

東京 肝臓のひろば

平成 29 年(2017 年)8 月号 第 219 号

特定非営利活動法人 東京肝臓友の会

〒161-0033 東京都新宿区下落合3-14-26-1001
電話 (03) 5982-2150 振替 00120-6-40564
FAX (03) 5982-2151 口座名 東京肝臓友の会
<http://www.tokankai.com>



世界遺産「原爆ドーム」 一広島県・広島市一 きり絵・佐藤廣士さん

自己免疫性肝疾患 —最近の治療を中心に—

【日時】 2017年6月10日(土) 14時00分～16時40分

【場所】 東京都健康プラザ・ハイジア 4階研修室

【主催】 東京肝臓友の会



演者

医療法人財団 順和会 山王メディカルセンター 院長
国際医療福祉大学 臨床研究センター 教授
銭谷幹男先生

司会(古川) 銭谷幹男先生は長らく東京慈恵医大でご活躍をされ、日本の自己免疫性肝疾患と言えば第一人者でいらっしゃると思います。世界的にも有名でいらして、現在は山王メディカルセンターの院長として日々診察にもあたられています。では、先生、よろしくお願いいたします。

1. はじめに

銭谷 皆さん、こんにちは。ただいまご紹介いただきました銭谷でございます。私は大学卒業をしてからずっと肝臓病を診ております。当時もウイルス性肝炎を扱う人はいっぱいいたのですが、幸か不幸か最初から自己免疫性肝疾患をずっとやってきていますから、この病気を40年間診ています。今日は、最近の治療の進歩を中心にお話ししたいと思います。

まず自己免疫性肝疾患はどういう病気かというと、免疫が異常になって起こります。免疫というのはそもそも、外から入ってきたバ

イ菌やウイルスをやっつけて、自分を守るためにあります。ところが、その免疫機構が間違っていて、自分の体にも反応して、自分を壊してしまう。がん細胞も同じですよ。がん細胞というのは、自分の体の中にあるけれども自分の細胞とは違うわけだから、本来は免疫でやっつけられます。だから、最近、新聞で騒がれるがんの免疫療法というものは存在するわけです。本来自分を守るための免疫が、自分の体に向けてしまつて細胞が壊れることを自己免疫疾患といいます。

どうしてこういう異常が起こってくるかというと、そういう異常が起こりやすい体質や家系もあります。直接に遺伝するわけではなくても、体質は似ています。例えばお母さんが風邪を引きやすいと、娘さんも風邪を引きやすいというのはあります。それは、風邪という病気が遺伝するわけではないのですが、風邪を引きやすい体質は、身長や体重と同じように遺伝するかもしれないからです。

それと、免疫応答が起こる周りの環境。例えば今騒がれている放射能もありますね。細胞が変異し

てしまう。あるいは化学物質によつて変わってしまう。環境因子でも病気は起こってきます。今のよういろいろな化学物質に曝露される環境では、自己免疫疾患はどちらかというが増える傾向になります。

自己免疫疾患が起こってくる要因は、遺伝子(もともとの体質)、それから環境、もう一つは、いろいろなお薬を使って免疫が変わる場合です。強いお薬を使って白血球の機能が落ちる場合もあります。そういうことで免疫が異常になって、本来自分を守るための免疫機構が自分に向けて病気になるのが自己免疫性疾患の特徴です(図1)。

その中で肝臓という臓器に対しては、自己免疫性肝炎とPBC、もう一つは原発性硬化性胆管炎という病気があります。PBCは、今まで「原発性胆汁性肝硬変」でした。が、実際に肝硬変になっているのは1割以下なので、「原発性胆汁性胆管炎」と今年から名前が変わりました。昨日まで広島で行われた肝臓学会でも、発表はすべて「原発性胆汁性胆管炎」になっていました。

ここで注目することは、免疫には特異性というものがあつて、抗体ができれば、ほかの病気にならないかということ、そんなことはありませんね。肺炎双球菌だけに免疫が起こる。免疫には特異性がある。だから皆さんもいろいろなワクチンを打つのです。1つのワクチンを打つたらほかのを打たなくてもいいのではなく、それぞれの種類によって打ちますね。1つの免疫に応答は1つ。1つの抗原に対して1つの抗体ができる。免疫は1対1対応なのです。

肝臓においては、肝臓を構成する肝細胞に対する免疫が異常になったのが自己免疫性肝炎。小葉間胆管という胆管に対して免疫応答が起こったのが原発性胆汁性胆管炎。肝臓内と肝臓外の胆管に対して免疫応答が起こっているのが原発性硬化性胆管炎ということ、免疫の特異性があつて、特異的にその細胞だけが壊されます。

