

## 特別講演

## 自己免疫性肝炎について

東京女子医科大学 医学部 消化器内科学

ハヤシ ナオアキ  
林 直諒

(受付 平成 15年 2月 10日)

**Autoimmune Hepatitis****Naoaki HAYASHI**Department of Medicine, Institute of Gastroenterology,  
Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

We investigated many cases of autoimmune hepatitis depending on an acute phase or a chronic phase and proposed here the crucial points on diagnostic definition and treatment. In an acute phase, many cases lack positive auto-antibodies and hyper- $\gamma$ -globulinemia which are typical feature in chronic phase of autoimmune hepatitis. Thus, the current diagnostic definition of autoimmune hepatitis is not sufficient to uncover acute phase of disease. Histologically, multi-lobular and diffuse hepatic degeneration and necrosis are initially observed and irreversible degeneration gave an atrophic change on some area, leading to wide and flat depression on a surface of liver which process brings out potato liver macroscopically. To suppress the progression of acute phase of autoimmune hepatitis we need the initial treatment of prednisolone within 1.5 month and basically with combination with Imuran. After treatment of acute phase, we control the disease with a maintaining dose of 7.5~2.5 mg/day of prednisolone. In a chronic phase autoimmune hepatitis repeatedly relapse and progress to liver cirrhosis consistent with positive auto-antibodies and prominent hyper- $\gamma$ -globulinemia. The typical case of autoimmune hepatitis diagnosed with the current definition may show an exacerbated phase or a relapse phase of chronic autoimmune hepatitis.

**Key words:** autoimmune hepatitis, clinical course, acute hepatitis, clinical criteria, prednisolone

**1. 自己免疫性肝炎をめぐる歴史的背景**

自己免疫性肝炎の臨床像は極めて特徴的であるため、その存在について以前から認識されていた。初期の報告としては1937年、特発性黄疸と亜急性肝壊死<sup>1)</sup>、1942年、高蛋白血症、高度肝障害<sup>2)</sup>などが挙げられる。

1950年代から1960年代にかけては肝組織学の発展が著しく、1967年、わが国では第1回犬山シンポジウムが開催され、そこで慢性肝炎の分類、

診断基準が確立した<sup>3)</sup>。翌1968年、いわゆる慢性肝炎のヨーロッパ分類が発表された<sup>4)</sup>。1950年、Waldenstroemは著しい高 $\gamma$ グロブリン血症、血清反応の異常、多臓器病変を合併する女性の肝病変について報告している<sup>5)</sup>。1956年、KunkelらはLE細胞現象陽性を示すこと、全身疾患という考えからルポイド肝炎という名称を提唱した<sup>6)</sup>。さらにプレドニソロンが著効を呈することなどが明らかにされた<sup>7)</sup>。

一方、ウイルス肝炎の病因について、まず手がかりが得られたのはB型肝炎で、Au抗原が発見されたのは1965年であり<sup>8)</sup>、この抗原が輸血後肝炎と関連することが判明したのが1968年である<sup>9)10)</sup>。さらにウイルスそのものが確認されたのは1970年であった<sup>11)</sup>。A型肝炎ウイルスの発見は1973年<sup>12)</sup>で、C型肝炎ウイルス肝炎の診断が可能になったのは1989年である<sup>13)</sup>。

これらを背景に、多くのウイルス肝炎が病因を確定できるようになり、自己免疫性肝炎の診断はより精密になっているが、原因がいまだ不明であり、病因診断はできず、臨床的に症候群とし診断基準に従って診断せざるを得ない。現在診断基準として、わが国では、厚生省「難治性の肝炎」調査研究班の自己免疫性肝炎診断指針(表1)<sup>14)</sup>と、International Autoimmune Hepatitis GroupによるAIH診断基準のscoring system(表2)<sup>15)</sup>により診断されている。

ここでの問題点は、自己免疫性肝炎は、典型例では極めて特徴的であるが、初期像や寛解期、回復期には特徴的な所見が軽微ないし消失するため、診断が困難になることである。また、肝疾患ではしばしば免疫異常を呈することがあり、鑑別

