

II. AIH の診断

QII-1：どのような症状が生じるか？

A：AIH で特異的に認められる症状はない。

解説：しばしば全身倦怠感、易疲労感、食欲不振等の自覚症状を伴い、肝障害が著明な場合は黄疸等の他覚症状がみられる。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。また、高齢者などでは診断時から浮腫、腹水などの肝硬変に伴う症状がみられることもある。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND (symptom OR complaint OR characteristics)) NOT (review OR editorial OR comment [Publication Type]) NOT (case report OR case reports) (141→23→3)

根拠となる文献

- 1) Czaja AJ. Liver Int 2009; 29: 816-23.
- 2) Abe M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.
- 3) Toda G, et al. J Hepatol 1997; 26: 1207-12.

QII-2：臨床データの特徴は？

A：ALT 優位の血清トランスアミナーゼ高値がみられ、抗核抗体、抗平滑筋抗体等の自己抗体陽性、血清 IgG 高値であることが特徴である。

推奨度：1，エビデンスの強さ：A

解説：ALT 優位の血清トランスアミナーゼ高値がみられることが特徴的で、加えて抗核抗体、抗平滑筋抗体等の自己抗体陽性、血清 IgG 高値がみられる。なお、近年は診断時 ALT、IgG が比較的低値の症例が増加している。最近の全国調査では、ALT 値 100 IU/l 以下の症例が全体の 34.2%、IgG 値 2.0 g/dl 以下の症例が 38.9%を占めていた。多くの場合は ALP、 γ -GTP 等の胆道系酵素の著明な上昇はみられず、それらの著明な上昇を伴う場合は原発性胆汁性肝硬変（PBC）や薬物性肝障害も疑うべきである。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND (symptom OR complaint OR characteristics)) NOT (review OR editorial OR comment [Publication Type]) NOT (case report OR case reports) (141→23→3)

根拠となる文献

- 1) Czaja AJ. Liver Int 2009; 29: 816-23.
- 2) Abe M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.
- 3) Toda G, et al. J Hepatol 1997; 26: 1207-12.

QII-3：診断における自己抗体の意義は？

A：抗核抗体または抗平滑筋抗体の存在は診断に有用である。

推奨度：1，エビデンスの強さ：A

解説：AIH の疾患特異的自己抗体は未だ同定されていないが、抗核抗体または抗平滑筋抗体陽性症例が多い。最近の全国調査では、抗核抗体陽性率は 89.1%、抗平滑筋抗体陽性率は 42.5%で、抗核抗体陰性例の 43.6%は抗平滑筋抗体陽性であった。

なお、欧米の AIH 2 型で認められることが多い抗肝腎ミクロソーム (LKM) -1 抗体の我が国における陽性頻度は極めて低く、陽性であっても抗核抗体と同時に陽性の症例が多い。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND (antibody OR ANA OR ASMA)) NOT (review OR editorial OR comment [Publication Type]) NOT (case report OR case reports) (1184→23→3)

根拠となる文献

- 1) Efe C, et al. Scand J Gastroenterol 2013; 48: 504-8.
- 2) Mehendiratta V, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 98-103.
- 3) Zachou K, et al. J Autoimmune Dis 2004; 1: 2.

QII-4：鑑別すべき疾患には何があるか？

A：肝障害をきたすあらゆる疾患との鑑別、除外が必要である。

推奨度：1，エビデンスの強さ：A

解説：AIH の診断は基本的に除外診断であり、ウイルス性肝炎、アルコール性肝障害、健康食品による肝障害を含む薬物性肝障害、脂肪性肝疾患、肝炎ウイルス以外のウイルス感染 (EB ウイルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルスなど) による肝障害などの他の原因をまず除外することが重要である。臨床的に鑑別が特に問題となるのは、薬物性肝障害、非アルコール性脂肪性肝疾患である。両疾患とも抗核抗体等の自己抗体が陽性となる症例があり、鑑別に注意を要する。詳細な薬物摂取歴の聴取が重要で、病理組織学的検討が鑑別における重要な情報をもたらすことも少なくない。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND (differential diagnosis)) NOT (review OR editorial OR comment [Publication Type]) NOT (case report OR case reports) (1118→8→3)

根拠となる文献

- 1) Efe C, et al. Scand J Gastroenterol 2013; 48: 504-8.
- 2) Suzuki A, et al. Hepatology 2011; 54: 931-9.
- 3) Yatsuji S, et al. J Gastroenterol 2005; 40: 1130-8.

QII-5：診断に肝生検は必要か？

A：診断、鑑別のためには施行するのが望ましい。

推奨度：1，エビデンスの強さ：B

解説：AIH との鑑別が問題となる薬物性肝障害、非アルコール性脂肪性肝疾患との鑑別には、病理組織学的検討が重要である。また、急性発症例が、急性肝炎か慢性肝炎の急性増悪かを鑑別する際にも、病理組織学的検討は重要である。

血清トランスアミナーゼ上昇が比較的軽度でも病理学的活動性が著明な症例も少ないため、活動性の把握のためにも病理組織学的検討は有用と考えられる。ただし、重症例等で肝生検の施行が困難な場合は、敢えて行う必要はない。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND (liver biopsy)) NOT (review OR editorial OR comment [Publication Type]) NOT (case report OR case reports) (704→10→2)

根拠となる文献

- 1) Björnsson E, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 57-63.
- 2) Efe C, et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012; 36: 185-8.

