

Inao M, Tanaka E, <u>Moriwaki H</u> , Adachi H, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsushashi H, Oketani M, Kumada H.					
Genda T, <u>Ichida T</u> , <u>Sakisaka S</u> , Sata M, Tanaka E, Inui A, <u>Egawa H</u> , Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y.	Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system.	J Gastroenterol	49 (2)	324-331	2014
Kikuchi T, Hirano K, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Iijima K, <u>Ichida T</u> .	A study of the effects of the saliva stimulation by nizatidine on dry mouth symptoms of primary biliary cirrhosis.	World J Hepatol	5	90-96	2013
Tsuzura H, Genda T, Sato S, Hirano K, Kanemitsu Y, Narita Y, Kikuchi T, Iijima K, Wada R, <u>Ichida T</u>	Association of visceral obesity with high viral load and histological finding in elderly patients with genotype 1 chronic hepatitis C.	Intern Med	52	1665-1673	2013
Narita Y, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Hirano K, Iijima K, Wada R, <u>Ichida T</u> .	Prediction of liver stiffness for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients on interferon-based anti-viral therapy.	J Gastroenterol Hepatol	29	137-143	2014
Nousu Y, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, <u>Ichida T</u> , Kudo M, Ku Y, <u>Kokudo N</u> , Sakamoto M, Nakashima O, Takayama T, Matsui O, Matsuyama Y, <u>Yamamoto K</u> .	Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan.	Br J Cancer	109	1904-1907	2013
Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, <u>Ichida T</u> , Matsui O, Izumi N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Nakashima O, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M.; Liver Cancer Study Group of Japan.	Nationwide Study of 4741 patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma with special reference to the therapeutic impact.	Ann Surg	259 (2)	336-345	2014
Kanda T, Kato K, Tsubota A, Takada N, Nishino T, Mikami S, Miyamura T, Maruoka D,	Platelet count and sustained virological response in hepatitis C treatment.	World J Hepatol	5	182-188	2013

Wu S, Nakamoto S, Arai M, Fujiwara K, Imazeki F, <u>Yokosuka O.</u>					
Kamezaki H, Kanda T, Arai M, Wu S, Nakamoto S, Chiba T, Maruyama H, Fujiwara K, Kanai F, Imazeki F, Nomura F, <u>Yokosuka O</u>	Adherence to medication is a more important contributor to viral breakthrough in chronic hepatitis B patients treated with entecavir than in those with Lamivudine.	Int J Med Sci	10	567-574	2013
Kanda T, Nakamoto S, Nishino T, Takada N, Tsubota A, Kato K, Miyamura T, Maruoka D, Wu S, Tanaka T, Arai M, Mikami S, Fujiwara K, Imazeki F, <u>Yokosuka O</u>	Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 2 who failed previous interferon therapy.	Int J Med Sci	10	43-49	2013
Kodama T, Hikita H, Kawaguchi T, Saito Y, Tanaka S, Shigekawa M, Shimizu S, Li W, Miyagi T, Kanto T, Hiramatsu N, Tatsumi T, <u>Takehara T.</u>	The Bcl-2 homology 3 (BH3)-only proteins Bim and Bid are functionally active and restrained by anti-apoptotic B-cell CLL/lymphoma 2 (Bcl-2) family proteins in healthy liver.	J Biol Chem	288	30009-30018	2013
Kawaguchi T, Kodama T, Hikita H, Tanaka S, Shigekawa M, Nawa T, Shimizu S, Li W, Miyagi T, Hiramatsu N, Tatsumi T, <u>Takehara T.</u>	Carbamazepine promotes liver regeneration and survival in mice.	J Hepatol	59	1239-1245	2013
Ishida H, Kato T, Takehana K, Tatsumi T, Hosui A, Nawa T, Kodama T, Shimizu S, Hikita H, Hiramatsu N, Kanto T, Hayashi N, <u>Takehara T.</u>	Valine, the Branched-Chain Amino Acid, Suppresses Hepatitis C Virus RNA Replication but Promotes Infectious Particle Formation.	Biochem Biophys Res Commun	437	127-133	2013
Yoshio S, Kanto T, Kuroda S, Matsubara T, Higashitani K, Kakita N, Ishida H, Hiramatsu N, Nagano H, Sugiyama M, Murata K, Fukuhara T, Matsuura Y, Hayashi N, Mizokami M, <u>Takehara T.</u>	Human blood dendritic cell antigen 3 (BDCA3)(+) dendritic cells are a potent producer of interferon- λ in response to hepatitis C virus.	Hepatology	57	1705-1715	2013

