

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サブ解析報告

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:平成27年度の自己免疫性肝炎全国調査により得られた1,682人の情報をもとにサブ解析した。1)高年齢発症・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。70歳以上の発症が全体の25%を占めた。高年齢発症例は薬物服用歴が多く, 悪性腫瘍発生が多かった。一方, 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かった。男性は改訂版 AIH スコアが低く, 飲酒歴が多かった。脂肪肝合併例は15.6%ありALP値が低いがその他特徴的なことはなかった。ステロイド無効例には, HLA-DR4陽性例はいなかった。再燃例はIgG値が高く, 予後が不良であった。今回の多数例解析により年齢, 性, 脂肪肝合併例, 治療効果や再燃に関するAIHの臨床学的な特徴が明らかになった。今後また定期的な調査を行い長期予後や疫学的動向をみつつ, さらに発癌や生活の質などに対する調査が必要だと思われた。

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
消化器内科 教授

高橋 敦史 福島県立医科大学
消化器内科 講師

(2009年1月1日から2013年12月31日に新規に診断されたAIHを対象。)により得られた1,682人の情報をもとにサブ解析した。有意差検定はLogistic解析を用いて行った。(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。

A. 研究目的

平成27年度の自己免疫性肝炎(AIH)全国調査でAIHの発症年齢が60歳を超え, 急性肝炎が約1割, ステロイド導入が8割に増加したことなど疫学的・臨床的特徴と治療状況が明らかになった。今回さらなる解析を行い, 1)高年齢発症・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ることとした。

B. 研究方法

平成27年度の自己免疫性肝炎全国調査

C. 研究結果

(1)高年齢発症・若年発症の検討(表1, 2)
診断時年齢が明らかな1,404人を対象に70歳以上を高年齢, 40歳未満を若年とし解析を行った。高年齢発症は408人(25%), 若年発症は143人(9%)であった(図1, 2)。高年齢発症者は非高年齢者に比べ, 薬物服用歴が多く(56.5% vs 38.7%, $p<.0001$), ALTが低く(337.4 vs 410.9, $p=0.0150$), 自己免疫性疾

患の合併が少なく(20.7% vs 26.0%, p=0.0032), 悪性腫瘍の発生が多かった(12.2% vs 5.8%, P=0.0355). 若年発症は薬物服用歴が低く(30.0% vs 44.5%, p=0.0068), γ GTP 値が低く(156.9 vs 212.7, p=0.0017), 自己免疫疾患の合併が多く(34.0% vs 23.8%, p=0.0038), 悪性腫瘍の発生が少なかった(2.1% vs 8.9%, p=0.0429). 病理組織学的には急性肝炎像が多かった(21.1% vs 11.0%, p=0.0048).

(2)男性の特徴(表3)

男性は217人(12.9%)で女性(1,459人)と比較したところ, 診断基準改訂版のスコアが有意に低く(10.5 vs 13.3, p=0.0009), 飲酒歴が多かった(48.1% vs 14.2%, p<0.0001). 生化学データや治療効果・再燃率に差はなかった。

(3)脂肪肝合併例(表4)

脂肪肝合併例は256人(15.6%)で脂肪肝合併例は非合併例と比較しALP値が有意に低かったが(434.3 vs 516.8, p=0.0023)その他に差はなかった。

(4)ステロイド無効例(表5)

ステロイド治療は1,190人(97.9%)に効果があり26人(2.1%)には効果がなかった。比較すると効果ありではHLA-DR4陽性率が高かった(68.8% vs 0.0%, p=0.0324)。つまり, HLA-DR4陽性例はすべて治療効果がみられた。

(5)再燃例

再燃は254人(23.5%)にみられた。再燃ありでは死亡率が高く(7.7% vs 3.8%, p=0.0207), IgG値が低かった(2492.1 vs 2354.5, p=0.0245)が多変量解析では有意なものはない。

D. 考察

平成27年度の全国調査で診断時平均年齢は60歳を超えさらに高齢化が目立っていた。そのため発症年齢によるAIHの特徴をみた。70歳以上の高齢発症は全体の25%を占めており, 薬物服用歴が多く, 悪性腫瘍の発生が多かった。これは一般高齢者の特徴でもあり, 高齢発症AIHの特徴かどうかは一般人と年齢・性を調整し比較検討する必要がある。若年発症例は他の自己免疫疾患の合併が多いことを考慮しきちんと確認を行うべきである。