診断が困難なこともある。さらに、類縁疾患との境界線、他疾患との重複など考えられる症例では、診断に困難を来すことが少なくない。病因が明確にならない限りこれらの問題を解決するためには、この疾患の特徴と、自然経過を明らかにすることが極めて重要である。

表2 自己免疫性肝炎診断基準

女性		+ 2
ALP: AST and-or ALT	< 1.5	+ 2
	1.5 ~ 3.0	0
	3.0 <	- 2
血清グロブリンまたはIgG	> 2.0	+ 3
(実測値: 基準値上限)	1.5 ~ 2.0	+ 2
	1.0 ~ 1.5	+ 1
	1.0 >	0
抗核抗体, 抗平滑筋抗体または	> 1: 80	+ 3
肝腎ミクロソーム抗体1型	1: 80	+ 2
	1: 40	+ 1
	1: 40 >	0
抗ミトコンドリア抗体陽性		- 4
肝炎ウイルスマーカー	陽性	- 3
	陰性	+ 3
薬物服用歴	あり	- 4
	なし	+ 1
平均アルコール摂取量	< 25g/日	+ 2
	60g/日	- 2
肝組織所見		
Interface hepatitis		+ 3
リンパ球・形質細胞浸潤		+ 1
肝細胞のロゼット形成		+ 1
上記所見なし		- 5
胆管病変あり		- 3
その他の所見		- 3
その他の自己免疫疾患の合併		+ 2
Optimal additional parameters		
その他の自己抗体陽性		+ 2
HLA-DR3 or DR4 陽性		+ 1
治療反応性		
完全著効		+ 2
再発		+ 3

表1 1996年自己免疫性肝炎診断指針

I. 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。診断に当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。	
II. 主要所見	
1.	血中自己抗体(特に抗核抗体, 抗平滑筋抗体など)が陽性
2.	血清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
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。時に急性肝炎像を呈する。

合計点 診断

治療前	> 15	Definite AIH
	10 ~ 15	Probable AIH
治療後	> 17	Definite AIH
	12 ~ 17	Probable AIH

表3 重症自己免疫性肝炎症例の検査所見

症例	1	2	3
性/年齢(歳)	女性/58	女性/42	女性/45
T.B. (mg/dl)	3.9	1.1	2.3
GOT/GPT (UL/l)	1,057/314	113/180	588/468
γ glob (g/dl)	5.2	2.5	2.3
HBsAg	—	—	—
anti HCV	—	—	—
ANA	× 640	× 640	× 160
AMA	—	—	—
ASMA	判定保留	× 80	× 40
ADNA	+	+	+
LE test	+	+	+
腹腔鏡	+	+	+
肝生検	+	+	+
CT スキャン	+	+	+

## 2. 自己免疫性肝炎の典型例における臨床像と病理組織像の特徴

今回は自験例を中心に検討し、自己免疫性肝炎の病態と問題点を明らかにし、今後検討すべき項目を指摘した。

典型例3例について述べる(表3)。症例はいずれも女性で、年齢はわが国では中年女性が多いといわれているとおり、58, 42, 45歳である。顕性黄疸は3例中2例にみられ、3例ともトランスアミナーゼ値の上昇がみられた。HBV, HCVのウィルスマーカーは陰性、高γグロブリン血症があり、抗核抗体、LEテストは陽性であった。以上から、Mackayらの提唱した古典的ルポイド肝炎の診断基準<sup>6)</sup>に一致した症例である。

3例とも腹腔鏡、肝生検を行っているが、腹腔鏡では全例、いわゆる馬鈴薯肝の所見であった。肝生検所見について総合的には慢性活動性肝炎でよいが、ウィルス肝炎で見られる病変とは異なり、肝生検レベル(顕微鏡レベル)で、び慢性病変というにはやや粗大である。