Oketani M, <u>Ido A</u> , Nakayama N, Takikawa Y, Naiki T, Yamagishi Y, <u>Ichida T</u> , <u>Mochida S</u> , Ohnishi S, <u>Tsubouchi H</u> ; Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan.	Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009.	Hepato Res	43(2)	97-105	2013
<u>井上和明</u>	ウイルス性急性肝炎、劇症肝炎の治療	Modern Physician	33	470-473	2013
<u>井上和明</u>	急性肝不全へ移行する可能性のある症例の見分け方とその治療	成人病と生活習慣病	43	1342-1346	2013
<u>井上和明</u> , 与芝真彰	HCV core 蛋白 BASIC AMINO ACID REGION 1 の持続感染成立における役割	肝臓	54	A234	2013
<u>井上和明</u> , 小原道法	急性肝不全、劇症肝炎の近年の傾向と今後の治療対策	肝臓	54	A249	2013
<u>井上和明</u> , 与芝真彰	人工肝補助療法と原病治療からみた急性肝不全の病態理解	肝臓	54	A514	2013
<u>Inoue K.</u>	The intensive artificial liver support systems improves survival rate of FHF and makes perioperative management more appropriate.	J Hepato	58	S412	2013
<u>Inoue K</u> , Kohara M.	Hepatitis C virus core protein basic amino acid region 1 is responsible for the impairment of IRF-3 activation.	J Hepato	58	S471	2013
<u>Inoue K.</u>	Impairment of interferon regulatory factor-3 activation by hepatitis C virus core protein basic amino acid region 1.	Hepato Int	7	S35	
Iwamoto T, Terai S, Hisanaga T, Takami T, Yamamoto N, Watanabe S, <u>Sakaida I.</u>	Bone-marrow-derived cells cultured in serum-free medium reduce liver fibrosis and improve liver function in carbon-tetrachloride-treated cirrhotic mice.	Cell Tissue Res	351(3)	487-495	2013
鈴木裕, 森俊幸, 横山政明, 中里徹矢, 阿部展次, 杉山政則	肝内結石症診療の現況 全国調査からみた肝内結石症の現況	胆と膵	34	1119-1124	2013
佐田尚宏, 遠藤和洋, 小泉 大, 笹沼英紀, 安田是和	【胆管癌のリスクファクター】 肝内結石症の全国調査からみた肝内胆管癌のリスク	胆と膵	34	465-468	2013

佐田尚宏,遠藤和洋, 小泉 大, 笹沼英紀, 安田是和	【肝内結石症診療の現状】 肝内結石症 の画像診断	胆と膵	34	1159-1164	2013
遠藤和洋, 佐田尚宏, 田口昌延, 兼田裕司, 小泉 大, 笹沼英紀, 佐久間康成, 清水 敦, 俵藤正信, 安田是和	Virtual 3D model, real 3D modelによる胆膵 手術シミュレーション並びにナビゲーシ ョンの試み	胆と膵	34	69-73	2013
小泉 大, 佐田尚宏, 安田是和	膵臓と胆嚢・胆管疾患の診断と治療：ア ップデート「胆石症, 胆嚢炎, Lemmel 症候群」	診断と治療	101	755-759	2013
Komeda K, Hayashi M, Inoue Y, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, Miyamoto Y, Uchiyama K.	Clinical usefulness of endo intestinal clips during Pringle's maneuver in laparoscopic liver resection: a technical report.	Surg Laparosc Endosc Percutan Tech	23	103-105	2013
Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, Inoue Y, Uchiyama K, Nishimura Y.	Evaluation of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection: a randomized controlled trial.	Am J Surg	206	8-15	2013
Masubuchi S, Takai S, Jin D, Tashiro K, Komeda K, Li ZL, Otsuki Y, Okamura H, Hayashi M, Uchiyama K.	Chymase inhibitor ameliorates hepatic steatosis and fibrosis on established non-alcoholic steatohepatitis in hamsters fed a methionine- and choline-deficient diet.	Hepatol Res	43	970-978	2013
Inoue Y, Hayashi M, Tanaka R, Komeda K, Hirokawa F, Uchiyama K.	Short-term results of laparoscopic versus open liver resection for liver metastasis from colorectal cancer: a comparative study.	Am Surg	79	495-501	2013
Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, Inoue Y, Uchiyama K.	Outcomes and predictors of microvascular invasion of solitary hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res		In press	
内山和久	肝内結石症に対する外科手術	胆と膵	34	1183-1186	2013
朝隈光弘, 井上善博, 米田浩二, 廣川文鋭, 宮本好晴, 林 道廣, 内山和久	消化器外科手術アトラス 単孔式腹腔 鏡下肝外側区域切除術(図説)	消化器外科	36	1547-1557	2013
露口利夫, 杉山晴俊, 酒井裕司, 西川貴雄, 坂本 大, 中村昌人, 伊藤慎浩, 大山 広, 渡辺悠人, 三方林太郎, 酒井裕司, 横須賀収	無症状肝内結石症の予後と治療適応に ついて	胆と膵	34 (11)	1139-1142	2013

