<原 著>

新しい国際診断基準を用いた自己免疫性肝炎の再評価に関する検討

勝嶋 史子 阿部 和道* 横川 順子 物江 恭子
菅野有紀子 高橋 敦史 大平 弘正

要旨：2008 年に International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) から、新たな自己免疫性肝炎 (AIH) 簡易版スコアリングシステム (新基準) が提唱された。今回、当科での AIH 症例について新基準を用いて再評価し、現基準と比較しその有用性について検討した。対象は、1965 年 12 月から 2008 年 7 月まで当科で肝生検を施行された AIH 59 例とした。方法は、2 つの診断基準を用いて疑診、確診、基準外に分類し、現基準から新基準へのスコアの推移や他疾患における新基準でのスコアの比較を行った。その結果、新基準では確診例が 37.3% から 74.6% へ増加した。一方、新基準で基準外となった症例も 6 例増加したが、IgG 低値と肝炎ウイルス陽性とその要因であった。なお、他疾患において新基準で確診となる症例は認めなかったが、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 例では 32.6% (31/95 例) が疑診となった。以上のことから、新基準は AIH の診断において簡便で有用なシステムと考えられたが、AIH の最終診断においては個々の臨床的特徴を踏まえ総合的に判断する必要がある。

索引用語： 自己免疫性肝炎 国際診断基準 簡易版スコアリングシステム

はじめに

自己免疫性肝炎 (AIH) は中年以降の女性に好発し慢性に経過する肝炎である。自己抗体や高 γ グロブリン血症を伴い、門脈域に高度のリンパ球、形質細胞の浸潤、肝細胞の高度の破壊、ロゼット形成を呈するのが特徴である。AIH の診断においては、1993 年に International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) から提唱され¹⁾ 1999 年に改訂された国際診断基準 (現基準) が用いられることが多い²⁾。しかし臨床現場で用いる際には項目数が多く複雑であったため、2008 年により簡素化された新たな AIH 簡易版スコアリングシステム (新基準) が提唱された³⁾ (Table 1)。新基準を用いた AIH 診断の感度は 81~88%、特異度は 97~99% と高い精度が報告されている³⁾。今回、当科における AIH 症例について新基準を用いて再評価し、現基準との比較を行い新基準の有用性について検討した。

対象と方法

対象は、1965 年 12 月から 2008 年 7 月まで当科で肝生検を施行され、わが国の AIH 診断指針⁴⁾ ならびに現基準を参考とし診断された AIH 59 例である。方法は、まず現基準と新基準の 2 つの診断基準を用いて AIH 症例を疑診例、確診例、基準外例に分類し、現基準から新基準へのスコアの推移を検討した。その後、現基準で疑診例の中で新基準で確診となった 21 例とその他 (疑診、基準外) の 12 例を臨床検査項目 (IgG, ALT, ALP, 抗核抗体 (ANA), 抗平滑筋抗体 (ASMA), 肝組織所見) について比較検討した。次に、現基準の疑診例から新基準の基準外に分類された 7 例について、ANA, 抗平滑筋抗体, IgG, 肝組織所見, ウイルス感染について検討した。さらに、急性肝炎・劇症肝炎像を呈した AIH 6 例についても両基準で検討した。一方、他疾患における新基準のスコアを評価するために、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 95 例, 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 14 例, 全身性エリテマトーデス (SLE) による肝障害 4 例, C 型慢性肝炎 (CHC) 30 例および PBC-AIH overlap 16 例における新基準でのスコアの比較を行った。なお、PBC は厚生労働省「難治性の肝炎」調査研究班の診断基準に準じて診断した⁵⁾。明らかな飲酒歴がなく、肝組織所見で壊死、炎症や線維化を伴う脂肪肝炎像を

福島県立医科大学医学部消化器・リウマチ膠原病内科学講座

*Corresponding author: k-abe@fmu.ac.jp

<受付日2009年6月17日><採択日2009年9月14日>

Table 1 Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis

Variable	Cutoff	Points
ANA or SMA	$\geq 1:40$	1
ANA or SMA or LKM or SLA	$\geq 1:80$ $\geq 1:40$ positive	2
IgG	> Upper normal limit	1
	> 1.1 times Upper normal limit	2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
		≥ 6 : probable AIH ≥ 7 : definite AIH

(Hennes EM et al, Hepatology, 2008)

Interface hepatitis, lymphocytic/lymphoplasmocytic infiltrates in portal tracts and extending into the lobule, emperipolesis (active penetration by one cell into and through a larger cell), hepatic rosette formation were regarded as typical for the diagnosis of AIH. To be considered typical, each of the three features of typical AIH histology had to be present. Compatible features are a picture of chronic hepatitis with lymphocytic infiltration without all the features considered typical.

