自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2021 年）

厚生労働省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」班

2022 年 1 月

はじめに

自己免疫性肝炎は国が指定難病としており、原因や根本的な治療法がまだ明らかになっていません。副腎皮質ステロイド薬など免疫抑制薬が奏功するため、これらの使用により長期予後は一般人口と同等であると報告されていますが、急性発症例・肝不全例や進行例に対する治療、治療薬の副作用など、未解決の問題が残されています。希少疾患であり、日常診療でしばしば遭遇する疾患ではないため、診断や治療についての知識が専門医の間でも十分行き渡っていないことも問題です。

厚生労働省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」では、このような問題意識の下、2014 年にはじめて自己免疫性肝炎（AIH）ガイドラインを作成し、その後最新の知見に基づき改訂を重ねてきました。このたび、自己免疫性肝炎分科会長・大平弘正先生（福島医科大学消化器内科主任教授）はじめ分科会の先生方のご尽力により、2021 年版のガイドラインを作成することができました。

このガイドラインが日本の診療現場に浸透し、広く活用されることにより、日本に 3 万人程度存在すると推定される自己免疫性肝炎患者さんの予後・生活の質の改善につながることを、心より祈念しています。

2022 年 1 月

厚生労働省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」班

研究代表者　田中　篤

診療ガイドライン（2021 年）作成委員（五十音順）

厚生労働省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」班
（班長：田中　篤）

自己免疫性肝炎分科会（分科会長　大平弘正）

阿部雅則、有永照子、乾あやの、大平弘正、姜貞憲、小池和彦、近藤泰輝、城下　智、鈴木義之、銭谷幹男、十河　剛、高木章乃夫、高橋敦史、常山幸一、中本伸宏、中本安成、原田憲一、藤澤知雄、

協力委員

玄田拓哉、松居剛志

診療ガイドライン（2016 年）作成委員（五十音順）

厚生労働省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」班
（班長：滝川　一）

自己免疫性肝炎分科会　（分科会長　大平弘正）

阿部雅則、大平弘正、姜貞憲、小池和彦、鈴木義之、高木章乃夫、鳥村拓司、中本伸宏、原田憲一、藤澤知雄、吉澤　要

協力委員

有永照子、乾あやの、玄田拓哉、銭谷幹男、十河　剛、高橋敦史

本診療ガイドライン執筆にあたり開示すべき利益相反

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。

自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2021 年）発刊にあたって

厚生労働省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」班（班長 田中 篤）の自己免疫性肝炎分科会におきましては、この度、自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2016 年 ver.3）の改訂を実施し、2021 年版を作成いたしました。我が国における AIH 診療ガイドラインは 2014 年 3 月に初めて 2013 年版が作成されたから、2016 年版（2017 年 3 月、重症度基準の一部改訂）、2016 年版 ver.2（2019 年 3 月、アザチオプリンの保険適用に応じた記載修正と副作用の追記）、2016 年版 ver.2.1（2019 年 7 月、アザチオプリンに関する遺伝子多型検査結果と具体的な使用法の追記）、2016 年版 ver.3（重症度判定基準の改訂）と全国調査データや新たな知見に応じて改訂を行なって参りました。

今回の 2021 年版における主な改訂項目は、AASLD の最新の診療ガイドラインの内容も踏まえ、CQ の 2 項目追加（QⅢ-18：HBV 再活性化について注意すべきことは？ QⅣ-9：AIH の生活の質（QOL）で留意すべきことは？）、重症度判定基準項目の修正（PT-INR≧1.3）、治療反応性の定義を明記、PSC オーバーラップ、薬物起因性 AIH 様肝障害、非侵襲的線維化診断に関する追記等となります。また、エビデンスとなる文献については、1993/01/01～2020/12/31 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て内容の修正を行いました。

本診療ガイドラインが、引き続き皆様方のお役になれば幸いです。

2022 年 1 月

厚生労働省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」班
自己免疫性肝炎分科会　分科会長　大平弘正

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。

自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン(2016 年)と同様に、エビデンスとなる文献については、1993/01/01～2020/12/31 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、これまでアジア太平洋肝臓学会（Asian Pacific Association for the Study of the Liver）、米国肝臓学会（American Association for the Study of Liver Diseases）、欧州肝臓学会（European Association for the Study of Liver）、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、それらも参考にしながら、我が国の実態や実情を考慮したガイドラインの改訂を行った。

改訂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、今後も医療の進歩とともに定期的に改訂する必要がある。

参考にした診療ガイドライン：

1) Wang G, Tanaka A, Zhao H, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis. Hepatol Int. 2021; 15: 223-257.
2) Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children:2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2020; 72: 671-722.

3) European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015; 63: 971-1004.
4) Gleeson D, Heneghan MA. British Society Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut 2011; 60: 1611-29.

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.jcqhc.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（2016 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　原発性胆汁性胆管炎の病像を併せ持つ症例（いわゆる“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　治療により肝硬変は改善するか？
QIII-15　急性肝炎例の治療は？
QIII-16　原発性胆汁性胆管炎の病像を併せ持つ症例の治療で注意することは?
QIII-17　原発性硬化性胆管炎の病像を併せ持つ症例の治療で注意することは?
QIII-18：HBV の再活性化について注意すべきことは？
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　肝細胞癌を合併することがあるか？
QIV-5　経過観察に上部消化管内視鏡検査は必要か？
QIV-6　妊娠診断時に使用していた薬剤が胎児に影響するか？
QIV-7　妊娠により AIH の病状が影響を受けるか？
QIV-8　肝臓専門医にいつ紹介するのがよいか？
QIV-9：AIH 患者の生活の質（QOL）で留意すべきことは？
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　AIH は肝移植後に再発するか？
QV-5　AIH の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．エビデンス統合の：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)-6)]。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 Waldenström[7)]、1951 年に Zimmerman[8)]、Kunkel[9)]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[10)]。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[11)]。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[12)-17)]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[18)]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[19)]。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[20)]が提案され、1999 年に改訂がなされた[21)]。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国際診断基準が提唱されている[22)]。

近年、AIH で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[23), 24)]。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[25)]。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[26)]。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[27)]、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. 自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2016 年) ver3.
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) Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune

hepatitis in adults and children:2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2020; 72: 671-722.
5) Glesson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut 2011; 60: 1611-29.
6) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015; 63: 971-1004.
7) Waldenström J. Leber, Blutproteine und Nahrungseiweisse. Dtsch Gesellsch Verd Stoffw 1950; 15: 113-9.
8) Zimmerman HJ, Heller P, Hill RP. Extreme hyperglobulinema in subacute hepatic necrosis. N Engl J Med 1951; 244: 245-9.
9) 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.
10) Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. Lancet 1956; 271: 1323-6.
11) Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. Ann N Y Acad Sci 1965; 124: 767-80.
12) Monna T, Kuroki T, Yamamoto S. Autoimmune hepatitis: the present status in Japan. Gastroenterol Jpn 1985; 20: 260-72.
13) Onji M, Nonaka T, Horiike N, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan. Gastroenterol Jpn 1993; 28 Supple 4: 134-8.
14) 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. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. J Hepatol 1997; 26: 1207-12.
15) 戸田剛太郎、銭谷幹男、渡辺文時、ほか. 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.
16) Abe M, Mashiba T, Zeniya M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.
17) Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, et al. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. J Gastroenterol 2017; 52: 631-40.
18) 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎診断指針. 肝臓 1996; 37: 298-300.
19) 恩地森一、銭谷幹男、山本和秀、ほか. 自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針（2013 年） 肝臓 2013; 54: 723-5.
20) Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune

Hepatitis Group. Hepatology 1993; 18: 998-1005.
21) 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.
22) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48: 169-76.
23) 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.
24) 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: 327.
25) Yamamoto K, Miyake T, Ohira H, et al. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. Hepatol Res 2013; 43: 630-8.
26) Ohira H, Abe K, Takahashi A, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis in Japan. J Gastroenteol 2013; 48: 109-14.
27) 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（2021）

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）の改訂版国際診断基準が有用で、副腎皮質ステロイド投与の可否については簡易型国際診断基準が参考になる。

註

1. 本邦では HLA-DR4 陽性症例が高頻度である
2. 核抗抗体、抗平滑筋抗体が共に陰性の場合には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. 抗核抗体陽性あるいは抗平滑筋抗体陽性
2. IgG 高値（＞基準上限値 1.1 倍）
3. 組織学的に interface hepatitis や形質細胞浸潤がみられる
4. 副腎皮質ステロイドが著効する
5. 他の原因による肝障害が否定される

典型例

上記項目で、1～4 のうち 3 項目以上を認め、5 を満たすもの。

非典型例

上記項目で、1～4 の所見の 1 項目以上を認め、5 を満たすもの。

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 1、2 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、5 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リング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

臨床所見	臨床検査所見
①　肝性脳症あり ②　肝萎縮あり	①　AST または ALT > 200 U/l ②　総ビリルビン> 5mg/dl ③　プロトロンビン時間（PT-INR）≧1.3

重症 次のいずれかが見られる １．臨床所見：①または② ２．臨床検査所見：③
中等症 臨床所見：①、②、臨床検査所見：③が見られず、臨床検査所見：①または②が見られる
軽症 臨床所見：①、②，臨床検査所見：①、②、③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、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。
5. 急性肝不全の診断は、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班の診断基準（2011 年版）を用いる。

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（0.6mg/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基準値範囲内への改善、維持をみて決定する。
3. ウルソデオキシコール酸（600mg/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十分量のプレドニゾロンを使用しにくい例では、アザチオプリン（1～2mg/kg、成人では 50-100mg/日）の併用を考慮する。

MEMO：治療反応性の定義

AASLD ガイドライン[1)] では治療反応性に関して以下のように定義している

生化学的寛解（Biochemical remission）：血清 ALT、AST および IgG 値＊の正常化
組織学的寛解（Histological remission）：治療後の肝組織における炎症の消失
不完全反応（Incomplete response）：生化学的寛解に至らない検査所見の改善
治療不成功（Treatment failure）：治療中の検査および組織所見の増悪
治療不耐（Treatment intolerance）：薬剤副作用による治療の継続不可
再燃（Relapse）：生化学的寛解後の疾患活動性の悪化
＊肝硬変の場合、IgG は正常値とならなくてもよい

文献：
1) Mack CL, et al. Hepatology 2020; 72: 671-722.

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 では、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)]。この診断基準で提唱された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]。本診断基準で疑診以上ならば、副腎皮質ステロイドなどによる免疫抑制療法の開始を考慮してもよい。簡易型国際診断基準は原発性胆汁性胆管炎（PBC）の鑑別能は低いが、PBC であっても本診断基準により AIH の診断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、非定形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[1]。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。

文献）：
1) Czaja AJ. Hepatology 2008; 48: 1540-8.

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は、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な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 2.0g/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 2.0g/dl 以下の症例も多くみられ（38.9%）[4]、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 値が低値なことが少なくないため注意を要する。

4. 病理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で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 抗体等が陽性で、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: seronegative (autoantibody-negative) AIH（自己抗体陰性 AIH）

他の原因による肝障害が否定的で、複数回の測定で適切な検出方法を用いても既知の自己抗体が検出されないが、臨床像および組織像が典型的な AIH と類似した病態を呈する症例が存在する。また、副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制療法も奏功する。診断には改訂版国際診断基準が有用であるが、本診断基準を満たさない症例も存在する。欧米では、AIH が疑われる場合には 3 か月間の副腎皮質ステロイド投与を行い、治療反応性をみることも提唱されている。

文献：

1) Czaja AJ. Dig Dis Sci 2012; 57: 610-24.

