

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

自己免疫性肝炎患者 (AIH) における生活の質 (QOL) 調査

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：自己免疫性肝炎 (AIH) 患者の生活の質 (QOL) を明らかにするため Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) と SF36 v2 (36-Item Short-Form Health Survey version 2) を AIH 患者 275 例、C 型慢性肝炎患者 88 例、健常人 97 例で実施した。CLDQ、SF36 いずれでも AIH 患者では健常人に比べ QOL の低下を認めた。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 低下に関連することも確認された。AIH 患者では健常人に比べ QOL が低下しており、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重要と考えられる。

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
阿部雅則 愛媛大学消化器・内分泌・
代謝内科
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
鈴木義之 虎の門病院
藤澤知雄 済生会横浜市東部病院
こどもセンター小児肝臓科
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 奈良県立医大第三内科
高橋敦史 福島県立医科大学消化器
内科

を伴う。一方、自他覚症状を全く伴わず、偶然健康診断などで肝障害を指摘され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とすることを目的とする。

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) *：下記 AIH 診断基準①～③のいずれかを満たす者 ①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 ②改訂版国際診断基準・スコアリングシステム ③簡易型国際診断基準・スコアリングシステム

対照群：健常人および C 型慢性肝炎 (CHC) 患者

方法：AIH 患者および対照群に対してアンケート調査を行う。アンケート調査票については福島医大病院、分担研究者施設に通院・入院している AIH 患者および東京肝臓友の会に在籍している AIH 患者に対して調査票を配布。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。なお、本アンケート調査は任意かつ無記名式で行う。AIH 患者については罹病期間、治療薬、血液・肝病理所見の調査を実施しアンケート結果との関連を検討する。また、C 型慢性肝炎患者

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、食欲不振などの肝障害による自覚症状

についても血液検査成績を調査し、AIH患者と背景を比較する。

(倫理面への配慮)

本研究については福島県立医科大学倫理委員会の承認を受けている(福島医大倫理委員会 受付番号 2130)

C. 研究結果

AIH275例(女性247例)、CHC88例(女性65例)、健常人97例(女性78例)からアンケート調査票を回収した。Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)ではAIHは健常人と比べ、CLDQ合計スコアに加え、腹部症状を除いた5つの下位尺度(疲労、全身症状、活動、感情機能、心配)スコアが有意に低下しておりこれらのQOLの低下が考えられた(表1)。

表1 CLDQスコアの比較

CLDQ	AIH (n=275)	CHC (n=88)	健常人 (n=97)	P (vs CHC)	P (vs 健常)	P (CHC vs 健常)
合計	5.48 (4.83-6.03)	5.55 (5.03-5.83)	6.17 (5.66-6.47)	0.753	<0.001	<0.001
腹部症状	6.00 (5.33-6.67)	6.00 (5.58-6.67)	6.33 (5.67-7.0)	0.440	0.074	0.031
疲労	5.2 (4.4-5.8)	5.3 (4.6-5.8)	5.8 (5.4-6.2)	0.497	<0.001	<0.001
全身症状	5.6 (4.8-6.2)	5.6 (5.0-6.0)	6.2 (5.8-6.6)	0.915	<0.001	<0.001
活動性	5.67 (5.00-6.33)	6.0 (5.46-6.33)	6.33 (6.0-7.0)	0.249	<0.001	<0.001
感情機能	5.38 (4.5-6.0)	5.5 (4.75-5.88)	5.86 (5.29-6.29)	0.867	0.007	<0.001
心配	5.4 (4.5-6.0)	5.6 (4.6-6.0)	6.8 (6.25-7.0)	0.844	<0.001	<0.001

Median (interquartile range) Mann-Whitney's test

さらに、合計スコアと5つの下位尺度は、年齢や性別を調整し、健常人の中央値未満を目的変数としたロジスティック解析でも健常人に比べ有意に高いオッズ比であることを確認した(表2)。

