

本邦における自己免疫性肝炎の実態

—いまだ原因不明，意外とあるが見逃されていることも—

吉澤 要[†]

IRYO Vol. 71 No. 3 (113–118) 2017

要旨

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis : AIH) は，中年女性に好発するが小児から高齢者まで幅広く発症する慢性，進行性に肝障害をきたす疾患である。また，急性肝炎として発症する場合も報告されている。原因はいまだ不明であるが，その病態には自己免疫機序の関与が想定されている。特異的検査がないため除外診断が基本である。抗核抗体陽性，IgG 高値の典型例では診断も比較的容易であるが，とくに急性肝炎例で抗核抗体陰性，IgG 正常の場合には診断が困難なことも多い。そのため肝生検による組織所見が診断に重要となる。

本邦において，AIH の有病率の検討は不十分ではあるが，患者数は1から2万人と考えられ，それほどまれな疾患ではないが，見逃されてしまっていることもある。急性肝炎，慢性肝炎を診た時，AIH を鑑別疾患として常に念頭に置くことが最も重要である。発症機序は十分には解明されていないが，遺伝的素因 (HLA-DR4 など) を持つ人に何らかの環境因子が作用して発症すると考えられている。早期診断・治療が重要で，副腎皮質ステロイド投与によく反応し，予後は良好であるが，診断が遅れた場合，急速に肝不全に進行することもある。また，初診時から劇症肝不全症状のある症例では予後不良なこともある。重症例では早急に専門医療機関に紹介することが必要である。急速な肝硬変，肝不全への進展や，副作用の多いステロイド治療など課題の多い疾患であり，発症機序の解明，特異的な診断・治療法の確立が急務である。

キーワード 自己免疫性肝炎，抗核抗体，副腎皮質ステロイド，劇症肝不全，有病率

はじめに

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis : AIH) は，中年女性 (男女比 1 : 6 から 7) に好発するが小児から高齢者まで幅広く発症する慢性，進行性に肝障害をきたす疾患である。原因はいまだ不明であ

るが，その病態には自己免疫機序の関与が想定されている^{1)–4)}。1956年に Mackay らが7例のLE現象陽性の慢性活動性肝炎を lupoid hepatitis の病名で報告し⁵⁾，1965年に autoimmune hepatitis という病名を提唱した⁶⁾。慢性に発症し (自覚症状なく肝炎を繰り返していたと考えられる)，偶然発見される

国立病院機構信州上田医療センター 消化器内科 [†] 医師

著者連絡先：吉澤 要 国立病院機構信州上田医療センター 消化器内科 〒386-8610 長野県上田市緑が丘1-27-21
e-mail : k.yoshizawa@nagano-hosp.go.jp

(平成28年10月15日受付，平成28年12月9日受理)

Autoimmune Hepatitis in Japan : Though the Cause is Still Unknown, It is not So Rare, but Sometimes Overlooked
Kaname Yoshizawa, NHO Shinshu Ueda Medical Center

(Received Oct. 15, 2016, Accepted Dec. 9, 2016)

Key Words : autoimmune hepatitis, anti-nuclear antibody, corticosteroid, fulminant hepatic failure, prevalence

場合と、急性肝炎様に、トランスアミナーゼ著明高値、黄疸で発症する場合がある⁷⁾。

平成27年1月1日、新たに厚生労働大臣が指定する指定難病となった。著者も班員である厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班による研究⁸⁾⁻¹¹⁾が長年続けられているが、いまだ原因不明で、治療も副腎皮質ステロイド(ステロイド)など免疫抑制剤による寛解維持療法しかない。C型肝炎は直接作用型抗ウイルス薬(direct-acting antiviral agent:DAA)治療が目覚ましく進歩し、B型も核酸アナログ薬で制御可能になっているのに比べ、AIHの原因解明、治癒を目指す治療は道半ばである。あまり臨床で出会わないまれな肝炎と思われ、肝障害の鑑別にAIHがあげられないこともある。しかしながら、予想以上の発症頻度であることが徐々に判明してきた¹²⁾。