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 70%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 型肝炎ウイルスなど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 [5]。**（推奨度：１、エビデンスの強さ：A）**

1. 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。
2. 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。
3. 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、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リングおよびマニュアルを参考にする。
4. 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に 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、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 [6-8]。

急性発症例には慢性肝炎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 [9]。臨床的には、急性発症例は自己抗体陽性、血清 IgG 高値などの所見がみられないことがあり、その診断は困難なことも多い。

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。

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。

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、肝細胞ロゼット、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。

2. 重症例　（推奨度：１、エビデンスの強さ：C）

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 [10]。

重症例でも自己抗体陽性、血清 IgG 高値などの所見を欠き、診断が困難な症例が少なくない [11,12]。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 [13]。

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、血漿交換などの肝補助療法が必要な場合も多い。したがって、原因不明で、重症度判定が重症、あるいは中等症で黄疸が高度の場合は、専門医への紹介を考慮することが重要である。

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 [2]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 [3]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。

文献:
1) Nakayama N, et al. Hepatol Res 2018; 48: 303-12.
2) Mochida S, et al. Hepatol Res 2018; 48: 219-24.
3) Anand L, et al. Hepatology 2019; 70: 587-96.

3. 原発性胆汁性胆管炎（PBC）あるいは原発性硬化性胆管炎（PSC）の病像を併せ持つ AIH（いわゆる“オーバーラップ症候群”）（推奨度：１、エビデンスの強さ：C）

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 項目以上を満たすとの基準（Paris Criteria）[14] が用いられることが多い。

一方、IAIHG は AIH と PBC の病像を兼ね備えた病態は存在するが“オーバーラップ症候群”という独立した疾患概念は存在せず、いずれかの主たる病態に分類されるべきであるという position paper を発表している [15]。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 の判別式を用いると、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]。本調査でも“オーバーラップ症候群”と診断されている症例のほとんどは AIH または PBC の variant form として捉えられている。

AIH と PSC の臨床像を併せ持つ“オーバーラップ症候群”は小児では自己免疫性硬化性胆管炎(ASC)としても知られているが [17]、その診断基準には AIH の典型像、AMA 陰性、それに内視鏡的逆行性胆管造影あるいは磁気共鳴画像による PSC に合致する胆管像あるいは肝組織学的に小さな胆管周囲に層状の線維化（いわゆるタマネギ状 onion skin fibrosis）の存在が含まれる [18]。成人 AIH の 16%に潰瘍性大腸炎(UC)は存在し、AIH と UC 合併患者の 42%に PSC の胆管造影変化が認められている [19]。UC は小児 AIH の 20%に存在し、AIH-PSC オーバーラップ症候群の 45%に影響を及ぼしている [17]。胆汁うっ滞性の検査異常、AMA 陰性、正常胆管画像、それに PSC あるいは PBC に矛盾しない組織像である患者は、それぞれ小胆管 PSC あるいは AMA 陰性 PBC の可能性がある [20]。AIH と UC 合併、原因不明の胆汁うっ滞性の検査異常、あるいは一般的な副腎皮質ステロイド治療に無効なすべての患者は AIH-PSC オーバーラップ症候群の診断を検討すべきである [18]。

Memo: “オーバーラップ症候群”の位置づけ

自己免疫性肝疾患（AIH、PBC、PSC）の各々の病態を重複して呈する患者が存在する。実際に、肝細胞障害と胆汁うっ滞の臨床像および肝組織像を呈し、副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制療法とウルソデオキシコール酸の併用が有用な患者を経験する。

しかし、IAIHG はオーバーラップ症候群の定義は恣意的なものであり、独立した疾患概念とは考えられず、主たる病態に分類されるべきであると提唱している。また、本報告では改訂版国際診断基準をオーバーラップ症候群における診断に用いるべきではないことも提唱されている。（我が国の原発性胆汁性胆管炎（PBC）の診療ガイドラインも参照のこと。）

4. 肝炎ウイルス陽性例

我が国では、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）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、とくに HBV キャリアまたは既感染者ではウイルス再活性化に注意を払う必要がある。また、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が、最近では HCV に対する直接作用型抗ウイルス薬（DAA）により高率にウイルス排除が行われるようになった。

5. 薬物起因性 AIH 様肝障害

薬物性肝障害（DILI）は AIH と類似した臨床的特徴を示すことがあり、常に鑑別疾患として考慮する必要がある。ミノサイクリンやニトロフラントイン、インフリキシマブなどが薬物起因性 AIH 様肝障害と関連する主な薬物として挙げられるが、それ以外にもプロピオサイオウラシル、ジクロフェナック、アトルバスタチンなど多くの薬物との関連も報告されている [21]。最近では免疫チェックポイント阻害薬使用に伴う免疫関連有害事象としての肝障害の報告も増加してきている。DILI の診断には詳細な病歴を把握することが最も重要であるが、潜伏期が 1 年以上にわたる薬物もあるために注意を要する [22]。また、肝組織では DILI では肝硬変や進行した肝線維化がみられることが稀であるが、多くの所見は AIH と類似していることも多く鑑別は困難なことも多い [23]。

DILI では通常は被疑薬を中止して、血液生化学的検査が改善するまでモニタリングを続ける。しかし、重症例や被疑薬中止後にも肝機能検査異常が改善しなかったり増悪したりする場合には副腎皮質ステロイドの投与が考慮される [24]。血液生化学検査改善後に副腎皮質ステロイドを中止するが、その後の再燃の有無で DILI と AIH の鑑別が初めて可能となる場合もある。再燃がみられた場合には AIH として免疫抑制療法を継続する必要がある。DILI と AIH は治療や予後が大きく異なるためにこの鑑別は重要であり、EASL の診療ガイドライン [24]では鑑別困難例に対しては副腎皮質ステロイド投与と厳密な監視下での漸減・中止のトライアルも提唱されている。

Memo 免疫チェックポイント阻害薬投与後の肝障害

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による免疫活性化は自己免疫現象に類似した炎症反応（免疫関連有害事象: irAE）を引き起こすことがある [1)]。通常、ICI による肝障害は投与中止または短期間の副腎皮質ステロイドにより改善するため、AIH との鑑別は重要である [2)]。ICI 投与後の肝障害は抗核抗体、抗平滑筋抗体などの自己抗体陽性率が低く血清 IgG 上昇が目立たない症例が多い。肝組織では AIH と比較して形質細胞や B 細胞、CD4 陽性細胞浸潤が少なく、CD8 陽性細胞が増加しているなどの特徴が報告されている [3)4)]。

文献

1) Postow MA, et al. N Engl J Med 2018; 378: 158-68.
2) Peeraphatdit TB, et al. Hepatology 2020; 72: 315-29.
3) Zen Y, et al. Mod Pathol 2018; 31: 965-73.
4) De Martin E, et al. J Hepatol 2018; 68: 1181-90.

Memo: IgG4 関連自己免疫性肝炎（IgG4-associated autoimmune hepatitis）

AIH 患者の 3%程度に、血清 IgG4 値が高値で、組織学的に門脈域に多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤がみられる症例が存在する。異時性に IgG4 関連硬化性胆管炎や 1 型自己免疫性膵炎を合併する症例もあり、肝固有の IgG4 関連疾患として IgG4 関連 AIH と呼ばれている。治療に関しては、AIH や他の IgG4 関連疾患と同様に副腎皮質ステロイドによる免疫抑制療法が第一選択である。なお、1 型自己免疫性膵炎でしばしば肝機能検査異常がみられ、組織学的に IgG4 陽性細胞浸潤を伴う門脈域炎や胆管病変、小葉炎、胆汁うっ滞等がみられる。IgG4-hepatopathy と呼称され、IgG4 関連 AIH とは区別される。

文献：

1) Umemura T, et al. Gut 2007; 56:1471-2.
2) Umemura T, et al. Hepatology 2007; 46:463-71.
3) Nakanuma Y, et al. Semin Liver Dis 2016; 36:229-41.

Ⅴ． 症候･合併症

１．症候

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、食欲不振など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など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、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もあり、注意を要する。

2. 合併症

慢性甲状腺炎、シェ―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 [25]、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、特に抗核抗体陽性を示す非アルコール性脂肪性肝疾患との鑑別に有用である。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. 非侵襲的線維化診断（推奨度：１、エビデンスの強さ：C）

AIH は慢性肝疾患であり、その診療において肝線維化の程度を正しく診断することは重要である。肝生検は肝線維化診断のゴールドスタンダードとされているが、出血や疼痛のリスクなどがある侵襲的な検査である。また、サンプリングエラーや、検鏡医による診断結果のばらつきが生じることもある。したがって、AIH の日常診療に非侵襲的な肝線維化診断法を併用することは推奨される。

1. 血清マーカーによる非侵襲的肝線維化診断

血液検査による肝線維化評価法には、古典的な血小板、ヒアルロン酸や 4 型コラーゲン 7S に加え、aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI)、Fibrosis-4 index (FIB-4 index)、red cell distribution width to platelet ratio (RPR)、lymphocyte-to-platelet ratio (LPR)、immunoglobulin-to-platelet ratio (IGPR)等の計算式を用いたものがある。さらに、新規肝線維化マーカーの M2BPGi や Autotaxin などの有用性も報告されている [26]。これらマーカーは、肝炎の活動性が強い時期には線維化以外の要因により高値になることがあるため、経時的に検査することが望ましい。また、肝線維化の進行や改善を反映し、短期的または長期的な予後、肝がん発症のリスク、治療効果を判定できるような血清マーカーは明らかになっていない。

2. 機器を用いた非侵襲的な肝硬度検査

機器を用いた非侵襲的な肝硬度検査には、超音波検査や MRI 検査を用いた検査法がある [27, 28]。肝線維化血清マーカーよりも線維化判定能は優れているとする報告がなされつつあるが、肝細胞壊死、胆汁うっ滞、炎症、うっ血などの影響を受けるため治療前後での比較も行う必要がある。

2.1　Vibration-Controlled Transient Elastography (FibroScan)

FibroScan による肝硬度は、AIH の組織線維化ステージと強く相関する[27, 28]。しかしながら、FibroScan で測定される肝硬度値は肝炎の活動性が強い時期では肝炎を反映して過大評価になることがあるため、線維化診断のためには寛解期での評価が望ましい[27]。

2.2　Acoustic Radiation Force Impulse（ARFI：アーフィー）

ARFI は超音波の照射によって物体を後方に押しやる力が生じる物理現象のことであるが、この現象を積極的に利用して肝組織硬度を調べる新しい手法が着目されつつある[29]。肝細胞壊死、胆汁うっ滞、うっ血等の影響をうけて肝硬度値が上昇することがあるため、解釈には注意が必要である[30]。

2.3　Magnetic Resonance Elastography（MRE）

MRE による肝硬度測定に関しては、AIH 以外の慢性肝疾患における肝線維化との相関が報告されているが[31]、AIH における肝線維化診断における十分なエビデンスは存在しない。また、AIH の線維化診断における MRE と FibroScan を含む VCTE との直接比較研究結果は存在しないため、今後の研究成果が待たれる。

Ⅷ. 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を用いて行う。**（推奨度：１、エビデンスの強さ：C）**

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べきで、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。

文献

1) 恩地森一、銭谷幹男、山本和秀、ほか.　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) Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, et al. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. J Gastroenterol 2017; 52: 631-40.
5) Czaja AJ. Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults. Dig Dis Sci 2011; 56: 3421-38.

