

綜 説

自己免疫性肝疾患

今 井 明 彦

信州大学医学部第2内科学教室

Autoimmune Liver Diseases

Haruhiko IMAI

Department of Internal Medicine,
Shinshu University School of Medicine**Key words:** autoimmunity, liver disease, autoantibody

自己免疫, 肝疾患, 自己抗体

はじめに

近年, 遺伝子実験手法の進歩に伴いC型肝炎ウイルスが同定され, 最近ではさらにG型肝炎ウイルス遺伝子が単離され, ウイルス性肝炎の領域では急速な展開をみせている。一方, 既知のウイルス感染によらない原因不明の慢性肝疾患において自己免疫機序によるものが再確認され, 疾患特異性の高い自己抗体の存在が報告されている。こうした自己抗体の対応抗原は分子レベルで明らかにされ, 病因の謎を解く鍵として注目されている。また, 疾患感受性遺伝子としてHLAの解析も進んでいる。今回の綜説では自己免疫機序が肝障害の要因として考えられている代表的な肝疾患として, 自己免疫性肝炎と原発性胆汁性肝硬変をとりあげ, 特徴的な自己抗体を含めて疾患概念から診断までを最近の知見をふまえて概説する。

I 自己免疫性肝炎 autoimmune hepatitis (AIH)

A 概 念

肝細胞障害の発現と持続に自己免疫性機序が関与していると考えられる慢性進行性の肝炎である¹⁾。1950年, Waldenström²⁾が若年女性の慢性肝炎で, 高γグロブリン血症や自己抗体を伴い肝硬変への進行が早い

症例を報告したのに始まる。1956年, Mackay³⁾はLE細胞現象陽性で全身性エリテマトーデス(SLE)に類似した症状を呈する活動性慢性肝炎をルポイド肝炎と命名した。その後1965年, Mackay⁴⁾はSLEに合併する軽度の肝障害はhepatic lupusとして区別し, LE細胞現象陰性でも自己抗体が陽性で臨床的に自己免疫性肝障害が強く示唆されるものを自己免疫性肝炎 autoimmune hepatitis (AIH)と呼ぶことを提唱した。後にB型・C型肝炎が診断できるようになり, 非A非B型肝炎の中でAIHがしぼりこまれていくこととなった。こうしてB型・C型とは異なる特徴的臨床病態を示す慢性活動性肝炎が存在することが確認され, AIHは疾患としての独立性が世界的に認められた。

B 疫 学

英国での発症率は1年間に人口10万人につき0.69とされている。慢性活動性肝炎の病因には民族差が大きく, 英国ではアルコール性, 自己免疫性, B型, 非A非B型, α_1 アンチトリプシン欠損がそれぞれ26, 23, 20, 15, 13%であることが報告されている⁵⁾。本邦における頻度は明確ではないが, 1990年の厚生省のAIHに関する疫学調査から推定される年間患者数は1,400例とみられている。

性別と年齢分布をみると, 白人における男女比はほぼ1:8で女性に多く, そのおよそ半数は30歳以前の発症である。1985年度の厚生省研究班の報告によると

別刷請求先: 今井 明彦

〒390 松本市旭3-1-1 信州大学医学部第2内科

表1 自己免疫性肝炎の各種自己抗体の出現による亜分類と HLA, 発症年齢の関係

分類	ANA	ASMA	α LKM-1	α SLA	α HCV	HLA	年齢
AIH-1	+	+	-	-	-	DR3	若年 (30~40歳)
						DR4	中年 (50歳前後)
						DR2	高齢 (60歳以上)
AIH-2a	-	-	+	-	-	DR3	小児
AIH-2b	-	-	+	-	+	?	中・高年
AIH-3	-	-	-	+	-	?	
AIH-4	-	+	-	-	-	?	

AIH: autoimmune hepatitis; ANA: antinuclear antibody; ASMA: anti-smooth muscle antibody; α LKM-1: antibody to liver-kidney-microsome-1; α SLA: antibody to soluble liver antigen; α HCV: antibody to hepatitis C virus

男女比は1:10で白人同様女性が多かったが、発症年齢は白人と異なり30~60歳が75%を占め、そのピークは50歳代にあった。1988~1990年の全国調査では男女比は不変であったが、発症年齢は高齢化しており40~60歳代が80%を占めていた。一方、欧米における報告では発症年齢に15~24歳と45~55歳とに2つのピークが認められている。

C 成因

AIHの家族調査では家系内集積を認め、他の自己免疫性疾患の発症をみる事が多く、本疾患の発症には免疫遺伝学的素因の関与が強く示唆される。一般に自己免疫性疾患とHLA抗原との相関はよく知られているが、AIHにおいて白人ではMackayとTait⁶⁾がHLA-B8およびDR3との有意の相関を報告しており、日本人においては当教室のSekiら⁷⁾がHLA-Bw54およびDR4との有意の相関を報告している。また、DR4陰性者にはDR2陽性のものが多く、DR2陽性患者はDR4陽性患者に比し発症年齢が約10歳高齢であることが示されている(表1)。Eckardtら⁸⁾はAIHの発症にはこの疾患に感受性のある遺伝的背景、つまり白人においてHLA-B8およびDR3(日本人ではDR4)をもち、その上にウイルス、薬剤など未知の誘引因子が肝障害を引き起こし、これが契機となり自己肝細胞膜上に自己抗原が表出し、これに対して自己免疫現象が発生するという仮説を提唱している。T細胞への自己抗原提示にはHLAクラスIまたはクラスII抗原の表出が必要であり、最近ではこの疾患に感受性のあるHLA遺伝子の解析により発症機序を解明しようとする試みもある。本邦ではSekiら⁷⁾がHLA-DRの遺伝子タイピングを行い、DR4およびDR2抗原のサブタイプが β 鎖の9番目から13番目に特徴的なア

