

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内科学（消化器）	准教授
研究協力者	鈴木 義之	虎の門病院肝臓内科	部長
研究協力者	小池 和彦	東京慈恵会医科大学附属第三病院	講師
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: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、遅滞なく適切な治療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。しかし、本重症度判定基準は有用である一方科学的根拠が十分でなく、当ワーキンググループでその妥当性について再検討を行い、2016年改訂版を発表した。今年度は2011-2016年の急性肝不全全国集計177例を用いて、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2016年改訂版の再検証を行うことを目的とした。**成績:**「年齢」、「肝萎縮」、「肝性脳症」、「肝萎縮」、「PT%」について妥当性が検証された。「肝実質の不均質化」と生命予後との関連は乏しかった。また、PT<60%はPT-INR>1.3に対応すると考えられた。**考察:**以上の結果から、下記の変更を加えた再修正案を作成した。(1)PT<60%、またはPT-INR>1.3と併記する；(2)「肝臓濁音界縮小または消失」、「肝サイズの縮小」を「肝萎縮」に統一する；(3)「肝実質の不均質化」は重症化とは必ずしも相関せず、本基準から除外する；(4)「高齢」発症は予後不良であり、註記に併記し注意喚起を行う。

共同研究者

榎 柏松 慶應義塾大学医学部内科学(消化器) 助教
銭谷 幹男 国際医療福祉大学 教授

A. 研究目的

これまでに計4回の検証の結果のもと、本研究班が策定した自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2013年)の自己免疫性肝炎の重症度判定基準の重症度分類が検討され、2016年改訂版(表1)として発表された(田中 篤ら、肝臓2018、59巻4号p211-216)。今回はその改訂版の再検証を目的として、2011-2016年の急性肝不全全国調査177例のデータを用いて生命予後(内科治療で生存/内科治療で死亡・肝移植)をエンドポイントとし検討を行った。

B. 研究方法

2011-2016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)による全国集計において自己免疫性肝炎と診断され、急性肝不全、および遅発性肝不全(LOHF)の診断基準に合致する177例を対象とした(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もしくはLOHF症例。内科治療で軽快103例(58.2%);内科治療で死亡55例(31.1%);肝移植で生存19例(10.7%)。国際AIH診断基準10点(疑診)以上:87%(データ欠損を除外した136例の中)。非昏睡型99例(55.9%);昏睡型51例(44.1%);そのうち昏睡急性型16例(9.0%)、昏睡亜急性型51例(28.8%);LOHF11例(6.2%)。

また、重症度分類 2016 年改訂版の臨床検査所見 PT 時間<60%に対応する PT-INR の評価について、慶應義塾大学病院において 2006 年から 2017 年に経験した急性肝不全・急性肝障害の 121 例を対象に検討し、他施設より発表された文献を考察した。

(倫理面への配慮)

本研究は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、急性肝不全全国集計は埼玉医科大学倫理委員会、当院急性肝障害の検討は慶應義塾大学医学部倫理委員会、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実施された。

C . 研究結果

2011- 2016 年の急性肝不全全国調査で自己免疫性肝炎による、昏睡・非昏睡を含む 177 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。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(表 2)。昏睡型を呈した 78 例に限定した単変量解析の結果、年齢 ($P<0.0001$) 以外に、肝萎縮 ($P=0.03$) も予後に寄与した(表 3)。発症時年齢 58 歳以上を cut-off とした場合、昏睡を伴う自己免疫性急性肝不全の内科治療のみでの死亡予測の感度 77%、特異度 88%、AUROC=0.81 であった(図 1)。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 22%)、MELD (cut-off 27)は感度に優れている一方、特異度は 40~60%程度であり、cut-off を満たさずに真の死亡を認めた症例も見られ陽性的中率の不足が懸念された(表 4)。以上の 3 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、肝萎縮が生命予後に寄与する因子として抽出された。

重症度分類 2016 年改訂版に掲げられる PT<60%に対応する PT-INR の評価につき、当院 2006 から 2017 年経験した急性肝不全・急性肝障害の 121 例を用いて検討したところ、INR=1.3 とほぼ対応した(図 2)。PT-INR=1.3 が急性肝障害における内科治療死亡の有効な指標とした岩手医大・鹿児島大の共同研究の報告と一致する結果であった(Mawatari et al. J Gastroenterol 2018)。

D . 考察

2011 年~2016 年の急性肝不全全国調査 177 例のデータより、「年齢」、「肝萎縮」、「肝性脳症」、「肝萎縮」、「PT%」についてその妥当性が検証された。一方、「肝実質の不均質化」は生命予後との関連は乏しかった。また、PT<60%は PT-INR>1.3 に対応すると考えられた。以上の結果をもとに、下記の変更を加えた再修正案を作成した(表 5)。