QII-6：特徴的な肝組織像はあるか？

A：単核球、特に形質細胞の浸潤をともなうインターフェイス肝炎像は特徴的である。

推奨度：1，エビデンスの強さ：B

解説：単核球浸潤をともなうインターフェイス肝炎像は AIH に高頻度に認められる組織像で、特に形質細胞浸潤がみられることが多い。また、小葉内の肝細胞壊死、肝細胞ロゼット形成、emperipolesis などとも少なからず観察される。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND (histology)) NOT (review OR editorial OR comment [Publication Type]) NOT (case report OR case reports) (750→18→3)

根拠となる文献

- 1) Guindi M. Clin Liver Dis 2010; 14: 577-90.
- 2) Carpenter HA, et al. Clin Liver Dis 2002; 6: 685-705.
- 3) Terracciano LM, et al. Am J Clin Pathol 2000; 114: 705-11.

QII-7：診断に画像検査は必要か？

A：診断時の進行度の評価や急性肝不全様発症の診断には有用である。

推奨度：1，エビデンスの強さ：D

解説：AIH に特異的な画像所見はない。しかし、急性肝不全様の発症様式を呈する 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の報告がある。

検索式：Search((autoimmune hepatitis) AND (imaging)) NOT (review OR editorial OR comment [Publication Type]) NOT (case report OR case reports) (46→3→2)

根拠となる文献

- 1) Sahni VA, et al. Abdom Imaging 2010; 35: 75-84.
- 2) Yasui S, et al. Hepatol Res 2012; 42: 42-50.

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？

A：日本人症例の診断には有用である。

解説：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。「自己免疫性肝炎の診断指針（2013年）」は、我が国における最新の全国調査の結果も参照にして作成されたもので、日本人の AIH 診断には有用と考えられる。

QII-9：診断には改訂版国際診断基準が有用か？

A：診断感受性に優れており、特に非定型例の診断には有用である。

推奨度：1，エビデンスの強さ：C

解説：日本を含む世界各国の 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。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。特に非定型例の診断には有効である。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、日常診療における診断での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。

検索式：Search((autoimmune hepatitis) AND (international AIH group)) NOT (review OR editorial OR comment [Publication Type]) NOT (case report OR case reports) (68→13→5)

根拠となる文献

- 1) Czaja AJ. Hepatology 2008; 48: 1540-8.
- 2) Koay LB, et al. Dig Dis Sci 2006; 51: 1978-84.

- 3) Zeniya M, et al. J Gastroenterol 2005; 40: 1148-54.
- 4) Alvarez F, et al. J Hepatol 1999 ; 31: 929-38
- 5) Czaja AJ. Dig Dis Sci 1996; 41: 305-14.

QII-10：診断には簡易型国際診断基準が有用か？

A：診断特異性に優れており、特に副腎皮質ステロイド治療の適応判断には有用である。

推奨度：1，エビデンスの強さ：C

解説：改訂版国際診断基準は検討項目数が多く日常診療における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。この4項目は、我が国を含む世界10か国のAIH 359例の統計学的解析を行い、診断に寄与する独立因子として抽出されたものである。そのため、簡易型国際診断基準は感受性よりも特異性に優れているのが特徴であるが、同時に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。

すなわち、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、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、簡易型国際診断基準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。

検索式：Search((autoimmune hepatitis) AND (simplified criteria)) NOT (review OR editorial OR comment [Publication Type]) NOT (case report OR case reports)
(20→8→4)

根拠となる文献

- 1) Czaja AJ. Gastroenterology 2011; 140: 1472-80.
- 2) Qiu D, et al. J Hepatol 2011; 54: 340-7.
- 3) Miyake Y, et al. Dig Liver Dis 2010; 42: 210-5.
- 4) Hennes EM, et al. Hepatology 2008; 48: 169-76.

QII-11：急性発症例の診断に何が有用か？

A：病理組織学的検討、画像診断が有用である。

推奨度：2，エビデンスの強さ：C

解説：急性発症例では自己抗体陰性、IgG低値の症例も少なからずみられる。そのような症例では改訂版および簡易型国際診断基準でも確診や疑診に至らないことがあるため、診断に難渋することもある。他の原因が否定された場合には、たとえ自己抗体陰性、IgG低値でもAIHを疑うことが肝要である。

組織学的検討では小葉中心性壊死像を呈することが多い。また、急性肝不全様の発症

様式を呈する 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の報告がある。

検索式 : Search((autoimmune hepatitis) AND (acute presentation)) NOT (review OR editorial OR comment [Publication Type]) NOT (case report OR case reports) (51→9→4)

根拠となる文献

- 1) Miyake Y, et al. Dig Liver Dis 2010; 42: 51-4.
- 2) Stravitz RT, et al. Hepatology 2011; 53: 517-26.
- 3) Abe M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 255-8.
- 4) Hofer H, et al. J Clin Pathol 2006; 59: 246-9.

