

香川県立保健医療大学リポジトリ

中年女性に多い肝臓病 「自己免疫性肝炎」について

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2020-11-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 樋本, 尚志, Himoto, Takashi メールアドレス: 所属:
URL	https://kagawa-puhs.repo.nii.ac.jp/records/7

香川県立保健医療大学公開講座

中年女性に多い肝臓病 「自己免疫性肝炎」について

香川県立保健医療大学臨床検査学科

樋 本 尚 志

本日の講演内容

- Ø肝障害の原因
- Ø自己免疫性疾患とは？
- Ø自己免疫性肝炎という概念が確立されるまでの経緯
- Ø自己免疫性肝炎の臨床的特徴
- Ø自己免疫性肝炎の診断と治療
- Ø自己免疫性肝炎と鑑別を要する疾患

肝障害を起こす原因

Ø 感染

ウイルス：肝炎ウイルス（A～E型），EBウイルス，
サイトメガロウイルス

細菌：大腸菌，Klebsiella→肝膿瘍

寄生虫：日本住血吸虫→肝硬変

Ø 代謝異常

脂肪肝，ヘモクロマトーシス，ウイルソン病

Ø 薬物

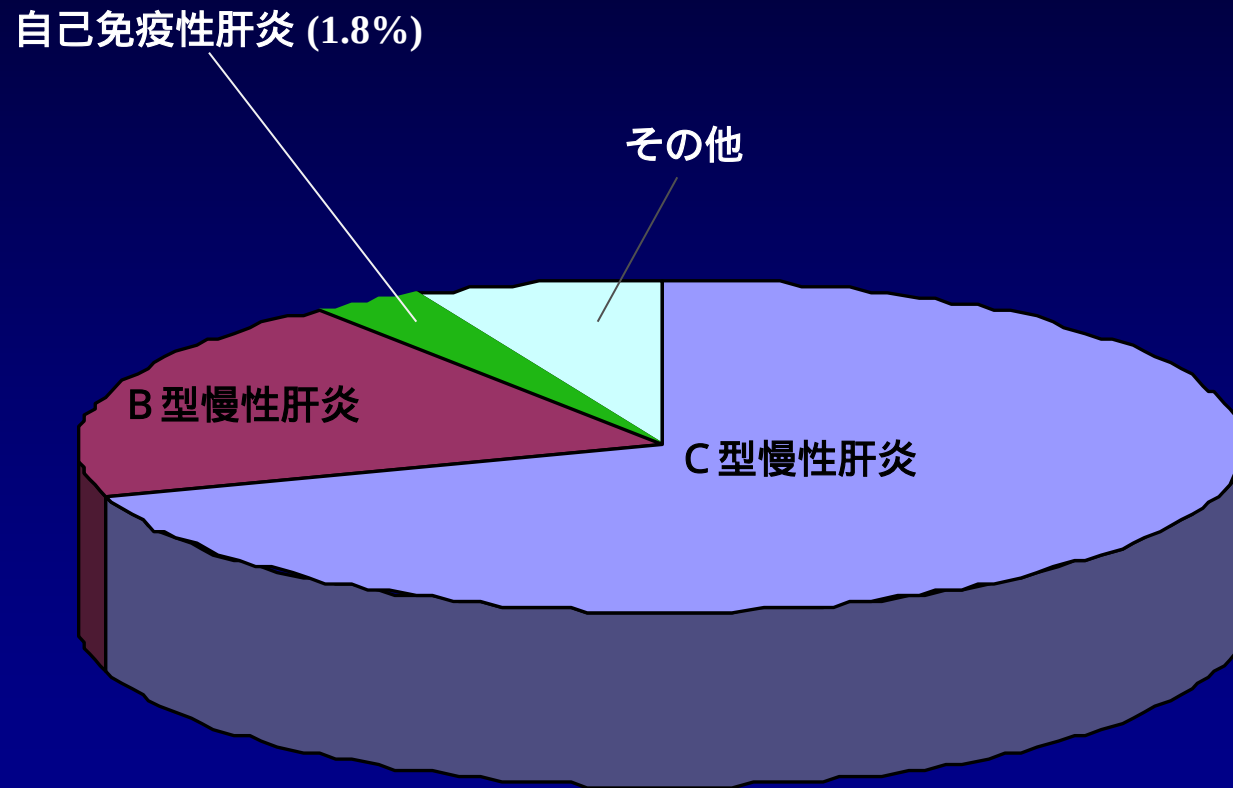
Ø アルコール

Ø 腫瘍

Ø 自己免疫性肝疾患

自己免疫性肝炎，原発性胆汁性肝硬変，原発性硬化性胆管炎

慢性肝炎の原因



自己免疫疾患とは？

- Ø 生体は，外界から侵入してくるウイルスや細菌などを自分でないもの（非自己）として認識し，排除しようとする免疫反応を示す。自己構成成分には免疫応答を示さない（免疫寛容）。
- Ø 自己免疫疾患は，自己に対して免疫反応を起こしてしまう病気である（免疫寛容の破綻）。免疫寛容が破綻すると，自己であるにもかかわらず非自己とみなされて抗体が産生される。このような抗体を自己抗体という。
- Ø 細血管に起こった自己免疫疾患が全身性エリトマトーデスsystemic lupoid erythematosus (SLE)，関節に起こったものが慢性関節リウマチ，肝臓に起こったものが自己免疫性肝疾患である。