Fig. 1 Comparison of scoring diagnoses by using original and simplified systems.

呈する症例を NASH と診断した。SLE は American College of Rheumatology (ACR) の診断基準に準じて診断し⁶⁾, SLE による肝障害と AIH の鑑別は肝組織所見にて判断した。PBC-AIH overlap は, Chazouilleres らの報告した診断基準を用いて診断した⁷⁾。最後に PBC 患者のうち, 新基準で疑診と分類された 31 症例と基準外と分類された 64 例における臨床検査項目 (IgG, ALT, ALP, ANA) について比較検討した。なお, ANA の評価方法は, HEp-2 細胞を用いた間接蛍光抗体法で行った。統計学的解析は, ANA や ASMA は χ^2 乗検定を行い, その他は Mann-Whitney の U 検定にて 2 群の

比較を行った。

結 果

対象とした AIH 59 例を現基準で分類すると, 確診 22 例 (37.3%), 疑診 33 例 (55.9%), 基準外 4 例 (6.8%) であった。次に, 新基準で分類すると確診 44 例 (74.6%), 疑診 5 例 (8.5%), 基準外 10 例 (16.9%) となり, 確診例は 22 例から 44 例と増加したが, 基準外も 4 例から 10 例と増加する結果であった (Fig. 1)。現基準での確診, 疑診, 基準外例のそれぞれの推移をみると, 確診 22 例は全例, 新基準でも確診となった。疑診 33 例は,

Fig. 2 Distribution of total score of original and simplified systems in 59 patients with AIH

確診 21 例, 疑診 5 例, 基準外 7 例へ推移した。また, 基準外 4 例では確診となったのが 1 例認めたが, 残り 3 例は基準外のままであった。基準外から確診となった 1 例は, 抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 陽性で薬剤性の関与も否定できない症例であり, 薬剤と AMA 陽性の要因で現基準の点数が低かった (Fig. 2)。

現基準での疑診例のうち, 新基準で確診となった 21 例とその他 (疑診, 基準外) の 12 例を診断項目で比較すると, Table 2 に示すように IgG (mg/dl) は確診例で 2868.8 ± 766.6 , その他で 1709.8 ± 536.4 であり, P 値は 0.0009 と有意差を認めた。ALT (IU/l), ALP (IU/l), ANA, ASMA, および組織スコアでは 2 群間に有意差を認めなかった。以上のことから, 疑診から確診となる症例は IgG が有意に高値であることが明らかとなった。

疑診から基準外に移行した 7 例について検討すると, 6 例は ANA 陽性であり, ANA が 160 倍未満の症例は抗平滑筋抗体が 160 倍と陽性であった。組織所見は 7 例すべてが compatible であった。しかし, IgG 値は 6 例が基準値以下であり, IgG が 2420 mg/dl と増加していた 1 例は HCV 抗体が陽性であった (Table 3)。

急性肝炎・劇症肝炎像を呈した AIH は 6 例であり, 現基準で疑診 3 例, 基準外 3 例であった。新基準で再評価すると, 確診 2 例, 疑診 1 例, 基準外 3 例となった。現基準での疑診 3 例は, 1 例が確診となったが, 1 例は疑診のまま, 1 例は基準外となった。基準外の 3

例は, 1 例が確診となったが, 2 例は基準外のままであった (Table 4)。

次に, 他疾患における AIH 新基準でのスコアを比較した。AIH を含めた患者背景は Table 5 に示す。PBC 95 例のうち 31 例が疑診となり, 残り 64 例は基準外であった。また, PBC-AIH overlap 16 例は全例確診, NASH 14 例のうち 1 例が疑診, 13 例が基準外, SLE 関連肝障害では 4 例全例が疑診であった。一方, CHC 30 例は全例基準外であった。この CHC の中には IgG が基準値 (1700 mg/dl) 以上かつ ANA 陽性の症例が 11 例含まれていた (Fig. 3)。

さらに, PBC で約 30% の症例が疑診となったため, この疑診例について検討した。PBC での疑診 31 例と基準外 64 例を診断項目で比較すると, Table 6 に示すように IgG (mg/dl) は疑診で 2625.5 ± 1030.3 , 基準外で 1787.6 ± 569.2 であり, P 値は 0.0004 と有意差を認めた。ANA においても疑診例と基準外例との間に有意差が認められた。したがって, PBC で AIH 新基準スコアが疑診となった要因は, IgG 高値と ANA 陽性であった。

