

急性発症の自己免疫性肝疾患における機能画像を用いた病態解析

大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科学

小谷 晃平

1.緒言

自己免疫性肝疾患である自己免疫性肝炎（AIH）および原発性胆汁性胆管炎（PBC）は指定難病対象疾患である。ともに中年以降の女性に発症し慢性肝障害を呈することが多いが、中には急性発症し肝不全様の症候を来すケースも存在する^{1),2)}。急性肝障害の発症初期に肝不全やその後の経過を予測することができれば、より早期からの治療介入が可能になると思われる。今回われわれは、肝臓の非侵襲的な機能診断法であるアジアロシンチグラフィと超音波エラストグラフィを用いて急性発症の自己免疫性肝疾患の重症度および治療効果との関連を調査することとした。

急性肝障害の発症初期における重症化や予後を予測するモデルを探索するため、発症初期にSPECT/CTを用いたアジアロシンチグラフィを行い、肝細胞機能を評価するとともに、超音波エラストグラフィ（FibroScan）を行い、炎症と線維化の評価を行った。

2.方法

対象は、元々肝機能正常かつ、肝障害の既往歴を有さない急性肝障害患者のうち、血液検査にてALT 100 U/L以上あるいはT-bil 3.0 mg/dL以上を呈し、肝庇護療法目的に入院し発症から3週間以内にSPECT/CTを用いたアジアロシンチグラフィを施行した自己免疫性肝疾患患者7例である。自己免疫性肝疾患の診断について、AIHは1999年国際診断基準にて行い、PBCは厚労省の難治性肝胆道疾患に関する調査研究班による2012年診療ガイドラインをもとに行った。アジアロシンチグラフィのDynamic planar データから肝受容体結合率（LHL15）、心クリアランス率（HH15）を算出し、SPECT/CT データから機能性肝体積（FLV）、肝臓集積率（対心臓比）（LUC）、肝臓集積の最大/平均比（LUC Max/Mean）を算出した。FibroScan から肝硬度（LSM）、肝脂肪量（CAP）を計測した。患者特性、血液検査所見、アジアロシンチグラフィおよびFibroScan 結果について、肝障害の重症度および治療経過による変化を検討した。統計解析はJMP 11.0.0（SAS Institute Inc., Cary, USA）を用い、P値が0.05未満を統計学的有意差ありとした。

3.結果

3-1. 患者特性

全7例の患者特性を表1に示した。年齢中央値は66歳であった。全例が女性のAIH症例であり、肝生検による診断後にプレドニゾロンによる治療を導入した。ASTは発症から中央値6日後にピークを示し、PT活性は発症から中央値9日後にボトムを示した。アシアロシンチグラフィは発症から中央値9日後に施行されていた。急性肝不全に陥ったのは2例(29%)であった。いずれも非昏睡型急性肝不全であり、昏睡に至ることなく改善し、死亡例は見られなかった。ASTが30U/L以下に正常化するまでに要した期間の中央値は29日間であり、入院期間の中央値は44日間であった。

表1. 患者特性 (n=7)

年齢 (歳)	66 (46-78)
性別 (男/女)	0 (0%) / 7 (100%)
成因 (AIH/PBC)	7 (100%) / 0 (0%)
治療 (SNMC/UDCA/PSL/PE)	4 (57%) / 2 (29%) / 7 (100%) / 0 (0%)
AST (U/L)	224 (62-716)
ALT (U/L)	324 (139-1268)
γ-GTP (U/L)	142 (21-349)
T-Bil (mg/dL)	2.2 (1.0-17.3)
PT (%)	78 (54-96)
MELD スコア	12 (7-21)
LSM (kPa)	11.5 (5.7-22.1)
CAP (dB/m)	149 (100-193)
LHL15	0.79 (0.71-0.90)
HH15	0.73 (0.57-0.84)
FLV (cm ³)	1229 (969-1831)
LUC	10.91 (4.53-33.39)
LUC Max/Mean	1.94 (1.74-2.30)

中央値 (範囲)、症例数 (%)

SNMC, 強力ネオミノファーゲンシー; UDCA, ウルソデオキシコール酸; PSL, プレドニゾロン;
PE, 血漿交換

3-2. 急性肝不全への進行に寄与する因子

急性肝不全への進行に寄与する因子を二項ロジスティック分析にて解析した（表 2）。単変量解析では LHL15 が有意な因子として抽出された。例数が少ないため、多変量解析は実施できなかった。ROC 解析を用いて急性肝不全の診断能を解析したところ、LHL=0.77 が最良閾値であり、AUC=0.90 (感度 29%、特異度 80%、陽性的中率 67%、陰性的中率 100%)であった。