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？

A : Paris Criteria が診断に用いられることが多い。

推奨度 : 1, エビデンスの強さ : C

解説 : AIH と原発性胆汁性肝硬変 (PBC) のオーバーラップ症候群の頻度については、PBC の 10%程度、AIH の 10-20%程度と報告されているが、確立された診断基準が存在しないために詳細は不明である。病態についても、AIH と PBC のどちらか一方の病態が先行する症例と AIH と PBC の病態がほぼ同時に出現する症例が存在する。

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)、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 項目を満たすとの基準 (Paris Criteria) が用いられることが多い。

検索式 : Search((autoimmune hepatitis) AND (overlap syndrome)) NOT (review OR editorial OR comment [Publication Type]) NOT (case report OR case reports) (78→20→6)

根拠となる文献

- 1) Bonder A, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 609-12.
- 2) Kuiper EM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 530-4.
- 3) Muratori P, et al. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1420-5.
- 4) Suzuki Y, et al. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 699-706.
- 5) Chazouillères O, et al. Hepatology 1998; 28: 296-301.
- 6) Boberg KM, et al. J Hepatol 2011; 54: 374-85.

III. AIH の薬物治療

QIII-1 : どのような症例で治療が必要か？

A : 血清トランスアミナーゼが異常値 (ALT >30 IU/l) を示す症例では、薬物治療が必要である。

推奨度 : 1, エビデンスの強さ : A

解説 : 治療が行われなかった場合、血清トランスアミナーゼが正常値上限の 10 倍以上または 5 倍以上かつ γ グロブリンが正常値上限の 2 倍以上を示す症例の 60% が 6 か月以内に、肝組織で架橋壊死や多小葉壊死を認める症例の 45% が 5 年以内に死亡すると報告されている。また、海外で行われたコホート研究及びシステマティックレビューにより、診断時に無症状かつ血清トランスアミナーゼ軽度異常の症例においても、治療が行われなければ予後不良となることが示されている。したがって、血清トランスアミナーゼが異常値を示す症例は治療対象となる。なお、脂肪性肝疾患や甲状腺疾患など他の原因による肝障害や原発性胆汁性肝硬変や原発性硬化性胆管炎とのオーバーラップ症候群を呈する症例も存在することから、治療開始前に肝組織検査による評価が必要である。

検索式 : Search ((autoimmune hepatitis) AND (natural OR untreated OR randomized controlled trials OR randomized controlled trial)) NOT (case report OR case reports) (307→13→5)

根拠となる文献

- 1) Lamers MM, et al. J Hepatol 2010; 53: 191-8.
- 2) Manns MP, et al. Hepatology 2010; 51: 2193-213.
- 3) Czaja AJ. Liver Int 2009; 29: 816-23.
- 4) Al-Chalabi T, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 1389-95.
- 5) Feld JJ, et al. Hepatology 2005; 42: 53-62.

QIII-2 : 治療目標は？

A : 治療目標は、血清トランスアミナーゼの持続正常化である。

推奨度 1, エビデンスの強さ : C

解説 : 我が国の AIH 症例の長期予後は、10 年生存率 95% 以上と良好であり、一般人口と差のないことが報告されている。また、血清トランスアミナーゼの持続正常化が得られた症例では予後良好であるが、治療経過中に血清トランスアミナーゼが異常値で推移する症例や再燃を繰り返す症例では慢性肝不全に進展する症例や肝発癌例の頻度が高いことが示されている。したがって、予後を良好に保つためには、血清トランスアミ

ナーゼを持続的に基準値範囲内でコントロールすることが必要である。

検索式 : Search (((autoimmune hepatitis) AND (therapy or treatment)) AND prognosis) NOT (case reports OR case report OR review) (318→41→4)

根拠となる文献

- 1) Yoshizawa K, et al. Hepatology 2012; 56: 668-76.
- 2) Hino-Arinaga T, et al. J Gastroenterol 2012; 47: 569-76.
- 3) Hoeroldt B, et al. Gastroenterology 2011; 140: 1980-9.
- 4) Miyake Y, et al. J Hepatol 2005; 43: 951-7.

QIII-3 : 治療の第一選択薬は？

A : 副腎皮質ステロイドが第一選択薬である。

推奨度 : 1, エビデンスの強さ : C

解説 : AIH の病因が不明であるため根治的治療法は確立されておらず、副腎皮質ステロイドが第一選択薬となる。副腎皮質ステロイドとしては、プレドニゾロンが広く使用されている。我が国の最近の全国調査では、75%の症例でプレドニゾロン投与が行われている。また、プレドニゾロンで治療された症例の 94%で血清トランスアミナーゼの正常化が得られている。合併症や副作用のために副腎皮質ステロイドを使用できない症例では、アザチオプリンの投与を考慮する。

検索式 : Search (((autoimmune hepatitis) AND (prednisolone OR corticosteroid OR steroid)) AND (human OR patient OR patients)) NOT (case report OR case reports) NOT (overlap OR overlaps) NOT (letter OR comment) NOT (de novo) (435→147→2)

根拠となる文献

- 1) Lamers MM, et al. J Hepatol 2010; 53: 191-8.
- 2) Abe M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.

