

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療指針作成

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 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 AIH は、特異的な診断法がなく、原因不明の急性肝炎の中からの鑑別診断するか、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。7施設で急性型 AIH と考えられる 86 症例の臨床データと 4 名の病理医による統一した病理所見を比較解析した。臨床データでは、抗核抗体陰性、IgG 正常域症例を認め、国際診断基準のうち、簡易版では診断困難例が多くあることが示された。また、ステロイドには良好に反応するが再燃もみられたが、再燃と ANA, IgG との相関も見られなかった。急性 AIH に特徴的とされた 6 項目の病理学的所見と抗核抗体 ANA, IgG 値には関連はみられず、線維化ステージとも関連しなかった。以上より血液検査のみでは診断困難で、組織学的な診断は必須と考えられた。本研究成果として臨床データと病理所見を含めた急性肝炎期 AIH の診療指針 (案) を作成した。今後検証が必要である。

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

B. 研究方法

愛媛大学、岡山大学、東京慈恵会医科大学、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、久留米大学の 7 施設で、急性型 AIH と考えられる 86 症例を 4 名の病理医による統一した病理所見と臨床データを比較解析した。
(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。

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・病理所見から急性肝炎型 AIH の診断・治療指針を作成することを目的とした。

C. 研究結果

線維化 F3-4 を除外した 86 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 55 歳と典型例よりは若年であった。抗核抗体は 27% で陰性であり、IgG は中央値で 1671 mg/dL であった。副腎皮質ステロイドは 98% で投与され、すべて寛解しているが 31% で経過中再燃している。

患者背景 (n=86) (臨床検査値)

| | 中央値 | IQR |
|-------------------------------------|-------------|-------------------|
| 年齢 | 55 | (43 - 63) |
| 性別 (女性) | 75 (87%) | |
| Albumin | 3.8 | (3.4 - 4.1) |
| T-Bilirubin | 3.95 | (1.2 - 8.7) |
| AST | 575 | (262 - 930) |
| ALT | 776 | (395 - 1185) |
| gGTP | 183 | (120 - 283) |
| ALP | 472 | (326 - 702) |
| IgG | 1671 | (1436 - 2232) |
| IgM | 128.5 | (77.8 - 195.5) |
| Platelet count x10 ⁹ /μL | 19.7 | (14.575 - 23.9) |
| PT% | 80 | (68.7 - 94.35) |
| ANA ≥ 40倍 | 63 (73%) | |
| ANA ≥ 80倍 | 52 (61%) | |
| ASMA | 15/83 (20%) | |
| AMA-M2 | 11/83 (13%) | |
| IAIHG score | 15 | (12 - 17) |
| Simplified score | 5 | (5 - 7) |
| ステロイド治療 | 84 (98%) | |
| 再燃 | 26 (31%) | |
| 予後 (死亡) | 2 (2%) | |
| 他の自己免疫疾患合併 | 18 (21%) | |

患者背景 (病理組織)

| | | |
|--------------|-------------|-------------|
| 生検までの期間 (日) | 21 | (10 - 60) |
| 線維化 F0/F1/F2 | 29/38/19 | |
| CZN | 47 (55%) | |
| PVNA | 67 (78%) | |
| 実質内 0/1/2/3 | 3/44/30/9 | |
| CSA 0/1/2/3 | 16/41/19/10 | |
| PCI 0/1/2/3 | 13/57/11/4 | |
| emp | 78 (88%) | |

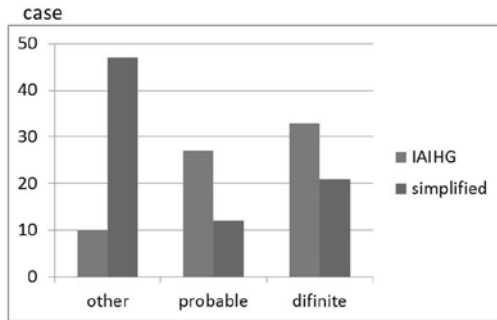
CZN centrilobular zonal necrosis, PVNA perivenular necroinflammatory activity, CSA cobblestone appearance, PCI plasma cell infiltration, emp emperipolesis

