

Figure 3. 病理組織所見 A: 病理組織学的には、N/C比の極めて高い異型細胞の充実性増殖が認められた(HE染色×4). B: 核異型が強く、クロマチンは著明に増加しており、核小体が明瞭に観察された(HE染色×40). C: 特殊・免疫染色: CD56陽性(×40). D: 特殊・免疫染色: MIB-1陽性(×40).

Chemotherapy
(VP-16 + CDDP)

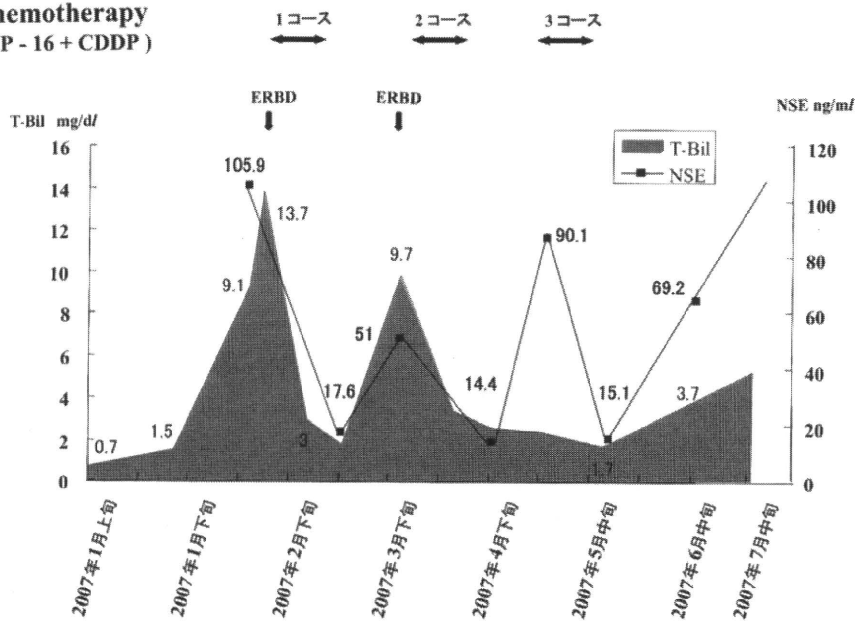


Figure 4. 臨床経過: 経過中、閉塞性黄疸を認めたため、2007年2月下旬ERBD施行。減黄を確認後、化学療法(cisplatin + etoposide)を計3コース施行した。NSEは各コース後に低下を認めた。

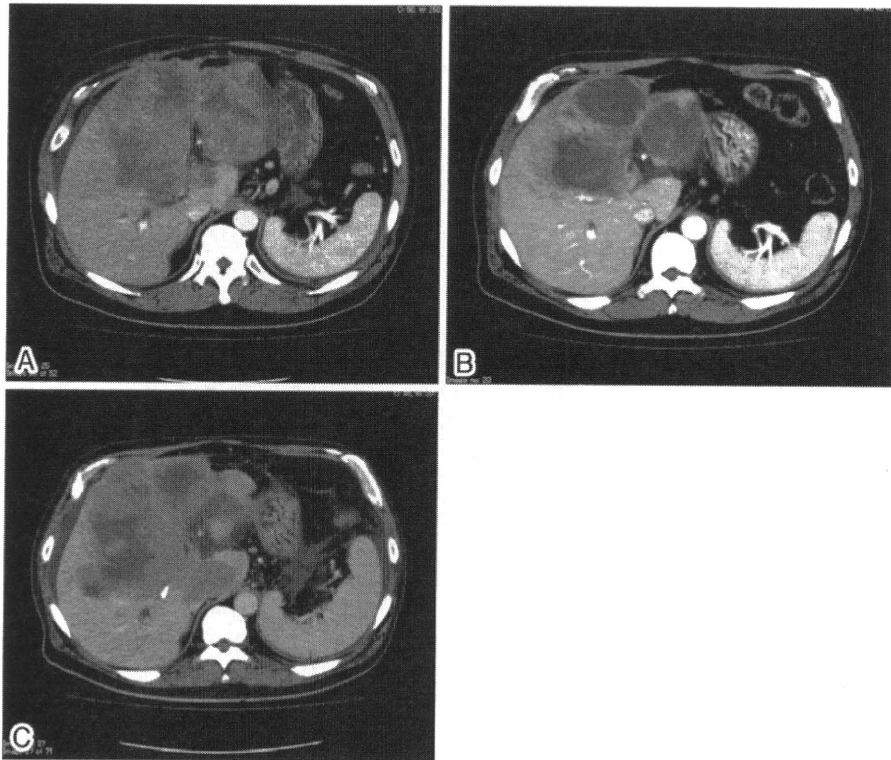


Figure 5. 化学療法前後のCT検査：化学療法前のCT検査（A）に比べ1コース終了後のCT検査（B）では腫瘍の分葉化を認め、縮小傾向であった。3コース終了後のCT検査（C）では、再び増大した。

断し、化学療法を施行することとなった。しかし2月中旬の採血検査でT-Bil 14.2mg/dl、D-Bil 9.2mg/dlと腫瘍の増大による閉塞性黄疸を認めたため内視鏡的逆行性胆道ドレナージ（endoscopic retrograde biliary drainage；ERBD）を施行し、8Frのプラスチックステントを挿入した。その後、T-Bil 3.6mg/dlまで減黄できたため、化学療法による治療を検討した。化学療法は、過去の報告例²⁾を参考に神経内分泌の性質を有する肺小細胞癌と同様のcisplatinとetoposide併用療法を選択した。患者本人、および家族に十分なインフォームド・コンセントを行い2月下旬から化学療法を開始した。化学療法開始後、NSEは一時的に14.4ng/mlまで低下したが、3コース目の化学療法開始時には、治療開始前と同程度まで上昇していた。1コース終了後のCT検査では、腫瘍は縮小し、その後約2カ月間SD（stable disease）を維

持していたが、3コース終了後のCT検査で腫瘍の増大を認めた（Figure 5A～C）。3コース終了後より全身状態が悪化し、脱水をともなった腎機能低下が出現したため、人工透析を施行したが腎機能は改善せず、治療開始日から第137病日に永眠された。

II 考 察

神経内分泌癌の原発巣は、消化管がほとんどであり、肝原発の神経内分泌癌は非常にまれである¹⁾。医学中央雑誌で「肝臓」、「神経内分泌腫瘍」さらに、PubMedで「liver」、「neuroendocrine carcinoma」をキーワードとして検索すると、1983年から2009年10月までで、肝原発神経内分泌癌（カルチノイド、会議録は除く）の報告例は自験例も含め23症例であった。画像検査における肝原発神経内分泌癌の特徴としては、超音波検査では不均一な高エコーとして描出されることが多

Table 2. 肝原発神経内分泌癌の報告例

	First author/Year	Age/Sex	Follow up (months)	Status	Metastasis	Liver tumor	Tumor size (cm)	Immunohistochemistry	Medication
1	Xi/1986	83/F	NR	dead	LN, lung	multiple	NR	gastrin, pancreatic polypeptide	NR
2	Hsueh/1993	8/F	4	dead	heart, IVC, lung	solitary	16	NSE, chromogranin, synaptophysin	NR
3	Tsuchimochi/1995	45/M	2	dead	lung, bone	multiple	NR	chromogranin	radiation
4	Zanconati/1996	56/M	5	dead	liver	solitary	NR	CK, NSE, chromogranin	operation
5	Zanconati/1996	69/M	1	dead	NR	solitary	NR	CK, NSE, chromogranin	no medication
6	Zanconati/1996	89/M	1	dead	NR	solitary	NR	CK, NSE	no medication
7	Fukunaga/1996	84/M	1	dead	lung, bone	multiple	5	CK, NSE, chromogranin	chemotherapy + radiation
8	Ferrero/1998	42/F	120	alive	NR	multiple	NR	CK, chromogranin	chemoembolization
9	山中/1998	64/M	5	alive	bone, brain	solitary	3	CK, chromogranin	operation
10	Plichowska/1999	57/M	16	dead	lung, liver	solitary	25	chromogranin, CEA, CA19-9	operation
11	Plichowska/1999	65/F	39	dead	LN, lung	multiple	26	chromogranin, CEA, CA19-9, NSE, CK	chemotherapy
12	Kaya/2001	72/M	NR	dead	bone	multiple	22	CK, chromogranin	no medication
13	Ishizu/2003	81/M	5	dead	lung, bone	multiple	5	CK, NSE	no medication
14	Ishida/2003	72/M	NR	NR	LN	solitary	3	NSE	operation
15	Kim/2004	53/M	NR	NR	lung	solitary	13	CK, NSE, synaptophysin	NR
16	Kim/2006	67/M	NR	NR	NR	solitary	NR	synaptophysin, CD56	NR
17	石部/2006	51/M	13	alive	LN, bone	solitary	10	synaptophysin, CA19-9	no medication
18	Lee/2006	75/M	NR	NR	LN	multiple	NR	synaptophysin, chromogranin	operation
19	Yasuda/2006	71/M	5	dead	LN, lung	multiple	7	CD56, CK, NSE, chromogranin	no medication
20	Garcia/2006	50/M	16	dead	liver	solitary	5	CK, chromogranin, synaptophysin	chemoembolization
21	尾崎/2007	73/M	24	alive	none	solitary	2	CK, chromogranin	operation
22	Yang/2009	65/M	12	dead	LN	solitary	7.5	Ki-67	operation
23	自験例	55/M	7	dead	LN	solitary	12	CK, chromogranin, synaptophysin, CD56	chemotherapy

IVC : inferior vena cava, LN : lymph node, CK : cytokeratin, NR : not recorded.