(1) PT<60%、または PT-INR>1.3 と併記する；(2) 臨床徴候 「肝臓濁音界縮小または消失」、画像所見 「肝サイズの縮小」を臨床所見 「肝萎縮」に統一し、註記に肝萎縮は CT volumetry が測定可能な場合は、肝容積対標準肝容積比を参考にする、を併記する；(3) 画像所見 「肝実質の不均質化」は重症を示す意義が乏しく重症度基準から除外する；(4) 「高齢」発症は予後不良であることから、註記に中等症の症例で、黄疸高度、60 歳以上の高齢者の場合も専門機関への紹介を考慮する、を併記する。

一方、「MELD」や「PT」は死亡予測において特異度が不足しており、今後の検討において、治療戦略(免疫抑制の強化、もしくは肝移植の準備)に繋がる予後予測システムの構築が望まれる。今回の検討から「感染症合併

の有無」が加えて生命予後に寄与する可能性があり、今後の検証が必要である。

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2016年改訂版を再検討し、再修正案を作成した。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

伊倉顕彦、中本伸宏ら．「重症型」急性発症型自己免疫性肝炎における内科治療での生存予測：ACLFの観点からの検討を含めて．JDDW 2018．

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

表1

自己免疫性肝炎重症度判定（2016年改訂版）

臨床徴候	臨床検査所見	画像検査所見
①肝性脳症あり	①ASTまたはALT>200U/l	①肝サイズ縮小
②肝濁音界縮小または消失	②ビリルビン>5mg/dl	②肝実質の不均質化
	③プロトロンビン時間<60%	

重症： 次の1, 2, 3のいずれかが見られる。 1. 臨床徴候：①または②、 2. 臨床検査所見：③ 3. 画像検査所見：①または②
中等症： 臨床徴候：①, ②, 臨床検査所見：③, 画像検査所見：①, ②が見られず、 臨床検査所見：①または②が見られる。
軽症： 臨床徴候：①, ②, 臨床検査所見：①, ②, ③, 画像検査所見：①, ②のいずれも見られない。

注

- 重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮する。
- 重症の場合、劇症肝炎分科会の予後予測モデル、MELDも参考にする。
- 中等症の症例で、黄疸高度の場合も専門機関への紹介を考慮する。

表2

急性肝不全（昏睡、非昏睡を含む）を呈する自己免疫性肝炎患者背景の比較：全国調査2011-2016年データより

項目	全体	内科的生存	内科的死亡	P（単変量）
N	177	103	74	
性別 男:女	38: 139	20: 83	18: 56	0.46
年齢	62.6	53.3	62.6	0.0001**
国際スコア (41例欠損)	13 (2- 22)	14 (5- 22)	12 (2- 19)	0.013*
脳症 Y: N	78: 99	17: 86	61: 13	<0.0001***
濁音界消失 Y: N (122例欠損)	27/28	2: 12	25: 16	0.004**
肝萎縮 Y: N (5例欠損)	83: 89	30: 70	59: 13	<0.0001***
地図状 Y: N (47例欠損)	84: 46	27: 56	19: 28	0.45
感染症 Y: N (5例欠損)	46: 126	13: 89	33: 37	<0.0001**

表3

急性肝不全（昏睡限定）を呈する自己免疫性肝炎患者背景の比較：
全国調査2011-2016年データより

項目	全体	内科的生存	内科的死亡	P（単変量）
N	78	17	61	
性別 男:女	20: 58	5: 12	15: 46	0.76
年齢	58.4	43.8	62.5	<0.0001***
脳症 急性/亜急性 /LOHF	16/51/11	4/11/2	12/40/9	0.70
国際スコア (19例欠損)	13 (2- 22)	13.5 (10- 22)	13 (2- 19)	0.20
濁音界消失 Y: N (29例欠損)	27: 22	2: 7	25: 15	0.06
肝萎縮 Y: N (3例欠損)	62: 13	10: 6	52: 7	0.03*
地図状 Y: N (23例欠損)	26: 29	9: 5	17: 24	0.22
感染症 Y: N (2例欠損)	32: 44	4: 13	28: 31	0.10