自己免疫性肝疾患

(1) 自己免疫性肝炎

Ø 肝細胞が障害される。

(2) 原発性胆汁性肝硬変

Ø 小葉間胆管（細胆管）が障害される。

(3) 原発性硬化性胆管炎

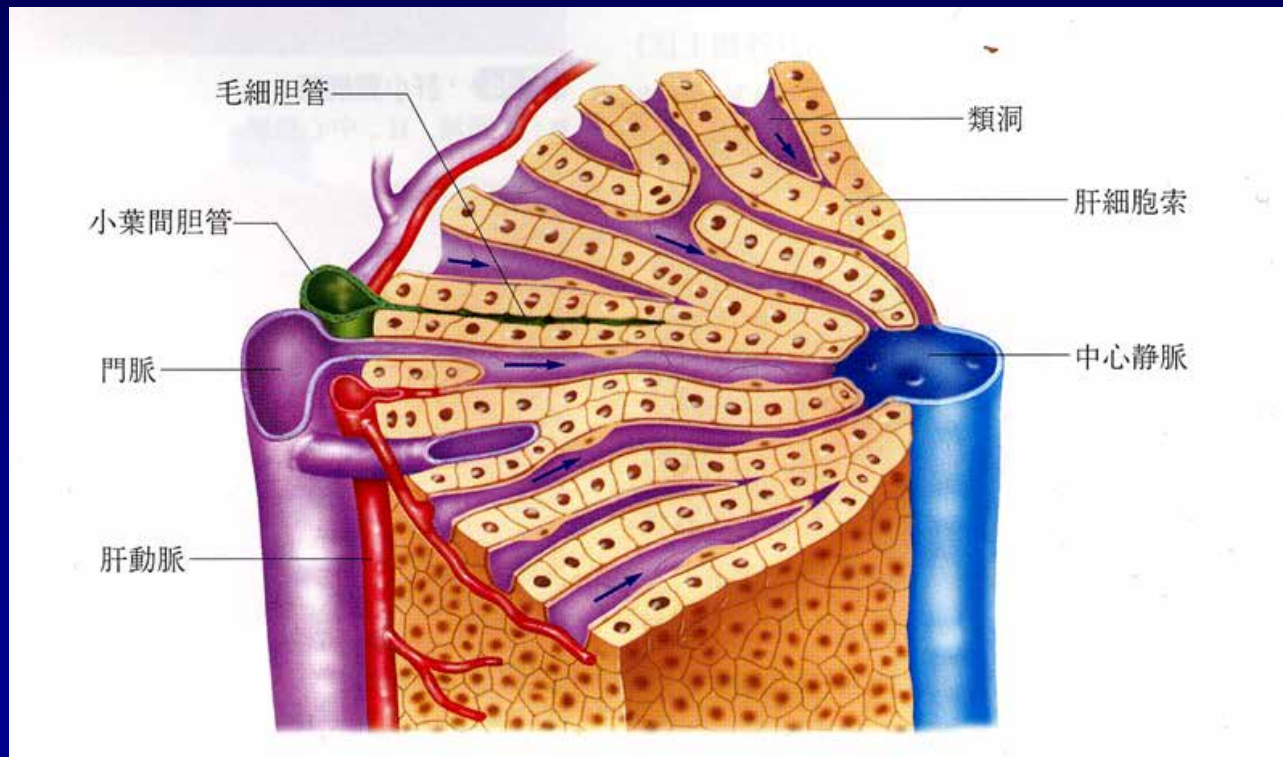
Ø 肝内および肝外胆管が障害される

(4) 重複症候群

Ø 上記(1)~(3)の重複による肝障害

自己免疫性肝炎とは？

Ø “肝細胞膜の構成成分”という自己に対して免疫反応を起こす疾患である。



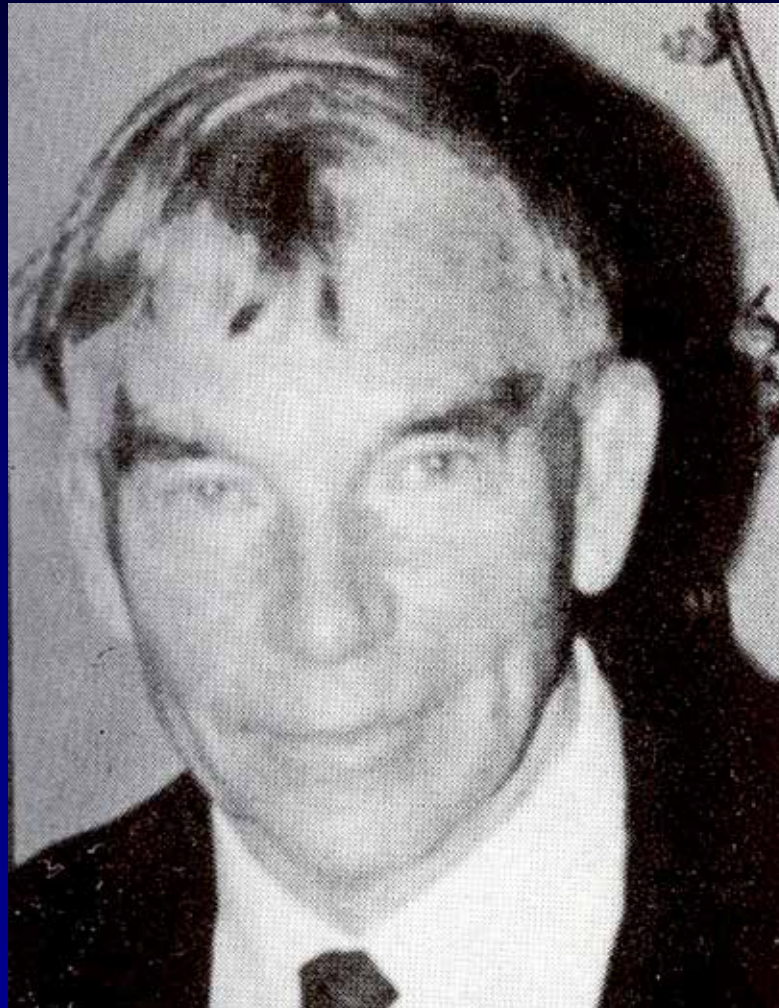
“自己免疫性肝炎”の疾患概念



自己免疫性肝炎という疾患概念が確立されるまでの経緯

- Ø 1950年 Waldenström 高 γ グロブリン血症を伴った肝障害の2例を報告した。
いずれも 若年の女性で急速に肝硬変に進展した。
- Ø 1956年 Mackay systemic lupus erythematosus (SLE)に類似した慢性活動性肝炎7例を報告して, Lupoid hepatitisと呼ぶことを提唱した。
- Ø 1965年 Mackay 自己免疫性肝炎という概念を提唱した。
- Ø 1979年 本邦では厚生省「難治性の肝炎」調査研究班で診断基準が作成された。

