

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

非アルコール性脂肪肝疾患を合併した自己免疫性肝炎患者（AIH）の特徴

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科 教授

研究要旨：2009-2013年に診断された自己免疫性肝炎の全国調査の結果を用い非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）を合併した自己免疫性肝炎（AIH）の特徴を検討した。NAFLDの定義を満たす対象1151例中NAFLD合併は196例（17.0%）であった。NAFLD合併群では非合併群と比べ、以下の特徴が明らかとなった。女性の割合が低い。高齢である 肝酵素の上昇が軽度 組織学的に形質細胞浸潤と小葉内の炎症の程度は軽度である一方、線維化は高度 ステロイド使用が少なく、ウルソ治療は多い 治療後の肝酵素やIgGが高い 他の自己免疫性疾患や悪性腫瘍の合併は同程度。NAFLD合併AIHは診断時高齢で線維化が進行していることから、通常AIHよりも診断が遅れていることが推察された。また、NAFLDの合併AIHではステロイド使用が少なく、その結果AIHの活動性が十分に抑えきれない可能性が示唆された。NAFLD合併AIHに対してはその特徴の理解が診療に重要である。

共同研究者

銭谷幹男 国際医療福祉大学
吉澤要 国立病院機構 信州上田医療センター
阿部雅則 愛媛大学消化器・内分泌・代謝内科
高木章乃夫 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器。肝臓内科学
鈴木義之 虎の門病院
藤澤知雄 済生会横浜市東部病院こどもセンター小児肝臓科
鳥村拓司 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門
姜 貞憲 手稲溪仁会病院消化器内科
中本伸宏 慶応義塾大学医学部消化器内科
小池和彦 東京慈恵会医科大学附属第三病院

田中 篤 帝京大学内科学講座
高橋敦史 福島県立医科大学消化内科

A．研究目的

生活習慣やステロイド治療の影響による肥満により自己免疫性肝炎（AIH）に脂肪肝を認めることがある。また、非アルコール性脂肪性肝炎の診断においてAIHとの鑑別が難しい場合もある。本研究では、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）を合併した自己免疫性肝炎（AIH）の特徴を明らかにすることを目的とした

B．研究方法

2009年から2013年に発症したAIHの全国調査1682例のうち、アルコール摂取20g/日以上、HBs抗原及びHCV抗体陽性例を除外し、肝病理所見で脂肪肝の診断が可能であった

1151 例を対象とした。NAFLD 合併の有無で性別、年齢、血液検査成績（診断時と治療開始後）肝病理組織所見、治療内容、合併症について比較検討した。

C. 研究結果

対象 1151 例中 NAFLD 合併は 196 例 (17.0%) であった。NAFLD 群 (A 群) は非合併群 (B 群) と比べ、女性の割合が低く (A : 82.7% , B : 88.4%)、高齢であった (A : 64 歳、B : 61 歳)。血液検査では AST (A : 112 , B : 239U/L)、ALT (A : 126 , B : 285U/L)、ALP (A : 351 , B : 439U/L)、GTP (A : 124 , B : 161U/L)、TB (A : 0.9 , B : 1.2mg/dL) いずれも NAFLD 群で有意に低値であった (表 1)。

表 1

| | NAFLDなし (N=955) | NAFLD あり (N=196) | P値 |
|-------------------------|------------------|------------------|---------|
| 女性 | 88.4% (845) | 82.7% (162) | 0.033 |
| 年齢 | 61 (51-69) | 64 (55-70) | 0.004 |
| AST (U/L) | 239 (97-556) | 112 (57-253) | < 0.001 |
| ALT (U/L) | 285 (109-643) | 126 (59-279) | < 0.001 |
| ALP (U/L) | 439 (321-611) | 351 (275-486) | < 0.001 |
| γ-GTP (U/L) | 161 (87-271) | 124 (74-244) | 0.016 |
| Total bilirubin (mg/dl) | 1.2 (0.8-3.1) | 0.9 (0.7-1.6) | < 0.001 |
| IgG (mg/dl) | 2178 (1764-2794) | 2108 (1755-2782) | 0.348 |
| ANA positivity | 89.0% (850/955) | 91.8 (178/194) | 0.313 |
| ANA (median) | 160 (80-640) | 160 (80-640) | 0.794 |
| ASMA positivity | 43.2% (144/333) | 33.9% (19/56) | 0.246 |
| HLA DR4 positivity | 66.4% (142/214) | 64.0% (16/25) | 0.990 |
| HLA DR2 positivity | 10.8% (22/204) | 4.3% (1/23) | 0.509 |

