

自己免疫性肝疾患の病因・診断・治療

石 橋 大 海

要旨 自己免疫性肝疾患には、自己免疫性肝炎 (AIH)、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、および自己免疫性胆管炎 (AIC) が含まれる。AIH は肝細胞障害を主体し、PBC は肝内の小葉間胆管障害を、PSC は肝内外の中等大-大きな胆管の障害を特徴とする。AIC は抗ミトコンドリア抗体陰性で抗核抗体陽性の胆汁うっ滞を主体とする新しい概念の肝疾患として提唱されたが、現在ではPBCの亜型と考えられている。AIHの多くは副腎ステロイド薬に反応し、適切に治療される限り予後はよい。PBCも多くの症例は無症候性であるが、2-3割の症例は緩徐ながらも進行し、肝硬変に進展する。AIHと異なり副腎ステロイド薬は禁忌とされる。中年女性に多いAIH、PBCに対して若年-中年男性に多いPSCは胆汁うっ滞性肝硬変へ進展する率が高い。いずれの疾患も特異的な治療法がないために、肝硬変へ至った症例は肝移植のよい適応となる。

(キーワード: 自己免疫性肝疾患, 自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変, 原発性硬化性胆管炎)

PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
AUTOIMMUNE LIVER DISEASES

Hiromi ISHIBASHI

Abstract Autoimmune liver diseases include autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) and autoimmune cholangitis (AIC). Hepatocytes are the main target in AIH, while interlobular small bile ducts and intra-or extra-hepatic medium-sized to large-sized biliary ducts are the target in PBC and PSC, respectively. Though AIC was proposed as a new disease entity with anti-mitochondrial antibody-negative, anti-nuclear antibody positive cholestatic liver disease, it is assumed that AIC is a subtype of PBC at present. The majority of patients with AIH respond well to corticosteroid therapy, and the prognosis of the patients is good as long as they are properly treated. Most PBC cases are asymptomatic, but 20% to 30% of cases progress gradually and develop to cirrhosis. Corticosteroid is contraindicated in PBC.

Different from AIH and PBC which are predominant in middle-aged women, PSC is predominant in young to middle-aged men and the rate of progressing to cholestatic cirrhosis is high. Specific therapy is not available at present for all these diseases, and liver transplantation is a good choice of treatment when the patient develops cirrhosis.

(Key Words : autoimmune liver disease, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis)

自己免疫機序がその発症・進展に関わっていると想定される一群の肝疾患には、自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis : AIH)、原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis : PBC)、原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis : PSC)、および

自己免疫性胆管炎 (autoimmune cholangitis : AIC) が含まれる。いずれも原因が明らかにされておらず、根本的な治療法が見出されていないため、難病とされている。これらの疾患の病態および診断・治療について概説する。

国立病院長崎医療センター National Nagasaki Medical Center 臨床研究センター

Address for reprints : Hiromi Ishibashi, Clinical Research Center, National Nagasaki Medical Center, Kubara 2-1001-1 Omura, Nagasaki 856-8562 JAPAN

Received October 3, 2003

Accepted November 21, 2003

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis : AIH)

1. 診断基準

厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班により「自己免疫性肝炎診断指針」(Table 1) が示されている。診断にあたっては、まず他の原因による肝障害を除外するが、HCV 陽性の AIH の存在もありうる。主要所見として血中自己抗体、特に抗核抗体 (ANA)、抗平滑筋抗体 (SMA) の陽性が重視されており、 γ グロブリン値または IgG 値の上昇も強調されている。これら主要所見から AIH を疑い、組織学的検査を行う。国際診断基準 (Scoring system) (Table 2) のスコアを参考に診断する。国際診断基準は1993年提唱され、1999年に改訂がなされた¹⁾ descriptive criteria と scoring system が記載されている。

病型分類：出現する自己抗体により 3 ないし 4 病型に分類されている (Table 3)。

2. 頻度

年齢・性：厚生省特定疾患調査研究班平成9年度の全国調査²⁾によると、年齢は15歳から最高90歳までに分布し、好発年齢は男女ともに50歳代にピークを有する一峰性を示し、平均年齢は54.2±13.4歳である。男女比は1:6.3と女性に優位である。