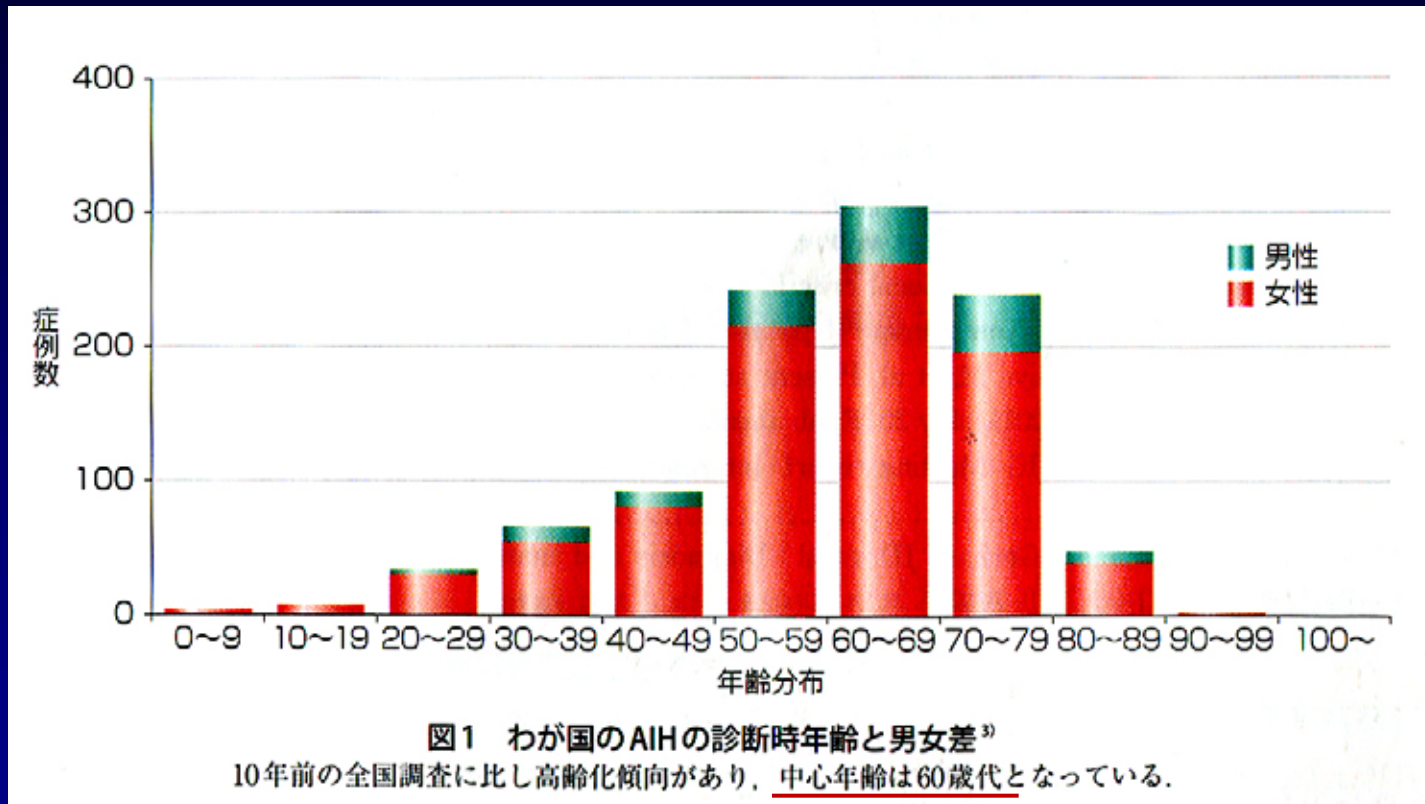
Mackay教授



自己免疫性肝炎の特徴

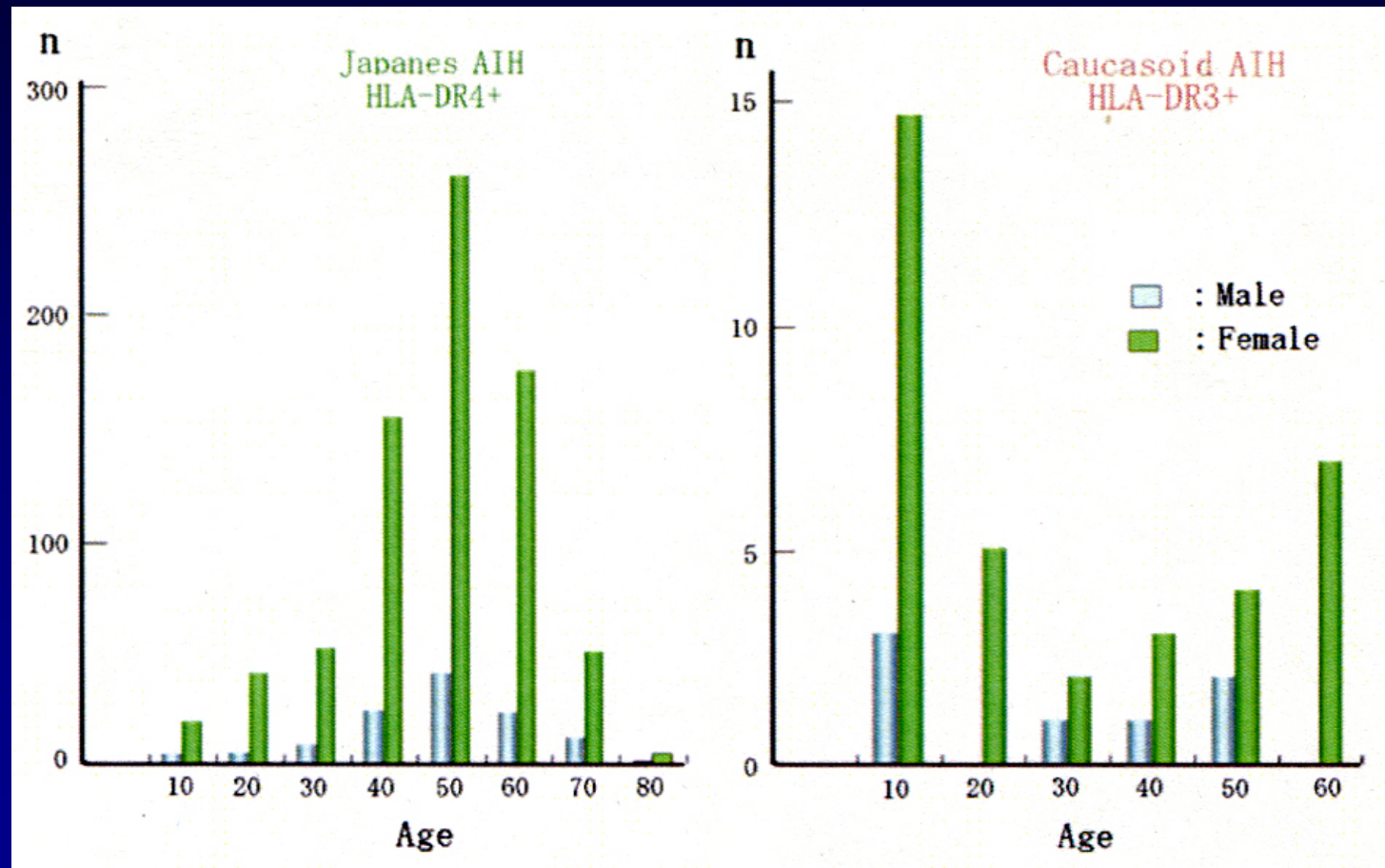
- ∅ 抗核抗体や抗平滑筋抗体といった自己抗体が陽性で、高γグロブリン血症を伴った肝障害（通常は慢性肝炎）を呈する。
- ∅ 中年の女性に多い。
- ∅ 他の自己免疫疾患を合併することが多い。
- ∅ 遺伝的素因であるHLA-DR4が陽性であることが多い。
- ∅ 副腎皮質ホルモンが有効である。
- ∅ 放置しておくと急速に肝硬変に進展する。

