

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

自己免疫性肝炎重症度判定基準改定案の検討

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消化器内科 専任講師  
小池 和彦 東京慈恵会医科大学第三病院 講師

研究要旨:2013年に本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において、遅滞なく治療の導入がなされることを目的に重症度判定基準が策定された。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、これまでに当ワーキンググループではその妥当性について検証してきた。昨年度の検証をふまえ今年度中本班員が自験例15例を追加し再検討を行い一部重症化判定基準の改定を提唱し報告した。この新たな改定案について今年度埼玉医大より提出された2014年度の急性肝不全全国集計25例を対象にその妥当性についての再検討を行った。目的:昨年度までの重症度判定基準をより適正なものとするために一部改訂しその問題点を再評価し基準が妥当であるか否か明らかにする。成績:臨床検査所見として挙げられている項目のうちPTが強く予後と関連しており、重症と判定する際の臨床検査所見の項目からはPTのみの検討が妥当であると判断された。今回、重症と判定する際に取り上げた5項目について検証するとこれらの項目を多く満たしている症例ほど死亡または移植施行例となっており、本基準が適切であると判断された。このように重症化、肝不全への進行を予測できうる因子によって層別化した場合、死亡症例の囲い込みを可能とすることができた。考案:自己免疫性肝炎診療ガイドラインで示された重症度判定基準は一部を改訂することでより適切な基準となりえることが証明された。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検討に加えることが必要であり、今後は前向き研究も含めた更なる検討による判定要素の再考も必要である。

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改定が妥当であるか否かの検討を2014年度の急性肝不全全国集計25例を対象にして行い今回の改定案の妥当性を明らかにする。

B. 研究方法

昨年度までの2回の検証についてまとめた上で改訂を行った今回の基準(表1)が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。

昨年度までの対象: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2)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3)上記二つのデータをもとに策定した重症化基準を昨年度は全国集計の

症例（表 4）をもとに検証し、改訂を加えた。この改定案を検証するため、2014 年度に埼玉医大に集められた急性肝不全全国集計 25 例（表 5）を対象として妥当性について検証を行った。

#### （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 と 2014 年度急性肝不全症例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、昨年度の全国集計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

今回の改定の最も大きなポイントは臨床検査所見の項目中、PT のみで重症化を判断する点である。すなわち、PT が 60% 未満であればその時点で重症化例に分類され遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関へ紹介することが推奨されている。今回急性肝不全と診断された 25 例はいずれも PT が 60% 以下と診断され重症例に分類されている。臨床徴候の 2 項目、臨床検査所見のうち PT%、画像検査所見の 2 項目を合わせ計 5 項目で検討してみると死亡例や移植例ではいずれも多く項目が適合している。死亡 7 例、肝移植 3 例を合わせた 10 例と生存例 15 例を重症化基準の 5 項目で検討したのが図 1 である。1 項目すなわち PT のみでは死亡症例は少数であるものの、2、3 項目が合致してくると約半数が死亡し、4 項目以上ではほとんどの死亡例が含まれている。

昨年度同様、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。

#### D. 考察

これまでの 2 つのコホート、全国集計をもとに中本班員が自験例を参考に改定した重症化基準は予後の判定において適切な基準と考えられた。今年度対象とした全国の急性肝不全集計の死亡/移植例においても 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。さらには画像検査所見も有用な項目であることが示され死亡例で肝萎縮が確認され、生存例に比して有意に高率であった。

今後の課題としては前向き研究をいかに進めていくかである。そのためには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改定案を提示したが、急性肝不全症例を用いた再検討でもその妥当性が証明された。この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 Y, Karino Y, Chayama K, Kawada N, Okanoue T, Itoh Y, Mochida S, Toyoda H, Yoshiji H, Takaki S, Yatsuzaka N, Yodoya E, Iwaza T, Fujimoto G, Robertson MN, Black S, Cari L, Waji J. The combination of elbasvir and grazoprevir and ofr the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients:a randomized phase II/III study. J Gastrol Epub ahead of print 2016

2. Akuta N, Kawamura Y, Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Ikeda K, Kumada H

Relationships between genetic variations of PNPLA3, TM6SF2 and Histological features of nonalcoholic fatty liver disease in Japan. Gut Liver(10): 437-445. 2016

##### 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

表1. 自己免疫性肝炎の重症度判定改訂案

臨床徴候	臨床検査所見	画像検査所見
① 肝性脳症あり	①ASTまたはALT>200 U/L	① 肝サイズ縮小
② 肝濁音界縮小または消失	②ビリルビン>5mg/dl	② 肝実質の不均質化
	③プロトロンビン時間<60%	

重症: 次の1, 2, 3のいずれかが見られる。1. 臨床徴候:①または②, 2. 臨床検査所見:③, 3. 画像検査所見:①または②

中等症: 臨床徴候:①, ②, 臨床検査所見:③, 画像検査所見:①, ②が見られず, 臨床検査所見:①または②が見られる。

軽症: 臨床徴候:①, ②, 臨床検査所見:①, ②, ③, 画像検査所見:①, ②のいずれも見られない。

注  
1. 重症と判断された場合、速滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮する。  
2. 重症の場合、厚生労働省「難治性の肝・胆道系疾患に関する調査研究班」慢性肝炎分科会で作成された慢性肝炎スコアリングシステム、MELDスコアも参考にする。  
3. 中等症の症例で、重症高度の場合も専門機関への紹介を考慮する。

表2.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3. 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例
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例
PI	有:3例, 無:38例, 不明:1例	PGE	有:0例, 無:40例, 不明:2例
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4.全国集計により集積された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5.2014年度急性肝不全登録症例 25例

性別	男性:9例、女性:16例
転帰	死亡:7例(肝不全死:2例、非肝不全死:5例) 生存:15例 肝移植:3例
年齢	平均58.76歳, 中央値63歳(31-77歳)
臨床病型	急性肝不全非昏睡型:14例、 急性肝不全昏睡型急性型:2例、 慢性肝不全昏睡型亜急性型:8例、 LOHF:1例
検討項目	臨床兆候、臨床検査所見、画像検査所見

図1. 重症化判定基準項目合致数別の予後

