

自己免疫性肝炎における新規自己抗体

みやけ やすひろ
三宅 康広
まつした ひろし
松下 浩志

まつもと かずゆき
松本 和幸
たかき あきのぶ
高木 章乃夫

おおにし あつゆき
大西 敦之
やまもと かずひで
山本 和秀

岡山大学病院 消化器内科

要 旨：抑制性の補助刺激分子 programmed cell death-1 (PD-1) に対する血清中抗体価を間接 ELISA 法で測定した。抗 PD-1 抗体価は、薬物性肝障害 (DILI) 群や急性ウイルス性肝炎群、健常者群に比べて自己免疫性肝炎 (AIH) 群で高値であった。また、AIH 群では、抗 PD-1 抗体価とビリルビンやトランスアミナーゼが正に相関しており、抗 PD-1 抗体陽性例では陰性例に比べて抗核抗体の陽性率が高かった。血清中抗 PD-1 抗体は、AIH と DILI の鑑別に有用であり、AIH の病態に関与している可能性が推測される。【消化器と免疫 49 (2012) 3-6】

Key words：自己免疫性肝炎；薬物性肝障害；診断；補助刺激分子；PD-1

はじめに

自己免疫性肝炎 (AIH) は、血清中での自己抗体出現や高ガンマグロブリン血症、肝組織中での門脈域へのリンパ球や形質細胞浸潤、interface hepatitis を特徴とする慢性炎症性肝疾患である¹⁾。AIH の診断は、gold standard が存在しないために各種診断基準によって行われており、血清中の抗核抗体と免疫グロブリン G (IgG) 値、肝組織所見が主要な評価項目となっている^{2,3)}。しかし、最近我が国で行われた全国調査結果により、AIH 患者の 26% で抗核抗体が陰性または 40 倍と低力価であることや 39% で IgG 値が 2 g/dl 以下であることが示された⁴⁾。また、我が国で一般人口を対象に行われた研究では、女性の 32% が 40 倍以上の抗核抗体陽性を示すことが報告されている⁵⁾。抗核抗体陰性例や IgG 値が正常値を示す非典型

例の増加が明らかとなった今、AIH の診断に有用なバイオマーカーの特定が熱望される。

最近、活性化状態の T 細胞表面に発現される抑制性の補助刺激分子 programmed cell death-1 (PD-1) をノックアウトしたマウスで生後 3 日目に胸腺摘出を行うと、血清中に抗核抗体が出現し AIH 様の肝病変が出現すると報告された⁶⁾。また、抗悪性腫瘍剤としてヒトに抗 PD-1 抗体を投与する臨床試験では、一部の症例でステロイドホルモン剤の著効する肝炎が副作用として報告されている⁷⁾。通常、定常状態にある T 細胞表面には補助刺激分子である CD28 が発現しており、抗原提示細胞上のリガンドと反応することで T 細胞が活性化される。一方、活性化状態にある T 細胞表面には抑制性の補助刺激分子である CTLA4 や PD-1 が発現しており、これらが抗原提示細胞上のリガンドと反応することで T 細胞

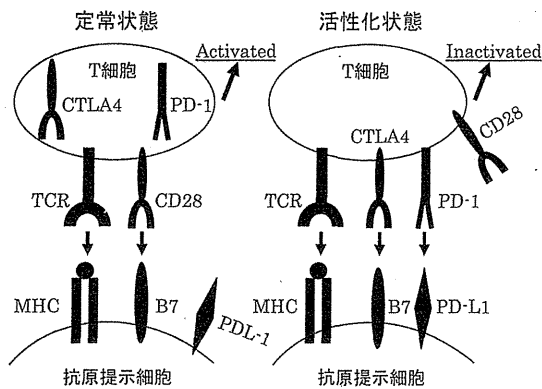


図1 補助刺激分子の発現とT細胞の活性化状態

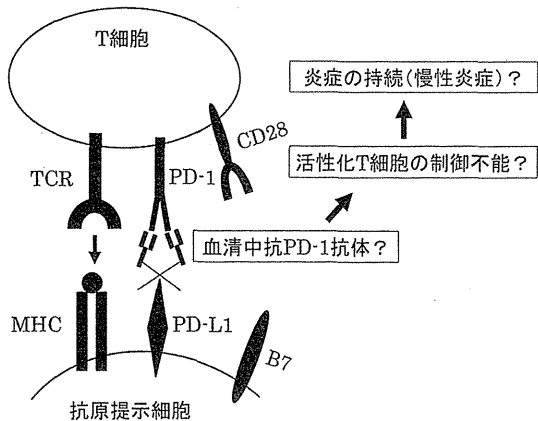


図2 自己免疫性肝炎における仮説

の活性が低下していく(図1)。以上より、PD-1の機能低下がAIHの病態形成に関与している可能性が推測される(図2)。

AIHでは、経過中の病勢に並行して血清中IgG値が推移することが知られている。今回、AIHの診断におけるPD-1に対する自己抗体(抗PD-1抗体)の有用性および抗PD-1抗体とAIHの病態との関連について検討した。

方法

対象は、1999年AIH国際診断基準²⁾で確定または疑診となったAIH 52例、DDW-J 2004薬物性肝障害診断基準⁸⁾でスコア3点以上となり他の

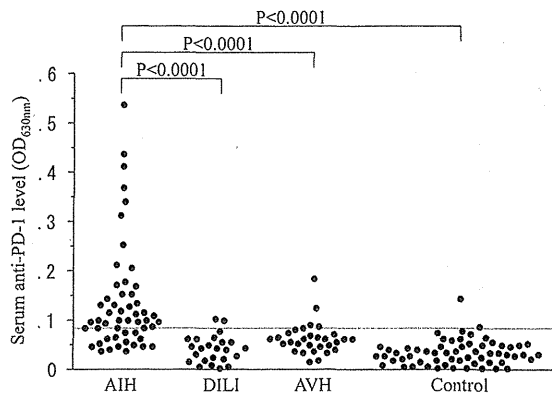


図3 各疾患における血清中抗PD-1抗体価

原因が除外された薬物性肝障害(DILI) 24例、急性ウイルス性肝炎(AVH) 30例、健常者(control) 62例。各症例から入院時でステロイドホルモン剤投与前の血清を採取し、患者本人の同意のもとに -30°C で保存。

血清中抗PD-1抗体価は、リコンビナントタンパクを使用した間接ELISA法にて測定した。なお、健常者における $\text{mean} + 2\text{SD}$ 以上の抗体価を示す場合を陽性とした。

結果

血清中抗PD-1抗体価は、DILI群やAVH群、control群に比べてAIH群で有意に高かった(図3)。また、抗PD-1抗体陽性率は、AIH群の63%に対して、他の3群では20%以下と明らかに低値であった。

AIH群において、抗PD-1抗体価と各種検査値との関連を検討した。抗PD-1抗体価は、血清採取時の血清中ビリルビンやトランスアミナーゼ値と有意な正の相関を示した。また、抗PD-1抗体陽性例は、陰性例に比べて抗核抗体陽性率が高かった。一方、抗PD-1抗体価と血清中IgG値の間には、有意な相関を認めなかった。また、DILI群やAVH群では、抗PD-1抗体価と血清中ビリルビンやトランスアミナーゼ値との間に有意な相関関係を認めなかった。