ところが、よくよく考えると、肝臓というのは免疫学的に特異な臓器です。なぜかという、最近いろいろな臓器移植があつて、

ね。臓器移植をしたら他人のもの(異物)が入ってくるのだから、免疫応答が起こつて、それを排除しようとして、ところが肝臓に限つて、拒絶反応を抑える免疫抑制薬があまり要らない。人によつては要らなくなるという特徴があります。しかも肝臓と腎臓、あるいは肝臓と肺なんかと一緒に移すと、腎臓も肺も拒絶反応が起こりにくくなる。なぜかという、肝臓は内臓ですけれども、実は外にも面しているからです。

いろいろなものを食べますと、胃で消化して腸で吸収されます。腸から来る血液は全部、門脈という血管を通つて必ず肝臓を1回通ります。肝臓は、口から入れた食べ物の中のいろいろな抗原を最初に引き受ける臓器なのです。異物も何もいろいろなものが入ってきます。だけれども、僕らがそれらに対して免疫応答を起こさないと、肝臓は、余計な免疫応答は起こさない臓器だからです。だから移植もやりやすいし、アレルギーがある人には、口から抗原を入れてやつて、肝臓にそれを覚えさせて免疫寛容をつくる経口免疫という治療

が行われます。肝臓は、免疫学的に特異的な臓器なわけです。

ところが、寛容であつてなかなか免疫が起こらない臓器に自己免疫が起こるといふのは相当特殊な免疫の異常です。ほかの臓器と違って免疫が起こらないはずなのに、起つてしまう。皆さんはそういう病気になつていくわけで、肝臓の免疫を研究する私たちにしてみれば、どうしたら自己免疫が崩れるかという情報を提供しているわけです。しかし、40年間やつてもなかなか解けなくて非常に難しい。なぜかという、1つは、病気になる前にどういふ免疫異常があつたかがわからないのです。病気になる時点で初めて病院に来るから、なぜ免疫が外れたかがわからない。もう一つ、実験モデルがなかなかできないのです。人間の免疫と動物の免疫は違うからです。動物で同じような病気を作つても、ヒトの病気を必ず反映するわけではないので、うまくいきません。

自己免疫疾患の特徴、特に肝臓の免疫の特徴は、覚えていらつしやると思います(図2)。

ここから順番に3つの病気のお

話をします。

2. 自己免疫性肝炎(AIH)

(1) 特徴と診断

まず、日本での自己免疫性肝炎の患者さんのたぶん90%は、自己免疫性肝炎のための肝障害で病院に訪れた人ではありません。ほとんどが、血液検査で肝臓が悪いと言われて発見されます。肝臓とい

うのは非常に症状が出にくいのです。いつも僕らは外来で「症状が出たら入院ですよ」と言っています。症状が出なくても、血液検査の結果でいいか悪いかを判断します。ですから、黄疸が出てしまったり、ひどくだるいという自己免疫性肝炎の人は非常にまれです。一般には何の症状もなく、健診や、風邪を引いて受診して血液を採ったら悪かったということ、たま

たま発見されることが多いのです。原因は不明でなかなかわかりません。まず、C型肝炎やB型肝炎

といったウイルス性肝炎、またはアルコール摂取とか薬物服用など、肝障害の原因が除外されて肝障害があつたら、まず自己免疫性肝炎を疑うというのが第1段階です。それを疑わないと、何だかわからない肝障害ということになってしまします。さらに自己抗体とか血液中のガンマグロブリンの量を調べて、最終的には肝生検をして診断します。

あるように、既知の原因を除外する。例えば薬物を飲んで肝臓が悪くなつていないか、肝炎ウイルスにかかつて肝臓が悪くなつていないか。そうではなくて、なぜかわからないけれども原因不明の肝障害がある時に自己免疫性肝炎の存在を疑います。

その上で血液を採って、特に自己免疫性肝炎では、抗核抗体、抗平滑筋抗体を調べます。それからIgG(ガンマグロブリン)が高い。それで生検をして、組織学的にインターフェース・ヘパタイト

これは診断のプロセスで、厚生省の治療のガイドラインに書いてあります(図3)。一番上に書いて

断します。

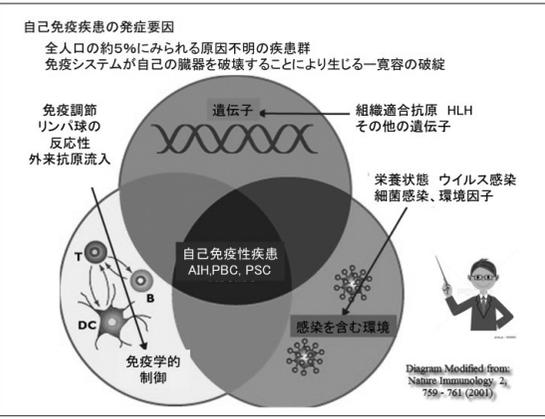


図 1

肝臓は免疫学的に特徴的な臓器である

- * 特徴的な免疫担当細胞構成を有す
- * 肝移植では免疫抑制剤非使用でも拒絶が少なくHLA不適合でもうまくい
- * 肝と他臓器の同時移植では、他臓器に対する拒絶が少ない
- * 腸管由来抗原に対する経口免疫寛容に関わる
- * 門脈内に投与されたアロ抗原に対する寛容が誘導される
- * 肝臓には慢性感染が成立し易い。
- * 末梢の活性化リンパ球が非特異的に集積、免疫反応の終息が起こる。
- * 最大のリンパ組織である脾臓からのサイトカインが通過する

