の検討が必要と考えられる。また、

症例をさらに集積し、AIH 患者における CLDQ の整合性の検証（クロンバックの係数）も不可欠である。

E . 結論

AIH 患者では健常人に比し QOL が低下している可能性がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Autoimmune hepatitis: recent advances in the pathogenesis and new diagnostic guidelines in Japan. Ohira H, Abe K, Takahashi A, Watanabe H. Intern Med. 2015; 54(11):1323-8.

2) Rapid corticosteroid tapering: Important risk factor for type 1 autoimmune hepatitis relapse in Japan. Takahashi A, Ohira H, Abe K, Miyake Y, Abe M, Yamamoto K, Suzuki Y, Onji M, Tsubouchi H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Hepatol Res. 2015; 45(6):638-44.

2. 学会発表

なし

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

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

急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理所見

研究分担者 原田 憲一 金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学 教授

研究要旨：急性肝炎期の自己免疫性肝炎(AIH)の診断指針（組織診断基準）を作成すべく、国内症例を対象に病理学的検討を遂行している。本年度は急性肝炎期 AIH に出現する組織学的所見を選定し、13 例について検討を行った。その結果、急性肝炎期 AIH で高頻度にみられる実質内の炎症所見が存在するが、薬物性肝障害と酷似する所見でもあり疾患(病態)特異性についてさらに検討する必要がある。また、発症から肝生検施行時までの時間と門脈域の線維化が相関することが明らかとなり、門脈域の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。

研究分担者・研究協力者・共同研究者 吉澤要，高橋敦史，鹿毛政義，中野雅行，阿部雅則，姜貞憲，高木章乃夫，鳥村拓司，銭谷幹男，大平弘正

A．研究目的

自己免疫性肝炎(AIH)の基本的病理像は慢性活動性肝炎であり、ウイルス性慢性肝炎の組織像に類似する。稀に急性肝炎期様の臨床および病理像を呈する AIH が存在するが、抗核抗体陰性、IgG 正常の症例も多く、通常の古典的 AIH とは臨床および病理像を異にし、特異的な診断法もない。現時点では、急性肝炎期 AIH 診断は、ウイルス性肝炎や薬物性肝障害を除外し、臨床データおよび病理組織を組み合わせた基準で下す必要がある。しかし、急性肝炎期 AIH の組織像について詳細な組織学的解析がなされておらず、また 診断価値のある特徴的または特異的な組織所見が存在するののかも不明である。さらに、急性の病態であるため、臨床像と平行して組織像も経時的に変化すると推測されるが、どのよ

うな組織学的推移を辿るのかは不明である。本研究では、急性発症 AIH および古典的 AIH からの急性増悪の組織学的鑑別を含め、急性肝炎期 AIH の診断指針(組織診断基準)を作成すべく、本年は臨床的に急性肝炎期 AIH と診断された肝組織像について検討した。

B．研究方法

- 1) 急性 AIH 病理検討会の開催。2015 年 8 月 28 日、金沢市において、病理医および内科医が集い病理意見交換および症例検討を行い、急性肝炎期 AIH の組織学的評価 所見として次の項目を設定した。
門脈域：門脈域炎(0～3+)，Interface 肝炎(0～3+)，形質細胞浸潤(0～3+)，胆管傷害(0～3+)，門脈域周囲の肝細胞ロゼッタ形成(-,+),門脈域線維化(F0～F4)。小葉内：centrozonai necrosis(-,+), 小葉中心部うっ血,出血(-,+),中心静脈の内皮障

害/内皮炎(-,+), perivenular necroinflammatory activity(-,+),実質内壊死/炎症 [CZNは含まず](0~3+),肝細胞敷石状配列(0~3+),肝細胞敷石状配列部の口ゼツタ形成(-,+),色素貪食細胞 [CZN (-,+),小葉内(-,+),門脈域内(-,+)], 実質内の形質細胞浸潤(0~3+),小葉中心部線維化(0~3+)。なお、emperipolesisは観察対象外とした。

- 2) 肝生検の評価。久留米大学, 岡山大学, 愛媛大学, 信州大学, 東京慈恵会医科大学, 福島県立医科大学にて臨床的に急性肝炎期 AIH 症例を後視的に収集。肝組織の HE 染色およびアザン染色等の特殊染色標本をバーチャルスライド化し、それらのデジタルデータを病理医 3 名に供し組織学的評価を行った。
- 3) 倫理面への配慮。肝組織標本については各施設事の病理番号が付記されているが、上記バーチャルスライドデータ内には患者名等の個人を特定できる情報は含まれていない。

C. 研究結果

本年度は久留米大学 13 症例について解析を行った。年齢分布は 16~71 歳、男女比 3:10, 発症から肝生検の間隔 9-172 日、抗核抗体 陽性:陰性=11:2、抗ミトコンドリア抗体 (AMA)/M2 陽性:陰性=4:9。

評価を行った病理医 2 名のうち 1 人も + または +1 以上と評価した症例を陽性

として解析した結果を表 1、表 2 に示す。いずれの所見も 50% 以上の高頻度で見られる所見であり、特に perivenular necroinflammatory activity と称される中心静脈周囲の壊死炎症性変化は全例に認められた。また、perivenular necroinflammatory activity の重症型とも言える centrozonal necrosis、病態に関連すると推察される中心静脈の内皮障害/内皮炎や小葉中心部のうっ血, 出血も高頻度に認められた。一方、肝細胞再生を反映した所見と考えられる肝細胞敷石状配列や同部位での肝細胞口ゼツタ形成も高頻度に認められた。

一般的に慢性肝疾患の指標とされている門脈域の線維化に関して、肝硬変を呈した症例はいなかったが、有意な線維を欠く症例 (F0) は 1 例のみで、F2~F3 相当の線維化を呈した症例が各 4 例であった。

表 1

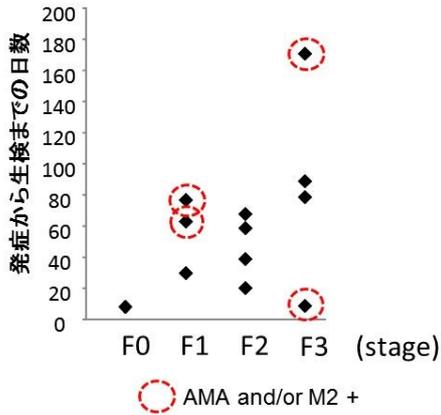
門脈域病変	1 人でも +	1 以上
門脈域炎	92%	(12/13)
Interface 肝炎	77%	(10/13)
形質細胞浸潤	92%	(12/13)
胆管傷害	77%	(10/13)
門脈域周囲の肝細胞口ゼツタ形成	62%	(8/13)
門脈域線維化	F0/F1/F2/F3=1/4/4/4	

表 2

小葉内病変	1 人でも +	1 以上
Centrozonal necrosis	85%	(11/13)
小葉中心部うっ血,	85%	(11/13)

出血		
中心静脈の内皮障害/ 内皮炎	54%	(7/13)

図1 急性期AIH発症から生検までの日数と線維化との関連



Perivenular necro-inflammatory activity 実質内壊死/炎症 肝細胞敷石	100%	(13/13)
状配列 肝細胞敷石	92%	(12/13)
状配列部 の口ゼツ夕形成 色素貪食細胞	85%	(11/13)
CZN	85%	(11/13)
小葉内	77%	(10/13)
門脈域内	85%	(11/13)
実質内の形質細胞浸潤	92%	(12/13)
小葉中心部線維化	85%	(11/13)