本邦における発症年齢の分布

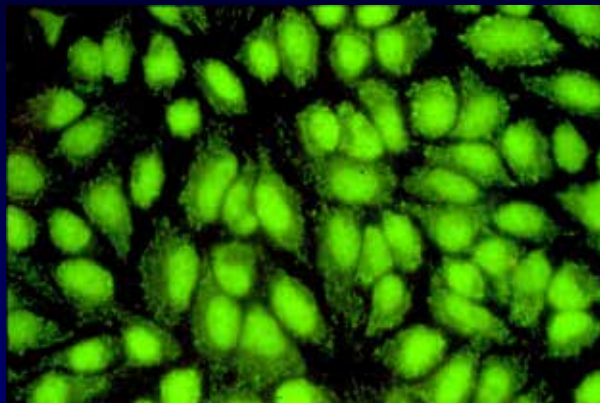


○本邦における自己免疫性肝炎患者は9533人(2004年)と推定される。
○男女比は1:7と圧倒的に女性優位。

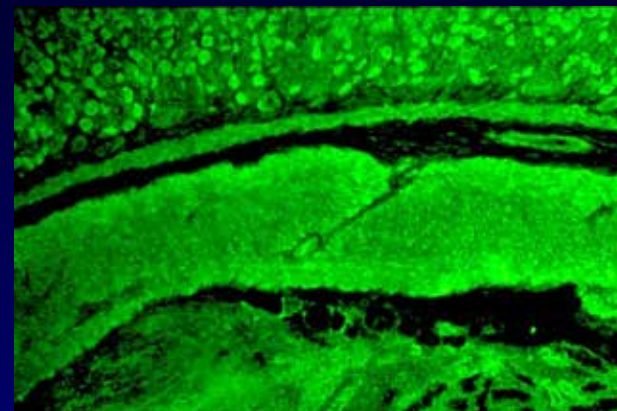
発症年齢の比較（本邦と欧米）



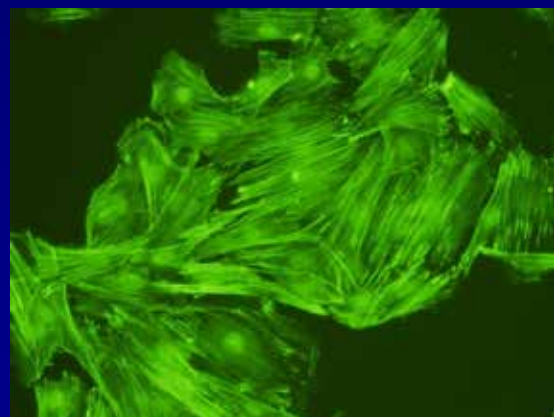
自己免疫性肝炎に出現する自己抗体



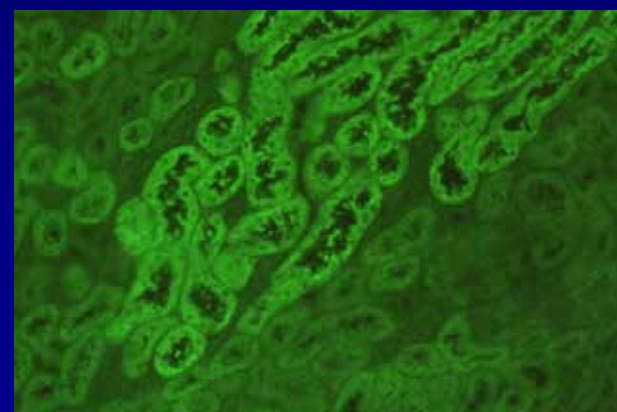
抗核抗体(約90%が陽性)



抗平滑筋抗体(約50-80%が陽性)
標的抗原：F-actin



抗アクチン抗体(約30-70%が陽性)
標的抗原：F-actin



抗LKM1体：近位尿細管のみ染色される。
標的抗原：cytochrome p450 2D6

自己免疫性肝炎の分類

(1) 自己抗体による分類

○出現する自己抗体によって疾患活動性や予後が異なる。

(2) 出現様式による分類

○発症が急激か緩徐かによって経過が異なる。

出現する自己抗体による分類

表1 自己免疫性肝炎の病型分類

	1型	2型
検出される自己抗体	ANA, SMA, SLA 抗アクチン抗体, P-ANCA	LKM-1, LC-1
発症年齢	さまざま	主に小児・若年
性別	75%が女性	95%が女性
臨床的重症度	さまざま	通常重症
発症時の組織学的進展度	さまざま	進行例が多い
治療不成功	稀	しばしば
寛解後の再燃	さまざま	通常は再燃
SLA：肝可溶性抗原抗体 P-ANCA：核周囲抗好中球細胞質抗体 LKM-1：肝腎ミクロソーム抗体1型, LC-1：肝サイトゾル抗体1型		

(文献3より引用)

2型自己免疫性肝炎



Prof. Homberg

2型自己免疫性肝炎
という疾患概念を提唱

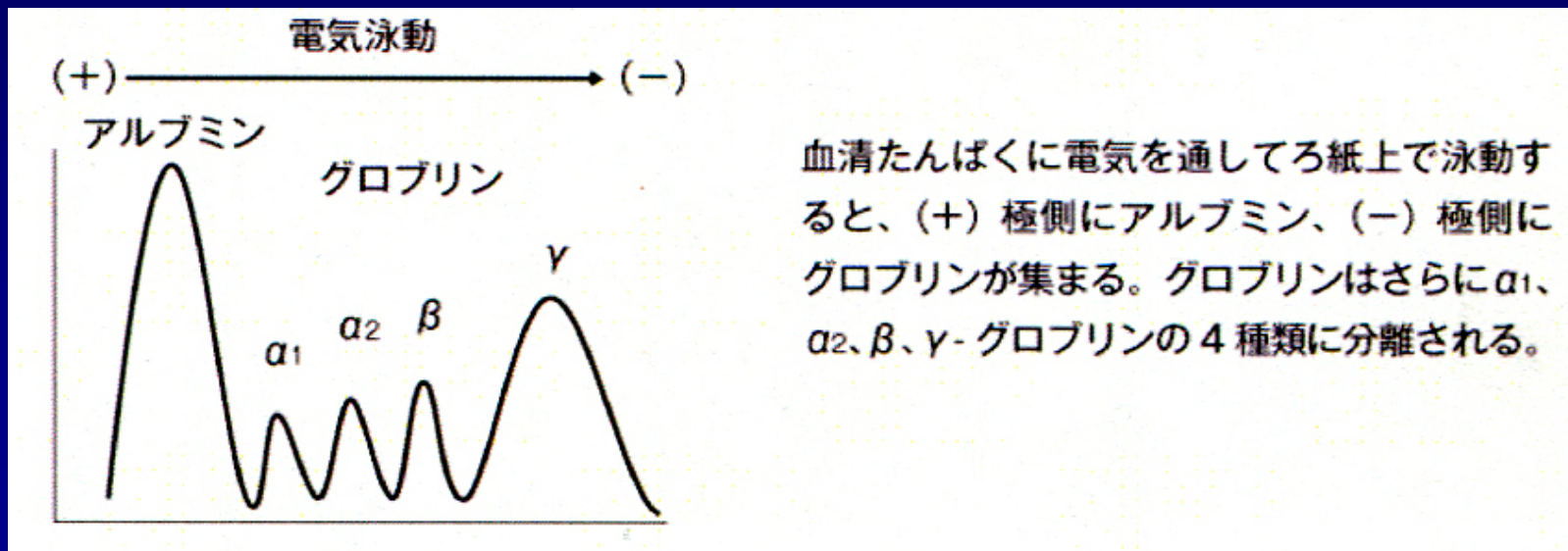


Prof. Manns

2型自己免疫性肝炎に
出現する抗LKM1抗体
の対応抗原を決定

γ グロブリンとは？

- Ø 血液中にある蛋白質の成分で、リンパ球で産生される**抗体の総称**。
- Ø IgA, IgM, IgG, IgEなどに分類される。
- Ø 自己免疫疾患では**IgGが上昇**する。



