

コレステロール過飽和胆汁はコレステロール胆石の形成に必要な条件ではあるが、健常者においてもしばしば認められ、十分条件ではない。一方、コレステロール結晶動態の亢進ならびに胆嚢収縮機能の異常は、胆石形成の十分条件と考えられている。

『胆石症診療ガイドライン』（日本消化器病学会篇）「疫学・病態」¹⁾に掲載されているコレステロール胆石形成に関連する因子について紹介する。これらの因子は、上記のコレステロール胆石形成の各条件に、密接に、関連するものと考えられている。

(1) 5F (Female, Fair, Fatty, Forty, Fertile)

Female (女性), Fair (白人), Fatty (肥満), Forty (40 歳代), Fertile (多産) が、従来から教科書的に言われてきた胆石症のリスクファクターである。

多数の論文が胆石症のリスクファクターを同定してきたが、それらの中で、年齢、肥満、家族歴の3者は重要なリスクファクターとして挙げられている。胆石を発症するリスクは50～60歳代の年齢層で高い。胆石症患者は、非胆石症患者と比較して肥満傾向にある。多くの欧米の調査において、女性における胆石の保有率は各年齢層において男性の2～3倍であること、妊娠、ホルモン補充療法、経口避妊薬の使用が胆石形成のリスクを高めることより、女性であること、また、女性ホルモンは胆石形成に関連するリスクファクターとして掲げられる。胆石および胆泥の出現は、妊娠や妊娠回数に影響される可能性がある。胆石の保有率は、明らかに白色人種である欧米人が有色人種であるアジア人に比して高値である。

(2) 食生活習慣

食生活習慣が胆石生成のリスクの発生に関与していることが、各種コホート研究より推測される。リスク増加の因子として、1日の摂取総カロリー数、炭水化物、糖質、動物性脂肪の過剰摂取、身体活動の低い生活、夜間の長時間にわたる絶食などが報告されている。一方、リスク低下の因子として、果実、野菜、ナッツ、多価不飽和脂肪酸、植物性タンパク、食物繊維、カフェイン、適度な飲酒（アルコール）、適度な運動などが報告されている。

(3) 脂質異常症

脂質異常症患者（特にIV型、高トリグリセリド血症）や非アルコール

ル性脂肪肝患者では、健常者に比較して、胆石の保有率が高値であり、また、胆石形成のリスクファクターであると考えられている。これらの背景となる病態には、脂質異常症患者では胆嚢収縮機能の低下、さらに、肝コレステロール合成の上昇や腸管における胆汁酸吸収の異常によると考えられる、顕著なコレステロール過飽和胆汁の生成が重要であると考えられる。

(4) 急激な体重減少

肥満者において、胃バイパス術後や低カロリーダイエットによる急激な体重減少、あるいはダイエット期間中における体重の変動は、胆石形成に関与する。消化管手術による術後の低栄養も、胆石発生の要因となる。急激な体重減少に関連した胆石発生の因子として、胆汁中粘液糖タンパク量の増加によるコレステロール結晶析出時間の短縮化、脂肪摂取量の減少に関連した胆嚢収縮機能の低下が関与すると推測される。

(5) 胆嚢収縮機能

胆石症患者では、健常者に比較して、胆嚢収縮機能ならびに胆汁排泄機能が低下し、また、胆汁の十二指腸への排泄が遅延している。胆嚢収縮機能の低下をもたらす病態（脂質異常症、減量ダイエット、完全経静脈栄養、迷走神経切離術後、脊髄損傷、ホルモン療法など）は、胆石形成のリスクファクターである。胆嚢収縮機能の減弱の原因に関しては、消化管ホルモンであるコレシストキニンに対する胆嚢平滑筋の収縮反応の低下が推測されている。

胆嚢収縮機能の低下は、循環胆汁酸プールの減少、腸肝循環サイクルの亢進による、一次胆汁酸であるコール酸から二次胆汁酸であるデオキシコール酸の増加を引き起し、肝から胆汁へのコレステロールの過剰分泌を誘発する。

(6) 腸管運動機能

胆石症患者では、健常者に比較して、食物の小腸および大腸通過時間が遅延している。胆嚢収縮機能の低下に加えて食物の腸管通過時間の遅延は、腸内細菌叢の変化や小腸における胆汁酸吸収の低下に関連した胆汁酸組成の変化（二次胆汁酸であるデオキシコール酸の増加）を引き起し、肝から胆汁へのコレステロールの過剰分泌を誘発する。また、循環胆汁酸プールの減少によると考えられる胆汁脂質組成（コ

レステロール飽和度の増加) の変化を引き起すと考えられ, コレステロール胆石の形成のリスクとなる.

2) 色素胆石

(1) ビリルビンカルシウム石

胆管結石の項を参照していただきたい.

(2) 黒色石

黒色石は感染を伴わない胆嚢に形成される胆石であり, 欧米における胆嚢色素石の大部分は黒色石である. 最近では我が国においても, ビリルビンカルシウム石の減少に伴い, 増加してきている. 黒色石の主成分である黒色色素の本態がビリルビン誘導体の重合体やビリルビン金属錯体であることは明らかにされているが, その成因はほとんど解明されていない.

黒色石の形成機序は, 胆汁中の pH がアルカリ性を示す環境下において, 容易に非抱合型ビリルビンが析出する. 最初にイオン化カルシウムの存在下でビリルビンカルシウムが形成されて, 次いでビリルビンの重合が生じることで, 黒色色素が形成される. さらに, 金属元素と複合体となり, 黒色石が形成される.

溶血性貧血, 肝硬変症, 心臓弁置換術後などの患者では, 高頻度に胆嚢結石が認められるが, そのほとんどは黒色石である. これには, 溶血によるビリルビンの過剰供給に伴い, 胆汁中非抱合型ビリルビンが増加するため, と推測されている²⁾.

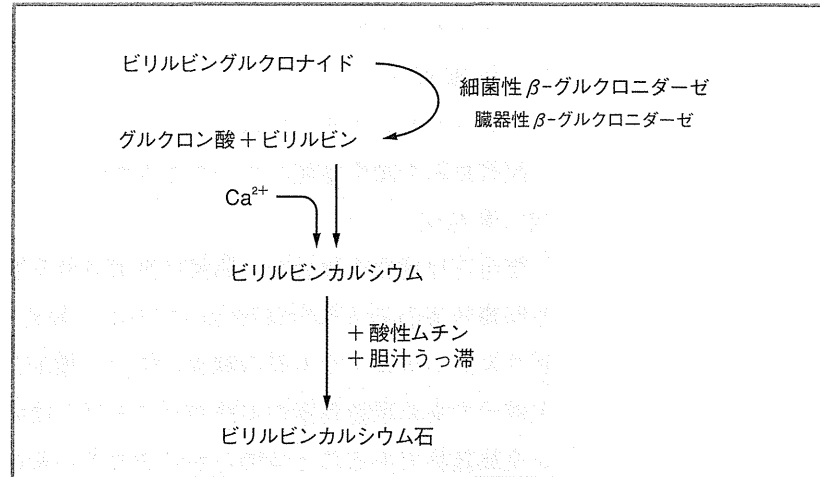
2. 胆管結石

1) コレステロール胆石

総胆管結石症および肝内結石症では, それぞれの胆管に原発する結石の種類はほとんどが, 細菌感染を契機に生成が起るビリルビンカルシウム石である. しなしながら, 総胆管結石症と肝内結石症のいずれにおいても, コレステロール胆石が胆管内に生成されることは一連の報告より事実である. 国外からの報告も散見される³⁾⁴⁾.

胆管コレステロール胆石における胆管胆汁の脂質組成⁵⁾では, 胆嚢コレステロール胆石の胆管胆汁に比較して, その結石側のみならず非結石側においても, リン脂質ならびに総胆汁酸濃度が低値である. 胆汁中コレステロール濃度は, 軽度の低下にとどまっている. 胆管コレステロール胆石では, 胆汁のコレステロール過飽和度は顕著に高値で

図2 ビリルビンカルシウム石の生成機序



ある。胆汁のコレステロール/リン脂質比は、胆管コレステロール胆石では有意に高値となり、コレステロール分子の胆汁中における不安化を生じることにより、コレステロール結晶析出を容易とし、コレステロール胆石の形成を引き起しているものと推測される。

2) 色素胆石

総胆管結石症と肝内結石症では、色素胆石のビリルビンカルシウム石が大多数を占める。ここでは、ビリルビンカルシウム石について概説する。ビリルビンカルシウム石の主成分は、ビリルビンとカルシウムが結合したビリルビンカルシウムである。胆汁中にビリルビンカルシウムが析出するためには、非抱合型ビリルビンのカルボキシル基にカルシウムが結合し、不溶性の色素となる必要がある。通常、胆汁中のビリルビンの多くは、グルクロン酸抱合を受け、ビリルビングルクロナイドとして存在している。このビリルビングルクロナイドをビリルビンとグルクロン酸に加水分解する酵素として β -グルクロニダーゼがあり、細菌由来のものと臓器由来のものが存在する。