急性肝炎発症から生検までの日数と線維化との関連を図1に示す。原発性胆汁性胆管炎(PBC)の存在が示唆されるAMA, M2陽性例を除くと、臨床的な急性肝炎発症時から肝生検施行時までの日数と線維化の程度がよく相関していた。

D. 考察

臨床的に急性肝炎様の病態で発症するAIHがある。これらの症例の多くは慢性活動性肝炎(古典的AIH)から急性増悪を来した症例であるが、明らかな慢性像を伴わずに急性かつ高度の肝細胞傷害が見られる急性発症型や劇症発症型AIHがある。診断には肝生検による病理検索が有用であり、中心静脈周囲性のzonal necrosis (zone 3 necrosis, centrozonal necrosis)が特徴であるが、同様な壊死パターンは肝炎型の薬物性肝障害でも特徴的に見られる。また、古典的AIHの特徴である形質細胞浸潤および門脈域炎も他の成因の急性肝炎に比べて高度であるが、門脈域の変化の乏しい症例もあり、急性肝炎期のAIHの臨床病理像は不明な点が多い。

今回、急性肝炎期AIHの13例を用いた検討では、急性肝炎期AIHに特徴的かつ高頻度に見られる実質内の炎症所見が存在することが明らかとなったが、薬物性肝障害像と類似した所見であることから疾患(病態)特異性についてさらに検討する必要がある。すなわち急性肝炎期AIHの組織学的診断の際には臨床的に薬物性肝障害の可能性をできるだけ否定すべく、患者からの十分な情報を得る必要がある。また、組織学的鑑別的一方としては、肉芽腫などのその他の薬物性肝障害を示唆する所見の有無を詳細に検討し、病理学的に薬物性肝障害の可能性の有無を検討する必要がある。

また、今回の検討より臨床的に肝炎が発症した時期から肝生検施行時までの時間についても検討した結果、肝炎発症からの時間の経過とともに門脈域の線維化が進展することが明らかとなり、門脈域の線維

化が先行する古典的 AIH の組織学的証拠とはなり得ないことが示唆された。古典的 AIH からの急性増悪と急性発症型 AIH との鑑別が臨床的にどの程度の意義があるのかは不明であるが、今後さらに検討すべき課題である。

E . 結論

急性肝炎期 AIH に特徴的かつ高頻度に見られる実質内の炎症所見はあるが、薬物性肝障害像と類似した所見であることから疾患（病態）特異性についてさらに検討する必要がある。また、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の線維化が進展することが明らかとなり、門脈域の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。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Komura T, Sakai Y, Harada K, Kawaguchi K, Takabatake H, Kitagawa H, Wada T, Honda M, Ohta T, Nakanuma Y, Kaneko S. Inflammatory Features of Pancreatic Cancer Highlighted by Monocytes/Macrophages and CD4+ T cells with Clinical Impact. *Cancer Sci.* 106(6): 672-86 2015

2. Inaba Y, Furutani T, Kimura K, Watanabe H, Haga S, Kido Y, Matsumoto M, Yamamoto Y, Harada K, Kaneko S, Oyadomari S, Ozaki M, Kasuga M, Inoue H. Growth arrest and DNA damage-inducible 34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis in mice. *Hepatology* 61(4): 1343-56 2015

3. Yasuni Nakanuma, Motoko Sasaki, Kenichi Harada. Autophagy and senescence in fibrosing cholangiopathies. *Journal of Hepatology* 62: 934-945 2015

4. Tetsuro Tominaga, Takafumi Abo, Naoe Kinoshita, Tomonori Murakami, Yasunori Sato, Yasuni Nakanuma, Kenichi Harada, Junichi Masuda, Takeshi Nagayasu, Atsushi Nakashima. A variant of multicystic biliary hamartoma presenting as an intrahepatic cystic neoplasm. *Clin J Gastroenterol.* 45: 1323-1330 2015

5. Yasunori Sato, Kenichi Harada, Motoko Sasaki, and Yasuni Nakanuma. Altered intrahepatic microcirculation of idiopathic portal hypertension in relation to glutamine synthetase expression. *Hepatol Res.* doi: 10.1111/hepr.12506 2015

6. Minoru Nakamura, Hisayoshi Kondo, Atsushi Tanaka, Atsumasa Komori, Masahiro Ito, Kazuhide Yamamoto, Hiromasa Ohira, Mikio Zeniya, Etsuko Hasimoto, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Yoshiyuki Ueno, Kentaro Kikuchi, Shinji Shimoda, Kenichi Harada, Kuniaki Arai, Yasuhiro Miyake, Masanori Abe, Makiko Taniai, Toshiji Saibara, Shotaro Sakisaka, Hajime Takikawa, Morikazu Onji, Hirohito Tsubouchi, Yasuni Nakanuma and Hiromi Ishibashi. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with

primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 45: 846-855 2015

7. Inoue K, Okubo T, Kato T, Shimamura K, Sugita T, Kubota M, Kanaya K, Yamachika D, Sato M, Inoue D, Harada K, Kawano M. IgG4-related stomach muscle lesion with a renal pseudotumor and multiple renal rim-like lesions: A rare manifestation of IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.*

doi:10.3109/14397595.2015.1081743 2015

8. Shimoda S, Hisamoto S, Harada K, Iwasaka S, Chong Y, Nakamura M, Bekki Y, Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, Maehara Y, He XS, Gershwin ME, Akashi K. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* doi:

10.1002/hep.28122. 2015

9. Zoshima T, Yamada K, Hara S, Mizushima I, Yamagishi M, Harada K, Sato Y, Kawano M. Multicentric Castleman Disease With Tubulointerstitial Nephritis Mimicking IgG4-related Disease: Two Case Reports. *Am J Surg Pathol.* 2015

10. 原田 憲一. 肝良性腫瘍の病理診断画像診断 35(2): 148-157 2015

11. 原田 憲一. 胆道における自然免疫病理と臨床 33(3): 324-326 2015

12. 原田 憲一. 臨床病理 画像診断 35(6): 637-648 2015

13. 高田 昇、寺崎 修一、岩田 章、原田 憲一. B型慢性肝炎に合併した肝 MALT リンパ腫の1例 日本消化器病学会雑誌 112: 880-887 2015

2. 学会発表

1. Y. Ikura, K. Harada, T. Okanoue. International Session (workshop)1 (JSH・JSGE) Pathological features of nonalcoholic steatohepatitis (NASHの病理学的特長) Cahges in the histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic

steatohepatitis: Historical perspective and future directions. 第19回日本肝臓学会大会 JDDW 2015 グランドプリンスホテル新高輪 平成27年10月8日-11日

2. 原田憲一 胆道癌に出現するIgG4組織反応とその意義 第47回日本臨床分子形態学会 総会・学術集会 長崎大学医学部良順会館・ポンペ会館 平成27年9月18日-19日

3. 小坂 一斗、蒲田 敏文、高村 博之、佐藤保則、小林 聡、田島 秀浩、絹谷 正剛、原田 憲一、太田 哲生、松井 修. 末梢型腫瘍形成型胆管癌のFDG-PET 所見: bile ductular carcinoma と ductal carcinoma における比較 第51回日本胆道学会学術集会 ホテル東日本宇都宮 平成27年9月17日-19日

