

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

小児期発症自己免疫性肝炎全国調査について（中間報告）

研究協力者	十河 剛	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	副部長
研究協力者	乾あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	部長
研究協力者	藤澤知雄	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	顧問
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
研究分担者	田中 篤	帝京大学医学部内科学講座	教授

研究要旨：小児自己免疫性肝炎患者 35 症例(14 施設)を解析した。男：女 = 9:26、発症年齢中央値 7 歳（8 か月 - 14 歳）、4 例に原発性硬化性胆管炎を合併していた。35 例中 32 例に副腎皮質ステロイド薬が投与され、31 例で効果あり、ステロイドパルス療法が 32 例に行われた。ステロイド投与中の再燃は 8 例、ステロイド中止 13 例中再燃は 2 例であった。その他の治療として、アザチオプリン 31 例、ウルソデオキシコール酸 21 例、シクロスポリン A 5 例に投与され、血漿交換 5 例、High-flow CHDF 2 例に行われ、死亡例はみられなかった。

共同研究者

高橋敦史 福島県立医科大学消化器内科学講座 准教授

A．研究目的

小児期発症自己免疫性肝炎(AIH)の実態と長期予後を明らかにすること。

B．研究方法

2017 年に実施した 1 次調査の結果、小児期発症 AIH 患者を診療していると回答した 34 施設 59 症例に対して、2 次調査票を送付した。（倫理面への配慮）

本研究は福島医科大学倫理委員会の承認を受けて実施した。

C．研究結果

14 施設 35 症例(男：女 = 9:26)の回答を得

られた。追跡期間中央値 66(0 - 168 か月)、発症年齢中央値 7 歳（8 か月 - 14 歳）、発症から診断までの期間中央値 1 か月（0 - 44 か月）、家系内に同病者を認めたのは 1 例、家系内に自己免疫性疾患を認めたのは 4 例であった。既往歴として、アレルギー歴ありは 6 例(アレルギー性鼻炎 2 例、気管支喘息 2 例、食物アレルギー 1 例、その他 1 例)被疑薬物投与 3 例(5-ASA 2 例、総合感冒薬 1 例)、健康食品摂取 0 例であった。本邦の自己免疫性肝炎の診断指針に基づいた診断では、典型 16 例、非典型 8 例、不明 11 例であり、重症度判定では軽症 12 例、中等症 18 例、重症 4 例、不明 1 例であった。1999 年発表の改定国際診断基準では、確診 15 例、疑診 12 例、不明 8 例であったが、一方で 2008 年発表の簡易版国際診断基準では確診 10 例、疑診 11 例、不明 14 例であった。

自覚症状なしが 18 例であったが、黄疸が 16 例にみられ、その他は倦怠感、灰白色便、皮疹、紫斑、足底部痛が各 1 例にみられた。臨床徴候として、1 度以上の肝性昏睡が 1 例にみられ、画像上肝実質の不均一化が 5 例にみられたが、肝濁音界縮小または消失および肝サイズ縮小はみられなかった。初診時臨床検査所見では ALT496U/L(11-4364U/L), AST 600U/L(21-3901U/L), T-bil 3.0mg/dl(0.25-29mg/dl), D-bil 3.61(0-23mg/dl), PT 69.3%(33-116.9%), PT-INR 1.2(0.44-2.04), γ -glb 14g/dl(3.28-35.9g/dl), IgG 1786.5mg/dl(572-5,818mg/dl), IgE 66IU/L(3-17,338IU/L), ALP 1,029IU/L(223-3,076IU/L), γ -GTP 69IU/L(8-316IU/L), 好酸球数 85/ μ L(0-1,830/ μ L), 可溶性 IL-2 レセプター 1,833U/ml(238-6,655U/ml), 抗核抗体 40 倍未満 14 例, 40 倍 2 例, 80 倍 2 例, 160 倍以上 15 例, 抗平滑筋抗体 40 倍未満 20 例, 40 倍 1 例, 80 倍 2 例, 160 倍以上 3 例, 抗 LKM-1 抗体 陽性 0 例, 陰性 25 例, HLA-DR4 陽性 7 例, HLA-DR2 陽性 0 例であった。肝病理組織診断では、急性肝炎 13 例, 慢性肝炎 17 例, 肝硬変 1 例, interface hepatitis 28 例, small duct PSC が 1 例であった。内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)は 9 例に施行され、全例で正常であった。Magnetic resonance cholangiopancreatography は 15 例に施行され、うち 11 例が正常所見であった。自己免疫性疾患の合併は 10 例にみられ、内訳は SLE 1 例, クロウン病 1 例, 潰瘍性大腸炎 1 例, small duct PSC overlap 2 例, 特発性血小板減少症 1 例, 原発性硬化性胆管炎 2 例, 自己免疫性腸炎 1 例, 自己免疫性溶血性貧血 1 例, ループス腎炎 1 例であった。再生不良性貧血が 2 例に合併し、悪性腫瘍合併はなか

った。35 例中 32 例に副腎皮質ステロイド薬が投与され、31 例で効果ありと報告された。ステロイドパルス療法が 32 例に行われていた。ステロイド投与中の再燃は 8 例にみられ、ステロイド中止 13 例中再燃がみられたのは 2 例であった。その他の治療として、アザチオプリン 31 例, ウルソデオキシコール酸 21 例, シクロスポリン A 5 例に投与され、血漿交換 5 例, High-flow CHDF 2 例に行われた。

D . 考察

前回調査と比較して、男児が少なかったが、成人と比較するとやはり小児では男児が多い傾向にあった。また、急性肝炎期症例が小児では多い傾向にあるのは前回調査と同様であった。急性肝炎期症例が多いことを反映し、再生不良性貧血のが合併がみられた。また、急性肝不全・昏睡型で発症した症例もシクロスポリン A と人工肝補助療法を実施することで救命できており、小児重症 AIH ではこれらの治療法も選択肢となる可能性がある。

E . 結論

小児期発症 AIH は急性肝炎期症例が多く、急性肝不全例であっても免疫抑制療法に反応するが、原発性硬化性胆管炎合併例が含まれている可能性がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

十河 剛, 梅津 守一郎 . 小児自己免疫性肝疾患 . 日本臨床 78 巻 1 号 : 160-168 頁, 2020 年

2. 学会発表

Sogo T. Autoimmune Liver Diseases in Children. Asian Pacific Association for

the Study of the Liver, Single Topic
Conference 2019, 京王プラザホテル
(Tokyo)2019年4月19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