

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
 総合研究報告書

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）分科会では、1）成人および小児 AIH 全国実態調査、2）急性肝炎期 AIH の臨床、病理所見の評価、3）重症度判定基準の見直し、4）重症 AIH の治療の現状評価、5）AIH の QOL 調査を実施し、これら調査結果をもとに診療ガイドライン（2016 年）の改訂を行なった。成人の AIH 全国調査では、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。改訂した診療ガイドラインでは、アザチオプリンの保険適用、NUDT15 遺伝子多型検査の重要性、重症度判定基準の改訂（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、肝移植に関する一部記載の修正ならびに引用文献を見直し、自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2016 年）ver3 として公表した。

研究分担者・研究協力者・共同研究者		座消化器内科部門
原田憲一	金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学	有永照子 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門
銭谷幹男	山王メディカルセンター	姜 貞憲 手稲溪仁会病院消化器内科
吉澤 要	国立病院機構信州上田医療センター	中本伸宏 慶応義塾大学医学部消化器内科
阿部雅則	愛媛大学消化器・内分泌・代謝内科	小池和彦 東京慈恵会医科大学附属第三病院
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	高橋敦史 福島県立医科大学消化器内科
鈴木義之	虎の門病院肝臓内科	
藤澤知雄	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	A . 研究目的
乾あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	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、6）ガイドラインの
十河 剛	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	

改訂に反映させる。

- 1) 成人および小児 AIH 全国実態調査
- 2) 急性肝炎期 AIH の臨床、病理所見の評価
- 3) 重症度判定基準の見直し
- 4) 重症 AIH の治療の現状評価
- 5) AIH の QOL 調査
- 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し、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 日を締め切りとする。

(調査票の内容)

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、肝組織病理)、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

前回調査項目に重症度判定、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)を新たに追加する。

小児 AIH については、2018 年に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、病理所見の評価については、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 調査では、追加解析として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

1) 成人および小児 AIH 全国実態調査
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。診断年齢中央値は 63 歳で男女比は 1 : 5.2 で女性に多く、60 代が最も高頻度であった。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%が 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%, $p=0.544$)。

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例と頻度が多かった。治療においてもアザチオプリンが31例で使用されていた。これら調査から、成人と小児では臨床像が異なることが再度確認された。

2)急性肝炎期AIHの臨床、病理所見の評価

急性肝炎期AIHの臨床上的の特徴として抗核抗体陰性、IgGが高値でないこともあり、その場合、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ことが多い。AIHは特異的な診断法がなく、急性肝炎の原因検索で他の疾患を除外することが重要である。また、病理所見では急性発症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が示された。しかし、DLIIにおいては好酸球浸潤、脂肪化が多く、形質細胞浸潤、interface hepatitis、emperipolesisはAIHに多く認められ、急性発症のAITとDLIIの組織像は類似しているが、両者の鑑別に有用な組織所見の存在が示唆された。

3)重症度判定基準の見直し

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することとなった。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。

4)重症AIHの治療の現状評価

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(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ステロイドの治療効果は7/12例(58.3%)にしかみられなかった。

5) AIHのQOL調査

AIHではCHCに比べ疲労と活動に関するQOLが低下していたが、PBCとは有意差を認めなかった。AIH患者でのQOLに関する要因では、罹病期間が有意な負の相関を示したことから、罹病期間が長期のAIHではQOLに配慮した診療が重要と考えられた。今回の検討では、握力やサルコペニアとの関連は認めなかった。

6) 診療ガイドラインの改訂

診療ガイドラインの改訂では、自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン(2016) ver3として追記、修正した。以下、内容の要点を示す。

