

3. 自己免疫性肝炎の診断

I. 診断指針・スコアリングシステム

AIH は、国際診断基準を参考に厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の診断指針に従って診断する。(推奨度：1，エビデンスの強さ：B)

1. 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の診断指針

2013年に厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班により AIH の診断指針が改訂された¹⁾。AIH は人種により遺伝的背景、臨床像、治療反応性が少なからず異なる。この診断指針は、我が国における最新の全国調査の結果も参照して作成されており、日本人の AIH の診断には有用と考えられる。なお、本診断指針では高齢者や肝不全症例など肝生検が困難な症例でも AIH の診断が可能であるが、本疾患の診断には肝組織所見が重要であるため、可能な限り肝組織学的検索を行う。

2. 改訂版国際診断基準・スコアリングシステム

我が国を含む世界各国の AIH の基礎、臨床研究者から構成される国際 AIH グループ (IAIHG) は、1999年に改訂版国際診断基準を発表した²⁾。このスコアリングシステムは13項目の検討項目について各々点数をつけ総合点で診断するもので、その診断感受性は97~100%と極めて高いことが国内外で検証されている。しかし、判定すべき項目数の多いことが日常診療で汎用するうえでの問題点である。また、この診断基準の作成目的は、AIH の病態、治療研究の対象となる症例の抽出であり、日常診療における利用を必ずしも念頭においたものではないことに留意する必要がある。したがって、日常診療での AIH 診断にあたっては、過度に本スコアに固執すべきではないと IAIHG も注意喚起を行っている。

3. 簡易型国際診断基準・スコアリングシステム

改訂版国際診断基準は検討項目数が多く日常診療での利便性に欠けるとの批判を受け、IAIHG は2008年に4項目からなる簡易型国際診断基準を作成した³⁾。本スコアで疑診以上ならば、免疫抑制薬の治療開始を考慮してもよい。本スコアは PBC の鑑別能は低いが、PBC であっても本スコアにより AIH と診断される場合は副腎皮質ステロイド治療も考慮すべきである。一方、非定型的症例の診断の見落としが生じる可能性があることも示唆されている。なお、本診断基準では、肝組織の確認が必要である。

MEMO：改訂版と簡易型国際診断基準・スコアリングシステムの使い分け

改訂版国際診断基準は診断感受性に優れ、自己抗体陽性、IgG 高値などの所見が目立たない非定型的症例をも拾い上げて診断することができる。一方、簡易型国際診断基準は診断特異性に優れ、AIH 類似症例と真の AIH 症例の鑑別に有用である。したがって、簡易型では非定型的症例を見落とす可能性があることを念頭におき、症例のタイプに応じて両診断基準を適宜使い分けることが肝要である⁴⁾。

II. 診断における重要な所見

我が国の診断指針に記載されているように、診断で重要なのは次の5点である。(推奨度：1，エビデンスの強さ：A)

1. 他の原因による肝障害の除外

肝炎ウイルス、アルコール、薬物、脂肪肝、他の自己免疫疾患に基づく肝障害の除外が診断の出発点となる。

2. 抗核抗体陽性あるいは抗平滑筋抗体陽性

AIHの疾患特異的自己抗体は未だ同定されていない。我が国の症例のほとんどは、抗核抗体または抗平滑筋抗体が陽性、あるいは両者とも陽性である。しかし、いずれの抗体も疾患特異性は低い。両者ともに陰性の場合、抗肝腎ミクロソーム(LKM)-1抗体の測定が必要である。また、後述する急性発症例、重症例では自己抗体価が低値であることが少なくないため注意を要する。

3. IgG高値(>基準上限値1.1倍)

AIHでは血清IgG値が高値を示すことが特徴である。多くの場合2.0 g/dlを超える増加がみられるが、我が国の最近の全国調査では2.0 g/dl以下の症例も多くみられ(38.9%)⁵⁾、診断指針では基準上限値の1.1倍より高値を示すことを診断指標としている。また後述する急性発症例、重症例ではIgG値が低値であることが少なくないため注意を要する。

4. 組織学的にインターフェイス肝炎や形質細胞浸潤がみられる

下記の組織診断の項を参照されたい。

5. 副腎皮質ステロイドが著効する

本所見は治療的診断となるので、典型例・非典型例ともに、治療開始前に肝組織学的検索を行い、組織所見を含めて診断することが原則である。ただし、治療前に肝組織学的検索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。また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。

MEMO：1型(Type 1)、2型(Type 2)自己免疫性肝炎

AIHは自己抗体の検出パターンにより1型、2型に分類される。1型は我が国で多く、抗核抗体または抗平滑筋抗体が陽性である。2型は抗LKM-1抗体が陽性で、欧米の特に若年例に多いが、我が国ではきわめて少ない。

MEMO：自己抗体の測定法

自己抗体の測定法としては、間接蛍光抗体法、ELISA法が汎用されている。抗核抗体については、AIHに特異的核内抗原は同定されていないので既知の核内抗原を用いたELISA法での検出は適当でない。IAIHGが提唱する診断基準では、凍結ラット肝、腎、胃切片を用いた間接蛍光抗体法による検出を推奨しているが、この方法は研究室レ