6) Nikias GA, Batts KP, Czaja AJ. The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with an acute presentation. J Hepatol 1994; 21: 866-71.
7) 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.
8) Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, et al. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. Hepatol Res 2013; 43: 630-8.
9) 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.
10) 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.
11) Stravitz RT, Lefkowitch JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. Hepatology 2011; 53: 517-26.
12) Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2013; 58: 897-914.
13) Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, et al. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. J Gastroenterol 2011; 46: 378-90.
14) 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.
15) Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol 2011; 54: 374-85.
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) Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66:345-60.
18) Czaja AJ. Cholestatic phenotypes of autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12:1430-8.
19) Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. J Hepatol 1992; 14:325-31.

20) Muratori P, Muratori L, Gershwin ME, et al. 'True' antimitochondrial antibody–negative primary biliary cirrhosis, low sensitivity of the routine assays, or both? Clin Exp Immunol 2004; 135:154-8.
21) Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidelines From American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2020; 72: 671-722.
22) Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. Gastroenterology 2015; 148: 1340-52.
23) Björnsson E, Talwalker J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. Hepatology 2010; 51: 2040-8.
24) European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015; 63: 971-1004.
25) Guindi M. Histology of autoimmune hepatitis and its variants. Clin Liver Dis 2010; 14: 577-90.
26) Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, et al. Clinical significance of serum Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein level and high-sensitivity C-reactive protein concentration in autoimmune hepatitis. Hepatol Res 2016; 46: 613-21.
27) Hartl J, Denzer U, Ehlken H, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. J Hepatol 2016; 65: 769-75.
28) Xu Q, Sheng L, Bao H, et al. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32: 639-44.
29) Bruno C, Minniti S, Bucci A, et al. ARFI: from basic principles to clinical applications in diffuse chronic disease-a review. Insights Imaging 2016; 7: 735-46.
30) Bota S, Sporea I, Sirli R, et al. Factors that influence the correlation of acoustic radiation force impulse (ARFI), elastography with liver fibrosis. Med Ultrason. 2011;13:135-40.
31) Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. Gastroenterology 2008; 135: 32-40.

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を持続的に基準値範囲内（ALT 30 U/l 以下）でコントロールすることである[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が持続的に基準値範囲内で維持されている場合は予後良好であるが、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治療で効果が不十分な例では、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 B）。**
- **軽症例ではウルソデオキシコール酸により血清トランスアミナーゼ値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、速すぎる減量は再燃の原因となるため[12)]、プレドニゾロン 5mg/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、2.5mg/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基準値範囲内（ALT 30 U/l 以下）に改善す

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、多くの症例では基準値範囲内に改善する[13]。

2）アザチオプリン

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を投与してもトランスアミナーゼが基準値範囲内でコントロールされない例にアザチオプリン 1～2 mg/kg/日の投与を行う[14]。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。

3）ウルソデオキシコール酸

一般的には、600mg/日を使用する[15,16]。ウルソデオキシコール酸のみでトランスアミナーゼが基準値範囲内でコントロールさ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[16]、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[13,17]。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[14,18,19]。

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 が持続的に基準値範囲内で維持されている症例では、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[20,21]。

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 125～1000mg/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[22)-24)]。2018 年、妊婦に対するアザチオプリンの投与は禁忌ではなくなったものの、妊娠中のアザチオプリンは治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、可能な限り本剤服用中の女性の妊娠、及び本剤服用中の男性の場合もそのパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。なお、ウルソデオキシコール酸も投与しないことが望ましい。

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[1)]。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[2)]。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[3)]。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。AASLD の診療ガイドラインでは､副腎皮質ステロイド治療後 1-2 週間以内にデータが改善しないか臨床的に悪化する場合､また急性肝不全の場合には直接肝移植を考慮すべきとされている。

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 29 年度総括・分担研究報告書 p34-5.
2) Yeoman AD, et al. J Hepatol 2014; 61: 876-82.
3) Yeoman AD, et al. Hepatology 2011; 53: 926-34.

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、ビスホスホネート製剤、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[25]。

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[26]。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[27-29]。特に肝線維化の進展した肝硬変からの発癌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、定期的な検査を行い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 を基準値範囲内でコントロールする。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、もしくは急性肝不全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 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[30]。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[30,31]。肝移植後に AIH が再発する場合があるが、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、経時的に専門医のチェックが望ましい。(推奨度１，エビデンスの強さ C)**

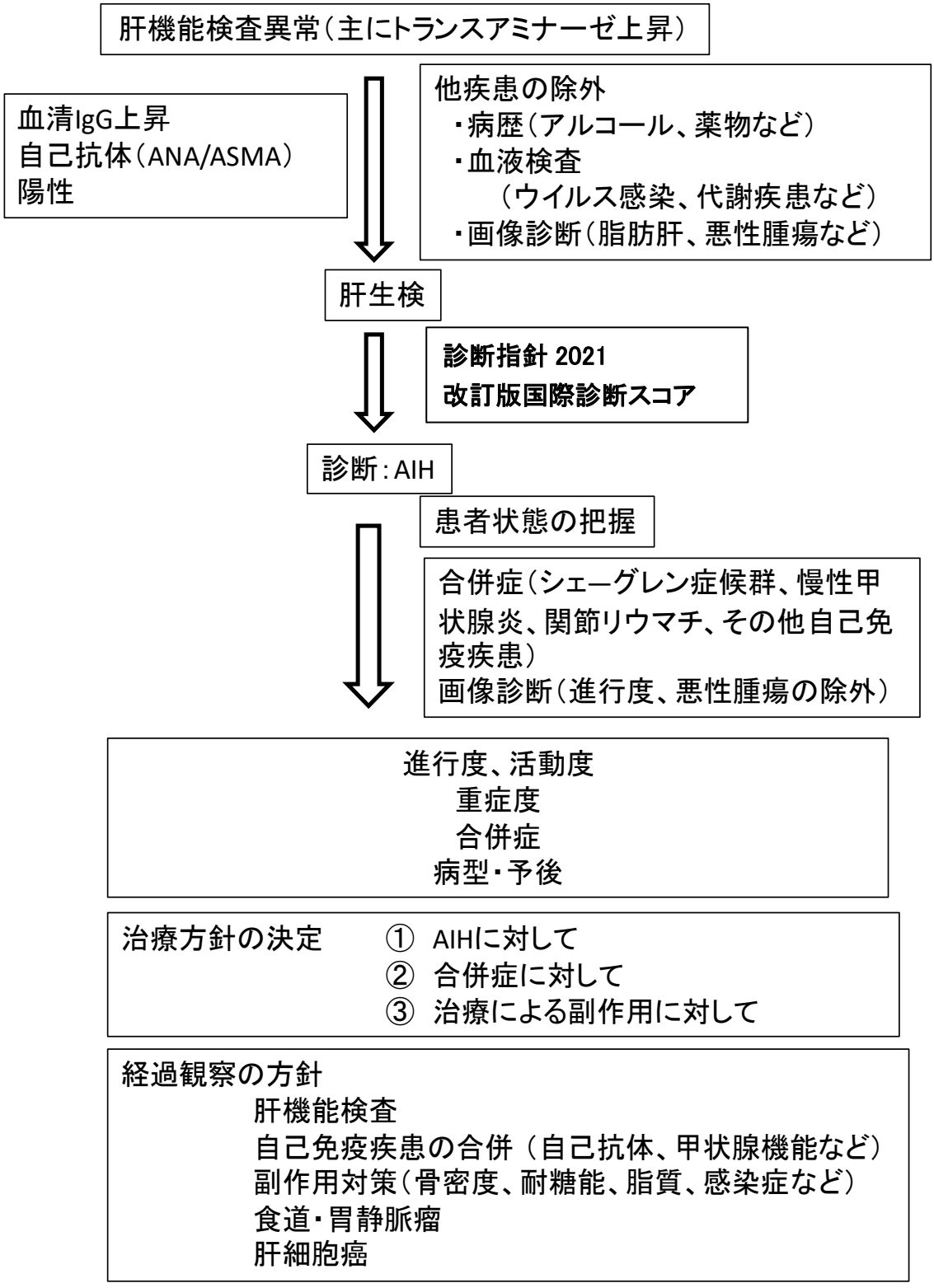
文献

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) Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, et al. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. J Gastroenterol 2017; 52: 631-40.
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) Takahashi A, Ohira H, Abe K, et al. Rapid corticosteroid tapering: Important risk factor for type 1 autoimmune hepatitis relapse in Japan. Hepatol Res 2015; 45: 638-44.
13) Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. Liver Int 2007; 27: 507-15.
14) 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.
15) 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.
16) Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid for Japanese patients with autoimmune hepatitis. Hepatol Int 2009; 3: 556-62.
17) Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. Hepatology 2002; 35: 890-7.
18) 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.
19) 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.
20) 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.
21) Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, et al. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. Hepatol Res 2013; 43: 630-8.
22) Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, et al. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. J Autoimmun 2012; 38: J239-44.
23) 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.
24) Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. Am J Gastroenterol 2006; 101:556-60.
25) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. J Bone Miner Metab 2014; 32: 337-50.
26) 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.
27) 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.
28) 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.
29) 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.
30) 日本肝移植研究会肝移植症例登録報告. 移植 2017; 52: 134-47.
31) 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．AIH 診断、治療方針決定のための手順



６．AIH 診断、治療方針決定のためのサマリーシート

AIH 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, γGTP＿＿＿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 ＿＿＿μg/dl、フェリチン ＿＿＿ng/ml 血清銅 ＿＿＿μg/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）
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 ＿＿＿μg/dl、TSH ＿＿＿μU/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/μl、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 国際診断基準	典型例・非典型例 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. 自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2013 年). http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/AIH-Guideline.pdf.
2) Krawitt EL. N Engl J Med 2006; 354: 54-66.
3) Czaja AJ, 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) Muratori L, et al. J Autoimmun 2013; 46: 74-80.
2) Heneghan MA, et al. Lancet 2013; 382: 1433-44.
3) Liberal R, et al. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011; 25: 653-64.

4) 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のか？
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 と薬物性肝障害と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 AIH が発症・増悪することもあり、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.

QI-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。

根拠となる文献

1) *大浦麻絵. 肝胆膵 2007; 54: 425-30.
2) *Yoshizawa K, et al. Hepatol Res 2016; 46: 878-83.
3) *Tanaka A, et al. Hepatol Res 2019; 49: 881-9.

Memo: AIH の有病率についての海外の報告

世界においても全国規模での疫学調査は少ないが、全疾患の登録制度のあるオランダやデンマークでは、その登録データから、前者では有病率 18.3、罹患率 1.1、後者では有病率 23.9、罹患率 1.68 であった。また、住民対象の研究では、世界 10 数か国で一部地域に限った疫学調査が行われ、有病率は 4.0～42.9 とかなりばらつきがみられている。医療保険システムの違いや調査方法、用いられている診断基準の違いなどが原因とも考えられる。

根拠となる文献

3) van Gerven NM, et al. Scand J Gastroenterol 2014; 49: 1245-54.
4) Grønbæk L, et al. J Hepatol 2014; 60: 612-7.

