

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

自己免疫性肝炎患者（AIH）診療ガイドライン（2016）ver3 の作成

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科学講座 主任教授

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドラインは、2014年3月に初めて作成され、2017年3月に重症度分類の変更とPBCとのオーバーラップに関する記載がなされ2016版として改訂された。2019年3月にアザチオプリンの保険適用に伴う記載修正、7月にNUDT15遺伝子多型に関する追記を行いver2として修正を行っていた。今回は、新たに重症度判定の改訂（項目の変更とプロトロンビン時間のINR表記）、急性肝炎期AIHの臨床所見、病理所見の特徴、ACLF、重症例の治療の現状、疫学調査に伴う推定患者数、有病率の変更、肝移植の一部記載の修正ならびに引用文献を見直し、ver3としてガイドラインの改訂を行なった。

研究分担者・研究協力者・共同研究者	姜 貞憲	手稲溪仁会病院消化器内科
原田憲一	金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学	中本伸宏 慶応義塾大学医学部消化器内科
銭谷幹男	山王メディカルセンター	小池和彦 東京慈恵会医科大学附属第三病院
吉澤要	国立病院機構信州上田医療センター	玄田拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科
阿部雅則	愛媛大学消化器・内分泌・代謝内科	高橋敦史 福島県立医科大学消化内科
高木章乃夫	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器・肝臓内科学	A．研究目的
鈴木義之	虎の門病院肝臓内科	自己免疫性肝炎（AIH）分科会では、AIHに関する全国・班内調査結果および科学的根拠に基づいて診断指針、重症度判定、診療ガイドラインの改訂を行うことを目的とする。
藤澤知雄	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	B．研究結果
乾 あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2016）ver3の追記、修正内容の要点を以下に示す。
十河 剛	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	（ http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=14 ）
鳥村拓司	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	
有永照子	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	

1) 重症度判定の変更

臨床所見

肝性脳症あり

肝萎縮あり

臨床検査所見

ASTまたはALT > 200 U/L

総ビリルビン > 5 mg/dl

プロトロンビン時間 < 60%

または INR > 1.3

重症

次のいずれかが見られる

1. 臨床所見: または

2. 臨床検査所見:

中等症

臨床所見: 、 、 臨床検査所見: が見られず、臨床検査所見: または が見られる

軽症

臨床所見: 、 、 臨床検査所見: 、 、 も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、黄疸高度、60歳以上の高齢者の場合も専門機関への紹介を考慮する。

4. 肝萎縮はCT volumetryが測定可能な場合は、肝容積対標準肝容積比を参考にする。

2) MEMO: 急性肝炎期 AIH の臨床所見の特徴 急性肝炎様に発症する AIH のうち、肝組織

で慢性所見のない急性肝炎期 AIH が存在する。急性肝炎期 AIH では抗核抗体陰性、IgG が高値でないこともあり、その場合、改定版国際診断基準や簡易型診断基準スコアでは確定診断できない。AIH は特異的診断法がなく、急性肝炎の原因検索で除外するしかない。ウイルス肝炎、EB ウイルスやサイトメガロウイルスなどによる肝炎、アルコール性肝炎、薬物性肝障害などを否定する。しかし、同様に特異的診断法のない薬物性肝障害との鑑別は困難な場合もある。自己免疫疾患の既往・合併や家族歴などから推測することもある。また、病状進行を防ぐため早期の診断、治療開始が必要であり、肝組織所見が診断にとって必須である。しかし、発症後急激に悪化し、肝不全となる場合があり、ステロイド投与による診断的治療をせざるを得ないこともある。

3) MEMO: 急性肝炎期 AIH の病理所見の特徴

臨床的に急性肝炎様を呈する急性肝炎期 AIH が存在し、これらの多くは慢性肝炎 AIH からの急性増悪であるが、先行する慢性肝炎を確認できない急性発症 AIH も存在する。急性発症 AIH はびまん性の肝細胞障害を示す急性肝炎像で特徴付けられ、特に中心静脈周囲炎から領域性の壊死である小葉中心性帯状壊死(centrilobular necrosis)を来す症例が多い。また、慢性肝炎 AIH でも出現する形質細胞浸潤、肝細胞口ゼット、emperipolesis を認める症例も多い。診断に肝生検が有用であるが、臨床経過と共に組織像も随時変化することが診断を困難にする。また、類似の組織像を呈する薬物性肝障害(DILI)との鑑別が困難な症例もある。