自覚症状もなく慢性に経過することもあるが、黄疸をともなって急激に発症し、肝硬変に進行、あるいは劇症肝不全で死亡することもあり早期診断が求められる。診断には肝生検が必要で、診断後にはステロイド投与が必要である。早期に診断し、適切に管理・治療されていれば予後は良好である⁷⁾。本稿では、本邦のAIHの実態を理解し、早期診断、早期治療に結びつけていただきたく概説する。

疫 学

わが国においては、全国規模の有病率、罹患率の疫学調査は行われていない。大浦は層化無作為抽出法で全国の病院にアンケート調査を行い、2004年の患者数は9,533人と推定した¹³⁾が、診療所は含まれておらず、また、各症例の検討もないため十分とはいえない。われわれが、2004年から2014年の11年間、15歳以上の人口約18万人の長野県の上田小県2次医療圏で、その周辺病院も含めた全医療機関に行ったアンケート調査およびその後の症例の詳細な解析では、有病率は人口10万人当たり23.4人(日本の人口構成で補正)であった¹²⁾。これから推計すると本邦には約2万人の15歳以上の患者がいると考えられた。罹患率は2.23で人口10万人当たり年に2.23人が発症していることになりそれほどまれな疾患ではなく、消化器内科医なら診療する機会は十分にあると思われる。

世界においても全国規模での疫学調査は少ないが、全疾患の登録制度のあるオランダやデンマークでは、

その登録データから、人口10万人当たり前者では有病率18.3人、罹患率1.1人¹⁴⁾、後者では有病率23.9人、罹患率1.68人¹⁵⁾であった。いくつかの国の一部地域に限った疫学調査では有病率、罹患率ともにばらつきが大きかった¹²⁾。しかし、非典型例で診断の困難な症例もあり、正確な数値を出すのは難しいと思われる。また、小児患者はかなり少数であると思われるが実態は不明なところが多く、藤澤らが「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班として全国調査を実施している¹⁶⁾が、成人とは異なる診断指針が必要である。

病因・病態

抗核抗体、抗平滑筋抗体などの自己抗体陽性、慢性甲状腺炎、関節リウマチ、シェーグレン症候群など他の自己免疫疾患の合併など、自己免疫学的な発症機序が考えられている¹⁾⁻⁴⁾が、その機序は十分には解明されていない。免疫遺伝学的にはHLA-DR4(とくにDRB1*04:05)との強い疾患関連性が示されている⁴⁾¹⁷⁾。本邦においては、自己免疫性肝炎患者の約60%にHLA-DRB1*04:05が陽性である。しかし、DRB1*04:05は日本人の約25%で陽性であり、詳細な発症機序は不明である⁵⁾。最近、オランダのグループがゲノムワイド関連解析(genome-wide association study:GWAS)の成績を報告している¹⁸⁾が、DRB1*03:01(日本人にはほとんどない)とDRB1*04:01に強い相関があり、それ以外にも数種の関連遺伝子が同定された。日本においてGWASは厚労省研究班を中心に現在解析中である。また、細胞性免疫異常として、自己反応性T細胞の活性化とそれを制御する制御性T細胞の機能異常が肝障害に関与していると考えられている¹⁹⁾。

発症機序は十分には解明されていないが、ウイルス感染、薬物、環境因子など何らかの誘因で、遺伝的素因を持つヒトに発症すると考えられている¹⁾⁻³⁾。自覚症状なく慢性に発症し、健診や他疾患で採血した際に偶然発見される場合と、急性肝炎様に、トランスアミナーゼ著明高値、黄疸で発症する場合がある。後者の場合、慢性肝炎からの急性増悪と、組織学的に慢性変化のない急性発症がある¹¹⁾²⁰⁾。また、診断時すでに肝硬変となっている症例も6-13%に認められる⁷⁾¹¹⁾。

表 1 自己免疫性肝炎の診断 (2013年) (文献22 抜粋)

1. 他の原因による肝障害が否定される
2. 抗核抗体陽性あるいは抗平滑筋抗体陽性
3. IgG高値 (>基準上限値1.1倍)
4. 組織学的にinterface hepatitisや形質細胞浸潤がみられる
5. 副腎皮質ステロイドが著効する