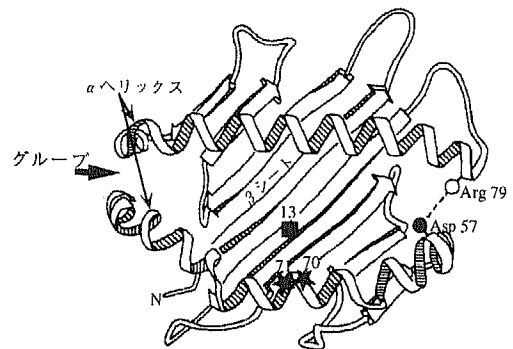


図1 HLAクラスII抗原の高次立体構造とDR β 鎖13番目のアミノ酸の位置。自己免疫性肝炎ではここに位置するアミノ酸は塩基性で、DR2ではアルギニン、DR4ではヒスチジンである。

ミノ酸配列をもつことを示し、さらにDR β 鎖の13番目のアミノ酸が塩基性であることの関与を報告している。HLA抗原の高次構造からするとこの13番目のアミノ酸はクラスII抗原の β シート底部に位置し、外因性抗原ペプチドとの結合に重要な部位および機能を担っていることが推察される(図1)。

肝特異的な自己免疫疾患の発症機序を考える上で、肝細胞表面抗原に関しての研究が進められている。肝細胞膜上の自己抗原に関してはliver membrane antigen, liver specific lipoprotein (LSP)や、いわゆる肝性レクチンであるアシアロ糖蛋白受容体などが報告されている。アシアロ糖蛋白受容体は肝細胞にほぼ特異的に表出している膜貫通型の糖蛋白質であり、その特徴的な組織局在とLSPの構成成分の一つとして同定されたことで¹⁰⁾、本症において肝細胞特異的な免

疫反応の標的抗原として注目されるようになった。Meyer zum Bütschenfelde ら¹¹⁾により最初に報告された LSP はウサギに長期の免疫で実験的肝炎を誘導できること、慢性活動性肝炎患者に抗 LSP 抗体が検出され¹²⁾かつ抗 LSP 抗体が免疫抑制療法後の AIH の活動性と関連のあることなどが示されていた¹³⁾。試験管内での細胞毒試験ではキラー T 細胞が LSP に対する抗体の介在により、自己肝細胞に細胞毒性をもつことが認められている。Treichel ら¹⁴⁾は AIH における抗ヒトシアロ糖蛋白受容体抗体の高い陽性率を報告している。

AIH の成因としてはウイルス感染が一つとして考えられており¹⁾、麻疹ウイルス、A 型肝炎ウイルスなどが示されているが、確証を得るに至っていない。AIH における HCV 抗体（第一世代）の高い陽性率も一時報告されたが、これは高 γ グロブリン血症による疑陽性のためと考えられている。

D 病理

門脈域ではリンパ球・形質細胞などの著しい細胞浸潤がみられ、piecemeal necrosis の所見が著しい。門脈域から延長した結合組織は小葉内にも入り込み、しばしば bridging necrosis、肝細胞のロゼット様配列の所見がみられる（図 2 A）。また、小葉改築傾向を認めたり、すでに肝硬変を伴ってみられることもある。なお、原発性胆汁性肝硬変でみられる胆管病変に類似した病変を認めることがあるが、やや細い小葉間胆管が侵されることが多い。

E 臨床的所見

多くの症例では発症時期は明確でないが、約 30% は急性肝炎様症状で発症する。症状は通常のウイルス性肝炎と大差のないことが多い。症状としては、食欲不振・悪心、全身倦怠感・作業能力の低下、黄疸の出現もしくは遷延（本症の半数以上に顕性黄疸を認める）、時に発熱、肝脾腫大などがある。肝病変以外の全身症状の合併が多く、関節痛などが多い。閉経前女性の場合、しばしば月経不順を伴う。最近の症例では自覚症状が乏しく、1989 年の全国集計の結果では 164 例中 36 症例が無症状で、血液検査などで発見されている。本疾患はしばしば他の自己免疫疾患を伴う。白人における合併率は 17~63% と様々であるが、本邦では 28% と報告されている。合併する自己免疫疾患としては関節リウマチ、シェーグレン症候群、慢性甲状腺炎が多い。