発症様式による分類

(1) 急性型

- Ø 急性発症する場合と慢性肝炎の急性増悪の場合が考えられる。
- Ø 発症時には自己免疫性肝炎の診断基準を満たさないことが多い。

(2) 慢性型（潜在型）

- Ø 一般的

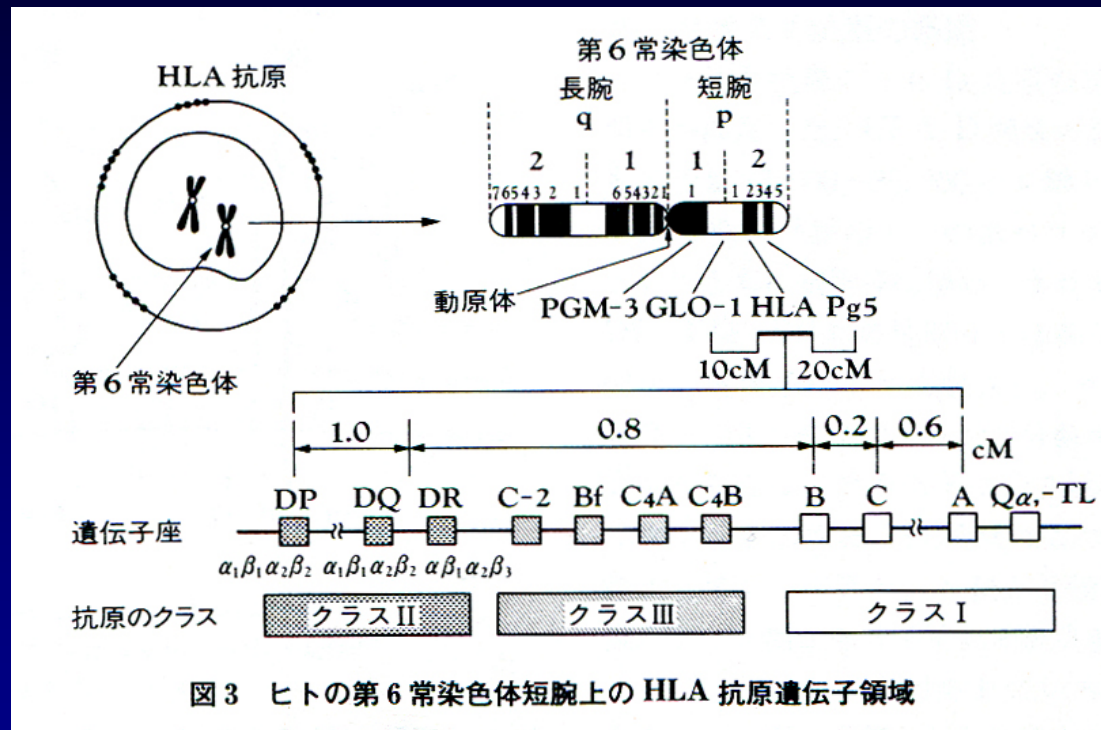
(3) 劇症型

- Ø 劇症肝炎に陥り、予後不良である。
- Ø 肝移植を考慮する。

HLAとは？

- Ø 遺伝子産物を支配する遺伝子を組織適合遺伝子という。
- Ø 個人を特徴づける最も強い組織適合遺伝子の領域を主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) という。
- Ø ヒトのMHCをhuman leukocyte antigen system A (HLA) という。

自己免疫性肝炎とHLA



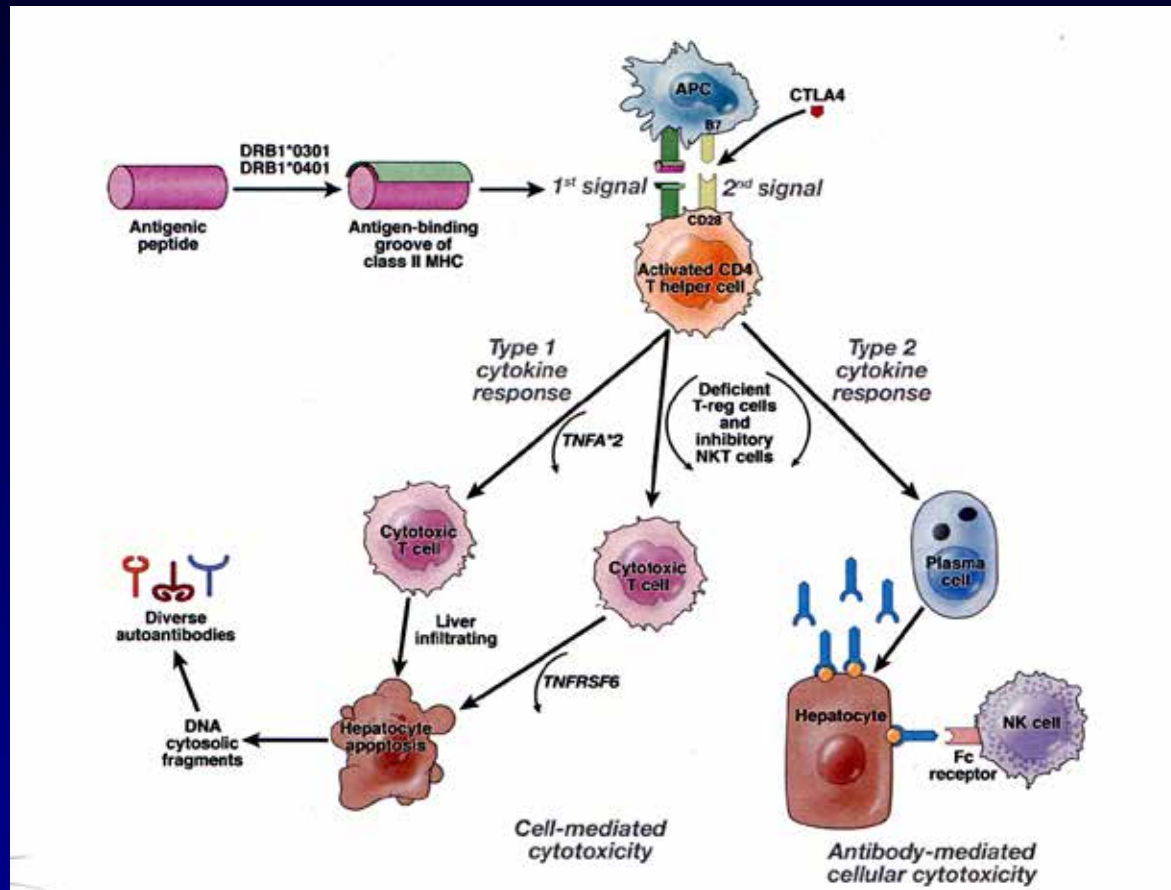
DR-3は白人に多いのに対してDR-4は邦人に多い(約60%が陽性)。
 ただし、健康人の約20%にもDR-4は陽性である。

他の自己免疫疾患の合併

表1 自己免疫疾患の合併頻度¹⁾

疾 患	症例数	%
慢性甲状腺炎	97	9.2
シェーグレン症候群	76	7.2
関節リウマチ	30	2.8
SLE	27	2.6
PBC	20	1.9
バセドウ病	16	1.5
ITP	15	1.4
Raynaud現象	15	1.4
強皮症	9	0.9
自己免疫性溶血性貧血	4	0.4
潰瘍性大腸炎	4	0.4
その他	21	2.0

自己免疫性肝炎発症の機序

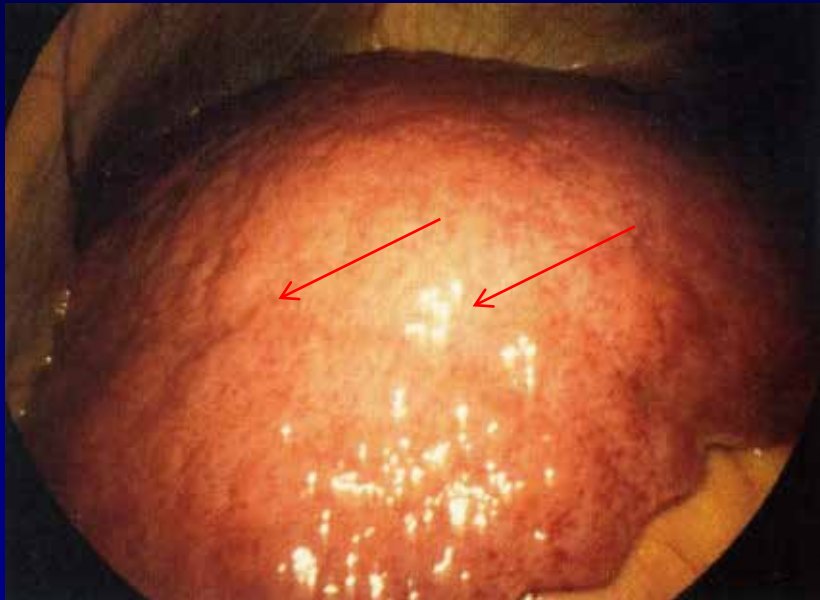


Czaja AJ, Manns MP.
Gastroenterology 2010; 139: 58-72より
引用

Ø Cell-mediated cytotoxicity: **T細胞**を介して肝細胞が障害される。

Ø Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC): **自己抗体**にFcレセプターを有する
NK細胞や**マクロファージ**が結合することによって肝細胞死が誘導される。

