

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  
分担研究報告書

自己免疫性肝炎患者 (AIH) 全国調査

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：2009-2013年発症の自己免疫性肝炎 (AIH) の全国調査では、急性発症型では慢性肝炎と違った病理組織像を示すことが明らかとなった。2014年以降の本邦におけるAIHの臨床的特徴と治療状況を明らかにする目的でAIH全国調査を実施し前回調査と比較した。2014-2017年に発症AIH884名を対象とした。診断時の年齢 (中央値) 63歳、男女比は1:5.2で、前回調査と比べ50代また男性の比率が増加した。前回調査と比較し、病理診断では急性肝炎が11.7%から21.5%へ増加した。急性肝炎の増加を反映し、血液検査では肝酵素の値が上昇し、IgG値、抗核抗体陽性率が低下した。また、副腎皮質ステロイド治療実施率は80.7%から84.7%へと上昇した。本調査により、2013年発表されたAIH診療ガイドラインによる急性肝炎様発症AIH概念の浸透が進んでいると考えられた。

共同研究者

銭谷幹男	山王メディカルセンター	A. 研究目的
吉澤要	国立病院機構信州上田医療センター	(全国調査): 2014年以降の本邦におけるAIHの臨床的特徴と治療状況を明らかにし、今後のAIH診療に活用すること。
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	B. 研究方法
鈴木義之	虎の門病院	全国の肝疾患専門138施設へ2014年から2017年に新規にAIH診断された患者に関する調査票 (以下参照) の配布し、54施設から923例の調査票を回収した。2014年以前に診断された39例を除いた884例を対象とした。各調査項目に関して、前回のAIH全国調査 (2015年) と結果を比較した。
乾あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	
鳥村拓司	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	調査票の内容
姜 貞憲	手稲溪仁会病院消化器内科	性別、生年月日、身長、体重、家族歴、既往歴、生活歴、服薬・飲酒歴、AIHスコア (改訂版、簡易版)、臨床検査所見 (診断時およ
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	
高橋敦史	福島県立医科大学消化内科	

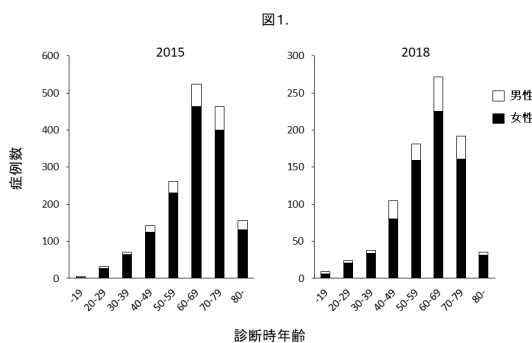
び最終観察時のトランスアミナーゼ、自己抗体、血清中免疫グロブリン値、プロトロンビン時間、肝病理組織) 発症様式、臨床徴候(肝性脳症、肝濁音界の縮小・消失)、画像検査所見(肝サイズ縮小、肝実質の不均一化)、合併症、治療薬剤(ステロイドホルモン剤、ウルソデオキシコール酸、アザチオプリン) 治療経過、肝発癌の有無、転帰

(倫理面への配慮)

本研究については福島県立医科大学倫理委員会の承認を受けている。(福島医大倫理委員会 整理番号 一般 29182)

### C. 研究結果

AIH 診断時の年齢中央値は 63 歳で、男女比は 1:5.2 であり前回調査と比べ 50 代の頻度が増加し(20.5% vs. 15.6%,  $p=0.002$ )、70 代の頻度が減少(21.7% vs. 27.6%,  $p=0.002$ )した(図 1)。



血液検査では、肝酵素や総ビリルビン値が前回調査と比べ上昇し、血清 IgG 値や抗核抗体の陽性率は低下した。(下表)

	2018	2015	P 値
Age (years)	63 (52-70)	62 (53-70)	0.572
Female (%)	83.8 (717)	87.1 (1459)	0.028
AST (U/L)	208 (83-512)	177 (77-197)	0.010