まず症例2につき検討してみる。図1のCT所見は、腹部大動脈が造影されていて動脈相であるが、肝実質の変化として右葉でまだらに濃く造影されている部分は、肝細胞の融合壊死のため小細血管の密度が高くなっていることを示している。さらに壊死部が癆痕化、収縮すると、この部に対

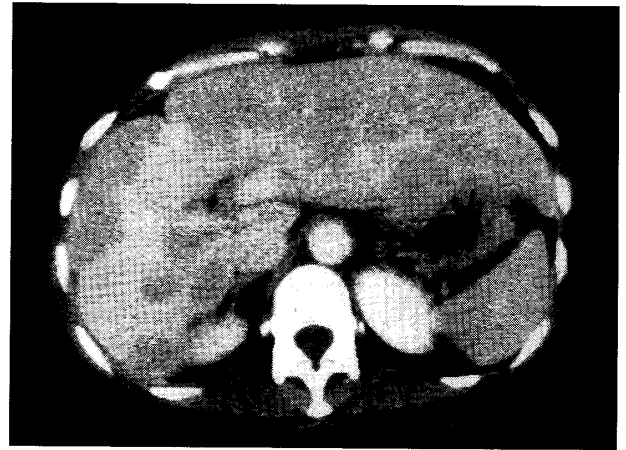


図1 肝の造影CT像(症例2)  
まだら状に high density になっている部分は肝細胞壊死部。

応する肝表面は溝状に陥凹し、肉眼的に馬鈴薯肝の形成の要因になると考えられる。この症例の腹腔鏡写真(図2)は典型的な馬鈴薯肝の形態を示している。図3はこの症例の肝生検像である。長さは約7cmで、通常得られるよりかなり長い標本である。この標本を検討すると、中央部はかなり広い範囲で壊死があり、左側は小葉構造も保たれており、また右側では小葉改築傾向がみられる。このことは、もし肝生検で少ない組織しか採取できない場合には、組織診断が正確になされない可能性があることを意味している。

したがって、自己免疫性肝炎の組織診断に際しては、病変がウィルス肝炎と異なり粗大病変である可能性があるため、十分な長さの標本を採取することが不可欠であり、超音波診断、CT診断、できれば腹腔鏡検査の併用が有用である。

## 3. 自己免疫性肝炎の経過—病理学的考察

自己免疫性肝炎を肝炎としてみた場合、理論的には、潜伏期、初発期(急性期)、慢性期、肝硬変期を想定しうる。その間に劇症化、再燃;急性増悪期、あるいは治療により、また一部自然経過でも回復・治癒期が考えられる。

### 1) 潜伏期

病因を究明するにはもっとも重要な病態を示す時期ではあるが、現在のところまったく不明である。

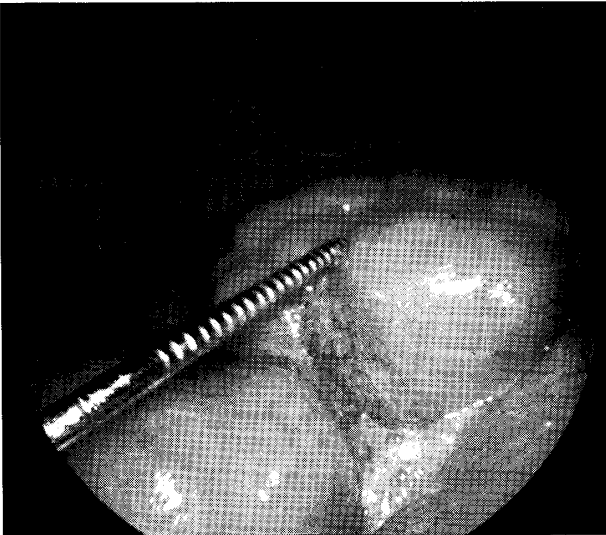


図2 腹腔鏡像（症例2）

肝左葉内側域とそれに接する右葉部分．典型的馬鈴薯肝．

## 2) 急性期

急性期については、それが初発症状なのかあるいは再燃、急性増悪なのか確定することは難しい。推定であるが、現在の診断基準で確定診断できる症例は、多くは急性から慢性に移行している時期か、急性期が見逃された再燃例かもしれない。純粹の急性期初期は、組織所見としてはび慢性の肝細胞変性、あるいは lobular hepatitis で、検査所見では高 $\gamma$ グロブリン血症も、自己抗体も陰性の症例がこれにあたる可能性はある。