QIII-4 : 副腎皮質ステロイドの適切な開始量は？

A: プレドニゾロン換算で 0.6 mg/kg/日以上を目安とする。なお、中等症以上では、0.8mg/kg/日以上が目安となる。

推奨度 : 1, エビデンスの強さ : C

解説 : 欧米のガイドラインでは、プレドニゾロン 60 mg/日またはプレドニゾロン 30 mg/日とアザチオプリン 50 mg/日 (または 1-2 mg/kg/日) の併用療法による治療導入が推奨されている。しかし、我が国の AIH 症例は欧米の症例に比べて副腎皮質ステロイド

に対する反応性が良好であり、プレドニゾロンで治療される症例の 70%で開始量が 30-40 mg/日と欧米に比べて少量である。最近の「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班による検討結果に基づき、血清トランスアミナーゼの早期正常化を得るためには、プレドニゾロン開始量として 0.6 mg/kg/日以上が必要である。また、中等症以上の症例では、プレドニゾロン開始量を 0.8 mg/kg/日以上とすることが必要である。

根拠となる文献

- 1) 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.
- 2) Abe M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.
- 3) Manns MP, et al. Hepatology 2010; 51: 2193-213.

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？

A：副腎皮質ステロイド治療による血清トランスアミナーゼ改善後の再燃をさけるためには、投与量の漸減法が重要である。

推奨度：1，エビデンスの強さ：C

解説：初期投与量を 2 週間程度続け血清トランスアミナーゼの改善を確認した後、1-2 週毎にプレドニゾロン換算で 5 mg を漸減する。血清トランスアミナーゼの改善が不十分であれば、2-4 週毎にゆっくり減量する。プレドニゾロン投与量が 0.4 mg/kg/日以下では、2-4 週毎に 2.5 mg を維持量まで漸減する。なお、血清トランスアミナーゼ正常化時におけるプレドニゾロン投与量が早期再燃と関連していることが示されており、血清トランスアミナーゼ正常化までは 0.2 mg/kg/日以上以上の投与を続ける。また、維持療法としてはプレドニゾロン 5 mg/日を投与されている症例が最も多く、ほとんどの症例でプレドニゾロン維持量は 10 mg/日以下である。

根拠となる文献

- 1) 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.
- 2) Abe M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.

QIII-6：副腎皮質ステロイド治療によるリスク（副作用）は？

A：下記の場合は、副腎皮質ステロイド投与が原則禁忌である：有効な抗菌剤の存在しない感染症、消化性潰瘍、精神病、結核性疾患、単純疱疹性角膜炎、後囊白内障、緑内障、高血圧症、電解質異常、血栓症、最近行った内臓の手術創のある患者、急性心筋梗塞。

また、下記の発症に注意が必要である：感染症の増悪、続発性副腎皮質機能不全、糖尿

病、消化管潰瘍、膵炎、精神変調、うつ状態、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死、緑内障、後囊白内障、血栓症、満月様顔貌、野牛肩、ざ瘡、多毛など。

解説：骨粗鬆症の予防については、ガイドラインが作成されている。副腎皮質ステロイドを3ヵ月以上投与中あるいは投与予定の患者で、既存脆弱性骨折、ステロイド治療中の新規骨折、骨密度が若年成人平均（YAM）値の80%未満、投与量がプレドニゾロン換算で5 mg/日以上するとき、薬物療法を開始する。薬物療法は第一にビスフォスフォネート製剤を、第二選択薬として活性型ビタミン D3 あるいはビタミン K2 を使用する。また、AIH は女性に好発するため、美容的理由から満月様顔貌、野牛肩、ざ瘡、多毛にも注意が必要である。

根拠となる文献

- 1) 医薬品検索イーファーマ プレドニン錠添付文章
<http://www.e-pharma.jp/allHtml/2456/2456001F1310.htm>
- 2) Nawata H, et al. J Bone Miner Metab 2005; 23:105-9.

QIII-7：副腎皮質ステロイド治療の中止が可能か？

A：原則として、治療中止は困難である。ただし、維持療法（プレドニゾロン換算で10 mg/日以下）により血清トランスアミナーゼとIgGの持続正常化が24ヵ月間以上維持されている症例では副腎皮質ステロイド治療の中止を検討することが出来る。

推奨度：1，エビデンスの強さ：C

解説：治療中止後に約80%の症例で再燃がみられる。また、再燃を繰り返すことが生命予後の悪化につながることから、原則として治療中止は困難である。しかし、治療中止時の血清トランスアミナーゼやIgGが基準値範囲内である症例では、治療中止後の再燃が少ないことも報告されている。血清トランスアミナーゼの正常化から肝組織における炎症所見の消失までには3-8ヵ月間の遅れがあることも考慮すると、血清トランスアミナーゼとIgGの正常化から2年間または肝生検における炎症所見の消失から18ヵ月間にわたり血清トランスアミナーゼとIgGの持続正常化が得られた症例では治療中止を考慮することが可能と思われる。なお、経過中に再燃した症例のうち初期治療での副腎皮質ステロイドに対する治療反応性が良好であった症例の多くでは、再燃時においても副腎皮質ステロイド投与により治療効果が得られる。

検索式：Search (((autoimmune hepatitis) AND (relapse OR recurrence)) AND (treatment OR therapy)) NOT (case reports OR case report OR review)
(165→9→3)

根拠となる文献

- 1) van Gerven NM, et al. J Hepatol 2013; 58: 141-7.

- 2) Manns MP, et al. Hepatology 2010; 51: 2193-213.
- 3) Montano-Loza AJ, et al. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1005-12.

検索式 : Search ((autoimmune hepatitis) AND (relapse OR recurrence)) AND (meta-analysis OR systematic review) AND corticosteroid (37→3→1)

根拠となる文献

- 4) Selvarajah V, et al. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 691-707.