有病率：全国疫学調査では、1995年の1年間に受療した AIH 患者数は推定6,800 (6,000-7,500) 人であった³⁾。全国の慢性肝炎受療患者数が381,000人、肝硬変まで含めると501,000人とする報告⁴⁾から計算して、AIH の罹患頻度は慢性肝炎・肝硬変患者総数の約1.4-1.8%と推察されている⁴⁾。

3. 病因

AIH の発症機序に関しては、遺伝的素因のある人にウイルス感染、薬剤などにより肝細胞障害が生じ、これが誘因となって肝細胞に特異的な自己抗原が免疫系細胞に提示・認識され自己免疫反応が誘導されると推測されているが、自己抗原が同定されておらず、自己免疫反応を惹起する誘因、発症に至る機構はいまだ明らかでない。AIH は免疫遺伝学的背景がきわめて重要であり、わが国においては約90%の症例は HLA-DR4 陽性であり、高齢者では DR2 陽性者が多い。

4. 治療ガイドライン

通常 AIH はプレドニゾロン (PSL) 治療によく反応し、良好な経過をたどることが多い。PSL 治療上重要なポイントは、1. 初期投与量は十分量 (30 mg/日以上) とすること、2. 減量は十分に時間をかけて行うこと、3. 維持療法を続ける必要があること、4. 長期投与にともなう副作用対策、である。PSL 効果不十分例や無効例に対して、アザチオプリン (azathioprine) が一般に使用されている。

最近ではウルソデオキシコール酸 (UDCA) による治療が一般的になっている⁵⁾。UDCA は軽症例に対しては第1選択薬ともなり得るほか、PSL の減量時、PSL 治療からの移行、PSL 副作用の軽減対策につながるものと考えられる。劇症化、あるいは急性肝不全を呈する症例、あるいは PSL 抵抗性で肝硬変・肝不全に到った症例に対しては、肝移植が行われている。

5. 経過・予後

AIH は通常は潜在的に発病し、症状を呈さないまま不顕性に進行し、半数近くは急性肝炎様症状で発症する。したがって、多くの症例で診断時は既に慢性肝炎ないしは肝硬変を呈している。しかし、

Table 1 自己免疫性肝炎指針 1996 (厚生省難治性の肝疾患調査研究班：自己免疫性肝疾患分科会)

概念
<p>中年以降の女性に好発し、慢性に経過する肝炎であり、肝細胞障害の成立に自己免疫機序がされる *1. 診断にあたっては肝炎ウイルス *2, アルコール, 薬物による肝障害, および他の自己免疫疾患にもとづく肝障害を除外する。免疫抑制剤, 特にコルチコステロイドが著効を奏す *3.</p>
主要所見
<p>1. 血中自己抗体 (特に抗核抗体, 抗平滑筋抗体など) が陽性。 2. 血清 γ-グロブリン値または IgG 値の上昇 (2 g/dl 以上). 3. 持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ値の異常. 4. 肝炎ウイルスマーカーは原則として陰性 *2. 5. 組織学的には肝細胞壊死所見および piecemeal necrosis をともなう慢性肝炎あるいは肝硬変であり, しばしば著明な形質細胞浸潤を認める. 時に急性肝炎像を呈する.</p>
注
<p>*1 : 本邦では HLA-DR4 陽性症例が多い. *2 : 本邦では C 型肝炎ウイルス血症をともなう自己免疫性肝炎がある. *3 : C 型肝炎ウイルス感染が明らかな症例では, インターフェロン治療が奏効する例もある.</p>
診断
<p>上記の主要所見 1 から 4 より, 自己免疫性肝炎が疑われた場合, 組織学的検索を行い, 自己免疫性肝炎の国際診断基準 (後記) を参考に診断する.</p>

Table 2 自己免疫性肝炎の国際診断基準 (Scoring system : 1999年)

