

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臨床像

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：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が、急性に発症し、組織学的にも急性肝炎像を呈する急性肝炎期 AIH の存在が明らかになった。本研究では、急性期 AIH の臨床像を明らかにすることを目的とした。7 施設で急性期肝炎 AIH と臨床的に診断した 86 症例を 4 名の病理医による検討をふくめ、その臨床像を解析した。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。gGTP、ALP 高値例で再燃する傾向がみられたが、再燃と ANA、IgG との相関はみられなかった。急性肝炎期 AIH の診療指針の策定、検証が必要であり、また、今後、原因・発症機序の解明、特異的な診断法の開発が待たれる。

共同研究者

大平弘正（福島医科大学）  
 AIH 分科会 班員  
 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）

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急性肝炎期自己免疫性肝炎の存在が明らかになった。本研究では、急性肝炎期 AIH の臨床像を明らかにすることを目的とした。

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、86 症例を 4 名の病理医により検討し、急性肝炎期 AIH と診断、その臨床像を解析した。

（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。

C．研究結果

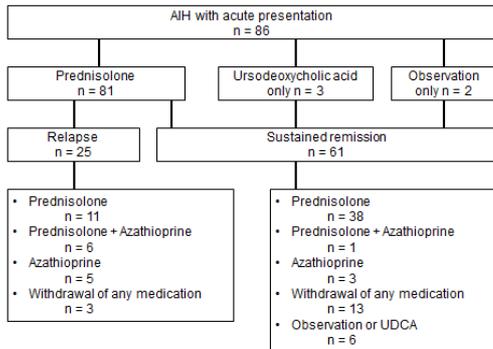
年齢は 10-86 歳で各年齢層にわたって発症が見られた。中央値は 55 歳と典型例よりは若年であった。抗核抗体は 27% で陰性であり、IgG は中央値で 1671 mg/dL であった。このため、国際診断基準のうち、簡易版では診断困難例が多くあることが示された。抗核抗体陽性例では IgG が高く、他の自己免疫疾患の合併率が高かった。

抗核抗体有無での比較

	ANA-negative N=22	ANA-positive N=64	P value
Age	57	54	N.S.
Gender (female)	82%	89%	N.S.
Laboratory data			
Albumin (g/dL)	3.5	3.8	N.S.
T-bilirubin (mg/dL)	5.6	3.7	N.S.
AST (U/L)	600	566	N.S.
ALT (U/L)	999	727	N.S.
GGT (U/L)	207	165	N.S.
ALP (U/L)	540	459	N.S.
IgG (mg/dL)	1,418	1,822	<0.001
IgM (mg/dL)	112	135	N.S.
Platelet count $\times 10^4/\mu\text{L}$	20.5	19.7	N.S.
Prothrombin time, %	79	80	N.S.
ASMA	25%	30%	N.S.
AMA-M2	14%	12%	N.S.
Scoring			
IAIHG score	14	16	0.004
Simplified score	4	6	<0.001
Duration between onset and liver biopsy (days)	29	20	N.S.
Pathological findings			
Fibrosis 0/1/2	32/36/32	33/48/19	N.S.
Rosette formation	44%	56%	N.S.
Central zone necrosis	64%	52%	N.S.
Perivenular necroinflammatory activity	77%	78%	N.S.
Lobular necrosis/inflammation 0/1/2/3	5/41/36/18%	2/56/33/8%	N.S.
Cobblestone appearance 0/1/2/3	27/59/19/5%	14/44/27/16%	N.S.
Plasma cell infiltration 0/1/2/3	14/73/3/4%	16/65/15/4%	N.S.
Emperipolesis	82%	91%	N.S.
Clinical outcomes			
Relapse	26%	30%	N.S.
Prognosis (death)	4.5%	2.0%	N.S.
Complication of other autoimmune diseases	9%	25%	0.006

副腎皮質ステロイドは 81 例で投与され、寛解後 25 例で経過中再燃している。再燃例では gGTP、ALP の高値であった。（ロジスティック回帰分析では、年齢、性別で補

