内科学の展望（第11回）

—肝・胆・膵疾患について—

C2. 肝疾患の進展と免疫異常

b. 自己免疫性肝疾患

九州大学医学部第一内科

大久保英雄

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1983

—HEPATOBIILIARY AND PANCREATIC DISEASES—

C2. PROGRESS OF LIVER DISEASE AND IMMUNE ABNORMALITIES

b. AUTOIMMUNE LIVER DISEASE

Hideo OKUBO, MD

The First Department of Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

はじめに

発症や進展に自己免疫的な機序が働き、自己免疫性疾患と考えられる肝疾患は、ルポイド肝炎（lupoid hepatitis）と原発性胆汁性肝硬変症（primary biliary cirrhosis: PBC）である。ルポイド肝炎は若い女性に好発し、SLE様の症状を呈し、血中に多彩な自己抗体とLE細胞が出現し、慢性活動性肝炎の組織像を示す肝炎を指す。なお、LE細胞がみられず、各種の自己抗体のみ出現する場合は自己免疫性肝炎と呼ばれる。ルポイド肝炎の独立性については疑問視する見解もあるが、本邦では自己免疫的な機序が推定される一連の肝炎は、ルポイド肝炎とその近縁疾患にまとめられている。PBCは胆汁うつ滞による掻痒感を自覚症とし、alk-P-aseの異常高値、AMA陽性で、組織像は小葉間胆管周辺の細胞浸潤、および胆管破壊を呈する疾患である。本稿では、ルポイド肝炎とPBCの免疫異常と病態を中心に両者を対比しながら、自己免疫疾患における自己免疫性肝疾患の位置づけを行なう。

略語 Alk-P-ase: アルカリフォスファターゼ

AMA: 抗ミトコンドリア抗体

Mφ: マクロファージ

1. 臨床像

ルポイド肝炎とPBCの典型例の検査成績を表1に提示した。表1aはルポイド肝炎である。主症状は発熱、多関節痛、紅斑、黄疸。検査値の異常は矢印で示した如く、GOT、GPT上昇、ヘパラスチン、補体値の低下など強い肝細胞障害を示し、さらに、 γ -glの増加（6.3g/dl）、LE細胞、抗核抗体陽性などの免疫異常が強く現れている。なお、本症例は慢性活動性肝炎の組織像を呈した。本邦におけるルポイド肝炎の診断基準は、1) 2.0g/dl

表1a. ルポイド肝炎患者の検査成績例

Case 48y.o Male					
C.C Polyarthralgia, erythema, jaundice					
GOT	u	354	→LE	+	
GPT		248	AMA	—	
Alp		115	→ANA	+++	
γ -GTP		19	THY	+	
T.Bil	mg/dl	4.4	→IgG	6620	mg/dl
D.Bil		3.1	IgA	384	
Chol		52	IgM	153	
→ γ -gl	%	66.9	→CH ₅₀	18	u
ICG		30.5	CIC	—	
HPT		36			
WBC	3200	ESR	142/hr	CRP	+
HLA	A ₂ , A _W ₂₄ , B _W ₅₂ , B _W ₄₆ , C _W ₁ , C _W ₃ , D _R ₂				

表1b. 原発性胆汁性肝硬変症(PBC)患者の検査成績例

Case 36y.o. Female C.C. Itching, jaundice			
GOT	u	147	LE —
GPT		253	→AMA 160
→Alp		1580	ANA —
→γ-GTP		860	THY —
T.Bil	mg/dl	4.4	IgG 1300 mg/dl
D.Bil		3.4	IgA 187
→Chol		435	→IgM 1080
γ-gl	%	20.5	CH ₅₀ 56 u
ICG		20.5	→CIC —
HPT		70	
WBC 4300	ESR 89/hr	CRP —	
HLA A ₃ , AW ₃₀₍₃₁₎ , BW ₅₁ , B ₁₃			

以上の高γ-gl血症, 2) LE細胞を含む自己抗体の出現, 3) 慢性活動性肝炎の組織像, 4) 全身症状, 5) グルココルチコイド有効, などである. 表1bはPBCの例であり, 掻痒感と黄疸を主訴とし, 胆管系酵素の異常高値, コレステロール増加など胆管系の異常と共に, IgM高値, AMA陽性, 免疫複合体増加などの免疫異常を伴っている. 組織像は, 肝細胞に異常なく, 小葉間胆管周辺の単核細胞の集積と胆管上皮の変性所見であった. PBCは中年女性に生じる掻痒感, 無熱性の黄疸を主症状とし, 胆管系酵素の高値, AMA陽性, 慢性非化膿性破壊性胆管炎の組織像によつて診断される. 肝機能や血清学的検査に伴つて, 本症には無症状のものが存在することが明らかとなつたので注意を要する.