ビリルビンカルシウム石患者の胆汁中の β -グルクロニダーゼ活性を調査したところ、大腸菌由来の酵素とほぼ同一の特性を有していたことから、胆汁中の β -グルクロニダーゼは細菌由来と考えられている⁹⁾。大腸菌のみならず多数の細菌が β -グルクロニダーゼ活性を有していることから、胆道感染がビリルビンカルシウム石の主な原因であることには異論がない。一方、胆汁中の多核白血球も β -グルクロニ

ダーゼ活性を有することが報告されており⁷⁾, 炎症との関連が示唆される。

このような過程で析出したビリルビンカルシウムは, 胆汁中に豊富に存在している酸性ムチンの架橋作用によって凝集し, 強固な結石様凝塊が形成され, これが徐々に成長してビリルビンカルシウム石になると考えられている (図2)⁸⁾。

おわりに

胆嚢結石および胆管結石に関する病因・病態生理について概説した。胆嚢コレステロール胆石は, 生活習慣病との関連性を有する結石症である。胆石形成の背景には, 単なる胆嚢のイベントではなく, 肝臓と腸管における脂質代謝が深く関与する。これまでに蓄積されてきたエビデンスに基づき, 今後, 予防を視野に入れた病態研究のさらなる発展が望まれる。

正田 純一

文 献

- 1) 日本消化器病学会: 胆石症診療ガイドライン. 南江堂, 東京, 2009.
- 2) 伊勢秀雄, 他: 胆汁組成の変動と黒色石の形成. 胆と膵 12: 979-xxx, 1991.
- 3) Strichartz SD, et al: Intrahepatic cholesterol stones: a rationale for dissolution therapy. Gastroenterology 100: 228-232, 1991.
- 4) Rosmorduc O, et al: MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. Gastroenterology 120: 1459-1467, 2001.
- 5) Shoda J, et al: Etiological Significance of defects in cholesterol, phospholipid, and bile acid metabolism in the liver of patients with intrahepatic calculi. Hepatology 33: 1194-1205, 2001.
- 6) Maki T: Pathogenesis of calcium bilirubinate gallstone: role of E. coli, beta-glucuronidase and coagulation by inorganic ions, polyelectrolytes and agitation. Ann Surg 164: 90-100, 1966.
- 7) 大藪久憲, 他: 胆汁中ビリルビンの非細菌性脱抱合. 胆と膵 10: 1335-1339, 1989.
- 8) 新谷史明, 他: 胆汁中ムコ物質. 胆と膵 10: 1335-1339, 1989.

Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey

Masanori Abe · Toshie Mashiba · Mikio Zeniya · Kazuhide Yamamoto · Morikazu Onji · Hirohito Tsubouchi · The Autoimmune Hepatitis Study Group, a subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan

Received: 25 February 2011 / Accepted: 15 April 2011 / Published online: 20 May 2011
© Springer 2011

Abstract

Background A nationwide survey of autoimmune hepatitis (AIH) was conducted in Japan, and the clinical features of patients with AIH were analyzed.

Methods A total of 1,056 patients were enrolled through questionnaires sent to 153 hospitals and clinics with hepatology specialists.

Results The clinical features of Japanese AIH were as follows: (1) most patients were middle-aged women, with ages peaking in the 60s; (2) serum immunoglobulin G (IgG) levels were high, but more than 30% of the patients had serum IgG levels less than 2,000 mg/dl; the cutoff level of IgG to distinguish between patients with AIH and

those with chronic hepatitis resulting from hepatitis virus was approximately 2,000 mg/dl; (3) autoantibodies, particularly the antinuclear antibody, were frequently present; (4) most patients showed histological features of chronic hepatitis or liver cirrhosis, but 10.9% of the patients showed histological features of acute hepatitis; (5) approximately 75% of the patients were treated with corticosteroids and showed a favorable response to treatment, whereas ursodeoxycholic acid was administered to 60% of the patients.

Conclusions The clinical features of patients with AIH in Japan were clarified. The mean age at diagnosis was higher than that in previous studies. In addition, the number of patients with AIH having the histological features of acute hepatitis increased. Diagnosis of AIH does not preclude the presence of acute hepatitis and/or serum IgG levels less than 2,000 mg/dl.

Participating investigators other than the authors are listed in the Appendix.

M. Abe · T. Mashiba · M. Onji (✉)
Department of Gastroenterology and Metabology,
Ehime University Graduate School of Medicine,
Shitsukawa, Toon, Ehime 791-0295, Japan
e-mail: onjimori@m.ehime-u.ac.jp

M. Zeniya
Department of Gastroenterology,
Jikei University Graduate School of Medicine,
Tokyo, Japan

K. Yamamoto
Department of Gastroenterology and Hepatology,
Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

H. Tsubouchi
Department of Digestive and Life-Style Related Disease,
Health Research Course, Human and Environmental Sciences,
Kagoshima University Graduate School of Medical
and Dental Sciences, Kagoshima, Japan

Keywords Autoimmune hepatitis · Clinical features · Nationwide survey · Immunoglobulin G · Acute hepatitis

Introduction

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic progressive liver disease that is histologically characterized by focal necrosis, interface hepatitis, and mononuclear cell infiltration predominantly consisting of plasma cells; serological characteristics include the presence of autoantibodies, hypergammaglobulinemia, and elevated alanine aminotransferase (ALT) [1]. Because of the identification of the hepatitis C virus (HCV) and the proposal of an AIH scoring system by an international AIH study group [2], the clinical entry criteria for AIH have been more clearly established.

Because the incidence of AIH in chronic liver disease is low [3], a large survey may be necessary to clarify the clinical features of AIH. Nationwide surveys of AIH were conducted several times in the last three decades in Japan [4–6], with the last one conducted in 1995 [6]. Since then, the AIH scoring system has been revised [7]. In addition, the diagnostic technique to detect hepatitis viruses has been improved. Furthermore, non-alcoholic fatty liver disease has been recognized as an important cause of chronic liver disease.

On the basis of this background, in 2008, we conducted a nationwide survey of AIH in 153 hospitals and clinics and analyzed the clinical features of patients with AIH in Japan.

Methods

The Autoimmune Hepatitis Study Group, a subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, conducted a nationwide survey of patients with AIH by sending questionnaires to 462 hospitals and clinics staffed by at least one board-certified physician and surgeon of the Japanese Society for Hepatology. Data from 1,056 patients diagnosed with AIH from 2006 to 2008 in 153 hospitals and clinics were collected and analyzed.

The patients enrolled in this study were diagnosed with AIH on clinical and histological basis by board-certified hepatologists. All data collected were analyzed by members of the Autoimmune Hepatitis Study Group. The topics covered in the questionnaires were almost identical to those of a previous survey [6] but had certain modifications: sex, age at onset, past and family history, conventional liver function tests, viral markers, profiles of autoantibodies, histological features, and treatment. The ethics committees of the appropriate institutional review boards approved this study in accordance with the Declaration of Helsinki. In addition, we collected the serum immunoglobulin G (IgG) levels in patients with chronic hepatitis resulting from hepatitis B virus (HBV) and HCV from 11 of the hospitals that participated in the study groups.

Values are presented as the mean \pm standard deviation. Statistical analysis of data was performed using the Wilcoxon signed-rank and chi-square tests. To find an optimal cutoff level of IgG that would distinguish between patients with AIH and those with chronic hepatitis resulting from HBV or HCV, receiver operating characteristic curves were used. Cutoff levels for parameters were set as the points closest to 100% sensitivity and specificity. All analyses were performed using the JMP 8.0 software (SAS Institute Inc., Cary, NC). All statistical tests were two-sided. *P* values less than 0.05 were considered significant.

Results

The questionnaires were sent to 462 hospitals and clinics in January 2009, and the records of 1,056 patients were obtained from 153 hospitals and clinics by February 2009.

Sex and age

The number of male and female patients was 150 and 906, respectively, and the male to female ratio was 1:6.0. The age at onset was 59.9 ± 14.7 years. No differences were noted between men and women with respect to their age at onset (men 60.1 ± 16.5 years; women 59.8 ± 14.4 years). The age distribution of both sexes showed a single peak in the 60s (Fig. 1). Five hundred and ninety-two (56.1%) patients were more than 60 and 288 (27.3%) were more than 70 years old. Fourteen patients were less than 20 years old. There were only 11 (1.0%) familial cases of AIH.

Autoimmune disorders

Autoimmune disorders were present in 284 (26.9%) of 1,056 patients with AIH. The frequency in female patients was statistically significant compared with that in male patients ($P < 0.0001$). The main disorders were chronic thyroiditis and Sjögren's syndrome (Table 1). Twenty patients (1.9%) had primary biliary cirrhosis.

