

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 |
|       | 鈴木 義之 | 虎の門病院肝臓内科             | 部長  |
|       | 小池 和彦 | 東京慈恵会医科大学第三病院消化器・肝臓内科 | 講師  |
| 研究分担者 | 大平 弘正 | 福島県立医科大消化器内科学講座       | 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。2018年度は2011-2016年の急性肝不全全国集計を用いて本基準(改定案)の妥当性を再検証した。本年度は現在註記に記載されている肝萎縮の指標となる肝容積対標準肝容積比(CTLV/SLV)の具体的な値を算出することを目的とした。

目的:2007年-2018年に慶應義塾大学病院に入院となった重症型自己免疫性肝炎(SA-AIH)34症例を対象とし、CTLV/SLV値の生命予後への寄与を検証した。

成績:多変量解析の結果、当院受診時のPT-INR、2度以上の脳症の有無、CTLV/SLVの3項目が独立して生命予後に寄与した。ROC曲線を用いたCTLV/SLVのカットオフ値0.584による肝移植・死亡予測は感度90%、特異度88%と良好であった。またSA-AIH症例全体のCTLV/SLVの中央値は0.75であった。

考案:今回の結果からCTLV/SLV値はAIHの重症度の判定に有用であると考えられた。今後他施設のデータを用いて本結果の検証を行い、重症度判定基準に反映させる予定である。

共同研究者

榎 柏松 慶應義塾大学医学部内科学(消化器) 講師

銭谷 幹男 山王メディカルセンター 院長

度判定基準の重症度判定の再評価が行われ、2016年改訂版として発表された(田中 篤ら、肝臓2018、59巻4号p 211-216)。さらに昨年度の検証により、再修正案を報告した(図1)。今回、現在同重症度判定の註記に記載されている、肝萎縮の指標となる肝容積対標準肝容積比(CTLV/SLV)の参考値を算出することを目的とした。

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

B. 研究方法

2007年-2018年に慶應義塾大学病院に入院となった重症型自己免疫性肝炎(SA-AIH)34症例を対象として(表1)後ろ向きに解析を行った。

重症型は判定基準に則りPT<60%、またはPT INR>1.3と定義し、PT INR>1.5の急性肝不全は25症例(71%)、うち昏睡型は11症例(32%)であった。

転機は、内科的生存24症例(71%)、肝移植4症例(12%)、死亡6症例(17%)であり、内科的生存に寄与する因子を検討した。

(倫理面への配慮)

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、慶應義塾大学倫理委員会の承認のもとに実施された。

#### C. 研究結果

多変量解析の結果、受診時のPT-INR、2度以上の脳症の有無、CTLV/SLVの3項目が独立して生命予後に寄与した(表2)。ROC曲線を用いたCTLV/SLVのカットオフ値0.584による肝移植・死亡予測は感度90%、特異度88%と良好であった(図1)。またSA-AIH全体のCTLV/SLV値の中央値は0.75であった。

#### D. 考察

英国Kings collegeからの報告(Zabron A et.al. Liver international 2018)によると、自己免疫性肝炎を成因とする急性肝不全症例における生命予後を規定する肝容積比のカットオフ値は0.61と報告されており、本検討の結果は矛盾しないと考えられた。一方、AIH重症例のCTLV/SLVの中央値は0.75と共に、その妥当性について今後他施設のデータを用いた検証を行う必要がある。

#### E. 結論

今回の検討結果からCTLV/SLV値は自己免疫性肝炎の重症度の判定に有用であると考えられた。

今後他施設のデータを用いて今回の解析結果の検証を行い、その結果をもとに重症度判定基準の改定を検討する。

#### 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重症度判定および予後予測因子としての肝萎縮の定量評価および応用実態 第27回日本消化器病学会週間 ポートピホテル 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

## 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%,<br>または>INR 1.3 |

|   |
|---|
| <b>重症：</b><br>次の1, 2, 3のいずれかが見られる。<br>1. 臨床所見：①または②,<br>2. 臨床検査所見：③ |
| <b>中等症：</b><br>臨床所見：①, ②, 臨床検査所見：③, が見られず,<br>臨床検査所見：①または②が見られる。    |
| <b>軽症：</b><br>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。                |