ベルでの検査であり、我が国では一般的ではない。樹立化培養細胞株である HEp-2 細胞を用いた間接蛍光抗体法による抗核抗体検出は、我が国の商業検査施設で汎用されており、ラット凍結切片を用いた場合とほぼ同等あるいはそれ以上の検出感度を有する。したがって、AIH における抗核抗体検出においては、間接蛍光抗体法を用いることが重要である。

抗平滑筋抗体も間接蛍光抗体法、アクチンに対する ELISA 法で検出可能である。我が国では保険収載がないが商業検査施設で測定可能である。

抗 LKM-1 抗体は抗核抗体、抗平滑筋抗体がともに陰性の場合に測定が必要である。間接蛍光抗体法、ELISA で測定できる。抗核抗体が陰性であるが、AIH が疑われる時に測定することが可能である。

MEMO : AIH の発症に関わる遺伝要因、環境要因

AIH の発症には、遺伝要因、環境要因の両方が関与すると考えられている。

遺伝要因として重要なのは、疾患感受性遺伝子である HLA-DR4 で、我が国の AIH の約 60% の症例が HLA-DR4 陽性である。一方、欧米での疾患感受性遺伝子である HLA-DR3 の我が国における陽性率はほぼゼロである。

環境要因としては、ウイルス感染、薬物等の関与が考えられており、EB、ヘルペス、A 型肝炎ウイルス等の感染を契機に発症する症例、薬物性肝障害に引き続いて発症する症例が報告されている。そのため服薬歴（健康食品などを含む）や病歴聴取が重要である。また、妊娠・出産を契機に発症することもあり注意を要する。

Ⅲ. 鑑別、除外診断

既知の肝障害を示す全ての病因による肝障害が鑑別対象になる⁶⁾。(推奨度：1，エビデンスの強さ：A)

- 肝炎ウイルス感染は血清ウイルスマーカーにより鑑別は容易であることがほとんどである。
- 代謝性肝疾患、特に Wilson 病との鑑別は銅代謝の検討により鑑別可能である。
- 薬物性肝障害は、薬物起因性 AIH も存在することからその鑑別は困難であり、服薬歴、さらには使用している健康食品などを含めた病歴聴取が重要である。AIH を惹起する薬物としてはミノサイクリン、スタチン製剤などが知られている。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。
- 非アルコール性脂肪性肝疾患ではしばしば抗核抗体陽性となるため、AIH との鑑別が必要となることがあるが、組織学的検討により容易に鑑別できることがほとんどである。

IV. 特殊な病態とその診断

1. 急性発症例（推奨度：1，エビデンスの強さ：B）

AIH は以前から慢性活動性肝炎を示す病態として報告され、組織学的にも慢性肝炎の特徴である門脈域の線維性拡大と同部への形質細胞を含む単核球の浸潤とインターフェイス肝炎像が特徴とされている。しかし、近年、このような慢性肝炎所見を伴わず急性肝炎様に発症する症例が報告されている⁷⁻⁹⁾。

急性発症例には慢性肝炎病態の急性増悪例と急性肝炎例がある。典型的な急性肝炎期の症例は門脈域の炎症所見を欠き、中心静脈域の壊死、炎症反応が特徴的で、同部への形質細胞の浸潤もみられる¹⁰⁾。臨床的には、急性発症例は自己抗体陽性、血清 IgG 高値などがみられないことがあり、その診断は困難であることが多い。

MEMO：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

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

自己免疫性肝炎のなかに、臨床経過と肝機能検査のパターンから急性肝炎ないしは重症肝炎、急性肝不全（劇症肝炎・遅発性肝不全）として発症する症例（急性肝炎様発症：acute presentation）がある。黄疸や血清トランスアミナーゼ高値を示し、自己抗体（抗核抗体・抗平滑筋抗体）が陽性、血清 IgG が高値であることが多いが、非定型例も存在する。なお、急性ウイルス肝炎や薬物性肝障害の除外が必要である。

これらには、2つの病態が存在する。両者の正確な鑑別には肝組織診断を必要とする。

- 1) 病理組織学的に門脈域の線維化と高度な細胞浸潤があり、慢性肝疾患の経過中に急性増悪(acute exacerbation)として発症したと思われる症例。(急性増悪期：acute exacerbation phase)
- 2) 慢性肝疾患の病理組織所見がないか軽微で急性肝炎の病理所見が主体の症例で、血清 IgG が高値を示さないあるいは自己抗体が陰性・低力価のこともある。組織学的に慢性肝炎への移行期の所見を呈することもある。(急性肝炎期：acute hepatitis phase)

いずれも通常はステロイド治療が奏効する。しかし、急性肝炎期の症例では診断困難で、治療開始が遅れることがある。急性肝不全（劇症肝炎・遅発性肝不全）に移行するとステロイド治療抵抗性となり、きわめて予後不良である。肝移植を視野に入れた治療方針の決定が必要となる。

付記

*上記の2つの病期が混合していて鑑別困難な症例も存在する。

*従来、非 A-E 型急性肝炎の中にこれらの症例が含まれることに注意を要する。

※小児では急性肝不全例でも免疫抑制療法が効果的な例がある。
※重症化の程度とステロイド治療抵抗性との関連について、今後の検討が必要である。

2. 重症例（推奨度：1，エビデンスの強さ：B）

重症例での診断・治療の遅れは予後不良の要因となるため、AIHの診断後には重症度判定を行うことが重要である。我が国での検討では、劇症肝炎または遅発性肝不全（LOHF）となった場合の救命率は極めて不良であることが明らかとなっている¹¹⁾。