Laboratory data

Laboratory data at diagnosis were as follows: total bilirubin 3.3 ± 5.4 mg/dl; aspartate aminotransferase 348.6 ± 443.0 IU/l; ALT 368.0 ± 432.5 IU/l; alkaline phosphatase (ALP) 481.1 ± 323.1 IU/l; and γ -glutamyl transpeptidase 186.9 ± 177.3 IU/l. The distribution of the serum levels of total bilirubin, ALT, and ALP are shown in Fig. 2. In 718 of 1,037 patients (69.2%), the total bilirubin level was less than 2.0 mg/dl. The serum ALT level was less than 100 IU/l in 358 of 1,046 patients (34.2%).

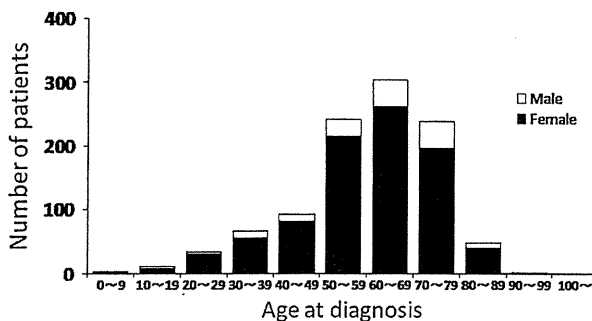


Fig. 1 Distribution of age at diagnosis in patients with AIH ($n = 1,056$). The age distribution of both sexes showed a single peak in the 60s

The serum IgG level at onset was 2,398.8 ± 1,015.1 mg/dl. The distribution of the serum IgG level is shown in Fig. 3. Three hundred and fifty-three (35.0%) of 1,008 patients showed high serum levels, i.e., more than 2,500 mg/dl. In contrast, the serum IgG level was lower than 2,000 mg/dl in 392 patients (38.9%). We analyzed the cutoff level of IgG to distinguish between patients with chronic hepatitis resulting from AIH ($n = 687$) and that resulting from HBV or HCV ($n = 1,262$) and found that the cutoff level was 1,961 mg/dl (sensitivity 63.8%; specificity 77.9%; Fig. 4).

Table 1 Complications of autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis

| Disorder | Number of patients (%) |
|-------------------------------------|------------------------|
| Chronic thyroiditis | 97 (9.2) |
| Sjögren's syndrome | 76 (7.2) |
| Rheumatoid arthritis | 30 (2.8) |
| Systemic lupus erythematosus | 27 (2.6) |
| Primary biliary cirrhosis | 20 (1.9) |
| Graves' disease | 16 (1.5) |
| Idiopathic thrombocytopenic purpura | 15 (1.4) |
| Raynaud's phenomenon | 15 (1.4) |
| Pachyderma | 9 (0.9) |
| Autoimmune hemolytic anemia | 4 (0.4) |
| Ulcerative colitis | 4 (0.4) |
| Others | 21 (2.0) |

The titer of the antinuclear antibody (ANA) is shown in Fig. 5. ANA was positive in 886 (89.1%) of 994 patients. In 733 (73.7%) patients, ANA was positive at higher than 80-fold dilution. The anti-smooth muscle antibody (ASMA) was positive in 178 (42.5%) of 419 patients. Among the patients who were negative for ANA, 43.6% were positive for ASMA. The anti-mitochondrial antibody was positive in 64 (9.5%) of 672 patients, and the M2 antibody was positive in 112 (19.7%) of 569 patients.

Viral markers and human leukocyte antigen (HLA) typing

Of the 1,056 patients with AIH, 127 (12.0%) had a history of liver disease. Thirteen (1.3%) of 1,028 patients were positive for the hepatitis B surface antigen, and 51 (5.0%) of 1,021 patients were positive for the anti-HCV antibody. The HLA serotype was studied in 219 patients; 60% of these patients were positive for HLA-DR4, and HLA-DR2 was detected in 22 patients (10%).

Histological findings

Histological assessments were available for 871 patients (Table 2). Seven hundred and eleven (81.6%) patients were diagnosed with chronic hepatitis, and 56 (6.4%) were diagnosed with liver cirrhosis. Ninety-five patients (10.9%) were diagnosed with acute hepatitis.

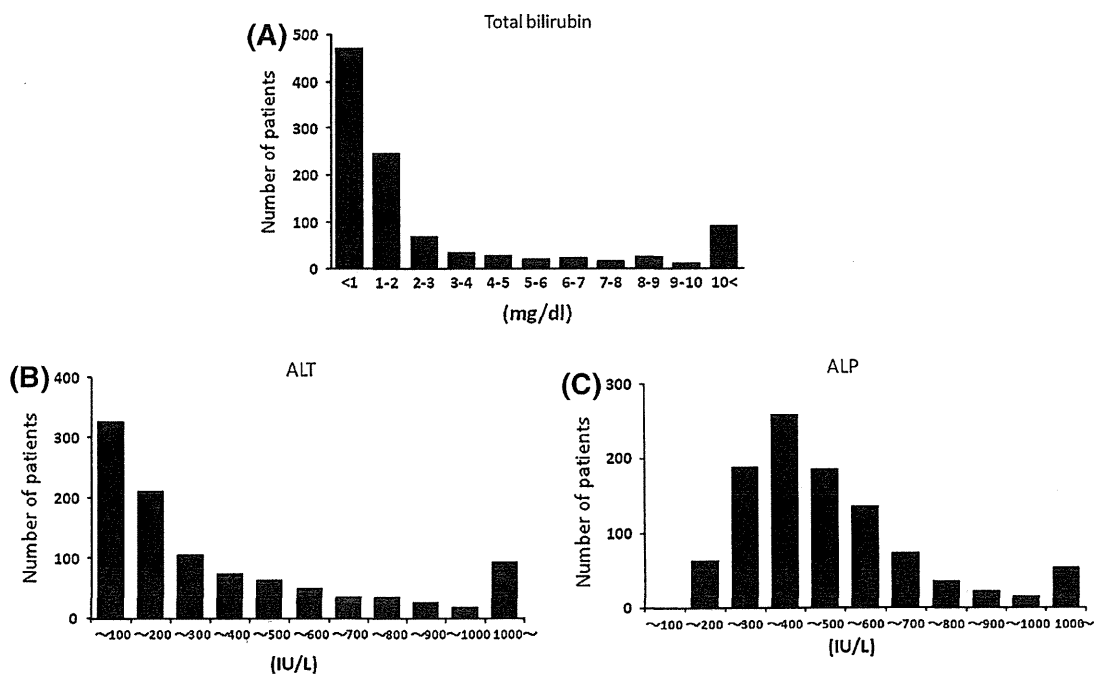


Fig. 2 Distribution of serum total bilirubin ($n = 1,037$; a), ALT ($n = 1,046$; b), and ALP ($n = 1,035$; c) levels at diagnosis in patients with AIH. The upper limit of the normal range of ALP in all participating institutes was 343 ± 23 IU/l (median 348 IU/l)

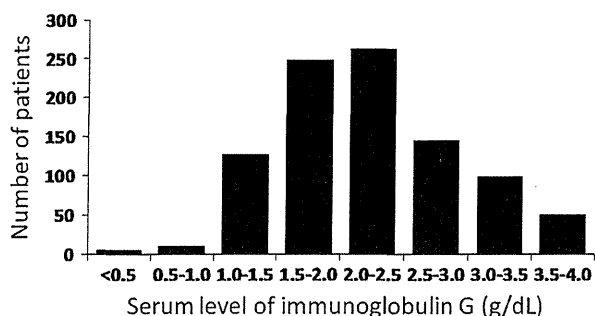


Fig. 3 Serum IgG level in patients with AIH ($n = 1,056$). The serum IgG level was less than 2,000 mg/dl in approximately 40% of the patients

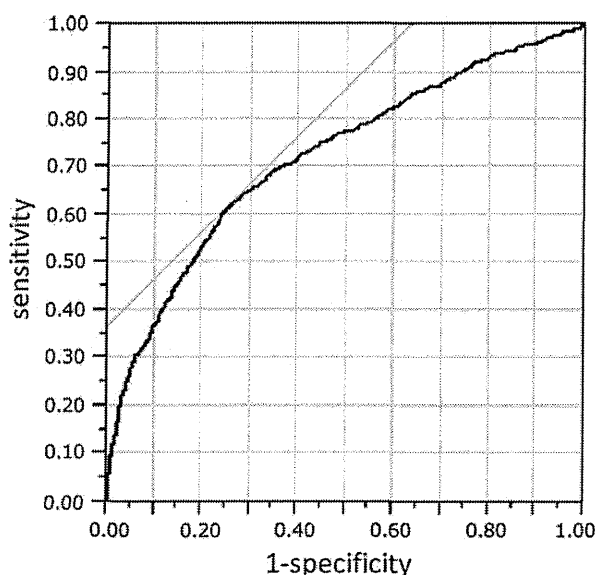


Fig. 4 Receiver operating curve analysis of serum IG levels to distinguish between patients with chronic hepatitis resulting from AIH and that resulting from HBV or HCV. Optimal cutoff value, sensitivity, and specificity were 1,961 mg/dl, 63.8, and 77.9%, respectively

