

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、疾患レジストリの症例集積を継続しながら 1) AIH レジストリの運用とその活用、2) 重症型急性発症 AIH（SA-AIH）の診療アルゴリズムの作成、3) PBC-AIH overlap のステートメントの作成、4) NAFLD（MAFLD）合併 AIH の診療アルゴリズムの作成、5) AIH 治療反応性の評価、6) アザチオプリン使用例の解析について調査研究を実施した。レジストリでは新規症例（2018 年以降発症）が 462 例登録された。重症型急性発症 AIH（SA-AIH）の診療アルゴリズムの作成では、急性肝不全分科会と連携し解析を進めている。PBC-AIH overlap のステートメント作成では、ステートメント案が完成し今後公表する予定である。NAFLD（MAFLD）合併 AIH のアルゴリズム作成では、今年度は前段階として、文献検索とこれら症例の特徴を過去の全国調査データを用いて解析した。AIH 治療反応性の評価では肝硬変進展の予測因子として 8 週後の治療反応性が示された。アザチオプリン使用例の解析では、厚労省特別研究事業との連携によりアンケート調査を実施し、AIH 530 例（男性 90 例、女性 440 例）が集積され、NUDT15 遺伝子多型検査は 50.5%（251/497）で実施され、重篤な副作用のリスクのため投与が推奨されない Cys/Cys は 0%であった。530 例中 101 例（19.1%）で副作用を認め、副作用の重症度は Grade 1 56%、Grade 2 31%、Grade 3 13%であった。今年度の研究計画は概ね順調に進捗しており、次年度も疾患レジストリの症例集積を継続しながら検討課題に対して検討を進めていく予定である。

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（仙台徳洲会病院）

城下 智（信州大学）

下田慎治（関西医科大学）

鈴木義之（虎の門病院）

瀬崎ひとみ（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）

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。今年度は疾患レジストリの症例集積を継続しながら以下の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 レジストリの運用とその活用

(高橋敦史、原田憲一、常山幸一)

2) 重症型急性発症 AIH (SA-AIH) の診療アルゴリズムの作成

(中本伸宏、鈴木義之、小池和彦、姜貞憲、銭谷幹男)

3) PBC-AIH overlap のステートメントの作成

(有永照子、高木章乃夫、十河 剛、乾あやの、藤澤知雄)

4) NAFLD (MAFLD) 合併 AIH の治療アルゴリズムの作成

(阿部雅則、高橋敦史、原田憲一、常山幸一)

5) AIH 治療反応性の評価

(下田慎治、中本安成、近藤康輝、川上尚人)

6) アザチオプリン使用例の解析

(高橋敦史、阿部雅則、城下 智)

## B. 研究方法

1) AIH レジストリの運用とその活用

疾患レジストリ研究の倫理申請が2021年3月で承認されており、EDCシステムが2022年10月に完成し、過去の全国調査データの取り込みを2023年4月、および新規症例の登録を2023年6月から開始する。

2) 重症型急性発症 AIH (SA-AIH) の診療アルゴリズムの作成

急性肝不全分科会と連携し、症例解析とアルゴリズム案の検証を進める。

3) PBC-AIH overlap のステートメントの作成

PBC分科会との共同で意見交換会、Web会議にてステートメント作成を行う。

4) NAFLD (MAFLD) 合併 AIH の治療アルゴリズムの作成

これまで集計した AIH 全国集計 (2009 年～2013 年) の結果と文献的検索により、NAFLD (MASLD) 合併 AIH の臨床像と治療法の現状および問題点について、愛媛大学および全国集計の評価と文献的検索を行う。

5) AIH 治療反応性の評価

国際的な AIH 治療反応性の評価基準を用いて関西医科大学における症例解析を実施する。

6) アザチオプリン使用例の解析

厚労省特別研究事業「アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究」班との共同で AIH におけるアザチオプリンの使用実態を解析する。

(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 レジストリの運用とその活用

2023年12月27日時点において、登録施設数は169施設、ログインアドレス登録は79施設である。症例登録数は2009年～2017年発症が2768例、2018年以降発症が462例となっている。今後、運営管理委員会 (AIH 分科会) で活用テーマを協議決定し、倫理申請を行い承認後に解析に着手する予定である。

2) 重症型急性発症 AIH (SA-AIH) の診療アルゴリズムの作成

共同協力者の中本らは、アルゴリズム作成に向けて自験例および急性肝不全分科会の全国調査データ (2010-2021年) を用いて解析にて MELD20 $\geq$  で予後不良であることが明らかとなった。解析の課題としてステロイド開始後のデータがないこと、2nd

line としてのシクロスポリン治療情報がないことがあげられた。引き続き解析を進める予定である。

### 3) PBC-AIH overlap のステートメントの作成

共同協力者の有永らは PBC 分科会と共同にて 2024 年 3 月にステートメント案を完成し、両分科会内での意見集約を行い、4 月以降に公表を行う予定である。詳細は PBC 分科会からの報告書を参照されたい。

### 4) NAFLD (MAFLD) 合併 AIH の治療アルゴリズムの作成

共同協力者の阿部らは愛媛大学での解析を行い、最近 10 年では AIH に 19.7% が脂肪肝を合併していた。脂肪肝合併例では BMI や耐糖能異常の合併が脂肪肝非合併例に比べて有意に高かった。AIH 全国調査のデータにおいては、NAFLD は 17.0% に合併しており、NAFLD 合併例では、非合併例に比べて男性の割合が多く、高齢であり、肝線維化進展例が多いといった特徴がみられた。

### 5) AIH 治療反応性の評価

共同研究者の下田らは、自験例を用いて AIH の肝硬変進展予測の検討を行い、糖尿病の合併、8 週後の治療性、24 週後の Fib4-index の有用性を示した。

### 6) アザチオプリン使用例の解析

厚労省特別研究事業「アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究」班におけるアンケート調査の結果、7139 例の集積で解析対象 6876 例のうち、AIH 例は 530 例集積され、男性 90 例、女性 440 例であった。NUDT15 遺伝子多型検査は 50.5% (251/497) で実施され、重篤な副作用のリスクのため投与が推奨されない Cys/Cys は 0% であった。530 例中 101 例 (19.1%) で副作用を認め、副作用の重症度は Grade 1 56%、Grade 2 31%、

Grade 3 13% であった。

## D. 考察

6 つの課題について概ね順調に調査研究を実施できたと考えられる。

## E. 結論

AIH 分科会では、今年度の研究計画はおおむね順調に進捗した。疾患レジストリの症例集積を継続しながら次年度も検討課題に対して検討を進めていく予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 大平弘正、阿部和道、高橋敦史。自己免疫性肝炎 up to date 日消誌 121 (1) : 10-16、2024

### 2. 学会発表

なし

## G. 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

### 3. その他

なし