4. 下田 慎治、久本 仁美、原田 憲一. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)における標的細胞と攻撃細胞の階層的關係性 第11回広島肝臓プロジェクト研究センター シンポジウム ホテルグランヴィア広島 2015年7月4日

5. 原田憲一 教育講演 「胆道系腫瘍の病理学的多様性」 第33回日本消化器病学会甲信越支部教育講演会 信州大学医学部付属病院 2015年6月6日

6. 原田憲一 Pathology Update
「Recent Pathological Concept of
Pancreaticobiliary Diseases」第74回
日本医学放射線学会総会「Pathology
Update 胆・膵」パシフィコ横浜 2015/4/18

G . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登
特になし
3. その他
特になし

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

急性肝炎期自己免疫性肝炎の診断指針作成のための分科会調査

研究協力者 吉澤 要 信州大学消化器内科 特任教授
国立病院機構信州上田医療センター 副院長

研究要旨：急性に発症し、組織学的にも急性肝炎像を呈する自己免疫性肝炎は、特異的な診断法がなく、原因不明の急性肝炎の中からどのように鑑別診断するか、臨床所見、病理所見を含め、その診断指針が必要である。その診断指針を作成するための多施設での症例集積とその解析を目的とした。80 症例で検討し、臨床データでは、年齢は 10 - 86 歳と各年齢層に認められ、その中央値は 54 歳と典型的な自己免疫性肝炎に比して若年であった。抗核抗体陰性あるいは低力価、IgG 正常域症例が多いこと、このため国際診断基準のうち、簡易版では診断困難なことが示された。すなわち、このような急性肝炎を自己免疫性肝炎と診断することは臨床データのみでは困難で、原因不明の急性肝炎とせざるを得ない。やはり、組織学的な診断は必須と考えられた。劇症肝不全症例も存在し、ステロイドには良好に反応するが再燃もみられた。3 名の病理学者がある程度のコンセンサスを得て、すべての症例を組織学的に検討している。今後、個々の症例ごとに、臨床データと組織を突き合わせて急性肝炎期自己免疫性肝炎の診断指針を作成し、治療指針の策定を目指す。

共同研究者
大平 弘正 福島医科大学
原田 憲一 金沢大学
阿部 雅則 愛媛大学
高木 章乃夫 岡山大学
姜 貞憲 手稲溪仁会病院
梅村 武司 信州大学消化器内科
准教授
城下 智 信州大学消化器内科助教

A．研究目的

自己免疫性肝炎(AIH)は、抗核抗体陽性、IgG 高値で、肝の慢性活動性炎症所見を特徴とする疾患である。しかし、急性に発症し、組織学的にも急性肝炎像を呈するものが報告され、特異的な診断法がない中で、

原因不明の急性肝炎の中からの鑑別診断は明確でない。本研究では、臨床所見から急性肝炎型 AIH の診断指針を作成するため、まず、臨床所見の特徴を解析することを目的とした。

B．研究方法

愛媛大学、岡山大学、慈恵会医科大学、福島医科大学、信州大学・信州上田医療センター、手稲溪仁会病院、久留米大学、千葉大学の 8 施設で、急性型 AIH と考えられる 80 症例の臨床データを解析した。

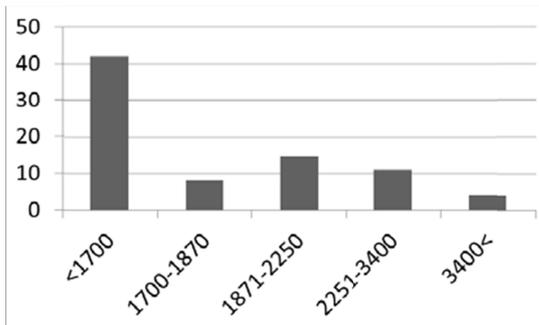
(倫理面への配慮)

個々の症例に関しては、匿名性は保たれている。

C. 研究結果

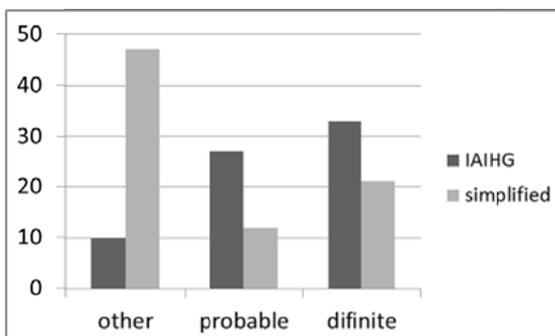
現在のところ 80 症例の臨床データを集積した。これらの症例は各施設で組織学的に急性肝炎と診断されている。年齢は 10-86 歳で各年齢層にわたって発症が見られた。中央値は 54 歳と典型例よりは若年であった。抗核抗体は 27.5% で陰性であり、IgG は中央値で 1638 mg/dL、1700 mg/dL を正常上限とすると 52.5% で正常域内であった (図 1)。

図 1 . IgG 値 (mg)



国際診断基準のうち IAIHG score では、確診 41.3%、疑診以上で 75% であったが、簡易版では確診 26.3%、疑診以上で 41.3% と後者では診断困難な症例が多数であった (図 2)。PT<40% と重症例も 11 例 (13.8%) あり、劇症肝不全の死亡が 5 例に認められた。ステロイドは 80 例中 78 例に投与され、死亡例 5 例以外は寛解したが、24 例 (32%) で再燃が見られた。

図 2. Criteria



D. 考察

国際診断基準のうち、簡易版で診断困難な理由は、抗核抗体陰性あるいは低力価、IgG 正常症例が多いためであった。すなわち、このような急性肝炎を自己免疫性肝炎と診断することは臨床データのみでは困難といわざるを得ず、原因不明の急性肝炎とせざるを得ない。やはり、組織学的な診断は必須と考えられた。

E. 結論・今後の方針

急性型自己免疫性肝炎の診断指針を作成するためには、何を以て診断するか (自己抗体、病理組織、ステロイド治療反応性、他の自己免疫性疾患の合併など) を議論する必要がある。このためには組織学的所見の集積と臨床データとの対比が必要である。2015 年 8 月、3 名の病理学者が一堂に会し、ある程度のコンセンサスを得て、すべての症例を組織学的に検討している。個々の症例ごとに、臨床データと組織を突き合わせて急性肝炎期自己免疫性肝炎の診断指針を作成し、治療指針策定を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Migita K, Jiuchi Y, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Yasunami M, Kozuru H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Yoshizawa K, Shimada M, Kouno H, Kamitsukasa H, Komatsu T, Hijioka T, Nakamura M, Naganuma A, Yamashita H, Nishimura H, Ohta H, Nakamura Y, Ario K, Oohara Y, Sugi K, Tomizawa M, Sato T, Takahashi H, Muro T, Makita F, Mita E, Sakai H, Yatsushashi H. Lack of association

between the CARD10 rs6000782 polymorphism and type 1 autoimmune hepatitis in a Japanese population. BMC Res Notes. 2015 Dec 12;8(1):777.

2) Migita K, Komori A, Kozuru H, Jiuchi Y, Nakamura M, Yasunami M, Furukawa H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Kamitsukasa H, Nakamura Y, Ohta H, Shimada M, Takahashi H, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Kouno H, Nakamuta M, Ario K, Muro T, Sakai H, Sugi K, Nishimura H, Yoshizawa K, Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsushashi H. Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis. PLoS One. 2015 Nov 17;10(11):e0136908.