Hsu M, Sasaki M, Igarashi S, Sato Y, <u>Nakanuma Y.</u>	KRAS and GNAS mutations and p53 overexpression in biliary intraepithelial neoplasia and intrahepatic cholangiocarcinomas.	Cancer	119	1669-1674	2013
Sasaki M, Matsubara T, Yoneda N, Nomoto K, Tsuneyama K, Sato Y, <u>Nakanuma Y.</u>	Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 and MUC1 may be related to malignant behaviour in intraductal papillary neoplasm of the bile duct.	Histopathology	62	446-457	2013
Sato Y, Harada K, Sasaki M, <u>Nakanuma Y.</u>	Histological characteristics of biliary intraepithelial neoplasia-3 and intraepithelial spread of cholangiocarcinoma.	Virchows Arch	462	421-427	2013
Gandou C, Harada K, Sato Y, Igarashi S, Sasaki M, Ikeda H, <u>Nakanuma Y.</u>	Hilar cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma share similar histopathologies, immunophenotypes, and development-related molecules.	Hum Pathol	44	811-821	2013
Sato Y, Sasaki M, Harada K, Aishima S, Fukusato T, Ojima H, Kanai Y, Kage M, <u>Nakanuma Y.</u> , <u>Tsubouchi H.</u>	Pathological diagnosis of flat epithelial lesions of the biliary tract with emphasis on biliary intraepithelial neoplasia.	J Gastroenterol	49	64-72	2014
Sato Y, Harada K, Sasaki M, <u>Nakanuma Y.</u>	Clinicopathological significance of S100 protein expression in cholangiocarcinoma.	J Gastroenterol Hepatol	28	1422-1429	2013
Igarashi S, Sato Y, Ren XS, Harada K, Sasaki M, <u>Nakanuma Y.</u>	Participation of peribiliary glands in biliary tract pathophysiology.	World J Hepatol	5	425-432	2013
Sato H, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Hirano K, <u>Nakanuma Y.</u>	Metachronous intracystic and intraductal papillary neoplasms of the biliary tree.	World J Gastroenterol	19	6125-6126	2013
Sasaki M, Matsubara T, Nitta T, Sato Y, <u>Nakanuma Y.</u>	GNAS and KRAS mutations are common in intraductal papillary neoplasms of the bile duct.	PLoS One	8	e81706	2013
<u>中沼安二</u> , 佐々木素子, 佐藤保則.	早期胆道癌（胆嚢と胆管）の分子病理	肝胆膵	66	171-180	2013
佐々木素子, <u>中沼安二</u> .	K-ras.	臨床検査	57	256-261	2013
佐藤保則, <u>中沼安二</u>	胆管内乳頭腫瘍（IPNB）と胆管上皮腫瘍性病変（BiIIN）の診断と意義	病理と臨床	31	237-244	2013

中西喜嗣, 中沼安二, 河上洋, 松本譲, 新田健雄, 佐藤保則, 平野聡.	IPMN と IPNB: 前腸由来臓器に発生する 乳頭状腫瘍の疾患理解	肝胆膵	66	691-700	2013
中沼安二, 佐藤保則.	胆管・胆嚢の組織学的基礎 - 胆管での粘 液産生と胆管周囲付属腺について	胆と膵	34	347-352	2013
中沼安二, 佐々木素子, 佐藤保則, 原田憲一	胆道癌の病理診断	消化器外科	36	1097-1108	2013
佐藤保則, 中沼安二	肝内結石症の胆道発癌—病理学的立場 から	胆と膵	34	1145-1152	2013
正田純一	疾病予防・健康増進のための分子スポー ツ医学 肝疾患と分子スポーツ医学	医学のあゆみ	244	934-938	2013
正田純一	胆道癌, 肝内胆管癌のリスクファクター とその発癌・進展の分子メカニズム	胆と膵	34	455-460	2013
正田純一	Science of Kampo View インチンコウ湯	漢方医学	37	194-197	2013
正田純一	日本胆道学会認定指導医養成講座 胆 石の種類と成因 第48回日本胆道学会 学術集会記録	胆道	27	672-679	2013
正田純一	肝内結石症の胆道発癌-分子生物学の立 場から-	胆と膵	34	1153-1158	2013
正田純一	プロバイオテイクスの転写因子賦活化 による腸管環境と機能の改善, それによ る生活習慣病関連肝疾患の発症予防	ヤクルト・バイオサイ エンス研究財団年報	21	159-169	2013
田中喜代次, 蘇 リナ, 小野塚太郎, 正田純一	加速度トレーニングを含む減量介入が 肥満者の健康・体力に及ぼす影響	臨床スポーツ医学	30	565-569	2013
Oh S., Kim M, Eto M, Kim B, Shoda J, Tanaka K.	New approach for obesity treatment incorporating individual self-management education.	J Obesity & Weight Loss Therapy		In press	2013
Seto K, Uchida F, Warabi E, Yanagawa T, Miyoshi E, Shoda J, Bukawa H.	Negative expression of N- acetylglucosaminyltransferase V in oral squamous cell carcinoma correlates with poor prognosis.	Springerplus	2	657	2013

