

Title	非定型的自己免疫性肝疾患をめぐる諸問題
Sub Title	
Author	稲垣, 恭孝(Inagaki, Yasutaka)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.2 (2006. 6) ,p.91- 96
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	講座
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060600-0091

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

講 座

非定型的自己免疫性肝疾患をめぐる諸問題

日本網管病院内科 消化器肝臓病センター

いな がき やす たか
稲 垣 恭 孝

Key Words : 非定型的自己免疫性肝疾患, 自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変, 原発性硬化性胆管炎

はじめに

一般に自己免疫性以外の肝障害の原因として A, B, C, D, E 型肝炎ウイルスによるウイルス性肝炎, 薬物性肝障害, アルコール性肝障害, 代謝性肝疾患, 肉芽腫性肝疾患, 非アルコール性脂肪肝 (non alcoholic fatty liver disease : NAFLD), 非アルコール性脂肪性肝炎 (non alcoholic steatohepatitis : NASH), 非肝炎ウイルスによる肝炎, 腫瘍性肝障害, 循環障害に伴う肝障害, 種々の全身性疾患に伴う肝障害などが挙げられる。従って自己免疫性肝疾患の診断にはまず十分これらを鑑別, 除外する必要がある。

自己免疫性肝疾患としては自己免疫性肝炎 (auto-immune hepatitis : AIH), 原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis : PBC), 原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis : PSC) が知られている。病変の主座は AIH では肝細胞, PBC では小葉間胆管, PSC では肝内外胆管であることはわかっており独立した疾患と考えられているがこれらの疾患の病因および発症機序は自己免疫機序が想定されているものいまだ不明と言わざるを得ない。それゆえ現時点では自己免疫性肝疾患各々に真に特異的な診断方法や根本的治療法はないが, 我が国の難治性の肝炎研究班の診断基準^{1), 2)}や国際診断基準³⁾が提唱されており典型例の診断はそれほど難しくはない。

治療も AIH については我が国の AIH の治療指針⁴⁾も呈示されており大部分は副腎皮質ステロイドに対する反応は良好である。しかし本稿でとりあげるような非定型的な自己免疫性肝疾患が約 10-15% 存在し診断に苦慮する場合も少なくない。また AIH でも診断が遅れ肝硬変に進展してしまった例や劇症化例などでは副腎皮質ステロイドの効果が不良で予後不良である。従って非定型的

な自己免疫性肝疾患の診断治療には注意を要し一般医家や専門外の医師はもとより肝臓専門医にとっても臨床, 重要な問題である。これまで肝臓学会および消化器病学会でもしばしば取り上げられ, ワークショップなどのテーマとなっている^{4), 5)}。本稿では通常非定型例としてとりあげられる PBC+AIH overlap 症候群や autoimmune cholangitis (AIC) だけではなく診断あるいは治療上注意を要する自己免疫性肝疾患の非定型例を広くとりあげ以下各々につき当院の症例に一部言及しつつ概説する。

非定型的自己免疫性肝疾患 (variants of autoimmune liver diseases) とは

典型例としての症候, 血液生化学的所見, 自己抗体, 病理組織所見, 副腎皮質ステロイドに対する治療反応性などに合致しない症例, 診断基準の除外項目を併せ持つ症例や 2 つ以上の自己免疫性肝疾患の病像を同時あるいは異時に併せ持つ症例などが挙げられる。戸田らの全国アンケート集計⁶⁾によると自己免疫性肝疾患 640 例中 64 例 (10.0%) で主治医 (+施設病理医) により非定

第 1 表 : 日本網管病院における各種自己免疫性肝疾患と非定型例

		非定型例	
AIH	48 例	劇症化 AIH	2 例
		急性発症型	11 例
		ANA(-)ASMA(-)AIH(cryptogenic hepatitis)	1 例
		HCV(+)AIH	1 例
		SLE+AIH	1 例
		PBC+AIH overlap	1 例
PBC	31 例	AIC(AMA(-)PBC)	5 例
PSC	2 例		

型例と診断されている。一方治療上問題となる非定型例として副腎皮質ステロイド抵抗性の AIH, 自己免疫性劇症肝炎, C型肝炎合併 AIH 例の治療などが挙げられる。表1に市中病院である当院における自己免疫性肝疾患患者数と非定型例を示す。