AIH 群において、抗 PD-1 抗体と治療経過の関連について検討した。ステロイドホルモン剤投与によりトランスアミナーゼ値の正常化した症例では、治療前に比べて抗 PD-1 抗体価が有意に低下した。特に、治療前に抗 PD-1 抗体陽性であった症例の 88% において、ステロイドホルモン剤投与によるトランスアミナーゼ値の正常化後に抗 PD-1 抗体が陰性化した。また、抗 PD-1 抗体陽性例では、陰性例に比べてステロイドホルモン剤投与開始からトランスアミナーゼ値正常化までの期間が有意に長かった。また、トランスアミナーゼ値の正常化が得られた症例のうち、抗 PD-1 抗体陽性例と陰性例の間に観察期間や再燃時のステロイドホルモン剤投与量に有意差を認めなかったが、再燃は抗 PD-1 抗体陽性例で明らかに高率であった。

考 察

AIH の診断において、最も苦慮するのが DILI の除外である。AIH 症例の多くが中高年であることから、降圧剤や高脂血症治療薬など何かしらの薬剤を服用していることが多い。薬剤のほとんどが副作用として肝障害を惹起する可能性を秘めている一方、DILI の診断に汎用されている薬剤リンパ球刺激試験の正診率は必ずしも高くない⁸⁾。また、DILI の多くは原因薬剤の中止により病状が改善するが、AIH では多くの症例が長期にわたるステロイド治療を必要とするなど両者では治療方針も大きく異なる。ステロイド剤の長期投与には骨粗鬆症や中心性肥満、満月様顔貌、易感染性、無菌性骨壊死などの副作用が考えられるため、適切な治療方針を決定するためにも AIH と DILI の鑑別診断は重要である。我々の発見した血清中抗 PD-1 抗体は、AIH と DILI の鑑別診断のみならず適切な治療方針を決定するうえでも有用な可能性がある。

AIH の中でも抗核抗体陰性例や血清中 IgG 低値例など非典型例といわれる症例では、各種診断

基準を用いても AIH の診断は困難である。特に、急性肝炎として発症した AIH では、肝組織でも典型的な病理所見を示すことが少なく、血清中 IgG が正常範囲内であったり抗核抗体が陰性であったりする頻度が高い。今回の検討では、これら非典型例においても約 50% の症例で抗 PD-1 抗体が陽性であった。よって、抗 PD-1 抗体は、AIH の典型例のみならず非典型例の診断においても有用と思われる。

今回の検討では、血清中抗 PD-1 抗体価の測定に間接 ELISA 法を使用した。間接 ELISA 法ではプレートに固相化した抗原に対する抗体の特異的な反応を検出するが、AIH のように高 IgG 血症を示す症例では抗原特異的な抗体以外による非特異的な反応が結果に影響を与える可能性が推測される。しかし、今回の結果では、血清中抗 PD-1 抗体価と血清中 IgG 値の間に相関関係を認めなかった。よって、今回検出された抗 PD-1 抗体価は、PD-1 のリコンビナントタンパクに対する特異的な反応を検出していると考えられる。

今回の検討では、血清中抗 PD-1 抗体は、AIH における肝炎の程度と関連していた。また、AIH 患者では、抗 PD-1 抗体と抗核抗体の間にも関連が認められた。以上より、抗 PD-1 抗体は AIH の病態に関与している可能性が推測される。一部の AIH は、ミノサイクリンや A 型肝炎ウイルス感染など薬剤やウイルス感染が契機となって発症することが報告されている⁹⁾。血清中に抗 PD-1 抗体が存在すると、何らかの原因によって肝炎を生じた際に活性化状態の T 細胞表面に発現する PD-1 と抗原提示細胞上に発現しているリガンドとの反応が妨げられて T 細胞の活性化状態が異常に継続され、炎症の鎮静化が得られないのかもしれない。

今回は AIH 患者の血清中に含まれる抗 PD-1 抗体の機能解析は行っていないが、抗 PD-1 抗体と肝炎の程度が関連していることから抗 PD-1 抗体は T 細胞に対して何らかの作用を及ぼしている可能性が推測される。我々が測定した抗 PD-1 抗体は IgG 型であり、形質細胞によって産生さ

れていると考えられる。以上より、ある特殊な状況においては、形質細胞が免疫グロブリンを使ってT細胞の機能をコントロールしているのかもしれない。

おわりに

血清中抗PD-1抗体は、AIHとDILIやAVHとの鑑別診断に有用なバイオマーカーに成り得ると考えられた。また、抗PD-1抗体がAIHの病態に関与している可能性も推測される。今後、より多数例での検証が必要と思われる。

文献

- 1) Krawitt EL: Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 354: 54-66, 2006.
- 2) Alvarez F, et al: International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 31: 929-38, 1999.
- 3) Hennes EM, et al: International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48: 169-76, 2008.
- 4) Abe M, et al: Autoimmune Hepatitis Study Group — Subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 46: 1136-41, 2011.
- 5) Hayashi N, et al: Prevalence of disease-specific anti-nuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod Rheumatol* 18: 153-60, 2008.
- 6) Kido M, et al: Fatal autoimmune hepatitis induced by concurrent loss of naturally arising regulatory T cells and PD-1-mediated signaling. *Gastroenterology* 135: 1333-43, 2008.
- 7) Topalian SL, et al: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366: 2443-54, 2012.
- 8) Takikawa H, et al: A proposal of the diagnostic scale of drug-induced liver injury. *Hepatol Res* 32: 250-1, 2005.
- 9) Miyake Y, et al: Current status of autoimmune hepatitis in Japan. *Acta Med Okayama* 62: 217-26, 2008.

三宅 康広

岡山大学病院 消化器内科

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1
Tel. 086-235-7219 / Fax. 086-225-5991

自己免疫性肝炎の予後

阿部 雅 則* 恩 地 森 一**

索引用語：自己免疫性肝炎，予後，全国調査

1 はじめに

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^{1,2)}。肝細胞障害の成立の成因は不明であるが、他の自己免疫疾患の合併、自己抗体の出現や高γグロブリン血症などから、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。近年、全国の専門施設を対象として行ったアンケート調査により、最近のAIHの病像と診療実態が明らかになった³⁾。

AIHに対しては副腎皮質ステロイドを中心とした免疫抑制療法の有用性が確立しており、無治療での自然経過や予後を観察することは非常に困難である。また、AIHの疾患概念は時代とともに変化しており、特にC型肝炎ウイルス(HCV)の発見と診断指針・診断基準の確立は予後に大きな変化をもたらしている。

本稿では、AIHの疾患概念の変遷を述べるとともに、予後の変遷について全国調査の成績を中心に概説する。

2 自己免疫性肝炎の疾患概念と診断基準・診断指針の変遷

AIHは1950年のWaldenstrom⁴⁾、1951年のZimmerman⁵⁾、Kunhel⁶⁾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例をまとめ、その臨床像が全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)に類似していることから、lupoid hepatitisと呼ばれていた⁷⁾。また、1965年には同じくMackayが、当時は肝炎ウイルスが同定されていなかったこともあり、慢性活動性肝炎(chronic active hepatitis: CAH)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⁸⁾。その後、HBs抗原が同定されてB型慢性肝炎の実態が明らかになり、1974年SherlockらはCAHをHBs抗原陰性CAH

