

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
分担研究報告書

NAFLD (MASLD) 合併 AIH の治療アルゴリズム作成に向けて

研究分担者 阿部 雅則 愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学 准教授

研究要旨：本研究は脂肪肝 (NAFLD, MASLD) を合併した自己免疫性肝炎 (AIH) の特徴を明らかにし、治療アルゴリズム作成に向けての検討を行うことを目的としている。本年度は愛媛大学および全国集計を用いて NAFLD (MASLD) 合併 AIH の頻度と臨床像を解析した。これまでの報告から、AIH における NAFLD (MASLD) の合併頻度は一般集団とほぼ同等と考えられた。今後は、NAFLD (MASLD) 合併 AIH の治療の実態を解析し、治療アルゴリズム作成について検討していきたい。

共同研究者

高橋敦史 (福島県立医科大学)

A. 研究目的

近年、肥満人口の増加により脂肪肝 (NAFLD, MASLD) の患者数が増加してきており、他疾患とのオーバーラップも散見される。本研究では、脂肪肝を合併した自己免疫性肝炎 (AIH) の臨床病理学的特徴を明らかにし、治療アルゴリズム作成に向けての検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

本邦の全国集計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を明らかにする目的で、愛媛大学および全国集計の評価と文献的検索を行った。

(倫理面への配慮) 該当なし

C. 研究結果

1) 1979-2021 年に愛媛大学で副腎皮質ステロイド投与前に肝生検を施行して AIH と診断した症例 (軽症・中等症) のうち、脂

肪肝 (肝細胞の 5% 以上の脂肪化) を来した症例は 12.3% であり、ほとんどは 2012 年以降の症例であり、最近 10 年では

19.7% が脂肪肝を合併していた。また、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。

2) 本調査班で行われた AIH 全国調査

(2009 年～2013 年) において、NAFLD は 17.0% に合併していた (Takahashi A, et al. JGH Open 2: 54-58, 2018)。NAFLD 合併例では、非合併例に比し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。

D. 考察

AIH における NAFLD (MASLD) の合併頻度は一般集団とほぼ同等と考えられた。国際 AIH 研究グループの調査でも AIH における NAFLD の合併は 22.8% であった (Zachou K, et al. JEP Rep 5: 10078, 2023)。一方、NASH の合併頻度については 2-3% との報告が多いが、病態や治療についてはコンセンサスが得られていない。この理由としては、両者はお互いに除外診断に定義されて

いること、どちらの病態を主に反映しているかを判断するのが困難であることなどが想定される。

治療方針として、メタボリック症状群（糖尿病、脂質異常症など）に対する食事療法、薬物療法を強化することは重要であることは間違いない。一方、副腎皮質ステロイドを中心とした免疫抑制療法について NAFLD (MASLD) 非合併例と異なる治療指針を作成する必要性については、ある程度のクライテリアを設定して検討していく必要があると思われる。また、副腎皮質ステロイド投与に伴う脂肪肝に対する治療方針についても、病態や予後も含めて検討していきたいと考えている。

E. 結論

AIH における NAFLD (MASLD) の合併頻度は一般集団とほぼ同等と考えられた。今後は、NAFLD (MASLD) 合併 AIH の治療の実態を解析し、治療アルゴリズムの作成について、とくに免疫抑制療法を中心に検討していきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sunago K, Abe M, Yoshida O, Watanabe T, Nakamura Y, Imai Y, Koizumi Y, Hirooka M, Tokumoto Y, Hiasa Y: Clinical and pathological features of immune checkpoint inhibitor-induced liver injury in comparison with drug-induced liver injury and autoimmune hepatitis. *J Gastrointest Liver Dis* 32(4): 488-296, 2023.
- 2) 阿部雅則: 肝疾患 診療のチェックポイント. 自己免疫性肝炎の診断. *臨床消化器内科* 38(7): 818-824, 2023.

3) 阿部雅則: 自己免疫性肝疾患～病因、診断、治療～ 診断の端緒～肝機能検査異常～. *Precision Medicine* 6(14): 1145-1148, 2023.

2. 学会発表

- 1) Tanifuji A, Ohfuji S, Abe M, Komori A, Takahashi A, Sato K, Kawata K, Ueno M, Umemura T, Tanaka A: Safety and effectiveness of SARS-Cov-2 vaccination in patients with autoimmune liver diseases-A multi-center, questionnaires-based study-. APASL 2023. Taipei 2023. 2. 18
- 2) 阿部雅則、吉田理、渡辺崇夫、盛田真、岡崎雄貴、矢野怜、今井祐輔、中村由子、小泉洋平、廣岡昌史、徳本良雄、日浅陽一: Metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD) 基準を満たす自己免疫性肝炎の特徴. 第9回肝臓と糖尿病・代謝研究会、鹿児島市、2023年5月13日
- 3) 阿部雅則、吉田理、日浅陽一: 自己免疫性肝炎にける Nudix hydrolase 15 (NUDT15) 遺伝子型とアザチオプリン治療. 第59回日本肝臓学会総会、奈良市、2023年6月16日
- 4) 盛田真、阿部雅則、日浅陽一: 当院の原発性胆汁性胆管炎による肝硬変の臨床的特徴. 第45回日本肝臓学会西部会、京都市、2023年12月8日

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