

PBC-AIH overlap 診療ステートメント 2024

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

PBC-AIH overlap 診療ステートメント作成委員会 編

釘山有希、川田一仁、浪崎正、梅村武司、小森敦正（PBC 分科会）

有永照子、高木章乃夫、高橋敦史、大平弘正（AIH 分科会）

原田憲一、田中篤

第 1 版 2024.04.01

臨床概念

PBC(原発性胆汁性胆管炎)と AIH(自己免疫性肝炎)が合併/併存(overlap)した臨床病態を PBC-AIH overlap と定義する。PBC と AIH の overlap は同時に(同時性)、もしくは異時性に診断され、PBC および AIH 単独とは異なる症候群(PBC-AIH overlap 症候群)や、それぞれの variant (亜型)ではない。

解説

1. PBC-AIH overlap について、PBC および AIH 単独と鑑別することが可能な特異的な免疫異常、およびそれを診断するために確立した診断検査法の報告はない。すなわち PBC-AIH overlap 症候群という疾患名および免疫病態を定義することができないため、PBC-AIH overlap と総称し、診療にあたることが適切である。
2. PBC-AIH overlap 症候群という疾患名に加えて、肝炎型 PBC (PBC with AIH feature)、ならびに胆汁うっ滞型 AIH (AIH with cholestatic feature)という亜型病名を用いることもあるが、確立した定義がなく、かつ非肝臓病専門医も参画する診療に複雑性を付与することになるため、使用しないことが望まし

い。

3. 原疾患に対する治療中に他方が発症する異時性 overlap に比べて、同時性に PBC-AIH overlap を診断することは難しい。同時性 overlap に対しても、先に診断された端緒となる疾患に加えて、他方の overlap を疑う検査所見により最終診断につなげることが望ましく、本ステートメントではそのように提唱している。
4. 端緒となる疾患の臨床診断には、厚生労働省(厚労省)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（以下難治班)の診断基準/指針を使用する。
5. 臨床病理学的所見を含んだ本ステートメントで提唱する診断基準を用いても、肝炎性変化が強い PBC や胆管障害像の強い AIH と、PBC-AIH overlap を完全に鑑別することが困難な場合も多い。PBC および AIH 単独に対する薬物治療の反応により、事後的に診断が確定することも少なくない。
6. PBC が慢性疾患であるのに対し、AIH は急性疾患として発症（急性発症、急性増悪)し、重症急性肝障害～急性肝不全として診断されることがある。このことも念頭に置きながら、急性発症する AIH が合併/併存する際には積極的に AIH に対する治療介入を行い、肝機能と予後の改善につなげることが望ましい。
7. 診断および治療方針を決定する際には、肝臓専門医へ相談することが望まし

い。治療中の経時的な管理についても同様である。

診断と治療

PBC の臨床診断から PBC-AIH overlap の診断へ

PBC の診断基準を満たし、かつ 1)+2)+3): 確診

PBC の診断基準を満たし、かつ 1+3)、2+3): 疑診

PBC の診断基準を満たし、かつ 1)+2): 疑診

(重症肝障害や凝固異常により肝生検施行が困難な場合に限る)

1) ALT > 5 x ULN

2) イ) IgG > 1.1 x ULN

ロ) 抗核抗体(ANA) or 抗平滑筋抗体(ASMA) > 1:80

のいずれか、もしくは両者

3) 中等度以上の

イ) interface hepatitis

ロ) lobular hepatitis

のいずれか、もしくは両者

解説

1. PBC は血清学的診断が可能であるが、AIH overlap を診断することは副腎皮質ステロイド(PSL)併用につながることから、不要な併用を回避するためにも、AIH overlap の診断に病理組織学的評価は原則として必須とする。病理組織所見としては、interface hepatitis (厚労省難治班 AIH 診断指針)に加えて lobular hepatitis (2022 International AIH Pathology Group による consensus recommendation)を採用する。どちらも軽度なものは PBC 単独でも観察されることが多いため、中等度以上とする。
2. PBC に AIH が overlap すると、胆汁うっ滞酵素上昇とは不釣り合いな肝逸脱酵素(ALT)上昇を認めることが予想される。汎用されている Paris 基準^注では、AIH overlap の診断項目として ALT > 5 x ULN が使用されており、AIH overlap の確定診断に必要な cut-off 項目として採用する。[注: 同基準を満たす PBC は、厚労省難治班 PBC 全国調査第 13-16 回(n=2336)の約 7%に当たる。]
3. 免疫学的項目(IgG, ANA or ASMA)は、厚労省難治班 AIH 診断指針を利用する。一方 PBC 単独でも抗核抗体陽性率は高いため、抗体価は>1:80 を採用する。
4. 1)+3)のみを認める場合は非典型 AIH overlap が、 2)+3)のみを認める場合は軽症 AIH の overlap が否定できないため、どちらも疑診とする。ALT と

IgG の経時的な変化も考慮し、必要に応じて診断の再考を行う。

5. 1)+2)を認めるが 3)が軽度な場合は PBC 単独であると診断してよいが、ALT と IgG の経時的な変化も考慮し、必要に応じて診断の再考を行う。
6. 1)+2)を認めるが、重症肝障害や凝固異常により肝生検施行が困難であり、重症 AIH overlap と進行 PBC 単独の鑑別が必要な場合も、疑診として取り扱ってよい。
7. PBC の治療経過中に AIH overlap を疑う場合も、肝生検を施行したうえで 1+2+3)により確診とする。