Masanori ABE et al: Prognosis of autoimmune hepatitis

*愛媛大学大学院医学系研究科地域医療学 [〒791-0295 愛媛県東温市志津川]

**同 先端病態制御内科

表1 全国調査による自己免疫性肝炎の長期予後の主な報告

文献	報告年	症例数	調査期間	診断基準	結果
10, 17	1983 1985	253	1975～1982	*1	5年生存率 87%, 8年生存率 77% ステロイド投与期間と投与量が予後に関係
18	1985	314	1975～1984	*1	死亡率9.6% 死亡例のうち約8割は2年未満に死亡
20, 21	1991 1993	886	1975～1989	*2	死亡率7.2% 5年生存率 86.3% 肝硬変では予後不良(5年生存率 24.6%)
24	2000	576	1990～1997	*3, *4	死亡率4.3% 5年生存率 96.7%, 10年生存率 94.0% 死亡例は診断後早期の死亡が多い。 肝細胞癌の合併7例(1.2%)

*1ルポイド肝炎, ルポイド型(厚生省「難治性の肝炎」調査研究班1979年)

*2自己免疫性肝炎診断基準(案)(厚生省「難治性の肝炎」調査研究班1988年)

*3自己免疫性肝炎診断基準(厚生省「難治性の肝炎」調査研究班1992年)

*4自己免疫性肝炎診断指針(厚生省「難治性の肝炎」調査研究班1996年)

(lupoid hepatitis) とHBs抗原陽性CAHに分類した⁹⁾。

本邦では, AIHの実態調査を厚生省「難治性の肝炎」調査研究班自己免疫性肝炎分科会で行う際に診断基準が必要となって1979年に作成された¹⁰⁾。AIHの診断基準としては世界で最初のものであった。ここでは, AIHをルポイド肝炎とその近縁疾患に分類し, 近縁疾患はHBs抗原陰性, 高 γ -グロブリン血症をもつCAHまたは肝硬変とされた。

全国集計の結果をもとに, 1988年に同班から新たな自己免疫性肝炎診断基準(案)が提唱された¹¹⁾。その後, HCVの発見と診断法の確立もあり, 1992年に改訂がなされた¹²⁾。さらに, 1996年にAIHの国際診断基準を考慮した新しいAIHの診断指針が発表され, 現在に至っている¹³⁾。

国際診断基準としては, 1993年にInternational Autoimmune Hepatitis Groupにより記述的クライテリアとスコアリングシステ

ム¹⁴⁾が提案され, 1999年には改訂¹⁵⁾がなされた。また, 2008年には, 同グループからより臨床の場に即した簡易版スコアリングシステム¹⁶⁾が提唱されている。

3 本邦のAIHの予後の変遷

上述のように, AIHの疾患概念や診断基準・診断指針は時代とともに変化しているため, それぞれの結果を直接比較することは困難であるが, 過去の全国調査を中心に予後の変遷について述べたい(表1)。

1. 1990年以前の全国調査

1980年に厚生省難治性の肝炎調査研究班で第1回「ルポイド肝炎とその辺縁疾患」全国調査(調査期間:1975年～1979年)が行われ, 第2回全国調査(調査期間:1980年～1982年)と合わせた8年間のAIH 253例を対象として予後が解析された^{10,17)}。この調査でのAIHという概念は, 実際にはルポイド肝炎(LE細胞現象陽性, 抗核抗体陽性)とルポイド型(血清

γ-グロブリン 2 g/dL以上、抗核抗体陽性の慢性活動性肝炎)を指しており、現在のAIHとは疾患概念が異なっている。5年生存率87%、8年生存率が77%であり、非ルポイド型、B型肝炎に比して予後不良であった。この調査でステロイド投与期間と投与量が予後に関連することも明らかとなった。さらに、その後の全国調査を加えた10年間(調査期間:1975年～1984年)のAIH 314例の予後が1985年に解析されている¹⁸⁾。死亡例は30例(9.6%)であり、非ルポイドやB型肝炎に比し有意に予後が悪かった。死亡例30例のうち23例(77%)は初診から2年未満で死亡しており、病初期の対応の重要性が指摘されている。さらに、初回治療により改善した後に免疫抑制療法を中止した症例では高率に肝炎の再増悪がみられることから、長期維持療法の重要性も明らかとなっている。1987年までの死亡例38例の死因では、肝不全あるいは消化管出血が86.8%を占めており、肝細胞癌による死亡が1例にみられている¹⁹⁾。

次に、1975年～1989年までに登録された866症例の追跡調査が行われた^{20,21)}。本調査では1988年に提唱された自己免疫性肝炎診断基準¹¹⁾が用いられている。肝生検施行例では、慢性活動性肝炎が75.8%、肝硬変が14.9%であった。全体の5年生存率は86.3%であった。多変量解析では、ICG15分値、血小板数がAIHの予後に寄与する因子としてあげられている。特に、肝硬変症例が予後不良で、診断時肝硬変例の5年生存率は28.6%であった。予後の記載があった566症例のうち、死亡例は38例(7.2%)であり、死因は肝不全が82.8%を占めていた。肝細胞癌による死亡が3例にみられている。なお、本調査では253例でHCV抗体(第1世代)が測定されており、50例(19.8%)が陽性であった。こま

での調査では、少なくとも20%程度はHCVの関与があった可能性が示唆される。

2. 1990年以降の全国調査

HCV感染の診断法の確立によりAIHの疾患独立性が明確になった。従来の診断基準の見直しと1993年に提唱された国際診断基準との整合性を考慮して、1990年～1994年の5年間の症例を対象に全国調査²²⁾が行われた。引き続き行われた調査(調査期間:1995年～1997年)²³⁾とあわせ、1999年に2回の調査で登録された(HCV診断がほぼ確実にってから登録された)AIH 590例のうち567例の追跡調査²⁴⁾が行われている。累積生存率をKaplan-Meier法で解析したところ、5年生存率96.7%、10年生存率94.0%であり、同世代の本邦女性の平均余命と差がなかった。以前の調査に比べてAIHの予後が改善していたが、HCV感染症例の除外とAIH診断に対する知識の一般化による早期診断と適切な治療が生存率向上に寄与していた可能性が高い。実際に、診断時肝硬変の症例の割合は7.7%と以前の調査と比べて減少している。一方、死亡例25例の死亡時期としては診断後早期(6カ月以内)、特に2カ月以内の死亡が多く、急性肝不全や末期肝硬変の状態を受診する症例やステロイド投与中の感染症への対応が課題として考えられている。この調査では肝細胞癌の合併が7例(1.2%)にみられている。

2006年から2008年の新規症例を対象に行った全国調査³⁾では1,056例のうち肝疾患関連死亡例は20例(1.9%)であった。死亡例のほとんどはステロイド反応性が乏しく、死因の90%は肝不全であった。今回の調査では、診断時肝硬変症例は6.4%と減少しているにも関わらず、死亡率は前回調査と大きな変化がない。組織学的に急性肝炎を呈する症

