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

重症自己免疫性肝炎の治療指針策定に向けての取り組み

研究協力者　阿部　雅則　　愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学　准教授
研究協力者　高木　章乃夫　岡山大学病院消化器内科　准教授
研究協力者　鳥村　拓司　　久留米大学内科学講座消化器内科部門　教授

研究要旨：自己免疫肝炎(AIH)の重症例の治療についてのエビデンスは確立されていない。昨年度は本研究班劇症肝炎分科会の全国調査に登録された急性肝不全、LOHFのうち成因がAIHであった症例を対象として解析した。今回は、急性肝不全以外の症例も含めて解析する目的で、以前に「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で行った急性発症型自己免疫性肝炎の班内調査で登録された症例について解析した。内科治療での生存率は重症例で66.1%、中等症例で98.5%であった。重症例ではmPSLパルス療法、免疫抑制剤の併用が行われていたが、レトロスペクティブな解析では治療効果は限定的である可能性が示された。今後はさらに調査を進め、重症型AIHの治療指針の策定を目指したい。

A．研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）の重症例ではステロイドパルス療法や肝補助療法などの特殊治療が効果を示す場合もあるが、これらの治療についてのエビデンスは確立されていない。（自己免疫性肝炎の診療ガイドライン(2016)）

本研究の目的は重症型AIHの治療指針を作成することである。 昨年度は、本邦の急性肝不全を呈したAIHの治療の現状について解析した。急性肝不全以外の症例についての解析も必要と考えられ、今回は「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（坪内博仁班長）で行われた急性肝炎型自己免疫性肝炎の実態調査の結果をもとに、治療法と予後を解析した。

B．研究方法

2007年1月～2012年12月までに診断した急性肝炎型自己免疫性肝炎について班内調査を行った（調査の詳細は厚生労働科学研究補助金　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」平成25年度総括・分担報告書に報告）。本調査では、22施設から179例の登録があったが、これらの症例を現在用いられている重症度分類を用いて治療と予後を解析した。

C．研究結果

１．登録症例の重症度は重症が65例、中等症が67例、判定不明が47例であった。

２．重症例（65例）の転帰は3名が不明であったが、生存が41例(66.1%)、死亡が15名、移植生存が6名であった。中等症（67例）では、1例のみが感染症で死亡していた。

３．重症例で治療法の記載のあった63例では、全例でPSLが投与され、37例（58.7%）

で mPSL パルス療法が行われていた。また、免疫抑制剤の併用は 13.1%で行われていた。
４.mPSL 施行例と非施行例では予後に差はなかった。また、ステロイド開始時期（発症から治療までの期間）と予後についても有意な差はなかった。

D．考察

今回の検討で現在の重症度分類の有用性が示されたが、多くの症例が分類不能に位置づけられた。この調査の限界として、重症度分類ができる以前の調査であるために、脳症や画像診断などの記載がなく、重症度が正確に診断できていない症例が存在している点があげられる。この点については、次回調査で再度解析すべき点と考えている。

また、重症例におけるステロイド開始時期（発症から治療まで）については、有意差はみられないものの、内科治療生存例（中央値 14.5 日）では死亡例・移植例（中央値 17.0 日）より短い傾向があり、早期治療の有用性についても症例を追加して解析する必要があると考えられた。

現在、研究班で行われている全国調査と班内調査により、さらなる検討を行う予定である。

E．結論

以前に行った急性肝炎期AIHの調査から重症AIH の治療の現状を明らかにした。今後はさらに調査を進め、重症型 AIH の治療指針の策定を目指したい。

F．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

1) Sasaki C, Yoshida O, Tada F, Sunago K, Tanaka T, Yukimoto A, Imai Y, Nakamura Y, Watanabe T, Koizumi Y, Shimizu T, Umeoka F, Murakami H, Hirooka M, Abe M, Miyaoka H, Hiasa Y. Clinical characteristics of antinuclear antibody-positive hepatocellular type drug-induced liver injury and autoimmune hepatitis. AASLD Liver Meeting 2018. (San Francisco, 2018 年 11 月 12 日)

2) 吉田理、阿部雅則、日浅陽一．当院における薬物性肝障害の変遷と抗核抗体陽性薬物性肝障害の特徴の検討．第104回日本消化器病学会総会パネルディスカッション（東京都、2018 年 4 月 20 日）

3) 吉田理、阿部雅則、日浅陽一．自己免疫性肝炎と肝細胞障害型薬物性肝障害の臨床病理像の比較．第 54 回日本肝臓学会総会ワークショップ（大阪市、2018 年 6 月 15 日）

4)阿部雅則．PBC 患者の QOL 改善を目指して．第 42 回日本肝臓学会東部会（東京都、2018 年 12 月 8 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