自己免疫性肝疾患の最近の動向

大平 弘正

Key words 自己免疫性肝炎（AIH），原発性胆汁性胆管炎（PBC），アザチオプリン，ウルソデオキシコール酸（UDCA）

はじめに

自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis：AIH）と原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis：PBC）は，免疫異常が原因とされる代表的な自己免疫性肝疾患である．これら疾患の原因は不明であるが，免疫病態や宿主・環境因子に関する解析等多くの研究がなされてきている．本邦における臨床的な動向としては，厚生労働省の「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（厚生省研究班）を中心とした疫学調査，全国調査ならびに診療ガイドラインの改訂等新たな展開もみられる．本稿では，これら内容も踏まえ，AIHとPBCの最近の話題について解説する．

1. 自己免疫性肝炎

AIHは，何らかの機序により自己の肝細胞に

対する免疫学的寛容が破綻し，自己免疫反応によって生じる疾患である．モデルマウスでの免疫病態の解析，GWAS（genome-wide association study）ならびに病態を反映する血清マーカー等の報告に加え，臨床面においても，2018年7月に本症に対するアザチオプリンの公知申請が認可され，本邦においても本剤の使用が可能となった．併せて，アザチオプリンの副作用に関連する*NUDT15*（Nudix Hydrolase 15）遺伝子多型検査も保険適用となり，検査が可能となっている．また，厚生省研究班を中心に疫学調査，急性肝炎期例の評価ならびに重症度判定基準の改訂が実施されている．

1) 疫学調査

本邦では，AIHの診断基準がより明確となったことも反映し，患者数は増加している．2016年を調査年とした疫学調査では，患者数は30,325例と推定され，人口10万人あたりの有

福島県立医科大学消化器内科学講座

117th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine：Educational Lecture：3. Update on autoimmune liver diseases.

Hiromasa Ohira：Department of Gastroenterology, Fukushima Medical University School of Medicine, Japan.

本講演は，令和2年8月7日（金）東京都・東京国際フォーラムにて行われた．

図1 AIHの病因・病態

CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, TCR: T-cell receptor, EB: Epstein-Barr

病率は23.9と報告されている¹⁾。2004年の調査と比べ、約3倍増加し、男女比も1:6.9から1:4.3と男性患者の増加が認められている。

また、2018年に厚労省研究班で実施されたAIHの全国調査（2014月1日～2017月12日の新規診断884例）では、男女比は1:5.1、診断時年齢は60.2歳である。2015年の前回調査²⁾と比べ、さらに男性患者の割合が増加している。

2) 病因・病態

AIHは、遺伝的素因に何らかの環境因子が加わり、免疫学的異常を来とし、肝炎の進行と線維化進展により、最終的には肝硬変に至る肝疾患である（図1）。オランダ及びドイツにおけるI型AIH患者のGWASでは、DRB1*0301とDRB1*0401に強い相関と、non-HLA（human leukocyte antigen）領域に新規の疾患感受性遺

伝子としてSH2B3（SH2B adapter protein 3）とCARD10（caspase recruitment domain-containing protein 10）が同定されている。しかし、本邦例では、SH2B3の同定された多型は存在せず、CARD10との関連は認められていない。

免疫学的要因では、自然免疫でのTLR（toll-like receptor）の機能異常及びDAMPs（damage-associated molecular patterns）による樹状細胞の活性化、獲得免疫においては、制御性T細胞の量的・質的異常、IL（interleukin）-17及びTh17（T helper 17）細胞の増加等が示されている。サイトカイン・ケモカインの検討では、血清IL-21が組織炎症の程度やIgG（immunoglobulin G）値と相関することが報告されている。また、治療前の血清IL-33高値例では、再燃が高率であり、再燃の予測にも応用が期待される³⁾。IL-33は肝細胞や内皮細胞から産生され、IL-17、IFN（inter-

表1 自己免疫性肝炎の重症度判定（文献4より）

臨床所見	臨床検査所見
①肝性脳症あり ②肝萎縮あり	①ASTまたはALT>200 U/l ②総ビリルビン>5mg/dl ③プロトロンビン時間<60% または>INR 1.3
重症	
次のいずれかが見られる 1. 臨床所見：①または② 2. 臨床検査所見：③	
中等症	
臨床所見：①，②，臨床検査所見：③が見られず，臨床検査所見：①または②が見られる	
軽症	
臨床所見：①，②，臨床検査所見：①，②，③のいずれも見られない	