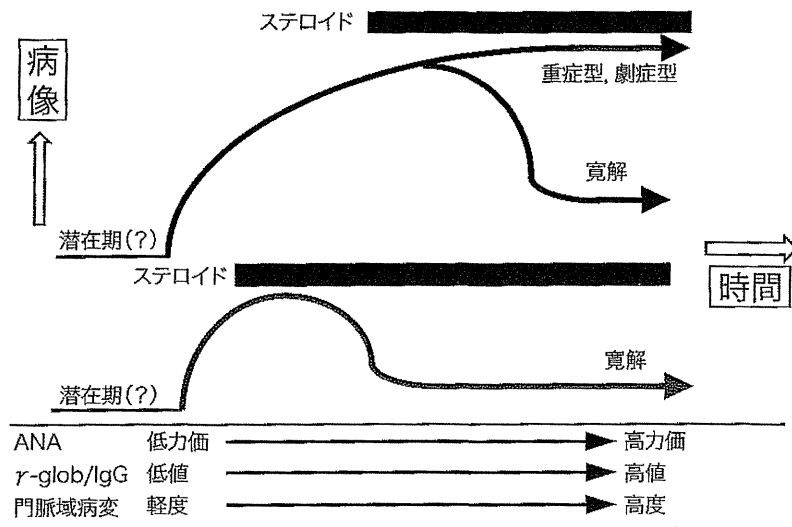


図1 急性肝炎期AIHの病像

例が増加しており，死亡例では急性肝炎症例が多くを占めていることも影響しているのではないかと考えられる．現在，「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班に所属する施設のAIH症例を対象に予後調査が行われているところであるため，ここでは最近報告された主な国内の多施設共同研究の結果を紹介する．

Migitaら²⁵⁾は，国立病院機構に所属する施設のAIH193例の予後を解析している．診断時肝硬変の症例が21例(10.9%)，経過中に肝硬変に進行した症例が15例(7.8%)であった．平均観察期間8年の間に6例(3.1%)が肝疾患関連の原因で死亡している．劇症肝炎の1例を除き，他の5例は診断時あるいは経過中に肝硬変に進展し，肝不全で死亡した．10年生存率は94.2%，15年生存率は89.3%であった．また，7例に肝細胞癌の合併がみられている．Yoshizawaら²⁶⁾は，信州大学および関連施設と愛媛大学のステロイド治療を行い寛解が得られたAIH 203例の予後を解析した．平均観察期間11年の間に死亡例は22例

であったが，肝疾患関連死亡は7例(3.4%)，そのうち肝不全死は1例(0.5%)のみであった．また，適切な治療を行えば同世代の本邦女性の平均余命と差がない．Cox比例ハザードモデルによる多変量解析により，2回以上の再燃のみが予後に寄与する独立した因子であった．ステロイド長期使用に伴う大きな副作用はみられなかった．経過中に7例に肝細胞癌，1例に胆管細胞癌の合併がみられている．本研究では，急性肝不全での死亡例やステロイド非投与例などが解析に含まれていないため，他の調査に比べて肝不全死が少ないという結果となっている可能性がある．

4 急性肝不全を呈するAIHの予後の変遷

2011年に行われた「急性肝炎の現状」の全国調査によると，AIHは急性肝炎の成因の14.0%を占めている²⁷⁾．また，最近の全国調査²⁸⁾では組織診断が急性肝炎の割合は10.9%存在し，以前の調査と比べて増加している．

臨床経過により急性肝炎様に発症するAIH

には、病理組織学的にも急性肝炎として発症する症例(急性肝炎期)と、病理学的には門脈域の線維化と高度の炎症細胞浸潤があり、慢性肝疾患の経過に増悪した症例がある^{28,29)}。このうち、急性肝炎期の症例では、自己抗体が陰性・低力価で血清IgG値が高値を示さない症例もあることから診断が困難なこともある³⁰⁾。一方、急性肝不全の経過をとる症例では、血清IgG値や自己抗体の力価が高い症例が多くみられるが、ステロイド治療抵抗性となる場合が多い(図1)^{31,32)}。

劇症肝炎の成因分類が2000年に変更され、それまで非A非Bとされていたクライテリアが自己免疫性と成因不明となった³³⁾。厚生労働省「難治性の肝疾患に関する調査研究班」劇症肝炎分科会の全国調査³⁴⁾によると、1998～2003年の劇症肝炎・LOHF 698例のうちAIHは48例(6.9%)を占めていた。病型としては亜急性型、LOHFがほとんどである。内科的治療の救命率は17.1%と予後不良であった。

その後の2004～2009年の劇症肝炎・LOHFの全国調査³⁵⁾では、488例のうちAIHは47例(9.6%)、病型としては亜急性型、LOHFが多いことには変化はない。内科的治療の救命率は28%とやや上昇したものの依然として不良である。肝移植が11例に行われており、移植例を含めると全体の救命率は43%となっている。2009年末までにわが国における急性肝不全に対する肝移植例は624例で、そのうちAIHが原因で移植を受けたのは26例(脳死2, 生体24)(4.2%)である³⁶⁾。生体肝移植後の予後は1年、5年生存率はそれぞれ66.7%, 66.7%であり、他の成因の急性肝不全と差はない。移植前のステロイドを含めた免疫抑制療法が肝移植の予後に影響を及ぼす可能性は高く、感染症誘発の問題もあ

るため、薬物療法の効果の期待できない症例に漫然と治療を継続するのは避けるべきである³⁷⁾。

最近、急性肝不全の診断基準が改訂された³⁸⁾ことにより、非昏睡型の症例も全国調査の対象となった。新しい診断基準を用いて行われた全国調査³⁹⁾では、2010年に登録された急性肝不全のうちAIHは16例(7.1%)を占め、病型は非昏睡型9例、亜急性型4例、LOHF 3例であった。昏睡型(亜急性型、LOHF)の7例は全例死亡したが、非昏睡型の9例では1例が死亡したのみであった。実際にこれらの症例のデータをみると、非昏睡型では血清IgG低値、抗核抗体が低力価など診断困難な症例が多いが、昏睡型では血清IgG値、抗核抗体の力価とも高値の症例が多い。早期に診断して治療開始することが予後改善に重要であることを示唆していると考えられる。

5 まとめ

AIHは、急性肝不全症例を除くと、ステロイド治療を適切に行うことにより、肝不全による死亡は少なく予後良好と考えられる。最近の調査³⁾では、ウルソデオキシコール酸を投与している症例が増加しており、その長期予後についても今後明らかにしていく必要がある。また、長期生存例の増加に伴い、肝細胞癌の合併も増加してきており注意が必要である。

急性肝不全を呈するAIH症例に対しては肝移植症例が増加しているが、内科的治療での救命率はあまり変わっていない。今後、予後改善にむけて急性肝炎として発症するAIHの診断・治療指針の作成が期待される。

