

東京 肝臓のひろば

令和4年(2022年)4月号

第247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4-27-5-201
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>



道路元標—東京都日本橋—

絵 故・山高定三



東京肝臓友の会主催 東京都委託事業

肝臓病医療講演会・相談会 「自己免疫性肝疾患を学ぶ」

講師

銭谷 幹男先生

(赤坂山王メディカルセンター院長)



日時 2022年1月23日(日) 14:00 ~ 14:50

場所 ステーションコンファレンス東京 (web 開催)

(司会 古川祥子) 本日は東京肝臓友の会主催のweb講演をご視聴いただき、ありがとうございます。司会を務めます、東京肝臓友の会スタッフの古川祥子と申します。よろしくお願いいたします。

では、銭谷幹男先生のプロフィールをご紹介します。

1975年に東京慈恵会医科大学をご卒業。同大学院医学研究科博士課程を修了され、これまでに同大学院医学研究科消化器内科学教授、同大学総合健診・予防医学センター長／教授を歴任されました。現在は、赤坂山王メディカルセンター院長、国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授でいらっしゃいます。

銭谷先生は長年、肝臓病、特に自己免疫性肝疾患の分野では第一人者として研究をしてこられました。現在まで数多くの患者を診察され、信頼を集めていらっしゃいます。東京肝臓友の会でも20年以上前から毎年のようにご講演を

もくじ | Index |

東京肝臓のひろば 247

2 医療講演会講演録

「自己免疫性肝疾患を正しく学ぶ」

銭谷幹男 先生 (赤坂山王メディカルセンター院長)

24 PBC・AIH・PSC通信

25 ジコメン・メディカル・シンヤク 寄稿

帝京大学医学部付属病院 田中 篤 先生

26 東京肝臓友の会 活動日誌 (2月、3月)

27 情報BOX

28 オンライン交流会のお知らせ

いただいてきました。本日はインターネットを通じて形ですが、自己免疫性肝疾患についてお話しできます。

では銭谷先生、どうぞよろしくお願いいたします。

(銭谷幹男先生) 皆さんこんにちは。ただいまご紹介いただきました、赤坂山王メデイカルセンターの銭谷でございます。今日は自己免疫性肝疾患についてお話しさせていただきます。

●自己免疫性肝疾患とは何か？

一般的には「免疫」は外から入ってきた異物を排除するためにあるのですが、排除の免疫機構が自分の細胞に向かってしまうのが自己免疫疾患です。本来は自分に対しては攻撃しないはずなのに攻撃が起こってしまう、免疫異常とも言えます。実際この免疫異常の病気は全身に及んで、頭から足の先までいろいろな病気があるので

ですが、肝臓にも自己免疫疾患が存在します。

どのような病気かというところ、大きく3つあります(図1)。自己免疫性肝炎(AIH)、原発性胆汁性胆管炎(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)です。免疫というのは特異性があることが特徴です。例えばインフルエンザのワクチンを打ったからといって新型コロナウイルスの予防にはならないのと同じで、免疫には必ず1対1で特異性があります。自己免疫性肝炎(AIH)は肝細胞に対して自己免疫反応が起こります。原発性胆汁性胆管炎(PBC)は、小葉間胆管という肝臓内の胆汁を流す細い管に対して免疫反応が起こり、破壊が生じる病気です。原発性硬化性胆管炎(PSC)は、画像検査で見える太い胆管が障害されてくるという病気です。

【1】自己免疫性肝炎(AIH)

ではさっそく、3つの病気それぞれについてお話しします。

まず自己免疫性肝炎です。英語ではAutoimmune hepatitis、AIHと略されることが多いです。わが国では指定難病の95番(注※疾患ごとに割り振られた告示番号)。中年女性に好発して男女比は1対6と言われていますが、最近は男性症例もかなり増えてきています。患者数については、2004年度の調査では全国で9千人が集積されて、人