A. 非定型的 AIH

1) 自己抗体: 抗核抗体 (ANA), 抗平滑筋抗体 (ASMA) とともに陰性の AIH, cryptogenic chronic hepatitis

Manns ら⁷⁾は AIH を同定される自己抗体の種類により type I, IIa, IIb, III の3型に亜分類することを提唱している (表2)。本邦の AIH では95%が ANA 陽性の AIH type I であり, ASMA は40-60%前後で陽性である。ASMA はなぜか未だに健康保険適応となっていないため検索される率が低いと推測される。しかし本邦の AIH の集計では ANA 陰性の AIH は5%前後存在しそのうち ASMA のみ陽性の症例があり以前は AIH type IV とされていた。従って特に ANA 陰性例では ASMA も測定することは AIH の診断上重要である。しかし AIH type IV は病状, 副腎皮質ステロイドなどの治療効果は ANA 陽性の AIH type I と変わらないとされており独立して分類する意義は少なく今日では type I に包含して扱われている。当院でも ANA (-) ASMA (+) の AIH を2例経験しているがいずれも副腎皮質ステロイドに対する反応は良好であった。

一方 ANA 陰性かつ ASMA 陰性で AIH と診断されている症例も413例中の5例 (1.2%) で認められたと報告されている⁸⁾。両者陰性でも国際診断基準で AIH と診断できれば AIH として治療すべきと考えられる。また ANA 陰性かつ ASMA 陰性の症例5例のうち3例 (60%) は後述する急性発症型 AIH であったと報告されている。

ANA, ASMA 以外の自己免疫性肝炎関連の自己抗体として AIH type IIa で高力価に出現するとされている LKM1 (type 1 liver/kidney microsome antibody) がある。欧米では AIH type IIa は小児や若年女性に好

発し I 型糖尿病や自己免疫性甲状腺炎を高率に合併するとされているが本邦の AIH では LKM1 が認められることは極めて稀である。

LKM1 は P450・2D6 を標的抗原とすることがわかっており, その一部に C 型肝炎ウイルスとの分子相同性が存在する。AIH type IIb は HCV (+), LKM1 (+) の症例であり IFN 治療により HCV が消失すると自己抗体も消失することから真の自己免疫性肝炎には含めないのが妥当である。Anti-SLA (anti-soluble liver antigen antibody) 陽性の AIH type III については後述するがいずれにしても LKM1 も Anti-SLA も本邦 AIH では検出されることはごく稀であり診断的意義は少ない。

しかし他の肝疾患が除外診断により否定的であり通常の AIH の診断基準は満たさないが AIH と考えられる症例が存在する。その場合, 経過を追跡していると定型的な自己抗体が出現したり, 血清γグロブリンが2.0 g/dl 以上に上昇してきて診断基準をみたすようになる症例と終始, 既知の定型的自己抗体はすべて陰性のままであるが肝組織所見, 副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤が有効であることなどから非定型的 AIH と考えられる症例がみられる。全国アンケート集計⁹⁾による自己免疫性肝疾患640例中30例 (4.7%) のその他の分類に含まれる症例である。

既知の肝炎ウイルスマーカー陰性, 自己抗体陰性の原因不明の肝障害をみた場合, 非 B 非 C 型ウイルス性肝炎, NAFLD, NASH などの他, 非定型的自己免疫性肝疾患の可能性も考慮する必要がある。なお逆に NAFLD ないし NASH の20%に ANA が陽性, 3%に ASMA 陽性であるとの報告もありこの場合肝生検を施行しないと鑑別は難しく注意を要する。

Czaja ら¹⁰⁾によれば原因不明の cryptogenic chronic active hepatitis は年齢, 性別, 副腎皮質ステロイドに対する反応性などで通常の AIH と変わらないこと, ASMA や ANA とは別の自己抗体である anti-SLA または anti-LP (anti-pancreas antibody) が40%と高い陽性率を示すこと, また anti-SLA/anti-LP 陽性例では HLADR3 が60%にみられることを報告している。

しかし anti-SLA または anti-LP については Miyakawa ら¹¹⁾は日本人では anti-SLA/LP の陽性率は低く ANA または ASMA 陽性の AIH type I の75例中の7例 (6.7%) のみで陽性で, cryptogenic hepatitis の3例では認められなかった (0%) と報告している。

anti-SLA や anti-LP の他にも anti-LC1, p-ANCA, anti-ASGPR, anti-sulfatide など種々の自己抗体と AIH との関連が報告されており AIH 非定型例では検討