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 : 4.3 と女性に多く、発症は 50～70 歳台で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 70%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。現在、発症にかかわる網羅的遺伝子解析（ゲノムワイド遺伝子解析）が行われ、HLA-DR をはじめ複数の遺伝子が関与していると考えられている。

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 Supplement: 42-7.
3) * Seki T, et al. Hepatology 1990; 12: 1300-4.
4) Yoshizawa K, et al. J Hepatol 2005; 42: 578-84.
5) de Boer YS, et.al. Gastroenterology 2014; 147: 443-52.
6) *Tanaka A, et al. Hepatol Res 2019; 49: 881-9.

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 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.

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、食欲不振などの自覚症状を伴い、肝障害が著明な場合は黄疸など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、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 OR case report OR case reports [Publication type])) (247→34→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、抗平滑筋抗体などの自己抗体陽性、血清 IgG 高値の所見がみられる。なお、近年は診断時の血清トランスアミナーゼ、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 U/l 以下の症例が全体の 34.2%、IgG 値 2000mg/dl 以下の症例が 38.9%を占めていた。多くの場合は ALP、γGTP 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胆管炎（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 OR case report OR case reports [Publication Type])) (247→34→4) [1]

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.

4） Miyake Y, et al. Dis Liver Dis 2010; 42: 51-4.
5）*Takahashi A, et al. J Gastroenterol 2017 ; 52 :631-40.

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の症例が多い。最近の全国調査では、抗核抗体陽性率は 90.7%、抗平滑筋抗体陽性率は 40.9%で、抗核抗体陰性例の 50%は抗平滑筋抗体陽性であった。なお、欧米の AIH2 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。

また、自己抗体の検出およびその力価は経過中に変動することもあり、診断時には陰性であっても後に陽性となることもある。

検索式：Search (((autoimmune hepatitis) AND antibody OR ANA OR ASMA)) NOT (review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])) (1571→33→3) [1]

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.
4) *Takahashi A, et al. J Gastroenterol 2017; 52: 631-40.

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など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、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 OR case report OR case reports [Publication Type]))

(1147→9→4)

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.
4) Umemura T, et al. J Gastroenterol 2011; 46 suppl 1: 48-55.

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、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、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軽度でも組織学的な活動性が高度な症例も少なくないため、活動性の把握のためにも組織学的検討は有用と考えられる。ただし、重症例など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 OR case report OR case reports [Publication Type]))(1004→13→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、形質細胞浸潤を伴うことが多い。また小葉内の肝細胞壊死、肝細胞ロゼット形成、emperipolesis なども少なからず観察される。他の肝障害をきたす原因が否定的である場合には、肝細胞ロゼット形成、emperipolesis は AIH としての診断上の有用性が報告されている。

検索式：Search (((autoimmune hepatitis) AND histology)) NOT (review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])) (1014→21→4)

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.
4） de Boer YS, et al. Histopathology 2015; 66: 351-62.

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 OR case report OR case reports [Publication Type])) (82→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基準 2021」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（2021）」は、我が国における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：A

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。この診断基準で提唱された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。よって、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 OR case report OR case reports [Publication Type])) (87→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 A, et al. 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判断には有用である。

推奨度：1，エビデンスの強さ：B

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 例の統計学的解析から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、簡易型国際診断基準では急性発症例を含む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、症例に応じて両診断基準を適宜使い分けることが重要である。

検索式：Search (((autoimmune hepatitis) AND simplified criteria)) (review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])) (33→7→5)

根拠となる文献

1) Fujiwara K, et al. Liver Int. 2011; 31:1013-20.
2) Czaja AJ. Gastroenterology 2011; 140: 1472-80.
3) Qiu D, et al. J Hepatol 2011; 54: 340-7.
4) Miyake Y, et al. Dig Liver Dis 2010; 42: 210-5.
5) 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、自己抗体陰性、IgG 低値でも AIH を疑うことが重要である。

組織学的に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 OR case report OR case reports [Publication Type])) (68→7→5)

根拠となる文献

1） Abe K, et al. World J Hepatol 2012; 4:262-7.
2） Miyake Y, et al. Dig Liver Dis 2010; 42: 51-4.
3） Stravitz RT, et al. Hepatology 2011; 53: 517-26.
4） Abe M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 255-8.
5） Hofer H, et al. J Clin Pathol 2006; 59: 246-9.

QⅡ-12：原発性胆汁性胆管炎の病像を伴う症例（いわゆる“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 と原発性胆汁性胆管炎（PBC）の両者の病像を併せ持つ、いわゆる“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。また、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。

“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 γGTP 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 項目以上を満たすとの基準（Paris Criteria）が用いられることが多い。一方、IAIHG は AIH と PBC の病像を兼ね備えた病態は存在するが、独立した疾患概念は存在せず、AIH あるいは PBC の主たる病態に分類されるべきであると提唱している。

検索式：Search((autoimmune hepatitis) AND overlap syndrome)) NOT ((review OR editorial OR comment OR case report OR case reports [Publication Type])) (127→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 U/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基準値上限の 10 倍以上の症例、または 5 倍以上かつγグロブリンが基準値上限の 2 倍以上を示す症例の 60%が 6 か月以内に死亡し、肝病理組織で架橋壊死や多小葉壊死がみられる症例の 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およ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上昇が軽度の症例においても、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である。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の症例、PBC や PSC の病態を併せ持つ症例も存在することから、治療開始前に組織学的検索による評価を行い、治療の選択をする必要がある。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND (natural OR untreated OR RCT OR RCTs)) NOT case reports [Publication Type] (496→34→4)

根拠となる文献

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

QⅢ-2：治療目標は？
A：血清トランスアミナーゼを持続的に基準値範囲内（ALT≤30 U/l）でコントロールすることである。

推奨度 1，エビデンスの強さ：B

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、一般人口と差が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が基準値範囲内にコントロールさ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への進展や肝発癌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。ただし、血清トランスアミナーゼが基準値範囲内でも半数近くで組織学的に活動性があり、組織学的

寛解に至ったものに比べ予後が不良であるため、組織学的な評価も必要である。

検索式：Search (((autoimmune hepatitis) AND (therapy or treatment)) AND prognosis) NOT (case reportsOR review[Publication Type]) (625 →52→5)

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.
5) Dhaliwal HK, et al. Am J Gastroenterol 2015; 110: 993-9.

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：A

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、80%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 98%で血清トランスアミナーゼの改善が得られている。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 (overlap OR overlaps)) NOT de novo) NOT (letter OR comment OR case reports [Publication Type]) (801→136→3)

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.
3) *Takahashi A, et al. J Gastroenterol 2017; 52: 631-40.

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 0.6mg/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：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治療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 67.7%で開始量が 30～50mg/日と欧米に比べて少量である。血清トランスアミナーゼを早期に基準値範囲内に改善させ

るためには、プレドニゾロン開始量として 0.6mg/kg/日以上が必要であり、中等症以上の症例では、プレドニゾロン開始量として 0.8mg/kg/日以上が必要である。AASLD の診療ガイドラインでは、プレドニゾロン 40~60mg/日またはプレドニゾロン 20~40mg/日またはブデソニド 9mg/日とアザチオプリン 50~150mg/日の併用療法による治療導入が推奨されている。また、EASL の診療ガイドラインではプレドニゾロン 60mg/日より開始し、3 週目以降にアザチオプリンを併用する治療法が推奨されている。少数例の検討ではあるが、アザチオプリンとの併用において開始量 40mg/日の方が開始量 30mg/日と比べ，治療開始 3 か月後の完全寛解率が高く予後も良好であった。

検索式： Search ((((autoimmune hepatitis) AND (treatment OR therapy)) AND (prednisolone OR corticosteroid OR steroid))AND initial) NOT (review OR editorial OR comment OR case reports [Publication Type]) (67→4→1) [2]

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) * Takahashi A, et al. J Gastroenterol 2017; 52: 631-40.

3) Purnak T, et al. Dig Dis Sci. 2017; 62: 2900-7.

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 5mg 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が基準値範囲内に改善する時点までの減量速度が早い症例、改善時のプレドニゾロン投与量が少ない症例が早期に再燃しやすいため、血清トランスアミナーゼが基準値範囲内に改善するまでは減量を慎重に行い、0.2mg/kg/日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 5～7.5mg/日を投与されている症例が多く、ほとんどの症例でプレドニゾロン維持量は 10mg/日以下である。AASLD の診療ガイドラインでは、プレドニゾロン 20mg/日あるいは生化学的寛解まで徐々に減量し、その後 2~4 週間ごとに 2.5~5mg で減量し 5~10mg/日を維持量とするとされている。また、EASL の診療ガイドラインでは、治療開始後 3 週目以降にアザチオプリンを併用する事が原則で、60mg の初期投与量から 4 週目まで 10mg/週で減量し、8 週目まで 5mg/週で減量、以後漸減するという方針になっている。

検索式：Search ((((autoimmune hepatitis) AND (treatment or therapy)) AND (prednisolone or corticosteroid or steroid)) AND (taper and tapering)) NOT (case reports OR review[Publication Type]) (29→3→1) [1]

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) Takahashi A, et al. Hepatol Res 2015; 45: 638-44.

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、後嚢白内障、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、後嚢白内障、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 か月以上使用中あるいは使用予定の患者で、既存骨折の有無、年齢、ステロイド投与量、腰椎骨密度からなる 4 つの危険因子スコアの合計が 3 以上のとき、薬物療法を開始する。薬物療法の第一選択はビスホスホネート製剤（アレンドロネート、リセドロネート）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) Suzuki Y et al. J Bone Miner Metab. 2014; 32: 337-50.

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 10mg/日以下）により血清トランスアミナーゼと IgG が基準値範囲内に 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できる。

推奨度：1，エビデンスの強さ：C

解説：副腎皮質ステロイド治療中止後に 50～90％で再燃し、再燃は中止後 12 か月以内で起こることが多い。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 ALT が基準値上限の半分以下で血清 IgG が 1200mg/dL 以下の症例では再燃が少ないことが報告されている。血清

トランスアミナーゼの基準値範囲内までの改善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 が基準値範囲内に改善してから 2 年間、または肝組織における炎症所見の消失から 18 か月間にわたり血清トランスアミナーゼと IgG が持続的に基準値範囲内に維持されている症例では治療中止を考慮することが可能と思われる。ただし、副腎皮質ステロイド中止後に寛解を維持できる症例は稀であり、中止後も生涯再燃のモニタリングが必要である。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 review[Publication Type])
(275→9→3)

根拠となる文献

1) Hartl J, et al. J Hepatol 2015; 62: 642-6.
2) van Gerven NM, et al. J Hepatol 2013; 58: 141-7.
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 review[Publication Type]) and corticosteroid (52→2→2)

根拠となる文献

1) Czaja AJ. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 1043-58.
2) 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、肝病理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が持続的に基準値範囲内にコントロールさ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 が基準値範囲内の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の症例においても、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 (prednisolone or corticosteroid or steroid)) AND (remission or prognosis)) NOT (case reports OR review[Publication Type]) (323→11→2)

根拠となる文献

1） Miyake Y, et al. J Hepatol 2005; 43: 951-7.
2） Montano-Loza AJ, et al. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1005-12.