検査項目	点数	総合点による評価
女性	+2	治療前：自己免疫性肝炎確診例 >15点 自己免疫性肝炎疑診例 10-15点
ALP/ASTまたはALT比	注1	治療後：自己免疫性肝炎確診例 >17点 自己免疫性肝炎疑診例 12-17点
<1.5	+2	注釈 1. ALP: AST=(ALP/ALP 正常上限)/(ASTまたはALT/ASTまたはALT 正常上限) 2. マウスの組織やHEp-2細胞を基質に用いた間接蛍光抗体法による力価, 小児における自己抗体の力価は低い. 3. A型, B型およびC型肝炎ウイルス関連マーカーを測定し, それらがいずれも陰性でありながら, ウイルス感染が疑われたら, EBVまたはCMVが関与している可能性がある. 4. 肝毒性のある, またはそれが疑われている薬剤を最近服用したかあるいは現在も服用している. 5. 胆管病変とは, PBCまたはPSCにみられる胆管病変, すなわち肉芽腫性胆管炎または胆管周囲に高度の線維化があり, 胆管は減少している. あるいは, 銅/銅関連蛋白の沈着をともなって門脈域に胆管が増殖している. 6. 別の要因を疑う組織学的な特徴があるか, またはそれを合併している. 7. 患者本人か1親等の親戚の者が他の自己免疫疾患を合併している. 8. 付加的項目はANA, SMAおよびLKM1がいずれも陰性の者に適応する. 9. 他の自己抗体とはp-ANCA, anti-LCI, anti-SLA, anti-ASGPR, anti-LPおよびanti-sulfatideである. 10. HLA DR3とDR4は, 主に北ヨーロッパのcaucasoidや日本人のAIHに多い. 11. 治療の効果判断は原著論文のTable 7にしたがう. 点数は治療前のそれに加算する. 12. 完全寛解と再燃については, 原著論文のTable 7の定義にしたがう.
1.5-3.0	0	
>3.0	-2	
血清γglobulinまたはIgG値の正常上限との比		
>2.0	+3	
1.5-2.0	+2	
1.0-1.5	+1	
<1.0	0	
ANA, SMAまたはLKM-1の力価	注2	
>1:80	+3	
1:80	+2	
1:40	+1	
<1:40	0	
抗ミトコンドリア抗体	陽性	-4
肝炎ウイルスマーカー	陽性	-3
	陰性	+3
薬剤服用歴	注4	
あり	-4	
なし	+1	
平均アルコール摂取量		
<25g/日	+2	
>60g/日	-2	
肝組織		
Interface hepatitis	+3	
著しい形質細胞浸潤	+1	
肝細胞のロゼット様配列	+1	
上記所見なし	-5	
胆管病変	-3	注5
その他の所見		注6
他の自己免疫疾患の合併	+2	注7
付加的検査項目		注8
他の自己抗体	+2	注9
HLA DR3またはDR4	+1	注10
治療に対する反応性		注11
完全寛解	+2	注12
再燃	+3	

Table 3 自己免疫性肝炎の分類 (Manns)

型	自己抗体			抗平滑筋抗体
	抗核抗体	LKM 1-Ab	SLA-Ab	
I型	+	-	-	+/-
II型	-	+	-	-
III型	-	-	+	-
IV型	-	-	-	+

劇症化, あるいは急性肝不全を呈する症例は少ない. それらの多くは臨床診断が下されないため免疫抑制剤が未使用のままであるか, 診断が下されても十分量が投与さ

れない, あるいは服薬の中断で増悪した症例である⁸⁾.

予後は大部分の症例では免疫抑制剤に適切に使用することで良好である. 死因は, 急性肝不全および肝硬変末期の肝不全である. 少数例ではあるが肝細胞癌もみられる. その他PSLの副作用によると思われる感染症死もある. 維持治療後は免疫抑制剤の早期減量ないしは離脱にともない再燃し, 肝不全を呈し, 死亡する例が多い.

合併症: AIHでは高頻度に他の自己免疫性疾患を合併する. 慢性甲状腺炎, シェーグレン症候群, 関節リウマチが多い. 長期観察報告によると肝細胞癌の発生は

Table 4 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 診断基準 (厚生省「難治性の肝炎」調査研究班) 1992年