Seto K, Shoda J, Horibe T, Warabi E, Yanagawa T, Bukawa H, Kawakami K.	Interleukin-4 receptor α -based hybrid peptide effectively induces antitumor activity in head and neck squamous cell carcinoma.	Oncology Report	29	2147-2153	2013
Harada H, Warabi E, Yanagawa T, Okada K, Uwayama J, Bukawa H, Mann G, Shoda J, Ishii T, Sakurai T.	Deficiency of p62/Sequestosome 1 causes hyperphagia due to leptin resistance in the brain.	J Neuroscience	33	14767-14777	2013
Oh S, Tanaka K, Warabi E, Shoda J.	Exercise training decreases elevated serum ferritin and lipid peroxidation marker levels in middle-aged obese men with non-alcoholic fatty liver disease.	Medicine & Science in Sports & Exercise	45	2214-2222	2013
Matsuda A, Kuno A, Matsuzaki H, Kawamoto T, Shinkai T, Nakanuma Y, Yamamoto M, Ohkohchi N, Ikehara Y, Shoda J, Hirabayashi J, Narimatsu H.	Glycoproteomics-based cancer marker discovery adopting dual enrichment with Wisteria floribunda agglutinin for high specific glyco-diagnosis of cholangiocarcinoma.	J Proteomics	85	1-11	2013
Onuki K, Sugiyama H, Ishige, K, Kawamoto T, Takeuchi K, Onizawa K, Yamamoto M, Miyoshi E, Shoda J.	Expression of <i>N</i> -acetylglucosaminyltransferase V in the subserosal layer correlates with postsurgical survival of pathological tumor stage 2 carcinoma of the gallbladder.	J Gastroenterol		In press	
Okada K, Ma D, Warabi E, Morito N, Akiyama K, Murata Y, Yamagata K, Bukawa H, Shoda J, Ishii T, Yanagawa T.	Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity in peroxiredoxin I-deficient mice.	Cancer Chemother Pharmacol	71	503-509	2013
Spaniel C, Honda M, Selitsky SR, Yamane D, Shimakami T, Kaneko S, Lanford RE, Lemon SM.	microRNA-122 Abundance in Hepatocellular Carcinoma and Non-Tumor Liver Tissue from Japanese Patients with Persistent HCV versus HBV Infection.	PLoS One	8 (10)	e76867	2013
Miyahara K, Nouse K, Morimoto Y, Takeuchi Y, Hagihara H, Kuwaki K, Onishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Honda M, Kaneko S, Sato T, Sato S, Obi S, Iwadou S, Kobayashi Y, Takaguchi K, Kariyama K, Takuma Y, Takabatake H, Yamamoto K; Okayama Liver Cancer Group, Yamamoto K, Morimoro Y, Takeuchi Y, Miyahara K, Hagihara H, Kuwaki K, Onishi H, Nakamura S, Shiraha H, Nouse K, Takuma Y, Takabatake H,	Pro-angiogenic cytokines for prediction of outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma.	Br J Cancer	109 (8)	2072-2078	2013

Morimoto Y, Fujioka S, Osawa T, Kariyama K, Toshimori J, Kobashi H, Miyatake H, Iwadou S, Kobayashi Y, Uematsu S, Okamoto R, Araki Y, Tatsukawa M, Yabushita K, Shimoe T, Sakaguchi K, Sakata T, Kaneyoshi T, Miyashita M, Makino Y, Moriya A, Ando M, Baba N, Seno T, Nagano T, Takaguchi K, Matsumoto E, Takayama H.					
Zeng SS, Yamashita T, Kondo M, Nio K, Hayashi T, Hara Y, Nomura Y, Yoshida M, Hayashi T, Oishi N, Ikeda H, <u>Honda M</u> , Kaneko S.	The transcription factor SALL4 regulates stemness of EpCAM-positive hepatocellular carcinoma.	J Hepatol	60 (1)	127-134	2014
Higashimoto M, Sakai Y, Takamura M, Usui S, Nasti A, Yoshida K, Seki A, Komura T, <u>Honda M</u> , Wada T, Furuichi K, Ochiya T, Kaneko S.	Adipose tissue derived stromal stem cell therapy in murine ConA-derived hepatitis is dependent on myeloid-lineage and CD4+ T-cell suppression.	Eur J Immunol	43 (11)	2956-2968	2013
Seki A, Sakai Y, Komura T, Nasti A, Yoshida K, Higashimoto M, <u>Honda M</u> , Usui S, Takamura M, Takamura T, Ochiya T, Furuichi K, Wada T, Kaneko S.	Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a mouse steatohepatitis-induced cirrhosis model.	Hepatology	58 (3)	1133-1142	2013
Hodo Y, <u>Honda M</u> , Tanaka A, Nomura Y, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Sakai A, Sasaki M, Nakanuma Y, Moriyama M, Kaneko S.	Association of Interleukin 28B genotype and hepatocellular carcinoma recurrence in patients with chronic hepatitis C.	Clin Cancer Res	19 (7)	1827-1837	2013
Komura T, Sakai Y, <u>Honda M</u> , Takamura T, Wada T, Kaneko S.	ER stress induced impaired TLR signaling and macrophage differentiation of human monocytes.	Cell Immunol	282 (1)	44-52	2013
<u>Honda M</u> , Yamashita T, Yamashita T, Arai K, Sakai Y, Sakai A, Nakamura M,	Peretinoin, an acyclic retinoid, improves the hepatic gene signature of chronic hepatitis C following curative therapy of hepatocellular carcinoma.	BMC Cancer	13	191	2013