表 2. 急性肝不全への進行に寄与する因子

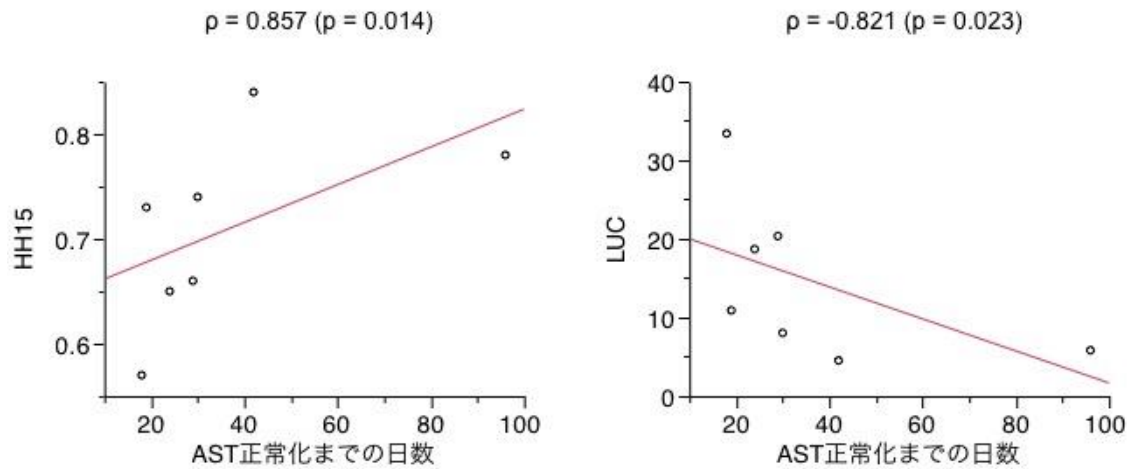
	Univariate model	
	OR (95% CI)	p-value
年齢	0.91 (0.72-1.09)	0.322
性別	NaN	NaN
AST	1.01 (0.99-1.02)	0.212
ALT	1.00 (0.99-1.01)	0.301
γ-GTP	0.99 (0.97-1.01)	0.479
T-Bil	1.17 (0.87-1.70)	0.289
MELD スコア	1.32 (0.89-2.57)	0.179
LSM	NaN	NaN
LHL15	0.53 (0.03-0.98)	0.034
HH15	1.27 (0.97-2.37)	0.095
FLV	1.00 (0.99-1.01)	0.985
LUC	0.82 (0.43-1.06)	0.161
LUC Max/Mean	0.001 (0.00-233)	0.342

OR, オッズ比; CI, 信頼区間; NaN, 非数

3-3. 肝障害の治療経過との関連

AST 正常化までの日数を Spearman 順位相関にて解析したところ、HH15 と正の相関を示し ($\rho=0.857, P=0.014$)、LUC と負の相関を示した ($\rho=-0.821, P=0.023$) (図 1)。一方、入院期間については、アシアロシンチグラフィおよび FibroScan 定量値との相関関係は見られなかった。

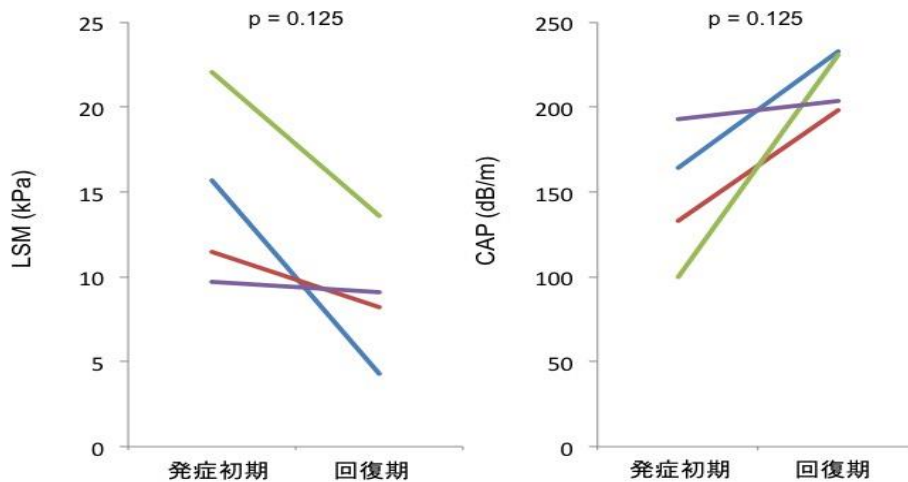
図 1. AST 正常化までの日数と HH15, LUC との相関



3-4. 肝障害の治療経過に伴う FibroScan 定量値の変化

肝障害の発症初期と 1-2 ヶ月後の回復期に FibroScan 定量値の変化を観察できた 4 例について、LSM と CAP の変化を図 2 に示した。発症初期と比べ、回復期では全例 LSM は低下し、CAP は上昇していたが、有意差はなかった ($P = 0.125$)。

図 2. 肝障害の発症初期と回復期の LSM と CAP の変化



4. 考察

本研究では急性肝不全に陥った症例はいずれも昏睡に至ることなく改善したため、比較的軽症の集団がエントリーされていたと思われる。LHL15 が急性肝不全に寄与する因子として選択され、HH15 と LUC が AST 正常化までの日数と相関したことから、急性発症の AIH では発症初期にアシアロシンチグラフィを行うことで、その後の重症化および治療経過の予測に有用であることが示唆された。FibroScan の結果から肝障害の発症初期には肝硬度が炎症の影響により実際よりも

高値となり、炎症の沈静化とともに改善する可能性があるが、今後はより重症例を含めた多数例での検討が望まれる。

5.結語

急性発症の自己免疫性肝疾患ではアシアロシンチグラフィによる肝予備能評価が重症化および治療効果の予測に有用である。

6.文献

- 1) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O. Autoimmune acute liver failure: an emerging etiology for intractable acute liver failure. *Hepatol Int* 2013; 7: 335-346.
- 2) Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, et al. Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2018; 53: 1079-1088.