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？

A : 血清トランスアミナーゼと IgG 値を治療効果の指標とする。なお、可能な場合には、肝組織における炎症所見の消失を確認することが望まれる。

推奨度 : 1, エビデンスの強さ : C

解説 : 血清トランスアミナーゼの持続正常化が得られている症例では予後良好である。また、治療中止時の血清トランスアミナーゼ及び IgG が基準値範囲内を示す症例では再燃が少ないとされている。したがって、血清トランスアミナーゼと IgG の推移を指標に治療を行う。一方、血清トランスアミナーゼが基準値範囲内である症例においても、治療中の 55%、治療中止後の 20% で肝組織には炎症所見がみられることが報告されている。したがって、可能な症例では肝生検を施行して肝組織での炎症所見を確認することが望ましい。

検索式 : Search (((autoimmune hepatitis) AND (therapy or treatment)) AND prognosis) NOT (case reports OR case report OR review) (318→41→1)

根拠となる文献

- 1) Miyake Y, et al. J Hepatol 2005; 43: 951-7.

検索式 : Search (((autoimmune hepatitis) AND (relapse OR recurrence)) AND (treatment OR therapy)) NOT (case reports OR case report OR review) (165→9→2)

根拠となる文献

- 2) Montano-Loza AJ, et al. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1005-12.
- 3) Gleeson D, et al. Gut 2011; 60: 1611-29.

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？

A : ①服薬コンプライアンス低下の有無を確認する。②服薬コンプライアンスが良好にもかかわらず効果が得られない場合は、アザチオプリンの併用(50 mg/日)を考慮する。

推奨度 : 1, エビデンスの強さ : C

解説：副腎皮質ステロイドの治療効果の判断にあたっては、有害事象発現などによる服薬コンプライアンスの低下がないかを確認することが重要である。次に、副腎皮質ステロイドの服薬コンプライアンスが良好な症例では、アザチオプリンの追加投与を検討する。アザチオプリンと副腎皮質ステロイドの併用療法は、初期治療としての寛解導入や寛解維持において副腎皮質ステロイド単剤治療と比べて同等以上に有効である。なお、我が国では、AIH に対するアザチオプリンの保険適応はない。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND (steroid OR corticosteroid) AND (relapse OR non-response OR intractable)) NOT (case report OR case reports[Publication Type]) (131→4→3)

根拠となる文献

- 1) Lamers MM, et al. J Hepatol 2010; 53: 191-8.
- 2) Takenami T, et al. Acta Med Okayama 2001; 55: 341-7.
- 3) Johnson PJ, et al. N Engl J Med 1995; 333: 958-63.

QIII-10：ウルソデオキシコール酸は有効か？

A: ウルソデオキシコール酸治療により血清トランスアミナーゼの改善が得られる症例が存在する。また、副腎皮質ステロイドの漸減時にウルソデオキシコール酸を併用することは再燃予防に有効である。

推奨度：1，エビデンスの強さ：C

解説：血清トランスアミナーゼの上昇が軽度の症例や高齢者、合併症などで副腎皮質ステロイド投与が困難な症例で使用されることがある。一部の症例ではウルソデオキシコール酸 600 mg/日投与により血清トランスアミナーゼの正常化が得られることがある。また、血清トランスアミナーゼが改善した症例では、肝組織における炎症所見の改善もみられることが報告されている。しかし、副腎皮質ステロイド治療に比べてウルソデオキシコール酸単剤治療では治療開始から血清トランスアミナーゼ正常化までに長期間を必要とするため、肝硬変例など速やかな血清トランスアミナーゼの正常化が必要である症例ではウルソデオキシコール酸単剤治療は推奨されない。また、ウルソデオキシコール酸単剤治療で血清トランスアミナーゼの正常化が得られた症例においても、経過中に血清トランスアミナーゼの上昇を認める場合には可能な限り副腎皮質ステロイド治療が必要である。一方、副腎皮質ステロイド投与量の漸減中にウルソデオキシコール酸 600 mg/日を併用することにより、再燃予防や副腎皮質ステロイド維持投与量を少なくすることができる。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND ursodeoxycholic acid) NOT (case report OR case reports OR review OR overlap OR overlaps) (37→3→3)

根拠となる文献

- 1) Czaja AJ, et al. Hepatology 1999; 30: 1381-6.
- 2) Nakamura K, et al. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13: 490-5.
- 3) Miyake Y, et al. Hepatol Int 2009; 3: 556-62.

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?

A : 基本的に安全な薬剤であるが、まれに消化管機能障害(下痢、軟便、便秘)が出現することがある。

【禁忌】 完全胆道閉塞のある患者、劇症肝炎の患者。

【慎重投与】 重篤な膵疾患のある患者、消化性潰瘍のある患者、胆管に胆石のある患者。

【注意-妊産婦等】 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

根拠となる文献

- 1) 医薬品検索イーファーマ ウルソ錠 100mg 添付文章
<http://www.e-pharma.jp/allHtml/2362/2362001F2149.htm>

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?