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(50mg/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，副作用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。

検索式：Search (((autoimmune hepatitis) AND (steroid OR corticosteroid)) AND (relapse OR non-response OR intractable)) NOT case reports[Publication Type] (204→27→4)

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.
4） Yokokawa J, et al. Hepatol Res 2011; 41: 641-6.

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（UDCA）600mg/日投与により血清トランスアミナーゼが基準値範囲内に改善することがある。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 UDCA 単剤治療では治療開始から血清トランスアミナーゼの基準値範囲内までの改善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改善が必要である症例では UDCA 単剤治療は推奨されない。また、UDCA 単剤治療で血清トランスアミナーゼが基準値範囲内に改善した症例においても、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 UDCA 600mg/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。UDCA は、AASLD の診療ガイドライン、EASL のガイドラインでは AIH の治療選択肢としては言及されていない。

検索式：Search (((autoimmune hepatitis) AND ursodeoxycholic acid) NOT (overlap OR overlaps)) NOT (case reports OR review[Publication Type]) (74→5→4)

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.
4) Torisu Y, et al. World J Hepatol. 2017; 9: 57-63.

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 添付文書　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治療により90%以上で血清トランスアミナーゼの改善がみられること、AIH に対するアザチオプリン投与がこれまで保険適用外であったことなどからあまり多く用いられていないのが現状であるが、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が基準値範囲内にコントロールさ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、骨粗鬆症、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。

なお、アザチオプリンを使用する場合、治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討する。また、6 ヵ月投与しても治療効果があらわれない場合には、投与継続の要否を検討することが必要である。

検索式： Search ((autoimmune hepatitis) AND azathioprine) NOT case reports [Publication Type] (460→12→4) [1]

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.

5) *イムラン錠 50mg 添付文書
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999005F1059_X_07/

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、血球減少や肝障害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%でみられるが、最も頻度が多いのは血球系の副作用である。血球減少は約半数にみられるが、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もまれに存在する。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。新規にアザチオプリンを開始する前には NUDT15 遺伝子多型検査を実施し、副作用に留意する必要がある。

根拠となる文献

1) *イムラン錠 50mg 添付文書
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999005F1059_X_07/
2) Heneghan MA, et al. J Hepatol 2006; 45: 584–91.
3) Johnson PJ, et al. N Engl J Med 1995; 333: 958-63.

Memo：アザチオプリンと NUDT15 遺伝子多型

アザチオプリンの副作用の中で、服用開始後早期に発現する重度の急性白血球減少と全脱毛が本剤の代謝に関連するNUDT15遺伝子多型と関連することが明らかとなっている。NUDT15 Arg139Cys遺伝子多型をホモ接合体（Cys/Cys）で有する頻度は1%程度、ヘテロ接合体（Arg/Cys、Cys/His）で有する頻度は20%程度と報告されている。また、チオプリン製剤投与歴のある炎症性腸疾患患者1291例についてNUDT15 Arg139Cys遺伝子多型と有害事象に関する調査では、Cys/Cys では白血球減少が49 例中45 例、脱毛が49 例中46 例、Arg/Cys では白血球減少が275 例中94 例で認められたと報告されており、注意喚起がなされている。

したがって、新規にアザチオプリンを使用する際は、NUDT15 遺伝子型検査（2019 年 11 月から AIH で保険適用）にて Cys/Cys 型の場合、重篤な副作用が出現するリスクが非常に高いため、原則としてアザチオプリンの使用を回避する必要がある。一方、Arg/Cys、Cys/His の場合には、低用量（通常の半量程度）からの使用を検討する。なお、これらの副作用のリスクが低いとされる Arg/Arg、Arg/His 型の場合でも、定期的な副作用モニタリングが必要である。

根拠となる文献

1) *Yang SK, et al. Nat Genet 2014; 46: 1017-20.
2) *Kakuta Y, et al. Pharmacogenomics J 2016; 16: 280-5.
3) *Kakuta Y, et al. J Gastroentrol 2018; 53: 1065-78.
4) *Kakuta Y, et al. J Gastroenterol 2018; 53: 172-80.
5) *イムラン錠 50mg 添付文書
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999005F1059_X_07/

QⅢ-14：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：B

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。

ただし、非代償期肝硬変症例における内科的治療の有用性のエビデンスは乏しい。
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 (fibrosis OR cirrhosis)) AND (prednisolone OR corticosteroid OR steroid OR azathioprine)) AND (regression OR improve OR improvement OR decrease)) NOT (case reports OR review[Publication Type]) (58→9→4)

根拠となる文献

1) Dhaliwal HK et.al. Am J Gastroenterol 2015; 110: 993-9
2) Mohamadnejad M, et al. Dig Dis Sci 2005; 50: 547-51.
3) Czaja AJ, et al. J Hepatol 2004; 40: 646-52.
4) Schvarcz R, et al. J Hepatol 1993; 18: 15-23.

QⅢ-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：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。また、総ビリルビンが高値で抗核抗体が高力価の急性発症例は副腎皮質ステロイド治療への反応性が不良である。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。また、ALP 500 U/L 以上（JSCC）とγGTP200 U/L 以上は、それぞれ再燃のリスク因子であり注意する必要がある。

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 reports [Publication Type] (205→22→4)

根拠となる文献

1) Yamamoto K, et al. Hepatol Res 2013; 43: 630-8.

2) Yeoman AD, et al. J Hepatol 2014; 61: 876-82.
3) Abe M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 255-8.
4) Joshita S, et al. J Gastroenterol 2018; 53: 1079-88.

QⅢ-16：原発性胆汁性胆管炎の病像を併せ持つ症例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。

推奨度：1，エビデンスの強さ：C

解説：AIH と原発性胆汁性胆管炎（PBC）のいわゆる“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（UDCA）の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 UDCA の併用療法が推奨されている。AIH が強く疑われるにも関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、診断および適切な治療導入を行うために肝臓専門医への紹介が必要である。

AASLD のガイドラインでは、Paris criteria を満たす患者では、副腎皮質ステロイド（1 日 30mg を 4 週で 1 日 10mg に漸減）と UDCA（13-15mg/kg）の併用が、副腎皮質ホルモン単独治療や UDCA 単独の治療に比べ優れており、Paris criteria を満たす AIH-PBC オーバーラップ症候群には併用療法が推奨されている。併用療法は AIH-PBC 患者の臨床検査データの改善、肝線維化の安定、それに 5 年無移植 100%、10 年生存率 92%を維持した。

検索式：Search ((((autoimmune hepatitis) AND (overlap OR overlaps)) AND (primary biliary cirrhosis OR primary biliary cholangitis)) NOT (case report OR case reports OR review OR editorial OR comment [Publication Type]) (160→16→5) [1]

根拠となる文献

1) *Ozaslan E, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 863–9.
2) Yoshioka Y, et al. Hepatol Res 2014; 44: 947-55.
3) Tanaka A, et al. Hepatol Res 2011; 41: 877-86.
4) Yokokawa J, et al. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 376-82.
5) Al-Chalabi T, et al. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 209-20.
6) Chazouillères O, et al. Hepatology 1998; 28: 296-301.
7) Mack CL, et al. Hepatology 2020; 72: 671-722.

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 年）

QⅢ-17：原発性硬化性胆管炎の病像を併せ持つ症例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：我が国において原発性硬化性胆管炎（PSC）の病像を併せ持つ AIH については症例数も少なく不明な点が多い。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ることが多く、その頻度は AIH の 4～7%程度、PSC の 5～8%程度と報告されている。とくに、小児例では両疾患が重複する病態を呈することがあることに注意を要する（QVI-2,3,5 参照）。治療としては、UDCA 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、PSC の病像を併せ持つ AIH は通常の AIH 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、診断および適切な治療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 reports OR review OR editorial OR comment [Publication Type]) (94→9→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

AASLD, BSG, EASL のガイドラインでは、副腎皮質ステロイド、アザチオプリンに代わりうる薬剤としてシクロスポリン A、タクロリムス、ブデソニド、ミコフェノール酸モフェチルなどが記載されている。いずれの薬剤も我が国では AIH に対しては保険適用外である。

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。我が国では気管支喘息とクローン病の治療に用いられている。

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かった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。最近のメタ解析でも，プレドニゾロンよりも肝酵素低下させることが確認されており，非肝硬変患者では、ブデソニドとアザチオプリンの併用が、プレドニゾロン単独やプレドニゾロンとアザチオプリンとの併用よりも優れている可能性が報告されている。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND budesonide) Not case reports [Publication Type]) (93→16→3)

根拠となる文献

1) Manns MP, et al. Gastroenterology 2010; 139: 1198-206.
2) De Lemos-Bonotto M, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018; 30: 212-6.
3) Lu FB, et al. Exp Ther Med 2018; 15: 4838-50.

ミコフェノール酸モフェチル（MMF）

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。我が国では、主に臓器移植後の拒絶反応の抑制に使用されている。

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改善が得られたと報告されている。最近のメタ解析では，プレドニゾロンとの MMF の併用療法が、プレドニゾロンとアザチオプリンの併用療法よりも寛解導入率が高く 2 次治療としても提唱されている。また、副腎皮質ステロイド治療で寛解の得られない症例においても、MMF の内服を継続できた症例の 80%以上で寛解が得られた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。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND mycophenolate) NOT case reports[Publication Type] (154→22→4)

根拠となる文献

1) Zachou K, et al. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 1035-47.
2) Hlivko JT, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 1036-40.
3) Yu ZJ, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2019; 31: 873-7.
4) Santiago P, et al. Aliment Pharmacol Ther 2019; 49: 830-9.

シクロスポリンA

カルシニューリンを阻害することで、T 細胞の活性化を抑制する免疫抑制剤である。小児では重症 AIH や副腎皮質ステロイドの副作用を避ける場合には、主に初期治療として用いられ、84-100%で肝酵素の改善が報告されている。成人でも副腎皮質ステロイド治療抵抗例に対して 80%以上の肝酵素の改善が報告されている。症例数は少ないが、成人でも副腎皮質ステロイド治療抵抗例に対して 80%以上の肝酵素の改善が報告され、長期的な効果も示されている。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND cyclosporine) Not case reports [Publication Type] (147→12→2) [2]

根拠となる文献

1) Alvarez F, et al. J Hepatol 1999; 30: 222-7.
2) *Sherman KE, et al. J Hepatol 1994; 21: 1040-7.
3) *Fernandes NF, et al. Am J Gastroenterol 1999; 94: 241-8.
4) Nastasio S, et al. Dig Liver Dis 2019; 51: 712-8.

