

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

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：日本肝臓学会理事、評議員が所属する施設で2014年1月から2017年12月に新規に診断された自己免疫性肝炎(AIH)884例が登録された。そのうち、Paris criteriaの原発性胆汁性胆管炎の基準を満たすものをオーバーラップ(OS)として抽出し、OS 131例、AIH 704例を比較した。診断時年齢60.1歳、F:M=699:136で両群間に差は無かった。診断時のOSの特徴として、改訂版スコアリングが有意に低く、ALP・ $\gamma$  GTP以外ではPT-INRとIgG値が有意に高かった。自己免疫疾患の合併が有意に多かった。組織学的には肝硬変が多かった。両群ともプレドニゾロン(PSL)治療率は約85%で、開始量、維持量、パルス治療率にも差はなかった。一方、ウルソデオキシコール酸(UDCA)治療率はOSで有意に高く投与量も多かった。治療開始後ALT値とIgG値は両群とも有意差なく改善したが、ALP値、 $\gamma$  GTP値はOSで有意に改善が悪く、UDCAの有無で差はなかった。今回の解析によりAIHの中のOSの特徴が明らかになった。肝硬変が多く、PSL治療は有効だが胆道系酵素の改善が悪いため、長期予後への影響が示唆された。

共同研究者

大平 弘正 福島県立医科大学  
高橋 敦史 福島県立医科大学  
小森 敦正 長崎医療センター  
廣原 淳子 関西医科大学  
高木 章乃夫 岡山大学  
十河 剛 済生会横浜市東部病院

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)は独立した疾患概念はなく主たる病態に分類されるべきであると2011年IAIHGは提唱した。しかし、2020年のAASLDのAIHガイドラインでは非定型(特にOS症候群)を改善する研究を推進している。そこで、今回肝臓専門医が所属する施設で新たに得られたAIH多数例を用いてOSの特徴を明らかにすることを目的とした。

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AIH884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  $\gamma$  GTP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、治療と効果をその他のAIHと比較した。なお、HBs抗原陽性例、HCVRNA陽性例と①②③のうちデータが1項目しかない例は除外し、OS131例、AIH704例を対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究の解析に用いた患者情報や検査結果は研究目的ではなく診療目的で得られたものであるが、調査個人票記入の際に各施設で患者を符号化し特定できない状態で統計処理をおこなった。

### C. 研究結果

疫学・臨床像の比較（表1）では、診断時年齢や性別は両群間に差は無かった。診断スコアリングの改訂版がOSで有意に低かったが（13.0 vs 15.2,  $p < 0.0001$ ）、簡易版では差がなかった。自己免疫疾患の合併が有意に多く（33.3% vs 22.7%,  $p = 0.0136$ ）、悪性腫瘍の有無には差がなかった。診断時データ（表2）では、OSは、ALP、 $\gamma$ GTP、AMA以外ではPT-INR（1.21 vs 1.16,  $p = 0.0028$ ）とIgG値（mg/dL）（2,437 vs 2,196,  $p = 0.0006$ ）が有意に高かった。肝組織像（表3）ではOSは肝硬変が多く（12.4 vs 7.1,  $p = 0.0154$ ）、胆管病変以外では形質細胞浸潤（71.6% vs 61.7%,  $p = 0.0319$ ）とロゼット形成（44.4% vs 33.4%,  $p = 0.0394$ ）が多かった。一方、脂肪肝は少なかった（9.6% vs 17.2%,  $p = 0.0335$ ）。

両群ともプレドニゾロン（PSL）治療率は約85%で、開始量、維持量、パルス治療率も差はなかった。一方、ウルソデオキシコール酸（UDCA）治療率はOSで有意に高く（78.1% vs 64.0%,  $p = 0.0016$ ）、投与量も多かった。治療後の経過は（図）、開始後6か月、12か月後のALT値、IgG値とPT-INRは両群とも有意差なく改善したが、ALP値、 $\gamma$ GTP値はOSで有意に改善が悪く（ $p < 0.0001$ ）、UDCAの有無で差はなかった。