考 察

当科の AIH 症例について新基準を用いて再評価すると, 確診例は大幅に増加したが, 基準外の症例も増加する結果となった。疑診から確診となった症例を検討すると, IgG 値が有意に高値であり, 新基準における IgG 値の基準値が現基準より低く設定されたことから確

Table 2 Comparison of clinicopathological features in patients with AIH

		Probable → Definite (n=21)	Probable → Probable, Non-diagnostic (n=12)	P value
IgG (mg/dl)		2868.8 ± 766.6	1709.8 ± 536.4	0.0009
ALT (IU/l)		559.9 ± 511.2	398.6 ± 268.9	0.609
ALP (IU/l)		421.2 ± 234.9	473.5 ± 236.1	0.482
ANA (Number %)	0	0 (0%)	1 (8.3%)	0.256
	40	2 (9.5%)	3 (25.0%)	
	80	5 (23.8%)	1 (8.3%)	
	160<	14 (66.7%)	7 (58.3%)	
ASMA (Number %)	ND	9 (42.9%)	1 (8.3%)	0.076
	0	3 (14.3%)	0 (0%)	
	40	1 (4.8%)	1 (8.3%)	
	80	3 (14.3%)	2 (16.7%)	
	160<	5 (23.8%)	8 (66.7%)	
Histological score		2.2 ± 2.041	2.3 ± 1.435	0.847

One group is that patients had either been classified as definite AIH using simplified system and probable AIH using original system (n=21), the other group is that patients had either classified as probable AIH or non-diagnostic scores using simplified system and probable AIH using original system (n=12). Abbreviation (normal values): IgG, immunoglobulin G (870-1700 mg/dl); ALT, alanine aminotransferase (8-42 IU/L); ALP, alkaline phosphatase (115-359 IU/L); ANA, antinuclear antibody (0-159 x); ASMA, anti-smooth muscle antibody (negative); ND, no data. P values were calculated by Mann-Whitney test and Chi-Square test.

Table 3 Clinicopathological features of patients with AIH either classified as probable AIH using original system and non-diagnostic scores using simplified system

	ANA	SMA	IgG (mg/dl)	Histology	Virus
1	160	ND	1140	Compatible	—
2	2560	ND	2420	Compatible	HCV
3	1280	ND	1294	Compatible	—
4	160	ND	1286	Compatible	—
5	640	ND	1518	Compatible	—
6	40	ND	1410	Compatible	—
7	<160	160	1280	Compatible	—

Abbreviation: ANA, antinuclear antibody; ASMA, anti-smooth muscle antibody; IgG, immunoglobulin G; ND, no data.

診例が増加したと考えられた。一方、現基準の疑診から新基準の基準外となった症例は、IgG 値が基準値に満たない症例と HCV 抗体陽性の症例であった。したがって、今回の検討から IgG の値が新基準を用いて AIH を診断する際に大きな要因となることが示された。一方、ウイルス肝炎の負の要因は強く、HCV 陽性の AIH 例はスコアが低く基準外となった。CHC のみの症例に

おいても、IgG 値が高値で ANA が陽性であってもスコアは最高 4 点と基準外である。過去の報告では、AIH における HCV 陽性率は約 10%、HBV 陽性率は約 1% 程度であり⁸⁾、当科でもそれぞれ 3.4%、1.7% の頻度であった。一方、CHC における ANA 陽性率は 9-38% と報告されており⁹⁾、当科でも 5.3% であった。したがって、頻度は低いものの HCV・HBV 陽性の AIH が存在

Table 4 Distribution of total score of original and simplified systems in 6 patients with acute-onset AIH including fulminant hepatic failure.

	ANA	SMA	AST (IU/L)	IgG (mg/dl)	Histology			Virus	Drug	Score	
					I	L	R			O	N
1	160	ND	3280	1800	+	+	-	-	+	6	7
2	640	ND	713	2300	+	+	-	-	-	15	7
3	<40	ND	1499	1150	-	+	-	-	-	9	3
4	1280	ND	315	2348	-	+	-	-	+	10	6
5	80	ND	550	2200	+	+	-	HBV	+	6	5
6	<160	160	416	1280	-	+	-	-	+	11	5

Abbreviation: ANA, antinuclear antibody; ASMA, anti-smooth muscle antibody; AST, aspartate aminotransferase (13-33 IU/L); IgG, immunoglobulin G; I, interface hepatitis; L, Lymphoplasmacytic infiltrate; R, Rosetting of liver cells; O, original system; N, new system; ND, no data.