重症例でも自己抗体陽性、血清IgG高値などの所見を欠き診断が困難な症例も少なくない^{12),13)}。急性肝不全様に発症するAIHでは単純CT検査にて不均一な低吸収領域像を呈することが多く、他の原因による急性肝不全との鑑別に有用であると報告されている¹⁴⁾。

また、重症例では通常の副腎皮質ステロイド治療以外に、副腎皮質ステロイドパルス療法、血漿交換など肝補助療法等が必要な場合が多い。したがって、原因不明で、重症度判定が重症の場合は、専門医への紹介を考慮することが重要である。

3. PBCとのオーバーラップ症候群（推奨度：1，エビデンスの強さ：B）

AIHとPBCの臨床像を併せ持つオーバーラップ症候群の診断には、AIHの代表的な3つの臨床的特徴（①ALTが基準値上限の5倍以上、②IgGが基準値上限の2倍以上または抗平滑筋抗体陽性、③組織学的に単核球浸潤を伴うインターフェイス肝炎像がみられる）、およびPBCの代表的な3つの臨床的特徴（①ALPが基準値上限の2倍以上またはγ-GTPが基準値上限の5倍以上、②抗ミトコンドリア抗体陽性、③組織学的に胆管病変を伴う）のそれぞれ2つを同時に満たすとの基準（Paris Criteria）が用いられることが多い¹⁵⁾。

なお、我が国の全国アンケート調査に基づいて作成されたAIH、PBCの判別式があり、AIH、PBCのどちらの病態が主体をなしているか数量的に評価できる¹⁶⁾。

4. 肝炎ウイルス陽性例（推奨度：1，エビデンスの強さ：B）

我が国では、B型、C型肝炎ウイルスのキャリアが多く存在するため、肝炎ウイルスキャリアにAIHが合併する場合もある。肝炎ウイルスキャリアに対する免疫抑制薬の使用には問題があり、一方で抗ウイルス治療薬であるインターフェロンは自己免疫反応を増悪する可能性がある。したがって、合併症例の治療には慎重な判断が求められる。

V. 症候・合併症

1. 症候（推奨度：1，エビデンスの強さ：B）

AIHは中年以降の女性に好発し、しばしば全身倦怠感、易疲労感、食欲不振等の肝障害による自覚症状を伴い、肝障害が著明な場合は黄疸等の他覚症状がみられることがある。一方、自他覚症状を全く伴わず、偶然に健康診断などで肝障害を指摘され受診することも少なくない。

ただし、中年以降の女性のみならず、男性例、小児発症例、70歳以上の高齢発症例も報告されている⁵⁾。また、急性発症例、診断時から浮腫、腹水などの症状を呈する重症例の増加が報告されており、注意を要する。

2. 合併症（推奨度：1，エビデンスの強さ：C）

慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群、関節リウマチなどの他の自己免疫疾患を合併することが少なくない。

VI. 組織診断（推奨度：1，エビデンスの強さ：A）

組織学的には、典型例では慢性肝炎像を呈し、インターフェイス肝炎、肝細胞ロゼット形成、浸潤細胞に形質細胞が多い、emperipolesisなどがAIHの組織所見の特徴とされるが¹⁷⁾、いずれの所見も疾患特異性は低く、組織所見のみでAIHを診断することは困難である。

しかし、AIHの診断では、除外診断が基本となるため組織診断は重要であり、他疾患、特に抗核抗体が陽性を示す非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）との鑑別には有用である。門脈域の炎症が高度の場合には胆管病変を伴うこともあるが、胆管消失は稀である。

VII. 重症度分類

診断確定と同時に重症度を判定することが肝要である。判定は我が国の診断指針に記載されている判定表（p.12参照）を用いて行う。（推奨度：1，エビデンスの強さ：B）

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べきで、中等症と判定された症例でもプロトロンビン時間が60%未満、あるいは黄疸高度の場合は専門機関への紹介を考慮する。

文献

- 1) 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.
- 2) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31: 929-38.
- 3) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48: 169-76.
- 4) Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48: 1540-8.
- 5) Abe M, Mashiba T, Zeniya M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.

- 6) Czaja AJ. Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3421-38.
- 7) Nikias GA, Batts KP, Czaja AJ. The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with an acute presentation. *J Hepatol* 1994; 21: 866-71.
- 8) Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, et al. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the 'acute' type. *QJM* 2004; 97: 407-12.
- 9) Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, et al. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatol Res* 2013; 43: 630-8.
- 10) Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, et al. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006; 59: 246-9.
- 11) Oketani M, Ido A, Nakayama N, et al. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatol Res* 2013; 43: 97-105.
- 12) Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011; 53: 517-26.
- 13) Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 897-914.
- 14) Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, et al. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 378-90.
- 15) Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28: 296-301.
- 16) Zeniya M, Watanabe F, Morizane T, et al. Diagnosing clinical subsets of autoimmune liver diseases based on a multivariable model. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1148-54.
- 17) Guindi M. Histology of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 577-90.