QⅢ-18：HBV の再活性化について注意すべきことは？

A：免疫抑制療法を開始する AIH 症例では、全例で治療前 HBV 感染スクリーニングを行い、日本肝臓学会による「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」に準拠して慎重な観察および核酸アナログ製剤による治療介入が望ましい。

推奨度：1，エビデンスの強さ：C

解説：免疫抑制剤投与中の AIH 症例における HBV 再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度については症例報告が散見されるが、まとまった報告は無く、不明な点が多い。他方、プレドニゾロン、アザチオプリンはいずれも添付文書上 B 型肝炎ウイルス再活性化について注意喚起のある薬剤に含まれている。HBV 既感染症例では、プレドニゾロン 10−20mg/日または 20mg/日以上を 4 週間以上投与する場合、血中 HBs 抗原または HBV DNA が陽性化する確率は 1−10%と報告されている。そこで、AASLD の AIH 診療ガイドラインは、通常の副腎皮質ホルモン・アザチオプリン治療を行う既感染症例で

は 1-3 ヶ月間隔での HBV-DNA・HBsAg 測定を推奨している。また、リウマチ性疾患・膠原病に対する免疫抑制療法により HBV 再活性化リスクが上昇することが示されている。したがって、副腎皮質ホルモンやアザチオプリンを用いた免疫抑制療法を行う全ての AIH 症例に対して、治療前に HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体を用いた HBV 感染スクリーニングを行い、結果に応じて日本肝臓学会 B 型肝炎治療ガイドライン（第 3.4 版）に準拠した慎重な経過観察とオンデマンド抗 HBV 治療を検討することが望ましい。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND (HBV reactivation)) (51→0)
Search ((autoimmune hepatitis) AND (HBV carrier)) (30→0)
Search ((autoimmune hepatitis) AND (de novo hepatitis) AND (hepatitis B virus)) (11→0)
Search ((rheumatoid arthritis) AND (HBV) AND (reactivation)) (99→0)
Search ((rheumatoid arthritis) AND (HBV) AND (denovo hepatiis)) (1→0)

根拠となる文献

1) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編 B 型肝炎治療ガイドライン（第 3.4 版）
2) Loomba R, et al. Gastroenterology 2017; 152: 1297–309.
3) 日本リウマチ学会からのお知らせ B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言，2011.
4) Notsumata K, et al. Intern Med, 2020; 59: 2457-64.

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：血清トランスアミナーゼと IgG を基準値範囲内にコントロールすることを目標に治療を行う。

推奨度：1，エビデンスの強さ：B

解説： 血清トランスアミナーゼが持続的に基準値範囲内でコントロールさ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を基準値範囲内にコントロールすることを指標に、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。治療効果や肝線維化の評価には肝組織像の確認が重要であり、AIH においても肝硬変は肝発癌の危険因子であるため、特に肝線維化の評価は重要である。肝組織が得られない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 など)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た場合は、1）AIH の再燃、以外にも 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）PBC や PSC など他の自己免疫性肝疾患の病態を重複して呈したもの、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、経時的に IgG を測定することは重要である。

検索式： Search (((autoimmune hepatitis) AND (therapy or treatment)) AND prognosis) NOT (case reports OR case report OR review[Publication Type]) (441→44→5)

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.
4) Ngu JH, et al. Hepatology 2013; 57: 2399-406.
5) van Gerven NM, et al. J Hepatol 2013; 58: 141–7.

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（7.5%）、シェーグレン症候群（5.7%）、PBC(3.6%)、関節リウマチ

（3.4%）、全身性エリテマトーデス（3.1%）などがある。

根拠となる文献

1) *Takahashi A, et al. J Gastroenterol 2017; 52: 631-40.

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への進展や肝発癌に注意が必要である。

推奨度：1，エビデンスの強さ：A

解説：慢性肝不全への進展や肝発癌の危険因子としては、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、治療開始時の低アルブミン血症、若年者もしくは高齢者、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 [Publication Type]) (449→44→5)

根拠となる文献

1) Dhaliwal HK et.al. Am J Gastroenterol 2015; 110: 993-9.
2) Ngu JH et.al. Hepatology 2013; 57: 2399-406.
3) Ohira H, et al. J Gastroenterol 2013; 48: 109-14.
4) Yoshizawa K, et al. Hepatology 2012; 56: 668-76.
5) Miyake Y, et al. J Hepatol 2005; 43: 951-7.

QIV-4：肝細胞癌を合併することがあるか？
A：AIH の約 1-5%で肝細胞癌を合併する。

推奨度：1，エビデンスの強さ：C

解説：我が国における検討では、AIH 患者の 1～5%が肝細胞癌を合併していた。肝細胞癌を合併した患者は、比較的高齢で、肝硬変例が 77.9%と大半を占めていた。AIH 診断時に肝硬変であることは肝細胞癌合併のリスクファクターである。AIH の肝硬変における肝発癌は年 1%であり、腹部超音波検査や CT、MRI による定期的な画像検査が必要である。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND hepatocellular carcinoma) NOT (case report[Publication Type] OR case reports[Publication Type] OR review[Publication

Type]) (181→17→4) [1]

根拠となる文献

1) Ohira H, et al. J Gastroenterol 2013; 48:109-14.
2) Migita K, et al. Liver Int 2012; 32: 837-44.
3) Hino-Arinaga T, et al. J Gastroenterol 2012; 47:569-76.
4) Miyake Y, et al. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24:1197-205.
5) *Takahashi A, et al. J Gastroenterol 2017; 52: 631-40.

QIV-5：AIH の経過観察に上部消化管内視鏡検査は必要か？
A：定期的に上部消化管内視鏡検査による食道・胃静脈瘤のチェックが必要である。

推奨度：1，エビデンスの強さ：C

解説：他の慢性肝疾患と同様に、肝硬変患者では経過中に食道・胃静脈瘤が出現することがあり、一部は食道・胃静脈瘤破裂により予後不良となる。したがって、肝線維化進展例や肝硬変例では、定期的に上部消化管内視鏡検査が必要である。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND (varices OR varix)) NOT (case reports OR case report OR review [Publication Type]) (65→4→3)

根拠となる文献

1) Panayi V, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014; 26: 640-5.
2) Floreani A, et al. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 1051-7.
3) Seela S, et al. Liver Int 2005; 25: 734-9.

QIV-6：妊娠診断時に使用していた薬剤が胎児に影響するか？
A：妊娠診断時に使用していた治療薬（副腎皮質ステロイド、アザチオプリン）による流産や出生率への影響はない。

解説：妊娠診断時に副腎皮質ステロイドやアザチオプリンによる治療を受けていた患者と無治療であった患者の間で流産率や出生率には差がないと報告されている。2018 年、妊婦に対するアザチオプリンの投与は禁忌ではなくなったものの、妊娠中のアザチオプリンは治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、可能な限り本剤服用中の女性の妊娠、及び本剤服用中の男性の場合もそのパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。なお、ウルソデオキシコール酸も投与しないことが望ましい。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND (pregnant OR pregnancy)) NOT (case report OR case reports [Publication Type]) (120→13→4)

根拠となる文献

1) Westbrook RH, et al. J Autoimmun 2012; 38: J239-44.

2) Terrabuio DR, et al. J Clin Gastroenterol 2009; 43: 350-6.
3) Schramm C, et al. Am J Gastroenterol 2006; 101: 556-60.
4) Heneghan MA, et al. Gut 2001; 48: 97-102.
5) *イムラン錠 50mg 添付文書
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999005F1059_X_07/

QIV-7：妊娠により AIH の病状が影響を受けるか？

A：妊娠中には AIH の病状が安定する症例が多いが、出産前後では急性増悪に注意が必要である。

推奨度：1，エビデンスの強さ：C

解説：多くの症例で妊娠中は AIH の病状が安定する。しかし、10～20%の症例では妊娠中に、また 10～50%の症例では出産後、特に出産後 3 か月以内に AIH の再燃または増悪がみられる。したがって、妊娠を希望する症例または妊娠した症例では、専門医療施設での治療が必要である。なお、寛解から 1 年以上経過していない症例では、妊娠中または出産後における AIH の増悪に十分注意が必要である。

検索式：Search ((autoimmune hepatitis) AND (pregnant OR pregnancy)) NOT (case report OR case reports[Publication Type]) (115→13→4)

根拠となる文献

1) Westbrook RH, et al. J Autoimmun 2012; 38: J239-44.
2) Heneghan MA, et al. Gut 2001; 48: 97-102.
3) Terrabuio DR, et al. J Clin Gastroenterol 2009; 43: 350-6.
4) Schramm C, et al. Am J Gastroenterol 2006; 101: 556-60.

QIV-8：肝臓専門医にいつ紹介するのがよいか？

A：AIH を疑った症例については、診断及び治療方針を決定するために肝臓専門医への紹介が望ましい。また、重症例や急性発症例などの非定型例、再燃例、治療不応例は早期の紹介が望まれる。

推奨度：1，エビデンスの強さ：C

解説：重症度分類で重症と判定された症例、中等症で黄疸が高度な症例では、診断の遅れにより免疫抑制療法や肝移植など治療開始のタイミングを逃すと予後不良となる場合があるため、肝臓専門医への速やかな紹介が必要である。急性発症例では自己抗体陰性や IgG 低値の症例もあるため、診断は必ずしも容易ではない。

薬物投与後やウイルス感染後に発症する症例、他の自己免疫性肝疾患の病像を併せ持つ症例、抗ミトコンドリア抗体陽性の AIH など診断に苦慮する非典型例も存在する。また、非アルコール性脂肪性肝疾患では抗核抗体陽性例も多く存在するため、AIH との

鑑別には組織診断を含めた判断が必要である。したがって、AIH を疑った場合には診断のみならず，病状把握、適切な治療導入のためにも肝臓専門医への紹介が望ましい。また、再燃を繰り返す AIH の予後は不良であることから、再燃例や初期治療の反応不応例についても専門医への紹介が必要である。

検索式：Search (((autoimmune hepatitis) AND prognosis) AND (acute OR anti-mitochondrial OR overlap OR non alcoholic steatohepatitis)) NOT (case report OR case reports OR review) (159→12→5)

根拠となる文献

1) Mendizabal M, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015; 27: 644-8.
2) Yasui S, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 378-90.
3) Yamamoto K, et al. Hepatol Res 2013; 43: 630-8.
4) Björnsson E, et al. Hepatology 2010; 51: 2040-8.
5) Yokokawa J, et al. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 376-82.

QIV-9：AIH 患者の生活の質（QOL）で留意すべきことは？
A：AIH 患者では QOL が低下しており、うつ症状や不安を持つ患者も少なくない。経過を通して QOL の評価は必要であり、QOL が低下している場合にはカウンセリング、ステロイド量の調整やうつや不安に対して治療を行う。重度のうつ症状や不安がある場合には AIH 治療にも影響するため適切な治療を行う。

推奨度：1　　エビデンスの強さ: C

解説：AIH 患者において中等度のうつは 19%、重度のうつは 10%に認め、疲労感と強く関連する。患者の不安は AIH の治療事態に影響する可能性がある。AIH 患者の QOL 低下の要因は、肝硬変や併存症があることに加え、ステロイド治療や治療反応が悪い場合である。また、肝酵素や IgG が正常化した寛解期の AIH 患者でも QOL は低下しており、罹病期間が QOL の低下に関連している。以上から AIH 患者の診療においては病勢ばかりでなく、QOL 維持の観点から併存症や治療内容に配慮し、定期的な QOL 評価を行い適切に対応することが望まれる。

検索式: Search (((autoimmune hepatitis) AND quality of life) NOT (case report OR case reports OR review) (59→11→4)

根拠となる文献

1) Schramm C, et al. J Hepatol 2014; 60: 618-24.
2) Michel M, et al. Qual Life Res 2021; 30: 2853-61.
3) Takahashi A, et al. PLoS One 2018; 13(10): e0204772.
4) Takahashi A, et al. Medicine 2020; 99(43): e22764.