自己免疫性肝炎の腹腔鏡所見

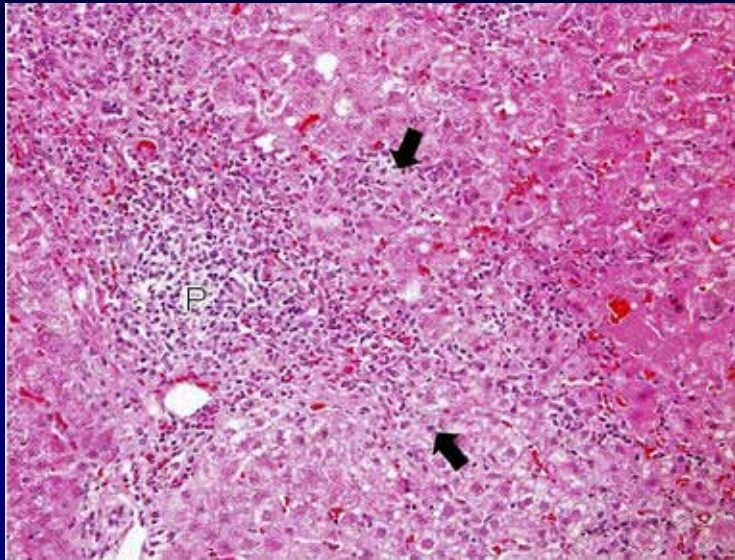


溝状陥凹



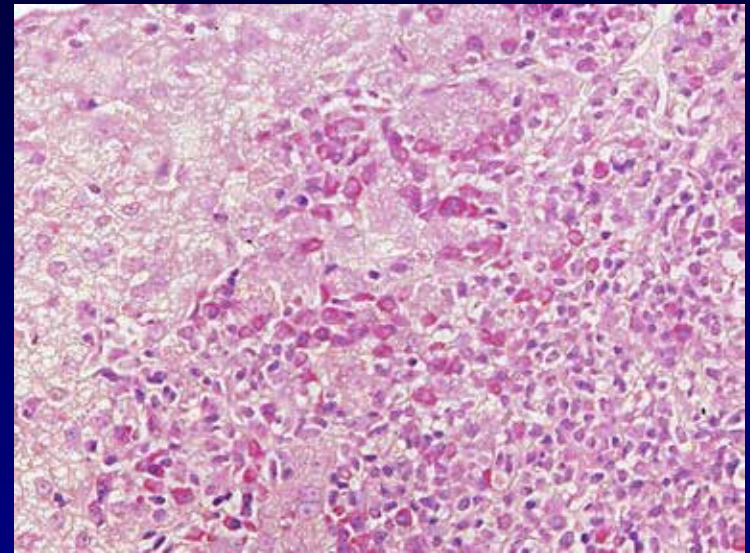
赤色紋理

自己免疫性肝炎の組織像 (1)



Interface hepatitis

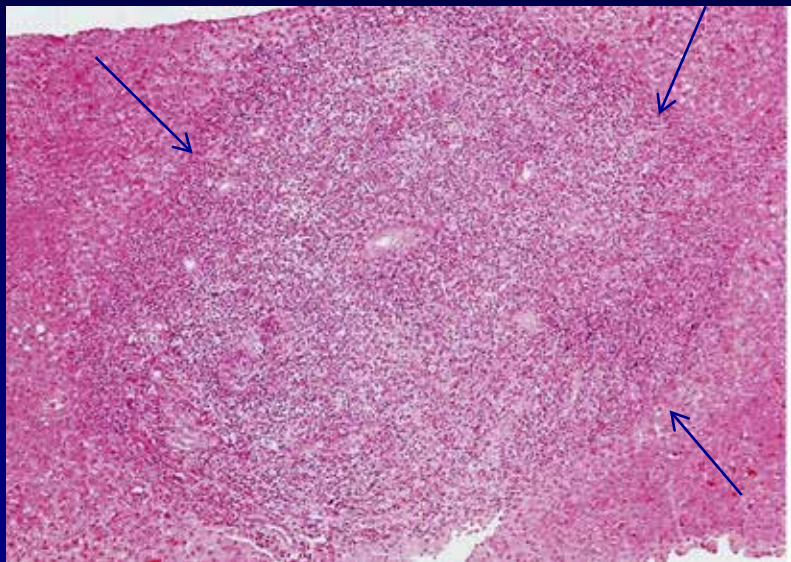
限界板が破壊されて肝細胞が壊死を起こした状態。



形質細胞浸潤

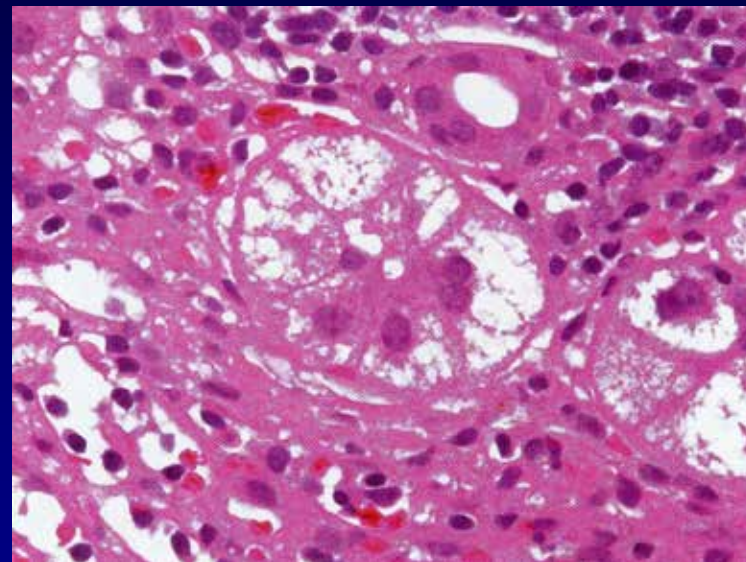
門脈域に形質細胞が浸潤している。

自己免疫性肝炎の組織像 (2)



リンパ濾胞の形成

門脈域にリンパ濾胞が形成されている。



ロゼット形成

淡明化した肝細胞が花弁状または島状に集簇する。

肝生検

- Ø 腹腔鏡下またはエコーガイド下で肝臓を針で穿刺して組織を採取する検査のこと。
- Ø 自己免疫性肝炎の診断に必須である。

Ø 肝生検によってわかること

疾患の活動性、線維化の程度

自己免疫性肝炎に特徴的な所見の有無

他の肝疾患の除外

自己免疫性肝炎の症状

- ∅ 自己免疫性肝炎に特徴的な症状はない。
- ∅ 最も多いのが全身倦怠感である。
- ∅ ウイルス性慢性肝炎と比較すると**黄疸の頻度が高い**。



本邦における診断基準

表1 自己免疫性肝炎診断指針¹⁾

〔概 念〕

中年以降の女性に好発し、慢性に経過する肝炎であり、肝細胞障害の成立に自己免疫機序が想定される^{*1}。

診断にあたっては肝炎ウイルス^{*2}、アルコール、薬物による肝障害、および他の自己免疫疾患に基づく肝障害を除外する。免疫抑制剤、とくにコルチコステロイドが著効を奏す^{*3}。