表2 健常人の中央値未満を目的変数としたロジスティック回帰分析

CLDQ	aOR	95% CI	P
合計	4.751	2.835-7.960	<0.001
腹部症状	1.389	0.857-2.251	0.183
疲労	3.343	2.032-5.498	<0.001
全身症状	3.048	1.895-4.996	<0.001
活動性	4.172	2.476-7.013	<0.001
感情機能	2.206	1.353-3.579	0.002
心配	11.521	6.224-21.325	<0.001

Adjusted sex and age reference: healthy control

またAIH患者での検討では、血小板数と全身症状、活動のスコアが有意な正の相関を

示した(表3)。さらにAIH患者背景では、年齢や性別を調整後の健常人の中央値未満となるオッズ比が、肝硬変がある場合には合計と心配の項目、合併症がある場合には合計と全身症状の項目、ステロイドの使用がある場合、心配の項目がそれぞれ有意に高くなった(表4)。

表3 AIH患者背景とCLDQスコアの相関

CLDQ	coefficient of correlation [r]					
	Age	duration	AST	ALT	ALP	PLT
合計	-0.017 0.782	0.009 0.888	-0.067 0.281	-0.080 0.194	-0.065 0.301	0.128 0.039
腹部症状	0.087 0.150	0.036 0.562	0.028 0.648	0.008 0.896	-0.040 0.520	0.076 0.218
疲労	-0.008 0.891	-0.011 0.864	-0.039 0.531	-0.049 0.430	-0.079 0.204	0.087 0.160
全身症状	-0.170 0.005	-0.086 0.164	-0.103 0.093	-0.084 0.175	-0.197 0.001	0.162 0.009
活動性	-0.191 0.001	-0.068 0.271	-0.077 0.214	-0.045 0.469	-0.072 0.249	0.178 0.004
感情機能	0.041 0.499	0.056 0.367	-0.024 0.703	-0.048 0.438	0.003 0.961	0.075 0.224
心配	0.016 0.795	0.082 0.184	-0.083 0.178	-0.113 0.067	0.012 0.843	0.094 0.129

Spearman

表4 AIH中央値を下回ることを目的変数としたロジスティック回帰分析 - AIH患者での各背景因子が無別の検討 -

CLDQ	肝硬変			合併症			ステロイド		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
合計	2.738	1.192-6.289	0.018	1.731	1.031-2.909	0.038	1.311	0.774-2.219	0.314
腹部症状	1.186	0.537-2.620	0.673	1.477	0.853-2.557	0.164	0.687	0.397-1.189	0.180
疲労	1.363	0.630-2.951	0.432	1.579	0.940-2.654	0.085	0.619	0.365-1.049	0.075
全身症状	1.886	0.860-4.138	0.113	1.954	1.159-3.293	0.012	0.798	0.471-1.340	0.388
活動性	2.177	0.998-4.749	0.050	1.258	0.732-2.161	0.406	1.296	0.743-2.262	0.361
感情機能	2.214	0.967-4.666	0.061	1.497	0.889-2.523	0.130	0.999	0.591-1.691	0.997
心配	2.250	1.025-4.940	0.043	1.131	0.676-1.894	0.639	1.746	1.017-2.999	0.043

reference: absent Adjusted sex and age

一方、SF36 v2では8つの項目(身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康)と身体的QOL、精神的QOL、役割/社会的QOLの3つのコンポーネントサマリースコアのすべてでAIHは健常人より低下していた。さらに、日常役割機能(身体)、日常役割機能(精神)、役割/社会的QOLはCHCよりも低下していた(表5)。また、年齢や性別を調整し、健常人の中央値未満を目的変数としたロジスティック解析では日常役割機能(身体)、体の痛み、役割/社会的QOLの3項目を除いた8項目で健常人に比べ有意に高