など、など……

こうした免疫学的特徴のある肝臓に自己免疫が起こるので

図 2

II 診断

1. 既知の肝障害の原因が否定される
2. 抗核抗体 陽性あるいは 抗平滑筋抗体 陽性 (ANA: 89.1% ASMA: 42.5%)
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 を認める
5. 副腎皮質ステロイドが着効を示す

Ⅰ 典型例 : 上記項目で1を満し、2-5のうち3項目以上を認める
Ⅰ 非典型例: 上記項目で1を満し、2-5の所見の1~2項目を認める

自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針(2013年)
厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

図 3

既知の肝障害の原因の鑑別・除外

- 肝炎ウイルス感染: ウイルスマーカーにより鑑別
- アルコール性肝障害: 飲酒量により鑑別
- 代謝性肝疾患、Wilson病: 銅代謝等の検討により鑑別
- 薬物性肝障害 (Drug-induced liver injury: DILI)
 - ・薬物誘導性 AIH も存在することからその鑑別は困難
 - ・服薬歴(健康食品などを含める)の詳細な聴取が重要
 - ・AIHを惹起する薬物: ミノサイクリン、スタチン製剤 等
 - ・DDW-J 2004薬物性肝障害診断スコア、マニュアルを参考に
- 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)
 - ・しばしば抗核抗体陽性となるためAIHとの鑑別が必要
 - ・組織学的検討により容易に鑑別できる

図 4

編集人・東京肝臓友の会 ○三(五九八二)二二五〇 〒161-0033 東京都新宿区下落合三-14-26-1001
発行人・障害者団体定期刊行物協会 ○三(六二七七)九六一一 〒157-0072 東京都世田谷区祖師谷三-1-17-1021

みやかわかのえこ

(公財)宮川庚子記念研究財団 第22回肝臓病医療講演会

B型およびC型肝炎から肝臓にならないための方策

— 肝臓になりやすい人、なりにくい人の判別 —



日時 平成 29年 9月18日(月) 敬老の日
午後 1:30~4:30(開場午後 1:00)

会場 日本薬学会 長井記念ホール(渋谷区渋谷 2-12-15)

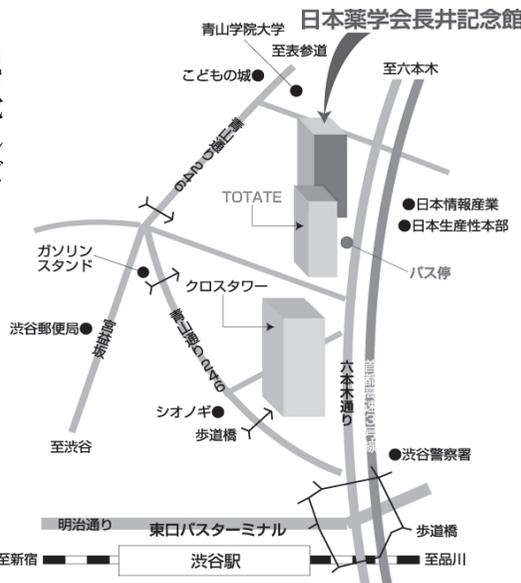
挨拶 (公財)宮川庚子記念研究財団 理事長 三田村圭二
講演 B型およびC型肝炎から肝臓にならないための方策
— 肝臓になりやすい人、なりにくい人の判別 —
虎の門病院 分院長 熊田博光 先生

質疑応答

定員：300名 入場料：無料

事前登録制です。電話、はがき、FAXにて住所、氏名、電話番号、希望人数を明記の上、お申し込みください。お申し込みがない場合ご入場いただけないこともございますのでご了承ください。

申込先：特定非営利活動法人東京肝臓友の会
〒161-0033 新宿区下落合 3-14-26-1001
電話：03-5982-2150(火~金 10:00~16:00)
FAX：03-5982-2151



- 主催 (公財)宮川庚子記念研究財団
港区南青山 2-19-8 電話 03-5414-8581
- 後援 東京都福祉保健局、渋谷区、
渋谷区医師会、港区医師会
- 協賛 特定非営利活動法人 東京肝臓友の会

- 徒歩：JR渋谷駅東口より高樹町方面へ
高速道路3号線沿いに8分
- 都バス：JR渋谷駅東口「学03日赤医療センター行き」
一つ目「渋谷3丁目」下車すぐ

本会報掲載の記事を転載する場合はご連絡ください。

頒布価格500円(会費に含まれている)