4. 自己免疫性肝炎患者の治療・管理

I. 基本方針

AIH は適切な治療が行われないと肝硬変や肝不全に進展する疾患であり、原則として副腎皮質ステロイドによる薬物療法が必要である¹⁾³⁾。AIH では副腎皮質ステロイドが有効であり^{1),4),5)}、治療目標は血清トランスアミナーゼの持続正常化（ALT 30 IU/l 以下）である⁶⁾⁸⁾。副腎皮質ステロイドは長期にわたる投与が必要であり、十分な副作用対策を行う。治療により血清トランスアミナーゼの持続正常化が得られた場合は予後良好であるが、持続正常化が得られない場合や再燃を繰り返す場合には病期の進展に十分な注意が必要である。

II. 患者指導

多くの患者では慢性的に発症し、慢性肝炎から肝硬変まで種々の病期が存在する。そのため病期に応じた生活指導が必要である。いずれの病期においても副腎皮質ステロイド治療は有効であり、適切な治療を受けた患者の予後は良好である²⁾。副腎皮質ステロイド治療を中断した症例では再燃する頻度が高いため^{9),10)}、長期にわたり治療を継続する必要があり、副腎皮質ステロイドの副作用や合併症に対する指導が重要である。

III. 薬物療法

- 副腎皮質ステロイドは AIH に対して有効であり、予後を改善することが確認されている。（推奨度：1，エビデンスの強さ：A）
- 副作用や合併症で副腎皮質ステロイドを使用できない例や副腎皮質ステロイド抵抗例では、アザチオプリンが有効である。（推奨度：1，エビデンスの強さ：C）
- 高齢者や軽症例ではウルソデオキシコール酸により肝機能が改善する場合がある。（推奨度：1，エビデンスの強さ：C）

1. 初回治療

1) プレドニゾロン(PSL)

副腎皮質ステロイドとしては、プレドニゾロンが主に使用される。プレドニゾロン導入量の目安は 0.6 mg/kg/日以上である¹¹⁾。中等症以上では、0.8 mg/kg/日以上を目安とする¹¹⁾。初期治療により血清トランスアミナーゼの改善を確認した後、漸減する。ただし、早すぎる減量は再燃の原因となるため、プレドニゾロン 5 mg/1-2 週を減量の目安とする。プレドニゾロン投与量が 0.4 mg/kg/日以下では、2.5 mg/2-4 週を目安に漸減する。なお、血清トランスアミナーゼが正常化（ALT 30 IU/l 以下）するまで、プレドニゾロン 0.2 mg/kg/日以上を継続する¹¹⁾。血清トランスアミナーゼを基準値範囲内に保つ最低量のプレドニゾロンを維持量として、長期（2年以上）投与する¹⁰⁾。一般に、血

清 IgG は治療効果を反映して低下し、多くの症例では正常化する¹²⁾。

2) アザチオプリン (イムラン®)

副作用や合併症で副腎皮質ステロイドの使用が困難な例、副腎皮質ステロイドで血清トランスアミナーゼの持続正常化が得られない例にアザチオプリン 1-2 mg/kg/日の投与を行う¹³⁾。また、アザチオプリンを併用することにより、副腎皮質ステロイドの投与量を少なくすることができる。しかし、我が国ではアザチオプリンは AIH には保険適応外であり、注意を要する。

3) ウルソデオキシコール酸

一般的には、600 mg/日を使用する^{14),15)}。ウルソデオキシコール酸のみで血清トランスアミナーゼの持続正常化が得られない場合は副腎皮質ステロイド投与を考慮する。また、副腎皮質ステロイド投与中にウルソデオキシコール酸を併用すると、副腎皮質ステロイドの減量を補助できることがあるが¹⁵⁾、エビデンスは確立されていない。

2. 再燃例

初回治療時に副腎皮質ステロイドへの治療反応性が良好であった例では、再燃時においても副腎皮質ステロイドの増量または再開が有効である^{12),16)}。繰り返し再燃する例では、アザチオプリン 1-2 mg/kg/日の併用または変更を考慮する^{13),17),18)}。

3. 治療終了時期について

副腎皮質ステロイド治療により 2 年間以上血清トランスアミナーゼと IgG の持続正常化が得られている例では、副腎皮質ステロイド治療の終了を検討することができる。しかし、副腎皮質ステロイド治療を終了した例のほとんどで 3 年以内に再燃がみられるため、治療終了後も十分な経過観察が必要である^{9),10)}。

4. 急性発症例

急性肝炎様に発症（急性発症）する症例においても通常の AIH 同様に副腎皮質ステロイド治療を行う。しかし、プロトロンビン活性 40%以下またはプロトロンビン時間国際標準比 1.5 以上を示す例は予後不良であり、肝移植も選択肢として考慮する^{19),20)}。

5. 重症例

重症度判定において重症と判断された症例では、肝移植を視野に入れた治療方針の検討が必要である。また、副腎皮質ステロイドパルス療法（例：メチルプレドニゾロン 125-1000 mg/日、3 日間）や肝補助療法（血漿交換や血液濾過透析）などの特殊治療が効果を示す場合がある。ただし、これらの特殊治療のエビデンスは確立されていない。また、副腎皮質ステロイドパルス療法を行う際には、真菌やサイトメガロウイルスなどによる感染症の合併に十分な注意が必要である。

6. 妊婦例

AIH の妊婦では、妊娠中は AIH の病状が安定するが、出産前後に AIH の増悪が高頻度に認められ、十分な注意が必要である²¹⁾⁻²³⁾。妊娠中はアザチオプリンの投与は禁忌であり、ウルソデオキシコール酸も投与しないことが望ましい。