F 検査所見

中等度以上のトランスアミナーゼ上昇を認める。高

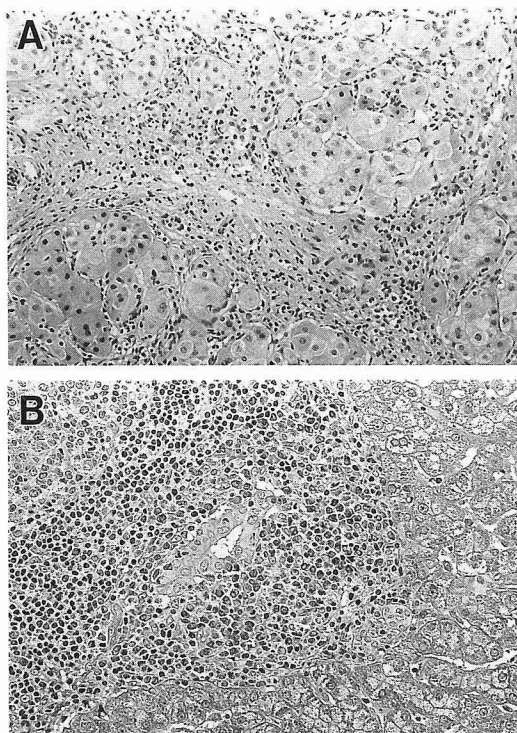


図 2 肝組織光顕像（HE 染色）

A：自己免疫性肝炎にみられた活動性肝炎像

門脈域の単核細胞浸潤と顕著な piecemeal necrosis、肝細胞のロゼット様配列がみられる。

B：原発性胆汁性肝硬変にみられた慢性非化膿性破壊性胆管炎（CNSDC）

胆管の破壊像と障害胆管周囲の著明なリンパ球浸潤を認める。

γ グロブリン血症は最も大切な所見で 5~6g/dl 以上のことも多い。各種自己抗体の陽性率が高く、当教室の成績では抗核抗体 97%、抗平滑筋抗体 52%、LE 細胞 52%、LE テスト 49%、抗二重鎖 DNA 抗体 48%、RA テスト 42% であった。ポリクローナルな免疫グロブリンの増加も本症の特徴である。抗核抗体のパターンとしてはびまん型が多い¹⁵⁾（表 2、図 3 A）。自己抗体のスペクトラムは SLE に似たところがあり、抗二重鎖 DNA 抗体・LE テストが陽性となるものが少なくない。しかしながら、SLE の標識抗体である抗 Sm 抗体は本疾患では通常検出されない。肝細胞膜表面抗原に対する自己抗体の存在も報告されており、シアロ糖蛋白受容体に対する抗体が治療前患者血清の約 80% に陽性である¹⁴⁾。その他、類洞壁内皮細胞に対する抗体や肝細胞膜成分の酸性糖脂質であるスルファ

表2 肝疾患の抗核抗体陽性率と抗核抗体パターン（文献15より一部改変）

疾 患	症例数	抗 核 抗 体					
		陽性率(%)	H	Sp	dis Sp	N	Rim
ウイルス性慢性肝炎	123	16 (13)	10	6	—	—	—
ウイルス性肝硬変	64	9 (14)	3	5	—	1	—
自己免疫性肝炎*	22	20 (91)	15	5	2	—	—
原発性胆汁性肝硬変*	44	30 (68)	3	7	16	—	7
健常人	165	5 (3)	1	4	—	—	—

H：びまん型；Sp：斑紋型；dis Sp：散在性斑紋型；N：核小体型；Rim：核膜型

* 一部の症例で混合型の抗核抗体のパターンあり。

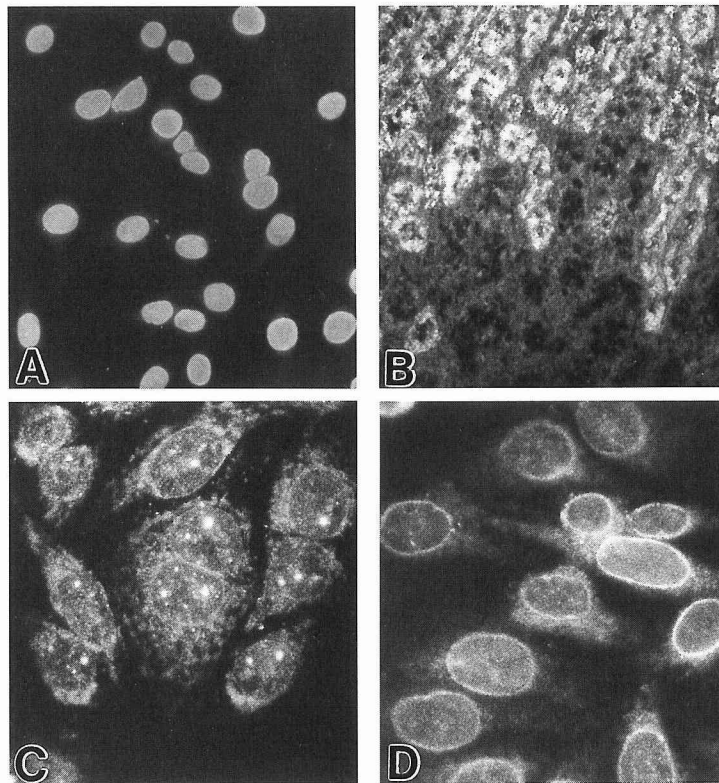


図3 自己免疫性肝疾患にみられた自己抗体の蛍光抗体検査所見（A，C，DはHEp-2細胞，Bはマウス腎クリオスタット切片を基質に用いた。）

- A：自己免疫性肝炎1型にみられたびまん型～辺縁型抗核抗体。抗DNA抗体陽性例。
 B：自己免疫性肝炎2型にみられた抗LKM-1抗体陽性所見。近位尿細管のみ染まっている所見が抗ミトコンドリア抗体とは異なる点である。
 C：原発性胆汁性肝硬変にみられた散在性斑紋型抗核抗体の1例。本例の対応抗原はp80-coilinという80キロダルトンの核蛋白である。抗セントロメア抗体に比べて、1細胞核当たりの斑点数が少ない。細胞質の染まりは抗ミトコンドリア抗体によるものである。
 D：原発性胆汁性肝硬変にみられた核膜型抗核抗体の1例。核膜に沿った染まりが認められる。対応抗原はnuclear pore complex protein gp210である。

チドに対する抗体の陽性率が高いことが報告されている¹⁶⁾。

G 自己抗体と自己免疫性肝炎の亜分類

Manns と Meyer zum Büschenfelde¹⁷⁾は AIH を抗核抗体, 抗平滑筋抗体, 抗 LKM-1 (Liver-Kidney-Microsome-1) 抗体, 抗 SLA (Soluble-Liver-Antigen) 抗体などの自己抗体の出現の組合せにより表 1 のような分類を提唱している。抗核抗体あるいは抗平滑筋抗体が陽性のものを AIH 1 型, これらが陰性で抗 LKM-1 抗体が陽性であるものを AIH 2 型 (あるいは 2a 型), 抗 SLA 抗体が陽性であるものを AIH 3 型, 抗平滑筋抗体のみ陽性であるものを AIH 4 型としている。わが国では抗核抗体陽性の AIH である 1 型が多い。AIH2a 型はイタリア, フランスを中心としたヨーロッパに多く, 本邦ではほとんど認めない。この病型は小児に多く免疫抑制療法に反応する。なお C 型肝炎で抗 LKM-1 抗体陽性例は AIH2b 型として分類されていたが, インターフェロン治療が奏功し, 現在その臨床的性格から AIH というよりは C 型肝炎の特殊例と理解されている。