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xxを参考にする。

表1

## 患者背景

|                                |                               |
|--------------------------------|-------------------------------|
| <b>症例数</b>                     | <b>34</b>                     |
| 年齢                             | Median 52                     |
| 性別: M/F                        | 11 (32%)/ 23 (68%)            |
| IgG                            | Median 1592 mg/dl (959- 4862) |
| ANA $\geq$ 80x                 | 13 (38%)                      |
| 1999年 IAIHG scoring >10 (疑診以上) | 30 (88%)                      |
| AIH簡易Score $\geq$ 6 (疑診以上)     | 14 (41%)                      |
| 急性肝不全                          | 25 (71%)                      |
| 昏睡型（急性・亜急性）・LOHF               | 11 (32%)                      |
| 免疫抑制剤の併用                       | 11 (32%)                      |
| <b>転帰</b>                      |                               |
| 生存：非移植 (TFS)                   | 24 (71%)                      |
| 肝移植 (Liver transplantation)    | 4 (12%)                       |
| 死亡：非移植 (deceased)              | 6 (17%)                       |

表2

## SA-AIHにおける生命予後に寄与する因子

| (Mean)            | 移植・死亡 | 非移植生存 | 単変量P     | 多変量P     |
|-------------------|-------|-------|----------|----------|
| N                 | 10    | 24    | -        |          |
| 性別 M/F            | 3/7   | 8/16  | 1.00     |          |
| 年齢                | 56    | 49.5  | 0.30     |          |
| IgG               | 1875  | 1474  | 0.52     |          |
| AST               | 180   | 520   | 0.03*    |          |
| ALT               | 152   | 457   | 0.02*    |          |
| T-Bilirubin       | 16.3  | 16.7  | 0.88     |          |
| PT-INR            | 2.41  | 1.69  | 0.02*    | 0.0007** |
| Creatinine        | 0.83  | 0.65  | 0.31     |          |
| NH <sub>3</sub>   | 52    | 43    | 0.08     |          |
| 2度以上の脳症>Gr. 2 Y/N | 7/3   | 2/22  | 0.0007** | 0.17     |
| CTLV/SLV          | 0.511 | 0.820 | 0.0004** | 0.019*   |
| 累積PSL用量           | 5580  | 5130  | 0.64     |          |
| 免疫抑制剤の併用, Y/N     | 1/9   | 10/14 | 0.14     |          |

Non-parametric or Fisher's exact test, as appropriate

表3

## 生存分析

CTLV/SLV 0.584以下 移植・死亡予測: 感度90%; 特異度 88%

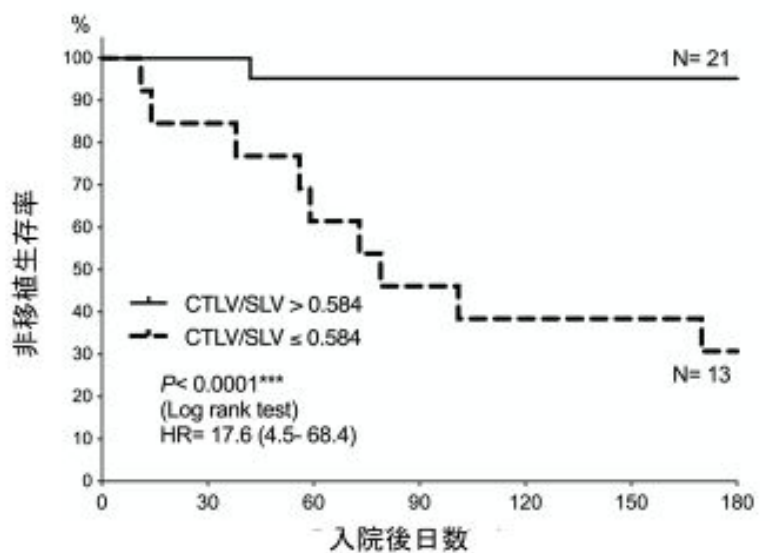


図1