く、単純CT検査ではlow density, 造影CT検査では腫瘍の中心はlow, 辺縁は造影効果を認め、内部に壊死をともなっていることが多い³⁾。画像所見では転移性肝腫瘍や肝内胆管癌と類似しているため、画像所見のみで確定診断をつけることは非常に困難で、手術や病理解剖による組織学的検査により神経内分泌癌と診断されることがほとんどである⁴⁾⁵⁾。本例も画像所見からは、原発性肝細胞癌や転移性肝腫瘍は否定的であり、肝内胆管癌が疑われたが、NSE値が高値であり、他の腫瘍性病変の可能性も否定できなかった。確定診断を得るために肝腫瘍生検を施行し、病理組織学的に神経内分泌癌と診断された。

病理組織学的特徴としては、好酸性の細胞質と染色性に富む円形～紡錘形の核を有した細胞を認め、カルチノイド腫瘍に類似したロゼット構造や、充実結節やシート状胞巣を認めることもあるが、壊死巣をとまうことも多く、診断には免疫染色が有効であるとの報告がある⁶⁾⁷⁾。本例でも、神経内分泌癌に特徴的とされているsynaptophysin陽性で、chromograninも一部が陽性であった。また、CD56染色は過去の報告例において、NSEと同様に神経系マーカーとして診断に用いられており、本症例でも陽性であった⁸⁾⁹⁾。

治療に関しては、これまで手術が最も多く選択されており、化学療法や放射線治療、さらに血管塞栓術による治療例の報告もある¹⁰⁾¹¹⁾。ただし手術をしても再発することが多く、神経内分泌癌の1つであるカルチノイド腫瘍とは異なり、予後は不良である¹⁾¹²⁾。その理由としては、早期の段階では自覚症状に乏しく、NSE以外の腫瘍マーカーの上昇が見られないため、腫瘍がかなり増大してから発見される例が多いことが推測される。現在までの報告に自験例も含めて発見時の腫瘍径について検討すると、発見時の平均腫瘍径は10.8cmであった(Table 2)^{2)~8)10)~21)}。切除可能な症例は、術後に病理診断により診断可能であるが、切除不能な症例では、生前に診断をつけることは極めて困難である。また、石部らの検討によると肝原発の神経内分泌癌に関しては、5年生存率は5.8%と報告されており、極めて予後不良である³⁾。実

際、Table 2の報告例のうち、経過観察期間が記載されている17例のうち約半数(8例)は、半年以内に死亡している。早期発見が困難であり根治的切除可能な症例が少ないことに加え、腫瘍の悪性度が非常に高く、進行も速く根治術後の再発も多いことも予後不良の原因の1つと思われる。

今回われわれは、切除不能肝腫瘍に対して経皮的肝腫瘍生検を施行し、免疫組織染色の結果などから肝原発神経内分泌癌と診断した。本症例も、初診時に腫瘍径が12cmと巨大であり、腫瘍による閉塞性黄疸を合併しており、極めて予後不良な状態であった。本症例では、肝腫瘍生検により確定診断が得られたため、cisplatinとetoposideによる併用化学療法を施行し、一時的ではあるが腫瘍は縮小した。その結果、患者は退院可能となり、患者のQOL (quality of life) は一時的ではあるが改善した。外科的切除不能例で確定診断が得られない肝腫瘍に対しては、治療方針を決定するために、肝腫瘍生検も積極的に考慮すべきであると思われた。肝原発神経内分泌癌に対する化学療法については、今後、さらに症例を重ねて治療効果の高いregimenの検討が必要と思われた。

結 語

今回、われわれは肝腫瘍生検にて肝原発神経内分泌癌と診断し、化学療法を施行した1例を経験した。

文 献

- 1) 岩淵三哉, 佐野壽昭: 消化管の内分秘細胞腫瘍。病理と臨床 17:1253-1262:1999
- 2) Kim YH, Kwon R, Jung GJ, et al: Extrapulmonary small-cell carcinoma of the liver. J Hepatobiliary Pancreat Surg 11: 333-337:2004
- 3) 石部敦士, 望月康久, 鬼頭文彦, 他: 肝原発神経内分泌癌の1例。日本消化器外科学会雑誌 39: 566-571:2006
- 4) Ishida M, Seki K, Tatsuzawa A, et al: Primary hepatic neuroendocrine carcinoma coexisting with hepatocellular carcinoma in hepatitis C liver cirrhosis: report of a case. Surg Today 33:214-218:2003
- 5) 尾崎 岳, 海堀昌樹, 小池保志, 他: 肝原発内分秘細胞癌の1切除例。臨床外科 62:553-557:2007

- 6) Xi YP, Yu JY: Primary neuroendocrine carcinoma of the liver. *Ultrastruct Pathol* 10; 331-336: 1986
- 7) Zanconati F, Falconieri G, Lamovec J, et al: Small cell carcinoma of the liver: a hitherto unreported variant of hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 29; 449-453: 1996
- 8) Garcia MT, Bejarano PA, Yssa M, et al: Tumor of the liver (hepatocellular and high grade neuroendocrine carcinoma): a case report and review of the literature. *Virchows Arch* 449; 376-381: 2006
- 9) Choi SJ, Kim JM, Han JY, et al: Extrapulmonary small cell carcinoma of the liver: clinicopathological and immunohistochemical findings. *Yonsei Med J* 48; 1066-1071: 2007
- 10) Kaya G, Pasche C, Osterheld MC, et al: Primary neuroendocrine carcinoma of the liver: an autopsy case. *Pathol Int* 51; 874-878: 2001
- 11) Fukunaga M: Neuroendocrine carcinoma of the liver: an autopsy case. *Pathol Int* 48; 481-485: 1998
- 12) Tsuchimochi S, Nakajo M, Inoue H, et al: Primary hepatic neuroendocrine carcinoma with multiple metastases: a case report. *Radiat Med* 13; 183-185: 1995
- 13) Hsueh C, Tan XD, Gonzalez-Crussi F: Primary hepatic neuroendocrine carcinoma in a child. Morphologic, immunocytochemical, and molecular biologic studies. *Cancer* 71; 2660-2665: 1993
- 14) Ferrero A, Gallino C, D'Aloisio G, et al: Primary neuroendocrine carcinoma of the liver: difficult diagnosis of a rare neoplasm. *Acta Chir Belg* 99; 299-302: 1999
- 15) 山中秀高, 末永昌宏, 国場良和, 他: 肝切除後, 早期に遠隔転移を認め, 診断に難渋した肝原発神経内分泌癌の1例. *肝臓* 39; 261-267: 1998
- 16) Yasuda E, Takeshita A, Murata S, et al: Neuroendocrine carcinoma of the liver associated with dermatomyositis: autopsy case and review of the literature. *Pathol Int* 56; 749-754: 2006
- 17) Ishizu A, Yokoyama K, Yoshiki T: Primary neuroendocrine carcinoma of the liver diagnosed at autopsy. *J Gastroenterol Hepatol* 18; 1002-1004: 2003
- 18) Kim KJ, Yim HJ, Kim MJ, et al: A case of primary small cell neuroendocrine carcinoma of the liver. *Korean J Gastroenterol* 48; 37-41: 2006
- 19) Lee SH, Kim KA, Lee JS, et al: A case of primary neuroendocrine carcinoma of liver presenting with liver abscess. *Korean J Gastroenterol* 48; 277-280: 2006
- 20) Yang CS, Wen MC, Jan YJ, et al: Combined primary neuroendocrine carcinoma and hepatocellular carcinoma of the liver. *J Chin Med Assoc* 72; 430-433: 2009
- 21) Pilichowska M, Kimura N, Ouchi A, et al: Primary hepatic carcinoid and neuroendocrine carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical study of five cases. *Pathol Int* 49; 318-324: 1999

(論文受領, 平成22年5月10日)
受理, 平成22年8月9日

A case of primary hepatic neuroendocrine carcinoma diagnosed by the needle biopsy

Hiroko HASEGAWA, Noriyoshi KUZUSHITA, Shoichi NAKAZURU, Mari ITOH, Manabu ARAKI, Chiaki YOSHIOKA, Shigeki SUEMURA, Makiyo OHTA, Toshiyuki YOSHIO, Takashi TOYAMA¹⁾, Yoshihiro IKURA²⁾ and Eiji MITA¹⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology and Hepatology, National Hospital Organization, Osaka National Hospital

²⁾ Department of Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine

The patient was a 55-year-old man with a large hepatic tumor measuring 12×12cm in the left lobe. To obtain the histological diagnosis, the target liver biopsy was performed. Histologically, the tumor revealed as a neuroendocrine carcinoma. After the diagnosis, he received the chemotherapy (CTX) with etoposide and cisplatin. Serum levels of NSE and the tumor size were decreased after the first course of CTX. We here report a case of primary hepatic neuroendocrine carcinoma treated with CTX following the diagnosis by the needle biopsy.

