

巻頭言

—本特集を企画して—

Guest editor 田中 篤*

今回の特集では、自己免疫性肝疾患と免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor ; ICI)による肝障害を取り上げる。

1. 自己免疫性肝疾患

自己免疫性肝疾患は肝・胆道において自己免疫応答によって発症する疾患の総称で、一般には自己免疫性肝炎(autoimmune hepatitis ; AIH)、原発性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis ; PBC)、原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis ; PSC)の3疾患を指す。AIHでは肝細胞が、PBCでは肝内小型胆管が、PSCでは肝内外大型胆管が、それぞれ障害される。自己免疫機序によって発症すると推定されるものの、詳細な病因はいずれにおいても未だ明らかになっておらず、長期間の療養を必要とすることから国はいずれも指定難病としており、一定の条件を満たす患者は医療費補助の対象となる。国内患者総数は3万～4万人(AIH, PBC)、2千～3千人(PSC)という希少疾患だが、2023年に行われた肝硬変の成因調査において自己免疫性肝疾患は全体の10%弱、また日本肝移植学会の2021年末時点での統計によると肝移植の原因疾患として全体の20%強を占め、重要かつ難治の疾患である。AIH・PBCでは有効な治療薬が存在し、さらにPBCでは新規治療薬の開発・治験も進んでおり、早期に診断し適切な治療を行えば長期予後は良好であることから、肝機能障害を鑑別するうえで常に念頭におくべき疾患である。それに対しPSCは未だに長期予後が不良である。本特集では誌面の関係で触れることができなかったが、2023年に診断に有用なバイオマーカーが報告され、現在、診断基準の改訂が行われている。これによって早期の診断が可能になれば予後が改善することが期待できるが、PSCに対する有効な新規治療薬の開発が急務であることはいうまでもない。

Atsushi Tanaka

*帝京大学医学部内科学講座(〒173-8606 東京都板橋区加賀2-11-1)

2. ICI による肝障害と診断指針

ICI による肝障害は、現在さまざまな癌種に対し広く使用されている ICI による肝障害である。ICI が臨床現場へ次々と導入されるのに伴い、ICI による免疫関連有害事象 (immune-related adverse events ; irAE) が広く注目されるに至り、日本臨床腫瘍学会 (JSMO) など腫瘍専門医の各学会で irAE に対するガイドラインが作成されている。もちろん、このなかでは肝障害も取り上げられているが、これらのガイドラインはおもに ICI を使用する医師全般を対象にして作成されており、ICI による肝障害の詳細な診断指針は明記されておらず、治療方針も消化器・肝臓専門医の視点からは十分とはいえない。このため、2023 年の JDDW ワークショップにおいて、本特集でも執筆されている名古屋大学・伊藤隆徳先生を中心として新たな診断指針を作成・公表していただいた。なお、ICI による肝障害は、従来 irAE 肝障害と呼ばれることが多かったが、この新たな診断指針では本邦において 2023 年に刊行された『がん免疫療法ガイドライン (第 3 版)』で使用されている「ICI による肝障害」(ICI-induced liver injury) を採用しており、本特集でもこの用語を採用する。さらに、ICI では肝障害だけでなく胆管障害を惹起することも知られており、現在、胆管障害についての全国実態調査が行われているところである。

3. 自己免疫性肝疾患と ICI による肝障害

自己免疫性肝疾患は全身に発症する自己免疫疾患の肝における亜群と考えられるのに対し、ICI による肝障害は irAE の肝における表現型であり、薬物性肝障害の特殊型として捉えるべき病態である。両者の間には免疫病理学的にも明らかな差異がある。とはいえ、広く免疫学的機序によって発症するという点では共通しており、自己免疫性肝疾患でも AIH に限れば ICI による肝障害と同様、副腎皮質ステロイド薬などの免疫抑制剤が奏効することから、本特集ではこの両者が並んで取り上げられた。前半の「1. 自己免疫性肝疾患」では、教科書的な解説ではなく、最近注目されているトピックスに焦点を絞った解説をお願いする一方、後半の「2. ICI による肝障害」では、疾患概念、病理、治療および胆管障害と、全体を俯瞰できるような解説を執筆いただいた。本特集によってこれらの病態の理解が進み、臨床現場で活かしていただければ望外の喜びである。