抗 LKM-1 抗体の対応抗原はチトクローム P-450 であることが明らかとなったが, この蛋白と C 型肝炎ウイルス蛋白の一部との間にはアミノ酸配列の相同性が高い部位があり, 抗 LKM-1 抗体産生機序について HCV に対する初期の免疫応答がその後類似のエピトープに対して交差免疫反応を惹起し, 自己抗原である細胞内分子に対して抗体反応が生じるとする molecular mimicry 説が提唱されている¹⁸⁾。マウス腎切片の間接蛍光抗体法による抗 LKM-1 抗体の染色パターンを図 3 B に示す。一見, 抗ミトコンドリア抗体陽性パターンに見えるが, 近位尿管のみが染まっていることが特徴である。

H 診断

肝細胞障害の原因として薬物, ウイルス, アルコールを鑑別することが必要である。

1 本邦における診断基準: 本邦においては B 型・C 型肝炎の診断が確実になされるようになって以降の 1992 年に厚生省難治性の肝炎研究班により新しい診断基準が示されたが, 最近, さらに以下に述べる国際診断基準を参考として診断する新たな診断指針が発表された¹⁹⁾。

2 国際的な診断基準: 1993 年に国際自己免疫性肝炎研究グループによって診断基準が提唱された²⁰⁾ (表 3)。スコア診断は各項目別に点数化されており, 客

観的評価が可能であることが利点である。

II 原発性胆汁性肝硬変 primary biliary cirrhosis (PBC)

A 概念

原発性胆汁性肝硬変 primary biliary cirrhosis (PBC) の名称は 1950 年 Ahrens ら²¹⁾により初めて記載され, 臨床経過・組織学的特徴について詳細に報告された。本症に特徴的とされる慢性非化膿性破壊性胆管炎 chronic non-suppurative destructive cholangitis (CNSDC) は 1965 年 Rubin ら²²⁾により記載された。障害胆管上皮の腫大, 好酸化, 多層化, 上皮層内へのリンパ球浸潤, それに胆管上皮の破綻像がみられ, 胆管周囲には主として形質細胞・リンパ球の種々の程度の浸潤像がある。胆管周囲局所で抗原提示およびそれに対する免疫応答が起こっていることが推察され, 免疫学的機序により肝内胆管障害が引き起こされ, 慢性肝内胆汁うっ滞をきたす疾患と考えられている。

B 疫学

英国における発生頻度は 10 万人当たり 3.7~14.4 であり, 欧米諸国では本邦の 3~4 倍高い頻度といわれている。わが国では年間 500 例前後の新規症例があり, 厚生省の調査結果によると患者総数は約 2,500~3,000 例と推定されている。近年では検診やドックにおいて胆道系酵素の高値を指摘され, 精査の結果 PBC と診断される症例が増えている。無症候性の PBC と黄疸などを伴う症候性の PBC の比はおおよそ 2:1 と推定されている。男女比では女性に多く, 90% 前後を占める。中年以後の女性に好発するが, 30 代にも認める。

C 成因

真の病因は不明であるが, 自己抗体の出現や自己免疫疾患の合併などが認められることから, 免疫異常が関与していると考えられている。HLA 抗原を血清学的にタイプ分けした結果では HLA-DR8 は人種にかかわらず本症と相関することが知られている²³⁾²⁴⁾。本症の胆管上皮細胞には HLA クラス I およびクラス II 抗原が異常発現し, CD8 や CD4 陽性 T 細胞が浸潤している²⁵⁾。抗ミトコンドリア抗体 (AMA) の主要対応抗原 (検査所見の項を参照のこと) である pyruvate dehydrogenase complex の E2 component (PDC-E2) が, PBC の CNSDC の胆管上皮で強く発現していることが報告されており²⁶⁾, また, PBC 患者よりヒト PDC-E2 ペプチド特異的 T 細胞クローンが単離され, T 細胞クローンが認識するヒト PDC-E2 のエピトープ

表3 自己免疫性肝炎の国際診断基準（スコア式）（International Autoimmune Hepatitis Group, 1993²⁰⁾）

項目	点数	項目	点数
性別		アルコール	
男	0	男<35g/日, 女<25g/日	+2
女	+2	男35~50g/日, 女25~40g/日	0
生化学		男50~80g/日, 女40~60g/日	-1
ALP/GPT ^{註1)}		男>80g/日, 女>60g/日	-2
>3	-2	遺伝因子	
<3	+2	他の自己免疫性疾患が患者ないし一親等族にある	+1
総グロブリン, γグロブリンまたはIgG		組織	
正常上限値との比		Piecemeal necrosis を伴う慢性活動性肝炎	
>2	+3	小葉内炎症と bridging necrosis がある	+3
1.5~2.0	+2	小葉内炎症と bridging necrosis がない	+2
1.0~1.5	+1	肝細胞のロゼット形成	+1
>1.0	0	著明な形質細胞浸潤	+1
自己抗体（げっ歯類組織を用いた蛍光抗体法 ^{註2)} ）		胆管病変	-1
成人		異なる原因（たとえば肉芽腫, 鉄・銅沈着）を示唆する所見	-3
ANA, SMA または LKM-1		自己抗体	
>1:80	+3	ANA, SMA, LKM-1 抗体が陰性の患者で他の肝自己抗体（可溶性肝抗原（SLA）, アシプロ糖蛋白受容体（ASGPR）, 肝細胞膜特異的リボ蛋白（LSP）, スルファチドなどに対する抗体）	
1:80	+2	陽性	+2
1:40	+1	陰性	0
<1:40	0	遺伝因子	
小児		HLA B8-DR3 または DR4 陽性	+1
ANA または LKM-1		免疫抑制療法の反応性	
>1:20	+3	著効	+2
1:10または1:20	+2	部分的寛解	0
<1:10	0	治療中止	0
または SMA		無反応	-2
>1:20	+3	治療薬減量中ないし中止後の悪化	+3
1:20	+2		
<1:20	0		
AMA			
陽性	-2		
陰性	0		
ウイルスマーカー		総点数により下記のように診断	
IgM-HA 抗体, HBs 抗原または IgM-HBc 抗体陽性	-3	治療前 治療後	
HCV 抗体陽性	-2	Definite（確診）: >15 >17	
HCV 抗体陽性かつ HCV-RNA 陽性	-3	Probable（疑診）: >10~15 >12~17	
他のウイルスの活動性感染を示す検査が陽性	-3	註1: ALP 値をその正常上限値で除した値を X1, GPT 値をその上限値で除した値を X2とした場合, X1/X2が ALP/GPT 値となる。	
上記すべてが陰性	+3	註2: 厚生省研究班の検討によると, わが国の症例では HEP-2 細胞を用いて得られた抗体価を適応してもよいとされている。	
他の原因因子			
肝障害をきたし得る薬剤または血液・血液製剤の最近の使用			
ある	-2		
ない	+1		

