

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分科会総括研究報告書

自己免疫性肝炎に関する研究

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科学講座 主任教授

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）分科会においては、全国調査の解析、急性肝炎期 AIH の臨床・病理所見の評価、重症度判定基準の見直し、患者 QOL 調査の解析を行った。これら研究成果をもとに、先に研究班で作成された自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2016 年）に追記、修正を行い、自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2016）ver3 を作成し公表した。

A．研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）分科会では、AIH に関する全国・班内調査結果および科学的根拠に基づいて診断指針、重症度判定、診療ガイドラインの改訂を行うことを目的とする。分科会では以下の 1）～5）について調査研究を行い、ガイドラインの改訂に反映させる。

- 1）成人および小児 AIH 全国実態調査（藤澤知雄、大平弘正）
- 2）急性肝炎期 AIH の臨床、病理所見の評価
臨床評価（吉澤要、姜貞憲）
病理評価（原田憲一）
- 3）重症度判定基準の見直し（鈴木義之、中本伸宏、小池和彦、銭谷幹男）
- 4）重症 AIH の治療の現状評価（阿部雅則、高木章乃夫、鳥村拓司）
- 5）AIH の QOL 調査（大平弘正）
- 6）診療ガイドラインの改訂

B．研究方法

成人および小児 AIH の全国実態調査については、調査票を作成するとともに、調査担当施設である福島県立医科大学および関連施設倫理委員会において調査についての承認を得る。成人の AIH については、2014 年 1

月から 2017 年 12 月（4 年間）の新規診断症例を対象とする。送付先は日本肝臓学会理事、評議員、滝川班班員の 138 施設とする。2018 年 9 月から調査を開始し、2019 年 1 月 18 日を締め切りとした。前回調査項目と比べると、重症度判定、診断スコア、合併症（高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症など）、治療経過（6 か月、1 年後の検査結果）を新たに追加している。小児 AIH については、2018 年実施した疫学調査で抽出された対象施設 34 施設、59 症例を対象として 2 次調査として実施する。

急性肝炎期 AIH の臨床、病理所見の特徴については、AIH 以外の急性肝炎例の臨床データおよび肝組織所見について集積を分科会内施設で実施する。

重症度判定基準の見直しについては、全国調査（調査票に新たに PT-INR を追加する）および急性肝不全データを踏まえて改訂する。

重症 AIH の治療の現状評価においては、劇症肝炎分科会データ、全国調査データから現状の治療実態を評価する。

AIH の QOL 調査のサブ解析では、前回調査

データも参考として、AIH 患者 50 例、SVR 後の C 型慢性肝炎患者 38 例、PBC 患者 48 例を対象とし、CLDQ、患者情報、体組成、握力、骨密度を測定し QOL との関連を分科会内施設で評価する。

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、各施設の倫理委員会の承認を得てから実施する。

C . 研究結果

成人の AIH 全国調査では、54 施設、884 例の調査票が回収された。前回調査(2009-2013 年発症 AIH 調査)と比べ男性、50 代の頻度が増加し、急性肝炎が 11.7%から 21.5%へと増加していた。

小児の AIH 全国調査では、14 施設、35 症例が集積された。男女比 1 : 3.5、年齢(中央値)7 歳(8 か月 ~ 14 歳)、AIH の診断指針による判定では、典型 16 例、非典型 8 例、不明 11 例であった。初診時抗核抗体陰性 14 例、急性肝炎例 13 例と頻度が多いことが示された。治療においてはアザチオプリンが 31 例で多数例で使用されていた。これら調査結果から、成人と小児では臨床像および治療法に違いがあることが改めて確認された。

急性肝炎期 AIH の臨床的特徴として抗核抗体陰性、IgG が高値でないことから、改定版国際診断基準や簡易型診断基準スコアでは確定診断できない症例が認められた。AIH では特異的な診断法がなく、急性肝炎の原因検索で他疾患の除外が重要であることをガイドラインに追記した。また、病理学的所見では、急性発症 AIH はびまん性の肝細胞障害を示す急性肝炎像で特徴付けられ、特に中心静脈周囲炎から領域性の壊死である小葉中心性帯状壊死(centrilobular necrosis)を来す症例が多いこと、慢性肝炎 AIH でも出現する形質細胞浸潤、肝細胞口ゼット、

emperipolesis を認める症例も多いこと、診断に肝生検が有用であるが、臨床経過と共に組織像も随時変化することが診断を困難にすること、類似の組織像を呈する薬物性肝障害(DILI)との鑑別が困難な症例もあることをガイドラインに追記した。

重症度判定基準の見直しについては、PT60%について、急性肝不全・急性肝障害・ACLF 患者 121 例の検討から、INR 表記では 1.3 が妥当であることが示された。また、地図上変化は予後との関連が乏しく、肝濁音界縮小または消失についても客観性が乏しいことから項目から削除した。新たな基準では、臨床所見 2 項目、臨床検査所見 3 項目から重症度を判定するものに改訂した。さらに、60 歳以上の高齢者では予後が不良であることから、中等症においても専門機関への紹介を考慮する旨を註記に記載した。

重症 AIH の治療の現状評価では、全国調査で重症度の記載のあった 823 例のうち、軽症 313 例(38.0%)、中等症 361 例(43.9%)、重症は 149 例(18.1%)であった。重症例の性別は男性 35 例、女性 114 例で、診断時年齢中央値は 65 歳(2-90 歳)、重症例 149 例のうち 14 例(9.6%)が死亡・肝移植の転帰をとり、死因は肝関連死・移植が 8 例、感染が 4 例であった。重症例の治療では、ほとんどの症例でステロイドが投与されていた(138/147 例: 94.6%)。また、約半数(65/136 例: 47.6%)ではステロイドパルス療法が行われていた。アザチオプリンは 18/137 例(13.0%)、UDCA は 87/140 例(62.1%)に投与されていた。重症例の治療内容を生存例と死亡・移植例で解析すると、ステロイド、ステロイドパルス療法、アザチオプリン、UDCA の割合には差がなく、ステロイドの初期投与量にも差がなかったが、死亡または肝移植に至った症例での PSL の治療効果は 7/12 例

(58.3%)にしかみられなかった。

AIHのQOL調査では、寛解期のAIH患者のQOLは、SVR後のCHC患者より低下している一方で、PBCに比べては良好であることが示唆され、罹病期間が活動の質の低下に関連していた。

診療ガイドラインの改訂では、新たに重症度判定の改訂(項目の変更とプロトロンビン時間のINR表記)、急性肝炎期AIHの臨床所見・病理所見の特徴、ACLF、重症例の治療の現状、疫学調査に伴う推定患者数、有病率の変更、肝移植の一部記載の修正ならびに引用文献を見直し、ver 3としてガイドラインの改訂を行なった。

http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=14

D. 考察と結論

集積したデータを解析し、ガイドラインの改訂し公表した。