ALT (U/L)	239 (86-626)	197 (79-543)	0.007
ALP (U/L)	426 (317-613)	423 (303-584)	0.277
GTP (U/L)	155 (81-288)	146 (79-263)	0.109
TB (mg/dL)	1.2 (0.8-3.8)	1.1 (0.7-2.6)	0.011
PT (%)	84.8 (69.4-96.0)		
IgG (mg/dL)	2075 (1637-2656)	2168 (1759-2793)	< 0.001
ANA positivity	84.9 %	90.7 %	< 0.001

median (25-75 percentile)

AIH の診断においては、本邦の診療ガイドラインでの典型例は 78.1%、改訂版国際診断基準の確診例は 46.5%、簡易版国際診断基準での確診例は 58.5%であった。病理組織診断では、急性肝炎 11.7%か 21.5%へと前回調査と比べ増加していた。本邦の診療ガイドラインにおける重症度では軽症 38.8%、中等症 43.5%、重症 17.7%であった。

AIH 以外の自己免疫性疾患の合併は 24.7%で認め、前回(24.2%)とほぼ同様の頻度で内訳も著変を認めなかった。一方、悪性疾患の合併は 10.0%で、前回(7.1%)に比べ増加しており、内訳も胃癌が 0.8%から 1.7%へ増加し、肝癌が 1.8%から 0.7%へ減少していた。

治療に関しては、84.7%で副腎皮質ステロイドによる治療が行われており、前回(80.7%)と比べ増加していた。副腎皮質ステロイドの初期投与量(中央値)は 40 mg/日で前回(30 mg/日)よりも増加していた。副腎皮質ステロイド治療の効果は 97.6%で前回(97.7%)と同様で、治療中の再燃率にも差を認めなかった(22.9% vs. 24.3%,  $p=0.544$ )。

### D. 考察

今回の全国調査により 2014 以降に診断される AIH は、急性肝炎が顕著に増加していることが明らかとなった。血液検査において肝

酵素の上昇、IgG 値、抗核抗体陽性率が低下し、治療においては副腎皮質ステロイド治療率及び投与量の増加など、急性肝炎の増加を反映した結果と考えられた。急性肝炎と診断される AIH が増加した要因としては、2013 年に発表された自己免疫性肝炎の診断ガイドに、急性肝炎様に発症する AIH に関して具体的に明記されたことで、その認知が広がっていることが考えられる。また、重症の自己免疫性肝炎が特定疾患認定の対象となったことも、急性肝炎例の増加の一因であることが推察された。一方で、病理学所見をはじめ急性肝炎 AIH の診断は確立されたものがないことも課題である。

#### E . 結論

急性肝炎 AIH が増加により、AIH 全体の病像が大きく変化してきている。急性肝炎 AIH の病態解明および診断の確立が望まれる。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1) 炎症の局在から見た自己免疫性肝炎の特徴 高橋敦史、阿部和道、大平弘正  
第 51 回 日本臨床分子形態学会総会. 久留米. 2019 年 9 月 20 日

2) 高齢自己免疫性肝炎の特徴 高橋敦史、高木忠之、大平弘正. 日本老年医学会東北地方会 山形市. 2019 年 10 月 5 日

3) Atsushi Takahashi, Hiromasa Ohira, Kazumichi Abe, Teruko Arinaga, Mikio Zeniya, Masanori Abe, Kaname Yoshizawa, Akinobu Takaki, Yoshiyuki Suzuki, Jong-hon Kang, Nobuhiro Nakamoto, Ayano Inui, Atsushi Tanaka, Hajime Takikawa; Japan AIH Study Group (JAIHSG)

Autoimmune hepatitis with acute hepatitis in Japan: a nationwide survey  
AASLD The Liver Meeting 2019 Boston  
2019.11.10.

4) 高橋敦史、阿部和道、大平弘正  
自己免疫性肝炎全国調査. 第 23 回日本肝臓学会大会 JDDW 2019  
神戸市 2019 年 11 月 21 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