と大腸菌の PDC-E2 との間にアミノ酸配列の相同性が示されている²⁷⁾。大腸菌のミトコンドリア抗原(PDC)に対して免疫反応が生じ、molecular mimicry の機序を介して AMA が産生されるとともに大腸菌の PDC と交差反応する T 細胞が HLA クラス II 抗原を強く表出している胆管上皮細胞を障害するのではないかと考えられている²⁷⁾⁻²⁹⁾。

細菌感染が PBC の病因となりうる可能性について、1984年 Burroughs ら³⁰⁾は PBC 患者に高頻度の細菌尿(大腸菌)を有する例が多いことを指摘し、1988年 Stemerowicz ら³¹⁾は腸内細菌中 R-mutant 株に対する抗血清のみが PBC の特異抗原と反応することを報告した。1993年 Butler ら³²⁾は反復性の尿路感染症を有する婦人では低力価ではあるが高率に PBC 特異的な AMA である M2 抗体を認めることから、細菌感染の関与を示唆している。しかし、Teoh ら³³⁾は哺乳類の PDC-E2 に対する PBC 患者血清中の抗体は酵母とは反応するが大腸菌とは交差反応を示さず、哺乳類と細菌間の PDC の molecular mimicry に関して疑問を投げかけている。

また、骨髄移植後の chronic graft-versus-host disease (慢性 GVHD) において PBC 類似の胆管病変を認めることがあり、本症を一種の慢性 GVHD とする考え方もある。

本症は合併症としてしばしば涙腺や唾液腺などの外分泌腺の分泌低下をきたし、dry eye や dry mouth などの乾燥症状を呈する sicca 症候群が認められる。胆汁や膵液の分泌低下もみられるのでこれら外分泌腺における導管上皮細胞の障害に起因する dry gland syndrome であるとする説もある³⁴⁾。唾液腺、涙腺、膵外分泌腺において CNSDC と同様な組織像が証明され、dry gland syndrome は病理組織学的には systemic ductulitis として把握される。ウイルスや細菌感染によって修飾された HLA 抗原に対する graft-versus-host 反応、つまり導管上皮に対する T 細胞障害が共通の基盤にあると考えられている。

D 病理

初期病変は40～80 μ mの中等大小葉間胆管ないしこれよりもさらに太い隔壁胆管に認められる慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)の所見であり、本症に特徴的である²²⁾。胆管上皮細胞の変性・壊死、脱落、あるいは乳嘴状増殖などがみられ、胆管周囲および胆管上皮細胞間にリンパ球および形質細胞の浸潤が著明である(図2B)。同じ肝でも部位により CNSDC 像は異

なり、また非連続的に分布している。門脈域には胆管炎以外にも種々の炎症反応が見られる。リンパ濾胞形成を伴うリンパ球浸潤が不規則に見られ、病初期には好酸球浸潤が少なからずみられる。門脈内皮にはリンパ球が付着し、endothelialitis の像を呈する。門脈域に肉芽腫を認めることがある。小葉間胆管が進行性に消失し、胆汁性肝線維症から胆汁性肝硬変へと移行する。Scheuer 分類として組織学的所見は I: florid duct lesion, II: ductular proliferation, III: scarring, IV: cirrhosis の4期に分類されている。1期の florid duct lesion が CNSDC の所見である。各期の所見が混合して存在する場合も多く、臨床的病像と組織学的病期とは必ずしも並行しない。本症は肝硬変とはいえず、もちろん形態的には肝硬変でない病期も含めた病名として取り扱われている。

E 臨床的所見

代表的な初発症状は皮膚掻痒感と黄疸である。一般的には皮膚掻痒感が先に出現し、その後2～3年以内に黄疸を認める例が多い。黄疸は出現すると末期まで漸増が続く。易疲労感、腹痛、悪心、体重減少、脂肪便・下痢などの非特異的症状が発現する場合もある。無症候性 PBC としての経過途上で消化管出血や腹水、肝性脳症など門脈圧亢進の症状が初発となる場合もある。門脈圧亢進症としての病態が顕著で食道静脈瘤が高度となることが多い。肝硬変やそれに近い病変に至らなくとも門脈圧亢進が生ずる機序としては CNSDC や肉芽腫形成などによって肝内門脈枝が閉塞し、intrahepatic presinusoidal portal hypertension をきたすためと考えられている。他の自己免疫疾患を合併することが多く、それら合併疾患の症状により発見されることもある。自己免疫性疾患の合併率は全国集計によると PBC280例中73症例(26%)と報告されている。うち55例(19.6%)はシェーグレン症候群であり、その他、慢性関節リウマチ9例(3.2%)、慢性甲状腺炎9例(3.2%)、強皮症2例であった。CREST 症候群や尿細管性アジドーシスの合併を認めることもある。無症候性 PBC では無症状のまま長年経過する例も多く、無症候性から症候性 PBC への移行率は10～30%程度である。他覚症状としては黄疸、皮膚色素沈着、肝腫大、脾腫、高コレステロール血症にもとづく黄色腫や黄色板症などが認められる。