註

1. 重症と判断された場合，遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮する。
2. 重症の場合，劇症肝炎分科会の予後予測モデル，MELDも参考にする。
3. 中等症の症例で，黄疸高度，60歳以上の高齢者の場合も専門機関への紹介を考慮する。
4. 肝萎縮はCT volumetryが測定可能な場合は，肝容積対標準肝容積比を参考にする。

AST：aspartate aminotransferase，ALT：alanine aminotransferase，
MELD：model for end-stage liver disease，CT：computed tomography

feron)- γ ならびにIL-21と正の相関を示している。一方，AIHモデルマウスにおいて，腸内細菌と肝臓の炎症との関与が示され，AIH患者においても，腸管透過性の亢進や腸内細菌叢のdysbiosisが認められ，病態との関連が示唆されている。

3) 急性肝炎期AIHの診断

AIHの診断は，国際AIHグループの改訂版国際診断基準（1999年）と厚労省研究班の診断指針を用いて診断することが一般的となっている⁴⁾。

本症では，臨床経過と肝機能検査のパターンから，急性肝炎ないしは重症肝炎，急性肝不全として発症する症例（急性肝炎様発症）があることが知られている。AIHの急性肝炎様発症には，慢性肝疾患の経過中に急性増悪する急性増悪期と急性肝炎像を示す急性肝炎期の2つの病態が存在する。全国調査（2018年）においても，組織学的に急性肝炎例が20.9%（167/799

例）と多く含まれている。急性肝炎期のAIH例では，抗核抗体陰性やIgG値が正常例等，非典型的な症例が含まれており，薬物性肝障害との鑑別も含め，診断に難渋する場合がある。しかし，診断の遅れからステロイド治療の開始が遅れることによって，重症となるリスクもあるため，急性肝炎期例の診断は重要となる。

4) 重症度判定基準の改訂

重症例での診断・治療の遅れは予後不良の要因となるため，AIHの診断後には重症度判定を行い，対応することが重要である。AIHの予後は10年生存率95%と良好であるが，死亡例の約30%が診断初期の半年以内に認められ，重症例においては，診断時の対応が予後の改善に重要である。表1に示すように，2020年1月公表の「自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2016）Ver 3」⁴⁾では，重症度基準が改訂され，PT（prothrombin time）のINR（international

normalized ratio) 表記が加わり、臨床所見は、肝性脳症と肝萎縮の有無の2項目に整理されている。また、註として、中等症でも、60歳以上の高齢者の場合は、専門医療機関への紹介を考慮することが記載されている。

5) アザチオプリンの公知申請認可と NUDT15遺伝子多型

本邦においては、これまでAIHに対するアザチオプリンは保険未収載であったが、2018年7月27日付けで公知申請が認可された。しかし、本邦のAIH例は、PSL (prednisolone) 単独治療により、90%以上で血清トランスアミナーゼの改善がみられることから、多数例での検討は少ないのが現状である。本剤は、PSL治療により血清トランスアミナーゼが基準値範囲内にコントロールされない症例や治療中に再燃した症例に追加投与することで寛解が得られることが多いことから、本邦におけるアザチオプリンの位置付けと問題点を検討する必要がある。

一方、アザチオプリンの成分またはメルカプトプリンに対して過敏症の既往例のある患者、白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以下の患者、フェブキソスタットまたはトピロキソスタットを投与中の患者は投与禁忌となっている。最近では、本剤による重篤な白血球減少や脱毛に関連するNUDT15遺伝子多型が報告されている⁵⁾。AIHにおいても、遺伝子多型検査が保険適用となったことから、遺伝子多型を投与前に調べることで、より安全な使用が可能になる。新規にアザチオプリンを使用する際は、NUDT15遺伝子型検査にてCys (cysteine)/Cys型の場合、重篤な副作用が出現するリスクが非常に高いため、原則としてアザチオプリンの使用を回避し、Arg (arginine)/Cys, Cys/His (histidine) の場合には、低用量 (通常の半量程度) からの使用を検討する。なお、副作用のリスクが低いとされるArg/Arg, Arg/His型の場合でも、定期的な副作用モニタリングが必要である。