2. 免疫異常

ルポイド肝炎, PBCの免疫異常は表2にまとめた如くである. 液性免疫はルポイド肝炎では, IgGを主としたγ-glの増加であり, in vitroの測定によるとリンパ球のIg合成の亢進が証明されるが, その原因は肝における抗原処理能の低下による恒

図1. PWM刺激で誘導される末梢血単核細胞のIgM産生. 患者および正常者のT, B細胞をPWM添加培地で混合培養し, 上清中に含まれるIgMを定量.
NB: 正常B細胞, NT: 正常T細胞, PB: 患者B細胞, PT: 患者T細胞, ■: X線処理T細胞

図2. 末梢血単核細胞のPPDに対する反応(庭野ら). 末梢血単核細胞を³H-チミジン添加培地で培養し, 細胞中にとり込まれた³H-チミジンの放射活性を測定.

表2. 自己免疫性肝疾患(免疫)

	ルポイド肝炎	PBC
免疫グロブリン	γ-グロブリン増加, IgG増加	IgM増加, 免疫複合体増加
自己抗体	LE細胞現象, 抗核抗体(ANF) 抗平滑筋抗体(ASMA)	抗ミトコンドリア抗体(AMA) 抗平滑筋抗体(ASMA)
リンパ球機能	Ts機能低下(?)	遅延型過敏反応陰性, 芽球化反応低下
遺伝的背景 (HLA)	欧米: B8 本邦: BW54, DR4	BW52-BW12-DR2*
自己免疫疾患合併 近親者の免疫異常	シェグレン, リウマチ様関節炎, 橋本病 各種自己抗体出現, 自己免疫疾患発症	

- 笹月 他

表3. 抗ミトコンドリア抗体の分類

分類	疾患	対応抗原	比重
M ₁	II期梅毒患者	酸性脂質（カルヂオリビン）	
M ₂	PBC	ミトコンドリア内膜, トリプシン感受性	1.19—1.24
M ₃	SLE類似症候群	ミトコンドリア外膜, トリプシン抵抗性	1.03—1.10
M ₄	ルポイド・PBC混合型	ミトコンドリア外膜, トリプシン抵抗性 ジギトニン抵抗性	1.12—1.17
M ₅	自己免疫疾患（肝以外）	ミトコンドリア外膜, トリプシン抵抗性 ジギトニン感受性	

Berg PA & Baum H

Springer Semin. Immunopathol 3, 355, 1980

常的な抗原の刺激との説がある。PBCではIgMの増加が特異であり、その機序はin vitroの系でリンパ球のIgM産生を検索した成績は図1に示す如く、IgM産生の亢進に基づくものであるが、患者T、B細胞と、相補的な正常B、T細胞を組合せて、T、B細胞それぞれの機能を測定した場合、IgMの合成は認めず、従つてPBC患者のIgM生成亢進は、T、B細胞いずれか一方の働きではなく、両者がautoの系で反応した場合にのみみられるT、B細胞双方の機能亢進である可能性がある。

自己抗体の出現はルポイド肝炎では抗核抗体が中心であり、疾患の活動性が亢進し、抗体価が高くなった時にLE細胞が出現すると言われる。抗平滑筋抗体はアクチンに対する抗体であり、ルポイド肝炎、次いでPBCで高頻度に出現する。AMAはPBCで90%以上出現し、診断上有用な指標とされているが、近年、糸粒体を分画し、そのおのおのの抗原に対する抗体が疾患特異性を有することが明らかにされた（表3）。この中で大切なのは糸粒体内膜の内側に局在し、トリプシン感受性の抗原に対する抗体であるM₂であり、PBCに特異的に出現する。なお、ルポイド肝炎とPBCが混合した病型を呈する症例では、M₂とM₄が出現することは病態の面から興味深く、又診断上有用である。AMAは或種の好気性の微生物の抗原と反応し、この抗体の出現機序に多くの示唆を与える（表4）。