しかし現実的には、自己免疫性肝炎がどのように進展し、治療面ではどの時期までに診断を確定し、治療を行うべきかという重要な問題がある。その点につき大変参考になった症例を経験したので述べる。

**症例：**45歳の女性。

既往歴は輸血、手術、飲酒なく、家族歴でも肝疾患はない。主訴は関節痛。現病歴は1986年10月初め、全身の関節痛、皮膚の蜘蛛状血管腫に気づき診察を受けた。そこで肝機能障害を指摘され紹介来院した。初診時検査では血液に異常所見はなく、凝固検査も正常であり、HBV、HCV マーカーはいずれも陰性であった。自己抗体では抗核抗体が160倍、生化学検査ではTP 7.9mg/dl、Alb

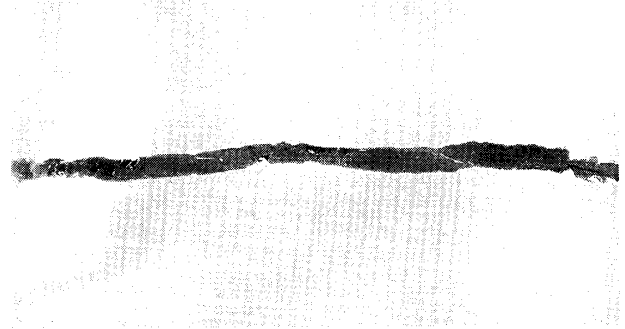


図3 肝生検組織（症例2）

部位により正常から慢性活動性肝炎像までみられる。光顕レベルではウイルス肝炎と異なりび慢性病変とはいえない。

4.1g/dl、 $\gamma$ グロブリン 1.6g/dl、TB 0.9mg/dl、GOT 414、GPT 564、AIP 71IU/l、ZTT 10.9、TTT 4.0であった。

自己免疫性肝炎の診断基準からは確定できなかったが、除外診断から診断し、プレドニソロン 30mg/day の投薬から開始し、漸減するとともにアザチオプリンの併用を行った。経過は極めてよく、確定診断に至っていなかったこともあり、もしかしたら診断が違っているのかもしれないと思い、治療を中止し経過観察とした。ところが約8カ月後突然のトランスアミナーゼ値の急激な上昇が認められた。直ちにプレドニソロンの再投与を開始した。再び肝機能はほぼ正常化した。

腹腔鏡、肝生検は1年4カ月の間隔で行っており、初回が発症後約1カ月、2回目は再燃後2カ月以内に行った。第1回目の腹腔鏡所見では、肝はやや萎縮があるが肝表面は発赤を認めるものの平滑であった。肝生検組織所見では、肝細胞の全体的な萎縮が認められ、壊死の程度は中等度以下であった(図4)。第2回目の腹腔鏡所見は白色肝であり、典型例でみられるような馬鈴薯肝の所見からは程遠いものであった。肝生検所見は門脈域の軽度の線維増生、軽度の細胞浸潤、肝小葉内の小壊死巣が散在性にみられたが、融合壊死や bridging necrosis の所見はなかった(図5)。