概念	中年以後の女性に好発し、皮膚掻痒感で初発することが多い。黄疸は出現後は消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。なお、皮膚掻痒感、黄疸など肝障害にもとづく自覚症状を欠く場合があり、無症候性 (asymptomatic) PBC とよび、無症候性のまま数年以上経過する場合がある。
1. 検査所見	黄疸の有無にかかわらず、血沈の促進、血清中の胆道系酵素 (ALP など)、総コレステロール、IgM の上昇を認める。抗糸粒体抗体 (AMA) または抗 pyruvate dehydrogenase (PDH) 抗体が高頻度に陽性で、高力価を示す。
2. 組織学的所見	肝組織では中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管に慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic non-suppurative destructive cholangitis: CNSDC) あるいは胆管消失を認める。連続切片による検索で診断率は向上する。
3. 合併症	高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫をともなう。 Sjögren 症候群、慢性関節リウマチ、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。
4. 鑑別	慢性薬剤起因性肝内胆汁うっ滞、肝内型原発性硬化性胆管炎、成人性肝内胆管減少症など。
【診断】	次のいずれか1つに該当するものをPBCと診断する。 1) 組織学的にCNSDCを認め、検査所見がPBCとして矛盾しないもの。AMAまたは抗PDH抗体が陰性例もまれに存在する 2) AMAまたは抗PDH抗体が陽性で、組織学的にはCNSDCを認めないが、PBCに矛盾しない (compatible) 組織像を示すもの 3) 組織学的検索の機会はないが、AMAまたは抗PDH抗体が陽性で、しかも臨床像および経過からPBCと考えられるもの

1.2%と報告されている。

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis: PBC)

1. 診断基準

PBCの診断基準は、わが国では厚生省「難治性の肝炎」調査研究班(1992年)による基準(Table 4)が用いられているが、欧米でもほぼ同じ基準である。臨床病期はTable 5のように定義されている。

診断には組織診断とともに抗ミトコンドリア抗体(AMA)の存在が重要視されている。AMAの陽性率は約90%である。30歳以上の一般集団における陽性率は0.58%である⁷⁾。AMAの対応抗原はピルビン酸脱水素酵素のE2-コンポーネント(PDC-E2)をはじめとする2-オキソ酸脱水素酵素複合体の構成成分であることが明らかにされている⁸⁾。ミトコンドリア抗原のみではなく

Table 5 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の臨床病期

無症候性 PBC (aPBC)	皮膚掻痒感、黄疸など肝障害にもとづく自覚症状を欠く
症候性 PBC (sPBC)	
s1PBC	皮膚掻痒感のみをともなう
s2PBC	黄疸をともなう(総ビリルビン値2.0 mg/dl 以上)

核抗原に対する抗体も出現する。

2. 頻度

わが国における患者数はおよそ12,000人、有病率は人口100万対100人と推定されている⁹⁾。1974年わずか10名程度であった年間登録者数が1989年には250名を超え、その後250名前後を推移している¹⁰⁾¹¹⁾。登録総数は1998年までに2,800人を超えたが、増加しているのは無症候性PBCである¹¹⁾。特定疾患治療研究事業で医療費の公費負担を受けているPBC患者数(原則として症候性PBC)は1999年では6,527名であった¹²⁾。男女比は1:8であり、年齢中央値は60歳(15-106歳)である¹²⁾。

3. 病因

PBC患者の肝臓の免疫組織学的特徴として、①障害胆管周囲に高度のT細胞が浸潤、②小葉間胆管上皮細胞表面にHLAクラスI抗原が異所性に発現、③小葉間胆管上皮細胞表面にHLAクラスI抗原の発現が増強、④接着因子の発現増強、とともに、⑤抗PDC-E2抗体が認識する分子が小葉間胆管上皮細胞表面に存在すること、などがあげられる。これらの観察結果より、胆管障害にT細胞が重要な役割を担い、肝内胆管上皮そのものが免疫反応の直接の標的であると考えられるが、機序の詳細は不明である。

4. 治療ガイドライン

根治的治療法は確立していない。UDCAの治療効果

が国内外において評価され、第1選択薬として広く使用されている¹³⁾。UDCAの長期使用は肝移植までの期間を延長する¹³⁾。進行例に対しては生体肝移植がよい適応となる。肝移植適応の時期決定にはMayoモデルによる予後予測式が用いられているが、わが国では「日本肝移植適応研究会」によるPBCの肝移植適応基準¹⁴⁾が用いられている。末期例に対する肝移植の5年生存率は75-80%と肝移植の成績はよい。

5. 経過・予後

無症候性PBCは無症候性PBCにとどまる限り予後は大変よいが、約10-40% (5年間で約25%)は症候性へ移行する¹¹⁾。黄疸期(S₂PBC)になると進行性で予後不良である。5年生存率は、血清T. Bil値が2.0mg/dlでは60%、5.0mg/dlになると55%、8.0mg/dlを超えると35%となる¹¹⁾。