### D. 考察

AIH中のOSは自己免疫疾患の合併が多く、組織学的には進行していた。PSL治療はALT値、IgG値、PT-INRの改善には有効だがUDCA治療に関わらず胆道系酵素の改善が悪いことが明らかになった。つまり、PBCの特徴である胆管炎の改善が悪く、長期予後への影響が示唆された。

### E. 結論

OSはAIHとは異なる特徴があり、治療の工夫が必要である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Sano T, Kawaguchi T, Ide T, Amano K, Kuwahara R, Arinaga-Hino T, et al. Tenofovir Alafenamide Rescues Renal Tubules in Patients with Chronic Hepatitis B. *Life (Basel)*. 11(3):263, 2021.

Kawaguchi T, Arinaga-Hino T, Morishige S, Mizuochi S, Abe M, Kunitake K, et al. Prednisolone-responsive primary sclerosing cholangitis with autoimmune hemolytic anemia: a case report and review of the literature. *Clin J Gastroenterol*. Feb;14(1):330-335, 2021.

Kawaguchi T, Ide T, Amano K, Arinaga-Hino T, Kuwahara R, Sano T, et al. Enhanced liver fibrosis score as a predictive marker for hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradication. *Mol Clin Oncol*. Oct;15(4):215, 2021.

Sano T, Amano K, Ide T, Kawaguchi T, Kuwahara R, Arinaga-Hino T, et al. Short-term efficacy after switching from adefovir dipivoxil and tenofovir disoproxil fumarate therapy to tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B. *Biomed Rep*. Jan;14(1):12, 2021.

## 2. 学会発表

Nikolaos K・Antimitochondrial antibodies in patients with autoimmune hepatitis: A large multicenter study・AASLD・2021/11/12-15

有永照子・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-自己免疫性観念全国調査より-・肝臓学会総会・札幌(Web)・2021/6/18

有永照子・自己免疫性肝炎における Growth differentiation factor 15 の役割・JDDW・神戸・2021/11/5

## 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

表1 疫学・臨床像の比較

	OS	AIH	p
人数	131	704	
診断年齢	60.3	60	ns
性別 (F/M)	110/21 (84.0%)	589/115 (83.7%)	ns
飲酒歴 (有/無)	27/96 (22.0%)	127/548 (18.8%)	ns
被疑薬物 (有/無)	16/108 (12.9%)	111/564 (16.4%)	ns
健康食品 (有/無)	8/104 (7.1%)	51/594 (7.9%)	ns
診断 (典型/非典型)	88/22 (80.0%)	477/133 (78.2%)	ns
重症度 (軽/中/重症)	48/61/16	255/288/123	ns
改訂版(確診/疑診/他)	27/60/23	335/303/42	ns
改訂版点数	13.0	15.2	<0.0001
簡易版点数	6.6	6.2	ns
肝性脳症 (有/無)	4/113 (3.4%)	12/641 (1.8%)	ns
肝濁音縮小 (有/無)	4/105 (3.7%)	13/602 (2.1%)	ns
肝サイズ縮小 (有/無)	8/107 (7.0%)	27/618 (4.2%)	ns
肝不均一化 (有/無)	12/103 (10.4%)	76/564 (11.9%)	ns
自己免疫疾患 (有/無)	43/86 (33.3%)	157/535 (22.7%)	0.0097
悪性腫瘍 (有/無)	13/114 (10.0%)	65/622 (9.0%)	ns