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

a) アザチオプリンの使用法とNUDT15遺伝子多型に関する記載

治療に関して:診療ガイドラインでアザチオプリンの使用法について以下の様

に記載した

再燃を繰り返す例や副作用のため十分な量のプレドニゾロンを使用しにくい例では、アザチオプリン(1~2mg/kg、成人では50-100mg/日)の併用を考慮する。

また、Q12でアザチオプリンはどのような患者に投与したらよいかに対しては、以下の様に修正記載した。

A: 副腎皮質ステロイド治療で効果が不十分な患者、再燃した患者、副腎皮質ステロイド治療に関連した副作用が懸念される患者。

推奨度:1, エビデンスの強さ:B

解説:アザチオプリンと副腎皮質ステロイドの併用療法は、副腎皮質ステロイド単剤治療に比べて再燃例や寛解期の治療として有効である。また、アザチオプリン単剤による寛解維持療法の有効性も報告されている。我が国では、副腎皮質ステロイド治療により90%以上で血清トランスアミナーゼの改善がみられること、AIHに対するアザチオプリン投与がこれまで保険適用外であったことなどからあまり多く用いられていないのが現状であるが、副腎皮質ステロイド治療により血清トランスアミナーゼが基準値範囲内にコントロールされない症例や治療中に再燃した症例にアザチオプリンを追加投与することで90%以上に寛解が得られる。副腎皮質ステロイドの副作用は多岐にわたり、閉経後の女性や精神的に不安定な患者、コントロール不良の糖尿病患者、骨粗鬆症、肥満や高血圧を合併している患者では副腎皮質ステロイド治療による病状の悪化が懸念されるためアザチオプリンの投与が検討される。

なお、アザチオプリンを使用する場合、

治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討する。また、6ヵ月投与しても治療効果があらわれない場合には、投与継続の要否を検討することが必要である。

アザチオプリンの妊婦例に対する対応について以下の様に修正した。

AIHの妊婦では、妊娠中はAIHの病状が安定するが、出産前後にAIHの増悪が高頻度に認められ、十分な注意が必要である。2018年、妊婦に対するアザチオプリンの投与は禁忌ではなくなったものの、妊娠中のアザチオプリンは治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、可能な限り本剤服用中の女性の妊娠、及び本剤服用中の男性の場合もそのパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。

NUDT15 遺伝子多型に関してメモとして以下の様に記載した。

Memo：アザチオプリンとNUDT15 遺伝子多型

アザチオプリンの副作用の中で、服用開始後早期に発現する重度の急性白血球減少と全脱毛が本剤の代謝に関連するNUDT15 遺伝子多型と関連することが明らかとなっている。NUDT15 Arg139Cys 遺伝子多型をホモ接合体（Cys/Cys）で有する頻度は1%程度、ヘテロ接合体（Arg/Cys、Cys/His）で有する頻度は20%程度と報告されている。また、チオプリン製剤投与歴のある炎症性腸疾患患者1291例についてNUDT15 Arg139Cys 遺伝子多型と有害事象に関する調査では、Cys/Cys では白血球減少が49例中45例、脱毛が49例中46例、Arg/Cys では白血球減少が275例中94例で認められたと報告されており、注意喚

起がなされている。

したがって、新規にアザチオプリンを使用する際は、NUDT15 遺伝子型検査（2019年11月からAIHで保険適用）にてCys/Cys型の場合、重篤な副作用が出現するリスクが非常に高いため、原則としてアザチオプリンの使用を回避する必要がある。一方、Arg/Cys、Cys/Hisの場合には、低用量（通常の半量程度）からの使用を検討する。なお、これらの副作用のリスクが低いとされるArg/Arg、Arg/His型の場合でも、定期的な副作用モニタリングが必要である。

b) 重症度判定の変更について以下の様に変更した。

臨床所見

肝性脳症あり

肝萎縮あり

臨床検査所見

ASTまたはALT > 200 U/L

総ビリルビン > 5 mg/dl

プロトロンビン時間 < 60%

または INR > 1.3

重症

次のいずれかが見られる

1. 臨床所見： または

2. 臨床検査所見：

中等症

臨床所見： 、 、 臨床検査所見：

が見られず、臨床検査所見： または
が見られる

軽症

臨床所見： 、 、 臨床検査所見： 、

、 もいずれも見られない

註

1. 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。
2. 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。
3. 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。
4. 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。

c) 急性肝炎期 AIH の臨床所見の特徴についてメモとして以下の様に記載した。

Memo: 急性肝炎様に発症する AIH のうち、肝組織で慢性所見のない急性肝炎期 AIH が存在する。急性肝炎期 AIH では抗核抗体陰性、IgG が高値でないこともあり、その場合、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。AIH は特異的診断法がなく、急性肝炎の原因検索で除外するしかない。ウイルス肝炎、EB ウイルスやサイトメガロウイルスなどによる肝炎、アルコール性肝炎、薬物性肝障害などを否定する。しかし、同様に特異的診断法のない薬物性肝障害との鑑別は困難な場合もある。自己免疫疾患の既往・合併や家族歴などから推測することもある。また、病状進行を防ぐため早期の診断、治療開始が必要であり、肝組織所見が診断にとって必須である。しかし、発症後急激に悪化し、肝不全となる場合があり、ステロイド投与による診断的治療をせざるを得ないこともある。