〔主要所見〕

1. 血中自己抗体(とくに抗核抗体、抗平滑筋抗体など)が陽性
2. 血清γグロブリン値またはIgG値の上昇(2g/dL以上)
3. 持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ値の異常
4. 肝炎ウイルスマーカーは原則として陰性^{*2}
5. 組織学的には肝細胞壊死所見およびpiecemeal necrosisを伴う慢性肝炎あるいは肝硬変であり、しばしば著明な形質細胞浸潤を認める。とくに急性肝炎像を呈する。

〔診 断〕

上記の主要所見1から4より自己免疫性肝炎が疑われた場合、組織学的検査を行い、自己免疫性肝炎の国際診断基準を参考に診断する。

*1: 本邦ではHLA-DR4陽性症例が多い。

*2: 本邦ではC型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎がある。

*3: C型肝炎ウイルス感染が明らかな症例では、インターフェロン治療が奏効する例もある。

(厚生省「難治性の肝炎」調査研究班, 1996年2月より)

わが国では診断指針としており、診断基準ではないことに注意が必要である。国際診断スコアを参考にすることにより、国際的標準化が図られている。

国際診断基準 (Scoring system)

表2 改訂版国際診断基準スコアリングシステム^{a)}

項目		点数	注(＃)
女性		+2	
ALP AST/ALT比	<1.5	+2	#1
	1.5～3.0	0	
	>3.0	-2	
血清グロブリンまたはIgG値 正常上限値との比	>2.0	+3	
	1.5～2.0	+2	
	1.0～1.5	+1	
	<1.0	0	
ANA, SMAまたはLKM-1抗体	>1:80	+3	#2
	1:80	+2	
	1:40	+1	
	<1:40	0	
AMA陽性		-4	
肝炎ウイルスマーカー	陽性	-3	#3
	陰性	+3	
薬物投与歴	陽性	-4	#4
	陰性	+1	
平均アルコール摂取量	<25g/日	+2	
	>60g/日	-2	
肝組織像	interface hepatitis	+3	
	リンパ球や形質細胞優位の細胞浸潤	+1	
	肝細胞のロゼット形成	+1	
	上記のいずれの所見も認めない	-5	
	胆管病変	-3	#5
	他の病変	-3	#6
他の自己免疫疾患		+2	#7
付加項目	#8		
	他の認識された自己抗体陽性	+2	#9
	HLA-DR3またはDR4陽性	+1	#10
	治療反応性	寛解 +2	#11
		再燃 +3	#12
総合点数による評価	治療前	AIH 確診例 (definite)	>15
		AIH 疑診例 (probable)	10～15
	治療後	AIH 確診例 (definite)	>17
		AIH 疑診例 (probable)	12～17

自己免疫性肝炎の治療

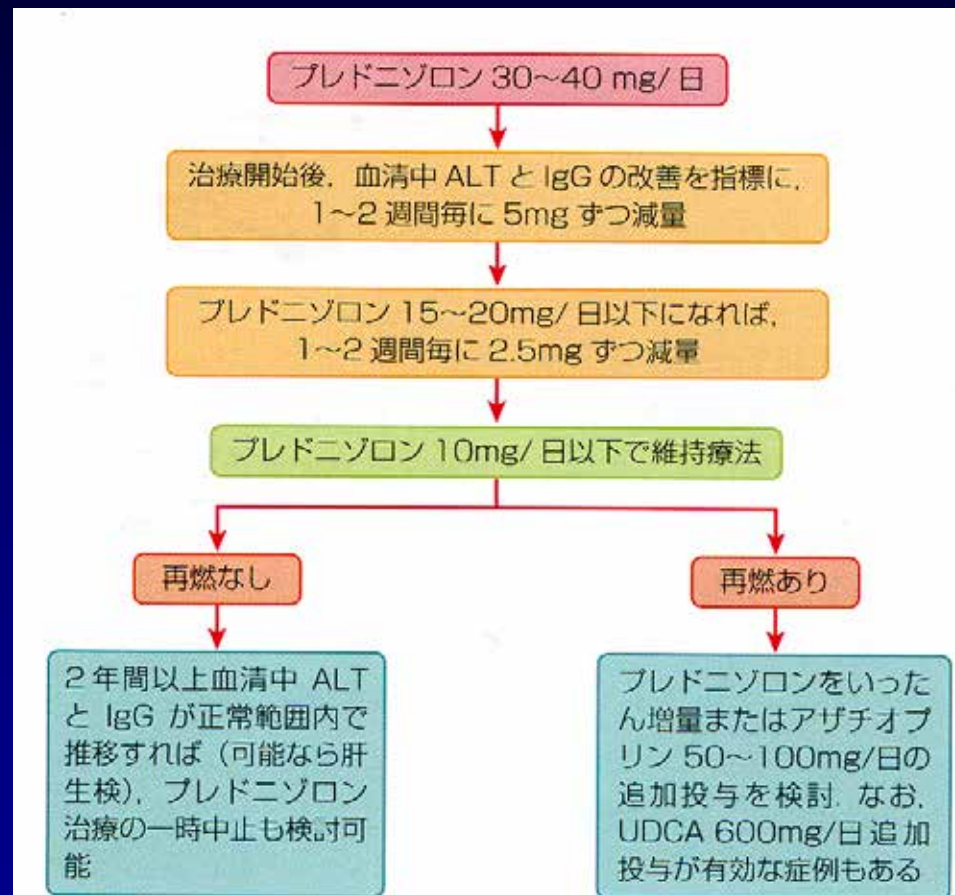


図1 慢性経過型における治療指針

自己免疫性肝炎の治療 (2)

Ø アザチオプリン

プレドニゾロンの副作用で投与出来ない症例，
プレドニゾロンに抵抗する症例に使用する。

Ø ウルソデオキシコール酸 (UDCA)

軽症例に使用する。

Ø ステロイド大量療法，血漿交換

劇症型に使用

Ø インターフェロン

C型肝炎ウイルス血症を呈している症例に使用する。

Ø プテソニド

新型ステロイドホルモンであるが，本邦ではまだ未承認。

ステロイドの副作用

- Ø 満月様顔貌
- Ø 骨粗鬆症
- Ø 消化性潰瘍
- Ø 糖尿病
- Ø 不眠、いろいろ
- Ø 易感染性 など



自己免疫性肝炎の予後

- Ø 約90%はステロイドに反応する。
- Ø ステロイド漸減中あるいは中止後にしばしば再燃する（約30%）。
- Ø 10年生存率は98%である。
- Ø 稀に肝細胞癌を合併する。

自己抗体の出現する肝疾患

- Ø 薬剤性肝炎（ミノサイクリン，メチルドーパ、プロピルチオウ ラシルなど）
- Ø 非アルコール性脂肪肝炎（NASH）
- Ø ウイルス性肝炎（肝炎ウイルス，EBウイルスなど）
- Ø 原発性胆汁性肝硬変，原発性硬化性胆管炎
- Ø 膠原病あるいは甲状腺の疾患に合併した肝障害