Mizukoshi E, Kaneko S.					
Ueda T, <u>Honda M</u> , Horimoto K, Aburatani S, Saito S, Yamashita T, Sakai Y, Nakamura M, Takatori H, Sunagozaka H, Kaneko S.	Gene expression profiling of hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma using graphical Gaussian modeling.	Genomics	101 (4)	238-248	2013
Shirasaki T, <u>Honda M</u> , Shimakami T, Horii R, Yamashita T, Sakai Y, Sakai A, Okada H, Watanabe R, Murakami S, Yi M, Lemon SM, Kaneko S.	MicroRNA-27a regulates lipid metabolism and inhibits hepatitis C virus replication in human hepatoma cells.	J Virol	87 (9)	5270-5286	2013

IV. 資料

自己免疫性肝炎（AIH）の診療ガイドライン（2013年）

厚生労働省難治性疾患克服研究事業 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

ガイドライン作成委員（五十音順）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎分科会（分科会長：恩地森一）

青柳 豊、海老沼浩利、大平弘正、恩地森一、鈴木義之、銭谷幹男、中本安成、森實敏夫、山本和秀、吉澤 要、渡部則彦

自己免疫性肝炎診療ガイドライン作成委員会作業部会

阿部雅則、玄田拓哉、十河 剛、高橋敦史、高橋宏樹、根本朋幸、藤澤知雄、三宅康広、山際 訓

本診療ガイドラインの執筆にあたり開示すべき利益相反（COI）

全執筆者に本診療ガイドラインに関わる開示すべき COI はありません。

■本ガイドラインの作成方法

本診療ガイドラインは、我が国の一般内科医、消化器・肝臓医、肝臓専門医等、自己免疫性肝炎（AIH）の診療に携わる医師を対象として作成した。

エビデンスとなる文献については、1993/01/01～2012/12/31 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た。さらに、キーワード検索で選択されなかった文献や検索対象期間以前の文献についても重要と思われるものは採用可能とした。諸外国（特に欧米）と日本では AIH の臨床像、特に疫学や治療について種々の相違を認めることが多くの報告で明らかにされていることから、医学中央雑誌、厚生労働省班会議報告書等で検索した日本語文献も適宜追加した。文献検索の結果は、キーワードによる検索（①）を行った後、アブストラクトで一次スクリーニング（②）を行った。その後、内容を吟味して二次スクリーニングを行い、CQ に対する答え、推奨度、エビデンスの強さの根拠となった主な論文（③）を選択し、それぞれの文献数を（①→②→③）として示した。また、キーワードを用いた文献検索では検索し得なかったが採用した論文数を[]に示し、その論文には*を付記した。

海外では、すでに米国肝臓学会（American Association for the Study of Liver Diseases）、英国消化器病学会（British Society of Gastroenterology）から AIH の診療ガイドラインが発表されており、それらを参考にしながら、我が国の実態や実情を考慮したガイドライン作成を行った。

作成案は作成委員会で頻繁に意見を交換し、コンセンサスを得た。最終案は、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班に所属する班員全員に送付してコメントを募り、修正を加えてコンセンサスを得た。本診療ガイドラインは、医療の進歩とともに定期的に改訂する必要がある。

エビデンスの強さと推奨のグレード分類

エビデンスの強さと推奨度の分類は GRADE システムに順じ、「Minds (<http://minds.jcqh.or.jp/>)診療ガイドライン作成の手引き」(2014年)に沿った形で記載した。