文 献

- 1) 恩地森一, 阿部雅則: 自己免疫性肝炎診療・研究の現状と今後. 日消誌 108: 1823-1836, 2011
- 2) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編: 自己免疫性肝炎(AIH)の診療ガイド. 2011, 文光堂, 東京.
- 3) Abe M, Mashiba T, Zeniya M et al: Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 46: 1136-1145, 2011
- 4) Waldernström J: Leber, Blutproteine und Nahrungseiweiss. *Dtsch Ges Verdau Stoffwechsel Kr* 15: 113-119, 1950
- 5) Zimmerman HJ, Heller P, Hill RP: Extreme hyperglobulinemia in subacute hepatic necrosis. *N Engl J Med* 244: 245-249, 1951
- 6) Kunkel HG, Ahrens EH, Eisenmenger WJ et al: Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. *J Clin Invest* 30: 654, 1951
- 7) Cowling DC, Mackay IR, Taft L: Lupoid hepatitis. *Lancet* ii: 1323-1326, 1956
- 8) Mackay IR, Weiden S, Hasker J: Autoimmune hepatitis. *Ann N Y Acad Sci* 124: 767-780, 1965
- 9) Sherlock S: Chronic hepatitis. *Gut* 15: 581-597, 1974
- 10) Monna T, Kuroki T, Yamamoto S: Autoimmune hepatitis: The present status in Japan. *Gastroenterol Jpn* 20: 260-272, 1985
- 11) 岡 博: 自己免疫性肝炎の診断基準. 厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班. 昭和63年度報告書 241-247, 1989
- 12) 太田康幸: 自己免疫性肝炎診断基準. 肝臓 22: 656, 1992
- 13) 戸田剛太郎: 自己免疫性肝炎診断指針. 肝臓 37: 298-300, 1996
- 14) Johnson PJ, McFarlane IG: Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 18: 988-1005, 1993
- 15) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al: International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 31: 490-495, 1999
- 16) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48: 169-176, 2008
- 17) 山本祐夫: ルポイド肝炎およびその辺縁疾患—全国調査集計結果(第III報). 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班. 昭和57年度報告書 98-102, 1983
- 18) 山本祐夫: ルポイド肝炎およびその辺縁疾患—全国調査集計結果(第IV報). 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班. 昭和60年度報告書 210-216, 1986
- 19) 岡 博: 自己免疫性肝炎—全国調査報告. 厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班. 昭和63年度報告書 237-241, 1989
- 20) 太田康幸: 自己免疫性肝炎全国集計. 厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班. 平成2年度報告書 16-18, 1991
- 21) Onji M, Nonaka T, Horiike N et al: Present status of autoimmune hepatitis in Japan. *Gastroenterol Jpn* 28: 134-138, 1993
- 22) Toda G, Zaniya 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. *J Hepatol* 26: 1207-1212, 1997
- 23) 戸田剛太郎: 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 8-11, 1999
- 24) 戸田剛太郎: 自己免疫性肝炎の全国調査に関する研究. 厚生省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患調査研究」班. 平成11年度研究報告書 13-15, 2000
- 25) 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* 32: 837-844, 2012
- 26) Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T et al: Long-term outcome of Japanese patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 56: 668-676, 2012
- 27) 能祖一裕, 孝田雅彦, 山本和秀: 急性肝炎全国調査結果 わが国における急性肝炎の現状. 孝田雅彦, 能祖一裕編集, 中外医学社 pp1-12, 2012
- 28) Onji M, Autoimmune Hepatitis Study Group: Proposal of autoimmune hepatitis presenting with acute hepatitis, severe hepatitis and acute liver failure. *Hepatol Res* 41: 497, 2011
- 29) 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 52: 237, 2011
- 30) 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
- 31) Abe M, Onji M, Kawai-Ninomiya K et al : Clinicopathological features of the severe forms of acute type 1 autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 5 : 255-258, 2007
- 32) Yamamoto K, Miyake T, Ohira H et al : Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. Hepatol Res 201. Sep 26[Epub ahead of print]
- 33) 藤原研司：劇症肝炎，遅発性肝不全（LOHF: late onset hepatic failure）の全国集計（2000年）。厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策事業。難治性の肝疾患に関する研究班。平成13年度総括・分担研究報告書 87-96, 2000
- 34) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A et al : Fulminant hepatitis and late onset liver failure in Japan. Hepatol Res 38 : 646-657, 2008
- 35) 坪内博仁：劇症肝炎，遅発性肝不全（LOHF: late onset hepatic failure）の全国集計（2009年）。厚生労働科学研究費補助金（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。平成22年度総括・分担研究報告書 96-113, 2011
- 36) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告。移植 46 : 524-536, 2011
- 37) Kawai K, Michitaka K, Miyauchi S et al : Acute-onset autoimmune hepatitis treated with living donor-liver transplantation. Intern Med 42 : 158-162, 2003
- 38) Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N et al : Diagnostic criteria of acute liver failure: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. Hepatol Res 41 : 805-812, 2011
- 39) 持田 智：わが国における急性肝不全および遅発性肝不全の実態（2010年）—平成23年度全国調査—。厚生労働科学研究費補助金（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。平成23年度総括・分担研究報告書 101-106, 2012

* * *

【自己免疫性肝疾患の治療学】

Therapeutics in autoimmune liver diseases

阿部 雅則¹⁾・恩地 森一²⁾

Masanori Abe¹⁾

Morikazu Onji²⁾

Key words

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

要 約

自己免疫性肝疾患である自己免疫性肝炎(AIH)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)は現在のところ原因に基づいた根治的な治療はなく、病態に応じた治療を行っている。最近全国調査が行われ、本邦での治療の現状が明らかになった。薬物治療ではAIHに対するウルソデオキシコール酸、PBCに対するベザフィブレートは本邦発の治療であるが、国際的に発信するためにはよりエビデンスレベルの高い検証が必要である。今後は疾患標的抗原の同定と発症機構の解明により、原因療法の開発が期待される。

はじめに

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)はいずれもその病態の発症、進展に自己免疫機構が関与していると想定されている。いずれの疾患においても根治的な治療方法はなく、病態に応じた治療を行っているのが現状である。本稿では、自己免疫性肝疾患の治療について概説する。

1. 自己免疫疾患に対する抗原特異的治療の方向性

自己免疫疾患はいまだに明確なメカニズムの理解と適切な治療法の実現が十分でない領域である。しかし、

多くの研究結果の蓄積によりその基本的な概念に対して理解が深まってきている。治療については、ステロイドや免疫抑制剤などの非特異的な免疫抑制療法からTumor Necrosis Factor (TNF)などのサイトカインを標的とした生物学的製剤が導入されたことにより、関節リウマチや炎症性腸疾患の治療方針は大きく変化した。しかし、この治療法も疾患の本態に根差した根本的なものであるかは明確ではなく、副作用などの問題も残されている。

根治療法の実現にあたって最も重要なことは標的抗原を同定することである。最近、ゲノムワイド関連解析(GWAS)によって多くの疾患関連遺伝子が明らかになってきているが、GWASで明らかにされる遺伝子多型だけで疾患の成立を十分に説明可能であるかについては疑問も投げかけられている。プロテオーム解析などの技術の発展により、自己抗原が同定されることが期待される。

また、免疫療法の実現にあたっては抗原投与方法の実現も必要である。抗原を経口的に摂取することによりその抗原特異的な免疫寛容を誘導する経口免疫寛容療法が関節リウマチ、多発性硬化症などで行われ、安全性と有用性が報告されており、自己免疫性肝疾患への応用も期待される。また、細胞療法としては自己免疫疾患の動物モデルで末梢性免疫寛容を誘導する制御性樹状細胞を用いた免疫療法が有用であることが明らかになり、海外では臨床試験も行われている。筆者らも、PBCのマウスモデルにおいて制御性樹状細胞を用いた免疫療法が疾患の進展を抑制することを示したり。

1) 愛媛大学大学院地域医療学 2) 愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学

1) Department of Community Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine

2) Department of Gastroenterology and Metabology, Ehime University Graduate School of Medicine

〒791-0295 愛媛県東温市志津川 TEL: 089-964-5308²⁾

表1 全国調査による自己免疫性肝炎に対する内科的治療

(n=995)	
治療	患者数 (%)
プレドニゾロン	300 (30.2%)
UDCA	208 (20.9%)
プレドニゾロン+UDCA	381 (38.3%)
無治療	38 (3.8%)
その他	68 (6.8%)

文献3)より引用、一部改変

2. 自己免疫性肝炎(AIH)

AIHは中高年の女性に好発し、通常は慢性、進行性に肝細胞障害をきたす疾患である²⁾。AIHの治療目標は血清トランスアミナーゼの正常化により持続的な寛解状態を維持し、組織学的改善と進展抑制を得ることである。トランスアミナーゼの持続正常化が得られない症例では肝硬変や肝発癌に進展する可能性が高く、軽度であっても異常値で経過する症例では注意して経過観察する必要がある。

本邦におけるAIHの治療指針では、診断が確定した例では原則として免疫抑制療法(プレドニゾロンなど)を行うとされている。プレドニゾロンの初期投与量としては30-40mgが用いられることが一般的であり、血清トランスアミナーゼ値の改善を効果の指標に漸減する。プレドニゾロンの維持量はトランスアミナーゼの正常化をみて決定するが、通常は10mg以下であることが多い³⁾。ステロイド治療は、重症化した症例を除いて極めて有効であり、多くの患者で臨床症状を改善して予後も改善する。再燃例や難治例ではアザチオプリンの併用が効果的である。アメリカ肝臓学会(AASLD)のガイドラインではプレドニゾロンとともに1st lineで用いられているが、本邦では保険収載になっていないことから限られた症例で使用されているのが現状である。軽症例ではウルソデオキシコール酸(UDCA)のみで治療を開始することもある。最近行われた厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班の全国調査⁴⁾でも、UDCA投与例ではプレドニゾロン投与例に比べると、ビリルビンやトランスアミナーゼ値が低く、軽症例を中心に用いられている。ま

た、臨床上UDCAはプレドニゾロンと併用されることが多く、プレドニゾロン節約効果として使用することも多い。全国集計⁴⁾では約60%の症例でUDCAが単独あるいはプレドニゾロンとの併用で使用されている(表1)。

急性肝不全の経過をとる症例では、ステロイド治療にも関わらず十分な効果が得られないことが多く、肝移植を視野にいれた診療が必要となる⁴⁾。生体肝移植後の5年生存率は66.7%と他の成因の急性肝不全と差はない⁵⁾。しかし、移植前のステロイドを含めた免疫抑制療法が肝移植の予後に影響を及ぼす可能性は高く、感染症誘発の問題もあるため、薬物療法の効果の期待できない症例に漫然と治療を継続するのは避けるべきである。

今後導入が期待されている治療法としてブデソニドがある。本剤は肝臓で代謝される薬剤であり、初回通過効果が90%以上であるために全身への影響が少ない。海外で行われたランダム化比較試験(RCT)ではプレドニゾロンに比べ導入寛解率と副作用発現率での優位性が示されている。

3. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)

PBCは小葉内胆管障害により胆汁うっ滞をきたす慢性進行性の肝疾患である。現在本邦において保険適応となっている治療薬は胆汁酸製剤であるUDCAのみである。PBCに対するUDCAの有効性はRCTで確認されており、欧米および本邦のガイドライン⁶⁾において第1選択薬として推奨されている。UDCAは血液生化学検査の生存のみならず、予後改善効果も報告されている。本邦では1日600mgが標準的な投与量であ

表2 全国調査による原発性胆汁性肝硬変に対する内科的治療

(n=2831)	
治療薬	患者数 (%)
UDCA	1730 (61.1%)
UDCA+ベザフィブレート	467 (16.5%)
UDCA+ステロイド	94 (3.3%)
UDCA+ベザフィブレート+ステロイド	38 (1.3%)
ベザフィブレート	14 (0.5%)
ベザフィブレート+ステロイド	3 (0.1%)
ステロイド	13 (0.5%)

文献7)より引用、一部改変

表3 全国調査による原発性硬化性胆管炎に対する薬物治療

(n=159: 記載のあったもの)	
治療薬	患者数 (%)
UDCA	89 (56.0%)
UDCA+ベザフィブレート	28 (17.6%)
UDCA+ステロイド	24 (15.1%)
UDCA+ベザフィブレート+ステロイド	9 (5.7%)
ステロイド	7 (4.4%)
ベザフィブレート+ステロイド	2 (1.3%)

文献10)より引用、一部改変

り、効果不十分の場合には900mgまで増量可能である。UDCAに対する血液生化学検査の改善が不十分な症例では予後不良である⁹⁾。一方、無症候性PBCで軽度の肝機能検査異常のみみられるのみの症例に対して治療を開始すべきかどうかについてはエビデンスが乏しく、コンセンサスが得られていない。UDCAで効果不十分の場合には、ベザフィブレートの併用が試みられている(ただし、PBCに対する保険適応は得られていない)。ベザフィブレートとUDCAは作用機序が異なることから、併用が望ましい。ベザフィブレートは本邦より発信された治療法¹⁰⁾であるが、欧米のガイドラインには取り上げられていない。厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班の全国調査¹¹⁾では、UDCA単独投与例、ベザフィブレートとの併用例などを合わせてUDCAは約80%の症例に投与されている(表2)。副腎皮質ステロイド剤には予後改善効果は示されて

おらず、骨粗鬆症増悪などの副作用の点からも通常は使用されない。しかし、AIHの病態を併せ持つPBC-AIHオーバーラップ症候群に対しては必要に応じて使用される。

皮膚搔痒感に対しては、抗ヒスタミン薬、陰イオン交換樹脂製剤(colestimideなど)が使用される。骨粗鬆症が疑われる例ではビスホスフォネート製剤などで治療を行う。肝硬変に至ってなくても門脈圧亢進症がみられることがあり、消化管内視鏡検査による食道・胃静脈瘤の評価および治療が必要となる。

血清ビリルビンが5mg/dl以上の症例では予後が極めて悪いため、肝移植も考慮すべきである。予後予測式(Mayoモデルや日本肝移植研究会モデル)やMELDスコアを参考にしながら、脳死肝移植の登録や生体肝移植の準備を行う。肝移植後の予後は5年生存率76.5%と比較的良好である¹²⁾。

本邦の移植後の PBC 再発頻度は 0-33% と施設によるばらつきが大きい。

4. 原発性硬化性胆管炎 (PSC)

PSC は肝内外の胆管に多発性・びまん性狭窄が生じ、胆汁うっ滞をきたす慢性肝疾患である。最近、IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-related Sclerosing Cholangitis; IgG4-SC) の疾患概念が確立され、統一した基準によって PSC と IgG4-SC との鑑別診断が可能となった。2012 年に行われた全国調査¹⁰⁾により、本邦での PSC の実態が明らかになった。