図1

急性肝不全（昏睡限定）を呈する自己免疫性肝炎患者の発症時の年齢
は予後に寄与する：全国調査2011-2016年データより

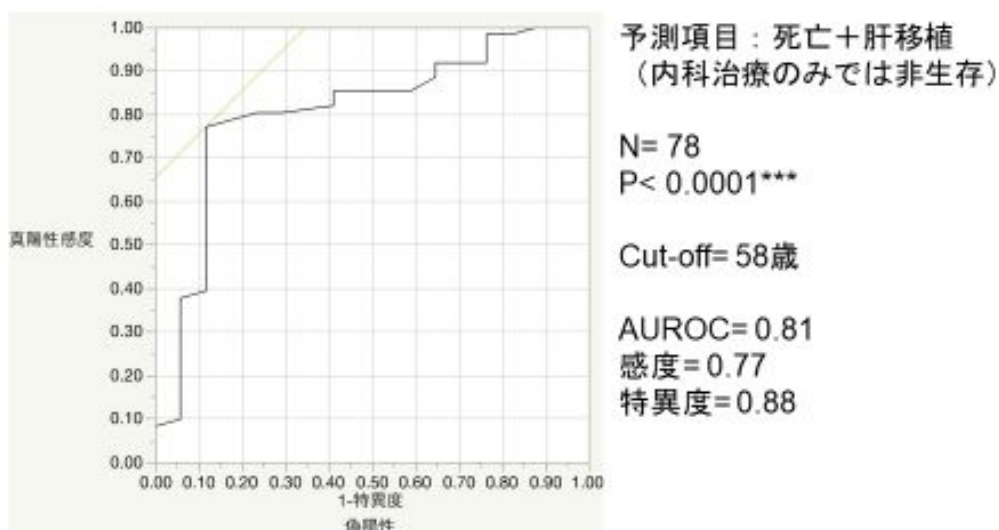


表4

急性肝不全（昏睡限定）を呈する自己免疫性肝炎患者
血液生化学指標の比較：全国調査2011-2016年データより

項目	全体	内科的生存	内科的死亡	P	Cut-off	AUROC	（内科的死亡予測）	
							感度	特異度
N	78	17	61					
T-Bil (8例欠損)	15.8	10.7	17.2	0.0050**	9.6	0.73	0.62	0.84
PT-% (7例欠損)	30.6%	37.3%	28.5%	0.0242*	22%	0.69	1.00	0.62
INR (8例欠損)	2.38	1.83	2.56	0.0260*	2.56	0.68	1.00	0.62
AST (7例欠損)	515	801	431	0.85				
ALT (6例欠損)	505	828	413	0.84				
Cre (9例欠損)	1.00	0.64	1.10	0.02*	0.58	0.70	0.64	0.73
MELD (13例欠損)	27	22	29	0.0003**	27	0.82	1.00	0.40

多変量（昏睡限定）：「年齢」「肝萎縮」「T-Bil」「PT-%」「MELD」での解析では、「年齢」、「肝萎縮」、「MELD」が有意な因子として残る

図2

2006~2017年 当院で経験した
急性肝不全・急性肝障害・ACLF 121例：PT%とPT-INRの関連

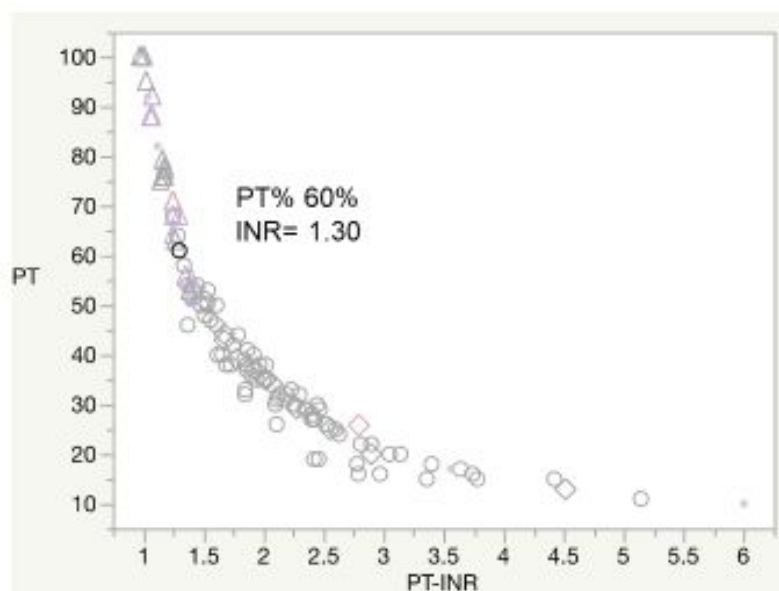


表5

自己免疫性肝炎 重症度（再修正案）

臨床所見	臨床検査所見
①肝性脳症あり	①ASTまたはALT>200IU/l
②肝萎縮あり	②ビリルビン>5mg/dl
	③プロトロンビン時間<60%, または \geq INR 1.3

<p>重症： 次の1, 2, 3のいずれかが見られる。 1. 臨床所見：①または②, 2. 臨床検査所見：③</p>
<p>中等症： 臨床所見：①, ②, 臨床検査所見：③, が見られず, 臨床検査所見：①または②が見られる。</p>
<p>軽症： 臨床所見：①, ②, 臨床検査所見：①, ②, ③, のいずれも見られない。</p>

注

- 重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮する。
- 重症の場合、劇症肝炎分科会の予後予測モデル、MELDも参考にする。
- 中等症の症例で、黄疸高度、60歳以上の高齢者の場合も専門機関への紹介を考慮する。
- 肝萎縮はCT volumetryが測定可能な場合は、肝容積対標準肝容積比を参考にする。