いオッズ比であった(表6)。AIH患者での検討では血小板は11項目中5項目で有意な正の相関を示し、ASTは6項目、ALPは3項目でそれぞれ有意な負の相関を示した(表7)。さらに背景別では、年齢や性別を調整した健常人の中央値未満となるオッズ比は、肝硬変があると身体的QOL、合併症があると身体機能、体の痛み、日常役割機能(精神)の3項目がそれぞれ有意に高値であった(表8)。

表5 SF36 スコアの比較

SF36	AIH (n=275)	CHC (n=88)	健常人 (n=97)	P (vs 健常人)	P (vs CHC)	P (CHC vs 健常人)
身体機能	85 (70-95)	90 (75-95)	95 (90-100)	<0.001	0.353	<0.001
日常役割機能(身体)	87.5 (62.5-100)	100 (75-100)	100 (87.5-100)	<0.001	0.025	0.004
体の痛み	84 (62-100)	74 (61-100)	84 (72-100)	0.018	0.220	0.002
全体的健康感	52 (42-62)	53.5 (45-62)	72 (62-84.5)	<0.001	0.298	<0.001
活力	62.5 (43.8-75)	62.5 (50-68.8)	75 (62.5-81.3)	<0.001	0.449	<0.001
社会生活機能	100 (62.5-100)	100 (75-100)	100 (87.5-100)	<0.001	0.135	0.011
日常役割機能(精神)	83.3 (66.7-100)	100 (83.3-100)	100 (91.7-100)	<0.001	0.010	0.008
心の健康	70 (55-85)	75 (60-85)	80 (70-90)	<0.001	0.414	0.005
身体的QOL	47.6 (37.7-54.0)	47.1 (38.3-53.2)	54.2 (49.6-57.2)	<0.001	0.620	<0.001
精神的QOL	52.1 (44.4-57.3)	51.3 (46.4-54.8)	55.0 (48.2-60.5)	0.004	0.290	<0.001
役割/社会的QOL	49.5 (37.6-56.1)	53.9 (47.0-58.0)	51.8 (47.2-55.5)	0.045	0.003	0.166

表6 健常人の中央値未満を目的変数としたロジスティック回帰分析

SF36	aOR	95% CI	P
身体機能	2.211	1.324-3.691	0.002
日常役割機能(身体)	1.356	0.697-2.638	0.370
体の痛み	1.469	0.895-2.410	0.128
全体的健康感	5.444	3.203-9.255	<0.001
活力	2.814	1.716-4.613	<0.001
社会生活機能	2.357	1.399-3.970	0.001
日常役割機能(精神)	3.481	2.050-5.911	<0.001
心の健康	2.795	1.702-4.588	<0.001
身体的QOL	2.485	1.496-4.128	<0.001
精神的QOL	2.096	1.267-3.468	0.004
役割/社会的QOL	1.240	0.765-2.009	0.383

Adjusted sex and age reference: healthy control

表7 AIH患者背景とSFスコアの相関

SF36	coefficient of correlation [r]					Spearman P
	Age	duration	AST	ALT	ALP	
身体機能	-0.461	-0.143	-0.134	-0.007	-0.117	0.259
	<0.001	0.020	0.029	0.909	-0.060	<0.001
日常役割機能(身体)	-0.262	-0.075	-0.156	-0.062	-0.139	0.173
	<0.001	0.228	0.011	0.185	0.026	0.005
体の痛み	-0.120	-0.113	-0.124	-0.088	-0.203	0.077
	0.049	0.070	0.046	0.157	0.001	0.221
全体的健康感	-0.038	-0.060	-0.102	-0.076	-0.002	0.139
	0.535	0.334	0.099	0.220	0.977	0.026
活力	-0.011	-0.028	0.005	-0.015	0.024	0.072
	0.860	0.650	0.937	0.813	0.702	0.252
社会生活機能	-0.033	-0.003	-0.086	-0.100	-0.041	0.030
	0.591	0.960	0.169	0.108	0.522	0.634
日常役割機能(精神)	-0.221	-0.073	-0.178	-0.114	-0.111	0.146
	<0.001	0.242	0.004	0.065	0.077	0.018
心の健康	0.057	0.031	-0.014	-0.022	-0.008	0.038
	0.354	0.616	0.821	0.720	0.900	0.550
身体的QOL	-0.455	-0.186	-0.157	-0.008	-0.153	0.244
	<0.001	0.003	0.013	0.894	0.016	<0.001
精神的QOL	0.285	0.065	0.073	-0.013	0.068	-0.040
	<0.001	0.306	0.258	0.840	0.289	0.526
役割/社会的QOL	-0.157	-0.037	-0.161	-0.113	-0.097	0.066
	0.011	0.555	0.010	0.073	0.131	0.297