細胞性免疫に関しては、遅延型過敏反応、特異抗原に対する末梢単核細胞の芽球化反応、細胞障害性T細胞（CTL）、K細胞活性が検討されている

表4. 抗ミトコンドリア抗体出現機序（仮説）

微生物抗原に対する抗体とミトコンドリアの交叉現象
微生物、薬物により修飾されたミトコンドリアに対する抗体
微生物に含まれるミトコンドリアに対する抗体

が、リンパ球と肝細胞の反応を、autoの系で測定するCTLに於いての成績は乏しい。ルポイド肝炎の細胞免疫に関する成績は一定しないが、一般には抑制性T細胞の機能低下が推定されている。一方、PBCでは遅延型過敏反応が陰性のことが多く、特異抗原に対する末梢単核細胞の芽球化反応は図2に示すごとく著明に低下する。この場合、Mφの機能は正常であり、T細胞の機能が低下していることが明らかにされた。

免疫遺伝学的背景をHLAを指標として検索した成績によると、欧米においては、ルポイド肝炎はB₈、DR₃との間に強い相関が証明されているが、本邦では正常集団におけるB₈の頻度が低いこともあつて、B₈との相関は認められず、Bw₅₄、DR₃の頻度が高いと報告されている。例数は多くないが、PBCでは家族内発症、とくに母娘、姉妹の組合せの発症がみられることから、遺伝的因子の関与が推定される。本邦においてはPBCに相関するHLAは、高安病やBürger病と相関するBw₅₂、Bw₁₂、DR₂との成績があるが、検査例数がやや少ないので、今後、検索例を増加する必要がある。ルポイド肝炎、PBC共に自己免疫疾患の合併、或いは発症などが報告されているが、その基礎に横たわる異常の機序は明らかでない。

Lancet, May 31, 1966, 1980

図3. PBCの成因(仮説)

3. 発症機序

ルポイド肝炎とPBCではそれぞれ特有の自己抗体が出現するが、それらは疾患の発症因子とは考えられてない。従つて発症の原因となる自己抗原とその抗体を明らかにし、in vitroのautoの系で、ルポイド肝炎では肝細胞、PBCでは胆管上皮の障害機序を解明する必要がある。この観点から、肝細胞膜と胆管上皮の特異抗原の分離・精製が試みられている。前者はMayer zum BüschenfeldeらのLSPとLMAgがよく研究されているが、種非特異性であり、さらにこの抗原を中心としたルポイド肝炎患者の免疫応答の異常はまだ充分には明らかにされていない。PBCでは胆汁中からの胆管上皮特異抗原の分離が試みられているが、単一成分としての分離には成功していない。

PBCの発症機序に関して新しい仮説が提唱された。その説によるとPBCは胆管上皮、涙腺、膵外分泌腺など、外分泌腺上皮を系統的に障害する疾患であり、これら外分泌腺上皮に濃密に分布するminorの組織適合抗原とT細胞の異常反応が本態である。異常反応の発現を招来するものとして、図3に示すような二つの機序が想定される、1) ウイルス或は薬物による組織適合抗原の構造修飾、2) T細胞の組織適合抗原の変化。後者の場合は、ウイルスや薬物などの外に、母親由来で胎児と異なる抗原を有するT細胞が、胎児の未熟な免疫監視機構の時期は寛容状態となつていながら、免疫機構の発達に伴つて寛容が解除され、GVH様の反応

表5. 自己免疫疾患

1 臓器特異疾患	
抗 原	疾患名
サイログロブリン	甲状腺炎
アセチルコリンレセプター	重症筋無力症
胃内因子	悪性貧血
肝細胞膜抗原	ルポイド肝炎
胆管上皮膜抗原	PBC?
2 臓器非特異疾患	
抗 原	疾患名
組織適合抗原	PBC
不 明(?)	SLE, RA

Seminars in Liver Disease 1, 338, 1981 (一部変更)

が生じる可能性が推定されている。

自己免疫疾患におけるルポイド肝炎とPBCの位置づけを表5に示した。肝細胞膜特異抗原が関するルポイド肝炎は臓器特異疾患に属す。一方、PBCは胆管上皮抗原が関与すれば、ルポイド肝炎と同じく臓器特異疾患であるが、組織適合抗原が中心であれば、臓器非特異疾患に分類される。PBCの治療が困難であるのは、その本態が後者であることによるのかも知れない。

ま と め

自己免疫性肝障害の研究は、in vitroにおいては疾患の原因となる自己抗原と分離・精製し、その抗原を中心とする免疫応答の異常を解明すると共に、in vivoではautoの系でリンパ球と肝細胞の反応を検索しなければならない。また、一方では、異常反応をもたらす機構を遺伝免疫学的な面から検討する方向に進むと思われる。