

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
分科会総括研究報告書

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 主任教授

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）分科会では、疾患レジストリ構築、重症・肝不全 AIH の診断、治療法の標準化、PBC、PSC とのオーバーラップ例の診断基準、治療指針の策定、免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害、IgG4 関連 AIH の実態調査を開始している。レジストリ構築後にこれら課題について調査研究を進めていく予定である。一方で、これまでの既存の AIH 全国調査データからオーバーラップ症例の解析がなされ、15.7%の頻度で PBC との合併が疑われた。また、免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害例は 32 例集積され今後組織所見も含め解析する予定である。これら解析結果から、ガイドラインの改訂に反映させていきたい。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）分科会では、これまで全国疫学調査を行い、国内の実態や患者数を明らかとし、診断指針および重症度分類、診療ガイドラインを作成・改訂してきた。本研究では以下の5つの課題について調査研究を行い、ガイドラインの改訂に反映させる。

1) AIH レジストリの構築

（高橋敦史、大平弘正、田中篤）

2) 重症・急性肝不全 AIH の診断、治療法の標準化

（鈴木義之、中本伸宏、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男）

3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の診断基準、治療指針の策定

（有永照子、高木章乃夫、十河 剛、乾あやの、藤澤知雄）

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

（阿部雅則、城下 智、高橋敦史、原田憲一、常山幸一）

5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連

hepatopathy の実態調査

（高橋敦史、大平弘正、田中篤）

B. 研究方法

1) AIH レジストリの構築

これまで数年ごとに全国調査を行ってきたが、小児、重症化例も含めて疾患レジストリを構築し、重症例、非典型例等の診断指針、治療指針の策定に役立てる。令和3年度に症例登録を開始し、500例の登録を目指す。

2) 重症・急性肝不全 AIH の診断、治療法の標準化

疾患レジストリおよび劇症肝炎分科会との共同研究により調査データを解析し、診断、治療法の標準化を目指す。

3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の診断基準、治療指針の策定

これまでの PBC および AIH 全国調査データ、疾患レジストリからそれぞれのオーバーラップ症例を拾い上げ、診断基準や治療指針の策定を行う。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害

の実態調査

急性肝炎期 AIH との鑑別も含め、免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害例を集積し、臨床像と組織学的特徴を明らかにする。

5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連 hepatopathy の実態調査

厚労省難治性疾患政策研究事業の「IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究」班との共同研究として症例集積を行い、わが国における実態を明らかにする。調査対象は①IgG4-SC データベースからの抽出（1097 例中肝生検施行 61 例）

②IgG4-SC 疫学調査からの抽出（1180 施設から 65 例）とする。

なお、IgG4 関連 AIH の診断基準は、以下のものを用いる。

IgG4 関連自己免疫性肝炎診断基準（案）

（1）血清 IgG4 値が 135mg/dL 以上

（2）肝組織において IgG4 陽性形質細胞浸潤が 10 個以上（強視野）

（3）帯状あるいは架橋性壊死を伴う慢性肝炎

（4）同時性ないし異時性の他臓器 IgG4 関連疾患の合併

確 診：（1）＋（2）＋（3）＋（4）

準 確 診：（1）＋（2）＋（3）

疑 診：（1）～（4）のうち 2 項目

（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) AIH レジストリの構築

今年度は調査項目を検討し、次年度からの登録準備を行った。

2) 重症・急性肝不全 AIH

劇症肝炎分科会との協議にて、レジストリ構築までは、これまでの調査データを用いた解析を行なうことを確認した。

3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の解析
AIH 全国調査からの症例集積では、835 例中 131 例（15.7%）が①抗ミトコンドリア抗体陽性 ②ALP 値 > 2 ULN あるいは γ -GTP 値 > 5 ULN ③組織学的な胆管病変、①-③のうち 2 項目を満たしていた。これら症例を今後解析予定である。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

これまで 32 例が集積され、起因薬剤としてはニボルマブが 21 例と多く、重症度では Grade3 が 10 例、Grade4 が 4 例であった。今度、組織評価も含め解析を進める予定である。

5) IgG4 関連 AIH および IgG4 関連 hepatopathy の実態調査

現在、2 次調査を実施し症例集積中である。

D. 結論

今後も上記調査を継続、実施し解析を進める予定である。