肝病理所見は、NAFLD 群では非合併群と比べ、形質細胞浸潤と小葉内の炎症の程度は軽度である一方、線維化は高度であった (表 2)。

表 2

| | NAFLD なし (N=955) | NAFLD あり (N=196) | P値 |
|-----------------------|-------------------|------------------|-------|
| インターフェイス肝炎 0/1/2 (no) | 42/212/657 | 6/41/139 | 0.426 |
| 門脈炎 0/1/2 (no) | 22/211/670 | 6/45/130 | 0.480 |
| 形質細胞浸潤 0/1/2 (no) | 92/306/455 | 27/75/78 | 0.010 |
| 線維化 0/1/2/3/4 (no) | 97/299/266/136/59 | 11/57/56/42/13 | 0.010 |
| 胆管障害, no (%) | 27.7% (229/825) | 25.8 (42/163) | 0.671 |
| ロゼット形成, no (%) | 39.1% (285/728) | 45.8% (65/142) | 0.168 |
| 小葉炎・壊死 0/1/2 (no) | 76/311/492 | 15/80/80 | 0.024 |
| 中心静脈周囲壊死, no (%) | 34.8% (218/627) | 30.6% (33/108) | 0.456 |
| エンペリボレーシス, no (%) | 13.9% (53/382) | 9.0 (6/67) | 0.366 |

治療ではステロイド使用が NAFLD 群で少なく (A : 75.0% , B : 84.5%)、ウルソ単独療法が多かった (A : 21.4% , B : 12.6%) (表 3)。治療開始後の血液検査では NAFLD 群で AST、ALT、TB、IgG が有意に高値であった (表 4)。一方、ステロイド治療を受けた患者の検討では、NAFLD 群で AST、ALT が有意に高値であ

た (表 5)。また、自己免疫性疾患や悪性腫瘍の合併に有意差は認めなかった (表 6)。

表 3

| 治療 | NAFLDなし (N=955) | NAFLD あり (N=196) | P値 |
|-------------------|-----------------|------------------|---------|
| 副腎皮質ステロイド | 84.5% (796/942) | 75.0% (147/196) | 0.002 |
| 初期量 (mg/day) | 30 (30-40) | 30 (30-40) | 0.688 |
| 維持量 (mg/day) | 5.0 (5.0-7.3) | 5.0 (4.8-7.1) | 0.934 |
| 維持期間 (月) | 15 (6-33) | 17 (6-37) | 0.730 |
| 副腎皮質ステロイド単独 | 31.2% (243/778) | 22.4% (32/143) | 0.043 |
| ステロイド+ウルソデオキシコール酸 | 52.1% (415/796) | 75.5% (111/147) | < 0.001 |
| ステロイドパルス治療 | 12.6% (92/730) | 10.6% (15/141) | 0.471 |
| ステロイドの効果 | 98.0% (700/714) | 98.5% (135/137) | 0.958 |
| ステロイド投与中の再燃 | 26.8% (186/693) | 21.2% (28/132) | 0.217 |
| ステロイド中止 | 12.5% (92/735) | 10.2% (14/137) | 0.540 |
| ウルソデオキシコール酸単独 | 12.6% (119/942) | 21.4% (42/196) | 0.002 |
| アザチオプリン | 10.6% (101/955) | 7.1% (14/196) | 0.184 |

表 4

| | NAFLDなし (N=955) | NAFLDあり (N=196) | P値 |
|-------------------------|------------------|------------------|---------|
| AST (U/L) | 21 (17-27) | 23 (19-38) | 0.001 |
| ALT (U/L) | 16 (11-23) | 20 (13-32) | < 0.001 |
| ALP (U/L) | 212 (164-278) | 228 (170-323) | 0.027 |
| γ-GTP (U/L) | 22 (15-40) | 23 (15-45) | 0.198 |
| Total bilirubin (mg/dl) | 0.6 (0.5-0.8) | 0.7 (0.5-0.9) | 0.026 |
| IgG (mg/dl) | 1300 (1075-1580) | 1390 (1133-1703) | 0.037 |

表 5

| Variables | NAFLDなし (N=796) | NAFLDあり (N=147) | P値 |
|-------------------------|------------------|------------------|---------|
| AST (U/L) | 21 (17-27) | 22 (18-38) | 0.023 |
| ALT (U/L) | 16 (11-23) | 19 (13-34) | < 0.001 |
| ALP (U/L) | 204 (160-266) | 214 (162-287) | 0.260 |
| γ-GTP (U/L) | 22 (15-39) | 23 (16-46) | 0.137 |
| Total bilirubin (mg/dl) | 0.6 (0.5-0.9) | 0.7 (0.5-0.9) | 0.113 |
| IgG (mg/dl) | 1250 (1045-1505) | 1333 (1081-1577) | 0.050 |