患者背景の比較 F0 vs. F1+2 (臨床データ)

| | F0 | F1-2 | P value |
|-------------------------------------|------|------|---------|
| 年齢 | 50 | 58 | 0.015 |
| 性別 (女性/男性) | 24/5 | 51/6 | N.S. |
| Albumin | 3.8 | 3.8 | N.S. |
| T-Bilirubin | 3.52 | 5.3 | N.S. |
| AST | 577 | 571 | N.S. |
| ALT | 847 | 765 | N.S. |
| gGTP | 152 | 207 | N.S. |
| ALP | 543 | 453 | N.S. |
| IgG | 1620 | 1785 | N.S. |
| IgM | 118 | 144 | N.S. |
| Platelet count x10 ⁹ /μL | 21.3 | 17.9 | N.S. |
| PT% | 81 | 80 | N.S. |
| ANA ≥ 40倍 | 75% | 74% | N.S. |
| ANA ≥ 80倍 | 61% | 61% | N.S. |
| ASMA | 25% | 29% | N.S. |
| AMA-M2 | 15% | 12% | N.S. |
| IAIHG score | 14 | 16 | N.S. |
| Simplified score | 5 | 5 | N.S. |
| 再燃 | 31% | 30% | N.S. |
| 予後 (死亡) | 4% | 2% | N.S. |
| 他の自己免疫疾患合併 | 24% | 19% | N.S. |

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

Criteria



41.3%と後者では診断困難な症例が多数であった。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 (CZN: centrilobular zonal necrosis, PVNA: perivenular necroinflammatory activity, 実質内の炎症, CSA: cobblestone appearance, PCI plasma cell infiltration, emp.: emperipolesis) があげられた。これらの所見と線維化ステージ F0 と F1-2 で比較したが、生検期間以外に差はなく、また、臨床データとの比較でも、F0 で年齢が若い以外差がなかった。

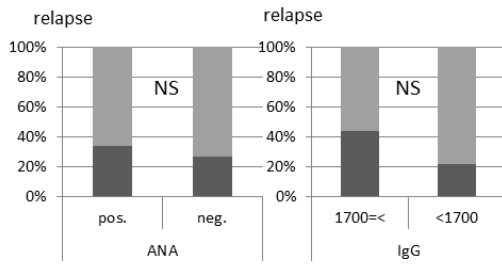
抗核抗体陽性と陰性、IgG 高値と正常で、臨床データを比較しても、抗核抗体陰性群で IgG が有意に低値であること、IAIHG score や simplified score が低いこと以外差はなかった。

患者背景の比較 F0 vs. F1+2 (病理)

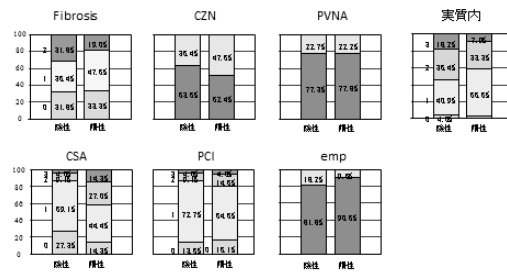
| | F0 | F1-2 | P value |
|-------------|--------------|--------------|---------|
| 生検までの期間 (日) | 15 | 29 | 0.052 |
| 病理組織 | | | |
| CZN | 41% | 61% | N.S. |
| PVNA | 71% | 81% | N.S. |
| 実質内 0/1/2/3 | 3/59/24/14% | 4/47/40/9% | N.S. |
| CSA 0/1/2/3 | 28/38/21/14% | 14/53/23/11% | N.S. |
| PCI 0/1/2/3 | 17/72/7/3% | 14/64/16/5% | N.S. |
| emp | 93% | 86% | N.S. |

AIH の特徴に 1 つである再燃に関しても、抗核抗体や IgG 値には関連しなかった。

Relapse vs. ANA/IgG (F0-1)



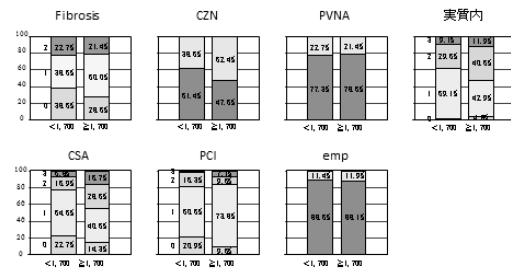
病理組織学的検査項目比較 (ANA陰性 vs. ANA陽性)



患者背景の比較 ANA陰性 vs. ANA陽性

| | ANA陰性 | ANA陽性 | P value |
|-------------------------------------|-------|-------|---------|
| 年齢 | 57 | 54 | N.S. |
| 性別 女性% | 82 | 89 | N.S. |
| Albumin | 3.5 | 3.8 | N.S. |
| T-Bilirubin | 5.6 | 3.7 | N.S. |
| AST | 600 | 566 | N.S. |
| ALT | 899 | 727 | N.S. |
| gGTP | 207 | 165 | N.S. |
| ALP | 540 | 459 | N.S. |
| IgG | 1418 | 1822 | <0.001 |
| IgM | 111.5 | 134.5 | N.S. |
| Platelet count x10 ⁴ /μL | 20.5 | 19.7 | N.S. |
| PT% | 79 | 80 | N.S. |
| ASMA | 25% | 30% | N.S. |
| AMA-M2 | 14% | 12% | N.S. |
| IAIHG score | 14 | 16 | 0.004 |
| Simplified score | 4 | 6 | <0.001 |
| 再燃 | 27% | 32% | N.S. |
| 予後(死亡) | 4.5% | 2.0% | N.S. |
| 他の自己免疫疾患合併 | 9% | 25% | N.S. |
| 生検までの期間(日) | 29 | 20 | N.S. |