後天性免疫不全症候群に関連した特発性食道潰瘍の2例

由雄 敏之* 葛下 典由* 小川 吉彦**
笠井 大介** 上平 朝子** 三田 英治*

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス(HIV; human immunodeficiency virus)の感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群(AIDS; acquired immunodeficiency syndrome)は、種々の臓器に多彩な病変を伴う。とくに食道においてはHIV感染症の経過中、約30%の症例で病変を認めるとされており¹⁾AIDS診断に重要な臓器の一つである。今回われわれは、特発性食道潰瘍と診断し、多剤併用抗レトロウイルス療法(HAART; highly active anti-retroviral therapy)にて軽快した2症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

I. 症例 1

患者: 20歳代, 男性

主訴: 吐血, HIV精査

既往歴: 1990年頃 虫垂炎手術, 左鼠径部へ

ルニア手術, 1995年頃 腸閉塞

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2009年1月頃から全身倦怠感, 38℃の発熱を認め, 3月から頭痛, 咽頭痛を認めた。5月に他院での造影CTにて食道壁肥厚を認めるも, 実家のある大阪の病院で精査することとなった。同年5月18日, 他院でHIV抗体陽性が判明, 当院感染症内科に5月20日紹介予定であったが, 突然吐血し5月19日に当院へ救急搬送された。

来院時現症: 血圧 118/50 mmHg, 脈拍 86/min, 意識清明, 眼結膜に貧血あり, 黄染なし, 硬口蓋, 舌に白苔あり, 胸腹部に異常なし, 体表リンパ節は触知せず。

入院時血液検査所見(表1): CD4陽性Tリンパ球数 46/ μ l, HIV1-RNA量 50,700 copies/ml

入院時上部内視鏡: 食道中部から下部にかけて2~3cm大の打ち抜き様の潰瘍が多発しており, そのうち一つの潰瘍に露出血管と付着する凝結塊を認めた。

臨床経過: 入院時に緊急内視鏡を施行したと

Key words: 特発性食道潰瘍, 後天性免疫不全症候群, 多剤併用抗レトロウイルス療法, HIV感染症

Toshiyuki Yoshio/Noriyoshi Kuzushita/Yoshihiko Ogawa/Daisuke Kasai/Tomoko Uehira/Eiji Mita

*独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科 **同 感染症内科

(〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14)

ころ、食道に多発する打ち抜き様潰瘍を認め、その一つに凝結塊の付着を認めたためクリッピングを行った(図 1a, b)。食道サイトメガロウイルス(CMV)潰瘍を疑い入院翌日からガンシクロピルの投与を開始したが、第4病日の内視

鏡検査で病変は不変、嚥下時疼痛などの症状は改善しなかった。入院後のCMV-Agは陰性、血清CMV-DNAは感度以下であり、内視鏡生検でも核内封入体の保有細胞を認めず、CMV感染は否定的であった。単純ヘルペスウイルス

表1 症例1:入院時検査所見

WBC	5,400 / μ l	T-bil	0.5 mg/dl	HIV1-RNA 量	50,700 copies/ml
neut	75.9 %	UN	13 mg/dl	CD4	46/ μ l
lymph	8.2	CRE	0.55 mg/dl	CD4/8 比	0.10
mono	15.2	ALB	3.4 g/dl	HBs-Ag	(-)
eosino	0.2	CRP	1.67 mg/dl	HBs-Ab	(+)
baso	0.5			HCV-Ab	(-)
RBC	419 / μ l			HBV-PCR	1.8 以下検出せず
Hb	12.0 g/dl			CMV-Ag(-)	(-)
Ht	35.9 %			(C7-HRP)	
Plt	19.1 $\times 10^4$ / μ l			CMV-DNA	2.0 $\times 10^4$ 未満
AST	39 IU/l			HSV-IgG /抗体価	(+) /26.7
ALT	25 IU/l			HSV-IgM /抗体価	(-) /0.45
LDH	163 IU/l			HSV-DNA	2.0 $\times 10^4$ 未満
				B-D グルカン	5.0 以下

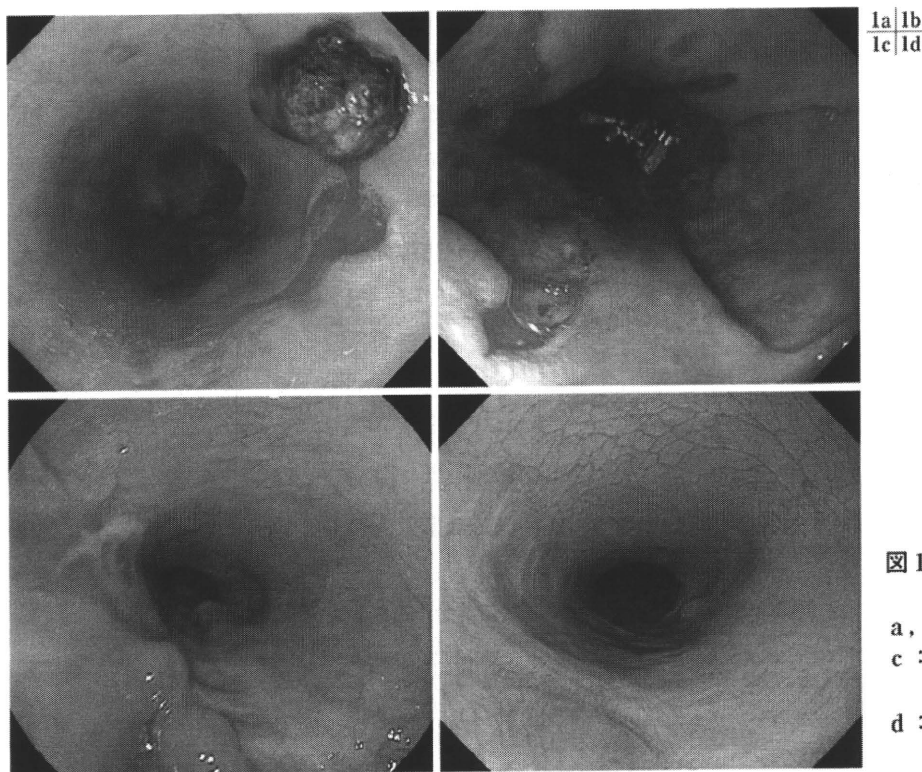


図1 症例1:内視鏡写真

- a, b : 入院時
- c : HAART 導入 2週間後
- d : HAART 導入 2カ月後

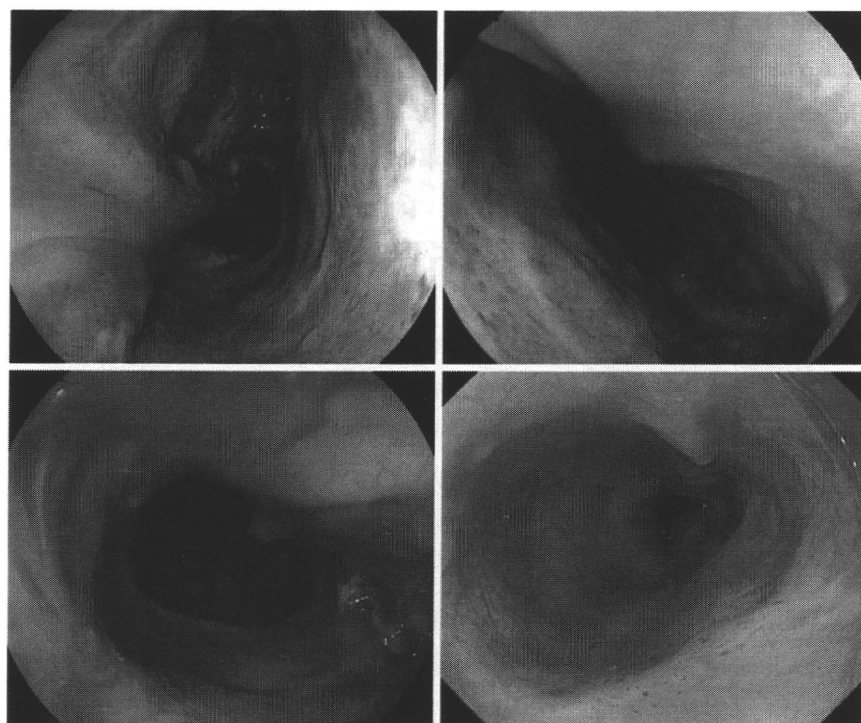
(HSV)潰瘍、特発性潰瘍の可能性も考慮し、アシクロビルに変更して11日間投与したが改善しなかった。血清HSV-DNA感度以下、HSV-IgM(-)、HSV-IgG(+)であり、内視鏡生検検体のCMV、HSVの免疫染色も陰性であった。また口腔内、食道のカンジダ症については、フルコナゾールを2週間投与し軽快したが、潰瘍