薬物療法としては、UDCA が主に用いられている。常用量の UDCA 投与では肝機能検査値の改善はみられることがあるが進行を抑制するには至らない。高容量の UDCA 投与では肝機能検査値の改善のみならず、胆管像や肝線維化、生命予後の改善が示された。しかし、その後の検討では、長期的な予後については改善させず、むしろ副作用が増すと報告もみられており、一定の見解には至っていない。ベザフィブレートも UDCA との併用で肝機能検査値の改善がみられることがあるが、長期予後については明らかではない。また、副腎皮質ステロイド剤や他の免疫抑制剤などの報告もあるが、予後の改善には至っていない。全国調査⁹⁾における PSC に対する薬物療法の現状を (表 3) に示す。UDCA は PSC 全体のうち 150 例 (76%)、記載のあった症例のみでは 9 割以上で使用されている。ステロイドは 40 例で投与されており、そのうち 18 例は潰瘍性大腸炎を合併していた。

胆管狭窄に対しては、内視鏡的胆管拡張術、内視鏡的ステント留置が行われている。内視鏡治療は生命予後を改善することが報告されている。ステントは短期間の留置については有用であったとの報告もみられるが、長期間の留置はかえって十二指腸内容の慢性的な逆流をきたし、胆管炎の合併が多いとされている。欧米のガイドラインではバルーン拡張を推奨しており、ステント留置は拡張が不十分な場合の手段とされている。

長期予後を改善させる唯一の治療法は肝移植である。本邦における肝移植例では 5 年生存率 72.2%、10 年生存率 60.3% となっており、他の肝疾患の移植成績と比較すると低い⁹⁾。長期予後の成績低下には PSC の

肝移植後再発が高率であることが関連している。とくに、生体肝移植が主体である本邦では再発の頻度は高く、30% 以上との報告もみられる。

おわりに

AIH に対する UDCA、PBC に対するベザフィブレートは本邦から発信された治療であり、日常臨床での有用性は確認されて広く用いられているが、国際的に発信するためには今後の検証が必要である。また、今後は疾患標的抗原の同定と発症機構の解明により、原因療法の開発が期待される。

(謝辞)

「硬化性胆管炎の全国調査」のデータを御供与頂いた田中篤先生 (帝京大学内科) に深謝いたします。

文 献

- 1) Akbar SMF, Chen S, Al-Matab M, *et al.* Suppression of inflammatory mucosal milieu by administration of regulatory dendritic cells in an animal model of primary biliary cirrhosis. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol.* 2: 30-34, 2012.
- 2) 恩地森一, 阿部雅則. 自己免疫性肝炎診療・研究の現状と今後. *日消誌* 108: 1823-1836, 2011.
- 3) Abe M, Mashiba T, Zeniya M, *et al.* Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 46: 1136-1145, 2011.
- 4) 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* 52: 237, 2011.
- 5) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告 移植 46: 524-536, 2011.
- 6) 厚生労働科学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, 2011.
- 7) Azemoto N, Kumagi T, Abe M, *et al.* Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts long-term outcome in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 41: 310-317, 2011.
- 8) Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, *et al.* The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatol Res* 38: 557-564, 2008.
- 9) 廣原淳子, 仲野俊成, 関壽人, ほか. 原発性胆汁性肝硬変全国調査 (第 30 報) - 第 14 回原発性胆汁性肝硬変全国調査結果 - 厚生労働科学研究費補助金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平成 21 年度総括・分担報告書, 58-62, 2010.
- 10) 田中篤, 田妻進, 岡崎和一, ほか. 硬化性胆管炎の全国調査. 胆道 (印刷中)

● 臓器特異的自己免疫疾患

自己免疫性肝炎

*1 愛媛大学大学院 地域医療学 准教授 *2 愛媛大学大学院 先端病態制御内科 教授

阿部 雅 則*1 恩地 森 一*2

要 旨

自己免疫性肝炎 (AIH) は疾患概念の定着や診断基準の提唱により, 典型例に対しては適切な診断と治療が行われるようになった。最近の全国調査では, 臨床像の変化が見られ, 非定型例が増加している。また, 従来報告の少なかった急性肝炎, 重症肝炎や肝細胞がんの合併などについても, 診療上注意を要する。発症機構は依然不明であるが, 遺伝的要因や免疫学的機序に関する研究が進行しており, 今後は疾患特異的な治療法の開発が待たれる。

はじめに

自己免疫性肝炎 (AIH) は, 肝細胞が標的となった臓器特異的自己免疫疾患の1つであり, 肝障害の成立と持続に自己免疫機序の関与が想定されている¹⁾²⁾。C型肝炎ウイルスの発見や診断基準の提唱により, 早期に適切な診断がされるようになった。本邦では, ほとんどの症例で副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制療法が予後良好であるが, 的確な診断がなされず治療開始が遅れると, 予後不良となる。本稿では, 主に最近行われた全国調査³⁾を中心に, 最近の AIH の診療実態を示すとともに, 注意すべき病態を含めた最近の話題についても述べる。

キーワード: 自己免疫性肝炎, 疫学, 発症機構, 診断, 治療

疫 学

本邦の AIH の罹患頻度は、慢性肝炎の約 1.8% を占める。また、肝硬変の 1.9% を占め、特に女性だけに限ると 4.3% に達する⁹⁾。2006～2008 年の 3 年間の新規症例を対象とした全国調査⁹⁾ では、好発年齢は 50～60 歳代、診断時平均年齢は 59.9 歳であり、過去の全国集計に比べて高齢化していた。男女比は 1:6 と女性に多いが、以前の調査に比べると、男女差が縮まっていた。家族内発症は 1.0% であり、同胞内発症はまれと考えられる。