病理組織学的検査項目比較 (IgG<1,700 vs. ≥1,700 mg/dL)



患者背景の比較

IgG<1,700 vs. IgG≥1,700 mg/dL

| | <1,700 | ≥1,700 | P value |
|-------------------------------------|--------|--------|---------|
| 年齢 | 52 | 58.5 | 0.038 |
| 性別 (女性/男性) | 1 | 1 | N.S. |
| Albumin | 3.75 | 3.8 | N.S. |
| T-Bilirubin | 3.86 | 3.95 | N.S. |
| AST | 599.5 | 536 | N.S. |
| ALT | 849 | 648 | N.S. |
| gGTP | 151 | 207.5 | N.S. |
| ALP | 463 | 498.5 | N.S. |
| IgM | 122 | 142.5 | N.S. |
| Platelet count x10 ⁴ /μL | 21.3 | 18.95 | N.S. |
| PT% | 85.65 | 77.2 | N.S. |
| ANA ≥40倍 | 63% | 86% | N.S. |
| ANA ≥80倍 | 49% | 74% | N.S. |
| ASMA | 11% | 46% | 0.005 |
| AMA-M2 | 15% | 12% | N.S. |
| IAIHG score | 14 | 17 | 0.002 |
| Simplified score | 5 | 7 | <0.001 |
| 再燃 | 27% | 34% | N.S. |
| 予後(死亡) | 2% | 2% | N.S. |
| 他の自己免疫疾患合併 | 9% | 33% | 0.006 |

抗核抗体と IgG 値を AIH に比較的特徴的とされる 6 項目の組織所見それぞれに関して比較したが差は認めなかった。

D. 考察

臨床的に急性 AIH とされた多数例での組織所見と臨床データを比較したが、AIH に特徴とされる抗核抗体陽性や IgG 高値といった所見を欠く症例においても病理像に大きな差はなく、また、再燃においても差がなかった。このように、確実な診断はなく、やはり、除外診断を原則とし、組織所見を参考に診断し、ステロイド治療を行う必要があると考える。

E. 結論

急性型 AIH の診療指針 (案) を作成したが、今後検証する必要がある。原因、発症機序の解明、特異的な診断法の開発が待たれる。

急性期自己免疫性肝炎の診療指針(案)

急性期自己免疫性肝炎の診断においては、除外診断が原則であり、下記を否定する。
抗核抗体陰性、IgG正常でも否定はできない。
他の自己免疫疾患の合併の有無や家族歴も参考になる。
できる限り肝生検を施行し、病理所見(……)を参考とする。
臨床徴候、臨床検査所見、画像検査所見などで、自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針の重症度判定や劇症肝炎スコアリングシステム、MELDスコアなどを参考に重症化、劇症化を予測する。
診断した場合は、慢性自己免疫性肝炎と同様のステロイド投与(量、減量法)を原則とする。現在のところ、副腎皮質ステロイドの中止基準に関してはエビデンスがない。

除外診断

肝炎ウイルス
HAV (IgM-HA), HBV (HBsAg, IgM-HBc), HCV (HCV Ab, HCV-RNA), HEV (IgA-HE)
肝炎をおこしうるウイルス
EBV (VCA-IgM,), CMV (IgM CMV), HSV (IgM HSV)など
原発性胆汁性胆管炎(肝炎型)
薬物性肝障害
脂肪肝、脂肪性肝炎
アルコール性肝炎・肝障害
循環障害など

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshizawa K, Joshita S, Matsumoto A, Umemura T, Tanaka E, Morita S, Maejima T, Ota M. Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the Ueda area, Japan. *Hepatol Res.* 2016 46: 878-3
- 2) Umemura T, Joshita S, Yamazaki T, Komatsu M, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Tanaka E, Ota M. Genetic Association of PTPN22 Polymorphisms with Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis in Japan. *Sci Rep.* 2016 Jul 11;6:29770.
- 3) Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsuhashi H, Tohma S, Kawasaki A, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K. Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type 1. *J Hum Genet.* 2016 Dec 15.

- 4) Ito A, Yoshizawa K, Fujimori K, Morita S, Shigeno T, Maejima T. Autoimmune Hepatitis Associated with Immune Thrombocytopenic Purpura. *Intern Med.* 2017;56(2):143-147.

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