自己免疫性肝炎に関する最近の話題

Ø IgG4関連自己免疫性肝炎

Ø 制御性T細胞（Treg）の低下

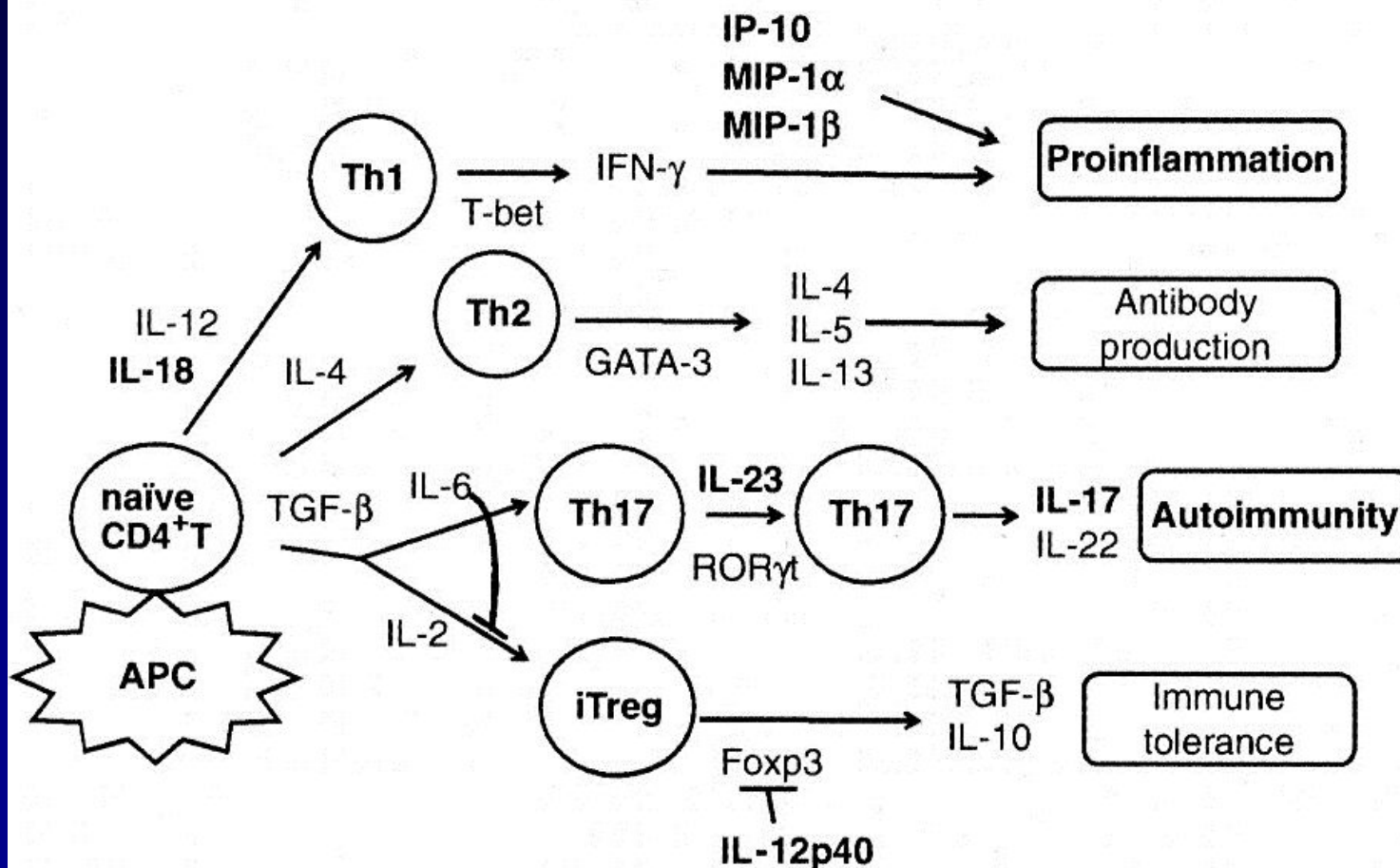
＊ 制御性T細胞：免疫寛容に関与している

Ø Th17細胞の関与

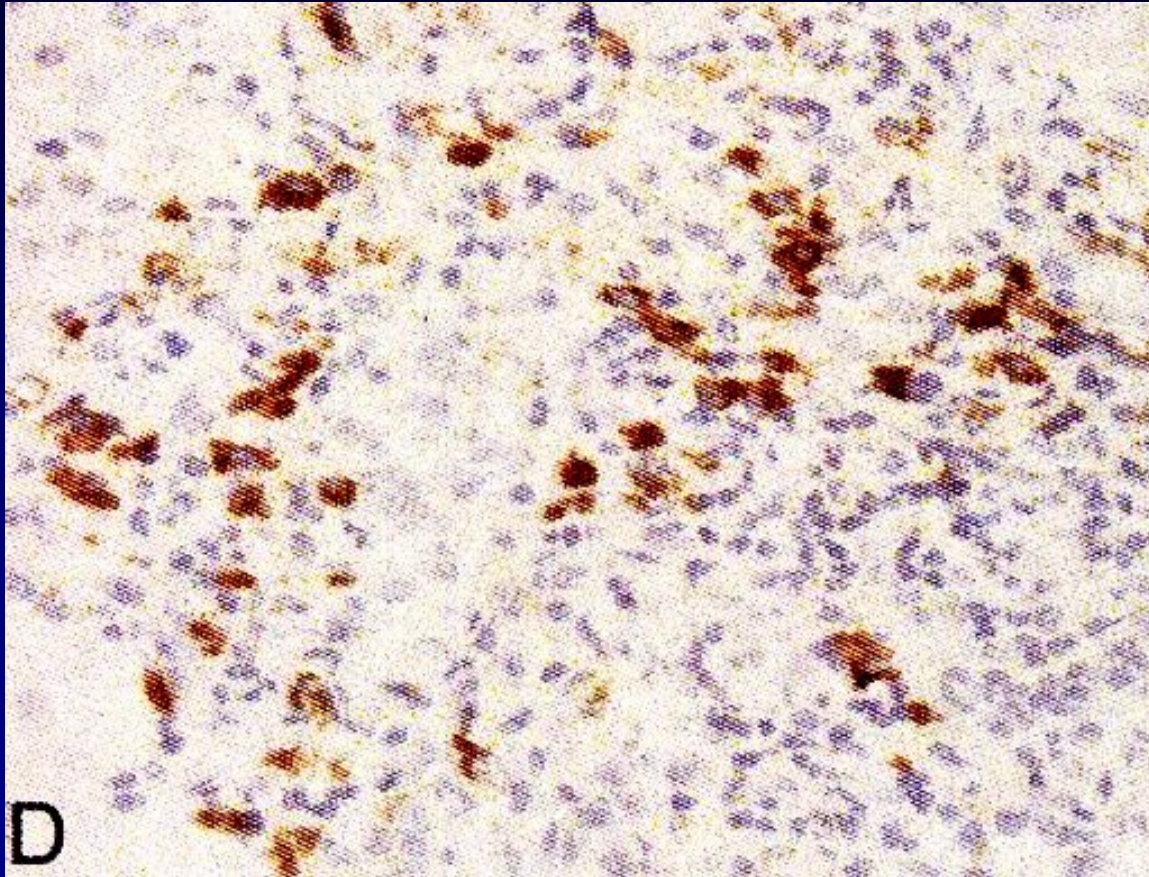
Ø ビタミンD欠乏が発症の引き金になる。

Ø 腸管透過性の変化が発症の引き金になる。

IL-17 & 制御性T細胞



IgG4関連自己免疫性肝炎



講演のまとめ

- 自己免疫性肝炎はウイルス性肝炎ほど患者数は多くないが、中年の女性に好発する肝疾患として留意すべき疾患である。
- 放置しておくと肝硬変に移行してしまうことが多い。
- 適切な治療を行うと予後は良好であるが、ステロイド減量中あるいは中止後にしばしば再発する。

国際交流～南アルバータ工科大学（カナダ）～ 平成27年6月28日～7月10日



本学のイメージキャラクター “ ぽいぽいさん ”