A : ①副腎皮質ステロイド治療で効果が不十分な患者、②再燃した患者、③副腎皮質ステロイド治療に関連した副作用が懸念される患者。

推奨度 : 1, エビデンスの強さ : B

解説 : アザチオプリンと副腎皮質ステロイドの併用療法は、副腎皮質ステロイド単剤治療に比べて再燃例や寛解期の治療として有効である。また、アザチオプリン単剤による寛解維持療法の有効性も報告されている。我が国では、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症例や治療中に再燃した症例にアザチオプリンを追加投与することで、90%以上に寛解が得られている。副腎皮質ステロイドの副作用は多岐にわたり、閉経後の女性や精神的に不安定な患者、コントロール不良の糖尿病患者、肥満や高血圧を合併している患者では副腎皮質ステロイド治療による病状の悪化が懸念されるためアザチオプリンの投与が検討される。

検索式 : Search ((autoimmune hepatitis) AND azathioprine) NOT (case reports OR case report) (251→12→4)

根拠となる文献

- 1) Yokokawa J, et al. Hepatol Res 2011; 41: 641-6.
- 2) Lamers MM, et al. J Hepatol 2010; 53: 191-8.

- 3) Takenami T, et al. Acta Med Okayama 2001; 55: 341-7.
- 4) Johnson PJ, et al. N Engl J Med 1995; 333: 958-63.

QIII-13 : アザチオプリン投与のリスク（副作用）は？

A : 肝硬変患者では、血球系の副作用頻度が高いため慎重に投与する。

解説：アザチオプリンに関連した副作用は AIH 患者の約 10% でみられる。軽度の血球減少は 46%（肝硬変の人がほとんど）にみられるが、重度の白血球減少・血小板減少によるアザチオプリンの中止・減量率は 6% 以下である。致命的となるような重度の骨髄抑制はまれである。嘔気・嘔吐、皮疹、発熱、関節痛などの全身性副作用は通常軽度であり 5% 程度にみられる。なお、膵炎、胆汁うっ滞性肝炎、類洞閉塞症候群、消化管絨毛萎縮による吸収不良、結節性再生性過形成などの重篤な合併も報告されており、注意が必要である。アザチオプリンには代謝異常者が存在し、血中濃度上昇により胆汁うっ滞性肝障害の副作用がおこることがあるので、投与開始後の経過観察は慎重に行う必要がある。また、妊娠中のアザチオプリン使用は禁忌である。

根拠となる文献

- 1) 医薬品検索イーファーマ イムラン錠 50mg 添付文章
<http://www.e-pharma.jp/allHtml/3999/3999005F1059.htm>

QIII-14 : 肝硬変の治療で注意することは？

A : AIH による肝硬変例では、非肝硬変例と同等の長期予後が期待できるので、副腎皮質ステロイドによる治療が推奨される。

推奨度：1, エビデンスの強さ：C

解説：欧米では、診断時に肝硬変を呈した症例における副腎皮質ステロイド治療への反応性は他の症例と同様に良好であるが、生命予後に関しては肝硬変症例で不良であると報告されている。一方、我が国では、肝硬変患者と非肝硬変患者の間に生命予後に差のないことが報告されている。これは、欧米の AIH に比べて、我が国の AIH で治療反応性が良好であることが関連していると考えられている。したがって、肝硬変患者でも、非肝硬変患者同様に副腎皮質ステロイドによる治療が必要である。なお、肝硬変患者では、アザチオプリンによる副作用の発現頻度が高いため、注意が必要である。また、肝硬変は肝発癌の危険因子であるため、定期的な画像検査が必要である。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND cirrhosis AND prognosis) NOT (case report OR case reports OR review) (168→20→4)

根拠となる文献

- 1) Ohira H, et al. J Gastroenterol 2013; 48: 109-14.
- 2) Yoshizawa K, et al. Hepatology 2012; 56: 668-76.
- 3) Hoeroldt B, et al. Gastroenterology 2011; 140: 1980-9.
- 4) Roberts SK, et al. Gastroenterology 1996; 110: 848-57.

Q III-15 : 急性発症例の治療は？

A : 急性発症例においても副腎皮質ステロイド治療は有効である。一方、急性肝不全を呈する患者では、肝移植を考慮した治療方針の検討が必要である。

推奨度：1, エビデンスの強さ：C

解説：発熱や咽頭痛、黄疸などの症状で急性発症する患者においても、副腎皮質ステロイド治療は有効である。しかし、治療開始時に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 以上を示す患者の中には、副腎皮質ステロイド治療により血清トランスアミナーゼの改善は得られるが肝不全状態からの回復が困難な症例も存在する。これらの患者における内科的救命率は 50%程度であるため、治療初期より肝移植を視野に入れた治療方針の検討が必要である。なお、肝不全状態の患者に副腎皮質ステロイド治療、特に副腎皮質ステロイドパルス療法を行う際には、感染症(特に、真菌感染やサイトメガロウイルス感染)の合併に細心の注意を払う必要がある。

検索式：Search (((((autoimmune hepatitis) AND acute hepatitis) AND (therapy OR treatment)) AND (prednisolone OR corticosteroid OR steroid)) AND (human OR patient OR patients)) NOT (case report OR case reports) (95→28→2)

根拠となる文献

- 1) Yamamoto K, et al. Hepatol Res 2013; 43: 630-8.
- 2) Abe M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 255-8.

