

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  
総合研究報告書

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 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および IgG4 関連 AIH の実態調査、診療ガイドラインの改訂を実施した。疾患レジストリ構築では調査項目を確定し本格運用を予定している。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し、今後多施設で評価を行う必要がある。PBC とのオーバーラップ例に関しては、既存の AIH および PBC 全国調査データからオーバーラップ症例を集積し、その臨床的特徴について解析した。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 例の組織学的特徴を示すことができた。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、英語版と共に公開した。なお、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。この3年間で調査項目の確定と過去症例の入力を実施し、令和5年度から症例登録を開始する準備を整える。

#### 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。さらに治療アルゴリズムの作成においては、分科会メンバーの施設症例を用いてアルゴリズム案を作成する。

#### 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、分科会メンバーの施設から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とする。

#### 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

この3年間においてレジストリの調査項目を確定し、過去全国調査症例の入力を実施した。令和5年度からの登録開始の準備をした。

#### 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、ガイドラインを改訂した。また、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、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、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  $\gamma$ 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。

一方、PBC の全国調査からの解析では、オーバーラップは PBC に比べ、ALT 値と  $\gamma$ gl 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オーバーラップで有意に高かった。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 曲線で比較するとオーバーラップが有意に悪かった。また、オーバーラップ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、オーバーラップ例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。

PSC とのオーバーラップの解析は引き続き検討をおこなっている。

### 4) 免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害の実態調査

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。

また、CD4 に比して CD8 陽性 T リンパ球の浸潤が多いことが報告されており、CD8/CD4 比が自己免疫性肝炎に比し有意に高値であるが知られている。原田らの検討でもその傾向は確認でき、特に小葉内での CD8/CD4 比が高いことが明らかとなった。

### 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、Hepatology Research 誌に英語版診療ガイドラインを公表した。

また、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) を作成し公開した。

#### D. 結論

今後もレジストリ調査を継続・実施し、臨床病態の解析を進める必要がある。