Table 5 Clinical features of patients with AIH and other diseases.

	AIH	overlap	PBC	NASH	Lupus hepatitis	CHC
n	59	16	95	14	4	30
Age (years)	53 (21-80)	58 (43-79)	55 (24-79)	54 (13-67)	33 (16-53)	54 (39-74)
Sex (male/female)	2/57	2/14	16/79	3/11	1/3	16/14
ALT (IU/l)	523 ± 584	614 ± 806	86 ± 150	108 ± 109	160 ± 65	87 ± 75
ALP (IU/l)	421 ± 213	763 ± 428	558 ± 255	420 ± 312	555 ± 740	305 ± 244
IgG (mg/dl)	2671 ± 1076	3288 ± 670	2089 ± 725	1559 ± 438	2323 ± 319	2068 ± 511
ANA % (positive rate)	95.0	100.0	76.4	50.0	100.0	40.0

Abbreviation: PBC, primary biliary cirrhosis; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; CHC, chronic hepatitis C; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; IgG, immunoglobulin G; ANA, antinuclear antibody.

することから、これらの症例に新基準を用いる際には、診断率が低下することが予想されるので留意する必要がある。

NASHにおけるANAと抗平滑筋抗体陽性率はそれぞれ34%, 6%と報告され¹⁰⁾, 肝組織の評価がない場合、NASHとAIHの鑑別に苦慮することがある¹¹⁾。今回の検討でNASH症例は、新基準で1例が疑診、13例は基準外となった。今回対象としたNASHのIgGが低値であり、肝組織像でAIHとの鑑別が容易であったことが要因と思われた。NASHと同様にSLE症例では30-60%に肝機能異常が認められ¹²⁾, SLE自体による肝障害とAIHとの合併の鑑別が問題となることがある¹³⁾。SLE自体による肝障害4例は全例疑診となり、最終診断には肝組織検査が鑑別に重要である。SLEによる肝障害ではAIH合併例と比較し、門脈域の炎症が軽微で非特異的反応性肝炎の所見がその特徴とされている。

PBCとのoverlap症例に関しては、16例中同時発症

が10例、PBCの経過中にAIHがoverlapしたのは6例であった¹⁴⁾。いずれも現基準ではスコアが低い傾向だったが¹⁴⁾, 新基準では全例確診となり、overlapの診断の際には新基準の評価に留意すべきであると思われた。一方、PBC単独でも新基準で疑診となった症例が約30%あり、偽陽性となる症例を多く認めることが明らかとなった。この疑診となった症例は、IgG高値とANA陽性例が有意に多かったが、臨床的にALTの上昇がなく、組織学的にAIHの所見がないため、PBC-AIH overlapとは異なっていた。

急性肝炎・劇症肝炎像を呈する発症早期のAIHはIgGが低値であったり、ANAが陰性である症例も存在することから、現基準でのスコアが低くなることが報告されている¹⁵⁾。また、中心静脈周囲の肝細胞脱落など非典型的な肝組織所見を呈する症例も報告されている¹⁶⁾。実際に、Table 4の症例3, 6のようにIgGが低値でANA陰性であったり、組織学的にロゼット形成や形質細胞

Fig. 3 Neither the original nor simplified scoring system graded patients with PBC, NASH, lupus hepatitis or CHC as definite AIH.

Table 6 Clinical features of patients with PBC classified as probable AIH and non-diagnostic AIH using simplified system.

		Probable (n = 31)	Non-diagnostic (n = 64)	P value
IgG (mg/dl)		2625.5 ± 1030.3	1787.6 ± 569.2	0.0004
ALT (IU/l)		82.1 ± 83.1	59.7 ± 41.7	0.391
ALP (IU/l)		550.7 ± 265.1	595.8 ± 443.5	0.740
ANA (Number %)	ND	0 (0%)	1 (1.6%)	<0.01
	0	0 (0%)	26 (40.6%)	
	40	0 (0%)	6 (9.4%)	
	80	3 (9.7%)	2 (3.1%)	
	160<	28 (90.3%)	29 (45.3%)	

Abbreviation: IgG, immunoglobulin G; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; ANA, antinuclear antibody. ND, no data. P values were calculated by Mann-Whitney test and Chi-Square test.