の改善は認めなかった。

以上の臨床経過より特発性食道潰瘍と診断し、抗HIV療法を導入することとした。第16病日からツルバダ®(TDF/FTC)+レクシヴァ®(FPV)+ノービア®ソフトカプセル(RTV)の組み合わせでHAARTを導入した。HAART導入数日後から症状の改善を認め、経

表2 症例2：入院時検査所見

WBC	2,400 / μ l	T-bil	0.6 mg/dl	HIV1-RNA量	1,710,000 copies/ml
neut	71.2 %	UN	9 mg/dl	CD4	30/ μ l
lymph	12.7	CRE	0.87 mg/dl	CD4/8比	0.21
mono	14.0	ALB	2.7 g/dl	HBs-Ag	(-)
eosino	1.8	CRP	0.20 mg/dl	HBs-Ab	(+)
baso	0.3			HCV-Ab	(-)
RBC	352 / μ l			HBV-PCR	1.8以下検出せず
Hb	11.9 g/dl			CMV-Ag(-)	(+)
Ht	33.7 %			(C7-HRP)	3/54,400
Plt	12.6×10^4 / μ l			CMV-DNA	1.2×10^2
AST	44 IU/l			HSV-IgG/抗体価	(+)/32
ALT	31 IU/l			HSV-IgM/抗体価	(-)/0.45
LDH	205 IU/l			B-D グルカン	54.4



2a|2b
2c|2d

図2 症例2：内視鏡写真

- a：入院時
- b：HAART導入2週間後
- c：HAART導入6週間後
- d：HAART導入3カ月後

過観察の内視鏡検査でも2週間後(図1c)に潰瘍の軽快を認め、2カ月後(図1d)には癒痕化に至った。

II. 症例2

患者：40歳代、男性

主訴：食思不振、傾眠傾向、便失禁

既往歴：2007年に带状疱疹

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：2008年9月に体調不良を訴え、他院を受診したが、とくに異常はなく心療内科受診を勧められた。2009年1月咽頭痛が出現、3月に自転車で移動中に自分の居場所がわからなくなり、さらに頭呆感が出現した。3月12日にはADL(日常生活動作)低下を認め自宅で寝たきりとなり、便失禁などが出現したため、3月16日、他院へ救急搬送されカリニ肺炎と診断されるとともにHIV抗体陽性であることが判明し、24日、精査加療目的にて当院転院となった。

入院時現症：意識JCS0-1、眼結膜に貧血なし、黄染なし。胸腹部に異常なし、表在リンパ節は触知せず。MMT：上肢rt3+/5, lt3+/5, 下肢rt2-3/5, lt2-3/5。指鼻試験左右とも稚拙、膝踵試験左右とも稚拙。

入院時血液検査所見(表2)：CD4陽性Tリンパ球数30/ μ l, HIV1-RNA量1,710,000 copies/ml

入院時上部内視鏡所見：上部食道に打ち抜き様の亜全周を占める辺縁整、6cm大の潰瘍あり。

臨床経過：入院時より前胸部の不快感を認めたため上部内視鏡検査を施行したところ、門歯列19~25cmにかけて亜全周の大きい打ち抜き様潰瘍を認めた(図2a)。血液検査でCMV-Ag陽性(3/54,400)、血清CMV-DNA 1.2×10^2 copies/mlであり、ガンシクロビルを約3週間

投与したが、食道潰瘍については内視鏡所見、症状とも明らかな改善は認めなかった。また血清HSV-DNAは感度以下、HSV-IgM(-)、HSV-IgG(+)であり、潰瘍からの生検検体で核内封入体を認めないこと、HSV、CMVとも免疫染色が陰性であることなどからHIV感染症に伴う特発性食道潰瘍と診断した。入院時に認めたカリニ肺炎に対してST合剤などで治療し、軽快後にツルバダ®(TDF/FTC)+カレトラ®(LPV/RTV)の組み合わせでHARRTを導入した。その後速やかに前胸部不快感の改善を認め、また内視鏡所見でも2週間後には潰瘍辺縁の浮腫が軽減している(図2b)。6週間後(図2c)には潰瘍の一部癒痕化を認め、3カ月後(図2d)には潰瘍の癒痕化を認めた。

また痴呆症状については諸検査の結果HIV脳症と診断され、HAART導入により症状の改善を認めている。

III. 考 察

わが国では先進国としては例外的にHIV感染者数が増加を続けており、登録件数の総和は2008年末で15,000件強である。新規登録件数は未だに年々増加し、2008年には年間1,500件超に達し、今後のますますの増加も懸念されている²⁾。その反面1996年以降、HAARTを享受できる先進諸国においてはHAARTの強力な抗ウイルス効果によりHIV感染者の死亡者数は急激に減少しており、HIV感染症は不治の病ではなく慢性疾患として扱われるようになった。しかし、AIDS発症時の重症日和見感染症による致死率は未だ高く、免疫力の著しい低下を伴ったAIDSに合併する日和見感染症においては治療に難渋することが多い。

HIV感染症に伴う食道病変は、カンジダ食道炎、特発性食道潰瘍、CMV、HSVによる食道潰

瘍などがあり³⁾、その頻度はカンジダ食道炎 25%、特発性食道潰瘍、CMV 食道潰瘍が各 3%、HSV 食道潰瘍が 2%と報告されている^{4)~6)}。当院で以前検討した初診時 AIDS 発症者のうち、消化器症状を訴え内視鏡検査を行った 34 例では 19 例に消化管病変を認め、そのうち 14 例に食道病変を認めている⁹⁾。いずれの場合も主症状は嚥下困難、嚥下痛であり、内視鏡所見だけでは容易には鑑別診断できないため生検、細胞診、血液検査などを積極的に行っている¹⁾。とくに特発性食道潰瘍は CMV 食道潰瘍、HSV 食道潰瘍などのウイルス性食道潰瘍が除外された場合に診断されるため、慎重に検査を進める必要がある。CMV 食道潰瘍の診断感度は 3 回の生検では 80%、6 回の生検では 90%、10 回の生検では 99%に向上すると報告されている¹⁰⁾。今回の症例では症例 1 で 3 回、症例 2 で 5 回の生検を行ったが、CMV 食道潰瘍の診断には至らなかった。また血清学的検査、さらにはガンシクロビル、アシクロビル投与による治療をしたにもかかわらず病変が改善しなかったことから特発性食道潰瘍と診断した。

CD4 値が低下した高度免疫不全状態の患者に HAART を導入すると、急速に細胞性免疫が回復し、いったん鎮静化した日和見感染症が再燃したり、新たに日和見感染症を発症したりする免疫再構築症候群を発症する症例が多くみられる¹¹⁾。そのため、日和見感染症が併存する高度免疫不全状態での抗 HIV 治療において、日和見感染症の治療中のどのタイミングで HAART を導入すべきかについては十分な検討を要する。

食道潰瘍においては日和見感染症である HSV 食道潰瘍、CMV 食道潰瘍、カンジダ食道炎と診断されれば、まずその治療を行い、十分にコントロールしたうえで HAART を導入するが、特発性食道潰瘍のようにとくに有効な治

療法がない場合は、速やかに HARRT を開始することで病状の改善が期待できると考えられる。

以前は特発性食道潰瘍の治療として副腎皮質ステロイド薬が著効するとされていたが、HAART 自体が特発性食道潰瘍の治療になることから、特発性食道潰瘍の診断が得られれば当院では速やかに HAART の導入を行っている。本症例でも HAART にて速やかに症状が消失し、内視鏡的にも潰瘍が軽快している。