エビデンスの強さ：エビデンスの総体の強さを評価・統合

A（強）、B（中）、C（弱）、D（非常に弱い）の4段階で評価

推奨度：

1.（強い）、2.（弱い）の2段階で記載

目 次

1. 自己免疫性肝炎の疾患概念とその変遷
2. 自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針
3. 自己免疫性肝炎の診断
4. 自己免疫性肝炎患者の治療・管理
5. 自己免疫性肝炎診断、治療方針決定までの手順
6. 自己免疫性肝炎診断、治療方針決定までのサマリーシート
7. 自己免疫性肝炎診療のクリニカル・クエスチョン
 - I. 基本的事項
 - QI-1 自己免疫性肝炎（AIH）とはどのような疾患か？
 - QI-2 病因はどのように考えられているか？
 - QI-3 感染症や薬物投与が誘因となって発症することがあるか？
 - QI-4 患者は日本に何人くらい存在するか？
 - QI-5 どのような人が罹りやすいか？
 - QI-6 遺伝するか？
 - II. AIH の診断
 - QII-1 どのような症状が生じるか？
 - QII-2 臨床データの特徴は？
 - QII-3 診断における自己抗体の意義は？
 - QII-4 鑑別すべき疾患には何があるか？
 - QII-5 診断に肝生検は必要か？
 - QII-6 特徴的な肝組織像はあるか？
 - QII-7 診断に画像診断は必要か？
 - QII-8 診断は「自己免疫性肝炎の診断指針（2013年）」に沿って行うべきか？
 - QII-9 診断には改訂版国際診断基準が有用か？
 - QII-10 診断には簡易型国際診断基準が有用か？
 - QII-11 急性発症例の診断に何が有用か？
 - QII-12 原発性胆汁性肝硬変とのオーバーラップ症候群の診断には何が有用か？
 - III. AIH の薬物治療
 - QIII-1 どのような症例で治療が必要か？
 - QIII-2 治療目標は？
 - QIII-3 治療の第一選択薬は？
 - QIII-4 副腎皮質ステロイドの適切な開始量は？
 - QIII-5 治療開始後における副腎皮質ステロイドの減量法は？
 - QIII-6 副腎皮質ステロイド治療によるリスク（副作用）は？

- QIII-7 副腎皮質ステロイド治療の中止が可能か？
- QIII-8 副腎皮質ステロイドの効果判定はどのようにしたらよいか？
- QIII-9 副腎皮質ステロイドで効果が得られない場合はどうしたらよいか？
- QIII-10 ウルソデオキシコール酸は有効か？
- QIII-11 ウルソデオキシコール酸投与によるリスク（副作用）は？
- QIII-12 アザチオプリンはどのような患者に投与したらよいか？
- QIII-13 アザチオプリン投与のリスク（副作用）は？
- QIII-14 肝硬変の治療で注意することは？
- QIII-15 急性発症例の治療は？
- QIII-16 原発性胆汁性肝硬変とのオーバーラップ症候群の治療で注意することは？
- QIII-17 原発性硬化性胆管炎とのオーバーラップ症候群の治療で注意することは？

IV. AIH 患者の経過観察

- QIV-1 何を指標に治療を行えばよいか？
- QIV-2 合併する自己免疫疾患にはどのようなものがあるか？
- QIV-3 経過観察で注意することは？
- QIV-4 治療により肝硬変は改善するか？
- QIV-5 肝細胞癌を合併することがあるか？
- QIV-6 経過観察に上部消化管内視鏡検査は必要か？
- QIV-7 妊娠診断時に使用していた薬剤が胎児に影響するか？
- QIV-8 妊娠により AIH の病状に影響を受けるか？
- QIV-9 肝臓専門医にいつ紹介するのがよいか？

V. 肝移植

- QV-1 肝移植の適応は？
- QV-2 肝移植の成績は？
- QV-3 脳死肝移植と生体肝移植で術後の成績に差があるか？
- QV-4 肝移植後に再発するか？
- QV-5 再発は予後に影響するか？

VI. 小児の AIH

- QVI-1 小児期にも発症するか？
- QVI-2 小児例の臨床像は成人例と異なるか？
- QVI-3 小児例の診断はどのように行うか？
- QVI-4 小児例を治療する場合に注意することは？
- QVI-5 小児例の経過観察で注意することは？

8. エビデンス統合：評価シートの例

1. 自己免疫性肝炎の疾患概念とその変遷

自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis: AIH) は、中年以降の女性に好発し、通常は慢性、進行性に肝障害をきたす疾患である¹⁾⁵⁾。本疾患の原因は依然として不明であるが、肝細胞障害の成立に自己免疫機序の関与が想定されている。診断にあたっては肝炎ウイルス、アルコール、薬物性肝障害および他の自己免疫疾患に基づく肝障害を除外することが重要である。治療については、免疫抑制剤、とくに副腎皮質ステロイドが奏効することを特徴とする。適切な免疫抑制療法が行われた症例では予後良好である。

最初の AIH 症例は、1950 年に Waldenström⁶⁾、1951 年に Zimmerman⁷⁾、Kunkel⁸⁾ らにより報告された。1956 年に Mackay らが LE 現象陽性の慢性肝炎 7 例を報告し、その臨床像が全身性エリトマトーデスに類似していることから、lupoid hepatitis との病名が提唱された⁹⁾。また、1965 年には Mackay が、慢性活動性肝炎の病態形成には自己免疫現象が関与するとの立場から Autoimmune hepatitis という病名を提唱した¹⁰⁾。その後、5 種類の肝炎ウイルスが発見されたが、いずれも AIH との直接の関連性はみられず、現在も独立した疾患として認識されている。