ほかの自己免疫性疾患の合併は約 1/4 の症例に見られ、慢性甲状腺炎が最も多く、次いでシェーグレン症候群、関節リウマチの順に多い⁹⁾。

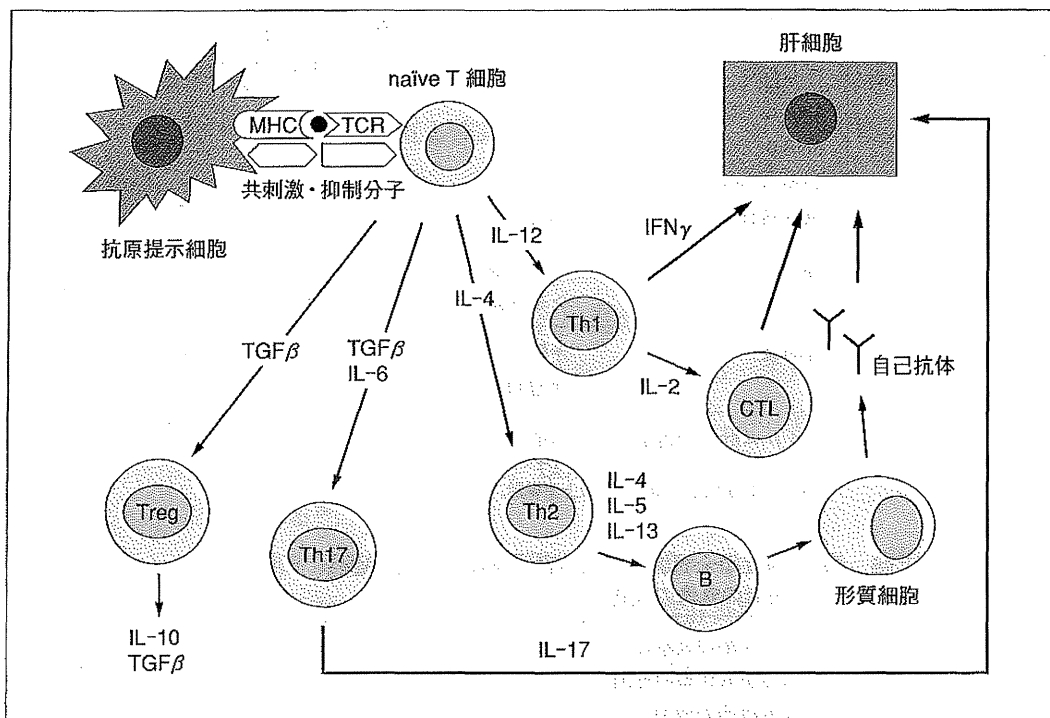
発 症 機 構

AIH の原因については、特に遺伝的要因や免疫学的機序に関する研究成果が蓄積しつつあるが、依然として不明である。

ほかの自己免疫疾患と同様に、ヒト白血球抗原 (HLA) が深く関与していることが明らかとなっているが、ほかの複数の遺伝子の関与も想定され、多因子遺伝疾患と考えられている。本邦では、HLA-DR4 (DRB1*0405) が多い⁶⁾。欧米白人では HLA-DR3 (DRB1*0301) と HLA-DR4 (DRB1*0401) が多いが、本邦では HLA-DR3 陽性例はほとんど見られない。一方、HLA 以外の遺伝子多型、特に一塩基多型 (SNPs) についても報告が蓄積してきているが、人種などの違いもあり、報告により結果が異なるものも多い。現在、ゲノムワイド遺伝子関連解析 (GWAS) による本邦の AIH 症例での解析を進めている。発症や病態の決定に寄与する遺伝子が同定されれば、それに基づく研究が大きく進展することが期待される。

免疫学的機序としては Th1 サイトカインの病態への関与が示唆されていたが、最近では Th17 関連サイトカインの重要性も示されている (図 1)。また、AIH では、制御性 T 細胞 (Treg)、ナチュラルキラー T (NKT) 細胞や樹状細胞など免疫寛容誘導に関与する細胞の質的、量的異常が存在していることから、これらの細胞の機能異常が

図1 自己免疫性肝炎 (AIH) における肝細胞障害の推定される機序



① CTL による細胞傷害, ② 自己抗体による細胞障害, ③ サイトカイン (IFN γ , IL-17 など) による細胞障害などが想定されている。Treg はこれらの反応を負に制御している。

CTL: 細胞傷害性 T 細胞, MHC: 主要組織適合遺伝子複合体, Th: ヘルパー T, Treg: 制御性 T 細胞, TCR: T 細胞受容体

免疫寛容破綻による AIH の発症・進展に関与している可能性も示唆される。環境因子として、ウイルス感染や薬物使用が発症のトリガーとなることも想定されているが、その機序は十分に解明されていない。

診 断

本邦の自己免疫性肝炎診断指針⁹⁾に沿って診断を進める。典型的な AIH の診断は容易であることが多い。血液生化学所見の特徴はトランスアミナーゼ (AST, ALT) の上昇, γ -グロブリン (または IgG) の上昇である。自己免疫機序を示唆する所見として抗核抗体, 抗平滑筋抗体などの自己抗体が陽性となる。重要なことは、ほかの肝障害の原因を除外することである。肝組織病理組織のみで診断することは困難な場合が多いが、複小葉性肝細胞壊死と形質細胞浸潤が比較的特徴

表1 簡易版国際診断基準スコアリングシステム

(文献⁸⁾より引用改変)

因子	カットオフ	ポイント*
ANA or SMA	≧1:40	1 2
ANA or SMA	≧1:80	
LKM-1 抗体	≧1:40	
SLA 抗体	陽性	
IgG	>基準値	1
	>基準値の1.1倍	2
肝組織	矛盾しない	1
	典型的	2
ウイルス肝炎の否定	可能	2

*：ポイント6以上で疑診、7以上で確診。

表2 最近の全国調査に見る自己免疫性肝炎 (AIH) 患者の病像の変化

<ul style="list-style-type: none"> ・患者年齢の高齢化 ・男性患者比率の増加 ・非黄疸例の増加 ・抗核抗体陰性・低力価例の増加 ・血清 IgG 低値例の増加 ・組織学的に急性肝炎例の増加 ・ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 投与症例の増加 ・AIH による急性肝不全例の明確化

的な所見である。改訂版国際診断基準⁷⁾も参考に診断する。より臨床の場に即したものにするために、2008年に簡易版国際診断基準スコアリングシステム(表1)⁸⁾も提唱されている。これら2つの国際診断基準は、本邦 AIH 例での診断にも有用である。

最近の自己免疫性肝炎 (AIH) の病像の動向

以前の調査に比べて今回の全国調査³⁾で変化していた主な点を表2に示す。非黄疸例が増加しており、疾患概念の普及により早期に診断がされていることが推測される。血液データでは、抗核抗体陰性例、低力価例の増加と、血清 IgG が 2 g/dl 以下の症例の増加が顕著である。この原因の1つとして急性肝炎症例の増加が関与している。今回

の調査では、診断時に肝硬変まで至っている症例は6.4%と少なくなっていたが、急性肝炎は10.9%と増加している。このような現状を踏まえ、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班では、診断指針の見直し作業を行っている。

注意すべき病態

1. 急性肝炎，急性肝不全

2011年に行われた「急性肝炎の現状」の全国調査⁹⁾によると、AIHは急性肝炎の成因の14.0%を占めている。また、急性肝不全（劇症肝炎・遅発性肝不全：LOHF）の成因としてAIHが約10%存在し、病型としては亜急性型、LOHFが多く、内科的治療の救命率は不良である¹⁰⁾。

臨床経過により急性肝炎様に発症するAIHには、病理組織学的にも急性肝炎として発症する症例（急性肝炎期）と、病理組織学的には門脈域の線維化と高度の炎症細胞浸潤があり、慢性肝疾患の経過中に増悪して発症する症例（急性増悪期）の2つの病態がある¹¹⁾¹²⁾。このうち、急性肝炎期の症例では、血清IgG値やγ-グロブリンが低値で、自己抗体が陰性・低力価のことがあり、国際診断基準で診断が困難なこともある¹³⁾。一方、急性肝炎重症型や急性肝不全（劇症肝炎，遅発性肝不全）の経過をとる症例では、血清IgG値や自己抗体の力価が比較的高い症例が多く見られ、ステロイド治療に抵抗性となることが多い¹⁴⁾。実際に、本邦のAIHによる急性肝不全例では、多くは抗核抗体価が高く、血清IgG値が高値である。この原因としては、病勢が非常に重症であることに加えて、診断の遅れにより治療介入が遅れたことも原因と考えられる。今後、急性AIH症例の診断・治療指針の作成が期待される。

2. 肝細胞がんの合併

ウイルス性肝疾患と比較するとまれではあるが、長期生存例の増加に伴い、肝細胞がんの合併例の報告が増加してきている¹⁵⁾。2011年に行われた日本肝癌研究会での調査¹⁶⁾では、肝がん合併例はAIHの5.1%に見られ、高齢者（平均年齢69歳）に多い。肝硬変症例が78%あり、線維化進展例に併発することが多い。2008年に行われた