ウイルス性食道潰瘍であれば HIV 感染の可能性を考えることは重要であるが、内視鏡的にウイルス性食道潰瘍を疑うがそれらの証明ができない食道潰瘍は HIV 感染に関連する特発性食道潰瘍であることも念頭におき精査を進めるべきである。さらに除外診断により特発性食道潰瘍と診断された場合には、HARRT 導入がその効果的な治療法となりうる。

文 献

- 1) Mönkemüller, K. E. and Wilcox, C. M. : Diagnosis of esophageal ulcers in acquired immunodeficiency syndrome. *Semin. Gastrointest. Dis.* 10 ; 85-92, 1999
- 2) 小池和彦 : HIV 感染症—流行の現状と最新の治療. *日内会誌* 98 ; 2745-2746, 2009
- 3) Sande, M. A. and Volberding, P. A. : *The Medical Management of AIDS*. 145-160, W. B. Saunders, Philadelphia, 1990
- 4) Wilcox, C. M. : Esophageal disease in the acquired immunodeficiency syndrome : etiology, diagnosis, and management. *Am. J. Med.* 92 ; 412-421, 1992
- 5) Bonacini, M., Young, T. and Laine, L. : The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection : a prospective study of 110 patients. *Arch. Intern. Med.* 151 ; 1567-1572, 1991
- 6) Bini, E. J., Micale, P. L. and Weinschel, E. H. : Natural history of HIV-associated esophageal

- disease in the era of protease inhibitor therapy. *Dig. Dis. Sci.* 45 ; 1301-1307, 2000
- 7) Edwards, P., Thompson, I.L. and Wodak, A. : The gastrointestinal manifestations of AIDS. *Aus. N. Z. J. Med.* 20 ; 141-148, 1990
- 8) 池田昌弘, 太田高志, 森田香織, 他 : 免疫不全患者における消化管感染症. *消化器内視鏡* 21 ; 366-375, 2009
- 9) 中村剛之, 池田昌弘, 森 正彦, 他 : 代表的な免疫異常状態における消化管病変の特徴— AIDS の消化管病変の臨床 : 食道病変を中心に. *胃と腸* 40 ; 1146-1154, 2005
- 10) Wilcox, C. M., Straub, R. F. and Schwartz, D. A. : Prospective evaluation of biopsy number for the diagnosis of viral esophagitis in patients with HIV infection and esophageal ulcer. *Gastrointest. Endosc.* 44 ; 587-593, 1996
- 11) Hirsch, H. H., Kaufmann, G., Sendi, P., et al. : Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin. Infect. Dis.* 38 ; 1159-1166, 2004
-

原 著

自己免疫性肝炎の新しい国際診断基準の検証

金子 晃 久保 光彦 山田 涼子
谷村 知紀 山口 大輔 山本 守敏
巽 信之 中間 昭弘¹⁾ 三田 英治²⁾
加藤 道夫³⁾ 脇岡 泰三⁴⁾ 尾下 正秀⁵⁾
伊藤 敏文⁶⁾ 今中 和穂 片山 和宏⁷⁾
佐藤 雅子 吉原 治正⁸⁾ 桐山 和雄⁹⁾
今井 康陽¹⁰⁾ 柏原 赳¹¹⁾ 福井 弘幸¹²⁾
鈴木 都男¹³⁾ 三好 志雄¹⁴⁾ 山田 晃¹⁵⁾
薬師神 崇行 望月 圭 平松 直樹
竹原 徹郎 林 紀夫¹⁶⁾

要旨：自己免疫性肝炎（AIH）の新しい国際診断基準について、多施設で集積した114例を用いて検討した。新しい診断基準では、抗核抗体の測定方法や組織診断の定義が明記されており注意が必要であった。Definite AIHと診断された症例は83例、probable AIHは22例で、約9割の症例は診断基準を満たしており、わが国においても多くの症例はこの診断基準で診断が可能であると考えられた。一方で、約1割にあたる9例は診断基準外となったが、これらの症例はIgG正常や自己抗体陰性の症例であり、このような非典型例では診断基準より外れる可能性があることを念頭において、診断基準のみに頼らず総合的に診断することが必要であると考えられた。

索引用語：自己免疫性肝炎，診断基準，scoring system，非典型例，cryptogenic chronic hepatitis

- 1) NTT西日本大阪病院消化器内科
- 2) 国立病院機構大阪医療センター消化器科
- 3) 国立病院機構南和歌山医療センター内科
- 4) 国立病院機構大阪南医療センター消化器科
- 5) 大阪警察病院内科
- 6) 大阪厚生年金病院内科
- 7) 大阪成人病センター肝胆膵内科
- 8) 大阪労災病院消化器科
- 9) 市立芦屋病院内科
- 10) 市立池田病院消化器科
- 11) 市立伊丹病院消化器内科
- 12) 八尾市立病院消化器内科
- 13) 済生会千里病院内科
- 14) 千里中央病院内科
- 15) 住友病院消化器内科
- 16) 大阪大学大学院消化器内科学

Corresponding author：金子 晃 (a.kaneko@mhc.west.ntt.co.jp)

Table 1. International AIH score 2008

ANA or SMA	< 1 : 40	0 *
ANA or SMA	1 : 40	1 *
ANA or SMA	≥ 1 : 80	2 *
LKM	≥ 1 : 40	2 *
SLA	Positive	2 *
IgG	≤ Upper normal limit	0
	> Upper normal limit	1
	> 1.1 × Upper normal limit	2
Liver histology	Atypical histology	0
	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	No	0
	Yes	2
判定 6 : probable AIH ≥ 7 : definite AIH		

*自己抗体の合計点は最大2点。文献4)より一部改変。

はじめに

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis : AIH) の診断においては特異的なマーカーが存在せず、診断基準に基づいて診断が行われているが、診断基準としては、わが国の診断指針¹⁾と国際診断基準が存在する。自己免疫性肝炎の国際診断基準は、International Autoimmune Hepatitis Groupにより1993年作成され²⁾、1999年に改定されたが³⁾、2008年に多施設の自己免疫性肝炎や他の肝疾患の症例について検討したエビデンスに基づいて再度改定が行われた (Table 1)⁴⁾。従来の国際診断基準は検討項目数が多く煩雑であったのに対して、新しい国際診断基準では検討項目が自己抗体、IgG、肝組織像、肝炎ウイルスマーカーの有無の4項目に簡素化され診断が行いやすくなった。また、診断の感度、特異度ともに良好であることが示されている。今回われわれは、多施設で集積した症例を用いて、従来の国際診断基準とも比較しながら新しい国際診断基準について検討を行い、その問題点や注意点についても考察を行った。

I 対象と方法

大阪大学大学院消化器内科学の関連病院15施設において、わが国の診断指針または1999年の国際診断基準に基づいて自己免疫性肝炎と診断さ

れた201症例のうち、HBs抗原、HCV抗体ともに陰性で、組織学的検討が行われており、新旧の国際診断基準でのscoringが可能であった114例を対象として検討を行った。また、同関連病院より集積した原発性胆汁性肝硬変 (PBC) と non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) の症例のうち、2008年の国際診断基準のスコアの算定が可能であった82例と57例についても比較検討を行った。自己抗体に関しては、すべての施設において、抗核抗体はHEp-2細胞を用いた蛍光抗体法により、抗LKM-1抗体はEIA法やELISA法により測定が行われていた。肝組織の病理診断は、各施設の病理医による診断を国際診断基準の定義に従って見直しスコア化を行った。ステロイドによる治療効果の判定は、1993年の国際診断基準の治療効果の判定基準²⁾に基づいて行った。数値は平均±標準偏差で表した。有意差の検定は、 χ^2 検定、unpaired *t*検定およびTukeyのHSD検定を用いて行った。なお、本研究は院内の倫理委員会の承認を得た上で施行した (承認番号 西人厚大病 第246号)。

II 結果

症例の背景因子をTable 2に示した。平均年齢は55.7歳で、約9割が女性であった。114例中、急性発症例を22例、PBCの合併が疑われる症例

(41)

Table 2. 症例の背景因子

年齢	55.7 ± 13.6 years
性別 (M/F)	10/104
発症形式 (急性/慢性)	22/92
PBC 合併 (有/無)	16/98
T-bil (0.1 ~ 1.2)	3.1 ± 4.7 mg/dl
AST (5 ~ 35)	404 ± 423 IU/L
ALT (2 ~ 40)	423 ± 415 IU/L
ALP (90 ~ 330)	570 ± 409 IU/L
Albumin (4 ~ 5.2)	3.8 ± 0.5 g/dl
IgG (870 ~ 1700)	2530 ± 904 mg/dl
ANA (+/-/NA)	105/9/0
SMA (+/-/NA)	25/39/50
LKM-1 (+/-/NA)	4/22/88

NA : not available. 括弧内の数値は正常値.