我が国の診断基準は、1979 年に作成され、その後に継続して行われた全国調査^{11)・15)}の結果に基づいて改訂が重ねられた。1996 年に AIH の国際診断基準を考慮した診断指針¹⁶⁾が策定され、2009 年に行われた全国調査および最近の研究結果に基づいて、2013 年に自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針が改訂された¹⁷⁾。国際診断基準としては、1993 年に国際 AIH グループ (IAIHG)により記述的クライテリアとスコアリングシステム¹⁸⁾が提案され、1999 年に改訂¹⁹⁾がなされた。また、2008 年には、同グループからより日常診療に即した簡易型スコアリングシステム²⁰⁾が提唱されている。

最近では、AIH は急性肝炎様に発症 (急性発症) することが稀ではなく、それらには急性肝炎期と急性増悪期があることが提唱されている^{21), 22)}。急性発症例の一部は急性肝不全へと進行し、予後不良となる²³⁾。また、AIH でも肝細胞癌の合併が稀ではないことも報告されている²⁴⁾。さらに、血清中の IgG4 が高値を示し、肝内に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤がみられる“IgG4 関連 AIH”が我が国から提唱されており²⁵⁾、その疾患概念についても検討されている。

文献

- 1) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編. 自己免疫性肝炎 (AIH) の診療ガイド. 2011, 文光堂, 東京.
- 2) Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006; 354: 54-66.
- 3) Czaja A, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. Gastroenterology 2010; 139: 58-72.
- 4) Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Dignsosis and management of

- autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-213.
- 5) Glesson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611-29.
 - 6) Waldenström J. Leber, Blutproteine und Nahrungseiweisse. *Dtsch Gesellsch Verd Stoffw* 1950; 15: 113-9.
 - 7) Zimmerman HJ, Heller P, Hill RP. Extreme hyperglobulinemia in subacute hepatic necrosis. *N Engl J Med* 1951; 244: 245-9.
 - 8) Kunkel HG, Ahrens EH Jr, Eisenmenger WJ, et al. Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. *J Clin Invest* 1951; 30: 654.
 - 9) Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956; 271: 1323-6.
 - 10) Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 124: 767-80.
 - 11) Monna T, Kuroki T, Yamamoto S. Autoimmune hepatitis: the present status in Japan. *Gastroenterol Jpn* 1985; 20: 260-72.
 - 12) Onji M, Nonaka T, Horiike N, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan. *Gastroenterol Jpn* 1993; 28 Supple 4: 134-8.
 - 13) Toda G, Zeniya M, Watanabe F, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan-correlating the characteristics with international criteria in an area with high rate of HCV infection. *J Hepatol* 1997; 26: 1207-12.
 - 14) 戸田剛太郎、銭谷幹男、渡辺文時、他. 自己免疫性肝炎に関する第2次調査結果報告（平成9年度全国調査最終報告）厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班平成10年度報告書. 1999; p8-11.
 - 15) Abe M, Mashiba T, Zeniya M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1136-41.
 - 16) 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎診断指針. *肝臓* 1996; 37: 298-300.
 - 17) 恩地森一、銭谷幹男、山本和秀、他. 自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針(2013年). *肝臓* 2013; 54: 723-5.
 - 18) Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 988-1005.
 - 19) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
 - 20) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.
 - 21) Onji M, Autoimmune Hepatitis Study Group. Proposal of autoimmune hepatitis

- presenting with acute hepatitis, severe hepatitis and acute liver failure.
Hepatol Res 2011; 41: 497.
- 22) 恩地森一. 急性肝炎ないしは重症肝炎、急性肝不全として発症する自己免疫性肝炎の病態についての提唱. 肝臓 2011; 52: 237.
- 23) Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, et al. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. Hepatol Res 2013; 43: 630-8.
- 24) Ohira H, Abe K, Takahashi A, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis in Japan. J Gastroenterol 2013; 48: 109-14.
- 25) Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. IgG4 associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. Gut 2007; 56: 1471-2.

2. 自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針

自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針（2013年）

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

I. 概念

自己免疫性肝炎（Autoimmune hepatitis: AIH）は中年以降の女性に好発する原因不明の肝疾患で、その発症進展には遺伝的素因¹、自己免疫機序が関与することが想定されている。

臨床的には①抗核抗体、抗平滑筋抗体などの自己抗体陽性²、②血清 IgG 高値を高率に伴う。発症には急性、慢性のいずれも存在するが、無症候性で何らかの機会の血液検査で AST、ALT の上昇により発見されることがある。急性発症の場合には、①、②の特徴を示さず急激に進展、肝不全へと進行する場合がある。

多くの症例では、副腎皮質ステロイド投与が極めて良く奏効し、多くは投与により AST、ALT は速やかに基準値内へと改善するが、治療開始が遅れた場合、有効性は低下する。また少数例では副腎皮質ステロイド抵抗性を示す。

組織学的には、典型例では慢性肝炎像を呈し、門脈域の線維性拡大、同部への単核球浸潤を認め、浸潤細胞には形質細胞が多いことが特徴である。肝細胞の、多数の巣状壊死、帯状、架橋形成性肝壊死もしばしばみられ、また肝細胞ロゼット形成も少なからずみられる。門脈域の炎症が高度の場合には胆管病変も伴うことがあるが、胆管消失は稀である。初診時既に肝硬変へ進展している症例もある。また、肝細胞癌を伴うこともある。