この症例から導きだされる臨床上の意義は、

①自己免疫性肝炎の初期像では、現在の診断基準では確定できない症例があること。

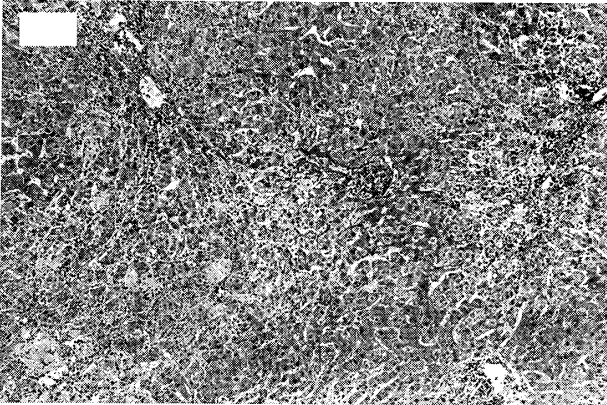


図4 症例3の肝生検組織（第1回目）

び慢性に肝細胞の変性がみられる。壊死のようにみられるところも経過からみれば可逆的变化。

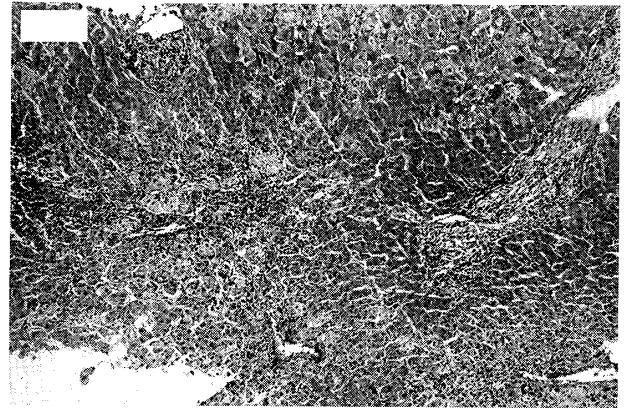


図5 症例3の肝生検組織（第2回目）

門脈域の炎症は軽く、肝小葉内には小壊死が散在。

②自己免疫性肝炎の治療では、維持療法は持続するのを原則とし、プレドニソロン、あるいは免疫抑制剤を中止する場合は極めて慎重にする必要がある、1カ月毎の長期観察が必要なこと。この後経験した症例でも、数年肝機能所見が正常化したまま経過したため、プレドニソロンを中止し、あるいは減量しすぎたため、再燃を来した例は少なからず経験している。プレドニソロンの維持量の決定は、症例毎に異なるので意外と難しい。

③プレドニソロン治療の適応と決めたら、発症から遅くとも2カ月以内にプレドニソロン投薬は開始すべきであることと考えられる。それによって肝細胞の融合壊死をくい止め、ほぼ正常の形態に修復させることができるのではないかと推定している。

④肝臓の形態学的な経時的変化としては、ごく初期には肝全体の細胞変性、萎縮があり、少し時がたつと壊死に陥る部位が複小葉性・融合性壊死の形を取り、その部分が萎縮することによって陥凹（典型的には溝状陥凹）をもたらし、典型例では自己免疫性肝炎に特徴的な馬鈴薯肝の形態にたどり着くのではないかと推定される。

以上がこの症例から考えられる点である。

#### 4. 自己免疫性肝炎の初期診断についての私見

前述したとおり、自己免疫性肝炎の初期像を多数経験してみると、現在の自己免疫性肝炎の診断基準では、発症早期の確定診断は不十分であると

言わざるを得ない。すなわち初期では高 $\gamma$ グロブリン血症、抗核抗体は陰性例が多く、前記の症例のごとく従来の診断基準で考えると、自己免疫性肝炎と確定診断できないことになる。重症例では発症1カ月以内、遅くとも2カ月以内にステロイド治療を開始することが肝機能を保持し、形態学的にも大きな変化を残さないために重要ではないかと考える。経験豊かな医師なら診断基準に当てはまらなくても、極めて特徴的な自己免疫性肝炎の急性期臨床像から、自信を持って診断できるのではないかと思うが、特徴を私なりに挙げてみる。