2. 学会発表

1) 吉澤 要、原田憲一、大平弘正 急性型自己免疫性肝炎の病理所見を含めた診断指針の検討 第 19 回日本肝臓学会大会 ワークショップ 東京 2015.10.10

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

3. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

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

全国調査からみた自己免疫性肝炎重症度判定基準の妥当性

研究協力者	鈴木 義之	虎の門病院分院臨床検査部	部長
	中本 伸宏	慶應義塾大学医学部内科学（消化器）	専任講師
	小池 和彦	東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科	講師

研究要旨：本調査研究班で作成された本邦の自己免疫性肝炎診療ガイドラインにおいて、重症度判定基準が策定されたのは 2013 年であった。しかしながら、この判定基準には科学的根拠となるデータが明らかではないという欠点があり、その妥当性について検証する必要があるがあった。昨年度はこれまでに構築された二つの大学の症例について検証を行ったが、今年度は全国集計により集積された数多くの症例を対象としその妥当性についての検討を行った。目的：昨年度検討を行った重症度判定基準の問題点を全国集計より再評価し基準が妥当であるか否か明らかにする。さらに既存疾患、既存肝疾患の病態を解析し、肝疾患の重症度に合併症を加えることの妥当性について検証を行う。その上で多数例の検討からより効率的で汎用可能な重症度判定基準を提唱する。成績：臨床検査所見として挙げられている AST、T.Bil.、PT で層別化した場合、死亡症例の囲い込みを可能とすることができた。昨年度の 81 例で検討した重症の設定は全国例 1682 例の解析からも妥当なものであると判断された。考案：自己免疫性肝炎診療ガイドラインで新たに示された重症度判定は死亡に至る可能性のある症例を選別する上で有用であることが確認された。しかし、重症化に至る症例では、既存肝疾患の程度、合併症など他の要因も存在することなども、考慮が必要であり、今後更なる検討による判定要素の再考も必要である。なお、慢性症例の急性増悪についても、重症度判定基準の検討が必要である。

A. 研究目的

本研究班が策定した自己免疫性肝炎診療ガイドライン中の自己免疫性肝炎の重症度判定基準の重症度分類の妥当性については昨年度埼玉医大、岩手医大の奨励を用いた前向きコホート研究で検証をおこなっている。今年度は、全国集計で集積された 1682 例の症例を用いてその妥当性を明らかにする。

B. 研究方法

昨年度の検証についてまとめた上でその問題点を明らかにし全国集計のデータからその妥当性について検証を行った。

昨年度の対象：コホート 1：急性肝不全の救命率改善の目的で岩手医大において構築された劇症化予知式に基づき集積された症例を用いた。（表 1）コホート 2：本研究班劇症肝炎分科会による、研究班提唱の急性肝不全、ないし LOHF の診断基準に合致する登録症例のうち、病因として自己免疫性肝炎が診断可能な 42 症例（男性：

11 例、女性：31 例)を対象とした。(表 2)

今年度の対象：難知性の肝・胆道疾患調査研究班で実施した全国集計に基づいて集積された 1682 例を対象とした。(表 3)
方法：背景因子、臨床検査成績により自己免疫性肝炎の重症度を判定し、重症度判定基準の妥当性を検証した。さらに死亡例について全死亡例と肝不全死奨励の特徴について検討し死亡に関する要因についてその妥当性を検証した。

(倫理面への配慮)

コホート 1 は岩手医科大学のコホート 2 は埼玉医科大学それぞれの倫理委員会の承認のもとに実施され、今年度は福島県立医大の倫理委員会の承認のもとに行われた。

C. 研究結果

コホート 1 の結果として、総ビリルビン値は重症度判定基準の 5mg/dl 超に死亡 3 例が含まれており、2 例は 10 mg/dl 超の高度黄疸例であった。プロトロンビン時間は重症度判定基準の 60%未満に死亡 3 例が含まれており、40%未満は 1 例のみであった。(図 1) これらの結果、重症度判定基準の重症に分類されるプロトロンビン時間 60%未満であり、総ビリルビン値 5 mg/dl 超、またはトランスアミナーゼ値 200IU/L 超に死亡例 3 例が含まれた。コホート 2 は生存と死亡/移植例の 2 群間の検討を行った。結果として、肝萎縮は生存例では 34 例中 9 例 (26.5%) であったが、死亡/移植例で 8 例中 6 例 (75%) と高率に認めた。しかしながらプロトロンビン時間および PT-INR の平均値は 2 群間に差異を認めなかった。(図 2) 合併症の頻度は、生存例で 34 例中 4 例 (11.8%) と

低率であったが、死亡/移植例では 8 例中 6 例 (75%) と高率であった。(図 3) こ

これらの結果を踏まえ今年度の症例 1682 例の解析を行った。まず死亡例の特徴を検討したが、男性例で死亡率が高く、高齢者の比率が高い傾向にあった。(図 4.5) 臨床検査地のうち肝機能検査においては全死亡例で AST が高く、肝不全死亡例ではビリルビン値が高い傾向にあった。

(図 6) 治療法別では有意な差異は見いだせなかったが、再燃をきたす症例に肝不全死が多い傾向が認められた。(図 7) 欠損データを除いて生存と死亡を比較すると AST と総ビリルビンにおいて 2 群間に差が認められた。(表 4)

さらに死亡率の高かった肝硬変進行例について検討を加えた。(図 8) 全 1682 例中 98 例が肝硬変と診断されておりその背景因子、血液データを比較したが判定基準として取り上げる要因は今回の検討では見いだせなかった。

D. 考察

昨年度の 2 つのコホートにおいて死亡/移植例は全例が自己免疫性肝炎の重症度判定基準の重症に分類された。このことから重症に分類されるプロトロンビン時間 60%未満であり、総ビリルビン値 5 mg/dl 超、またはトランスアミナーゼ値 200 IU/L 超は適切な基準と考えられた。今年度対象とした全国集計の死亡/移植例においても AST、総ビリルビン、PT%で層別化した場合死亡症例の囲い込みが可能であることが示された。昨年度の 81 例で検討した重症化の設定は全国 1682 例の解析からも妥当なものであると判断された。昨年度の検討では画像検査所見では 75% (6/8 例) で肝萎縮が確認され、生存例に比して有意に高

率でありさらには死亡/移植例の75%(6/8例)でDICなどの合併症が確認され、生存例に比して有意に高率であった。今年度は全国集計を対象としたため、画像検査や臨床兆候を克明に解析することが困難であったが、肝性脳症などの臨床徴候の判定基準の項目以外の要因やDICなどの合併症の発生が予後に影響を及ぼす可能性が示唆された。今後の課題として、今後多数例において、可能な限り2次調査を実施し今回評価できなかった経時的な臨検査所見の変化と予後の関係を考慮した解析も必要と考えられた。

E . 結論

自己免疫性肝炎診療ガイドラインにおける重症度判定基準の重症度分類について全国集計で集積された症例を対象として妥当性を再評価した。昨年度の自己免疫性肝炎81例の検討において、今年度の1682例の再評価では、重症度分類の設定は適切と考えられ、重症と判断された場合には、遅延なく肝臓専門医への相談を考慮することは妥当と考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Kumada H, Suzuki F, Suzuki Y, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Fujiyama S, Ito T, Itoh Y, Tamura E, Ueki T, Ishikawa H, Wenhua Hu, Fiona McPhee, Misti Linaberry, Eric Hughes. Randomized comparison of Daclatasvir+Asunaprevir versus Telaprevir+Peginterferon/Ribavirin in Japanese HCV patients. J Gastro 8(7) In print 2015

2. Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Ikeda K, Kumada H. Evolution of simeprevir-resistant variants in virological non-responders infected with HCV genotype 1b. J Med Virol(87): 609-618. 2015

3. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Sezaki H, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Impact of mutations at amino acid 70 in HCV genotype 1b core region on hepatocarcinogenesis eradication of HCV RNA. J Clin Microbiol 153(9): 3039-3041 2015

4. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Fukushima T, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. HLA-DP genes polymorphisms HLA-DP genes polymorphisms associate with hepatitis B surface antigen kinetics and seroclearance during nucleot(s)ide analogue therapy. Liver Int(35): 1290-1302 2015

5. Fiona McPhee, Suzuki Y, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Min Lung Yu, Sang Hoon Ahn, Ishikawa H, Rafia Bhore, Nannan Zhou, Dennis Hernandez, Patricia Mendez, Kumada H. High Sustained Virologic Response to Daclatasvir Plus Asunaprevir in Elderly and Cirrhotic Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b Without Baseline NS5A Polymorphisms. Adv Ther(32): 637-649 2015

6. Wada T, Zeniya M background of the Fib-4 index in Japanese Non-Alcoholic Fatty liverdisease. *Int Med* 54 127-132 2015
7. Nakanuma M, Zeniya M, et al. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis *Hep Res* 45 846-855
8. Toyoda H, Zeniya M et al Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy(daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis *J Gastro DOI* 10.1007/s00535-016-1174-4
9. Katoh S, Zeniya M et al. Analysis of the Japanese Diabetes Risk Score and Fatty liver markers for incident in a Japanese cohort *Prim Case Diabetes* 10 19-26
10. 鈴木文孝、鈴木義之、芥田憲夫、瀬崎ひとみ、川村祐介、保坂哲也、小林正宏、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、近藤雅紀、古谷茂之、坂倉康彦、小林万利子、熊田博光 コルタ TaqMan HCV 「オト」v2.0の試薬性能検証と臨床の有用性の検討 *肝臓*(56巻1号) 2015
11. 保坂哲也、鈴木文孝、小林正宏、宗林祐史、國本英雄、藤山俊一郎、川村祐介、瀬崎ひとみ、芥田憲夫、鈴木義之、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博光 本邦におけるB型慢性肝疾患からの肝発癌予測リスクスコアモデル(Japanese risk estimations of HBV-related HCC:JAB-HCC)の作成 *肝臓*(56巻9号) 2015
12. 銭谷幹男 DAA時代におけるHCV感染腎機能低下患者の実地マネジメント *Medical Practice* 32 460-463 2015
13. 銭谷幹男特殊な病態におけるC型肝炎治療 透析症例 *日本臨床* 73 304-310
14. 銭谷幹男 透析患者のC型肝炎をどう治療するか *消化器の臨床* 18 603-607 2015
15. 中川良、銭谷幹男 原発性胆汁性肝硬変 診断と治療
16. 小池和彦、銭谷幹男 抗肝腎ミクロソーム-1抗体 *Medicina* 52 424-425 2015
17. 小池和彦、銭谷幹男 抗平滑筋抗体 *Medicina* 52 426-427 2015
2. 学会発表
1. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H Prediction for poor virological response and clinical utility of resistance-associated variant detection in combination therapy with direct-acting antivirals for HCV genotype 1 *AASLD* 2015/11/15
2. Sezaki H, Suzuki F, Hosaka T, Fujiyama S, Kunimoto H, Sorin Y, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Saitoh S, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H Evaluation of the efficacy and safety to dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir in Japanese real-life settings *AASLD* 2015/11/15
3. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M,

Fujiyama S, Kunimoto H, Sorin Y,
Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Akuta N,
Saitoh S, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K,
Kumada H Combined hepatitis B
core-related antigen and surface
antigen levels predict hepatocellular
carcinoma development in patients
treated with nucleos(t)ide

AASLD 2015/11/15

4.鈴木義之、小林万利子、熊田博光 高齢
者自己免疫性肝炎に対する治療の検討
大 01 回消化器病学会総会 パネルディス
カッション7 2015/4/24

5. 鈴木義之、小林万利子、熊田博光 自
己免疫性肝炎非定型例における新規治療
に対する反応性と予後 第 19 回日本肝臓
学会大会 ワークショップ 14
2015/10/10

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

全国調査からみた自己免疫性肝炎重症度判定基準の妥当性

表 1.岩手医科大学 39 例

性別	男性:11 例、女性:28 例
転帰	死亡:3 例(肝不全死:1 例、非肝不全死:2 例) 生存:34 例 不明:1 例、未記載:1 例
臨床病型	急性肝障害:11 例、急性肝不全非昏睡型:13 例。急性肝不全昏睡型急性型:1 例、慢性肝不全急性増悪型:13 例、未記載:1 例
検討項目	臨床検査所見のみ (臨床兆候や画像検査所見は評価不能)

表 2. 埼玉医科大学 42 例

性別	男性:11 例、女性:31 例
年齢	平均 53.6 歳, 中央値 58.5 歳(1-81 歳)
転帰	死亡:6 例, 移植:2 例, 生存:34 例
検討項目	臨床検査所見と画像検査所見 (臨床兆候は判定不能)

治療法			
ステロイド	有:41 例, 無:1 例	GI	有:0 例, 無:41 例, 不明:1
抗凝固療法	有:6 例, 無:35 例, 不明:1 例	IFN	有:0 例, 無:40 例, 不明:2
PI	有:3 例, 無:38 例, 不明:1 例	PGE	有:0 例, 無:40 例, 不明:2
HD	有:3 例, 無:37 例, 不明:2 例		
CyA	有:2 例, 無:38 例, 不明:2 例		
核酸アナログ	有:1 例, 無:39 例, 不明:2 例		

表 3. 今回検討を行った 1682 例の全体像

性別	男性 217 例:女性 1459 例	未記載 6 例
現在年齢(平均)	63.7 歳 20 歳未満 5 例	未記載 22 例
発症時年齢(平均)	63.7 歳 20 歳未満 13 例	未記載 155 例
確定時年齢(平均)	63.7 歳 20 歳未満 17 例	未記載 63 例
初診時 data(平均)	AST 365.2 (200 以上:783 例)	未記載 11 例
	ALT 386.5 (200 以上:832 例)	未記載 10 例
	T.Bil 3.52 (5 以上:292 例)	未記載 30 例
現在の data(平均)	AST 36.7 (200 以上:11 例)	未記載 135 例
	ALT 28.8 (200 以上:11 例)	未記載 135 例
肝生検	施行 1492 例 未施行 186 例	未記載 6 例
組織所見	肝硬変 98 例、その他 1394 例	未施行 186 例
治療法	パルス療法 159 例施行	
	再燃 285 例	
	PSL 中断	
死亡	68 例 (肝不全 24 例)	

表 4.欠損データを除いた症例の検討

	生存	死亡	P
AST	184 (8-3555)	123 (7-2121)	0.026
T-bil	1.1 (0.2-38)	1.7 (0.3-44.5)	0.002
IgG	2159 (258-9530)	2553 (228-4202)	0.297
CS 有 : 無	1151 : 281	50 : 16	

図 1.死亡症例の T.Bil 値と PT% (岩手医大症例)