合併症：合併症としては、自己免疫性疾患の頻度が高い¹¹⁾。悪性腫瘍の合併は111例(全体の3.3%)で、そのうち肝細胞癌は27例(24%)と最も多い¹¹⁾。

自己免疫性胆管炎 (autoimmune cholangitis : AIC)

AMAは陰性であるがANA陽性でPBC類似の臨床像・病理組織像を呈する病態に対してAutoimmune cholangiopathyないしはAutoimmune cholangitis (AIC)という概念が提唱されたが、現在ではPBCの一亜型との考え方が強い。初期には副腎皮質ホルモン薬が有効であるが、漸減し、維持療法段階ではUDCAに切り替える。

原発性硬化性胆管炎

(primary sclerosing cholangitis : PSC)

肝内のみならず肝外の胆管にも線維性の狭窄を来す慢性炎症性疾患である。組織学的に線維性閉塞性胆管炎の所見が特徴的である。胆管結石症、胆管炎、胆管の手術、胆管癌など胆管狭窄の病因が明確な2次性硬化性胆管炎とは区別される。炎症性腸疾患の合併が特徴的であり、欧米では87%に潰瘍性大腸炎、13%にクローン病の合併がみられるが、本邦では潰瘍性大腸炎合併率は約10%と低い。本症は本邦では欧米に比し稀である。

経過は胆汁うっ滞を呈して慢性に進行し、最終的には肝硬変から肝不全に至る。診断後の生存期間は約12年と報告されている。欧米では胆管癌の合併率が10-15%と高く、合併した場合予後は不良である。

文 献

1) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al : Inter

national Autoimmune Hepatitis Group Report : review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* **31** : 929-938, 1999

- 2) 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炎調査研究班, 平成10年度研究報告, p, 8-11. 1999
- 3) 森 満ほか : 難治性肝疾患の全国疫学調査成績, 厚生省特定疾患に関する疫学研究班. 平成8年度業績集, p, 23-27. 1996
- 4) 戸田剛太郎, 渡辺文時, 銭谷幹男 : 自己免疫性肝炎. 発生の疫学. 日内会誌 **88** : 572-577, 1999
- 5) Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S et al : Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* **13** : 490-495, 1998
- 6) 石橋大海, 稲葉頌一 : 劇症肝炎-診断と治療-(2) 自己免疫性肝炎, 肝・胆・膵フロンティア 9, 急性肝不全 (沖田極ら編). p, 23-31. 東京, 診断と治療社, 2000
- 7) 賀古 眞, 柴田 實, 小野塚靖ほか : わが国の一般集団における抗ミトコンドリア抗体の検討. 厚生科学研究費補助金, 特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成12年度研究報告書, 2001
- 8) Nishio A, Coppel R, Ishibashi H et al : The pyruvate dehydrogenase complex as a target autoantigen in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* **14** : 535-547, 2000
- 9) 森 満, 玉腰暁子, 小嶋雅代ほか : 難治性肝疾患の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患調査研究事業「特定疾患に関する疫学調査」平成8年度研究業績集, p, 23-27. 1997
- 10) Hirohara J, Nakano T, Inoue K et al : Epidemiology and prognosis of primary biliary cirrhosis in Japan. In : Nishioka M, Watanabe S, Arima K, editors. *Autoimmune Liver Disease-Its Recent Advances*. p, 111-122, Tokyo, Elsevier Science BV, 2000
- 11) 井上恭一, 廣原淳子, 仲野俊成ほか : 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 全国調査結果 (第18報). 厚生省特定疾患調査研究事業「特定疾患に関する疫学調査」平成9年度研究業績集, p, 25-31. 1998
- 12) 坂内文男, 森 満 : 原発性胆汁性肝硬変 (PBC)

と劇症肝炎に関する臨床調査個人票の有用性の検討.
厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業「難
治性の肝疾患に関する研究班」平成12年度研究報告
書, 2001

- 13) Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek et al
: Combined analysis of randomized controlled
trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary

cirrhosis. *Gastroenterology* **113**: 884-890, 1997

- 14) 小幡 裕, 橋本悦子: 原発性胆汁性肝硬変における
肝移植の適応. 市田文弘, 谷川久一編. 肝移植適応
基準, 日本肝移植適応研究会記録. p, 3-25, 東京, 国
際医書出版. 1991

(平成15年10月3日受付)

(平成15年11月21日受理)