男性や脂肪肝合併例に特筆すべき特徴はなかった。

ステロイド治療は行った症例の97.9%に効果があり, 高い著効率は日本のAIHの特徴でもある。効果の有無を分けたのは唯一HLA-DR4の有無であり, 過去の報告と同様であった。一方再燃に関する因子は多変量解析では明らかにならなかった。ただ, 再燃例は診断時IgG値が高値であり, 死亡・肝移植率が高く予後が不良であったため, より注意深く経過観察する必要がある。

E. 結論

平成27年度のAIH全国調査により得られた情報をもとにサブ解析を行った。前回の疫学的動向に加え, 年齢, 性, 脂肪肝合併例, 治療効果や再燃に関するAIHの臨床学的な特徴が明らかになった。今後も定期的な調査を行い長期予後や疫学的動向をみつつ, さらに発癌や生活の質などに対する調査が必要だと思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

有永照子、井出達也、宮島一郎、緒方啓、桑原礼一郎、天野恵介、鳥村拓司・自己免疫性肝炎の肝障害程度による治療およびステロイド投与量の選択・第52回 肝臓学会総会・ホテルニューオータニ幕張ほか、千葉・2016/5/19

Teruko Arinaga-Hino, Tatsuya Ide, Takuji Torimura・Clinical Characteristic of AIH-PBC Overlap Syndrome - Comparison with AIH alone -・第58回 JDDW・神戸コンベンションセンター, 神戸・2016/11/3

荒木俊博、有永照子、古賀浩徳、江森啓悟、井出達也、宮島一郎、岡部義信、緒方 啓、桑原礼一郎、天野恵介、安元真希子、鳥村拓司・IgG4 関連疾患が合併した自己免疫性肝炎の一例・第108回日本消化器病学会九州支部例会・ホテル日航熊本, 熊本・2016/11/25

堀まいさ、板野晋也、久賀征一郎、杉山元、山口倫、有永照子、鳥村拓司・急性発症した自己免疫性肝炎の2例・第108回日本消化器病学会九州支部例会・ホテル日航熊本, 熊本・2016/11/25

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

図1. AIH診断時年齢分布(n=1,404)