2. 原発性胆汁性胆管炎

PBCは、中高年女性に好発する慢性進行性の胆汁うっ滞性疾患である。本症では、免疫病態、疾患感受性遺伝子等基礎的な知見が数多く報告がなされている。臨床的には、肝生検に代わる非侵襲的な線維化評価法についても検討されている。本邦では、2018年にAIHと同様に疫学調査が実施されている。また、厚生省研究班にて1980年から継続して全国調査が実施されている。海外からは、予後予測式や診療ガイドラインが改訂され、報告されている。

1) 疫学調査

本邦のPBCの疫学状況として、健康診断等を契機に発見される無症候性PBCの増加と予後改善から有病者数は増加している。AIHと同様に、2016年を調査年とした疫学調査では、患者数は37,045例と推定され、人口10万人あたりの有病率は33.8と報告されている¹⁾。2004年の調査と比べ、2.9倍増加し、男女比も1:7.1から1:3.9と男性患者の増加が認められている。

2015年12月に実施された第16回PBC全国調査では、新規登録例数が1,415例、これまでの総調査例数は9,919例となり、特に男性において、診断時年齢の高齢化の傾向が認められている⁶⁾。無症候性PBCから症候性PBCへの累積移行率は10年17.4%, 20年37.3%となっている。

2) 病因・病態

遺伝的要因に関しては、GWASにより、IL-12/IL-12レセプターシグナル伝達、TLR/TNF (tumor necrosis factor)- α -NF (nuclear factor)- κ Bシグナル伝達、B細胞の成熟・分化、上皮細胞の分化・アポトーシス等に関連する多くの遺伝子多型が報告されている。本邦においても、日本人特有の疾患感受性遺伝子として、TNFSF15 (TNF superfamily member 15) 及びPOU2AF1 (POU class 2 homeobox associating factor 1) 等が同定

図2 PBCにおける胆管上皮細胞の障害機序 (文献7より改変引用)
PBCの胆管上皮細胞においては、炎症性サイトカインによるmiR-506の過剰発現が起こり、AE2, type III inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (Ins3PR3) の活性の阻害と細胞内PH上昇、 Ca^{2+} の低下ならびにミトコンドリアの機能抑制とPDC-E2の細胞膜上への異所性発現による免疫活性化が生じると考えられている。重炭酸保護効果の減弱により、疎水性胆汁酸による酸化ストレス、細胞老化ならびにアポトーシスが誘導され、細胞障害が惹起される。

ATP: adenosine triphosphate

されている。一方、胆管上皮細胞の細胞内 HCO_3^- と細胞外 Cl^- の交換を担う陰イオン交換チャネルAE2 (anion exchanger 2) と病態との関連が報告されている。PBCでは、炎症性サイトカインによるmiR-506 (micro ribonucleic acid-506) の過剰発現がAE2発現低下やミトコンドリア機能障害を引き起こし、重炭酸保護効果の減弱やPDC-E2 (pyruvate dehydrogenase complex-E2) の胆管上皮膜上への異所性発現、併せて疎水性胆汁酸による酸化ストレス、細胞老化ならびにアポトーシスが誘導され、胆管障害が惹起されることが示されている⁷⁾(**図2**)。

3) 非侵襲的な線維化診断

M2BPGi (Mac-2 binding protein glycosylation isomer) は、C型慢性肝炎の線維化マーカーとして発見され、線維化のみならず、発癌予測や肝切除後の予後予測因子となることも確認されている。PBCにおいても、M2BPGiは肝線維化及び予後予測因子として有用なマーカーとなることが報告されている。また、リゾホスファチジン酸の産生酵素であるオートタキシンもPBCの組織評価である中沼stage分類と関連することが示されている⁸⁾。オートタキシンが肝線維化に伴い上昇する機序は、肝類洞内皮細胞の表現型の変化によることが示唆されている。一方、血

表2 UDCA投与後の予後指標

定性的評価法	期間 (UDCA開始後)	パラメーター
Barcelona	1年	ALP正常化あるいはALP減少>40%
Rotterdam	1年	ビリルビンとアルブミンの正常化
Toronto	2年	ALP<1.67×正常上限
Paris II	1年	ALP<1.5×正常上限 AST<1.5×正常上限 ビリルビン値正常
Ehime	6カ月	γ-GTP正常化あるいは減少>70%
定量的評価法		
Globeスコア	1年	ALP, ビリルビン, アルブミン, 血小板数 開始年齢
UK-PBCスコア	1年	ALP, AST/ALT, ビリルビン 開始時アルブミン, 血小板数