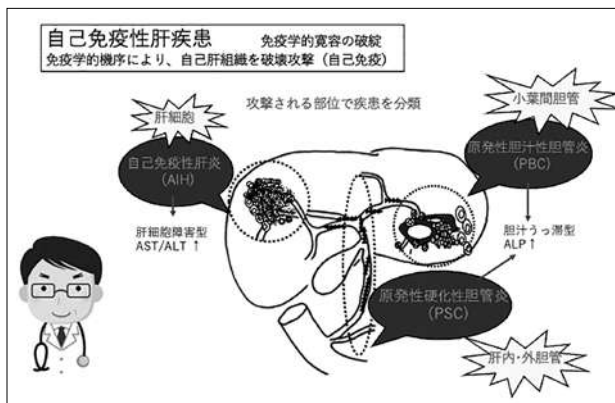


図1

口10万人あたり9人でしたが、2018年度の調査では3万人、人口10万人あたり24人でした。増加しているように見えますが、これは診断される症例が増えてきたからで、病気そのものがどんどん増えているわけではないと思います。その結果として男性症例の診断例も増加しており、男女比は1対4まで低下してきています。

●AIHの診断

例えばリウマチなどなかなか原因がわからないのと同様に、肝臓における自己免疫疾患も原因が不明です。一般に肝臓の病気、特に肝炎のような病気というとわが国では肝炎ウイルスの感染がありますが、自己免疫性肝炎はこのような原因がわからなくて肝細胞障害が起こってきます。自己免疫の現象として、自己抗体あるいは免疫グロブリンの上昇があります。ただし他の肝疾患で自己抗体が陽性になることもありますし、

自己免疫性肝炎でなくても、肝臓の病気が進んでくるとγグロブリン(免疫グロブリン)が上がってくることもあるので、特徴としては挙げられますが診断の決定打にはならないのです。免疫の病気なので、免疫を抑制するお薬を使うのですが、これも決定打ではありません。

ではどう診断するのかというと、まずとにかく既知の肝障害の原因、ウイルス肝炎や薬物性肝障害、あるいは代謝性の障害を鑑別・除外していきます(図2)。特徴的なのは9割くらいの人で抗核抗体が陽性、または抗平滑筋抗体が陽性になるので、自己抗体を測ります。さらに免疫グロブリン(IgG)が高いかどうか調べます。肝生検ができれば、いわゆる慢性肝炎の像のinterface hepatitisや形質細胞の浸潤が多いということがあります。しかし大きな特徴は、副腎皮質ステロイドが非常によく効くことです。他

の肝疾患ではそれほど効かないのに対して、この病気は免疫異常なので副腎皮質ステロイド、一般的にはプレドニゾロンを使いますが、これが非常によく効きます。逆にステロイドがうんと効いたら、やはり自己免疫性肝炎だったんだなと後から診断することもあります。これは診断的治療ではなく治療的診断になってしまい、診断と治療が逆行するのであまり良い形とは言えません。自己免疫

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著効 を示す

- 典型例 : 上記項目で1を満たし、2-5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、2-5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2

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3

性肝炎の典型例は、図にあるようにまず1番目の既知の原因が否定されて、なおかつ2番目から5番目のものが3つ以上ある場合です。それが3つ揃わない場合には非典型例となります。

既知の原因の鑑別・除外ですが、肝炎ウイルスについてはウイルスのマーカーを調べれば簡単に除外できます(図3)。お酒を飲んでいいる方、あるいは代謝性疾患も鑑別できる。一番厄介なのは

は薬物性肝障害です。なぜなら薬物性肝障害を契機に自己免疫性肝炎を発症する場合があるので、これは区別がなかなかつきません。最近では自己抗体が高頻度に陽性になる非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) / 肝疾患 (NAFLD) が問題になっていますが、これは肝臓に脂肪が溜まっているので鑑別できません。肝生検をしなくても、超音波やCTで肝臓内の脂肪が多ければわかる。これらの否定をしなから、原因がわからないけれども肝障害が続く場合には自己免疫性肝炎を疑うということになります。

では臨床的に医者さんはどうやって診断するのか。それには改訂版あるいは簡易型の国際スコアリングシステムというものが提唱されています(図4)。改訂版のスコアリングは非典型例なども含めて診断できるのですが、かなりいろいろな検査をしないといけないので、一般外来ですべての項目を満たして診断することは多少

