

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
総合研究報告書

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：自己免疫性肝炎（AIH）分科会においては、AIHに関する全国・班内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なうことを目的とした。全国調査においては、105施設から1682例の調査票が回収され、新規診断された（2009.1～2013.12）症例の解析を行った。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にし、現状での診断指針案を作成した。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。診療ガイドラインは、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）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、以下の6項目を実施した。

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

B. 研究結果・考察

- 1) AIH 全国調査（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にすることを目的

に全国調査を行い、105施設から1682例の症例が集積された。初診時平均年齢は60.0 ± 13.8歳で男女比は1 : 6.7で女性に多く、60歳代が最も高頻度であった。診断時の血液検査成績（平均値）はAST348.5 U/L、ALT 386.5 U/L、ALP 505.3 U/L、TB 3.5mg/dl、IgG 2352 mg/dlであった。ALTが100 U/L以下は1672例中520例（31.1%）IgGが1700 mg/dl以下は1279例中348例（27.2%）であった。抗核抗体の中央値は160倍で1650例中1540例（93.3%）が40倍以上であり、HLADR4は295例中198例（67.1%）だった。肝病理組織所見は1208例中、慢性肝炎1160例（80%）、急性肝炎171例（12%）、肝硬変98例（7%）であった。治療内容は、ステロイド治療は1664例中1336例（80.3%）で実施、初期導入量の中央値は30mg/日、97.7%で効果を認め23.5%で再燃を認めた。ステロイド以外の治療薬ではウルソデオキシコール酸（UDCA）が1208例中1086例

(89.9%)、アザチオプリンが146例(12.1%)で投与されていた。ステロイド治療のない328例ではUDCAが276例(84.1%)で投与されていた。自己免疫性疾患の合併は1659例中401例(24.5%)で、主な疾患は慢性甲状腺炎125例(7.5%)、シェーグレン症候群95例(5.7%)、原発性胆汁性胆管炎(PBC)60例(3.6%)であった。一方、悪性疾患の合併は1646例中108例(6.6%)で、肝細胞癌30例(1.8%)、乳癌20例(1.2%)、胃癌13例(0.8%)の順で多い結果であった。

さらにサブ解析を行い、1)高齢者、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。その結果、高齢、男性、脂肪肝合併はいずれも改訂版AIHスコアが低く、高齢では自己免疫疾患合併率が低かった。今回の解析ではステロイド無効の因子はHLA-DR4陰性、再燃の因子はIgG高値であることが示された。

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)

急性肝炎様発症するAIHは稀ではなく、特に非典型例である急性肝炎期AIHの診断は現状困難である。また、一部では急性肝不全へ進行し予後不良となる。これら症例の診断および治療指針を策定することを目的としている。AIH分科会施設を中心に症例を集積し、臨床・病理評価施行した。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。AIH分科会施設を中心に86症例を集積した。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、emperipolesis)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)

現在のAIH診療ガイドラインで採用した重症度判定基準については、その有用性について十分な検証がなされていない。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、判定基準を改訂することを目的とした。「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た。したがって、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。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、考慮が必要であり、今後更なる検討による判定要素の再考も必要である。

一方、慢性症例の重症度評価も再考された。そこで、重症の判定基準を見直し、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に変更した。

4) 患者 QOL 調査 (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、現在のわが国における実態を把握する必要がある。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)を用いて調査を実施した。CLDQ、SF36共にAIH患者では健常人に比べQOLの低下が認められた。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。

5) 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。(資料)

C. 結論

AIH分科会では、AIH全国調査結果、急性期AIHの診断指針案、重症度判定基準の改訂、患者QOL調査結果、自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2016) を成果として作成した。