①中年女性。

②トランスアミナーゼ、ビリルビンなどが高値、黄疸、腹水など、臨床症状の程度に比し、自覚症状は軽いことが多い。

③A, B, C型肝炎ウイルスマーカー陰性。

④薬剤性肝障害の除外。

⑤初発で初期の場合、 $\gamma$ グロブリンは正常のことが多い。自己抗体（抗核抗体、腔平滑筋抗体など）は必ずしも陽性とは限らない。

⑥病理形態的にはび慢性の肝細胞萎縮、変性、さらに不均一な融合性壊死へと進む。

⑦プレドニソロンが著効を示す。症例によってはその他の薬剤（強力ミノファゲンCなど）で軽快することもある。

#### 5. 慢性肝炎，肝硬変

慢性肝炎から肝硬変への変化として、自己免疫

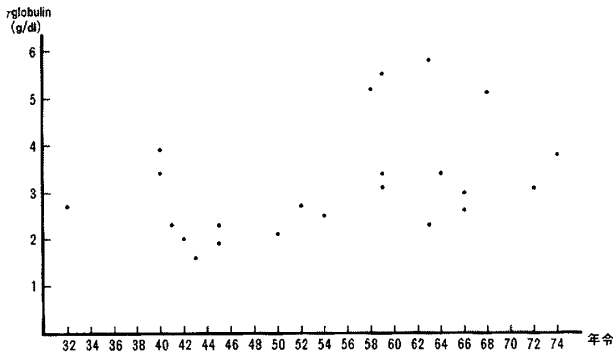


図6 自己免疫性肝炎における加齢と血清γ globulin 濃度

性肝炎の予後は明らかでない。Bearnらは<sup>16)</sup>、26名の予後について報告しているが、これによると通常10年以内に死に至ったとしている。このころからコチゾンの投与が一部使用されだしている。1963年、Mackayらは10年間の経験を述べているが<sup>17)</sup>、この24例中21例はプレドニソロンの投薬を受けている。その後治療としてプレドニソロンは一般に使用されているので、自己免疫性肝炎の自然経過は明らかではない。逆にいうと、無治療のまま自然経過症例をコントロールにするほど予後良好の疾患ではないし、プレドニソロンの治療効果は明らかであるということでもある。

自験例23例について、精査時の時点での年齢別に検討すると、48歳以上では血清ではほとんどの例がγグロブリン2.5g/dl以上(図6)、組織的には全例が改築傾向を伴う慢性肝炎か、肝硬変であった(図7)。このことから、肝硬変への進展とともに血清γグロブリンは上昇し、形態学的には炎症の持続、繰り返しのよって肝硬変へと進展する様子がうかがわれる。

### 6. 治療

自己免疫性肝炎の治療法は、1986年Mayo Clinicからの報告に基づいているといっても過言ではない<sup>18)</sup>。原発性胆汁性肝硬変、ウイルソン病、HBs抗原陽性者を除外した110例を対象に、コントロール群、プレドニソロン単独群(60mg/日:1週間, 40mg/日:1週間, 30mg/日:2週間, その後10mg/日:隔日投与)、プレドニソロンとアザチオプリン併用群(アザチオプリン50mg/日、プ

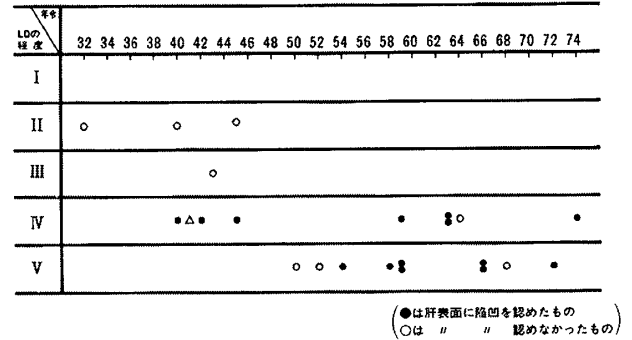


図7 自己免疫性肝炎における加齢と小葉改築(LD)の程度

レドニソロン30mg/日:1週間, 20mg/日:1週間, 15mg/日:2週間, 10mg/日で維持量とする)ではプレドニソロンとアザチオプリン併用群が最も効果があったとするものである。副作用としては、肥満、高血圧、骨合併症、満月様顔貌、白内障、糖尿病であった。