を16例に認めた。抗核抗体は92%の症例が陽性であり、抗平滑筋抗体と抗LKM-1抗体は測定されていた症例のうち、それぞれ39%、15%が陽性であった。一方で、これらの自己抗体がすべて陰性の症例が5例、4.4%存在していた。自己免疫性肝炎の新しい国際診断基準では、自己抗体、IgG、肝組織像、肝炎ウイルスマーカーの有無の4項目について検討することとなっているが、各項目で定義や注意すべき点が示されているので、まず各項目について検討を行った。

抗核抗体の測定については、蛍光抗体法とEIA法、ELISA法があり、さらに蛍光抗体法では組織切片を用いる方法とHEp-2細胞を用いる方法に分かれるが、国際診断基準では組織切片を用いた蛍光抗体法での測定結果に基づいて判定することと規定されている。そして、HEp-2細胞を用いた蛍光抗体法による測定が行われた場合は、組織切片を用いた方法と比べて高い抗体価を示すことより、抗体価を1/2にするように記載されている。今回の検討においては、すべての施設でHEp-2細胞を用いた蛍光抗体法による測定が行われていたため、全症例の抗核抗体価を1/2としたが、その結果抗核抗体価が40倍未満の症例は9例から17例に、40倍の症例も8例から15例に増加した。その結果、自己抗体のスコアが2点の症例は102例から88例に減少した一方、0点の症例は5例から10例に、1点の症例も7例から16例

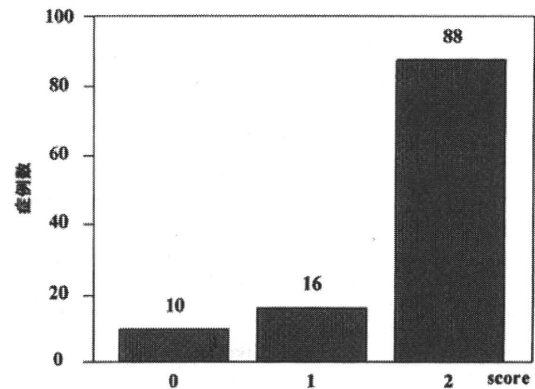


Figure 1. 自己抗体のスコア.

にそれぞれ増加する結果となった (Figure 1)。

次に、IgGについては、従来の国際診断基準では正常上限と1.5倍、2倍を境界としてスコア化していたのに対して、新しい国際診断基準においては正常上限と1.1倍と規定されており、境界線の大幅な引き下げが行われた。今回の症例のIgGの分布とそれぞれの国際診断基準での境界線との関係をFigure 2に示したが、境界線の引き下げにより2点に該当する症例の割合が増加し、約7割の症例が2点に該当するという結果となった。その一方で、IgG値が正常範囲内(0点)の症例も16例、14%存在していた (Figure 3)。なお、急性発症の自己免疫性肝炎症例においてはIgGが低い値を示す傾向があることが報告されている^{5)~9)}ため、今回の症例で急性発症例22例のIgG値について検討したところ2306 ± 523mg/dlとなり、その他92例の2583 ± 968mg/dlに比べて低い傾向にはあったが有意差は認めなかった。

肝組織像については、新しい国際診断基準では自己免疫性肝炎の特徴的な所見として、リンパ球や形質細胞浸潤をともなうinterface hepatitis, emperipolesis, rosette formationの3つを挙げており、このうちのいずれかが認められれば typical AIH (2点)、リンパ球浸潤をともなう慢性肝炎像はあるが上記のいずれの所見も認められなければ compatible with AIH (1点)、他の肝疾患の所見を認める場合は atypical histology (0点) と定義されている。今回の症例について検討してみ

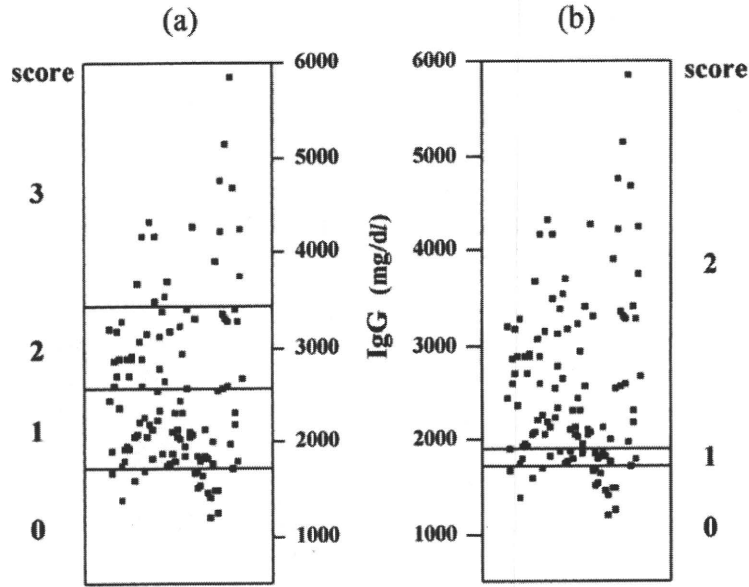


Figure 2. IgG の分布と国際診断基準の境界線 (a) 1999年の国際診断基準, (b) 2008年の国際診断基準.

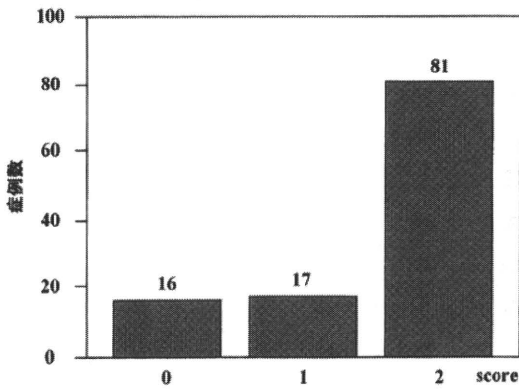


Figure 3. IgG のスコア.

ると、それぞれの施設の病理医による病理診断では多くの症例が compatible with AIH と診断されていたのに対して、新しい国際診断基準の定義に基づいて診断し直すと約9割の症例が typical AIH と診断される結果となった (Figure 4).

以上の検討結果から導いた total score の分布を、前回の国際診断基準の score と相関させて Figure 5 に示した。また、判定結果の比較を Table 3 に示したが、前回の国際診断基準と比べて、今

回の国際診断基準では probable AIH と診断される症例の割合が減少し、その分 definite AIH と基準外の症例の割合が増加する結果となった。また、73% が definite AIH, 19% が probable AIH と診断され、約9割の症例が診断基準を満たしていたが、一方で9例、8%の症例が基準外に診断されるという結果となった。基準外に診断された症例の特徴を調べるため、基準外に該当した9例について検討した結果を Table 4 に示した。この9例中、急性発症例を2例 (No 2, No 6)、PBC の合併が疑われる症例を2例 (No 3, No 8) 認めたが、全症例に占める各病態の割合(それぞれ 22/114 と 16/114) と有意差は認めなかった。肝組織像では1例のみ AIH に特徴的な所見を認めなかったため compatible with AIH, 1点となったが、残りの8例においては interface hepatitis を認めたため typical AIH, 2点となった。一方で、IgG においては正常範囲内 (スコア0点) の症例を6例、自己抗体についても抗核抗体価を 1/2 とした結果 40 倍未満 (スコア0点) となる症例を7例認めており、IgG 正常や自己抗体陰性の非典型例が診断基準から外れる症例であることが判明

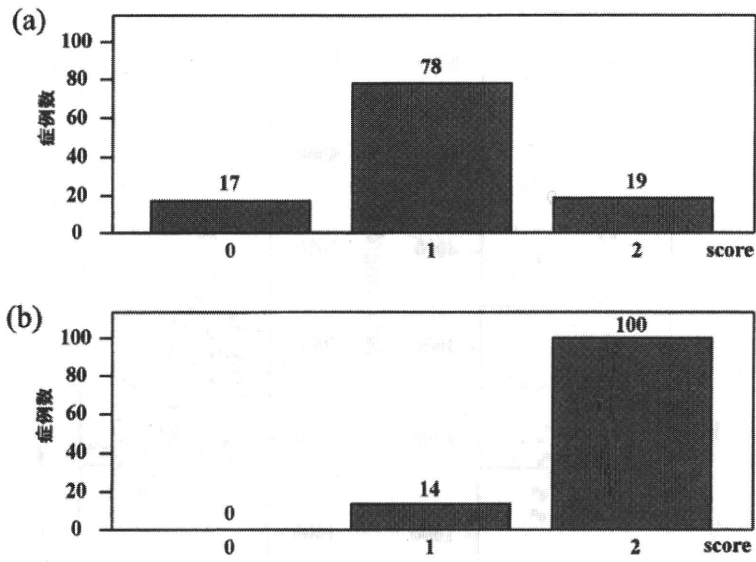


Figure 4. 肝組織像のスコア (a) 病理医の診断に基づいたスコア, (b) 国際診断基準の定義に基づいたスコア.