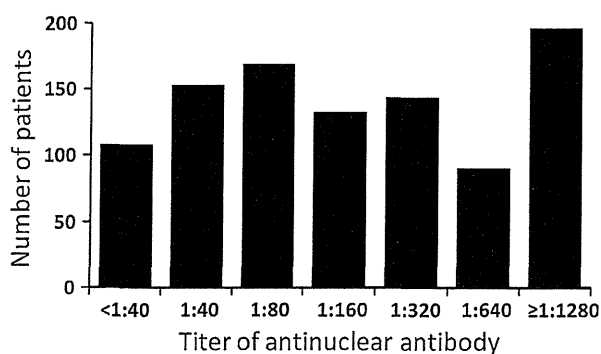


Fig. 5 The titers of ANA in patients with AIH ($n = 1,056$). ANA was present in most patients with AIH

Table 2 Histological features of autoimmune hepatitis

| Histological diagnosis | Number of patients (%) |
|------------------------|------------------------|
| Acute hepatitis | 95 (10.9) |
| Chronic hepatitis | 711 (81.6) |
| Liver cirrhosis | 56 (6.4) |
| Others | 9 (1.0) |

Histological assessments: 871/1,056 (82.5%)

Malignancy

Intrahepatic and extrahepatic malignancies were present in 53 patients (5.0%; Table 3). The main disorder was hepatocellular carcinoma (HCC; $n = 14$). The possibility of hepatitis virus infection was excluded in 5 patients; these patients were diagnosed with liver cirrhosis.

Treatment

Among 995 patients with AIH, 741 (74.5%) were treated with prednisolone (PSL). Among these patients, 694 (93.7%) responded well, and their serum transaminase levels normalized. The initial dose of PSL was 30–40 mg daily for approximately 80% of the patients, and most of the patients received a maintenance daily dose of less than 10 mg (Table 4).

Thirty-eight (3.8%) patients were followed without any treatment. Ursodeoxycholic acid (UDCA) was administered to 592 (59.5%) patients, and azathioprine was administered to 56 (5.6%) patients. Two hundred and eight (20.9%) patients were treated with UDCA alone, and 381 (38.3%) patients were treated with UDCA in combination with PSL (Table 5). The patients treated with UDCA alone had milder disease activity than those treated with PSL alone (Table 6).

Prognosis

During the 3-year entry period, 20 patients (1.9%) died of liver-related causes. The mean age at onset was 63.3 ± 12.5 years, and the male to female ratio was approximately 1:3.0. Most patients (80%) did not respond to the corticosteroid therapy. The causes of death were liver failure ($n = 18$) and pulmonary infection ($n = 2$). Ten patients received liver transplants.

Discussion

In Japan, the etiology of chronic liver disease is mainly hepatitis virus infection, and the frequency of AIH has been estimated to be 1.2% of liver cirrhosis [3]. This nationwide survey revealed a pattern of clinical features of AIH in Japan in 2008. As reported previously [4–6], there were

few young patients, and most were middle-aged women. Although the proportion of women was higher (male to female ratio 1:6.0), the proportion of men had increased compared with that in previous studies (male to female ratio, 1:12.0 [4], 1:9.5 [5], and 1:7.0 [6]). In addition, the mean age at diagnosis was higher than that in previous

Table 3 Complications of malignancies in patients with autoimmune hepatitis

| Disorder | Number of patients |
|---------------------------|--------------------|
| Hepatocellular carcinoma | 14 |
| Breast cancer | 7 |
| Uterine or ovarian cancer | 6 |
| Gastric cancer | 6 |
| Colon cancer | 6 |
| Others | 14 |

Table 4 Dose of prednisolone for treating patients with autoimmune hepatitis

| | Number of patients (%) |
|---|------------------------|
| Initial daily dose (mg) (<i>n</i> = 721) | |
| 30 | 287 (39.8) |
| 40 | 216 (30.0) |
| 20 | 72 (10.0) |
| 60 | 48 (6.7) |
| Maintenance daily dose (mg) (<i>n</i> = 646) | |
| 5 | 272 (42.1) |
| 10 | 99 (15.3) |
| 7.5 | 59 (9.1) |
| 2.5 | 36 (5.6) |
| 15 | 24 (3.7) |

Table 5 Treatment of autoimmune hepatitis (*n* = 995)

| Treatment | Number of patients (%) |
|--|------------------------|
| Prednisolone alone | 300 (30.2) |
| Ursodeoxycholic acid alone | 208 (20.9) |
| Combination of prednisolone and ursodeoxycholic acid | 381 (38.3) |
| Untreated | 38 (3.8) |
| Others | 68 (6.8) |

Table 6 Baseline laboratory data of the patients treated with corticosteroids and UDCA

| | Prednisolone (<i>n</i> = 300) | UDCA (<i>n</i> = 208) | <i>P</i> value |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------|----------------|
| Alanine aminotransferase (IU/l) | 473.9 ± 492.0 | 145.7 ± 213.5 | <0.001 |
| Aspartate aminotransferase (IU/l) | 451.7 ± 503.9 | 134.6 ± 231.0 | <0.001 |
| Total bilirubin (mg/dl) | 4.0 ± 6.2 | 1.0 ± 1.2 | <0.001 |
| Immunoglobulin G (mg/dl) | 2,522.3 ± 929.1 | 2,114.4 ± 762.9 | <0.001 |

UDCA ursodeoxycholic acid

studies (47.8 ± 12.9 years [5] and 50.8 ± 14.7 years [6]); the age distribution showed a single peak in the 60s. The exact reasons underlying this difference could not be elucidated. One possible reason for this is that the clinical entry criteria for AIH have been more clearly established, and more atypical cases have been diagnosed as AIH.

One of the important findings obtained from this study is that, compared with a previous study (95.3%) [6], the positivity of ANA (Fig. 5) decreased. In addition, serum IgG levels in patients with AIH at onset decreased compared with those in a previous study ($3,242 \pm 1,039$ mg/dl) [6]. According to the Japanese criteria for AIH (proposed in 1996), patients with serum γ -globulin or IgG levels of 2,000 mg/dl or higher were included. However, this nationwide survey showed that the serum IgG level did not exceed 2,000 mg/dl in more than 30% of patients with AIH (Fig. 3). One possible reason for this is that the number of patients with AIH having the histological features of acute hepatitis has increased (Table 2). Several studies have reported that patients with AIH and histological features of acute hepatitis show lower levels of serum IgG and ANA titers [8–10]. In addition, the global standardization of specific protein assays has been proposed, and new reference ranges of serum proteins have been established [11, 12]. This facilitates the sharing of reference intervals among laboratories with well-controlled quality. Most hospitals, clinics, and industries have adopted this new method, and the reference intervals of the serum IgG levels have changed over the last few decades. To verify the Japanese criteria for AIH, we analyzed the serum IgG level of patients with AIH and those with chronic viral hepatitis, and confirmed their validity (Fig. 4). However, these criteria should be carefully applied because of their low sensitivity and specificity. In particular, the possibility of diagnosis of AIH should not be discarded when the serum level of IgG does not exceed 2,000 mg/dl.

Furthermore, in this analysis, the HCV positivity rate was lower, at 5.0%, than that in a previous study (12.5% [6]). Although the exact reasons for this difference could not be elucidated, the progress in understanding of HCV pathogenesis may affect the difference. For example, it is now widely accepted that autoimmune phenomena are frequently found in HCV-infected patients. ANA-positive patients infected with HCV may have recently been less likely to be diagnosed with AIH.

In this nationwide survey, approximately 70% of patients were diagnosed with AIH without jaundice. Furthermore, only 6.4% of the patients were diagnosed with liver cirrhosis. The frequencies of patients with jaundice and/or liver cirrhosis had decreased compared with those in previous reports [4–6]. These findings indicated that AIH has been diagnosed at an early stage in recent times; this may be the reason why most patients showed a favorable response to treatment with PSL.

With respect to treatment, the number of patients with AIH treated with UDCA increased compared with that in a previous study [6] (Tables 5, 6). Although the exact mechanisms underlying the action of UDCA in AIH have not been clarified, UDCA was administered to patients with AIH with milder disease activity or added to decrease the dose of PSL [13, 14]. The questionnaire did not include the efficacy of UDCA and whether UDCA was used for initial or maintenance treatment. Further studies are necessary in these regards. In addition, the American Association for the Study of Liver Disease practice guideline [15] recommends a regimen of PSL alone or a lower dose of PSL in combination with azathioprine for the treatment of AIH. However, only 5.6% of patients with AIH were treated with azathioprine in this study. In future, the efficacy and long-term outcome of azathioprine in Japanese patients with AIH should be evaluated.

Because of improvement in the prognosis and aging of patients with AIH, the complication of malignancy may also become important. In this study, 14 (1.3%) patients had HCC during the observation period. Screening of malignancies is necessary in patients with AIH, particularly in those having liver cirrhosis.

Only 1.2% of the patients in this study died because of liver failure and infection. However, this study analyzed the prognosis during the entry period (3 years). Further studies are necessary to evaluate the long-term prognosis of patients with AIH.