治療

ウルソデオキシコール酸(UDCA)もしくは UDCA+ベザフィブレート(BZF)に加えて、PSL を併用する。

解説

1. 厚労省難治班 AIH 診療ガイドラインに準拠し、PSL 併用量の目安は 0.6 mg/kg/日以上で、中等症以上では、0.8mg/kg/日以上を目安とする。
2. 確診例でかつ中等度以上の lobular hepatitis を認める場合、急性発症ないし重症 AIH overlap が疑われる疑診例(肝生検施行が困難例含む)では、肝予備

能の低下に至らぬよう、PSL を遅れることなく併用することが望ましい。

3. PSL 併用により AST/ALT/IgG の完全正常化(治療反応)が得られた場合は、厚労省難治班 AIH 診療ガイドラインに準拠し維持量を設定し、投与を継続する。正常化が得られないか、さらなる ALT 上昇や肝予備能低下等を認める際には、PSL 抵抗性 AIH に準じてアザチオプリン(AZA)併用も含めた治療を検討する。
4. PBC 合併二次性骨粗鬆症を有する症例では、骨粗鬆症治療薬を投与しながら、PSL 維持量の調整、もしくは AZA による維持療法が望ましい。
5. 本ステートメントの診断基準を用いても、肝炎性変化が強い PBC と PBC-AIH overlap を完全に鑑別することは困難である。肝炎性変化が強い PBC に対する PSL の効果は明らかでないため、PSL の併用に効果がない場合は、AIH の overlap を否定する根拠にもなりうることから、PSL 投与の中止も選択肢となる。しかしながら、PSL の中止基準に関しては十分なエビデンスがなく、今後の検討課題である。
6. UDCA 投与のみで肝胆道系酵素正常化に至った PBC に対して、初診時検査所見に本ステートメントを遡って適用した際に、PBC-AIH overlap の診断に至る場合もある。PBC-AIH overlap の中で、どのような症例には PSL 投与が不要であるかについての十分なエビデンスはなく、今後の検討課題である。

7. PBC に対する治療は、厚労省難治班 PBC 診療ガイドラインに準拠して実施する(UDCA 不応例に対する治療含む)。
8. 治療に際しては、PBC および AIH の病名それぞれが必要である。

AIH の臨床診断から PBC-AIH overlap の診断へ

AIH の診断基準を満たし、かつ 1)+2)+3): 確定

AIH の診断基準を満たし、かつ 1)+2)、1)+3)、2)+3): 疑診

- 1) 抗ミトコンドリア抗体(AMA) or 抗ミトコンドリア M2 抗体(AMA-M2)陽性
- 2) ALP>2x ULN
- 3) 慢性非化膿性破壊性胆管炎を典型とする小葉間胆管障害

解説

1. 免疫学的項目(AMA or AMA-M2)および病理組織所見は、厚労省難治班 PBC 診断指針を利用する。
2. 汎用されている Paris 基準では、PBC overlap の診断項目として ALP>2x ULN が使用されており、PBC overlap の確定診断に必要な cut-off 項目として採用する。

3. 重症肝障害や凝固異常により肝生検施行が困難であり 1)+2)のみを認める例
(重症 AIH 含む) では、疑診とする。
4. 2)+3)のみを認める場合は、AMA 陰性 PBC の overlap が否定できず疑診とする。この場合は AIH の活動性に関連した胆管障害との鑑別が必要になる。
5. 1)+3)のみを認める場合も、PBC の overlap が否定できず疑診とする。この場合は AMA 陽性 AIH との鑑別が必要になる。
6. 重症急性肝障害(AIH 含む)では一過性に AMA が陽性となることもあり、注意が必要である。

治療

PSL もしくは PSL+AZA に加えて、UDCA を併用する。

解説

1. PBC に対する治療用量(600-900mg/day)を併用する。
2. 疑診例では AIH に対する PSL の治療反応を参考にしながら、胆汁うっ滞酵素上昇が持続する場合には UDCA の併用を考慮する。
3. 厚労省難治班 AIH 診療ガイドラインに準拠し、PSL 併用により AST/ALT/IgG の完全正常化(治療反応)が得られた場合は、維持量を設定し

投与を継続する。正常化が得られないか、ALT 上昇や肝予備能低下等を認める際には、PSL 抵抗性 AIH に準じて AZA 併用も含めた治療を検討する。

4. PBC 合併二次性骨粗鬆症を有する症例では、骨粗鬆症治療薬を投与しながら、PSL 維持量の調整、もしくは AZA による維持療法が望ましい。
5. PBC に対する治療は、PBC 診療ガイドラインに準拠して実施する (UDCA 不応例に対する治療含む)。
6. 治療に際しては、PBC および AIH の病名それぞれが必要である。

注:

Paris 基準: PBC および AIH の診断を共に満たすことで、PBC-AIH overlap 症候群の診断を行う基準。

(1)PBC の診断 (以下の 2 項目以上)

1)ALP が正常上限の 2 倍以上, あるいは GGT が正常上限の 5 倍以上

2)血清 AMA 陽性 3)胆管破壊病変(florid bile duct lesions)

(2)AIH の診断 (以下の 2 項目以上)

1)ALT が正常上限の 5 倍以上

2)血清 IgG が正常上限の 2 倍以上, あるいは血清抗平滑筋抗体陽性

3)中等度から高度のインターフェイス肝炎 (moderate or severe periportal or periseptal lymphocytic piecemeal necrosis)

(Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al: Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology 28; 296-301: 1998)