われわれはこれらを参考に、自己免疫性肝炎の確定診断のついた例では原則的にはステロイドホルモンを第一選択としている。診断がつく前から強力ミノファゲンCなどが投与され、有効であれば診断確定しても変更せずその薬剤で継続してもよいが、長期予後は現在のところ不明であり、経過観察は長期に行う必要がある。すでに述べたように、プレドニソロンの投与開始時期は、肝機能検査所見が改善傾向を示さない限り1カ月以内に開始することが望ましく、遅くとも2カ月以内に開始すべきである。

#### 1) プレドニソロンの投与方法の実際

われわれは経験的に以下の方法で治療している。初回プレドニソロン30mg/日:1週間, 次いで20mg/日:2週間, 15mg/日:1カ月間, 次いで10mg/日:2カ月間, さらに7.5mg/日とする。10mg,あるいは7.5mgに減量時、トランスアミナーゼ値が正常化しきらないとき、あるいは合併症のため早めに減量したいときはアザチオプリン50mg/日を併用する。維持量はプレドニソロン7.5~2.5mg/日で、アザチオプリン併用から最終的にアザチオプリン単独にすることもある。

## 2) 維持療法

最低維持量の決め方は困難であり，長期的には減らしすぎ，あるいは正常化が半年，1年と続きつい薬を止め，再発を来すことも少なくない．多数例を長期見ていると，このようなケースは少なからず経験している．再発は中止1ないし2年後に多く，再投与が必要になる．維持量はプレドニゾン5mg，アザチオプリン50mgあたりが無難なところと考えている．

## 文 献

- 1) **Cullinan ER**: Idiopathic jaundice associated subacute necrosis of the liver. Saint Bartholomew's Hospital Report **69**: 55-142, 1936
- 2) **Amberg S**: Hyperproteinemia associated with severe liver damage. Proc Mayo Clinic **17**: 360-361, 1942
- 3) 日本肝臓学会慢性肝炎委員会：慢性肝炎．第1回犬山シンポジウム記録：1-50, 1967
- 4) **De Groote J, Desmet VJ, Gedick P et al**: Classification of chronic hepatitis. Lancet **2**: 626-628, 1968
- 5) **Waldenstroem J**: Leber, Blutproteine und Nahrungseiweiss. Dtschr Z Verdau Stoffwech-selkr **2**: 113-119, 1950
- 6) **Mackay IR, Cowling DC, Taft LI**: Lupoid hepatitis. Lancet **2**: 1321-1330, 1956
- 7) **Mackay IR**: The problem of persisting destructive disease of the liver. Gastroenterology **40**: 617-626, 1961
- 8) **Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S**: A new antigen in leukemia sera. JAMA **191**: 541-546, 1965
- 9) **Okochi K, Murakami S**: Observations on Australia antigen in Japanese. Vox Sang **15**: 374-385, 1968
- 10) **Prince AM**: An antigen detected in the blood during in the incubation period of serum hepatitis. Proc Natl Acad Sci USA **60**: 814-821, 1968
- 11) **Dane DS, Cameron CH, Briggs M**: Virus like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. Lancet **1**: 695-698, 1970
- 12) **Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH**: Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. Science **182**: 1026-1028, 1973
- 13) **Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ et al**: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science **244**: 362-364, 1989
- 14) 戸田剛太郎：自己免疫性肝炎診断指針1996. 肝臓 **37**: 298-300, 1996
- 15) **Johnson PJ, McFarlane IG**: Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology **18**: 998-1005, 1993
- 16) **Bearn AG, Kunkel HG, Slater RJ**: The problem of chronic liver disease in young women. Am J Med **21**: 3-5, 1956
- 17) **Mackay IR, Wood IJ**: The course and treatment of lupoid hepatitis. Gastroenterology **45**: 4-13, 1963
- 18) **Ammon HV**: Assessment of treatment regimens. In Chronic Active Hepatitis. The Mayo Clinic Experience (Czaya AT, Dickson ER eds). pp33-46, Marcel Dekker, New York · Basel (1986)