Acknowledgments The authors thank all those who contributed to this nationwide survey. This study was supported by a Health Labour Science Research Grant for Research on Measures for Intractable Disease (Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan) supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Appendix

In addition to the authors, the members of the study group who participated and the contributors to this study were as follows: Yutaka Aoyagi (Graduate School of Medical and Dental Science of Niigata University), Yoichi Hiasa

(Ehime University Graduate School of Medicine), Norifumi Hibi (Keio University School of Medicine), Kazumasa Hiroishi (Showa University School of Medicine), Yasushi Matsuzaki (Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center), Toshio Morizane (International University of Health and Welfare, Shioya Hospital), Hiromasa Ohira (Fukushima Medical University School of Medicine), Yoshiyuki Suzuki (Toranomon Hospital), and Kaname Yoshizawa (Shinshu University School of Medicine).

References

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006;354:54–66.
2. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993;18:998–1005.
3. Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, Onji M, et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2010;45:86–94.
4. Monna T, Kuroki T, Yamamoto S. Autoimmune hepatitis: the present status in Japan. *Gastroenterol Jpn*. 1985;20:260–72.
5. Onji M, Nonaka T, Horiike N, Moriwaki H, Muto Y, Ohta Y. Present status of autoimmune hepatitis in Japan. *Gastroenterol Jpn*. 1993;28(Suppl 4):134–8.
6. Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan—correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. *J Hepatol*. 1997;26:1207–12.
7. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:929–38.
8. Abe M, Hiasa Y, Masumoto T, Kumagi T, Akbar SM, Ninomiya T, et al. Clinical characteristics of autoimmune hepatitis with histological features of acute hepatitis. *Hepatol Res*. 2001;21:213–9.
9. Okano N, Yamamoto K, Sakaguchi K, Miyake Y, Shimada N, Hakoda T, et al. Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis. *Hepatol Res*. 2003;25:263–70.
10. Abe M, Onji M, Kawai-Ninomiya K, Michitaka K, Matsuura B, Hiasa Y, et al. Clinicopathologic features of the severe form of acute type 1 autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:255–8.
11. Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM, Baudner S, Bienvenu J, Bliirup-Jensen S, et al. New international reference preparation for proteins in human serum (RPPHS). *Clin Chem*. 1994;40:934–8.
12. Itoh Y, Ichihara K. Standardization of immunoassay for CRM-related proteins in Japan: from evaluating CRM 470 to setting reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39:1154–61.
13. Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S, Tamori K, Sato Y, Aso K, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13:490–5.
14. 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.
15. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51:2193–213.

Special Report**Proposal of autoimmune hepatitis presenting with acute hepatitis, severe hepatitis and acute liver failure**

Morikazu Onji and The Autoimmune Hepatitis Study Group*

Department of Gastroenterology and Metabology, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Ehime, Japan

Sometimes autoimmune hepatitis (AIH) may present in patients with no previous history of liver disease as acute hepatitis, severe hepatitis or acute liver failure (fulminant hepatitis and late-onset liver failure [LOHF]). The disease is characterized by the presence of autoantibodies, such as antinuclear and anti-smooth muscle antibodies, and elevated serum bilirubin, transaminases and immunoglobulin (Ig)G. However, atypical presentation may also occur. In such cases, it is necessary to exclude the possibilities of diagnosis of acute viral hepatitis and drug-induced liver injury.

There are two types of AIH presentation, for which assessment of liver biopsy specimens is necessary for an accurate discrimination:

- 1 Acute exacerbation phase in which patients show clinical features of acute hepatitis with histological evidence of chronic hepatitis, such as the presence of fibrosis and moderate to severe inflammatory cell infiltrations in the portal tracts.
- 2 Acute hepatitis phase in which patients exhibit histological features of acute hepatitis, such as centrilobular necrosis, without or with minimal periportal hepatitis. These patients sometimes show lower serum levels of IgG and/or the absence or low titers

of serum autoantibodies. Some patients may exhibit histological features of transition to chronicity.

Patients with AIH usually respond well to corticosteroid treatment. For AIH patients in the acute hepatitis phase, however, diagnosis is sometimes difficult and the start of therapy is delayed. Patients progressing to acute liver failure (fulminant hepatitis and LOHF) become resistant to corticosteroid treatment, and their prognoses become poor. Consequently, liver transplantation is also considered as a therapeutic option in such patients.

APPENDIX

- 1 There are some cases with two types of presentation and a clear classification of these is difficult.
- 2 Some cases might be considered as non-A-E acute hepatitis.
- 3 Response to immunosuppressive therapy is sometimes better in young AIH patients with acute liver failure.
- 4 Further studies are necessary to clarify the relationship between the severity of hepatitis and the response to corticosteroid treatment.

Correspondence: Dr Morikazu Onji, Professor and Chairman, Department of Gastroenterology and Metabology, Ehime University Graduate School of Medicine, Shitsukawa, Toon, Ehime 791-0295, Japan. Email: onjimori@m.ehime-u.ac.jp

**The Autoimmune Hepatitis Study Group is a subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan.*

Received 11 March 2011; revision 23 March 2011; accepted 27 March 2011.

総 説

自己免疫性肝炎診療・研究の現状と今後

恩 地 森 一¹⁾ 阿 部 雅 則²⁾

要旨：自己免疫性肝炎（AIH）の疾患概念が定着してきていて、最近の全国調査では高齢化、軽症例や急性肝不全症例が報告され、非典型例が増えている。また、急性肝炎例やIgG4関連AIHなどの新しい病態や病型も報告され、診療、研究に新しい話題が提供されている。発症機構は依然不明であるが、免疫学的解析と遺伝子解析が進んでいる。診断方法や治療法については大きな進歩がなく、今後、疾患特異的な治療法の開発が待たれる。

索引用語：自己免疫性肝炎、遺伝子解析、急性肝不全、ステロイド治療、肝移植

はじめに

自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis；AIH）は、中高年の女性に好発して慢性に経過し、肝硬変に進行する肝炎で、急性肝不全を呈することや肝細胞癌の合併もある。肝細胞障害の成立に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おり、皮疹、発熱などの徴候、自己抗体や高 γ グロブリン血症などの検査所見は自己免疫疾患に特有な特徴が備わっている。診断にあたっては肝炎ウイルス、アルコール、薬物による肝障害および他の自己免疫性疾患に基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る¹⁾。

1 概念の変遷

AIHは1950年代にWaldenströmやKunkelらにより、高 γ グロブリン血症をともなう女性に多い原因不明の肝障害として報告された²⁾³⁾。また、Mackayらによってルポイド肝炎という名称が提唱され、自己免疫機序が関与する肝炎として1つの疾患群と考えられるようになった⁴⁾。わが国で

は谷川らにより最初に報告され、さらに劇症化した剖検例が太田らにより報告された⁵⁾⁶⁾。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発症との直接の関連性はなかった。AIHは自己抗体の出現パターンにより1型と2型に分類されている。1型は抗核抗体や抗平滑筋抗体が陽性で多くは中高年に発症する。1987年に報告された2型AIHは、抗LKM-1抗体陽性で、主に若年に発症する。

わが国では1980年から全国集計が行われてきた^{7)~9)}。患者数はおよそ1万人程度とされている。そのほとんどは1型AIHで、2型AIHはきわめてまれである。国際的な診断基準がInternational AIH Group (IAIHG) から1993年に提唱され¹⁰⁾、1999年に改訂された¹¹⁾。また、2008年にはその簡易版が報告されている¹²⁾。わが国でも診断基準が作成され、数度の改訂を経て、現在は1996年に作成された診断指針および治療指針が使われている¹⁾。2010年にはAASLDから診療ガイドラインが報告された¹³⁾。AIHは、まれではあるが、急

1) 愛媛大学大学院先端病態制御内科 2) 愛媛大学大学院地域医療学
Present status and future prospect of autoimmune hepatitis
Morikazu ONJI¹⁾ and Masanori ABE²⁾

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

Corresponding author : 恩地 森一 (onjimori@m.ehime-u.ac.jp)

性肝炎様（急性肝炎と急性増悪）に発症し、一部の症例は急性肝不全となり、ステロイド抵抗性となって予後不良となる¹⁴⁾。

II 発症機構

AIHの原因については、遺伝的背景や免疫異常に関する研究成果が蓄積しつつあるが、依然、不明である。

1. 遺伝的背景

1) 人種による差異

日本人のAIHは中高年に好発し、比較的軽症でステロイド治療が奏功することが多い。白人では中高年者に加えて10~20歳代にも小さなピークがあり、それは比較的重症である。白人ではHLA-DR3とHLA-DR4がAIH発症の危険因子とされているが¹⁵⁾、日本人にはHLA-DR3陽性者がきわめて少ないために、白人にみられる10~20歳代のピークはなく、HLA-DR4陽性の中高年ピークのみになっていると説明されている。また、北米に住む黒人のAIHでは診断時に肝硬変や肝不全に至っている例が多く、予後不良である¹⁶⁾。人種による差異は、遺伝的背景のみでなく、社会経済状態や医療水準による差異も大きいと考えられる。