V. 肝移植

QV-1：肝移植の適応は？
A：非代償性肝硬変に至った場合と昏睡型急性肝不全あるいは遅発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。我が国では肝硬変患者は Child-Pugh スコア 10 点以上で日本臓器移植ネットワークの脳死肝移植待機リストに Status-Ⅱ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、急性発症例が昏睡型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 Status-Ⅰで登録される。

検索式： Search ((autoimmune hepatitis) AND (liver transplantation) AND (indication OR select OR patient)) AND (human) NOT (children) NOT (case report OR case reports OR review OR editorial OR comment [Publication Type]) (381→35→2) [1]

根拠となる文献

1) * Sanchez-Urdazpal L, et al. Hepatology 1992; 15: 215–21.
2) Vogel A, et al. Clin Transplant 2004; 18: 62–9.
3) Ichai P, et al. Liver Transpl 2007; 13: 996-1003.

QV-2：肝移植の成績は？
A：AIH に対する肝移植の 10 年生存率は 75%を超え、他の疾患に劣らない成績である。

エビデンスの強さ：C

解説：我が国における AIH に対する生体肝移植の成績は 10 年生存率で 77.4%と良好であり、他の疾患の移植後生存率に劣らない成績が示されている。米国の統計でも AIH

の移植後 5 年でのグラフト生存率は 74%であり、PBC や PSC など他の自己免疫性肝疾患と同等である。一方、欧州肝移植登録の統計では AIH 患者の移植後 5 年生存率が 73%と、PBC の 83%と比較して不良であり、特に移植後 1 年以内に感染症合併例が多いことが指摘されている。以上から、報告により異なる点もあるが、現時点では AIH の移植成績が他疾患に比べて劣るとする明らかな根拠はないと判断される。

検索式：((autoimmune hepatitis) AND (liver transplantation) AND (outcome OR prognosis OR survival OR consequence OR mortality)) AND (human) NOT (children) NOT (case report OR case reports OR review OR editorial OR comment [Publication Type])(267→26→2) [2]

根拠となる文献

1) *日本肝移植研究会肝移植症例登録報告. 移植 2020; 55: 245-60.
2) *Futagawa Y, et al. Clin Transpl 2004; 315-29.
3) Schramm C et al. Liver Transpl 2010; 16: 461-9.
4) Heinemann M, et al. Liver Transpl 2020 ; 26 : 866-77.

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？
A：脳死肝移植と生体肝移植の間で、成績に明らかな違いはみられない。

エビデンスの強さ：C

解説：肝移植のドナーソースとして脳死ドナーと生体ドナーの二つがあるが、ドナーソースによる AIH の移植成績への影響を直接比較した報告はない。我が国では、脳死ドナー不足が深刻なため、肝移植の 99%が生体ドナーからの臓器提供により行われている。一方、欧米では脳死ドナーからの臓器提供による肝移植が基本であり、生体ドナーによる肝移植は限られている。生体移植が大多数を占める我が国の移植後 5 年生存率は約 75%である。一方、脳死移植を主体とする欧米の報告でも移植後 5 年生存率は 75%程度である。これらの成績を比較すると、間接的ではあるが、AIH に対する脳死肝移植と生体肝移植は同等の成績と考えられる。

根拠となる文献

1) *日本肝移植研究会肝移植症例登録報告. 移植 2020; 55: 245-60.
2) *Futagawa Y, et al. Clin Transpl 2004; 315-29.
3) Schramm C et al. Liver Transpl 2010; 16: 461-9.

QV-4：肝移植後に再発するか？
A：肝移植後に AIH が再発する場合がある。

エビデンスの強さ：C

解説：肝移植後の AIH 再発率は報告により様々だが、2016 年までの報告を用いたシステマティックレビューによれば、移植後 1 年で 8~12%、移植後 5 年で 36~68%の再発が報告されている。移植後の AIH 再発診断は、トランスアミナーゼ上昇、自己抗体の陽性化、高γグロブリン血症、組織学的インターフェイス肝炎、拒絶あるいはウイルス感染の除外、副腎皮質ステロイド治療の有効性などに基づくが、その基準は報告により異なる。また、組織学的再発が生化学的あるいは血清学的な再発に先行するとの報告もあり、プロトコール肝生検を行っているか否かによっても再発の頻度は異なると考えられる。このような点からも、AIH の移植後再発の頻度に関しては不明な部分が多い。

検索式：((autoimmune hepatitis) AND (liver transplantation) AND (recurrence OR relapse)) AND (human) NOT (case report OR case reports OR editorial OR comment [Publication Type]) (304→16→3)

根拠となる文献

1) Gautam M, et al. Liver Transpl 2006; 12: 1813-24.
2) Duclos-Vallée JC, et al. Gut 2003; 52: 893-7.
3) Montano-Loza AJ, et al. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45: 485-500.

Memo：de novo AIH

AIH 以外の疾患に対して肝移植が施行された後に、自己抗体、高γグロブリン血症、組織学的インターフェイス肝炎像など AIH 類似の臨床的特徴を示す肝障害がグラフト肝に発症する場合があり、de novo AIH と称される。本病態の原因はいまだに不明であるが、副腎皮質ステロイドやアザチオプリンなど通常の AIH に対する治療が奏効する。

検索式：((autoimmune hepatitis) AND (liver transplantation) AND (de novo)) AND (human) NOT (review OR editorial OR comment[Publication Type]) (95→5→3)

根拠となる文献

1) Kerkar N, et al. Lancet 1998; 351: 409-13.
2) Heneghan MA et al. Hepatology 2001; 34: 464-70.
3) Salcedo M, et al. Hepatology 2002; 35: 349-56.

QV-5：再発は予後に影響するか？

A：再発の有無は AIH の移植後の予後に影響しない。

エビデンスの強さ：C

解説：肝移植後に再発する AIH の治療には、通常の AIH に対する治療と同様に副腎皮

質ステロイドあるいはアザチオプリンが用いられ、その予後は再発を伴わない例と比較して差はみられていない。

検索式：((autoimmune hepatitis) AND (liver transplantation) AND (recurrence OR relapse)) AND (human) NOT (case report OR case reports OR editorial OR comment[Publication Type]) (312→16→3)

根拠となる文献

1) Gonzáres-Koch A, et al. Liver Transpl 2001; 7: 302-10.
2) Molmenti EP, et al. Liver Transpl 2002; 8: 519-26.
3) Montano-Loza AJ, et al. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45: 485-500.

VI. 小児の AIH

QVI-1：小児期にも発症するか？
A：好発年齢はなく、乳児期から思春期まで発症がみられる。

エビデンスの強さ：C

解説：国内外で小児期に発症した AIH の報告はある。発症年齢は国内外で差はなく、乳児期から思春期までどの年齢でも発症し、とくに好発年齢はみられない。

検索式：Search ((children) AND (autoimmune hepatitis)) NOT (case report OR case reports OR comment[Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR review[Publication Type]) (623→62→7)

根拠となる文献

1) Gregorio GV, et al. Hepatology 1997; 25: 541-7.
2) Bellomo-Brandão MA, et al. Arq Gastroenterol 2006; 43: 45-9.
3) Vitfell-Pedersen J, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 55: 376-9.
4) Hiejima E, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52: 470-3.
5) Yeh SH, et al. Pediatr Neonatol 2009; 50: 65-9.
6) Oettinger R, et al. J Autoimmun 2005; 24: 79-84.
7) Jiménez-Rivera C, et al. Pediatrics 2015; 136: e1237-48.
8) Sogo T, et al. Hepatol Res 2018; 48: 286-94.

QVI-2：小児例の臨床像は成人例と異なるか？
A：重症例が多いが、治療反応性は良好である。

エビデンスの強さ：C

A-2：原発性硬化性胆管炎との鑑別が難しく、オーバーラップ症例も多い。

A2：原発性硬化性胆管炎との鑑別が難しく、オーバーラップ症例も多い。

エビデンスの強さ：C

A-3：男女差は明らかではなく、男児例も多い。

エビデンスの強さ：C

A-4：急性発症例が多い。

エビデンスの強さ：D

解説：我が国の小児例は、成人例と同様に抗核抗体または抗平滑筋抗体陽性の AIH1 型がほとんどで、抗 LKM-1 抗体陽性の AIH2 型はきわめてまれである。男女比は成人と異なり、ほぼ同数である。半数近くは急性肝炎として発症し、一部は急性肝不全として発症する。海外の報告では、1/4~1/2 が男児であり、約 40%が急性発症している。また、

欧米では約半数が発症時に肝硬変に至っていたとの報告もあるが、我が国では肝硬変でみつかることはまれである。しかし、急性肝不全や肝硬変で発症しても治療反応性が良好であるため、早期の診断・治療により肝移植を回避できることが多い。免疫抑制療法の効果が不十分な症例や肝硬変で診断された症例では、原発性硬化性胆管炎（PSC）との鑑別が必要である。

検索式：Search ((children) AND (autoimmune hepatitis)) NOT (case report OR case reports OR comment[Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR review[Publication Type]) (623→62→11) [1]
医中誌; ((肝炎-自己免疫性/TH or 自己免疫性肝炎/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文,会議録除く) not (PT=解説,総説,図説,Q&A,講義) and (PT=症例報告除く) (22→2→1)

根拠となる文献

1) Gregorio GV, et al. Hepatology 1997; 25: 541-7.
2) Bellomo-Brandão MA, et al. Arq Gastroenterol 2006; 43: 45-9.
3) Vitfell-Pedersen J, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 55: 376-9.
4) Hiejima E, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52: 470-3.
5) Yeh SH, et al. Pediatr Neonatol 2009; 50: 65-9.
6) *Maggiore G, et al. J Pediatr 1984; 104: 839-44.
7) Gregorio GV, et al. Hepatology 2001; 33: 544-53.
8) Sogo T, et al. Hepatol Res 2006; 34:187-92.
9) Cuarterolo ML, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 145-9.
10) Abdalla AF, et al. Fibrogenesis Tissue Repair 2009; 2: 2.
11) Oettinger R, et al. J Autoimmun 2005; 24: 79-84.
12) Ferreira AR, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46: 65-70.
13) 十河 剛, 他.日本小児科学会雑誌 2006; 110: 1558-64.
14) Sogo T, et al. Hepatol Res 2018; 48: 286-94.

QVI-3：小児例の診断はどのように行うか？
A：成人と同様に行うが、改訂版国際診断基準でのスコアリングでは ALP を γ-GTP で代用する。但し、簡易型診断基準では急性発症型の診断は難しい。

推奨度：1,　エビデンスの強さ：C

解説：小児例についても我が国の診断指針に従って診断する。なお、改訂版国際診断基準は小児においても適用できる。ただし、小児では年齢ごとに血清 γ グロブリンおよび IgG の基準値を用いて判断する必要がある。また、ALP は成長期にある小児では骨由

来 ALP が多くを占めることから判定が難しいため、改訂版国際診断基準のスコアリングでは ALP を γ-GTP で代用する。簡易型国際診断基準を用いた場合、急性発症例のほとんどは AIH と診断されない。また、両診断基準ともに PSC が AIH と診断されてしまうことがあり、両者の鑑別のためには胆道造影が必要である。

検索式：Search ((children) AND (autoimmune hepatitis)) NOT (case report OR case reports OR comment [Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR review[Publication Type]) (623→62→3)

根拠となる文献

1) Hiejima E, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52: 470-3.
2) Ebbeson RL, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 935-40.
3) Mileti E, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 417-21.