典型例

上記項目で1を満たし、2から5のうち3項目以上を認める

非典型例

上記項目で1を満たし、2から5のうち1から2項目を認める

註 (抜粋)

急性発症例では上記2, 3を認めない場合がある
薬物性肝障害の鑑別にはDDW-J 2004薬物性肝障害診断スコアおよびマニュアルを参考にする

診 断

急性肝炎, 慢性肝炎を診た時, AIHを鑑別疾患として常に念頭に置くことが最も重要である。診断には, 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の診断指針²¹⁾²²⁾(http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/AIH-Guideline.pdf.) (表1), 国際診断基準 (1999年改定)²³⁾やその簡易版²⁴⁾を用いる。基本的には他疾患の除外が必要である。典型例では抗核抗体陽性でIgG高値 (新診療指針では>基準上限値の1.1倍), 肝組織所見として, リンパ球・形質細胞浸潤をともなう慢性活動性肝炎である^{1)-3), 25)}。急性発症で組織学的にも急性肝炎の場合, 抗核抗体陰性, IgGが高値でないなど診断が困難なことがある¹¹⁾。中心静脈周囲のzonal necrosisが比較的特徴的である²⁶⁾が, 現在, 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」で多数例の急性期AIHの病理所見を含めた診断指針を作成中である²⁶⁾²⁷⁾。上記より, AIHの診断確定, 治療方針決定のためにも肝組織所見が必要である。また, 薬物性肝障害との鑑別は, 両者とも特異的な診断法がないため, DDW-J2004薬物性肝障害診断スコアおよびマニュアル²⁸⁾を参考に, 処方薬のみならず, 市販薬, 漢方薬, 健康食品などの服用の有無を確かめることは重要である。

重症度に関しては, 自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2013年)²²⁾重症度判定 (表2)を用いる。重症では遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関へ紹介すること, 中等症でも, PT (プロトロンビ

ン時間) 60%以下, あるいは黄疸高度の場合も専門機関への紹介を考慮することが推奨されている。

治 療

重症度および肝組織の活動性や線維化の程度で治療方針を決める。原則は, 副腎皮質ステロイド (プレドニゾロン: PSL) である^{1)-4), 29)}。初期投与量はPSL0.6 mg/kg以上が標準であり, 少量ではALT正常化が遅れる, あるいは再燃しやすいなどの問題がある。重症例ではステロイドパルスを行うこともある²⁹⁾。日本では, PSL単独投与により, ほとんどの症例で軽快する⁷⁾。2週に5 mgずつ20 mgまで減量, ALT正常化後, IgG値の変化もみながら2から4週に2.5 mgずつゆっくりと漸減し, 5から10 mgを長期間維持する²⁹⁾。急激な減量は重篤な再燃をきたすことがあり注意が必要である。PSLの効果ที่ไม่十分な時や重篤な副作用が出現した場合, アザチオプリンを併用する^{1)-3), 29)}。2年以上ALT, IgGが正常の時はステロイド中止を検討するが, 中止後再燃も多く, 劇症化の危険もあり注意深い観察が必要である。また, ステロイドの副作用には注意が必要である。副作用の不安 (女性の場合, ムーンフェイスなど容姿を気にする) からステロイドを自己中断し, 激しい肝障害から死亡に至る場合がある。患者との信頼関係を築き, 治療継続の必要性について十分説明することが最も大切である。ステロイドによる肥満, 糖尿病, 高血圧, 骨粗鬆症予防のため, 適度の運動 (筋力量増加) とバランスのよい食事を指導する。ステロイド骨粗鬆症予防にはビスホスホネート製剤を使用する³⁰⁾。とくに閉経後の女性では骨粗鬆症が進みやすく骨折は要注意である。高齢患者においても, 副作用に注意しながらであれば, 比較的 safely ステロイドは使用可能であり, 高齢だけの理由でステロイド禁忌とはならない。ただ, まれにニューモシスチス肺炎を併発することがあり, 高容量投与が続く場合はスルファメトキサゾール・トリメトプリム (バクタ[®]) を考慮する。なお, 肝組織所見が軽微であったり, 患者がPSLを拒否した場合にウルソデオキシコール酸の投与で様子を見ることがある³¹⁾が, 急激な悪化の可能性を常に念頭に経過観察する必要がある。