改訂版、簡易型 国際スコアリングシステム

項目	スコア	ポイント	項目	スコア	ポイント
ALT/AST値	>1.5	+2	他の自己免疫疾患の合併あり	+2	
	<1.5	+1			
γ-GT値	>1.5	+1	他の自己抗体	+2	
またはALP値	1.0-1.5	+1	(ANA抗体、LCI抗体、p-ANCA)		
(正常範囲)	<1.0	+0			
ANA、AMA、	2.0	+2	組織所見	Interface hepatitis	+3
AMA抗体	1.0	+1	急性炎症性	+3	
AMA抗体	<1.0	+0	慢性炎症性	+2	
			胆汁性肝炎	+1	
AMA	陽性	+4	胆汁性肝炎	+1	
ライムステスト	陽性	+3	胆汁性肝炎	+1	
	陰性	+0			
胆管	あり	+4			
	なし	+0			
アルブミン	<2.0g/dl	+1			
	>2.0g/dl	+0			

簡易型

- 診断 特異性に優れる
- 自己免疫的所見が強いAIH類似症例と真のAIH症例の鑑別に有用
- ◆ ステロイド使用の判断ができる
- ✓ 非定型例を見落とす可能性がある

改訂版

- 診断 感受性に優れる
- 自己免疫的な所見が目立たない非定型例も拾い上げて診断できる

自己抗体	ANA or AMA	>1.4	+1
	ANA or AMA	>1.4	+2
	AMA抗体	>1.4	+2
	Autoantibody negative	陰性	+0
IgG	正常範囲の1.5倍以上	+1	
	正常範囲内	+0	
組織所見	典型的	+3	
	非典型的	+1	
	なし	+0	
肝臓を疑うスクリーンテスト	あり	+2	
	なし	+0	

総計: 7点以上 診断: 4点

困難です。簡易型のスコアリングは、そこまでの検査はせず比較的簡単に診断ができるのですが、簡易型ですら軽症例などを見逃してしまうことがあります。やはり診断がなかなか難しいのですが、とにかく既知の原因を否定して、原因が不明の肝障害がある場合に

は自己免疫性肝炎をまず疑うことが大事です。疑わない限りは、診断は先に進みません。

つい最近までは、一般的には自己免疫性肝炎はほとんど慢性肝炎で、組織を見るとinterface hepatitisが特徴的だと言われていたのですが、実は急性型の発症も多いことがわかってきました(図5)。これは診断が難しい。なぜならば急性発症型は自己抗体

非定型自己免疫性肝炎

急性発症症例	25-75%
急性重症型	3-6%
無症候性発症	25-34%
自己抗体陰性症例	19-22%
非定型の組織学的所見症例	29%
移植後発症症例	8-12%
いわゆるオーバーラップ症例	

これら症例は現在の診断指針や診断スコアでは診断困難

が陽性とか、IgGが上がっている症例が少ないのです。重症化する場合もある。急性発症型は、報告にもありますが25%以上あります。つまり診断がなかなかつかない症例が25%くらいあるということです。もう一つ大事なのは、全く症状がなくてたまたま検診で肝機能が悪いと言われて、自己免疫性肝炎と診断される人も2割くらいいるのです。さらに、他の自己免疫性疾患、原発性胆汁性胆管炎(PBC)や原発性硬化性胆管炎(PS)との合併・オーバーラップという症例もあるので、この辺りもやはり診断は難しいということになります。

● AIHの治療

いったん診断が決まれば、副腎皮質ステロイドであるプレドニゾンという薬を使うと、94%以上の方で上昇していたALT、い

わゆる肝臓の酵素が正常化します(図6)。プレドニゾンの初期投与量は、1日に体重1kgあたり0.6mg〜0.8mg。日本の女性は体重50kgくらいなので、1日40mg〜60mgを使えばだいたいALTは正常化します。そうは言っても、ステロイドは肥満になったりニキビが出たりいろいろな副作用があります。免疫が弱くなったり他の病気になることもあったり、あるいは元々の病気があってステロイド