2) 遺伝的要因

AIHにおいても、他の自己免疫性疾患と同様に、免疫遺伝学的素因が疾患感受性（発症）に重要である。なかでも、他の自己免疫疾患と同じくHLAが重要であるが、他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。わが国においては、Sekiらが報告したように1型AIHではHLA-DR4が約80%陽性ときわめて多い¹⁷⁾。YoshizawaらはHLA-DR抗原β鎖の遺伝子多型であるDRB1*0405がAIH患者で62%に対して対照者では25%であり、有意に多いことを報告している¹⁸⁾。

欧米からの報告ではHLA-DRB対立遺伝子であるDRB1*0301, DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0405は、抗原結合部位の67~72番目に同一か類似の6アミノ酸配列（LLEQKRまたはLLEQRR）を含んでおり、これらを有すると1型AIHになりやすい¹⁹⁾。同じように、欧米の2

型AIHではDRB1*0701との相関がみられる²⁰⁾が、日本人での検討では結論が出ていない。

一方、MHC領域外遺伝子の多型性（polymorphism）、特に一塩基多型（SNPs）についても報告が集積してきている。欧米の白人ではCTLA-4²¹⁾、TNF-α遺伝子²²⁾のSNPsがAIHの発症と関連していると報告されているが、本邦例ではその関連はみられていない。それ以外に、FasやビタミンD受容体、IL-2, IL-4, IL-6などのSNPsとAIHの疾患感受性に関する報告がなされている。また、Yokosawaらのゲノムワイドマイクロサテライト解析では、AIHの疾患感受性遺伝子、疾患抵抗性遺伝子の存在が推定される領域が明らかになっており、さらなる解析が期待される²³⁾。なお、この解析ではAIHの重症度に関連する遺伝子は特定されていない。cDNAマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析では、肝組織中の遺伝子発現パターンによりAIHとPBCの相違が報告されている²⁴⁾。

ゲノムワイド遺伝子解析が多くの疾患で報告されているが、AIHでの多数例で系統的に行った報告はない。日本人は比較的遺伝子に均一性が保たれており、わが国における解析が進んでいる。発症や病態の決定に寄与する遺伝子が同定できれば、それに基づく研究が大きく展開されることが期待されている。

2. 免疫学的機序

AIH患者では肝組織内にCD4陽性T細胞が主体のリンパ球浸潤がみられ、AIHではTh1優位であるとする報告が多くみられていたが、一定の見解には至っていなかった。最近、Th1/Th2と性格を異にするTh17細胞の存在が明らかになり、種々の自己免疫疾患の病態に関わっていることが明らかになっている。AIH患者の治療前と寛解期の血清を用いたサイトカインの解析により、Th17関連サイトカインの重要性が示された²⁵⁾。

一方、生体内には制御性T細胞（Treg）と呼ばれる機能的に免疫抑制に特化した細胞が存在する。Tregには胸腺で産生される内在性Treg（nTreg）と、末梢組織にて誘導される誘導性Treg

(iTreg)が存在する。TregはIL-4, IL-10, TGF- β を産生したり, 細胞障害性T細胞(CTL)活性を抑制することなどで免疫応答を制御している。1型AIH患者では末梢血中のTreg数が健康人と比較して低下していること, 増殖能が低いこと, 発症時にはCD8陽性T細胞の増殖とサイトカイン産生能が低下しているが, 治療により改善することなどが報告されている²⁶⁾。肝組織内でもCD4⁺CD25^{hi}Treg数は減少しており, 特に活動性の高い症例で減少していた²⁷⁾。また, 2型AIHでも末梢血中のTreg数が減少し, 抗LKM-1抗体と抗SLA抗体の力価と逆相関していた²⁸⁾。以上から, AIHではTregの量的, 質的な異常が存在しており, 免疫寛容破綻に関与している可能性が示唆される。

また, 肝臓内に存在する多くのNKT細胞はIFN- γ 産生能を有し, アポトーシスを誘導するグランザイムやパーフォリンも含有しているが, 一方でIL-4などのサイトカインを産生することによって抗炎症作用や免疫抑制作用を発揮する。AIHでは肝臓内のNKT細胞が減少している²⁷⁾。さらに, 肝臓内には類洞内皮細胞やクッパー細胞, 最近報告された骨髄由来抑制細胞(myeloid-derived suppressor cells; MDSC)など免疫寛容を誘導する細胞群が他臓器に比べて多く存在している²⁹⁾。これらの細胞の機能異常とAIHの発症・進展についても今後検討が必要と思われる。

抗原提示細胞である樹状細胞(dendritic cells; DC)の機能異常についての報告は少ない。筆者らは, AIH患者の末梢血plasmacytoid DCのHLA-DR発現が低下していることを報告した³⁰⁾。また, 末梢血myeloid DCではB7-H1(PD-L1)の発現が増強しており³¹⁾, 慢性炎症の病態(炎症持続)に関与している可能性がある。近年, 制御性DCを用いた自己免疫性疾患の治療が動物モデルで報告され, 臨床応用が開始されてきている。最近, 2型AIH患者ではsemimature DCにより*in vitro*でCYP2D6特異的Tregが誘導されることも報告されており³²⁾, 今後は制御性DCを用いたAIHに対する治療法の開発も期待される。

3. 環境因子

環境因子の検討は少ない。ウイルス感染が誘因となって発症したAIHが報告され³³⁾, 特に肝炎ウイルスでは, A, B, C型急性肝炎後にAIHが発症したとの報告もあるが, AIHの発症との直接の関連については懐疑的である。妊娠および出産を契機に自己免疫疾患が発症することはよく知られている。女性においてホルモン環境の変わる妊娠, 出産, 閉経期などはAIHの発症や顕在化, さらには重症化の原因となりうる³⁴⁾。

薬物の使用がAIH発症・顕在化の誘因となることもある。薬物を使用している患者で自己抗体陽性の肝障害が発生したときには, ①もともと存在したAIHが薬物により顕在化した例, ②自己免疫現象をともなう薬物性肝障害, ③AIHと薬物性肝障害の合併, を鑑別することが必要であるが, 実際上は困難である。わが国で現在使用されている薬物性肝障害の診断スコアリング³⁵⁾によってもAIHと薬物性肝障害の鑑別診断は困難であり, その改良が求められている。使用している薬物の種類, 臨床経過と肝生検組織所見が鑑別診断に有用である。ミノマイシン, イソニアジド, メチルドーパ, IFN- α , アトロバスタチンなどの薬物が誘因と考えられるAIHが報告されている。特に, 本邦では, アトロバスタチンや類似のHMG-CoA阻害薬が処方されることも多いため, 注意を要する。最近では, 関節リウマチや炎症性腸疾患治療に用いられるTNF- α 阻害薬に誘発されたAIHの報告が散見されている³⁶⁾。

AIHでは特異的な抗原, 自己抗体や疾患惹起性抗原は同定されていない。分子相同性(molecular mimicry)においては, T細胞レセプターは特異性が不完全なために, 同一もしくは類似のエピトープを持つ多様な抗原がCD4陽性T細胞を活性化することができる。molecular mimicryが存在するために, 薬剤やウイルスなどがAIHを引き起こす可能性があると考えられる。AIHにおけるmolecular mimicryは, AIHの再発や肝移植後の*de novo* AIHの発症, C型肝炎ウイルスと宿主由来の平滑筋や核内抗原との交差反応性などから, その存在が確実視されている。

III 動物モデルの在り方と進歩

AIHの発症機構が不明であるとともに、免疫異常や炎症を抑制する薬物治療がメインの治療法であることから、発症機構の解析や新しい治療法の開発を目指して、動物モデルの作成が試みられている。当座はモデル作成が研究目的になることはやむを得ないが、最終目標はそれを臨床にいかにかに生かせるかである。免疫異常、特に抗核抗体が陽性であることと、免疫担当細胞で病変をトランスファーできることは、多くのモデルで満たされているが、原因の解明や治療法の開発の応用までには至っていないのが現状である。

動物モデルの作成は発症機構の解明や治療法の開発につながる。肝臓は免疫寛容を誘導しやすい臓器であり、肝臓に自己免疫現象を誘導するモデルの作成は困難である。当初はマウスに肝臓の抽出物あるいは精製タンパクをアジュバンドとともに投与することにより肝障害を誘発するモデルが用いられていた。その後、肝細胞特異的に抗原を発現させたトランスジェニックマウスに抗原特異的T細胞の投与やウイルス感染により肝炎を誘発するモデルが報告されてきた。これらのモデルは肝臓における免疫現象、特に免疫担当細胞の役割を解析するのに非常に有用である。しかし、ほとんどのモデルマウスでは肝障害は一過性であり、肝障害誘発には特殊なプロトコールが必要である。最近になり、AIHの自然発症モデルとして興味あるモデルが報告されてきている。主なマウスモデルをTable 1に示した^{37)~43)}。

