

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・原発性胆汁性胆管炎のオーバーラップの特徴
-自己免疫性肝炎全国調査(2018年)より-

研究協力者 有永 照子 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 准教授

研究要旨：自己免疫性肝炎(AIH)と原発性胆汁性胆管炎(PBC)のオーバーラップ(OS)の特徴を明らかにするためにAIH全国調査(2018年)のデータを用いて解析した。2014年1月から2017年12月に新規に診断されたAIH 884例のうち、PBCの特徴である①抗ミトコンドリア抗体陽性、②ALP値>正常上限の2倍、あるいはγGTP値>正常上限の5倍、③組織学的な胆管病変、のうち2項目を満たすものをOSとして抽出し、OS 131例(15.7%)とAIH 704例を比較した。発症年齢や性別に差はなかった。OSは、診断時データでは、ALP値、γGTP値以外ではPT-INRとIgG値が有意に高く、自己免疫疾患の合併が多かった。組織学的には肝硬変が有意に多く、胆管病変以外ではロゼット形成と形質細胞浸潤が多かった。治療はいずれもプレドニゾロンが約85%で、開始量、維持量、パルス治療率も差はなかった。ウルソデオキシコール酸の治療率、投与量はOSで有意に高かった。治療反応はALT値とIgG値はOS、AIHともに改善したが、ALP値、γGTP値の改善はOSで明らかに悪かった。OSはAIHに比べ肝硬変への進展が多く、治療の工夫が必要であると思われた。

共同研究者

高橋 敦史 (福島県立医科大学)

高木 章乃夫 (岡山大学)

十河 剛 (済生会横浜市東部病院)

乾 あやの (済生会横浜市東部病院)

藤澤 知雄 (済生会横浜市東部病院)

A. 研究目的

自己免疫性肝炎(AIH)と原発性胆汁性胆管炎(PBC)のオーバーラップ(OS)は独立した概念ではなく主たる病態に分類されるべきであると2011年にIAIHGは提唱している。しかし、実臨床では2つの特徴を併せ持つ疾患群がある。そこで、今回はAIH全国調査(2018年)により得られた多数例を用いてOSの特徴を明らかにすることを目的に解析した。

B. 研究方法

日本肝臓学会理事、評議員が所属する施設へ調査票を配布し2014年1月から2017年12月に新規に診断されたAIH 884例が登録された。そのうち、PBCの特徴である①抗ミトコンドリア抗体陽性、②ALP値>正常上限の2倍、あるいはγGTP値>正常上限の5倍、③組織学的な胆管病変、のうち2項目を満たすものをOSとして抽出し、疫学、臨床データ、治療と効果を他のAIHと比較した。なお、HBs抗原陽性例、HCVRNA陽性例は除外し、①②③のうちデータが1項目しかない例も除外した。OS 131例、AIH 704例を対象とした。

(倫理面への配慮)

対象とした AIH 全国調査は各施設で患者を符号化し特定できない状態で登録されたもので提供されたデータも特定できない状態で統計処理をおこなった。また、当研究は久留米大学倫理委員会で審査をうけ承認された。(No. 20121)

C. 研究結果

1) 疫学

診断時平均年齢は 60.1 歳、F:M=699:136 で年齢、性別は両群間に差は無かった。診断時スコアは改訂版 (OS vs AIH=13.0 vs 15.2, $p<0.0001$) で OS が有意に低かったが、簡易版では差がなかった。

2) 生化学データ・合併症

診断時データは、ALP 値 (U/L) (OS vs AIH=808.0 vs 470.2, $p<0.0001$)、 γ GTP 値 (U/L) (352.6 vs 196.2, $p<0.0001$) 以外では PT-INR (1.21 vs 1.16, $p=0.0028$) と IgG 値 (mg/dL) (2,437 vs 2,196, $p=0.0006$) が OS で有意に高かった。HLA DR は検査数が少なかったが、DR2 (11.8% vs 7.3%)、DR4 (61.1% vs 62.5%) と差はなかった。合併症は自己免疫疾患 (33.3% vs 22.7%, $p=0.0136$) が有意に多く、悪性腫瘍 (10.2% vs 9.5%) は差がなかった。

3) 組織学的検討

OS は肝硬変 (12.4 vs 7.1, $p=0.0154$) が多く、脂肪肝は少なかった (9.6% vs 17.2%, $p=0.0335$)。胆管病変 (82.1% vs 10.9%, $p<0.0001$) 以外ではロゼット形成 (44.4% vs 33.4%, $p=0.0394$) と形質細胞浸潤 (71.6% vs 61.7%, $p=0.0319$) が多く、その他 interface hepatitis、門脈炎、実質炎、中心静脈領域壊死などは差がなかった。

4) 治療と効果

両群ともプレドニゾロン (PSL) 治療率は約 85% で、開始量 (mg/day) (76.3 vs 103.5)、維持量 (mg/day) (6.3 vs 5.9)、パルス治療率 (%) (16.8 vs 19.8) も差はなかった。アザ

チオプリン (AZA) 治療率 (%) (13.9 vs 10.6) も差はなかった。一方、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 治療率 (%) (78.1 vs 64.0, $p=0.0016$) は OS で有意に高く、投与量 (mg/day) (624.7 vs 579.9, $p=0.0053$) も多かった。治療開始後 6 か月、12 か月後の ALT 値と IgG 値は OS、AIH ともに有意差なく改善したが、ALP 値、 γ GTP 値は OS で明らかに改善が悪く ($p<0.0001$)、UDCA の有無で差はなかった。

D. 考察

今回の対象は AIH として全国調査に登録されたデータを用いたものである。その中に PBC の特徴をもつ OS が 15.7% 存在した。

AIH 中の OS は生化学データでは ALP 値、 γ GTP 値以外では PT-INR, IgG 値が高値であること、組織学的には胆管病変以外にも形質細胞浸潤やロゼット形成が有意に多いことより、胆管病変のみならず炎症が強く、そのために AIH に比べ肝硬変への進展が多いと考えられた。

また、いずれも PSL 治療率は高く、治療に対する反応は OS も ALT 値と IgG 値は AIH と同様に改善したが、胆道系酵素の改善は OS では UDCA 治療率が高いにもかかわらず AIH と比較し明らかに悪いことが判明した。

以上より、OS は AIH に比べ長期予後が不良である可能性が示唆された。今後 PBC 全国調査からの OS を抽出し解析する予定である。今回の結果と比較検討し、さらに OS の特徴を明らかにできればと考えている。

E. 結論

OS は AIH に比べ肝硬変への進展が多く、治療の工夫が必要であると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Toshihiro Kawaguchi, Teruko Arinaga-Hino, Satoshi Morishige, et al.
Prednisolone-responsive primary sclerosing cholangitis with autoimmune hemolytic anemia: a case report and review of the literature. Clin J Gastroenterol. 14(1): 330-335. 2021.

2. 学会発表

Nikolaos Gatselis, Kalliopi Zachou, Aldo Montano-Loza, Eduardo Luiz Rachid Can. ado, Teruko Arinaga-Hino, et al.
Antimitochondrial antibodies in patients with autoimmune hepatitis: a large multicenter study. EASL. Web. 2020/8/27-29.

有永照子、井出達也、鳥村拓司. 自己免疫性肝炎におけるアザチオプリン治療の役割. 肝臓学会総会、Web. 2020/8/28

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