

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 中本 伸宏 慶應義塾大学医学部消化器内科 専任講師
鈴木 義之 虎の門病院肝臓内科 部長
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。本重症度判定基準は有用である一方科学的根拠が乏しく、当ワーキンググループでその妥当性について検証を行ってきた。昨年度の検討において、2014年の急性肝不全全国集計から得られた25例を対象とした重症化判定基準改定案の妥当性の検証の結果、本基準(改定案)が適切であると判断された。今年度は2011-2015年の急性肝不全全国集計135例(ALF-AIH コホート)、および単一肝移植施設30例(中本職員自験例; Keio-AIH コホート)を対象に本基準(改定案)の妥当性を再検証した。**目的:**生命予後をエンドポイントにし、自己免疫性肝炎の重症度判定基準(改定案)の妥当性を検証する。**成績:**本基準(改定案)の7項目(「肝性脳症」、「濁音界縮小または消失」、「ASTまたはALT>200IU/L」、「ビリルビン>5mg/dl」、「PT%<60%」、「肝萎縮」、「肝実質の不均質化」)のうち、いずれのコホートにおいても「肝性脳症」、「肝萎縮」、「PT%」について妥当性が検証され、「ビリルビン」についてはALF-AIHコホートにおいて妥当性が検証された。一方、「ASTまたはALT>200IU/L」、「肝実質の不均質化」において生命予後との関連は乏しかった。**考案:**ALF-AIHコホート、Keio-AIHコホート症例を用いた再検討の結果、本基準(改定案)は適切であり、重症例と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医・専門機関への相談を検討する必要があると考えられた。一方で、「年齢」や「感染症を含めたが合併症の有無」など他因子も重症度、予後に寄与する可能性があり、今後は前向き観察研究による検討が望まれる。

共同研究者

緒 柏松 慶應義塾大学医学部
消化器内科 助教

昨年度までの3回の検証についてまとめた上で改訂を行った重症度判定基準改定案(表1)の妥当性について検証を行った。

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、2012-2015年の急性肝不全全国集計135例(ALF-AIHコホート)および肝移植施設である慶應義塾大学病院で経験した30例(Keio-AIHコホート)の二つのコホートを対象にし、生命予後(内科治療で生存/内科治療で死亡・肝移植)をエンドポイントにし本基準(改定案)の妥当性を明らかにする。

・ALF-AIHコホート:2011-2015年の本研究班急性肝不全分科会(班長 埼玉医科大学 持田 智先生)による全国集計より自己免疫性肝炎と診断され急性肝不全、およびLOHFの診断基準に合致する135例を用いた(表2-4)。本コホートの症例背景:全例PT%<40%ないしPT-INR>1.5を満たす急性肝不全症例。内科治療で軽快76例(56%);内科治療で死亡42例(31%);肝移植で生存17例(13%)。国際AIH診断基準10点(疑診)以上:85%。急性肝不全昏睡型61例(45%);非昏睡型74例(55%)。

B. 研究方法

・Keio-AIHコホート:2007年より慶應義塾大学病院で入院加療を要した急性発

症型 AIH 症例 30 例を用いた (表 5, 6)。本コホートの症例背景: 本基準 (改定案) 重症に当たる症例 26 例; 中等症 4 例。内科治療で軽快 22 例 (73%); 内科治療で死亡 3 例 (10%); 肝移植で生存 5 例 (17%)。国際 AIH 診断基準 10 点 (疑診) 以上: 87%。

(倫理面への配慮)

いずれのコホートも症例連結不可能かつ侵襲を伴わない既存データを用いた研究であり、ALF-AIH コホートの急性肝不全症例は埼玉医科大学; Keio-AIH コホートは慶應義塾大学医学部それぞれの倫理委員会の承認のもとに実施され、ガイドライン改定の再検討は福島県立医科大学の倫理委員会の承認のもとに行われた。

C. 研究結果

・ALF-AIH コホート: 昏睡・非昏睡を含む 135 例を対象とした単変量解析では内科的死亡症例 (移植例を含む) は高齢であり、肝萎縮、II 度以上の肝性脳症、感染症の合併が有意に高率であった (表 2)。一方、画像上肝実質の不均質化 (地図状変化) の有無は予後に寄与しなかった。昏睡型を呈した 61 例に限定した単変量解析の結果、年齢以外に予後に寄与する背景因子を認めなかった (表 3)。血液検査の各項目のうち、単変量解析では総ビリルビン (T-Bil)、PT%、MELD score が有意な予後規定因子として抽出された。一方、AST または ALT 値は両群間に有意差を認めなかった。PT% (cut-off 27) の特異度が高い一方、T-Bil (cut-off 10.8)、MELD (cut-off 27) は感度に優れていた (表 4)。以上の三項目に加えて年齢を含んだ 4 項目を用いた多変量解析では、年齢、MELD が生命予後に寄与する因子として抽出された。

・Keio-AIH コホート: 症例背景の検討では、内科的死亡症例 (移植例を含む) において有意に肝不全、脳症、肝萎縮の合併率が高く、ALF-AIH コホートと同様、画像上肝実質の不均質化 (地図状変化) の有無は予後に寄与せず、感染症を合併した症例が予後不良であった (表 5)。血液検査の各項目を用いた単変量解析では PT% (または PT-INR) および MELD において両群間で

有意差を認めた (表 6)。

D. 考察

本基準 (改定案) の 7 項目 (表 1; 「肝性脳症」, 「濁音界縮小または消失」, 「AST または ALT > 200IU/L」, 「ビリルビン > 5 mg/dl」, 「PT% < 60%」, 「肝萎縮」, 「肝実質の不均質化」) について、いずれのコホートにおいても「肝性脳症」, 「肝萎縮」, 「PT%」について妥当性が検証され、「ビリルビン」については ALF-AIH コホートにおいて妥当性が検証された。「AST または ALT > 200IU/L」, 「肝実質の不均質化」において生命予後との関連は乏しかった。以上の結果から本基準 (改定案) は適切な基準と考えられ、重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医・専門機関への相談を考慮する必要がある。一方、本検討の limitation として今回のコホートのいずれにおいても重症例が多く含まれた集団であり、「PT%」, 「ビリルビン」, 「AST または ALT」の cut-off の妥当性の検証 (重症や中等症症例の拾い上げも含めて) が不十分である点あげられる。また、「年齢」や「感染症を含めたが合併症の有無」などの他の因子も重症度、予後に寄与する可能性があり、今後は前向き観察研究による検討が望まれる。

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 (改定案) を提示し、ALF-AIH コホート、Keio-AIH コホート症例を用いた再検討し、本基準 (改定案) の妥当性が確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

尾城啓輔、中本伸宏ら. 急性肝不全を呈する急性肝炎様自己免疫性肝炎の予後予測因子についての解析. 第 53 回日本肝臓学会総会.

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