TGF- β ノックアウトマウスは、BALB/cバックグラウンドでのみ重症肝障害が発症し、肝障害はIFN- γ 依存性に生じる³⁸⁾。このマウスは生後約2週間で死亡するために、慢性肝障害についての確認はできない。しかし、本研究では特定の遺伝背景を持った個体には、単一の遺伝子欠損のみで自己免疫性肝障害が生じることが明らかになった。抑制性共刺激分子に着目した2つの自然発症モデルも最近報告されている。program death-1 (PD-1)は抑制性共刺激分子としてT細胞表面に発現し、免疫応答を抑制する働きを有する。Kidoらは、PD-1ノックアウトマウスに新生仔胸線摘

除を行うことにより重症肝障害が生じることを報告した⁴⁰⁾。このマウスモデルでは抗核抗体が検出され、肝臓にはCD4およびCD8陽性T細胞が浸潤している。肝障害は制御性T細胞の投与で抑制される。このマウスは生後約2週間で死亡するために、慢性肝障害についての確認はできない。一方、他の抑制性共刺激分子であるB and T cell attenuator (BTLA)ノックアウトマウスでは、トランスアミナーゼ、IgG上昇と自己抗体が加齢とともに出現する。12月齢マウスの肝組織では実質炎に加えてinterface hepatitis、形質細胞浸潤がみられる⁴¹⁾。肝臓内には活性化したCD4陽性T細胞とNKT細胞が増加する。これらの結果から、リンパ球活性化の調節異常がAIHの発症に関与している可能性がある。また、TLR関連遺伝子改変マウスにおいても急性AIH様病変が報告されている⁴²⁾。

最近Zierdenら⁴³⁾は、インフルエンザウイルスhemagglutinin (HA)を肝細胞に特異的に発現させたトランスジェニックマウスとHA特異的TCRを発現するトランスジェニックマウスの交配により作成したマウスでは、自己免疫機序による慢性肝炎が自然発症することを報告した。この研究で肝に特異的な自己抗原の発現と自己反応性CD8陽性T細胞により慢性肝炎が誘発できることが初めて示され、発症メカニズムや治療法の開発が期待される。

IV わが国におけるAIH病像の動向

わが国のAIHの罹患頻度は、慢性肝炎の約1.8%、肝硬変の1.9%、そのうち女性では4.3%を占めていた⁴⁴⁾。わが国ではこれまで主に4回の全国調査の報告がある^{7)~9)45)}。その概要をTable 2に示した。2006年から3年間の新規AIH症例を対象とした全国調査では、診断時年齢は60歳代に一峰性のピークがあり、平均年齢は59.9歳であった⁴⁵⁾。過去の全国調査に比べて高齢化していた。男女比は男性：女性が1：6で以前の調査よりも男女差が縮まっていた。慢性肝炎の症例は約80%、肝硬変6.4%と診断時に肝硬変まで至っている症例は少なくなっていた。急性肝炎の症例は10.9%と以前の調査よりも増加していた。国の経

Table 1. 自己免疫性肝炎の自然発症動物モデルの主な報告

| マウス | 特徴 | 炎症持続 (慢性化) | 文献 |
|--|--|---------------|----|
| (NZW×BXSb)F1 | ALT 増加 (16 週齢以降), dsDNA (+), 免疫複合体 (+) 門脈域および肝実質内に形質細胞, リンパ球 (T 細胞・B 細胞) 浸潤, 類洞内に CD4 ⁺ CD11b ⁺ MHC class II ⁺ 細胞増加 | ○ | 37 |
| TGF-β ^{-/-} (BALB/c) | ALT 増加 広範な肝細胞壊死・炎症細胞浸潤⇒生後約 2 週で死亡 肝内に活性化 Th1 細胞増加 肝障害は IFN-γ 依存性に生じる | × ? | 38 |
| osteopontin Tg (C57BL/6) | ALT 増加 (24 週齢以降), ANA (+) 門脈域と実質内に炎症細胞浸潤が持続 肝内に CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ 細胞増加 | ○ | 39 |
| neonatal thymectomized- PD-1 ^{-/-} (BALB/c) | ALT/AST 増加, ANA (+) 広範な肝細胞壊死・炎症細胞浸潤⇒生後約 3 週で死亡 肝内に活性化 CD4 ⁺ , CD8 ⁺ T 細胞 (主に CD8 ⁺ T 細胞) が増加 脾細胞の移入により RAG-2 欠損マウスに肝障害が誘発 制御性 T 細胞投与により肝障害が抑制 | × ? | 40 |
| BTLA ^{-/-} (129SvEv) | ALT/AST 増加, IgG 増加, ANA (+), dsDNA (+), SS-A (+) (9 ~ 12 カ月齢から) 肝組織では interface hepatitis, 形質細胞浸潤, 巣状壊死, 胆管 障害 肝内に活性化 CD4 ⁺ T 細胞と NKT 細胞増加, CD8 ⁺ CD122 ⁺ T 細胞減少 | ○ | 41 |
| Unc93b1 ^{D34A/D34A} (129/Ola) (C57BL/6) | ALT/AST 増加, IgG 増加, ANA (+), ASMA (+) 広範な肝細胞壊死・炎症細胞浸潤 (慢性肝炎像なし) 肝内に CD11b ⁺ CD11c ^{hi} Gr-1 ^{int} 細胞増加 Th1, Th17 細胞増加 | × | 42 |
| Alb-HA Tg×CL4-TCR Tg (BALB/c) | ALT 増加 (持続) 門脈域の炎症細胞浸潤, interface hepatitis, 線維化, 実質炎 肝内に CD8 ⁺ T 細胞 (多くが anergic phenotype) 増加, 制御 性 T 細胞増加 | ○ | 43 |

※) 文献 38, 40, 42 は早期死亡のために慢性化の評価はできない。

済状態や社会情勢および AIH の医師や国民への周知により, AIH の病像が変化していると考えられる。わが国の AIH はステロイド治療が半永久的に行われれば予後が良くなることが明らかにされている⁷⁾が, その後, 予後調査は行われていない。AIH の患者層も高齢化しているために予後にも変化があることが予想されるので, 予後調査が必要である。また, 高齢者 AIH に対する治療法の検討も必要となる。

V 進展様式

1. 急性肝炎, 急性肝不全

矢野は肝炎ウイルスを同定できない急性肝炎は中高年齢者の女性に多く, 約 16.2% に肝機能異常の遷延や慢性化がみられることを報告した。急性肝炎として発症する AIH の存在を示唆する成績である⁴⁶⁾。本邦の全国集計⁸⁾で, 急性肝炎像を呈する AIH が存在することが明らかになり, 現在の診断指針¹⁾にも反映されている。

Table 2. 日本における自己免疫性肝炎の主な全国集計報告

| 報告年 | 1985 | 1993 | 1997 | 2011 |
|-------------|---|--|---|---|
| 調査対象年 | 1976～1984 | 1990～1991 | 1992～1994 | 2006～2008 |
| 症例数 | 314 | 866 | 496 | 1056 |
| 診断時年齢 (平均) | 50.2 | 52.7 | 50.8 | 59.9 |
| 男女比 | 1:10 | 1:9.5 | 1:7.1 | 1:6.0 |
| 病態 | | | | |
| 慢性肝炎 (%) | 67.7 | 75.8 | 記載なし | 81.6 |
| 肝硬変 (%) | 13.3 | 14.9 | 12.3 | 6.4 |
| 急性肝炎 (%) | 記載なし | 2.5 | 記載なし | 10.9 |
| 特筆すべき調査内容 | <ul style="list-style-type: none"> 初めての全国集計 ルポイド肝炎, ルポイド型慢性活動性肝炎として集計 ステロイド治療経過の調査 | <ul style="list-style-type: none"> HCV の除外 急性肝炎例の存在 予後調査 自己免疫疾患の合併 | <ul style="list-style-type: none"> 国際診断基準の妥当性の検証 HCV 陽性 AIH の診療 | <ul style="list-style-type: none"> 急性肝炎例の増加 患者年齢の高齢化 急性肝不全例の解析 |
| 責任者 ・担当者 | 山本祐夫 ・門奈丈之 | 太田康幸 ・恩地森一 | 戸田剛太郎 ・銭谷幹男 | 恩地森一 ・阿部雅則 |
| 文献 | 7 | 8 | 9 | 45 |

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：acute hepatitis phase）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した症例（急性増悪期：acute exacerbation phase）、の2つの病態がある¹⁴⁾。このうち、急性肝炎期の症例では、血清 IgG や γ グロブリンが低値で、自己抗体が陰性・低力価のこともあり、国際診断基準での診断が困難なこともある¹⁷⁾。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みられ、ステロイド治療抵抗性となることが多い⁴⁸⁾。実際に、本邦の急性肝不全（劇症肝炎・遅発性肝不全）の成因のうち AIH は約 10% を占めるが、多くは抗核抗体価が高く、IgG 値が高値である⁴⁹⁾。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が原因として考えられる。Figure 1 に急性肝炎として発症する AIH の予想される臨床経過を示した。今後、急性 AIH 症例の診断・治療指針の作成が期待される。