表2 自己免疫性肝炎の重症度判定 (文献22)

臨床徴候	臨床検査所見	画像検査所見
①肝性脳症あり	①AST, ALT>200 IU/l	①肝サイズ縮小
②肝濁音界縮小または消失	②ビリルビン>5 mg/dl	②肝実質の不均質化
	③プロトロンビン時間<60%	

重症：次の1, 2, 3のいずれかが見られる。
 1. 臨床徴候：①または②
 2. 臨床検査所見：①+③または②+③
 3. 画像検査所見①または②

中等症：臨床徴候：①, ②, 臨床検査所見：③, 画像検査所見：①, ②が見られず, 臨床検査所見：①または②が見られる。

軽症：臨床徴候：①, ②, 臨床検査所見：①, ②, ③, 画像所見：①, ②のいずれも見られない。

予 後

発症早期に診断し、適切に管理・治療されていれば予後は良好で、日本人の平均寿命と変わらないとの報告もある⁷⁾。しかしながら、来院時、すでに急性肝不全となっている場合は死亡例も多い。劇症例では肝移植の適応となる。本邦における AIH 肝移植例の10年生存率は75%と良好である³²⁾。厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」による2014年に発症した急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の全国調査³³⁾では、AIHは急性肝不全274例中24例、LOHF6例中1例で、全体としては8.9%であった。この25例中19例 (76.0%) が救命された。肝移植は3例で実施、全例救命されたが、内科治療での救命率は、とくに、亜急性型では33.3% (2/6)、LOHFでは0% (0/1) と不良であった。

治療により寛解した症例も、ステロイド減量、あるいは中止により再燃を繰り返すことにより肝硬変に進行し、肝不全で死亡することがあり、再燃を繰り返さないことが重要である⁷⁾。一方、肝細胞がんの発症も3から5%と報告されている⁷⁾³⁴⁾³⁵⁾。線維化進行例に多いとされているため、定期的な画像検査や腫瘍マーカー (AFP, PIVKA2) の測定は必要である。腫瘍マーカーの検査には保険診療上、肝硬変の確定診断病名あるいは肝細胞がんの疑い病名が必要であり、3カ月に一度程度行う。

指定難病・医療費助成の条件

自己免疫性肝炎で医療費の助成を受けるための条

件は、下記1), 2) のいずれかである。

- 1) 自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2013年)²²⁾重症度判定 (表2) の中等症以上
- 2) 組織学的あるいは臨床的に肝硬変と診断される症例

なお、臨床個人調査票には新規、更新とも診断に関わる項目以外は過去6カ月間で一番悪い状態の内容を記載するようになっている。急性肝炎型の発症では重症あるいは中等症と判定される例が多数あると思われる。しかし、ステロイド等の治療により、臨床徴候、臨床検査項目は多くの症例で、更新時にはいずれも該当しなくなる可能性が高い。このため、新規申請時には助成の条件1) を満たしていても更新時には満たさなくなる可能性がある。条件2) は、組織学的あるいは臨床的に肝硬変であれば更新時も満たすことになる。ただし、申請は、難病指定医 (指定を受けるためには、都道府県知事あてに申請手続きが必要) に限られる。

おわりに

本邦における AIH の実態を概説した。肝障害の原因の鑑別に AIH も念頭に置くことを強調したい。今後の課題としては、病因・発症機序が不明なこと、急性肝炎期 AIH は典型的な検査所見がなく、診断が困難なことなどがある。また、急性肝不全の成因の1つとして重要であり、その救命率の改善が望まれる。以上、発症機序の解明、特異的な診断・治療法の確立が急務である。

なお、詳細については、厚生労働省「難治性の肝・

胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2013年) http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/AIH-Guideline.pdf. を参照されたい。