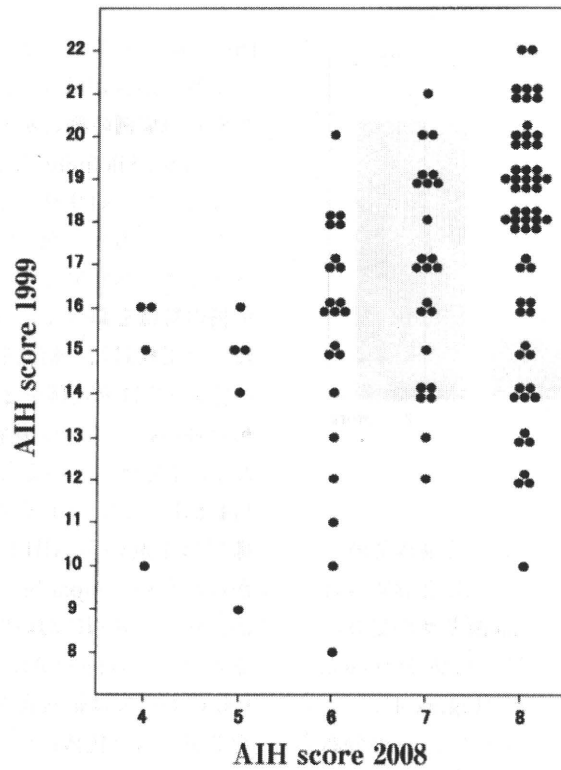


Figure 5. 新旧の AIH score の相関.

Table 3. 国際診断基準の比較

	診断基準 1999	診断基準 2008
Definite	77/114 (68%)	83/114 (73%)
Probable	35/114 (31%)	22/114 (19%)
基準外	2/114 (2%)	9/114 (8%)

Table 4. 診断基準を満たさない症例

No	Age	Sex	IgG (score)	ANA (score)	Histology score	Virus score	Score 2008	Score 1999	Response to steroid
1	23	F	1345 (0)	×40 (1)	2	2	5	15	CR
2	16	F	3050 (2)	× 0 (0)	1	2	5	9	CR
3	49	F	1760 (1)	×20 (0)	2	2	5	16	CR
4	63	M	1430 (0)	×40 (1)	2	2	5	15	CR
5	72	F	1520 (0)	×20 (0)	2	2	4	16	CR
6	64	F	1454 (0)	×20 (0)	2	2	4	15	CR
7	75	F	1765 (1)	× 0 (0)	2	2	5	14	PR
8	54	F	1653 (0)	× 0 (0)	2	2	4	10	PR
9	61	F	1604 (0)	× 0 (0)	2	2	4	16	—

ANA は 1/2 にした値を示した。 CR : complete response, PR : partial response.

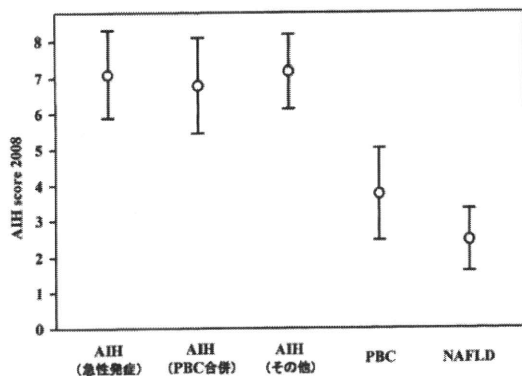


Figure 6. AIHの各病態とPBC, NAFLDにおけるAIH score: グラフは平均 ± 標準偏差を表す。AIHの3群とPBC, NAFLDの群の間において有意差を認めた (p < 0.0001).

した。しかし、これらの症例も、その多くは組織学的には自己免疫性肝炎に特徴的な所見を呈していることや、ステロイドによる治療効果が著効ないしは有効と判定されていることより、自己免疫性肝炎の症例であると考えられた。

新しい国際診断基準の total score を病態別 (急性発症例, PBC の合併が疑われる症例, それ以外の症例) および他の非ウイルス性肝疾患 (PBC,

NAFLD) も含めて検討した結果を Figure 6 に示した。自己免疫性肝炎の症例の中では、急性発症例やPBCの合併が疑われる症例においても total score は高く、それ以外の症例と比べて有意差は認めなかった。一方、PBCとNAFLDの症例における total score は自己免疫性肝炎の症例と比べて優位に低値を示しており、これらの疾患の中で6点以上となる症例は、PBCでは10例 (12%), NAFLDにおいては認めなかった。

III 考 察

自己免疫性肝炎の診断基準については、わが国の診断指針と国際診断基準があり、わが国の診断指針により自己免疫性肝炎が疑われる症例は、国際診断基準も参考にして診断することが推奨されている。国際診断基準は二度改定が行われ、その有用性が報告されてきたが、新しい国際診断基準は前2回のものに比べて項目数が4項目に簡素化され使いやすくなった。また、わが国の診断指針に近づいた内容の診断基準となっている。今回、われわれはこの新しい国際診断基準を114例の症例を用いて検討してみたが、特徴的な点や注意すべき点はいくつか浮かび上がってきた。

まず、抗核抗体の測定方法については、Internat-

tional Autoimmune Hepatitis Groupにより組織切片を用いた蛍光抗体法により測定することが推奨されているが¹⁰⁾、関連施設や検査センターを調査したところ、すべての施設においてHEp-2細胞を用いた蛍光抗体法での測定が行われていた。おそらく、わが国では多くの施設において後者の測定方法が行われているものと思われる。よって、まず自分の施設での抗核抗体の測定方法を確認し、HEp-2細胞を用いた蛍光抗体法での測定が行われている場合には、抗体価を1/2にした上でこの診断基準を用いる必要があり、それによって抗核抗体価が40倍と80倍の低力価の症例はスコアが1点ずつ減点されることとなる。今後はEIA法やELISA法を用いた測定方法が普及することも考えられ、その場合のscoringをどうするかも今後の課題と考えられる。さらに、抗LKM-1抗体についても蛍光抗体法での測定結果に基づいてscoringすることとなっているが、調べた限りすべての検査センターにおいてEIA法やELISA法での測定が行われており、診断基準との解離がみられる。今回の症例では、抗核抗体および抗平滑筋抗体が陰性で、抗LKM-1抗体が陽性である2型の自己免疫性肝炎の症例はなかったため問題とはならなかったが、そのような症例での自己抗体のscoringをどうするかも課題と考えられた。

次に、IgGについては、今回の改訂によりスコア化の境界が大幅に引き下げられ、そのため多くの症例が最高点の2点を獲得する結果となった。これは、IgG値が正常上限付近にある症例も多く、そのような症例を見落とさないという点では妥当なことと考えられる。わが国の診断指針においては、IgG値が2000mg/dl以上と規定されているが¹¹⁾、この基準を下回る症例が多く存在することが今回の結果からも示されており、わが国の診断指針の大きな問題点であると考えられる。IgG値が2000mg/dl以下の症例においても、わが国の診断指針のみで否定せず、柔軟に診断することが必要であると考えられた。さらに、IgG値が正常範囲内を示す症例も一部存在しており、診断においては十分留意する必要がある。

肝組織像については、今回新たな定義が作られており注意が必要である。特に、自己免疫性肝炎の特徴的な所見の1つとしてemperipolesisが挙げられている。これは、わが国における自己免疫性肝炎の組織診断においては馴染みのない言葉であるが、ある細胞がより大きな細胞内を能動的に貫通することと説明されており、欧米では自己免疫性肝炎の組織像として重要視されているようである¹²⁾。今後、その有無についてはわが国においても注意してみていく必要があるものと考えられる。今回、自己免疫性肝炎の特徴的な組織所見として挙げたinterface hepatitis, emperipolesis, rosette formationの3つのうち、1つでも認められればtypical AIHと診断することと定義されており、その定義に従って診断すると約9割の症例がtypical AIHと診断されることが報告されているが⁹⁾、今回のわれわれの検討でも、同様に約9割の症例でtypical AIHと診断される結果となった。一方、病理診断の報告書では、typical AIHという結果が返ってくることは少なく、多くはcompatible with AIHという結果であることは今回の結果にも示した通りであり、定義に従った組織診断の結果と大きく解離することから、病理診断の結果をそのままスコアに転換せず、定義に従ってスコア化を行うことが重要であると考えられた。