F 検査所見

血液学的検査では赤沈の亢進が著明であり、末梢血液像では好酸球増加を認める。好酸球増加の原因は不

明であるが、ときに15%前後を示す例もある。肝機能検査成績においてはALPや γ GTPなどの胆道系酵素の上昇が特徴的である。GOT、GPT値は軽度の上昇に留まることが多い。血清ビリルビン値は上昇を呈すると漸増するが、2~3mg/dlの総ビリルビン値で数年間推移する例もある。血清コレステロール値やリン脂質なども胆汁うっ滞の所見として上昇を認める。早期より胆汁酸の代謝異常が出現し、血清総胆汁酸の高値や食事負荷による異常高値が認められる。ビタミンKの吸収障害によるプロトロンビン時間の延長、血清や尿中銅の上昇もみられる。

血清学的な異常としてはAMAの出現と血清IgM値の上昇を認めることが本症の特徴である。AMAは本症に特異的かつ高率に陽性となる自己抗体であり、90%前後の症例に陽性となる。Walkerら³⁶⁾は蛍光抗体間接法によりAMAの存在を1965年に報告した。AMAにはM1からM9までの9種類の亜型があり、抗原の存在部位とトリプシン処理に対する抗原の感受性の有無、さらには疾患との関連などから分類されている³⁶⁾。本症に特異的なAMAはM2抗体であり、その対応抗原はミトコンドリアの内膜に存在している。近年、遺伝子クローニングにより分子レベルでM2抗原は解明されており³⁷⁾、2-オキソ酸の酸化脱炭酸反応を触媒する酵素群であるピルビン酸脱水素酵素複合体(pyruvate dehydrogenase complex; PDC)のE2 component, PDCのX protein, 2-オキソグルタール酸脱水素酵素複合体(2-oxoglutarate dehydrogenase complex; OGDC)のE2 component, 分枝鎖2-オキソ酸脱水素酵素複合体(branched-chain 2-oxo acid dehydrogenase complex; BCOADC)のE2 componentである。このうち主要なものはPDC-E2であり、抗体測定系が開発され一般化されている。

本疾患の抗核抗体陽性率も比較的高く、また特徴的なことは散在性斑紋型や核膜型のパターンを認めることである(表2)。散在性斑紋型抗核抗体の代表的なものは抗セントロメア抗体である。これは一般的には強皮症の亜型であるCREST症候群に高頻度に検出される自己抗体であるが、本疾患でも3割程度に認められている³⁸⁾。PBCにおいて抗セントロメア抗体陽性の症例ではRaynaud現象を伴うものが多いが、CREST症候群に認められる明らかな症状を伴わない例も存在する。一方、本疾患では抗セントロメア抗体以外の散在性斑紋型の抗核抗体の存在が複数の研究者から報告されており³⁹⁾⁴⁰⁾、multiple nuclear dot パタ

ーンとも呼ばれている。このうち近年対応抗原が分子レベルで同定されたものにp80-coilin⁴¹⁾(図3C)、Sp100⁴²⁾がある。蛍光抗体法による検査では一細胞当たりの斑点の大きさと数の違い及び分裂期細胞の染色パターンが散在性斑紋型抗核抗体の主な鑑別点となるが、その対応抗原は多彩で抗セントロメア抗体以外の臨床的意義については不明の点が多い。核膜型の抗核抗体パターンも本疾患に比較的多く認められる(表2、図3D)。その対応抗原としてnuclear lamin, nuclear pore complex protein(gp210)が知られているが⁴³⁾、本疾患では後者が主な対応抗原であり、約30%に抗体が陽性であることが報告されている⁴⁴⁾。

G 診断

皮膚掻痒感や黄疸などの症状を有するものを症候性PBC、症状の無いものを無症候性PBCとよぶ。さらに皮膚掻痒感のみのものをS1-PBC、黄疸を認めるものをS2-PBCと区別する場合もある。

1992年の厚生省難治性の肝炎調査研究班の診断基準によると、次の3項目のうちいずれか一つに該当するものをPBCと診断することが提唱されている。①組織学的にCNSDCを認め、検査所見がPBCとして矛盾しないもの。AMAまたは抗PDC抗体が陰性例もまれに存在する。②AMAまたは抗PDC抗体が陽性で、組織学的にはCNSDCの所見を認めないが、PBCに矛盾しない組織像を示すもの。③組織学的検索の機会はないが、AMAまたは抗PDC抗体が陽性で、しかも臨床像および経過からPBCと考えられるもの。なお、PBCには自己免疫性肝炎のようなスコア性の国際診断基準はない。鑑別診断としては原発性硬化性胆管炎、慢性薬剤起因性肝内胆汁うっ滞、サルコイドーシス、悪性リンパ腫、慢性GVHDなどがある。まれにAIHとPBCの両病像を呈する症例があり、AMA分画のうちM2およびM4抗体が陽性となることが報告されている³⁸⁾。

近年、PBCの類縁疾患として胆管消失症候群と自己免疫性胆管炎という概念があり、これらについて簡潔に述べておきたい。

1 胆管消失症候群 disappearing bile duct syndrome:

広汎な胆管消失を呈する疾患は移植肝の拒絶反応以外にも多く存在し、1987年にSherlockら⁴⁵⁾が提唱した。原因として免疫性、感染性、虚血性、薬物性、腫瘍性、特発性などが知られている。同種骨髄移植の結果生ずる慢性GVHDでは肝内胆管が進行性に消失し、特に小型の小葉間胆管が主に障害され、CNSDCを呈