IV. 副作用・合併症の対策

- 副腎皮質ステロイド長期投与に伴う副作用・合併症に対する予防、対処が必要となる。(推奨度：1，エビデンスの強さ：C)
- 進行例では肝硬変に伴う症候が生じ、これらに対する対処が必要となる。(推奨度：1，エビデンスの強さ：C)

1. 骨粗鬆症

AIH は中年以降の女性に好発し、副腎皮質ステロイド投与が長期となるため、骨粗鬆症の合併頻度が高い。骨塩定量を定期的に施行し、必要に応じて治療を行う。カルシウムやビタミン D の摂取とともに運動が推奨される。薬物療法として、ビスフォスフォネート製剤、活性型ビタミンD3製剤、ビタミンK製剤などが用いられる²⁴⁾。

2. 糖尿病

慢性肝障害、特に肝硬変では2型糖尿病を合併しやすい。さらに副腎皮質ステロイドを使用することにより糖尿病の合併頻度が上昇する。一般的な食事療法や運動療法に加え、必要に応じて薬物療法を行う。

3. 自己免疫疾患

他の自己免疫疾患を合併しやすい。慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群、関節リウマチなどが高頻度にみられる⁵⁾。

4. 食道・胃静脈瘤

他の慢性肝疾患と同様に、肝硬変例では食道・胃静脈瘤の出現に注意が必要であり、定期的に上部消化管内視鏡検査を行う²⁵⁾。食道・胃静脈瘤破裂のリスクがみられた場合には治療を行う。

5. 肝細胞癌

ウイルス性慢性肝炎に比べ頻度は高くないが、肝細胞癌の合併がみられる²⁶⁾⁻²⁸⁾。特に肝線維化の進展した肝硬変からの発がんに注意が必要であり、腫瘍マーカー検査と画像検査（エコー・CT・MRI）を定期的に行う。

V. 経過観察

- 肝炎の再燃、副作用・合併症の有無、肝細胞癌の合併などを早期に把握するために、定期的な検査による経過観察が必要である。

初期治療の開始後から維持療法に移行するまでは頻回な診察及び血液生化学検査が必要である。維持療法期間には、血清トランスアミナーゼとIgGの正常化を維持する。定期的な検査により、肝炎の再燃、副腎皮質ステロイドの副作用や合併症、肝細胞癌の合併などをチェックする。

VI. 肝移植の適応

- 肝不全に至った AIH では肝移植が適応になる。(推奨度：1，エビデンスの強さ：B)
- 日本における肝移植の10年生存率は75%と良好であり、他の疾患と比較して同等の成績である。

内科的治療で十分な効果が得られず非代償性肝硬変に至った場合、もしくは劇症肝炎として発症した場合には肝移植が有効な治療法となる。非代償性肝硬変では、Child-Pugh スコア 7 点以上で臓器移植ネットワークの脳死肝移植待機リストに登録が可能となる。急性発症例が劇症化あるいは遅発性肝不全に至った場合も肝移植が有効である。

我が国の AIH に対する肝移植の成績は10年生存率75%と良好であり、他の疾患に対する移植成績と同等である²⁹⁾。また、脳死ドナーと生体ドナーの間で、肝移植の成績に明らかな違いはみられない^{29),30)}。肝移植後に AIH が再発する 경우가あがるが、通常の AIH と同様に内科的治療が有効である。

VII. 専門医への紹介

- 診断及び治療方針の決定、初期治療の開始時には、専門医への相談が望ましい。(推奨度：1，エビデンスの強さ：C)
- 急性発症の場合、早期に重症化する症例が存在し、専門医に相談することが望ましい。(推奨度：1，エビデンスの強さ：C)
- 維持療法中や寛解中においても、年1~2回は専門医によるチェックが望ましい。(推奨度：1，エビデンスの強さ：C)