現時点では急性肝炎として発症し重症化する症例を早期に診断し、ステロイド治療を早期に始めるには、PT 80% 以下となった時点から嚴重に経過観察し、PT 60% 以下となれば早急に治療を開始するシステムの構築が必要と考える。診断には、自己抗体の検出と肝生検が有用で、特に肝組織学的検索は早期に積極的に行うべきである。中心静脈周囲の肝細胞壊死像（zone 3 necrosis）と形質細胞浸潤が重要な所見であるとともに、門脈域の細胞浸潤も他の成因の急性肝炎と比較して強い⁴⁸⁾⁵⁰⁾。重症肝炎ネットを立ち上げ、重症化が危惧されれば基幹病院に搬送し、肝炎ウイルス感染の除外、自己抗体の検出と肝生検を入院数日の早

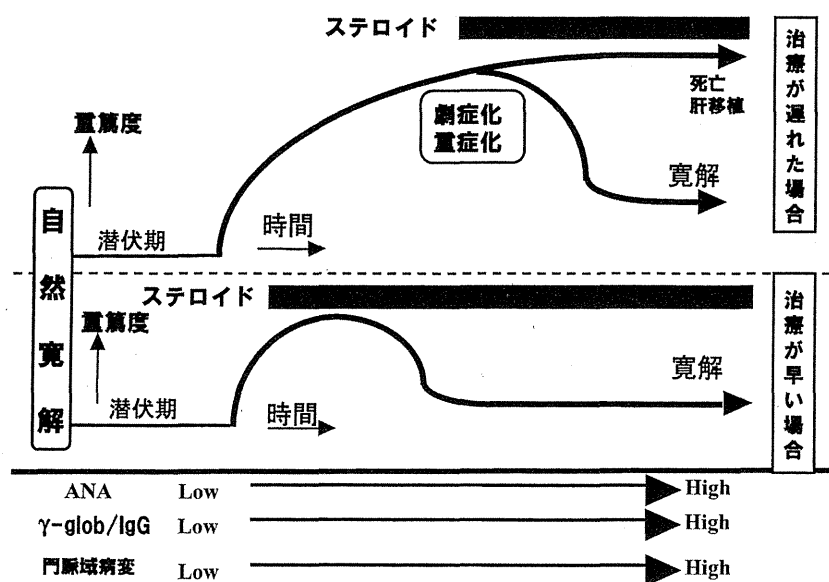


Figure 1. 急性肝炎として発症する AIH の臨床経過.

期に行い、ステロイド治療を開始するシステムを立ち上げて実施している地域もあり、今後全国に広げることが必要である。

2. 自然寛解

AIHは治癒することなく肝炎は持続し、通常、自然に寛解することは経験しない。しかしながら、まれではあるが自然経過の中で寛解した症例が報告されている。著者らは急性肝炎の臨床経過と組織像を呈する症例でしばしば瘢痕所見のあることを観察している。急性肝炎として発症する症例の中には、自然寛解の後に急性肝炎として発症する症例があるのではないかと想定している。自然寛解する AIH の存在は急性発症する AIH の病態を理解する上で参考となる⁵¹⁾⁵²⁾。

3. 肝細胞癌の併発

慢性ウイルス性肝疾患と比較するとまれではあるが、AIHにも肝細胞癌が合併する⁵³⁾。第47回日本肝癌研究会での調査（東京慈恵会医科大学：銭谷幹男教授、福島県立医科大学：大平弘正教授が担当）によると、肝癌合併例は高齢者（平均年齢69歳）が多く、男女比はおよそ1:5であり、通常のAIHの男女比に比べて男性がやや多い。肝硬変症例が78%あり、進行したAIHに併発することが確認された。2008年に行われた肝硬変

の成因別調査⁴⁴⁾でも、AIHによる肝硬変では631例中97例（15.4%）に肝細胞癌の合併がみられている。また、肝癌合併例では経過中の血清ALT値が高い⁵⁴⁾ことから、十分な免疫抑制療法により血清ALT値を低下させて肝炎を制御して、再燃を極力抑制することが重要である。

これまで、AIHでの肝細胞癌併発については周知されておらず、定期的な経過観察がされていないために発見時の腫瘍径が大きく、進行した肝細胞癌で発見される症例が多かった。今後は、AIHにおいても高齢者や肝硬変例では肝細胞癌を合併する頻度が高いので、スクリーニング検査を定期的に行う必要があるが、そのガイドラインの根拠となるエビデンス作りが必要である。HBc抗体陽性者が30%程度存在し、AIHに肝細胞癌が合併した例ではHBV感染の関与を調査することが課題である。

VI 診断の課題

典型的なAIHの診断は容易である。日本の診断指針と改訂版国際診断基準（1999年）が参考になる¹⁾¹¹⁾。しかし、多くの報告で国際診断基準スコアリングが用いられているが、本スコアに診断を過度に依存することは慎むべきである。スコアという客観性があるため便利であるためと考え

られるが、原文にもあるように本スコアリングシステムは研究目的に用いる意図で作成されたものである。すなわち、疾患群の囲い込み、あるいは比較のための標準化の範囲を定めたものである。また、最近提唱された簡易版国際診断基準スコアリングシステム¹²⁾は典型症例の診断と迅速な治療介入を目的に作成されたものである。これらの点をまず理解して診療にあたる必要がある。特に、最近の症例は高齢化、男女差の縮小、急性肝炎および急性肝不全例の存在、血清IgGの低値例の増加など非典型例が増加しており⁴⁵⁾、まず個々の症例の臨床的特徴を十分に勘案し、スコアリングに過度に固執することなく、あくまで診断する際の手助けとして用いられるべきであろう。

国際診断基準スコアリングでの鑑別困難例の1つとして、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) がある。NASH 関連肝硬変では36.7%にANAが検出された⁴⁴⁾。組織所見がなければ、国際診断基準スコアリングでAIH疑診・確診と診断される症例があり、Yatsujiらの報告では、女性ANA陽性NASHの97%は国際診断基準スコアリングで疑診以上と診断されている⁵⁵⁾。これらの症例のほとんどは肝組織学的検索を行えば容易に診断可能と考えられ、肝生検を積極的に考慮する必要がある。

肝生検病理組織では、複小葉性肝細胞壊死、形質細胞の浸潤とemperipolesisが他の肝炎に比べて比較的特徴的な所見である。このうちemperipolesisはこれまでわが国では注目されていなかったが、欧州からAIHに特異的所見として提案された所見であり、肝細胞のロゼット形成とともに肝細胞壊死の強いAIHで観察される⁵⁶⁾。なお、簡易版国際診断基準¹²⁾では、急性肝炎は最初から除外されている。また、形質細胞浸潤は病理項目から除外されており、この評価については今後の検討が必要である。

VII 治療法と予後

1. ステロイドと免疫抑制剤

AASLDのガイドライン¹³⁾ではプレドニゾロン60mg/日またはプレドニゾロン30mg/日とアザチオプリン50mg/日による初期治療が推奨され

ているが、本邦の症例ではほとんどがステロイド治療に対する反応性が良好であり、治療指針¹⁾に示されているようにプレドニゾロン30~40mg/日で開始することが一般的である。ステロイド治療は、重症化した症例を除いてきわめて有効であり、多くの患者で臨床症状を改善し、血液検査所見や肝炎の病理組織学的所見を改善する。また、治療により肝線維化も改善し、平均余命も延長する。本邦のAIH症例では、1985年の全国調査⁷⁾の結果、ステロイド治療は半永久的に必要とされている。また1993年の報告⁸⁾ではAIHの生命予後を決定する因子は、肝硬変と黄疸の有無や年齢であったことから、早期診断と早期治療開始が重要である。特に、急性に発症し、重症化し肝不全に進行する症例では、早期治療開始が必要である。また、ステロイド治療の離脱を早期に行い再燃を繰り返すとステロイド抵抗性を生じるとされている。budesonideは肝臓で代謝される薬物であり、初回通過効果が90%以上であるため全身への影響が少ない。現行の治療法より効果があり安全であることが報告されている⁵⁷⁾。本邦では難治例が少ないために必要性が少ないとの意見もあるが、副作用を少なくして安全性を改善する観点から今後検討が必要である。

アザチオプリンはAASLDのガイドライン¹³⁾ではプレドニゾロンとともに1st lineで用いられている。しかし、わが国では保険収載になっていないことから、主に合併症や副作用のためにプレドニゾロン投与が困難な症例あるいは難治例で使用されているのが現状である。この他、1st lineに対する治療不応例に対し、mycophenolate mofetil (MMF)、サイクロスポリンA、タクロリムスなどが用いられている⁵⁸⁾が、多くは単施設での検討あるいは症例報告レベルの少数例の検討であるため、control studyが必要である。

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⁵⁹⁾。しかし、実際の臨床の現場では、UDCAはプレドニゾロンと併用されることが多く、副腎皮質ホルモンの減量時に、プレドニゾロンの節約効果として使用することが多い。経験的にUDCA 600mgはプレド