QIII-16 : 原発性胆汁性肝硬変のオーバーラップ症候群の治療で注意することは？

A : 副腎皮質ステロイドとウルソデオキシコール酸の併用療法が有効である。

解説：AIH と原発性胆汁性肝硬変 (PBC) のオーバーラップ症候群 (QII-12 参照) の治療としては、副腎皮質ステロイドまたはウルソデオキシコール酸のどちらか一方で治療された症例からの予後不良例が比較的多く報告されているため、副腎皮質ステロイドとウルソデオキシコール酸の併用療法が推奨されている。AIH が強く疑われるにもかかわらず抗ミトコンドリア抗体が陽性、または肝組織で胆管病変がみられる症例については、診断及び適切な治療の導入を行うために肝臓専門医への紹介が必要である。

検索式 : Search (((autoimmune hepatitis) AND (overlap OR overlaps)) AND primary biliary cirrhosis) NOT (case report OR case reports OR review) (80→26→5)

根拠となる文献

- 1) Tanaka A, et al. Hepatol Res 2011; 41: 877-86.
- 2) Yokokawa J, et al. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 376-82.
- 3) Suzuki Y, et al. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 699-706.
- 4) Al-Chalabi T, et al. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 209-20.
- 5) Gheorghe L, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 585-92.

Memo : PBC-AIH オーバーラップ症候群でのステロイド投与のための診断指針

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班より、PBC と AIH のオーバーラップ症候群と考えられる症例において副腎皮質ステロイド治療の適応を判断する際に参考とする基準が作成されている。

「PBC-AIH オーバーラップ症候群と考えられる症例のうち、以下の2項目を同時に満たす症例に対しては、ウルソデオキシコール酸に加えて副腎皮質ステロイドの投与を推奨する。」

- 1) 厚労省の診断基準（平成22年度版）により PBC と診断される症例。
- 2) IAIHG の簡易型国際診断基準（2008）により probable または definite AIH と診断される症例。

ただし、病理 (Liver histology) に関しては、中沼らによる PBC 病期分類 (2009) の肝炎スコア (HA) を用い、肝炎スコア 0-1 (HA 0-1) を 0 point、肝炎スコア 2 (HA2) を 1 point、肝炎スコア 3 (HA3) を 2 point として計算する。

根拠となる文献

- 1) 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. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン (2012)

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？

A : 診断基準が確立されておらず、臨床的特徴についても不明な点が多い。

解説 : AIH と原発性硬化性胆管炎 (PSC) のオーバーラップ症候群については、最近になって IgG4 関連硬化性胆管炎の疾患概念が確立されたこともあり、AIH と PBC のオーバーラップ症候群以上に不明な点が多い。多くの報告では、改訂版国際診断基準と胆管造影所見、肝組織所見を参考に診断が行われている。AIH と PSC のオーバーラップ症候群の頻度は、AIH の 4-7%程度、PSC の 5-8%程度と報告されている。とくに、小児例では両疾患のオーバーラップに注意を要する (QVI-2,3,5 参照)。治療としては、

ウルソデオキシコール酸単剤治療の有効性は示されておらず、70%の症例で副腎皮質ステロイド単剤または副腎皮質ステロイドとアザチオプリンの併用療法により肝機能検査値の改善が得られると報告されている。しかし、AIH と PSC のオーバーラップ症候群では、AIH および AIH と PBC のオーバーラップ症候群に比べて予後不良であるとの報告もある。したがって、AIH が強く疑われるにもかかわらず肝組織で胆管病変がみられる症例や画像検査で PSC を示唆する所見を呈する症例については、診断及び適切な治療の導入を行うために肝臓専門医への紹介が必要である。

検索式 : Search (((autoimmune hepatitis) AND (overlap OR overlaps)) AND primary sclerosing cholangitis) NOT (case report OR case reports OR review) (36→8→4)

根拠となる文献

- 1) Kaya M, et al. J Hepatol 2000; 33: 537-42.
- 2) Gheorghe L, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 585-92.
- 3) Al-Chalabi T, et al. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 209-20.
- 4) Olsson R, et al. Eur J Intern Med 2009; 20: 190-6.

Memo : 海外で報告されている治療薬

ブデソニド

副腎皮質ステロイドであるが、肝臓での初回通過効果が 90%と高いため全身性副作用が少ない。海外で行われたランダム化対照試験では、プレドニゾロンに比べて寛解導入率が高いにも関わらず、満月様顔貌やざ瘡など副腎皮質ステロイド特有の副作用が少ないことが報告されている。ただし、肝硬変患者では、門脈-大循環シャントにより薬剤の一部が肝臓での初回通過効果を受けないため、非肝硬変患者に比べて血中濃度が上昇し副作用が増加する可能性がある。我が国では、内服薬は認可されていないが、今後の登場が期待されている薬剤である。

検索式 : Search ((autoimmune hepatitis) AND budesonide) NOT (case report OR case reports) (48→8→1)

根拠となる文献

- 1) Manns MP, et al. Gastroenterology 2010; 139: 1198-206.