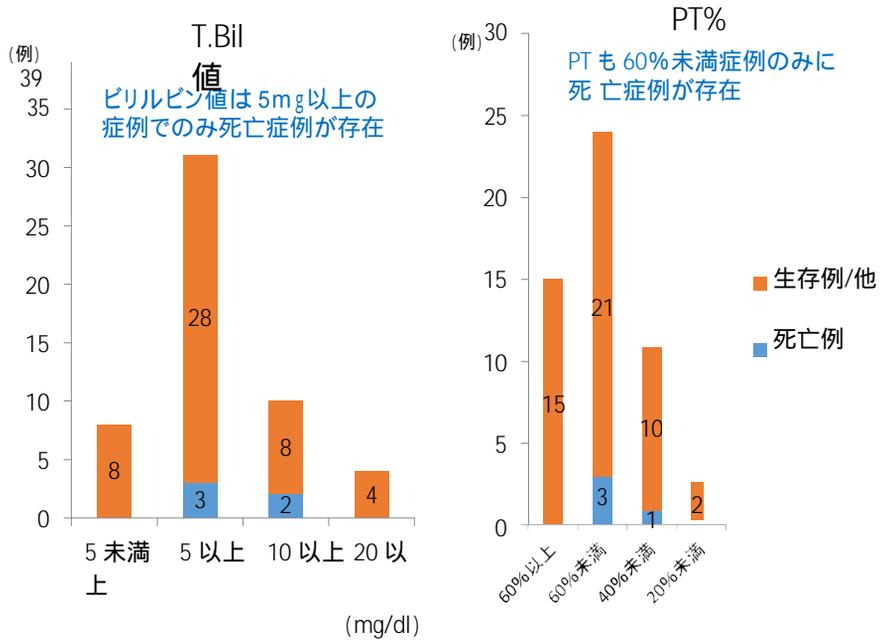


図 2.肝萎縮とPT%からの検討 埼玉医科大学 42 例

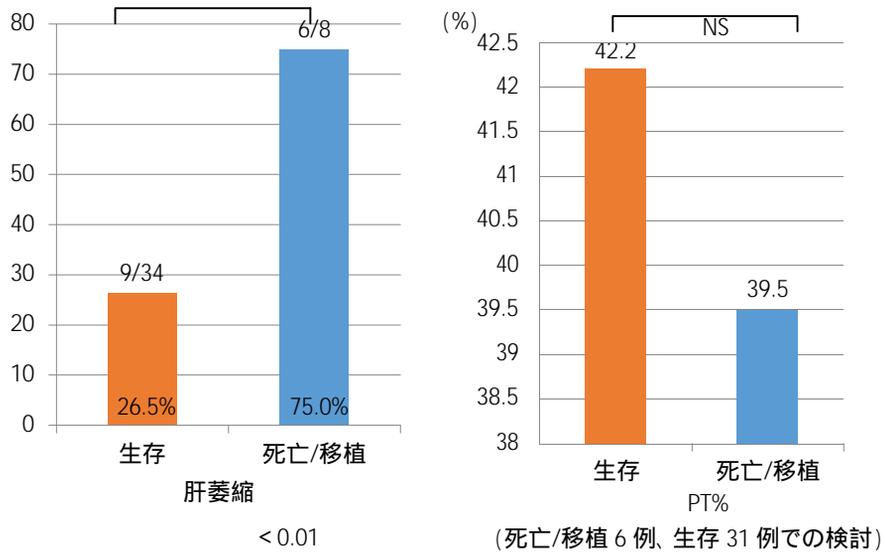
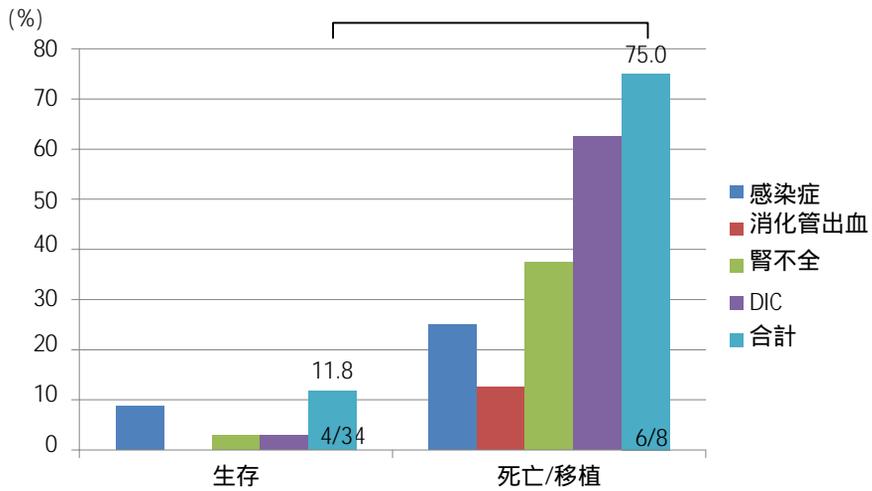
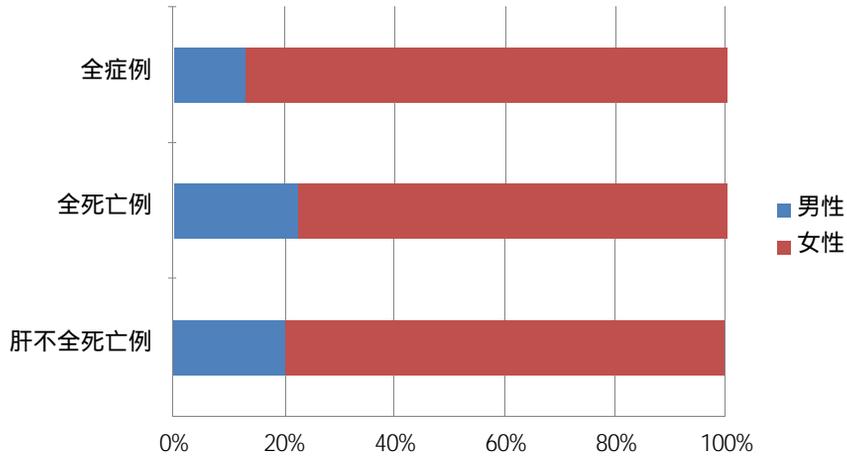


図 3.死亡/移植症例の合併症の特徴 (全 42 例)



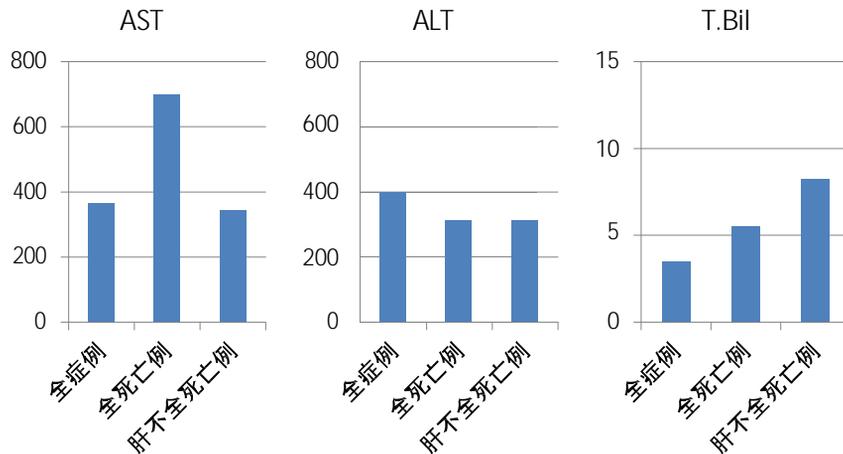
p < 0.01

図 4.死亡症例の背景因子(男女比)