QVI-4：小児例を治療する場合に注意することは？
A：成長への副腎皮質ステロイドによる影響を考慮し、副腎皮質ステロイド総投与量を減らすため、アザチオプリンの併用や副腎皮質ステロイドパルス療法を行う。

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総投与量は成長障害と関連するため、小児例の治療にあたっては、副腎皮質ステロイドの総投与量を減量するための方策が必要である。海外のガイドラインなどでは、プレドニゾロン 1～2mg/kg/日（最大 60mg/日）で開始し、アザチオプリン 1～2 mg/kg/日を併用しながら、6～8 週で維持量（0.1～0.2mg/kg/日もしくは 5mg/日）に減量することが推奨されている。しかし、我が国の小児例をこの方法で治療すると副腎皮質ステロイド減量中に再燃を来たすことがあるため、最終的に副腎皮質ステロイド総投与量が増加することとなり、成長障害が残ることも少なくない。

我が国では、アザチオプリン 1～2mg/kg/日を併用しながらメチルプレドニゾロンによるパルス療法(1 クール 30mg/kg、3 日間)を行い、その後プレドニゾロン 1mg/kg（最大 40mg/日）を投与する方法が普及している。この方法により、多くの症例で血清トランスアミナーゼは 4 か月以内に基準値範囲内に改善し、副腎皮質ステロイド治療による成長障害もみられない。

また、免疫抑制療法を開始する前には、ワクチン接種歴を確認すること。免疫抑制療法中は生ワクチン接種できないが、不活化ワクチンは接種が可能である。

検索式：Search ((children) AND (autoimmune hepatitis)) NOT (case report OR case reports OR comment[Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR review[Publication Type])) (623→62→4)[1]

根拠となる文献

1) Gregorio GV, et al. Hepatology 1997; 25: 541-7.
2) *Maggiore G, et al. J Pediatr 1984; 104: 839-44.
3) Sogo T, et al. Hepatol Res 2006; 34:187-92.
4) Cortez AP, et al. J Clin Gastroenterol 2010; 44: 200-7.
5) Manns MP, et al. Hepatology 2010; 51: 2193-213.
6) Mack CL, et al. Hepatology 2020; 72: 671-722.

QVI-5：小児例の経過観察で注意することは？
A：副腎皮質ステロイド治療で効果不十分な症例や再燃を繰り返す症例では、胆道造影により原発性硬化性胆管炎の鑑別を行う。

QVI-5：小児例の経過観察で注意することは？
A：副腎皮質ステロイド治療で効果不十分な症例や再燃を繰り返す症例では、胆道造影により原発性硬化性胆管炎の鑑別を行う。

推奨度：1, エビデンスの強さ：D

解説：我が国の小児 AIH は肝硬変で診断されることは稀であり、副腎皮質ステロイド治療によく反応する。急性肝不全として発症した場合を除けば、通常は副腎皮質ステロイドパルス治療により血清トランスアミナーゼが 4 か月以内に基準値範囲内に改善し、怠薬しないかぎりプレドニゾロン 5mg/日程度の維持療法により血清トランスアミナーゼが基準値範囲内でコントロールされることが多い。したがって、副腎皮質ステロイド治療で効果不十分な症例や副腎皮質ステロイド減量に伴い再燃を繰り返す症例では、PSC との鑑別のために胆道造影を行う必要がある。なお、AIH の治療経過中に PSC の病態を合併する症例もあるため、必要に応じて繰り返し胆道造影を行う必要がある。

検索式：Search ((children) AND (autoimmune hepatitis)) NOT (case report OR case reports OR comment[Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR review[Publication Type]) (502→61→2)

医中誌; ((肝炎-自己免疫性/TH or 自己免疫性肝炎/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文,会議録除く) not (PT=解説,総説,図説,Q&A,講義) and (PT=症例報告除く) (22→2→1)

根拠となる文献

1) Gregorio GV, et al. Hepatology 2001; 33: 544-53.
2) 十河 剛, 他.日本小児科学会雑誌 2006; 110: 1558-64.
3) Sogo T, et al. Hepatol Res 2006; 34:187-92.

８．エビデンス統合：評価シートの例

①寛解導入療法としての免疫抑制療法の有用性：

副腎皮質ステロイド単剤あるいはアザチオプリンとの併用療法は寛解導入に有効である。

評価シート_観察研究用

診療ガイドライン	自己免疫性肝炎
対象	自己免疫性肝炎
介入/要因曝露	PSL単独またはAZP併用療法
対照	無治療

*バイアスリスク、非直接性
各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
**上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

アウトカム	生化学的・組織学的寛解

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他		まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	効果指標（種類）	効果指標(値)	信頼区間
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス																			
Czaja 2008	コホート研究	-1	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2	8	7	87.5	72	33	45.83	RR	0.52	0.16-0.89
Czaja 2008	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2		0	-2	NA	NA	NA	206	76	36.89	NA	NA	NA
Al-Chalabi 2008	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1		-2	0	0	0	0	-1	-2		0	-2	NA	NA	NA	235	10	4.255	NA	NA	NA
Feld JJ 2005	コホート研究	-2	-1	0	-1	0		-2	0	0	0	0	-1	-2		0	-2	NA	NA	NA	99	15	15.15	NA	NA	NA

コメント

後ろ向きコホート研究	軽症例でマッチさせている	疑われる	組織学的寛解評価は一部	フォローアップ期間が不定	多変量解析での調整は未施行								軽症例のみの解析	アザチオプリンが我が国では使えない		寛解の定義：症状消失、黄疸なし、血清ALT正常ないし上限2倍未満、γ-gl正常、肝組織正常化ミニマルチェンジ			非寛解人数に換算			非寛解人数に換算	非寛解率を表す		評価者が計算	
同上の内単一群	単一群のため大きいとみなす	疑われる	組織学的寛解評価は一部	フォローアップ期間が不定	多変量解析での調整は未施行								初診時23%が肝硬変									非寛解人数に換算	非寛解率を表す			
後ろ向きコホート研究の単一群			組織学的寛解評価は一部		ロジスティック回帰分析が行われている								英国人主体	プレドニゾロン＋アザチオプリンが標準治療									非寛解率を表す			
後ろ向きコホート研究													初診時約30%が肝硬変	プレドニゾロン＋アザチオプリンが標準治療												

評価シート_エビデンス総体用

診療ガイドライン	自己免疫性肝炎
対象	自己免疫性肝炎
介入	PSL+AZAまたはPSL単独
対照	無治療

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート。
*各ドメインは"高(-2)"、"疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数（アウトカム率）											
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他（出版バイアスなど）	上昇要因（観察研究）	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	効果指標（種類）	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
生化学的・組織学的寛解	コホート研究/3	-2	0	-1	-2			8	7	0.875	540	101	0.18704	NA	NA	NA	弱(C)	8	PSL+AZPまたはPSL単独は寛解導入に有効と考えられる。

コメント

										軽症例のみの値。			寛解率は81%					

②寛解導入療法としてのアザチオプリン併用副腎皮質ステロイドの有用性：

副腎皮質ステロイド単剤に比べて、アザチオプリンと副腎皮質ステロイドの併用療法の方が寛解導入に有効である。一方、患者死亡については、副腎皮質ステロイド単剤療法と併用療法の間に差がない。

評価シート_RCT用

診療ガイドライン	自己免疫性肝炎
対象	PSL治療で不応または再発した症例
介入	PSL+AZP併用療法
対照	PSL単独療法

*各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

アウトカム	寛解導入

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Czaja AJ 1991	RCT	0	-1	-1	-1	0	0	0	0			-1	-1	-1	0		8	7	87.5	8	1	12.5	RR	0.14	0.022-0.91

コメント

対照がステロイドパルス療法である	乱数表が用いられた					全例でアウトカムが測定されている											症例数が少ない	治療失敗の率		症例数が少ない	治療失敗の率	率の差(P<0.01)	評価者が計算		

③寛解導入と予後との関係：

経過中に２回以上再燃する症例では予後不良例が多く、予後を悪化させないためにも血清トランスアミナーゼと IgG を基準値範囲内で維持することが重要である。

評価シート_観察研究用

診療ガイドライン	自己免疫性肝炎
対象	自己免疫性肝炎
要因曝露	2回以上の再発（ALT正常上限の2倍以上）
対照	寛解維持（正常ALT, IgG, TB）

*バイアスリスク、非直接性
各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
**上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

アウトカム	死亡

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	曝露群分母	介入群分子	（%）	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Yoshizawa K 2012	コホート研究	−1	−1	0	0	0		−1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	176	1	0.01	27	6	0.22	HR	12.8	1.5−109.9
Miyake Y 2005	コホート研究	−1	−1	−1	0	0		−1	0	0	1	0	0	0	0	−2	−1							HR	21.6	4.62−101
Hoeroldt B 2011	コホート研究	−1	−1	0	0	0		−1	0	0	0	0	−1	−1	0	−1	−1							HR	1.12	1.01−1.25

コメント

	完全には否定できない	完全には否定できない			比例ハザードモデルによる多変量解析が行われている														単純な割合			単純な割合			
	完全には否定できない	完全には否定できない		フォローアップ可能だった84例以外に15例はフォローアップされていない	時間依存比例ハザードモデルによる多変量解析が行われている										アウトカムが非代償性肝硬変		総症例数84例で、内訳不明					ハザード比の記述あり		
	完全には否定できない	完全には否定できない			比例ハザードモデルによる多変量解析が行われている							英国人	1年以内に正常化せず10年間で4回以上の再上昇		全死亡。肝移植を受けた場合も死亡と判定		総症例数で245例で、内訳不明					再発1回に対するハザード比		

評価シート_エビデンス総体用

診療ガイドライン	自己免疫性肝炎
対象	自己免疫性肝炎
要因曝露	2回以上の再発（ALT正常上限の2倍以上）
対照	寛解維持（正常ALT、IgG、TB）

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート。
*各ドメインは"高(-2)"、"疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数（アウトカム率）										
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他（出版バイアスなど）	上昇要因（観察研究）	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	効果指標（種類）	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
死亡	コホート研究/3	−1	0	−1	−1		+1							HR	18.1	5.1−63.2	中(B)	9	サンプルサイズが大きい

コメント

								総症例数505例						比例ハザード解析によるHRを統合	評価者が計算	YoshizawaおよびMiyakeの2研究の統合値	効果が大きい		

④寛解維持療法としてのアザチオプリン併用副腎皮質ステロイド投与の有用性：

副腎皮質ステロイド単剤投与に比べて、アザチオプリンと副腎皮質ステロイドの併用療法の方が寛解導入率が高い。

評価シート　観察研究用

診療ガイドライン	自己免疫性肝炎
対象	PSL治療で不応または再発した症例
介入/要因曝露	PSL+AZP併用療法
対照	PSL単独療法

*バイアスリスク、非直接性
各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
**上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

アウトカム	肝機能（血清ALT）正常化維持

個別研究

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Takemi T 2001	コホート研究	−2	−1	0	−1	−1		−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	13	1	7.692			
Yokokawa J 2011	コホート研究	−1	−1	0	0	−1		−1	0	0	+1	+1	0	0	0	0	0	13	8	61.54	7	0	0	RR	0.11	0.00−1.59

コメント

後ろ向きコホート研究	単一群			4.2±1.8年の経過観察期間								日本人症例										再発率			
後ろ向きコホート研究	非ランダム化比較試験									All or noneに相当								再発率（寛解維持率は38%）			再発率（寛解維持率は100 %）	評価者が計算		ゼロイベントに対し各セルに0.5加算して補正