謝辞：本稿の内容の一部は、厚生労働科学補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の助成によって行われた。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 54-66.
- 2) Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006 ; 43 : S 132-44.
- 3) Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002 ; 36 : 479-97.
- 4) Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y et al. Genetic analysis of the HLA region of Japanese patients with type I autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2005 ; 42 : 578-84.
- 5) Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956 ; 271 : 1323-6.
- 6) Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann NY Acad Sci* 1965 ; 124 : 767-80.
- 7) Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, et al. Long-term outcome of Japanese patients with type I autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2012 ; 56 : 668-76.
- 8) Monna T, Kuroki T, Yamamoto S. Autoimmune hepatitis: the present status in Japan. *Gastroenterol Jpn* 1985 ; 20 : 260-72.
- 9) Onji M, Nonaka T, Horiike N et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan. *Gastroenterol Jpn* 1993 ; 28 (Suppl 4) : 134-8.
- 10) Toda G, Zeniya M, Watanabe F 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. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 1997 ; 26 : 1207-12.
- 11) Abe M, Mashiba T, Zeniya M et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 1136-41.
- 12) Yoshizawa K, Joshita S, Matsumoto A et al. Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the Ueda area, Japan. *Hepatol Res* 2016 ; 46 : 878-83.
- 13) 大浦麻絵 全国疫学調査による難治性の肝疾患の日本の患者数推定 肝胆臓 2007 ; 54 : 425-30.
- 14) van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014 ; 49 : 1245-54.
- 15) Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: Incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014 ; 60 : 612-7.
- 16) 藤澤知雄. 小児期発症自己免疫性肝炎全国調査厚生労働科学研究補助金 難治性肝疾患等政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 In: 平成26年度 総括・分担研究報告書 2015 : p47-8.
- 17) Seki T, Ota M, Furuta S et al. HLA class II molecules and autoimmune hepatitis susceptibility in Japanese patients. *Gastroenterology* 1992 ; 103 : 1041-7.
- 18) de Boer YS, van Gerven NM, Zwiers A et al. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type I. *Gastroenterology* 2014 ; 147 : 443-52.
- 19) Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S et al. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013 ; 382 : 1433-44.
- 20) Onji M, Autoimmune Hepatitis Study Group. Proposal of autoimmune hepatitis presenting with acute hepatitis, severe hepatitis and acute hepatic failure. *Hepatol Res* 2011 ; 41 : 497.
- 21) 恩地森一, 銭谷幹男, 山本秀和ほか. 自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針 (2013年) 肝臓 2013 ; 54 : 723-5.
- 22) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班. 自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2013年), 2014.
- 23) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. International Autoimmune Hepatitis report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*

- 1999 ; 31 : 929-38.
- 24) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al. Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008 ; 48 : 169-76.
- 25) Harada K. Histological findings of autoimmune hepatitis. In : *Autoimmune Liver Diseases. Perspectives from Japan*. Ed. Ohira H. Tokyo : Springer ; 2014 : p 45-65.
- 26) 原田憲一. 急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理所見 厚生労働科学研究補助金 難治性肝疾患等政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班. In : 平成27年度 総括・分担研究報告書 2016 : p32-37.
- 27) 吉澤 要. 急性肝炎期自己免疫性肝炎の診断指針作成のための分科会調査. 厚生労働科学研究補助金 難治性肝疾患等政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班. In : 平成27年度 総括・分担研究報告書 2016 : p38-40.
- 28) 滝川 一, 恩地森一, 高森頼雪ほか. DDW-J2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. *肝臓* 2005 ; 46 : 85-90.
- 29) 吉澤 要. 自己免疫性肝炎. In : *今日の治療指針 2015*. 東京 : 医学書院 ; 2015 : p541-2.
- 30) Suzuki Y, Nawata H, Soen S et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research : 2014 update. *J Bone Miner Metab* 2014 ; 32 : 337-50.
- 31) Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid for Japanese patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Int* 2009 ; 3 : 556-62.
- 32) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. *移植* 2015 ; 50 : 156-9.
- 33) 持田 智. 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2014年) -平成27年度全国調査- 厚生労働科学研究補助金 難治性肝疾患等政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班. In : 平成27年度 総括・分担研究報告書 2016 : p116-35.
- 34) 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* 2012 ; 32 : 837-44.
- 35) Ohira H, Abe K, Takahashi A et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2013 ; 48 : 109-14.