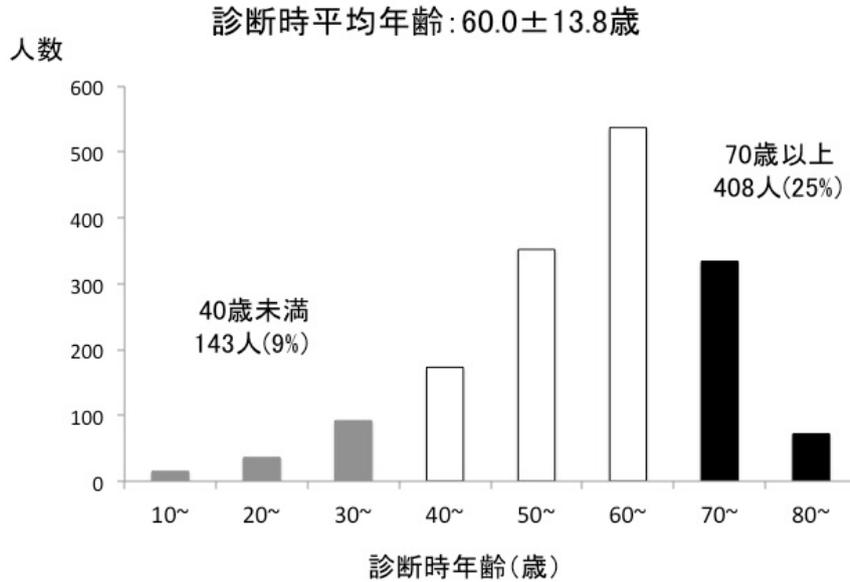


表1. 高齢者(70歳以上)の特徴

	高齢(408)	非高齢(1,205)	Logistic	
診断時年齢	75.2±4.4	54.9±11.9		
M:F(M%)	62:346(15.2)	147:1058(12.2)		
AIH score 改訂版	12.3±4.1	13.2±4.4	0.0002	
AIH score 簡易版	5.6±1.3	5.7±1.3		
飲酒 有/無 (有%)	61/322(15.0)	225/912(18.7)		
薬物 有/無 (有%)	217/167(56.5)	437/693(38.7)	<0.0001	<0.0001
ALT	337.4±378.2	410.9±476.0	0.0035	0.0150
TB	3.1±5.1	3.3±5.4		
IgG	2346.1±823.5	2350.2±885.4		
ALP	501.6±318.8	510.0±356.1		
γ GTP	191.5±166.0	213.2±213.7		
HLA-DR4 有/無 (有%)	49/22(69.0)	147/73(66.8)		
病理組織(CH/LC/AH)(%)	78.8/7.7/12.1	79.6/6.6/11.7		
脂肪肝 有/無 (有%)	62/333(15.7)	187/995(15.8)		
自己免疫疾患合併 有/無 (有%)	84/322(20.7)	310/881(26.0)	0.0290	0.0032
PBC 有/無 (有%)	15/391(3.7)	45/1146(3.8)		
悪性腫瘍発生 有/無 (有%)	49/352(12.2)	68/1115(5.8)	<0.0001	0.0355
PSL治療 有/無 (有%)	324/86(79.0)	964/227(80.9)		
治療効果 有/無 (有%)	286/7(97.3)	866/16(98.1)		
再燃 有/無 (有%)	63/230(21.5)	212/665(24.2)		
転帰 死亡・移植・生存(死亡%)	39/1/373(9.4)	29/2/1175(2.4)	<0.0001	

表2. 若年者(40歳未満)の特徴

	若年(143)	40歳以上(1,476)	Logistic	
診断時年齢	30.5±7.4	62.9±10.4		
M:F(M%)	20:123(14.0)	189:1281(12.9)		
AIH score 改訂版	13.8±4.4	12.9±4.3	0.0114	
AIH score 簡易版	5.7±1.5	5.7±1.3		
飲酒 有/無 (有%)	18/120(13.0)	268/1119(19.3)		
薬物 有/無 (有%)	41/96(30.0)	613/764(44.5)	0.0008	0.0068
ALT	463.0±550.7	385.4±443.3		
TB	3.0±4.2	3.3±5.4		
IgG	2309.0±973.7	2353.1±859.7		
ALP	529.5±434.9	505.8±337.4		
γ GTP	156.9±134.9	212.7±207.8	0.0004	0.0017
HLA-DR4 有/無 (有%)	15/8(65.2)	181/87(67.5)		
病理組織(CH/LC/AH)(%)	69.5/5.5/21.1	80.4/7.0/11.0	0.0048	0.126
脂肪肝 有/無 (有%)	16/122(11.6)	234/1206(16.3)		
自己免疫疾患合併 有/無 (有%)	48/93(34.0)	45/1110(23.8)	0.0089	0.0038
PBC 有/無 (有%)	7/134(5.0)	53/1403(3.6)		
悪性腫瘍発生 有/無 (有%)	3/139(2.1)	114/1328(7.9)	0.0037	0.0429
PSL治療 有/無 (有%)	100/2(98.0)	1052/21(98.0)		
治療効果 有/無 (有%)	286/7(97.3)	866/16(98.1)		
再燃 有/無 (有%)	26/77(25.2)	249/818(23.3)		
転帰 死亡・移植・生存(死亡%)	3/1/139(2.1)	65/2/1409(4.4)		

表3. 性別による比較

	男性(217)	女性(1,459)	Logistic	
診断時年齢	60.8±14.9	59.9±13.5		
AIH score 改訂版	10.5±4.1	13.3±4.2	0.0003	0.0009
AIH score 簡易版	5.6±1.4	5.6±1.3		
飲酒 有/無 (有%)	99/107(48.1)	195/1178(14.2)	0.0006	<0.0001
薬物 有/無 (有%)	98/109(47.3)	573/787(42.13)		
健康食品 有/無 (有%)	15/186(7.5)	136/1155(10.5)		
ALT	424.1±453.2	380.9±450.5		
TB	4.0±6.7	3.1±5.0		
IgG	2339.6±1007.6	2354.8±869.1		
ALP	518.1±370.1	502.9±340.3		
γ GTP	283.4±272.0	194.8±186.6		
HLA-DR4 有/無 (有%)	21/21(50.0)	177/75(70.2)		
HLA-DR2 有/無 (有%)	5/34(12.8)	21/220(8.7)		
病理組織(CH/LC/AH)(%)	77.8/8.8/11.9	79.8/6.4/11.7	0.0110	
脂肪肝 有/無 (有%)	35/175(16.6)	219/1202(15.4)		
自己免疫疾患合併 有/無 (有%)	24/188(11.3)	383/1059(26.6)	0.0248	
PBC 有/無 (有%)	8/204(3.8)	53/1389(3.7)		
悪性腫瘍発生 有/無 (有%)	16/196(7.6)	107/1321(7.5)		
PSL治療 有/無 (有%)	187/29(86.6)	1144/298(79.3)		
治療効果 有/無 (有%)	163/3(97.6)	1024/23(97.7)		
再燃 有/無 (有%)	43/123(25.9)	242/799(23.2)		
転帰 死亡・移植・生存(死亡%)	15/0/202(6.9)	56/3/1400(4.2)		