浸潤を欠き、小葉中心帯状壊死や submassive zonal necrosis をきたす例では診断が困難であった。薬剤の関与が疑われる場合もスコアが低値であった。そのような症例における検討では、現基準では疑診3例と基準外3例であり、新基準では確診となった症例を2例認めたが、基準外は3例と減少せず、逆に疑診から基準外に移行した症例も認められた。したがって、新基準が発症早期の AIH の拾い上げには有用とは言えない結果であった。Czaja は現基準と新基準を比較し、臨床的特徴が少ない場合や非典型例の AIH の診断においては現基

準が優れており、一方、免疫異常を伴う疾患の除外診断においては新基準がより優れていると述べている¹⁷⁾。今後症例数を増やした前向き検討を行い、現基準と新基準の有用性についてより明確にしていく必要があると思われる。

結 語

当科における AIH 症例について簡易版スコアリングシステムを用いて再評価を行い、現基準と比較し新基準の有用性について検討した。新基準は AIH の診断過

程において簡便で有用なシステムと考えられたが, AIH の最終診断においては現基準も参照しながら個々の臨床的特徴を踏まえ総合的に判断する必要がある. 今後多施設で症例数を増やし, 新基準の診断能や有用性について検討する必要があると考えられた.

文 献

- 1) Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993; 18: 998—1005
- 2) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929—938
- 3) Hennes EM, Zeniya M, Craja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169—176
- 4) Toda G, Zeniya M, Watanabe F, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan—correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 1997; 26: 1207—1212
- 5) Sasaki H, Inoue K, Higuchi K, et al. Primary biliary cirrhosis in Japan: national survey by the subcommittee on autoimmune hepatitis. *Gastroenterol Jpn* 1985; 15: 476—485
- 6) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271—1277
- 7) Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28: 296—301
- 8) Toda G. Interferon or corticosteroid: Treatment of patients with chronic hepatitis C positive for serum markers of autoimmune diseases. *Intern Med* 1997; 233—235
- 9) Schiano TD, Te HS, Thomas RT, et al. Results of steroid-based therapy for the hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 2984—2991
- 10) Cotler SJ, Kanji K, Keshavarzian A, et al. Prevalence and significance of autoantibodies in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 801—804
- 11) Yatsuji S, Hashimoto E, Kaneda H, et al. Diagnosing autoimmune hepatitis in nonalcoholic fatty liver disease: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *J Gastroenterol* 2005; 40: 1130—1138
- 12) 古谷敬三, 前田智春. 膠原病の病理診断マニュアル. 臓器病変と鑑別診断 肝臓, 胆嚢および膵臓. 病理と臨床 2005; 23 (臨増): 147
- 13) Tojo J, Ohira H, Abe K, et al. Autoimmune hepatitis accompanied by systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2004; 43: 258—262
- 14) Yokokawa J, Saito H, Kanno Y, et al. Overlap of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: characteristics, therapy, and long term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 (in press)
- 15) Saito H, Rai T, Takahashi A, et al. Clinicolaboratory characteristics of Japanese patients with primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap. *Fukushima J Med Sci* 2006; 52: 71—77
- 16) Abe M, Hiasa Y, Masumoto T, et al. Clinical characteristics of autoimmune hepatitis with histological features of acute hepatitis. *Hepatol Res* 2001; 21: 213—219
- 17) Zen Y, Notsumata K, Tanaka N, et al. Hepatic centrilobular zonal necrosis with positive antinuclear antibody: a unique subtype or early disease of autoimmune hepatitis? *Hum Pathol* 2007; 38: 1669—1675
- 18) Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 1540—1548

Re-analysis of patients with autoimmune hepatitis using simplified diagnostic criteria

Fumiko Katsushima, Kazumichi Abe*, Junko Yokokawa, Kyoko Monoe,
Yukiko Kanno, Atsushi Takahashi, Hiromasa Ohira

International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) developed a new simplified scoring system for autoimmune hepatitis (AIH) in 2008. In this study, we re-analyze patients with AIH using simplified system, and compare the utility of original and simplified systems. We studied 59 patients with biopsy-proven AIH at our hospital from 1965 to 2008. All patients with AIH were classified as definite or probable AIH using both systems. We determined the concordance and discrepancies between these systems. The frequency of a definite AIH was greater by simplified system than by original system, however the frequency of non-diagnostic scores was greater by simplified system than by original system. The simplified system didn't grade patients with other disease as definite AIH. Taken together, the simplified system is simpler and more likely to be utilized. However, we must observe individuals carefully and make a definite diagnosis of AIH using both systems.

Key words: autoimmune hepatitis international diagnostic criteria simplified scoring system

Kanzo 2009; 50: 618—625

Department of Gastroenterology and Rheumatology, Fukushima Medical University School of Medicine

*Corresponding author: k-abe@fmu.ac.jp