

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、診療ガイドラインの改訂、ならびに患者さん・ご家族のための診療ガイド作成を実施している。本年度はレジストリ構築の調査項目を確定し、新年度からの運用を予定している。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し、15.7%（131/837）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 92 例が集積され、うち 32 例の組織学的特徴として実質内の CD8 陽性細胞浸潤増加が特徴的であった。また、自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2016 年 ver. 3）は CQ の追加、重症度分類の変更を行い 2021 年版として改訂し公開した。さらに、患者さん・ご家族のための診療ガイド（第 2 版）を作成した。

共同研究者

藤澤知雄（済生会横浜市東部病院）

阿部雅則（愛媛大学）

有永照子（久留米大学）

A. 研究目的

乾あやの（済生会横浜市東部病院）

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 6 つの課題について調査研究を実施している。

姜 貞憲（手稲溪仁会病院）

1) AIH レジストリの構築

小池和彦（東京慈恵会医科大学附属第三病院）

（高橋敦史、大平弘正、田中篤）

近藤泰輝（仙台厚生病院）

2) 重症・急性肝不全 AIH の診断、治療法の標準化

城下 智（信州大学）

（中本伸宏、鈴木義之、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男）

鈴木義之（虎の門病院）

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

銭谷幹男（赤坂山王メディカルセンター）

（有永照子、高木章乃夫、十河 剛、乾あやの、藤澤知雄）

十河 剛（済生会横浜市東部病院）

高木章乃夫（岡山大学）

高橋敦史（福島県立医科大学）

田中 篤（帝京大学）

常山幸一（徳島大学）

中本伸宏（慶應義塾大学）

中本安成（福井大学）

原田憲一（金沢大学）

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、近藤康輝、中本安成、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)

6) 診療ガイドラインの改訂

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4年度から症例登録を開始し、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

厚労省難治性疾患等政策研究事業の「IgG4 関連疾患の診断基準なら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確定し、次年度からの登録を開始する準備を実施した。

2) 重症・急性肝不全 AIH

劇症肝炎分科会との協議にて、重症度判定の見直しを行い、プロトロンビンの表記を PT-INR として、 $PT-INR \geq 1.3$ を重症の項目とした。

3) PBC、PSC とのオーバーラップ例の解析

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 γ -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。

その結果、オーバーラップ 131 例、AIH 704 例を対象とした。オーバーラップ例で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。したがって、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。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

6 施設から 92 例の臨床情報を集積し、そのうち 5 施設から 32 例の肝組織が提供された。肝組織所見では多様性を呈しており、肝実質内の CD8 陽性細胞浸潤増加が特徴的であったが、AIH との鑑別を中心に複数の病理医による解析がすすめられている。

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。

6) 診療ガイドラインの改訂

今回、診療ガイドラインの改訂を行ない、自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2021 年) として公開した。主な改訂項目は、AASLD の最新の診療ガイドラインの内容も踏まえ、CQ の 2 項目追加 (QIII-18 : HBV 再活性化について注意すべきことは? QIV-9 : AIH の生活の質 (QOL) で留意すべきことは?)、重症度判定基準項目の修正 (PT-INR \geq 1.3)、治療反応性の定義を明記、PSC オーバーラップ、薬物起因性 AIH 様肝障害、非侵襲的線維化診断に関する追記である。また、エビデンスとなる文献については、1993/01/01~2020/12/31 の間に発表された英語の原著論文を PubMed-Medline 及び Cochrane Library にてキーワード検索して内容の修正を行った。なお、このガイドラインについては日本

肝臓学会の協力を得てパブリックコメントを実施し、一部内容の修正を行ない、最終版として公開した

(<http://www.hepatobiliary.jp/>)。

さらに患者さん・ご家族のための自己免疫性肝炎診療ガイド (第 2 版) を作成した。

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。