表 6

| 合併症 | NAFLDなし (N=955) | NAFLDあり (N=196) | P値 |
|-------------|-----------------|-----------------|-------|
| 自己免疫性疾患 | 26.0% (246/946) | 22.2% (43/194) | 0.287 |
| 慢性甲状腺炎 | 7.9% (75/946) | 7.7% (15/194) | 0.957 |
| シェーグレン症候群 | 7.0% (66/946) | 4.6% (9/194) | 0.300 |
| 原発性胆汁性胆管炎 | 3.9% (37/946) | 2.1% (4/194) | 0.294 |
| 関節リウマチ | 3.5% (33/946) | 1.5% (3/194) | 0.237 |
| 全身性エリテマトーデス | 2.4% (23/946) | 4.6% (9/194) | 0.145 |
| パセドウ病 | 1.4% (13/946) | 0% (0/194) | 0.204 |
| レイノー現象 | 0.7% (7/946) | 0.5% (1/194) | 0.896 |
| 全身性強皮症 | 0.5% (5/946) | 1.0% (2/194) | 0.756 |
| 特発性血管減少性紫斑病 | 0.5% (5/946) | 0.5% (1/194) | 0.606 |
| その他 | 2.5% (24/946) | 2.6% (5/194) | 0.913 |
| 悪性腫瘍 | 5.8% (54/938) | 6.2% (12/194) | 0.903 |
| 肝細胞癌 | 1.1% (10/938) | 1.5% (3/194) | 0.846 |
| 乳癌 | 1.0% (9/938) | 0.5% (1/194) | 0.853 |
| 胃癌 | 1.0% (9/938) | 0.5% (1/194) | 0.853 |
| 大腸癌 | 0.6% (6/938) | 0.5% (1/194) | 0.766 |
| 卵巣癌・子宮癌 | 0.4% (4/938) | 0.5% (1/194) | 0.669 |
| 肺癌 | 0.4% (4/938) | 0.5% (1/194) | 0.669 |
| その他 | 1.7% (16/938) | 1.5% (3/194) | 0.886 |

D. 考察

本研究で、NAFLD を合併した AIH の特徴が明らかとなった。多数例で治療前後の特徴を明らかとしたのは本検討が初めてとなる。

既報では NAFLD の合併の有無で性差や年齢差はないとされるが、本検討では NAFLD 合併では女性の割合が低く、高齢であった。女性

の割合が低かった理由としては、男性の方が女性に比べNAFLDの頻度が高いことを反映していると考えられた。また、NAFLD合併で高齢の理由として、もともとNAFLDを合併しているとAIHの診断が遅れる可能性やAIHの経過中にNAFLDを合併する可能性が推察された。

一方、NAFLD合併群で非合併群に比べ肝酵素上昇が非合併群より低値であったことは、線維化の進行や炎症が軽微であることを反映していると思われる。さらに、こうした血液検査所見や病理所見が、ステロイド治療がNAFLD群で少なくなった理由と考えられた。NAFLD合併AIHでは治療後も非合併群に比べ肝酵素やIgGが高値でありAIHの疾患活動性が抑制されていない可能性がある。ただし、ステロイド治療後に限れば、肝酵素はNAFLD合併群で高いものの、ビリルビンやIgGの有意差はなくなることから、ステロイド治療をしっかり行うことがAIH疾患活動性を抑制する点で重要である。

E．結論

NAFLD合併AIHにはいくつかの特徴があり、その理解はNAFLD合併AIHの診断および治療に必要である。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Abe K, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang JH, Nakamoto N, Fujisawa T, Tanaka A, Takikawa H, Japan AIH Study Group (JAIHSG). Nonalcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis. JGH OPEN. 2(2):54-58.2018

2) 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.

53(9):1079-1088.2018

3) Sogo T, Takahashi A, Inui A, Fujisawa T, Ohira H, Takikawa H; Japan AIH Study Group (JAIHSG). Clinical features of pediatric autoimmune hepatitis in Japan: A nationwide survey. Hepatol Res. 48(4):286-294.2018:

4) Migita K, Horai Y, Kozuru H, Koga T, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Fujita Y, Asano T, Sato S, Suzuki E, Matsuoka N, Kobayashi H, Watanabe H, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Ohta H, Sakai H, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Ario K, Yamashita H, Kamitsukasa H, Kohno H, Nakamura M, Furukawa H, Takahashi A, Kawakami A, Ohira H, Yastuhashi H. Medicine (Baltimore). 97(50):e13450. 2018

2. 学会発表

1) Atsushi Takahashi, Kei Moriya, Hiromasa Ohira, Teruko Arinaga-Hino, Mikiyo Zeniya, Takuji Torimura, Masanori Abe, Kaname Yoshizawa, Akinobu Takaki, Jong-Hon Kang, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa, Kaname Yoshizawa, Yoshiyuki Suzuki, Nobuhiro Nakamoto, Kazuhiko Koike, Hitoshi Yoshiji, Aya Goto, Atsushi Tanaka, Zobair M. Younossi, Hajime Takikawa; Japan AIH Study Group (JAIHSG). Health-Related Quality of Life in patients with autoimmune hepatitis: a questionnaire survey. THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS. Paris. 2018. April 11-15

2) 高橋敦史、有永照子、大平弘正 非アルコール性脂肪性肝疾患を合併する自己免疫性肝炎の特徴 第104回日本消化器病学会総会・東京・2018年4月20日

3) 高橋敦史、有永照子、大平弘正 自己免疫性肝炎におけるステロイドパルス治療の実態 第54回日本肝臓学会総会 大阪・2018年6月15日

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