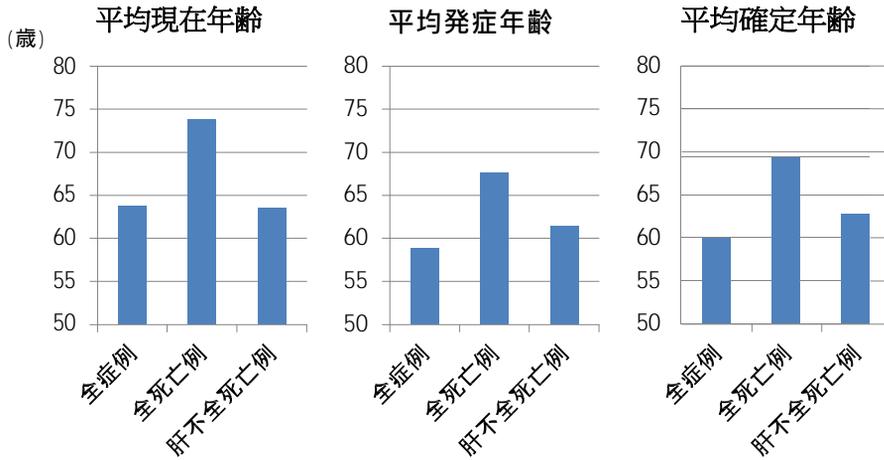
死亡症例では男性の比率が高い傾向にあった。

図 5.死亡症例の肝機能検査値の比較 (初診時)



死亡症例ではASTが高値で肝不全死亡例ではビリルビンの高い症例が多かった。

図 6. 死亡症例の年齢



死亡症例では高齢者の比率が高い傾向にあった。

図 7. 死亡症例の治療法別比較

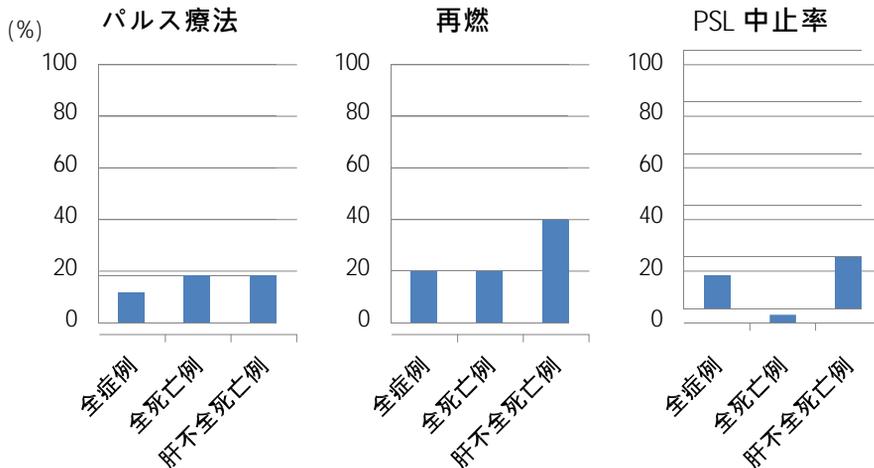
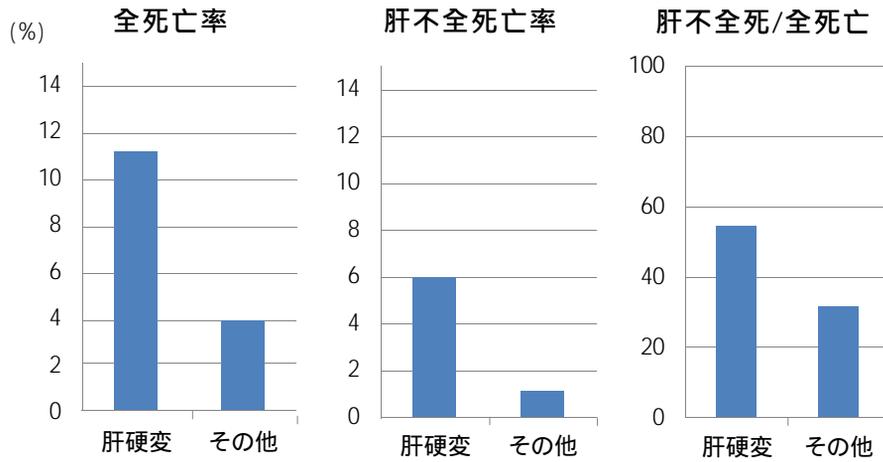


図 8.肝硬変症例の死亡率の比較



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

自己免疫性肝炎全国調査の集計結果報告

研究協力者 鳥村 拓司 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 教授

研究要旨：2009年1月1日から2013年12月31日に新規に診断された自己免疫性肝炎(AIH)を対象とし105施設からの1682人の情報をもとに集計解析した。診断時平均年齢は60.0歳で初めて60歳を超えた。急性肝炎は12%となり前回に比べ更に1.1%増加した。自己免疫性疾患の合併では前回に比べPBCが1.9%から3.6%に増加していた。悪性腫瘍の合併は、1646人中108人(6.6%)に認められた。前回は5.0%だった。治療にはステロイドが80.3%に使用され、97.7%に効果がみられるが23.5%が再燃した。ステロイド以外の薬剤ではウルソデオキシコール酸(UDCA)が89.9%、アザチオプリンが12.1%であった。ステロイド導入量、維持量にばらつきは無かった。ステロイドパルス療法をおこなったものはステロイド治療の12.1%にみられ肝障害の程度が強いものが多いがその予後はまだ解析できていない。今後は治療の妥当性を検証していくことも必要だと思われた。

共同研究者

有永 照子 久留米大学医学部 内科学
講座消化器内科部門 講師
大平 弘正 福島県立医科大学消化器・
リウマチ膠原病内科 教授
高橋 敦史 福島県立医科大学消化器・
リウマチ膠原病内科 講師

A. 研究目的

日本における自己免疫性肝炎の主な全国集計報告は過去4回行われており、前回の調査は2011年に報告されている。長期予後、治療効果、疫学動向などわが国の実態をより詳細に把握するためには継続的な調査が必要である。

B. 研究方法

2009年1月1日から2013年12月31日に新規に診断された自己免疫性肝炎(AIH)を対象とした。日本肝臓学会理事、東西支部評議員の所属施設(437施設)に調査を依頼し105施設より1682人の調査票が回収された。自己免疫性肝炎調査個人票に基づき得られた情報を集計解析した。
(倫理面への配慮)

本研究の解析に用いた患者情報や検査結果は研究目的ではなく診療目的で得られたものであるが、調査個人票記入の際に各施設で患者を符号化し特定できない状態で統計処理をおこなった。

C. 研究結果

(1)国際診断基準の改訂版(1999)と簡易版(2008)で確診・疑診と基準外にわけその割合をみた。改訂版では疑診以上が78.9%、簡易版では疑診以上は61.8%だった。いずれも疑診以上であったのは54.8%、いずれも基準外であったのは14.1%だった。

