

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、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。今年度はAIHレジストリの構築、重症型急性発症型自己免疫性肝炎（SA-AIH）診療アルゴリズムの案を作成、PBCとのオーバーラップ症例の解析、免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害およびIgG4関連AIHの肝病理評価、診療ガイドラインの英語版作成と公表を実施した。

共同研究者

阿部雅則（愛媛大学）
有永照子（久留米大学）
乾あやの（済生会横浜市東部病院）
姜貞憲（手稲溪仁会病院）
小池和彦（東京慈恵会医科大学附属第三病院）
近藤泰輝（仙台厚生病院）
城下 智（信州大学）
鈴木義之（虎の門病院）
銭谷幹男（赤坂山王メディカルセンター）
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）
藤澤知雄（済生会横浜市東部病院）

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。今年度は以下の6つの課題について調査研究を実施することを目標とした。

- 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の治療法の標準

化への検討

（中本伸宏、鈴木義之、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男）
3) PBC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、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の肝病理評価
（高橋敦史、大平弘正、田中篤）
6) 診療ガイドラインの英語版作成と公表

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。レジストリ構築のため、調査項目を整理しEDC入力項目を確定する。令和5年度内に運用開始を目指す。

2) 重症・急性肝不全AIHの治療法の標準化
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。本年度は慶応大学のデータを用いて重症型急性発症型

自己免疫性肝炎(SA-AIH)診療アルゴリズムの案を作成する。

3) PBC 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 AIH 全国調査を用いて検討してきたが、今年度は PBC 全国調査データからオーバーラップ症例を拾い上げ、オーバーラップ例の臨床的特徴を明らかにする。

4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

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 の肝病理評価

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 19 例および②IgG4-SC 疫学調査からの抽出 21 例を対象とする。

(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

調査項目を確定し、従来集積した全国調査結果を入力した。次年度からの新規に登録すべく、各施設への案内を開始する。

2) 重症・急性肝不全 AIH

慶応大学症例の検討から、AIH 急性肝不全(重症型急性発症型自己免疫性肝炎)の診療フロー案を作成した。副腎皮質ホルモン+/-人口肝補助治療後の肝移植を考慮・実行する指標として、①高度の肝性脳症 and/ または CLIF-C OF scores 9 点以上、CTLV/SLV 比 0.6 未満 or 急激な肝容積低下、②Day 3 SURFASA score (Day 4-5 MELD \geq 20)、Day 7 MELD \geq 20 を挙げたが今後他施設のデータでの再評価が必要である。

3) PBC とのオーバーラップ (OS) 例の解析

OS は PBC に比べ、ALT 値と γ グロブリン値以外の診断時データでは TB 値、ALP 値、PT-INR、IgM 値が有意に高く、血小板数は少なかった。有症候が有意に多く、中でも黄疸、食道静脈瘤が多かった。両群ともウ

ルソデオキシコール酸の治療率は 91% で差はなかったが、ステロイド治療率は OS で有意に高かった。最終時は TB、AST、症状は同様に改善したが、Alb、PT-INR、血小板数は OS の改善が乏しかった。生存率を Kaplan-Meyer 曲線で比較すると OS が有意に悪かった。また、OS のステロイド治療例は診断時に TB 値、AST 値、ALT 値が高く、黄疸、腹水例が多かったが最終時にはいずれも改善していた。これら解析から、OS では診断時データも悪く有症候が多いが、PSL を含めた治療により PBC と同様に改善していた。しかし、OS の予後は PBC と比較し悪いことが示された。

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、acute hepatitis, panlobular 15 例、acute hepatitis, centrozonal/confluent 7 例、granulomatous hepatitis 2 例、portal inflammation with minimal lobular activity 4 例、steatosis 2 例であった。

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

IgG4-AIH として提供いただいた 19 例のうち、病理学的診断で確診と診断できたのは 1 例、疑い症例は 3 例であった。IgG4-hepatopathy の確診例が 2 例存在した。IgG4-SC として登録され肝生検が施行された 21 例のうち、IgG4-hepatopathy の確診は 5 例・疑い症例は 4 例、偽腫瘍が 2 例存在した。今後、IgG4-AIH の診断基準案を作成し症例集積を行う予定である。

6) 診療ガイドラインの英語版作成と公表
Hepatology Research 誌に英語版診療ガイドラインを公表した。

D. 結論

今後もレジストリ調査を継続、実施し解析を進める必要がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Ohira H, Takahashi A, Zeniya M, Abe M, Arinaga-Hino T, Joshita S, Takaki A, Nakamoto N, Kang JH, Suzuki Y, Sogo T, Inui A, Koike K, Harada K, Nakamoto Y, Kondo Y, Genda T, Tsuneyama K, Matsui T, Tanaka A. Clinical

practice guidelines for autoimmune hepatitis. Hepatol Res. 2022 Jul;52(7):571-585.

2) Takahashi A, Ohira H, Abe K, Zeniya M, Abe M, Arinaga-Hino T, Nakamoto N, Takaki A, Kang JH, Joshita S, Suzuki Y, Koike K, Inui A, Tanaka A; Japan Autoimmune Hepatitis Study Group. Risk factors for relapse of autoimmune hepatitis in Japan: A nationwide survey. Hepatol Res. 2022 Jul;52(7):597-602.

2. 学会発表

1) 高橋敦史, 阿部和道, 大平弘正. 免疫疾患を合併した自己免疫性肝炎の特徴. 第26回の本肝臓学会大会; 20221027; 福岡.

2) 高橋敦史, 阿部和道, 大平弘正. 自己免疫性肝炎における metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD)の実態. 第44回日本肝臓学会東部会; 20221125; 仙台. 肝臓.

3) 阿部和道, 高橋敦史, 大平弘正. 自己免疫性肝炎の診断および再燃予測バイオマーカーとしての細胞外小胞由来 microRNA の探索. 第58回日本肝臓学会総会; 20220602; 東京.

4) 有永照子, 小森敦正, 大平弘正. 自己免疫性肝疾患の新規エビデンス 肝炎型原発性胆汁性胆管炎 (オーバーラップ) の特徴とステロイド治療の現状 原発性胆汁性胆管炎全国調査より. 肝臓学会東部会. 仙台市, 2022/11/25.

5) Teruko Arinaga-Hino, Hiromasa Ohira, Atsushi Takahashi, Akinobu Takaki, Tsuyoshi Sogo, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa, Masanori Abe, Jong-Hon Kang, Kazuhiko Koike, Yasuteru Kondo, Nobuhiro Nakamoto, Yasunari Nakamoto, Satoru Joshita, Mikio Zeniya, Takumi Kawaguchi, Atsushi Tanaka, Japan AIH Study Group. Characteristics of overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis in Japan: A nationwide survey. AASLD, Washington DC, 7/Nov/2022.

F. 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