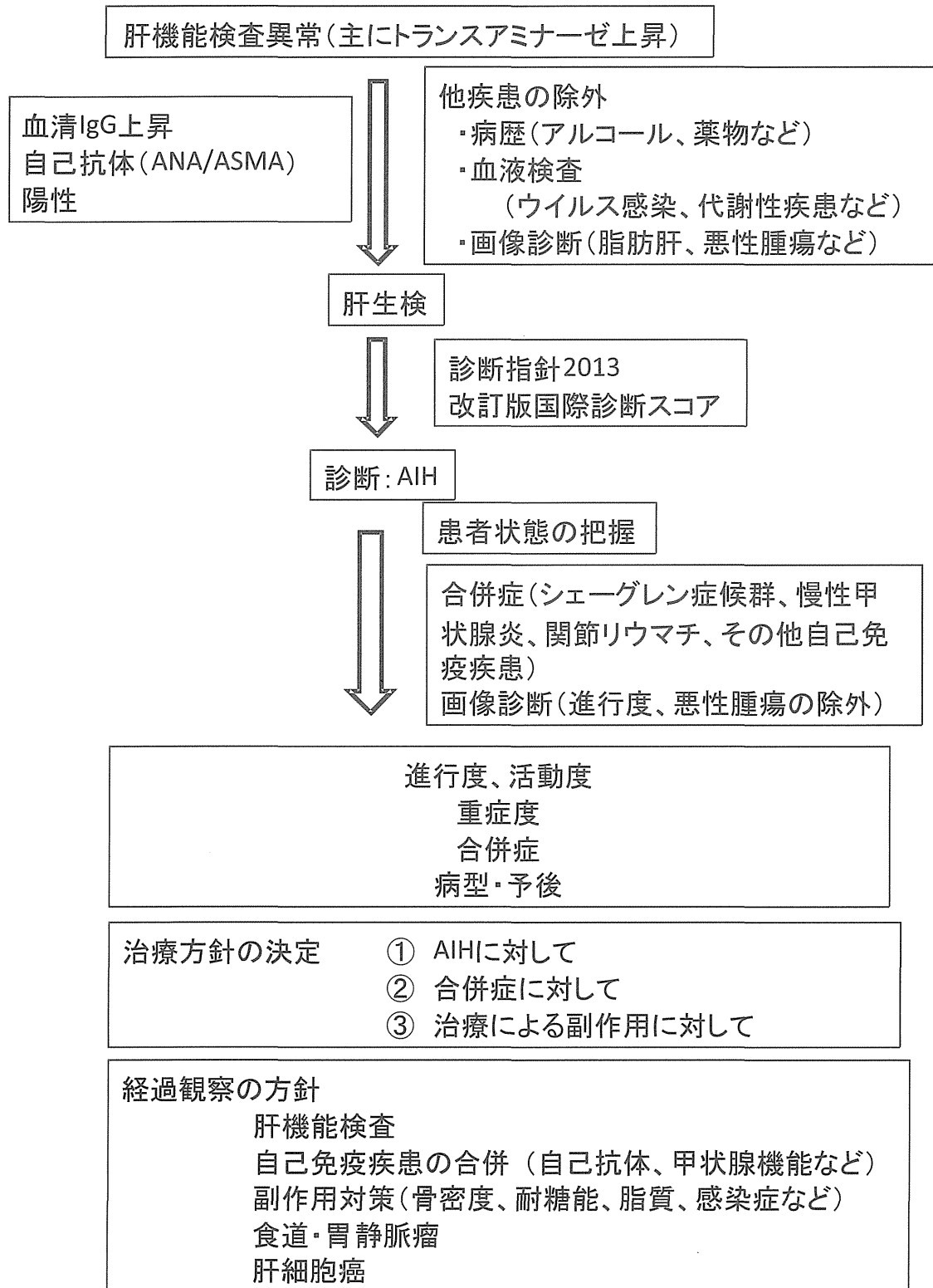
文献

- 1) Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010; 53: 191-8.
- 2) Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009; 29: 816-23.
- 3) Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005; 42: 53-62.
- 4) Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 691-707.
- 5) Abe M, Mashiba T, Zeniya M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1136-41.

- 6) Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, et al. Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2012; 56: 668-76.
- 7) Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011; 140: 1980-9.
- 8) Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2005; 43: 951-7.
- 9) van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013; 58: 141-7.
- 10) Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-213.
- 11) 山本和秀. 自己免疫性肝炎の薬物治療と予後に関する調査結果について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 平成 24 年度総括・分担研究報告書. p18-9.
- 12) Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007; 27: 507-15.
- 13) Takenami T, Sakaguchi K, Nishimura M, et al. Therapeutic effects of azathioprine in combination with low-dose prednisolone in patients with intractable autoimmune hepatitis type 1. *Acta Med Okayama* 2001; 55: 341-7.
- 14) Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. *Hepatology* 1999; 30: 1381-6.
- 15) Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid for Japanese patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Int* 2009; 3: 556-62.
- 16) Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002; 35: 890-7.
- 17) Yokokawa J, Kanno Y, Saito H, et al. Risk factors associated with relapse of type 1 autoimmune hepatitis in Japan. *Hepatol Res* 2011; 41: 641-6.
- 18) Czaja AJ, Wang KK, Shiels MT, et al. Oral pulse prednisone therapy after relapse of severe autoimmune chronic active hepatitis. A prospective randomized treatment trial evaluating clinical, biochemical, and lymphocyte subset responses. *J Hepatol* 1993; 17: 180-6.
- 19) Abe M, Onji M, Kawai-Ninomiya K, et al. Clinicopathologic features of the

- severe form of acute type 1 autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 255-8.
- 20) Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, et al. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatol Res* 2013; 43: 630-8.
 - 21) Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, et al. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012; 38: J239-44.
 - 22) Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, et al. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 350-6.
 - 23) Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 556-60.
 - 24) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 105-9.
 - 25) Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1051-7.
 - 26) 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.
 - 27) Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, et al. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese National Hospital Organization-autoimmune hepatitis prospective study). *Liver Int* 2012; 32: 837-44.
 - 28) Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1197-205.
 - 29) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. *移植* 2012; 47: 416-28.
 - 30) Schramm C, Bubenheim M, Adam R, et al. Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis: a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2010; 16: 461-9.