表4. 脂肪肝合併の有無による比較

	脂肪肝あり(256)	脂肪肝なし(1,381)	Logistic	
M:F	35:219(13.8)	175:1202(12.7)		
診断時年齢	60.8±12.7	59.9±13.8		
AIH score 改訂版	12.6±4.2	13.1±4.3		
AIH score 簡易版	5.7±1.3	5.7±1.3		
飲酒 有/無 (有%)	51/192(19.9)	235/1070(17.0)		
薬物 有/無 (有%)	114/126(44.5)	540/752(39.1)		
ALT	312.6±420.4	404.0±457.7	0.0018	
TB	2.7±5.1	3.3±5.3		
IgG	2234.7±720.9	2371.0±914.8		
ALP	434.3±315.7	516.8±348.4	0.0001	0.0023
γ GTP	187.9±193.0	208.6±200.0		
HLA-DR4 有/無 (有%)	22/9(71.0)	173/87(66.5)		
HLA-DR2 有/無 (有%)	3/23(11.5)	22/229(8.8)		
病理組織(CH/LC/AH)(%)	79.3/7.9/9.3	951/80/150		
自己免疫疾患合併 有/無 (有%)	59/195(23.2)	325/1038(23.8)		
PBC 有/無 (有%)	6/249(2.4)	47/1316(3.5)		
悪性腫瘍発生 有/無 (有%)	20/233(7.9)	101/1256(7.4)		
PSL治療 有/無 (有%)	188/64(74.6)	119/249(81.8)	0.0107	
治療効果 有/無 (有%)	170/8(96.1)	995/18(98.0)		
再燃 有/無 (有%)	38/149(20.3)	244/759(24.3)		
転帰 死亡・移植・生存(死亡%)	6/0/250(4.3)	64/3/1314(4.6)		

表5. 治療効果の有無による比較

	効果あり(1,190)	効果なし(26)	Logistic	
M:F	163:1024(13.7)	3:23(11.5)		
診断時年齢	60.1±13.5	60.0±15.2		
AIH score 改訂版	13.2±4.3	14.1±2.7		
AIH score 簡易版	5.7±1.3	5.7±1.3		
飲酒 有/無 (有%)	219/910(18.7)	1/23(4.2)	0.0342	
薬物 有/無 (有%)	478/635(43.0)	10/14(41.7)		
ALT	453.8±462.3	374.5±516.6		
TB	3.7±5.6	5.9±8.6		
IgG	2399.3±905.5	2338.6±1127.9		
ALP	511.4±336.3	490.7±242.4		
γ GTP	213.7±184.4	206.8±199.4		
HLA-DR4 有/無 (有%)	147/69(68.1)	0/3(0.0)	0.0093	0.0324
HLA-DR2 有/無 (有%)	21/184(10.2)	1/3(0.0)		
病理組織(CH/LC/AH)(%)	77.4/6.8/13.8	75.0/5.0/20.0		
脂肪肝 有/無 (有%)	171/995(14.7)	7/18(28.0)		
自己免疫疾患合併 有/無 (有%)	283/891(24.1)	8/18(30.8)		
PBC 有/無 (有%)	34/1140(2.9)	0/26(0.0)		
悪性腫瘍発生 有/無 (有%)	82/1087(7.0)	2/23(8.0)		
転帰 死亡・移植・生存(死亡%)	49/2/1140(4.1)	4/0/22(15.4)		