以上の点を踏まえてscoringした結果、probable AIHと診断される症例は減少したもののdefinite AIHと診断される症例が増え、約9割の症例が診断基準を満たす結果となった。IgGと肝組織像の項目で2点となる症例が多かったことが、definite AIHと診断される症例が増加した大きな要因と考えられた。今回は各施設で自己免疫性肝炎と診断された症例を集めて検討しており、もともとの診断がすべて正しいという保証はないため、この結果をもって診断の感度を90%ということではできないが、多くの症例はこの診断基準で診断できるものと思われる。一方で、われわれの検討においても約1割の症例が診断基準から外れることが示されたが、これらの症例を検討してみると、IgG正常や自己抗体陰性の非典型的な症

例であることがわかった。こうした非典型例をいかに適切に診断するかは以前より課題とされている難しい問題であり、これまでも多くの検討が行われてきた。自己抗体陰性の症例は、海外では5~20%の頻度で認められることが報告されている^{2)11)~15)}。わが国においても、Todaらは全国集計した496症例について検討した結果、抗核抗体陰性例は4.6%、抗核抗体、抗平滑筋抗体ともに陰性の症例は1.0%と¹⁶⁾。またMiyakeらは176例の検討で、それぞれ13.6%、5.1%と報告しているが⁹⁾、両報告とも抗核抗体の測定は、ほとんどの症例においてHEp-2細胞を用いた蛍光抗体法により行ったと記載されていることより、新しい国際診断基準に基づいて判定した場合に自己抗体陰性と診断される症例の割合はさらに増加するものと考えられる。われわれの検討でも、抗核抗体陰性例は7.9%、抗核抗体、抗平滑筋抗体ともに陰性の症例は4.4%であったが、抗核抗体価を1/2にすることでそれぞれ14.9%と8.8%に上昇する結果となった。一方で、抗核抗体陰性でも経過中に陽転する症例があることが報告され⁵⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、中でもCzajaraらは6割もの症例が陽転したと報告しており¹⁸⁾、抗核抗体を繰り返し測定することの重要性が指摘されている。IgGについても、今回の検討では14%の症例が正常範囲内の値を示していたが、Czajaraらも約1割の症例が正常範囲内であると報告している¹⁹⁾。また、急性肝炎症例や抗核抗体陰性例、無症候性の症例においてはIgGが低値を示す傾向があることが報告されている^{5)~9)}。今回の症例についても、急性発症例におけるIgG値は、その他の症例と比べて有意差は認めなかったものの低い傾向にあった。こうした非典型例について考えてみると、前回の国際診断基準は項目数が多い分、スコア全体に占めるIgGと自己抗体のスコアの比率が小さくなるため、診断基準を満たす症例が多かったのに対して、新しい国際診断基準では2つの項目でスコアの1/2を占めており、診断基準より外れる症例が多くなることが想定される。実際、今回の検討でも、新しい国際診断基準から外れた9例のうち8例は前回の国際診断基準を満たしているという

結果であった。このことから、こうした非典型例の拾い上げという点では前回の国際診断基準の方が優れていると考えられるが、一方でこれまでの国際診断基準は特異度の点で劣ることが問題とされてきた³⁾¹⁹⁾²⁰⁾。1999年の改定により、PBCや原発性硬化性胆管炎の症例を除外するという点では改善がみられたが²⁾²¹⁾²²⁾、いわゆるcryptogenic chronic hepatitisについてはふるい分けが難しいという問題は残ったままであった。実際、女性における原因不明の肝障害で、肝炎ウイルスやアルコール、薬剤の関与が否定されれば、IgGや自己抗体以外の項目だけで10点以上となり、自己免疫性肝炎以外の症例でもprobable AIHに該当してしまうことをしばしば経験している。今回の診断基準の改定により、診断の特異度が高くなることが示されており⁴⁾、その点は改善されることが期待されるが、その分感度がやや低下して一部の非典型例が診断基準から外れる結果となっている。新しい国際診断基準を活用するにあたっては、IgG正常や自己抗体陰性の非典型例においては、診断基準から外れる可能性があることを念頭において、診断基準だけに頼らず総合的に診断することが必要であると考えられた。Severe cryptogenic chronic hepatitisにおいては、自己免疫性肝炎と同等なステロイドの有効性が報告されており、ステロイドに対する反応性が診断困難な自己免疫性肝炎症例に対しては有力な診断根拠となりうることが示されている²³⁾²⁴⁾。われわれの検討でも、診断基準より外れた9例のうち、ステロイドが投与された8例中6例において著効、残りの2例においても有効となっており、ステロイドに対する反応性が診断根拠の1つとなったものと考えられた。新しい国際診断基準では、ステロイドに対する反応性は診断基準の項目から外されているが、診断の有力な根拠の1つとなることには変わりはない。トランスアミナーゼが高値で自己免疫性肝炎が疑われるが、診断基準を満たさず診断が困難な症例においては、十分なインフォームドコンセントのもとでステロイドの使用を検討することも場合によっては必要と考えられる。

新しい国際診断基準のスコアを自己免疫性肝炎

の病態別に検討してみると、急性発症例やPBCの合併が疑われる症例においても、それ以外の症例と同等な高い値を示しており、こうした症例の診断においても新しい国際診断基準は有用であると考えられた。一方、PBCやNAFLDの症例におけるスコアは自己免疫性肝炎の症例と比べて優位に低値であり、これらの疾患を除外する点においても新しい国際診断基準は優れていると考えられたが、PBCにおいてはIgG高値、抗核抗体高力価陽性のため診断基準を満たす症例が約1割存在する点には注意が必要であると考えられた。

今回の検討は限られた施設から集積し、かつ各施設ですでに自己免疫性肝炎と診断されているというバイアスのかかった集団での検討となっている。今後、多施設からの原因不明の肝障害症例も含めたより多くの症例について検討を行うことで、自己免疫性肝炎の診断における問題点がさらに明らかにされ、診断の精度の向上につながるものと期待される。また、今回は肝炎ウイルス陰性の症例に限って検討を行ったが、新しい国際診断基準の作成においても、B型肝炎やC型肝炎などのウイルス性肝炎との合併症例については検討が行われていない。わが国においてはウイルス性肝炎の頻度が高く、特にC型肝炎においては自己免疫性肝炎との合併が疑われる症例が一部存在することが問題となっている^{16)19)25)~29)}。ウイルス性肝炎の合併症例においては、肝炎ウイルスのスコアが0点となるため、total scoreは最高でも6点のprobable AIHとなり、厳しい診断基準となっている。自己免疫性肝炎とウイルス性肝炎の合併症例の頻度はそう多くはないと思われるが、自己免疫性肝炎の合併の有無はステロイド治療か、インターフェロン治療かの治療方針の決定において極めて重要なポイントとなるので、合併症例の診断をいかに適切に行っていくかは大きな問題点であり、この新しい国際診断基準の使用の適否も含めて今後の検討課題であると考えられた。

文 献

- 1) 戸田剛太郎：自己免疫性肝炎診断指針1996。肝臓 37:298-300:1996
- 2) Johnson PJ, McFarlane IG: Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 18:998-1005:1993
- 3) Alvarez F, Berg PA, Bianchi L, et al: International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 31:929-938:1999
- 4) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 48:169-176:2008
- 5) Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, et al: Clinical features of antinuclear antibodies-negative type 1 autoimmune hepatitis. Hepatol Res 39:241-246:2009
- 6) Abe M, Hiasa Y, Masumoto T, et al: Clinical characteristics of autoimmune hepatitis with histological features of acute hepatitis. Hepatol Res 21:213-219:2001
- 7) Okano N, Yamamoto K, Sakaguchi K, et al: Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis. Hepatol Res 25:263-270:2003
- 8) Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al: Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology 42:53-62:2005
- 9) 齊藤広信, 高橋教史, 物江恭子, 他: 急性肝炎様に発症し短期間で典型的な組織像を呈した自己免疫性肝炎の1例。肝臓 48:278-283:2007
- 10) Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al: Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol 41:677-683:2004
- 11) Dienes HP, Erberich H, Dries V, et al: Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. Clin Liver Dis 6:349-362:2002
- 12) Czaja AJ: The variant forms of autoimmune hepatitis. Ann Intern Med 125:588-598:1996
- 13) Czaja AJ, Carpenter HA: Autoimmune hepatitis. Pathology of the liver, 5th edition, Churchill Livingstone, New York, 493-515:2007
- 14) Al-Chalabi T, Boccatto S, Portmann BC, et al: Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. J Hepatol 45:575-583:2006
- 15) Krawitt EL: Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 354:54-66:2006
- 16) Toda G, Zeniya M, Watanabe F, et al: Present status of autoimmune hepatitis in Japan-