5. 自己免疫性肝炎診断、治療方針決定のための手順



6. 自己免疫性肝炎診断、治療方針決定のためのサマリーシート

基本的データ	
基本	性別：男・女 年齢 _____ 歳 T.Bil _____ mg/dl、AST _____ U/L、ALT _____ U/L ALP _____ U/L、 γ -GTP _____ U/L、IgG _____ mg/dl 抗核抗体（陰性・陽性） _____ 倍 抗平滑筋抗体（陰性・陽性） _____ 倍、抗 LKM-1 抗体（陰性・陽性）
除外診断 （*とくに急性肝炎で測定が望ましい。）	薬物治療歴（なし・あり）、飲酒歴（なし・あり） HBs 抗原（陰性・陽性）、HBc 抗体（陰性・陽性） HCV 抗体（陰性・陽性）、HCV-RNA（陰性・陽性） 抗ミトコンドリア抗体・M2 抗体（陰性・陽性） 血清鉄 _____ μ g/dl、フェリチン _____ ng/ml 血清銅 _____ μ g/dl、セルロプラスミン _____ mg/dl *IgM-HA 抗体、*IgM-HBc 抗体、*IgA-HE 抗体、 *IgM-CMV 抗体、*IgM-EB VCA 抗体 画像診断：脂肪肝（なし・あり）、占拠性病変（なし・あり）
重症度	Alb _____ g/dl、PT _____ %、INR _____ 黄疸（なし・あり）、腹水（なし・あり）、肝性脳症（なし・あり） 画像診断：肝萎縮（なし・あり）、肝実質の不均質化（なし・あり）
合併症	甲状腺機能低下症状（なし・あり）、乾燥症状（なし・あり） 関節痛（なし・あり）、free T4 _____ μ g/dl、TSH _____ μ U/dl 抗 TPO 抗体（陰性・陽性）、抗 SS-A 抗体（陰性・陽性） 抗 SS-B 抗体（陰性・陽性）、リウマトイド因子（陰性・陽性） 糖尿病（なし・あり）、HbA1c _____ % 骨粗鬆症（なし・軽度・高度）
その他	HLA-DR(DRB1) _____ 血小板数 _____ 万/ μ l、AFP _____ ng/dl、PIVKA-II _____ mAU/ml
病理所見	インターフェイス肝炎（なし・あり）、形質細胞浸潤（なし・あり） ロゼット形成（なし・あり）、emperipolesis（なし・あり） 肝実質の壊死・炎症（なし～軽度・中等度・高度） 中心静脈周囲の肝細胞壊死（なし・あり）、胆管病変（なし・あり）
特記事項	

診断	
診断指針	典型例・非典型例
国際診断基準	改訂版 AIH 診断スコア _____点 (確診・疑診・その他) 簡易型 AIH 診断スコア _____点 (確診・疑診・その他)
組織診断	Stage _____、 Grade _____ 慢性肝炎・肝硬変・急性肝炎・その他
重症度	重症・中等症・軽症 Child-Pugh score _____点 (A・B・C) MELD score _____点、肝移植適応ガイドラインスコア _____点
合併症	食道・胃静脈瘤 (なし・あり)、浮腫・腹水 (なし・あり) 肝性脳症 (なし・あり)、肝細胞癌 (なし・あり)
特記事項	
治療方針	
AIH	プレドニゾロン (その他: _____) _____mg/日 UDCA _____mg/日、アザチオプリン _____mg/日 ステロイドパルス療法 (なし・あり) その他:
合併症に 対して	
専門医への コンサルト	当面必要なし・必要性が高い
肝移植	当面必要なし・将来可能性大・ 移植専門医へのコンサルトが勧められる
特記事項	

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?

解説: 自己免疫性肝炎は英語では Autoimmune hepatitis と言い、頭文字をとって AIH と呼ばれる。血清学的には高 γ グロブリン血症や自己抗体の出現が高頻度にみられるが、これらの特徴は AIH に特異的なものではなく、診断には同様な病態を呈する他の疾患を除外する必要がある。臨床像は多彩であり、多くの症例は慢性の経過を辿るが、急性肝炎様に発症 (急性発症) する例も存在する。急性発症例には急性肝不全へと進行する症例がある。また、診断時にすでに肝硬変に進展している症例もある。

AIH は自己抗体の出現パターンにより、抗核抗体、抗平滑筋抗体が陽性の 1 型と抗肝腎ミクロソーム (LKM) -1 抗体陽性の 2 型に分類される。本邦では 1 型がほとんどであり、2 型はきわめて稀である。

根拠となる文献

- 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. 自己免疫性肝炎の診療ガイド, 2011.
- 2) Manns MP, et al. Hepatology 2010; 51: 2193-213.
- 3) Glesson D, et al. Gut 2011; 60: 1611-29.
- 4) Krawitt EL. N Engl J Med 2006; 354: 54-66.
- 5) Czaja A, et al. Gastroenterology 2010; 139: 58-72.

QI-2: 病因はどのように考えられているか?

A: 病因は不明であるが、自己免疫機序の関与が想定されている。

解説: AIH 発症の原因は現在なお不明であるが、抗核抗体などの自己抗体陽性、高 γ グロブリン血症、他の自己免疫疾患の合併、副腎皮質ステロイド治療に対する反応性などから、免疫寛容システムの破綻による自己免疫機序の関与が想定されている。肝内浸潤リンパ球は T 細胞優位であり、肝細胞に対する自己反応性 T 細胞の活性化とそれを抑制すべき免疫制御性 T 細胞の機能異常による細胞性免疫異常が肝細胞障害の主因と考えられている。特定の遺伝因子を持つ個体 (遺伝要因) に、何らかの誘因 (環境要因) が加わると発症すると推定されているが、肝細胞に対する自己免疫現象の標的抗原はいまだに同定されておらず、本疾患に特異的な自己抗体も同定されていない。

根拠となる文献

- 1) Liberal R, et al. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011; 25: 653-64.
- 2) Czaja AJ, et al. Gastroenterology 2010; 139: 58-72.
- 3) Czaja AJ. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2007; 1: 113-28.