表2 診断時データの比較

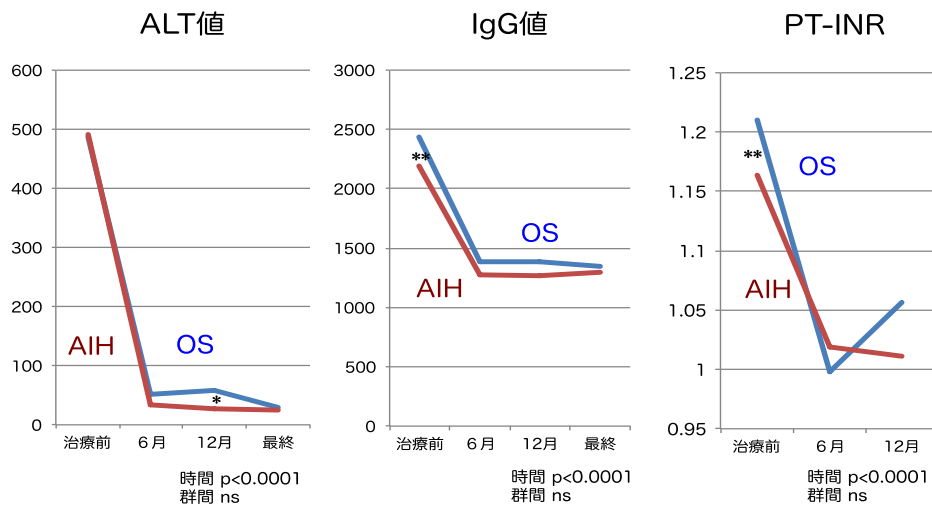
	OS	AIH	p
TB (mg/dL)	3.3±4.5	3.7±5.5	ns
AST (IU/L)	484.7±1252.7	403.5±480.2	ns
ALT (IU/L)	477.2±586.7	472.7±716.1	ns
ALP (IU/L)	808.0±592.0	470.2±262.8	<0.0001
γGTP (IU/mL)	352.6±303.9	196.1±197.4	<0.0001
PT (INR)	1.21±0.94	1.16±0.27	0.0028
IgG (mg/dL)	2437.4±850.0	2195.6±875.3	0.0006
ANA	112/17 (86.8%)	577/118 (83.0%)	ns
ASMA	18/20 (47.3%)	78/147 (34.7%)	ns
LKM-1	0/29 (0%)	13/186 (6.5%)	ns
HLA-DR2 (有/無)	2/15 (11.8%)	8/101 (7.34%)	ns
HLA DR4 (有/無)	11/7 (61.1%)	70/42 (62.5%)	ns
AMA (有/無)	23/34 (40.4%)	18/334 (5.1%)	<0.0001
AMA-M2 (有/無)	80/39 (67.2%)	61/519 (10.5%)	<0.0001

表3 肝組織像の比較

	OS	AIH	p
慢性/急性/肝硬変/他(%)	69.9/18.2/12.4/1.7	69.9/22.8/7.4/0.2	0.0154
interface hepatitis(明瞭%)	84.0%	77.5%	ns
門脈炎 (明瞭%)	79.3%	76.0%	ns
形質細胞浸潤 (明瞭%)	71.6%	61.7%	0.0319
胆管傷害 (有/無)	101/22 (82.1%)	63/515 (10.9%)	<0.0001
emperipoiesis (有/無)	22/41 (34.9%)	94/256 (26.9%)	ns
脂肪沈着 (有/無)	19/102 (15.7%)	114/500 (18.6%)	ns
肝線維化 F0/1/2/3/4(%)	8/33/37/14/8	16/36/26/15/7	0.07
ロゼット形成 (有/無)	44/55 (44.4%)	183/365 (33.4%)	0.0394
実質炎 (明瞭%)	57.4%	56.0%	ns
CZN (有/無)	26/26 (30.0%)	192/305 (38.6%)	ns
脂肪肝 (有/無)	12/113 (9.6%)	116/557 (17.2%)	0.0326

図 治療後の経過

\* p<0.05  
\*\* p<0.01



\*\*\* p<0.005  
# p<0.0001