3) MEMO: Acute-on-chronic liver failure (ACLF)

慢性肝疾患の患者に肝由来ないし多臓器由来の増悪要因が加わって、肝予備能が低下して多臓器不全を来す病態として ACLF が注目されている。本邦でも厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」が予備調査¹⁾の結果を受けて、診断基準が提唱されている。予備調査の結果では、背景肝（肝硬変）としての AIH の割合は 5%程度である。

また、本邦と診断基準は異なるが、APASL の ACLF Research Consortium データベースの解析では、登録された ACLF 症例のうち AIH が 2.8%を占めている。レトロスペクティブな解析ではあるが、副腎皮質ステロイド投与例で非投与例に比べて予後良好であり、重症例（MELD>27 点）では肝移植を考慮することが提唱されている。

4) MEMO: 重症例の治療の現状

「難治性の肝・胆道系疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会が行っている急性肝不全の全国調査によると、2010～2015 年の急性肝不全、LOFH のうち成因が AIH であった 152 例では 97.4%で副腎皮質ステロイドが投与され、副腎皮質ステロイドパルス療法が 72.5%で行われていた。また、肝移植は 17 例（11.2%）で施行されていた。

また、欧米でも急性重症 AIH に対してはまず副腎皮質ステロイドの投与が行われる。しかし、レトロスペクティブな解析で 7 日以内に肝予備能が改善しない症例では予後不良と報告されている。EASL の診療ガイドラインでは、急性重症 AIH では可能な限り早急に高容量（1mg/kg 以上）の副腎皮質ステロイド静脈内投与で治療すべきであり、7 日以内に改善が見られない場合は肝移植を考慮すべきとされている。

5) Q1-4 : 患者は日本に何人くらい存在する

か？

A : 3 万人くらい存在していると推定される

解説：2005 年に行われた全国疫学調査（層化無作為抽出法）によると 2004 年 1 年間の患者数は 9,533 人と推定され、2 次医療圏で行われた疫学調査から推測すると、我が国には約 2 万人の 15 歳以上の患者が存在している可能性があることが報告されていた。2016 年を調査年として実施された最近の疫学調査では、推定患者数は 30,330 人、有病率は 23.9、男女比が 1 : 4.3 と患者数と男性患者の比率が増加している。

6) QV-1 : 肝移植の適応は？

A : 非代償性肝硬変に至った場合と急性肝不全を発症した場合に肝移植が適応となる。

推奨度：1，エビデンスの強さ：B

解説：急性肝不全を発症した場合、または経過中に非代償性肝硬変に至っ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 スコアや MELD (model for end-stage liver disease) スコアが予後予測に用いられる。肝移植により期待し得る生存が、これらの予後スコアで予測される生存を上回った場合が適切な移植時期と考えられるが、その値は Child-Pugh スコアで 7 点以上あるいは MELD スコアで 15 点以上とされている。我が国では Child-Pugh スコア 10 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 群で登録され、MELD スコアの高い患者から優先的に臓器が配分される。一方、急性発症例が急性肝不全あるいは遅発性肝不全 (late onset hepatic failure: LOHF) に至った場合も肝移植が有効な治療となる。急性肝不全を発症した場合、我が国では厚生労働省「難治性の肝・胆道系疾患に関する調査研究班」劇症肝炎分科会で作成された劇症肝炎スコアリングシステムが予後予測に用い

られる。昏睡型急性肝不全（劇症肝炎）もしくは LOHF を発症した場合、我が国の臓器移植ネットワークの脳死肝移植待機リストでは臓器配分の最優先疾患として 群で登録される。

C．研究発表

なし

D．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