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？

A : ウイルス感染や薬物への暴露などが誘因となり発症することがある。

解説：ウイルス感染や薬物への暴露が誘因となり発症することが示唆されており、ウイルス感染や薬物代謝産物による自己成分の修飾や外来蛋白と自己成分との分子相同性（molecular mimicry）などにより自己免疫の病態が誘導されると推定されている。しかし、高頻度に発症の契機となる特定のウイルスや薬物は発見されていない。ウイルス感染症では、A型～C型及びE型肝炎ウイルス、Epstein-Barr（EB）ウイルス、麻疹ウイルス、サイトメガロウイルスなどが報告されており、薬物ではミノマイシン、イソニアジド、メチルドーパ、インターフェロンα、アトルバスタチン、抗TNFα阻害薬などがある。薬物が誘因となる場合、もともと存在したAIHが薬物により顕在化したものや、自己免疫現象を伴う薬物性肝障害、AIHと薬物性肝障害を合併したものなどの可能性が考えられ、鑑別は困難である。肝生検組織所見を含めて慎重に診断する必要がある。妊娠・出産を契機に本疾患が発症・増悪することも報告されており、ホルモン環境も発症に関連する可能性がある。

根拠となる文献

- 1) Mieli-Vergani G, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8: 320-9.
- 2) Czaja AJ. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1224-31.
- 3) Björnsson E, et al. Hepatology 2010; 51: 2040-8.
- 4) Czaja AJ. Dig Dis Sci 2011; 56: 958-76.

QI-4 : 患者は日本に何人くらい存在するか？

A : 1万人程度は存在していると推定される。

解説：我が国のAIHの有病率、罹患率に関する詳細な疫学調査は行われていない。また、AIHは特定疾患治療研究事業の対象疾患ではないため、医療受給者書の交付件数から患者数の推計はできない。2005年に行われた全国疫学調査によると2004年1年間の患者数は9,533人と推定され、以前の同調査と比較して増加している。欧米ではAIHは慢性肝疾患の重要な原因となっているが、我が国では比較的稀であり、慢性肝炎患者のうちでAIHの占める比率は1.8%、女性に限ると約4%と推定されている。肝硬変患者ではAIHは1.9%を占め、女性だけに限ると4.3%に達する。

根拠となる文献

- 1) 大浦麻絵. 肝胆膵 2007; 54: 425-30.
- 2) 戸田剛太郎、他. 日内会誌 1999; 88: 572-7.
- 3) Michitaka K, et al. J Gastroenterol 2010; 45: 86-94.

Memo : AIH の有病率についての海外の報告

海外でも大規模な疫学研究は非常に少ない。ヨーロッパからの報告では 10 万人あたり 10-17 人の有病率とされている (Hospital-based study)。また、住民対象の研究はノルウェー、アラスカおよびニュージーランドで行われており、有病率は 10 万人あたりそれぞれ、16.9 人、42.9 人、24.5 人と報告されている。

根拠となる文献

- 1) Boberg KM, et al. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 99-103.
- 2) Hurlburt KJ, et al. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2402-7.
- 3) Ngu JH, et al. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 1681-6.

QI-5 : どのような人が罹りやすいか？

A : 罹りやすい特定の遺伝因子 (とくに HLA) を持つ人に多い。

解説 : 男女比は 1 : 6 と女性に多く、発症は 50-70 歳台が多いが小児期から高齢者まで全年齢でみられる。現在、罹りやすさに関連することが明らかなものは、特定の HLA を持った人である。我が国では、疾患感受性遺伝子として HLA-DR4 (DRB1*0405) が指摘されており、約 60% の症例が HLA-DR4 陽性である。欧米では HLA-DR3 あるいは DR4 どちらかを有する人に発症しやすいが、その機序は十分には解明されていない。また、関節リウマチ、慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群などを合併することがあり、自己免疫疾患としての素因を持つ人の方が発症しやすい。

根拠となる文献

- 1) Czaja AJ, et al. Gastroenterology 2010; 139: 58-72.
- 2) Yoshizawa K, et al. J Gastroenterol 2011; 46 Suppl 1: 42-7.
- 3) Seki T, et al. Hepatology 1990; 12: 1300-4.
- 4) Yoshizawa K, et al. J Hepatol 2005; 42: 578-84.
- 5) Abe M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.

QI-6：遺伝するか？

A：遺伝するとは言えないが、かかりやすい遺伝要因はある。

解説：AIHの発症には特定のHLAとの関連（我が国においてはHLA-DR4、欧米においてはDR3とDR4）が示されており、遺伝的な要因は少なからずあるものと考えられている。しかし、同胞内での発症例は非常にまれであり、遺伝するとまではいえない。全国調査では同胞内発症は1.0%にみられるのみであった。

根拠となる文献

- 1) Krawitt EL. N Engl J Med 2006; 354: 54-66.
- 2) Donaldson PT. Semin Liver Dis 2002; 22: 353-64.
- 3) Hodges S, et al. Gut 1991; 32: 299-302.
- 4) Abe M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.