(2)診断時平均年齢は60.0±13.8歳で初めて60歳を超えた。男女比は1:6.7だった。

(3)HBs抗原は17人(1.0%)陽性、HCV抗体は64人(3.9%)陽性だった。HBc抗体陽性率は22.7%であったが未測定者も42.8%あった。診断時の生化学データ(TB, AST, ALT, ALP, GTP, IgG)の分布は2011年の報告と比較し大きな変化は無かった。

(4)肝生検は88.9%に施行された。脂肪肝が15.6%にみられた。病理組織診断では急性肝炎は12%、慢性肝炎が80%で2011年

と比較し、急性肝炎は 1.1%増加、慢性肝炎は 1.6%減少していた。

(5)自己免疫性疾患の合併は 24.5% (401人/1659人)にみられた。慢性甲状腺炎 125人、シェーグレン症候群 95人、原発性胆汁性肝硬変(PBC)60人、関節リウマチ 56人、SLE 51人が主な疾患だった。目立ったのはPBCで2011年は全体の1.9%だったが今回は3.6%であった。

(6)悪性腫瘍の合併は、発症時期などの詳細が不明であるが1646人中108人(6.6%)に認められた。前回は5.0%だった。最も多いのは肝細胞癌で続いて乳がん、胃がん、大腸がんだった。

(7)治療：ステロイドが80.3%に使用された。97.7%に効果がみられるが23.5%が再燃した。ステロイド以外の薬剤ではウルソデオキシコール酸(UDCA)が89.9%、アザチオプリンが12.1%に使用された。ステロイド治療が無い例では84.1%にUDCAが使用されたが無治療の症例も37人(全体の2.2%)あった。初期導入量の分布は30-50mg/日が多く、維持量は5mg/日が最も多くほとんどが10mg/日以下であった。(図1.2)

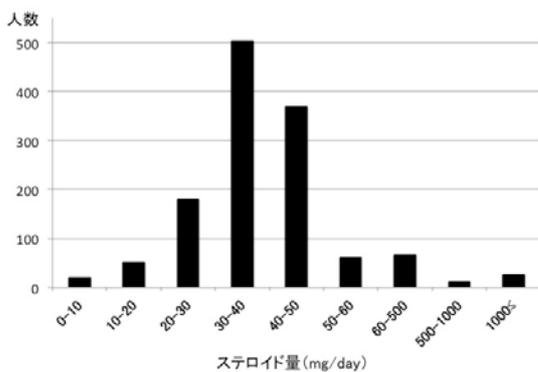


図1. 初期導入のステロイド量分布 (n=1292)

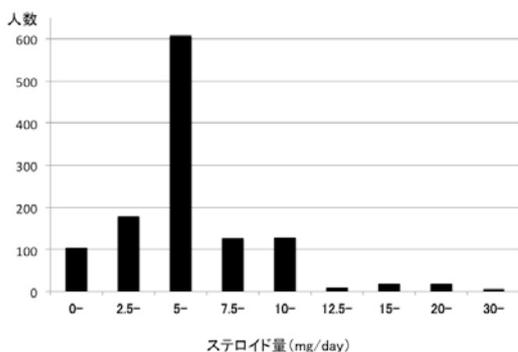


図2. 維持ステロイド量分布 (n=1195)

ステロイド治療の有無による初診時データを比較すると各生化学データの平均値、中央値ともにステロイド治療が無いものは肝障害の程度が軽く、ステロイド治療のうちパルス療法をおこなったものは肝障害の程度が強かった(表)。

D. 考察

今回の調査対象年は前回の2006-2008年に続いて2009年から5年間であった。そのため、診断時の生化学データ分布などは前回の調査と大きな変化はなかった。

前回の調査で特筆された診断時年齢の高齢化は更に目立っており、初めて60歳を越えた。病理学的に急性肝炎の割合も増加していた。

国際診断基準(改訂版・簡易版)に照らし合わせると共に疑診以上が約55%であったが、いずれも基準外であったのは14.1%もあり、PBCの合併例いわゆるオーバーラップ症候群が増加していることに関係があるかもしれない。

肝炎ウイルス(HBV, HCV)陽性率は4.9%。HbC抗体陽性率は22.7%であったが未測定は42.8%もあった。治療の性格上HBVの再活性化にもっと注意をはらうべきであると思われた。

治療は、前回の調査同様ステロイド治療が8割にされており導入量、維持量にあまりばらつきは見られなかった。ただ、ステロイドパルス療法をおこなったものはステロイド治療の12.1%にみられ肝障害の程度が強いものが多いがその予後はまだ解析できていない。今後治療の妥当性を検証していくことも必要だと思われた。

E. 結論

AIHの全国調査を行い、前回の調査と比較しながら、合併症や発癌などの疫学的動向が明らかになってきた。今後更に長期予後、治療効果などについて追跡調査や継続的な調査が必要になると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表なし

2. 学会発表

Teruko Arinaga-Hino, Tatsuya Ide, Ichiro Miyajima, Kei Ogata, Reiichiro Kuwahara, Keisuke Amano, Kazunori Noguchi, Kunitaka Fukuizumi, Kunihide Ishii, Koji Yonemoto, and Takuji Torimura • Carcinogenesis in autoimmune hepatitis type 1 patients with a long-term follow-up in Japan • the 66th AASLD • Moscone West Convention Center, San Francisco, USA • 2015/11/15

有永照子、井出達也、宮島一郎、緒方啓、桑原礼一郎、天野恵介、古賀浩徳、川口巧、中村徹、鳥村拓司・自己免疫性肝炎273例における発癌の検討・第23回JDDW・グランドプリンスホテル新高輪ほか、東京・2015/10/9

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

ステロイド治療の有無による初診時データ

	ステロイドなし				ステロイドあり			
	mean ± SD	median	min	max	mean ± SD	median	min	max
Age	59.7 ± 14.1	62	15	86	60.0 ± 13.8	62	11	89
AST (IU/L)	124.9 ± 180.4	79	8	2289	407.7 ± 439.6	278	6	3813
ALT (IU/L)	149.6 ± 248.3	70	9	1661	448.2 ± 470.5	240	7	3555
ALP (IU/L)	494.8 ± 403.0	371	111	3035	509.1 ± 329.5	431	63	3523
γGTP (IU/L)	185.5 ± 258.9	101	6	1997	212.9 ± 184.8	161	2	1446
TB (mg/dL)	1.3 ± 1.6	0.8	0.3	17.8	3.7 ± 5.7	1.3	0.2	44.5
IgG (mg/dL)	2164.9 ± 785.0	2021	632	6473	2391.5 ± 880.7	2206	392	6299

	パルスなし				パルスあり			
	mean ± SD	median	min	max	mean ± SD	median	min	max
Age	60.2 ± 13.51	62	11	89	58.6 ± 15.5	62	12	84
AST (IU/L)	369.4 ± 397.59	252	6	3813	709.8 ± 601.7	574	30	2689
ALT (IU/L)	417.9 ± 449.00	219	7	3555	706.7 ± 576.3	591	32	2922
ALP (IU/L)	511.1 ± 351.23	427	63	3523	531.1 ± 227.8	481	97	1386
γGTP (IU/L)	216.1 ± 186.65	164	2	1376	209.7 ± 198.0	145	14	1446
TB (mg/dL)	2.8 ± 4.117	1.2	0.2	31.3	9.9 ± 9.7	6.9	0.3	44.5
IgG (mg/dL)	2380.5 ± 865.47	2207	392	6299	2432.3 ± 973.4	2165	858	6044