d) 急性肝炎期 AIH の病理所見の特徴についてメモとして以下の様に記載した。

Memo: 臨床的に急性肝炎様を呈する急性

肝炎期 AIH が存在し、これらの多くは慢性肝炎 AIH からの急性増悪であるが、先行する慢性肝炎を確認できない急性発症 AIH も存在する。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。また、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。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。また、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。

e) Acute-on-chronic liver failure (ACLF) メモとして以下の様に記載した。

Memo: 慢性肝疾患の患者に肝由来でないし多臓器由来の増悪要因が加わって、肝予備能が低下して多臓器不全を来す病態として ACLF が注目されている。本邦でも厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」が予備調査¹⁾の結果を受けて、診断基準が提唱されている。予備調査の結果では、背景肝 (肝硬変) としての AIH の割合は 5%程度である。

また、本邦と診断基準は異なるが、APASL の ACLF Research Consortium データベースの解析では、登録された ACLF 症例のうち AIH が 2.8% を占めている。レトロスペクティブな解析ではあるが、副腎皮質ステロイド投与例で非投与例に比べて予後良好であり、重症例 (MELD>27 点) では肝移植を考慮することが提唱されている。

f) 重症例の治療の現状メモとして以下の様に記載した。

Memo: 「難治性の肝・胆道系疾患に関する調査研究班劇症肝炎分科会が行っている急性肝不全の全国調査によると、2010～2015年の急性肝不全、LOFHのうち成因がAIHであった152例では97.4%で副腎皮質ステロイドが投与され、副腎皮質ステロイドパルス療法が72.5%で行われていた。また、肝移植は17例(11.2%)で施行されていた。

また、欧米でも急性重症AIHに対してはまず副腎皮質ステロイドの投与が行われる。しかし、レトロスペクティブな解析で7日以内に肝予備能が改善しない症例では予後不良と報告されている。EASLの診療ガイドラインでは、急性重症AIHでは可能な限り早急に高容量(1mg/kg以上)の副腎皮質ステロイド静脈内投与で治療すべきであり、7日以内に改善が見られない場合は肝移植を考慮すべきとされている。

g) Q1-4: 患者は日本に何人くらい存在するか?

A: 3万人くらい存在していると推定される

解説: 2005年に行われた全国疫学調査(層化無作為抽出法)によると2004年1年間の患者数は9,533人と推定され、2次医療圏で行われた疫学調査から推測すると、我が国には約2万人の15歳以上の患者が存在している可能性があることが報告されていた。2016年を調査年として実施された最近の疫学調査では、推定患者数は30,330人、有病率は23.9、男女比が1:4.3と患者数と男性患者の比率が増加している。

h) QV-1: 肝移植の適応は?

A: 非代償性肝硬変に至った場合と急性肝不全を発症した場合に肝移植が適応となる。

推奨度: 1, エビデンスの強さ: B

解説: 急性肝不全を発症した場合、または経過中に非代償性肝硬変に至った場合には肝移植が有効な治療法となる。非代償性肝硬変ではChild-PughスコアやMELD(model for end-stage liver disease)スコアが予後予測に用いられる。肝移植により期待し得る生存が、これらの予後スコアで予測される生存を上回った場合が適切な移植時期と考えられるが、その値はChild-Pughスコアで7点以上あるいはMELDスコアで15点以上とされている。我が国ではChild-Pughスコア10点以上で臓器移植ネットワークの脳死肝移植待機リストに群で登録され、MELDスコアの高い患者から優先的に臓器が配分される。一方、急性発症例が急性肝不全あるいは遅発性肝不全(late onset hepatic failure: LOHF)に至った場合も肝移植が有効な治療となる。急性肝不全を発症した場合、我が国では厚生労働省「難治性の肝・胆道系疾患に関する調査研究班劇症肝炎分科会」で作成された劇症肝炎スコアリングシステムが予後予測に用いられる。昏睡型急性肝不全(劇症肝炎)もしくはLOHFを発症した場合、我が国の臓器移植ネットワークの脳死肝移植待機リストでは臓器配分の最優先疾患として群で登録される。

D. 考察と結論

AIH分科会では3年間の研究成果を踏まえて、ガイドラインの改訂を行ない公

表した。

E . 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