表8 AIH中央値を下回ることを目的変数としたロジスティック回帰分析 - AIH患者での各背景因子有無別の検討 -

SF36	肝硬変			合併症			ステロイド		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
身体機能	2.804	0.983-7.998	0.054	2.118	1.181-3.796	0.012	1.771	0.943-3.324	0.075
日常役割機能(身体)	1.162	0.514-2.626	0.718	1.562	0.917-2.662	0.101	1.427	0.800-2.548	0.229
体の痛み	1.244	0.568-2.728	0.585	1.974	1.159-3.361	0.012	0.969	0.551-1.704	0.913
全体的健康感	1.695	0.482-5.961	0.411	1.675	0.843-3.331	0.141	1.014	0.471-2.186	0.971
活力	1.220	0.509-2.925	0.656	1.261	0.727-2.185	0.409	1.217	0.673-2.200	0.516
社会生活機能	0.582	0.261-1.301	0.187	1.222	0.728-2.052	0.448	1.237	0.704-2.173	0.461
日常役割機能(精神)	1.042	0.471-2.307	0.919	1.827	1.076-3.103	0.026	1.355	0.764-2.405	0.299
心の健康	0.952	0.422-2.146	0.905	1.607	0.947-2.727	0.079	1.647	0.934-2.907	0.085
身体的QOL	10.131	1.329-77.216	0.025	1.934	1.038-3.604	0.038	1.623	0.831-3.171	0.156
精神的QOL	1.393	0.592-3.278	0.448	1.063	0.611-1.849	0.828	1.256	0.698-2.257	0.447
役割/社会的QOL	1.238	0.548-2.795	0.607	0.983	0.578-1.672	0.951	1.099	0.619-1.951	0.746

reference: absent Adjusted sex and age

D. 考察

CLDQとSF36の2つのアンケート調査を実施し、AIH患者は健常人よりもQOLが低下していることを確認した。いずれの指標でもQOLのスコアは、血小板数と正の相関を示した。またAIH患者背景では、肝硬変や合併症があるとQOLが低下することが明らかとなり、ステロイド治療でもCLDQで心配のスコアが低下するリスクとなることが確認され、AIH患者のQOLはAIH疾患そのものの病態だけでなく、合併症や治療の影響を受けており、それらのコントロールがAIH患者のQOL改善に寄与することが推察された。

E. 結論

AIH患者では健常人に比べQOLが低下しており、病態や合併症を踏まえた適切なステロイド治療がQOL向上に不可欠である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang JH, Nakamoto N, Fujisawa T, Yonemoto K, Tanaka A, Takikawa H; Autoimmune Hepatitis Study Group -Subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan. J Gastroenterol. 2017 May;52(5):631-640. doi:

10.1007/s00535-016-1267-0. Epub 2016
Oct 8.

2) Interleukin-21 plays a critical
role in the pathogenesis and severity of
type I autoimmune hepatitis. Abe K,
Takahashi A, Imaizumi H, Hayashi M, Okai
K, Kanno Y, Watanabe H, Ohira H.
Springerplus. 5(1):777, 2016

2. 学会発表

1) 高橋敦史, 有永照子, 大平弘正
自己免疫性肝炎全国調査. 第20回日本肝
臓学会大会. 神戸. 2016年11月3日

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