しPBCとの鑑別が困難な症例がある。EBウイルス感染症や細菌感染症でも広汎な胆管消失の出現することが知られている。

2 自己免疫性胆管炎 autoimmune cholangiopathy: 組織学的に種々の実質炎を伴ったPBCの像を呈し, AMAが陰性で胆汁うっ滞所見があり, 抗核抗体が陽性でまたIgGの上昇した症例を自己免疫性胆管炎 (autoimmune cholangiopathy または immunocholangitis) という⁴⁶⁾⁴⁷⁾。1987年 Brunner と Klinge⁴⁸⁾ が immunocholangitis と名付け, 3例を報告したのに始まる。これらの患者はコルチコステロイドに反応しPBCと自己免疫性肝炎のオーバーラップの像を示すと考えられている。抗核抗体や抗平滑筋抗体の陽性率が有意に高く, IgM 低値, GOT 高値以外臨床検査および組織像ではPBCと差がないとされており, 疾

患としての独立性は確立していない。Gordon ら⁴⁹⁾ は autoimmune cholangiopathy では胆管上皮に豊富に存在する carbonic anhydrase II に対する自己抗体が高率に陽性であったのに対し, AMA 陽性のPBCではほとんど陰性であったことを報告している。

おわりに

自己免疫疾患の真の病因は不明である。感染説, 中毒説等多くの仮説があるが, 将来的に病因が明らかとなれば, 疾患の再分類がなされ新たな治療法や予防法が確立される可能性がある。遺伝的素因は疾患の発症に重要であることは既に明らかであり, 今後液性および細胞性免疫の所見を手掛かりとした直接的な病因探究が主な研究テーマとなるであろう。

文 献

- 1) Krawitt EL: Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 334: 897-903, 1996
- 2) Waldenström J: Leber, Blutproteine und Nahrungseiweiss. *Dtsch Ges Verdau Stoffwechselkr* 15: 113-116, 1950
- 3) Mackay IR, Taft LI, Cowling DC: Lupoid hepatitis. *Lancet* ii: 1323-1326, 1956
- 4) Mackay IR, Weiden S, Hasker J: Autoimmune hepatitis. *Ann N Y Acad Sci* 124: 767-780, 1965
- 5) Hodges JR, Millward-Sadler GH, Wright R: Chronic active hepatitis: the spectrum of disease. *Lancet* i: 550-552, 1982
- 6) Mackay IR, Tait BD: HLA associations with autoimmune-type chronic active hepatitis. Identification of B8-DRw3 haplotype by family studies. *Gastroenterology* 79: 95-98, 1980
- 7) Seki T, Kiyosawa K, Inoko H, Ota M: Association of autoimmune hepatitis with HLA-Bw54 and DR4 in Japanese patients. *Hepatology* 12: 1300-1304, 1990
- 8) Eckardt GS, O'Brien RM, Mackay IR, De Martinis L, Tait BD: Lack of informative HLA restriction fragment length polymorphisms in autoimmune chronic active hepatitis. *Tissue Antigens* 34: 270-278, 1989
- 9) Seki T, Ota M, Furuta S, Fukushima H, Kondo T, Hino K, Mizuki N, Ando A, Tsuji K, Inoko H, Kiyosawa K: HLA class II molecules and autoimmune hepatitis susceptibility in Japanese patients. *Gastroenterology* 103: 1041-1047, 1992
- 10) McFarlane IG, McFarlane BM, Major GN, Tolley P, Williams R: Identification of the hepatic asialoglycoprotein receptor (hepatic lectin) as a component of liver specific membrane lipoprotein (LSP). *Clin Exp Immunol* 55: 347-354, 1984
- 11) Meyer zum Bütschenfelde KH, Kossling FK, Miescher PA: Experimental chronic active hepatitis in rabbits following immunization with human liver proteins. *Clin Exp Immunol* 10: 99-108, 1972
- 12) Jensen DM, McFarlane IG, Portmann BS, Eddleston ALWF, Williams R: Detection of antibodies directed against a liver-specific membrane lipoprotein in patients with acute and chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 299: 1-7, 1978
- 13) McFarlane IG, Hegarty JE, McSorley CG, McFarlane BM, Williams R: Antibodies to liver-specific protein predict outcome of treatment withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* ii: 954