診断には上記の諸特徴に加え、肝炎ウイルスを含むウイルス感染、薬物性肝障害、非アルコール性脂肪肝炎など既知の肝障害の原因を除外することが重要である。診断には国際自己免疫性肝炎グループ（International Autoimmune Hepatitis Group: IAIHG）の改訂版国際診断スコアが有用で、副腎皮質ステロイド投与の可否については簡易型スコアが参考になる。

註

1. 本邦では HLA-DR4 陽性症例が高頻度である。
2. 核抗体、抗平滑筋抗体が共に陰性の場合には抗肝腎ミクロソーム抗体 1 型の測定が必要である。なお、抗核抗体は培養 HEp-2 細胞を用いた免疫蛍光抗体法により判定する。

II. 診断

1. 他の原因による肝障害が否定される
2. 抗核抗体陽性あるいは抗平滑筋抗体陽性
3. IgG 高値 (>基準上限値 1.1 倍)
4. 組織学的に interface hepatitis や形質細胞浸潤がみられる
5. 副腎皮質ステロイドが著効する

典型例

上記項目で 1 を満たし、2~5 のうち 3 項目以上を認める。

非典型例

上記項目で 1 を満たし、2~5 の所見の 1~2 項目を認める。

註

1. 副腎皮質ステロイド著効所見は治療的診断となるので、典型例・非典型例ともに、治療開始前に肝生検を行い、その組織所見を含めて診断することが原則である。ただし、治療前に肝生検が施行できないときは診断後速やかに副腎皮質ステロイド治療を開始する。
2. 国際診断スコアが計算できる場合にはその値を参考とし、疑診以上は自己免疫性肝炎と診断する。
3. 診断時、既に肝硬変に進展している場合があることに留意する。
4. 急性発症例では、上記項目 2、3 を認めない場合がある。また、組織学的に門脈域の炎症細胞浸潤を伴わず、中心静脈域の壊死、炎症反応と形質細胞を含む単核球の浸潤を認める症例が存在する。
5. 診断が確定したら、必ず重症度評価を行い、重症の場合には遅滞なく、中等症では病態に応じ専門機関へ紹介する。なお、1 のみを満たす症例で、重症度より急性肝不全が疑われる場合も同様の対応をとる。
6. 簡易型国際診断基準スコアが疑診以上の場合は副腎皮質ステロイド治療を考慮する。
7. 抗ミトコンドリア抗体が陽性であっても、簡易型国際診断基準スコアが疑診以上の場合には副腎皮質ステロイド治療を考慮する。自己免疫性肝炎での抗ミトコンドリア抗体陽性率は約 10% である。
8. 薬物性肝障害 (Drug-induced liver injury: DILI) の鑑別には DDW-J 2004 薬物性肝障害診断スコアおよびマニュアルを参考にする。
9. 既知の肝障害を認め、この診断指針に該当しない自己免疫性肝炎も存在する。

Ⅲ. 自己免疫性肝炎の重症度判定

臨床徴候	臨床検査所見	画像検査所見
①肝性脳症あり	①AST, ALT > 200 IU/l	①肝サイズ縮小
②肝濁音界縮小または消失	②ビリルビン > 5 mg/dl	②肝実質の不均質化
	③プロトロンビン時間 < 60%	
重症： 次の 1, 2, 3 のいずれかが見られる。 1. 臨床徴候： ①または②, 2. 臨床検査所見： ①+③または②+③, 3. 画像検査所見： ①または②		
中等症： 臨床徴候： ①, ②, 臨床検査所見： ③, 画像検査所見： ①, ②が見られず, 臨床検査所見： ①または②が見られる。		
軽症： 臨床徴候： ①, ②, 臨床検査所見： ①, ②, ③, 画像検査所見： ①, ②のいずれも見られない。		

註

1. 重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮する。
2. 重症の場合、劇症肝炎分科会の予後予測モデル、MELD も参考にする。
3. 中等症の症例で、プロトロンビン時間が 60%未満、あるいは黄疸高度の場合も専門機関への紹介を考慮する。

Ⅳ. 治療

1. 診断が確定した例では原則としてプレドニゾロンによる治療を行う。
2. プレドニゾロン初期投与量は充分量 (0.6 mg/kg/日以上) とし、血清トランスアミナーゼ値と血清 IgG 値の改善を効果の指標に漸減する。維持量は血清トランスアミナーゼ値の正常化をみて決定する。
3. ウルソデオキシコール酸 (600 mg/日) は、プレドニゾロンの減量時に併用あるいは軽症例に単独投与することがある。
4. 再燃を繰り返す例や副作用のためプレドニゾロンを使用しにくい例では、アザチオプリン (保険未収載、50-100 mg/日) の使用を考慮する。