正すると gGTP $\geq$ 200 でハザード比 2.98 (95% CI 1.01-8.77), p=0.047, ALP $\geq$ 500 でハザード比 3.20 (95% CI 1.12-9.10), p<0.030)



### 再燃・非再燃群の比較

	Relapse (N=25)	Non-relapse (N=60)	P value
Age	52	57	N.S.
Gender (female)	88%	87%	N.S.
Laboratory data			N.S.
Albumin (g/dL)	3.8	3.8	N.S.
T-bilirubin (mg/dL)	3.3	3.1	N.S.
AST (U/L)	674	487	N.S.
ALT (U/L)	857	657	N.S.
GGT (U/L)	249	154	0.039
ALP (U/L)	515	445	0.008
IgG (mg/dL)	1,822	1,636	N.S.
IgM (mg/dL)	164	126	N.S.
Platelet count $\times 10^4/\mu\text{L}$	21.0	19.0	N.S.
Prothrombin time, %	90	84	N.S.
ANA $\geq 40$	76	72	N.S.
ASMA	35%	25%	N.S.
AIHA-M2	20%	10%	N.S.
Scoring			
IAIHG score	14	15	N.S.
Simplified score	5	5	N.S.
Duration between onset and liver biopsy (days)	31	18	N.S.
Pathological findings			
Fibrosis 0/1/2	9/12/4	20/26/15	N.S.
Rosette formation	55%	52%	N.S.
Central zone necrosis	44%	59%	N.S.
Perivascular necroinflammatory activity	84%	70%	N.S.
Lobular necrosis inflammation 0/1/2/3	4/40/40/16%	3/56/33/5%	N.S.
Cobblestone appearance 0/1/2/3	8/49/24/20%	23/49/21/5%	N.S.
Plasma cell infiltration 0/1/2/3	8/68/12/12%	18/67/19/2%	N.S.
Emphyseal	96%	85%	N.S.

### D . 考察

臨床的に急性肝炎期 AIH とされた多数例での臨床データの検討を行ったが、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

急性肝炎期 AIH は、慢性の AIH と比較して、ALT 高値で抗核抗体陰性、IgG 基準値内の症例が存在する。経過中再燃する症例があり、ALP、gGTP 高値例はより

注意する必要がある。原因、発症機序の解明、特異的な診断法の開発が待たれる。

### F . 研究発表

#### 1. 論文発表

1) 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. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. J Gastroenterol. 2016 Oct 8. [Epub ahead of print] J Gastroenterol. 2017 May;52(5):631-640.

2) Umemura T, Joshita S, Hamano H, Yoshizawa K, Kawa S, Tanaka E, Ota M. Association of autoimmune hepatitis with Src homology 2 adaptor protein 3 gene polymorphisms in Japanese patients. J Hum Genet. 2017 Nov;62(11):963-967.

3) Oka S, Furukawa H, Yasunami M, Kawasaki A, Nakamura H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Yamashita H, Ario K, Ohta H, Sakai H, Yabuuchi I, Takahashi A, Abe K, Yatsushashi H, Tohma S, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K. HLA-DRB1 and DQB1 alleles in Japanese type 1 autoimmune hepatitis: The predisposing role of the DR4/DR8 heterozygous genotype. PLoS One. 2017 Oct 31;12(10):e0187325.

4) Nguyen Canh H, Harada K, Ouchi H, Sato Y, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Yoshizawa K, Takahashi A, Abe M, Kang JH, Koike K, Inui A, Fujisawa T, Takaki A, Arinaga-Hino T, Torimura T, Suzuki Y, Fujiwara K, Zeniya M, Ohira H, Tanaka A, Takikawa H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients. *J Clin Pathol.* 2017 Nov;70(11):961-969.

5) Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, Hiep NC, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Kang JH, Koike K, Zeniya M, Yasunaka T, Takaki A, Torimura T, Abe M, Yokosuka O, Tanaka A, Takikawa H; Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG). Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2018 Feb 23. doi: 10.1007/s00535-018-1444-4. [Epub ahead of print]

## 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