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
分科会総括研究報告書

自己免疫性肝炎に関する研究

研究分担者　大平　弘正　福島県立医科大学消化器内科　主任教授

研究要旨：今年度、自己免疫性肝炎（AIH）分科会においては、診療ガイドライン最終案の作成、重症度判定基準の評価と改訂、全国調査のサブ解析、急性肝炎期 AIH の臨床・病理評価と診断指針案の策定、、患者 QOL 調査の解析を行った。診療ガイドラインについては、先に厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で作成された自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2013 年）に、新たなエビデンスを追加し自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2016）案を作成した。重症度判定基準は、これまで急性期症例が主たる対象となっていたが、慢性期症例にも対応できるように変更した。また、急性肝炎期 AIH については、AIH 分科会施設を中心に 86 症例を集積し、臨床・病理学的な解析を行い、病理所見の特徴を明らかとし、現状での診断指針案を作成した。

A．研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）分科会においては、全国・班内調査を実施し、調査結果および科学的根拠に基づいて診断指針、重症度判定基準、診療ガイドラインの作成と改訂を行うことを目的とした。

研究活動として、本年度は以下の5項目を実施した。

1) 診療ガイドラインの改訂案の作成
2) AIH 全国調査のサブ解析
3) 急性肝炎期 AIH の臨床・病理評価と新規診断指針の策定
4) 重症度判定基準の評価と改訂
5) 患者 QOL 調査の解析

B. 研究結果・考察

１）診療ガイドラインの改訂（担当：阿部雅則、大平弘正）

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（研究代表者　坪内博仁、自己免疫性肝炎分科会長　恩地森一）で作成された自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2013 年）を再度見直し、内容を一部追記し、自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2016）を作成した。2013 年と同様に、エビデンスとなる文献については、1993/01/01～2015/12/31 の間に発表された英語の原著論文を PubMed-Medline 及び Cochrane Library にてキーワード検索した。さらに、キーワード検索で選択されなかった文献や検索対象期間以前の文献についても重要と思われるものは採用可能とした。諸外国（特に欧米）と日本では AIH の臨床像、特に疫学や治療について種々の相違を認めることが多くの報告で明らかにされていることから、医学中央雑誌、厚生労働省班会議報告書等で検索した日本語文献も適宜追加した。作成案は作成委員会で頻繁に意見を交換し、コンセンサスを得た。最終案は、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班に所属する班員全員に送付してコメ

ントを募り、修正を加えてコンセンサスを得た。本診療ガイドラインは、医療の進歩とともに定期的に改訂する必要がある。

１）AIH 全国調査のサブ解析（担当：鳥村拓司、藤澤知雄、大平弘正）

本邦における2009年以降のAIHの臨床像と治療状況を明らかとすることを目的に全国調査を行い、105施設から1682例の症例が集積された。主要な解析結果は昨年報告した。本年度は、サブ解析を行い、１）高齢発症・若年発症，２）男性，３）脂肪肝合併例，４）ステロイド無効例，５）再燃例　の特徴を明らかにすべく解析した。その結果、高齢発症例は薬物服用歴が多く、悪性腫瘍発生が多いこと、若年発症例は病理学的に急性肝炎が多く、自己免疫性疾患の合併が多いこと、男性は改訂版AIHスコアが低く、飲酒歴が多いこと、脂肪肝合併例は15.6%ありALP値が低いこと、ステロイド無効例にHLA-DR4陽性例はいなかったこと、再燃例はIgG値が高く予後が不良であることが示され、AIHの臨床学的な特徴が明らかになった。

２）急性肝炎期 AIH の臨床・病理評価と新規診断指針の策定

（担当：吉澤要、原田憲一、鹿毛政義、常山幸一、阿部雅則、高木章乃夫、姜貞憲）

AIH分科会施設を中心に急性肝炎期AIHの症例を86症例集積し、臨床・病理評価を施行した。病理評価においては中野雅行先生（湘南藤沢徳洲会病院）にも評価を頂いた。臨床データでは、急性型AIHと臨床的に診断された症例ではANA陰性、IgG正常例もあり、診断基準（とくにsimplified criteria)の適応は困難である。ほとんどの例でステロイドが投与され、寛解が得られていた。再燃を認める例もあったが、ANA、IgGと再燃は関連しなかった。

組織所見では、4名の病理医の統一見解として急性AIHで比較的特徴的とされた所見（centrilobular zonal necrosis、perivenular necroinflammatory activity、実質内の炎症、cobble stone appearance、plasma cell infiltration、emperi-polesis)があげられた。しかし、AIHに特徴とされる臨床所見を欠く症例においても組織像に大きな差はなかった。

これらのことを踏まえ、現状での急性期AIHの診断指針案が示された。

３）重症度判定基準の評価と改訂（担当；鈴木義之、中本伸宏、小池和彦、銭谷幹男）

これまでの調査データ（画像所見も含め)と予後調査から本基準の妥当性を検証し、判定基準の改訂案を作成した。「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の厚労省研究班調査データ、岩手医科大学での急性肝不全調査データを提供頂き、重症度判定基準の妥当性について解析を行った。解析結果から、死亡および移植に至った症例は全て重症度判定基準の重症に判別され、現行の重症度判定は急性肝不全例については、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。一方、慢性症例の重症度評価も対応できるように、臨床検査所見においてASTまたはALT＞200 U／l あるいはビリルビン＞5mg／dl に拘わらずPT＜60％単独で重症と判定できるものとした。

４）患者 QOL 調査の解析（担当；大平弘正）

AIH の QOL 調査についてはこれまで実施されたことがなく、AIH 患者 275 例、対照

としてC型慢性肝炎患者88例、健常人97例に対して Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) と SF36 v2 (36-Item Short-Form Health Survey version 2)を用いて解析を実施した。CLDQ、SF36 共に AIH 患者では健常人に比べ QOL の低下が認めた。AIH 患者において、検査値では血小板数が QOL と関連し、肝硬変や合併症の存在、さらにはステロイド使用が QOL 低下に関与することが確認された。AIH 患者の生活の質は健常人に比べ低下しており、病態や合併症さらにはステロイド使用に留意した診療が患者 QOL 向上の観点で必要と考えられた。

C. 結論

AIH分科会では、本年度、AIH全国調査サブ解析、患者QOL調査の解析を実施するとともに、急性期AIHの診断指針案、重症度判定基準の改訂案、自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン(2016)案を作成した。