治療



- ▶ 診断確定例では原則としてプレドニゾンによる治療を行う
：我が国では75%がCS治療を受け 94%がALT正常化している
- ▶ 初期投与量は充分量(0.6-0.8 mg/kg/日以上)とし
血清ALT値、IgG値の改善を効果の指標に漸減する
- ▶ 維持量は血清ALT値の正常化をみて決定する
- ▶ 再燃を繰り返す例や
副作用でプレドニゾンを使用しにくい例では
アザチオプリン(保険未収載:50-100mg/日)の使用を考慮する

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

PSC オンライン交流会のお知らせ

Web会議システムの「Zoom」を使って、 気軽にお話ししましょう♪

2022年5月15日(日) 15時～17時

対象 PSC(原発性硬化性胆管炎)の患者・家族の方

申込方法 メールにてお申し込みください。

申込〆切 5月12日(木)



① お名前 ② 電話番号 ③ 5/15 PSC交流会参加希望

①②③を明記の上、seikyu@tokankai.com までご連絡ください。

折り返し、ご案内のメールをお送りします。

☆ いつもの患者交流・情報交換・おしゃべりの輪に、今回は、治験コーディネーターさんもゲストで参加されます。

※ PBCやPSCの治験を行っている医療機関に所属しておられる方です。

※ 個別の治験についての相談・質問にはお答えできませんのでご理解ください。

☆ 3日経っても当会からのメール返信がない場合は、迷惑メールと判断されて届いていない可能性があります。上記アドレスから受信できるよう設定をご確認いただき、再度ご連絡をお願いします。

☆ ご使用のパソコン・タブレット・スマートフォンに、予めZoomアプリのインストールをお願いします。

PBC、AIH、PSC 各交流会のご報告

2022年1月から3月にかけて、PBC、AIH、PSCのオンライン患者交流会(Zoom)をそれぞれ開催しましたのでご報告します。

・1/30(日) PBC交流会 6組参加

現在の状況や気がかりなことなど、情報交換しながらじっくり話すことができました。病気との付き合い方の話題では、前向きにとらえる、趣味や仕事など病気以外のことに集中する時間をつくる、などヒントがたくさん挙がり、趣味を紹介しあったり楽しい時間になりました。

・2/6(日) AIH交流会 9組参加

今回もステロイド(プレドニゾロン)の服用量、副作用や合併症についての話題が中心でした。AIHと一口に言っても皆さんの状況は様々ですが、同じ病気の仲間が集まって経験や疑問点や不安なことを話し合える機会は大事なだと実感しました。

・3/21(月・祝) PSC交流会 9組参加

脳死肝移植の経験談のほか、検査数値についての疑問や、新薬の治験の進捗がどうなっているのか?などの話題が出ました。食生活については、病気に直接影響しないとしても皆さんそれぞれ体調に合わせて、(脂質を摂り過ぎないなど)工夫をしているようでした。

(PBC・AIH・PSC部会 古川)

B型肝炎オンライン交流会のお知らせ

Web 会議システムの「Zoom」を使って、
みなさんでお話ししましょう



▶▶▶▶▶ 2022年5月21日(土)
13:30~15:00



申込方法：メールにてお申し込みください
申込締切：5月15日(日)

B型肝炎の患者さんやご家族の方、ぜひご参加ください

- ①お名前 ②電話番号 ③5/21 オンライン交流会参加
①②③を明記の上、kanzou@tokankai.com までご連絡ください
折り返し、ご案内のメールをお送りします。

同病者による面談相談

新薬のこと、治療のこと、なんでもお気軽にご相談ください

日時：4月30日(土)5月30日(月)6月30日(日)

13時30分～16時30分(1人1時間)

場所：東京都障害者福祉会館1階 相談室

対象：東京都在住、在勤の方優先

主催：東京都

相談料：無料(予約制)

相談員：米澤敦子(東京肝臓友の会 事務局長)

申込方法

※電話でお申し込みください。

【申込先】 都障害者福祉会館相談係
〒108-0014 港区芝5-18-2
☎ 03(3455)6321

【交通案内】

- ◆JR「田町駅」西口徒歩5分
- ◆都営三田線「三田駅」出口A8 徒歩1分
- ◆都営浅草線「三田駅」出口A7 徒歩1分