ミコフェノール酸モフェチル

プリン代謝を阻害することでリンパ球の増殖を抑制する免疫抑制剤である。初回治療の患者に副腎皮質ステロイドとの併用で投与した場合、治療開始 3 か月以内に 69%の症例で肝機能検査値の正常化が得られると報告されている。また、副腎皮質ステロイドで寛解の得られない症例においても、ミコフェノール酸モフェチルの内

服を継続できた症例の 80%以上で寛解が得られることも報告されている。なお、血球減少や消化器症状などの副作用に注意が必要である。我が国では、セルセプトの商品名で臓器移植後に拒絶反応の抑制に使用されているが、AIH 患者に投与されることは一般的ではない。

検索式 : Search ((autoimmune hepatitis) AND mycophenolate) NOT (case report OR case reports) (93→13→2)

根拠となる文献

- 1) Zachou K, et al. J Hepatol 2011; 55: 636-46.
- 2) Hlivko JT, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 1036-40.

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？

A：治療効果や肝線維化の進展度の評価には、肝組織像の確認が重要である。しかし、肝生検が困難な場合には、血清トランスアミナーゼと IgG 値を指標に治療方針を決定する。また、肝予備能や腹部超音波検査、フィブロスキャン、血中肝線維化マーカー（ヒアルロン酸、IV型コラーゲン 7S、P-III-P）を参考に肝線維化の評価を行う。

解説：治療効果や肝線維化の進展度の評価には、肝組織像の確認が重要である。しかし、肝生検施行例の 0.6-1.0%程度に腹腔内出血などの合併症を認める。よって、肝生検が困難な症例では、非侵襲的な検査による評価を行う。

血清トランスアミナーゼの持続正常化が得られた症例では肝予備能や肝線維化が改善し予後も良好であるが、血清トランスアミナーゼが異常値で推移する症例や再燃を繰り返す症例では病期の進行が認められる。したがって、AIH では血清トランスアミナーゼの推移を指標に、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤の投与量を調節することが重要である。また、AIH においても肝硬変は肝発癌の重要な危険因子であるため、肝線維化の評価が重要である。肝生検の困難な症例では肝予備能や腹部超音波検査、フィブロスキャン、血中肝線維化マーカー（ヒアルロン酸、IV型コラーゲン 7S、P-III-P）を参考に肝線維化の評価を行う。なお、治療経過中に血清トランスアミナーゼの上昇がみられることがあるが、原因として 1) AIH の再燃、2) 脂肪性肝疾患や薬物性肝障害、慢性甲状腺炎など他の原因に基づくもの、3) 原発性胆汁性肝硬変や原発性硬化性胆管炎など他の自己免疫性肝疾患とのオーバーラップ症候群、などの可能性が考慮される。AIH の再燃時には血清 IgG の上昇がしばしば認められるため、普段から血清トランスアミナーゼと同時に IgG を測定しておくことが重要である。

検索式：Search (((autoimmune hepatitis) AND (therapy or treatment)) AND prognosis) NOT (case reports OR case report OR review) (318→41→3)

根拠となる文献

- 1) Ohira H, et al. J Gastroenterol 2013; 48: 109-14.
- 2) Yoshizawa K, et al. Hepatology 2012; 56: 668-76.
- 3) Miyake Y, et al. J Hepatol 2005; 43: 951-7.

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？

A：約 30%の症例で自己免疫疾患の合併が認められ、慢性甲状腺炎やシェーグレン症候群が高頻度である。

解説：我が国で行われた全国調査によると、AIH に合併する主な自己免疫疾患として

は、慢性甲状腺炎（9.2%）、シェーグレン症候群（7.2%）、関節リウマチ（2.8%）、全身性エリテマトーデス（2.6%）、特発性血小板減少性紫斑病（1.4%）がある。

根拠となる文献

- 1) Abe M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.

QIV-3：経過観察で注意することは？

A：免疫抑制療法により寛解が得られている患者のほとんどでは、病期の進展はみられない。一方、寛解が得られない症例では肝不全や肝発癌への進展に注意が必要である。

推奨度：1，エビデンスの強さ：C

解説：肝不全や肝発癌に対する危険因子としては、経過中に再燃を繰り返すことや血清トランスアミナーゼが異常値で推移すること、治療開始時の肝硬変の存在、治療開始から寛解までの期間が長いことなどが報告されている。したがって、病期の進展を予防するためには、免疫抑制療法による速やかな寛解導入と長期間の寛解維持を得ることが重要である。

検索式：Search (((autoimmune hepatitis) AND (therapy or treatment)) AND prognosis) NOT (case reports OR case report OR review) (318→41→3)

根拠となる文献

- 1) Ohira H, et al. J Gastroenterol 2013; 48: 109-14.
- 2) Yoshizawa K, et al. Hepatology 2012; 56: 668-76.
- 3) Miyake Y, et al. J Hepatol 2005; 43: 951-7.

QIV-4：治療により肝硬変は改善するか？

A：肝硬変であっても適切な治療により病状の改善が得られる。

推奨度：1，エビデンスの強さ：C

解説：副腎皮質ステロイドやアザチオプリンなど適切な薬物治療により長期間の寛解が得られた患者では、肝線維化や肝予備能の改善が得られる。治療開始時に肝硬変を呈する患者であっても、適切な治療により生命予後や肝線維化、肝予備能の改善が得られる。

検索式：Search (((autoimmune hepatitis) AND (fibrosis OR cirrhosis)) AND (prednisolone OR corticosteroid OR steroid OR azathioprine)) AND (regression OR improve OR improvement OR decrease)) NOT (case report OR case reports) (40→18→3)

根拠となる文献

- 1) Mohamadnejad M, et al. Dig Dis Sci 2005; 50: 547-51.