AST : aspartate aminotransferase, γ-GTP : γ-glutamyl transpeptidase,
ALT : alanine aminotransferase

液検査以外の非侵襲性の線維化評価法として、shear wave elastography や transient elastography の有用性も報告されている。

4) 薬物治療

本症では、ウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid : UDCA) が第一選択薬であり、臨床検査値と予後の改善効果を有している⁹⁾。本邦では、UDCA 900 mg/日投与でも効果が不十分の場合は、ベザフィブラートが使用されることもある。ただし、ベザフィブラートは、脂質異常症がなければ保険適用外である。両者は作用機序が異なるため、併用投与が望ましいとされている。欧州では、UDCA不応例を対象としてベザフィブラートの前向き試験が実施され、ベザフィブラートの生化学的改善効果及び非侵襲的線維化評価による線維化改善効果が報告されている。厚生省研究班においても、ベザフィブラート投与例の後ろ向き解析で、Globeスコア、UK-PBCスコアによる予後予測に比べ、ベザフィブラートの追加投与にて有意に予後が改善することが報告されている¹⁰⁾。一方、欧米では、オベチコール酸がUDCAで効果不十分なPBC例に対して使用されているが、薬価が高額であるこ

とや皮膚掻痒感の副作用が問題視されている。

5) 予後予測

UDCA治療効果判定として、ALP (alkaline phosphatase) 等の検査値から判定するBarcelona基準やParisII基準等がこれまで報告されている (表2)。また、PBCの予後予測式として、Globeスコア (診断時年齢、UDCA治療開始後1年時点での総ビリルビン、ALP、アルブミンならびに血小板数) とUK-PBCスコア (診断時アルブミンと血小板数、UDCA治療開始後1年時点での総ビリルビン、トランスアミナーゼならびにALP) の有用性が報告されている。さらに、最近では、治療前にUDCAの治療効果を予測する効果予測式も報告されており、本邦例での評価が待たれるところである。

おわりに

自己免疫性肝疾患であるAIHとPBCの最近の動向について概説した。解決すべき課題はあるものの、両疾患とも症例数が増加しており、他の肝疾患を除外し、的確な診断と治療を行うことが重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容
に関連して特に申告なし

文献

- 1) Tanaka A, et al : Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatology* 69 : 881–889, 2019.
- 2) Takahashi A, et al : Autoimmune hepatitis in Japan : trends in a nationwide survey. *J Gastroenterol* 52 : 631–640, 2017.
- 3) Abe K, et al : Interleukin-33/ST2-mediated inflammation plays a critical role in the pathogenesis and severity of type I autoimmune hepatitis. *Hepatology* 69 : 670–684, 2019.
- 4) 厚生労働科学研究費補助金 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：自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2016年) Ver 3. 2020.
<http://www.hepatobiliary.jp/uploads/files/AIH%E3%82%AC%E3%82%A4%E3%83%89%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3ver3%202020.1.27%281%29.pdf>
- 5) Kakuta Y, et al : NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD. *Pharmacogenomics J* 16 : 280–285, 2016.
- 6) 廣原淳子：原発性胆汁性肝硬変全国調査 (第38報)。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 分担研究報告書。2018.
- 7) Erice O, et al : MicroRNA-506 promotes primary biliary cholangitis-like features in cholangiocytes and immune activation. *Hepatology* 67 : 1420–1440, 2018.
- 8) Joshita S, et al : Serum autotaxin is a useful disease progression marker in patients with primary biliary cholangitis. *Sci Rep* 8 : 8159, 2018.
- 9) 厚生労働科学研究費補助金 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：原発性胆汁性胆管炎 (PBC) 診療ガイドライン (2017年)。2017.
<http://www.hepatobiliary.jp/uploads/files/PBC%E8%A8%BA%E7%99%82%E3%82%AB%E3%82%99%E3%82%A4%E3%83%88%E3%82%99%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B32017.pdf>
- 10) Honda A, et al : Bezafibrate improves GLOBE and UK-PBC scores and long-term outcomes in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology* 70 : 2035–2046, 2019.