- 956, 1984
- 14) Treichel U, McFarlane BM, Seki T, Krawitt EL, Alessi N, Stickel F, McFarlane IG, Kiyosawa K, Furuta S, Freni MA, Gerken G, Meyer zum Büschenfelde K-H: Demographics of anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 107: 799-804, 1994
- 15) Imai H, Nakano Y, Kiyosawa K, Tan EM: Increasing titers and changing specificities of antinuclear antibodies in patients with chronic liver disease who develop hepatocellular carcinoma. *Cancer* 71: 26-35, 1993
- 16) Toda G, Ikeda Y, Kashiwagi M, Iwamori M, Oka H: Hepatocyte plasma membrane glycosphingolipid reactive with sera from patients with autoimmune chronic active hepatitis: its identification as sulfatide. *Hepatology* 12: 664-670, 1990
- 17) Manns MP, Meyer zum Büschenfelde K-H: Nature of autoantigens and autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Springer Semin Immunopathol* 12: 57-65, 1990
- 18) Manns M, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF: LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 88: 1370-1378, 1991
- 19) 戸田剛太郎: 自己免疫性肝炎診断指針1996. *肝臓* 37: 298-300, 1996
- 20) Johnson PJ, McFarlane IG: Meeting report. International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 18: 998-1003, 1993
- 21) Ahrens EH Jr, Payne MA, Kunkel HG: Primary biliary cirrhosis. *Medicine* 29: 299-336, 1950
- 22) Rubin E, Schaffner F, Popper H: Primary biliary cirrhosis. *Am J Pathol* 46: 387-407, 1965
- 23) Gores GJ, Moore SB, Fisher LD: Primary biliary cirrhosis: association with class II major histocompatibility antigens. *Hepatology* 7: 889-892, 1987
- 24) Maeda T, Onishi S, Saibara T, Iwasaki S, Yamamoto Y: HLA DRw8 and primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 103: 1118-1119, 1992
- 25) Meuer SC, Moebius U, Manns M, Dienes HP, Ramadori G, Hess G, Hercend T, Meyer zum Büschenfelde KH: Clonal analysis of human T lymphocytes infiltrating the liver in chronic active hepatitis B and primary biliary cirrhosis. *Eur J Immunol* 18: 1447-1452, 1988
- 26) Joplin R, Lindsay JG, Johnson GD, Strain A, Neuberger J: Membrane dihydrolipoamide acetyltransferase (E2) on human biliary epithelial cells in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 339: 93-94, 1992
- 27) Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, Hayashida K, Niho Y: HLA DRB4*0101-restricted immunodominant T cell autoepitope of pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis: evidence of molecular mimicry in human autoimmune diseases. *J Exp Med* 181: 1835-1845, 1995
- 28) Hopf U, Moller B, Stemerowicz R, Lobeck H, Rodloff A, Freudenberg M, Galanos C, Huhn D: Relation between *Escherichia coli* R (rough)-forms in gut, lipid A in liver, and primary biliary cirrhosis. *Lancet* ii: 1419-1421, 1989
- 29) Burroughs AK, Butler P, Sternberg MJE, Baum H: Molecular mimicry in liver disease. *Nature* 358: 377-378, 1992
- 30) Burroughs AK, Rosenstein IJ, Epstein O, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W, Sherlock S: Bacteriuria and primary biliary cirrhosis. *Gut* 25: 133-137, 1984
- 31) Stemerowicz R, Hopf U, Moller B, Wittenbrink C, Rodloff A, Reinhardt R, Freudenberg M, Galanos C: Are antimicrobial antibodies in primary biliary cirrhosis induced by R (rough)-mutants of enterobacteriaceae? *Lancet* ii: 1166-1170, 1988
- 32) Butler P, Valle F, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W, Baum H, Burroughs AK: M2 mitochondrial antibodies and urinary rough mutant bacteria in patients with primary biliary cirrhosis and in patients with recurrent bacteriuria. *J Hepatol* 17: 408-414, 1993

- 33) Teoh KL, Mackay IR, Rowley MJ, Fussey SP: Enzyme inhibitory autoantibodies to pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis differ for mammalian, yeast and bacterial enzymes: implications for molecular mimicry. *Hepatology* 19: 1029-1033, 1994
- 34) Epstein O, Thomas HC, Sherlock S: Primary biliary cirrhosis is a dry gland syndrome with features of chronic graft-versus-host disease. *Lancet* i: 1166-1168, 1980
- 35) Walker JG, Doniach D, Roitt IM, Sherlock S: Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* i: 827-829, 1965
- 36) Berg PA, Klein R: Heterogeneity of antimitochondrial antibodies. *Semin Liver Dis* 9: 103-116, 1989
- 37) Gershwin ME, Mackay IR: Primary biliary cirrhosis: paradigm or paradox for autoimmunity. *Gastroenterology* 100: 822-833, 1991
- 38) 今井明彦, 清沢研道, 山口孝太郎, 古田精市, 奥村伸生, 熊谷俊子, 金井正光: 自己免疫性肝疾患における抗セントロメア抗体 (ACA) の臨床的意義. *肝臓* 28: 1164-1171, 1987
- 39) Bernstein RM, Neuberger JM, Bunn CC, Callender ME, Hughes GRV, Williams R: Diversity of autoantibodies in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis. *Clin Exp Immunol* 55: 554-560, 1984
- 40) Cassani F, Bianchi FB, Lenzi M, Volta U, Pisi M: Immunomorphological characterization of antinuclear antibodies in chronic liver disease. *J Clin Pathol* 38: 801-805, 1985
- 41) Andrade LE, Chan EKL, Raska I, Peebles CL, Roos G, Tan EM: Human autoantibody to a novel protein of the nuclear coiled body: immunological characterization and cDNA cloning of p80-coilin. *J Exp Med* 173: 1407-1419, 1991
- 42) Szosteki C, Guldner HH, Netter HJ, Will H: Isolation and characterization of cDNA encoding a human nuclear antigen predominantly recognized by autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 145: 4338-4347, 1990
- 43) Worman HJ, Courvalin J-C: Autoantibodies against nuclear envelope proteins in liver disease. *Hepatology* 14: 1269-1279, 1991
- 44) Lassoued K, Brenard R, Degos F, Courvalin J-C, Andre C, Danon F, Brouet J-C, Zine-El-Abidine Y, Degott C, Zafrani S, Dhumeaux D, Benhamou J-P: Antinuclear antibodies directed to a 200-kilodalton polypeptide of the nuclear envelope in primary biliary cirrhosis: a clinical and immunological study of a series of 150 patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 99: 181-186, 1990
- 45) Sherlock S: The syndrome of disappearing intrahepatic bile ducts. *Lancet* ii: 493-496, 1987
- 46) Ben-Ari Z, Dhillon AP, Sherlock S: Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 18: 10-15, 1993
- 47) Colombato LA, Alvarez F, Cote J, Huet PM: Autoimmune cholangiopathy: the result of consecutive primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis? *Gastroenterology* 107: 1839-1843, 1994
- 48) Brunner G, Klinge O: Ein der chronisch-destruierenden nicht-eitrigen Cholangitis ähnliches Krankheitsbild mit Anti-körpern (immunocholangitis) *Dtsch Med Wochenschr* 112: 1454-1458, 1987
- 49) Gordon SC, Quattrociochi-Longe TM, Khan BA, Kodali VP, Chen J, Silverman AL, Kiechle FL: Antibodies to carbonic anhydrase in patients with immune cholangiopathies. *Gastroenterology* 108: 1802-1809, 1995

(8. 7. 31 受稿)