第2表: 自己免疫性肝炎の自己抗体による亜分類

AIH subtype	ANA and/or ASMA	antiLKM1	antiSLA	HCV
I型	+	-	-	-
IIa型	-	+	-	-
IIb型	-	+	-	+
III型	-	-	+	-

する必要がある。未だ真に疾患特異的なマーカーは見つかっておらず更に検討を要するが、通常の AIH 関連自己抗体が陰性の AIH が非定型例として存在することは知っておく必要がある。

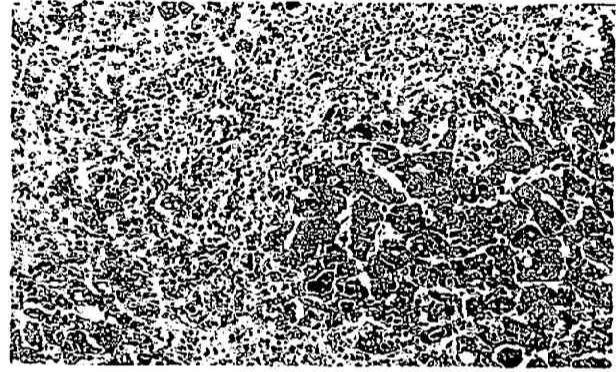
2) 急性発症型 AIH

AST/ALT の著明な上昇を呈し急性肝炎様に発症する AIH は急性発症型 AIH (acute-onset or acute type AIH) と呼ばれており、肝組織所見は慢性肝炎の急性増悪である症例の他に肝組織像でみても急性肝炎像を示す症例が存在するとされている。我が国の AIH の診断指針にも組織学的所見について時に急性肝炎像を呈すると記載されている。急性発症型 AIH では当初は自己抗体陰性ないし低値陽性、 γ グロブリン 2.0 g/dl 以下のことも多く、AIH スコアも低値で AIH と確定診断できないことが少なくない。その後経過を追うと自己抗体の出現、 γ グロブリンの 2.0 g/dl 以上へ上昇をみることも多いが重症型ではその頃になり治療を開始したのでは遅い場合もあり注意を要する。また急性発症重症型では通常の AIH より若年発症が多いとする報告もある。原因不明の急性肝炎、急性肝障害を見た場合常に AIH も鑑別診断に入れておく必要がある。またある時点で AIH の診断基準を満たしていなくても AIH の可能性を完全には除外せず慎重に経過をフォローアップする必要がある。一時的に自然寛解しその後しばらくして急性増悪し重症化する場合もあり慎重な対応が求められる。

3) 自己免疫性劇症肝炎急性型、亜急性型、遅発性肝不全 (late onset hepatic failure: LOHF)

自己免疫性肝炎は劇症肝炎、LOHF の原因としても最近注目を集めており、劇症化例では早期にステロイドパルス療法など積極的治療が必要であるが肝不全が進行したあとでは副腎皮質ステロイドも必ずしも有効ではなく予後不良である。肝移植が必要となる場合も少なくない。原因不明の劇症肝炎、LOHF では自己免疫性の可能性も念頭において診療に当たる必要がある。

藤原らによる 1998-2003 年の劇症肝炎の全国集計では¹⁰⁾劇症肝炎+LOHF のうち自己免疫性と考えられるのは 698 例中 48 例 (6.9%) と報告されている。また自己免疫性例は急性型では 316 例中の 5 例 (1.6%) に対し亜急性型の 318 例中の 34 例 (10.7%)、LOHF の 64 例中の 9 例 (14.1%) を占めていたと報告されており、自己免疫性例は劇症肝炎亜急性型、遅発性肝不全の経過をとる場合が多いことがわかる。図 1 に当院の自己免疫性亜急性型肝炎例の剖検時肝組織所見を示す。亜広範壊死を呈し形質細胞を伴う多数のリンパ球浸潤がみられる。なお免疫組織染色では細胞障害性 T 細胞 (CTL) を多



第 1 図 自己免疫性肝炎劇症化 (亜急性型肝炎) の剖検時肝組織所見

数認めている。

4) 副腎皮質ステロイド抵抗性あるいは無効の AIH

わが国の AIH の約 90% は HLADR4 が陽性で中年女性が多く副腎皮質ホルモンに対する反応性が良好で 90% 以上で副腎皮質ステロイドが有効である。国際診断基準に副腎皮質ステロイドの有効性の項目があるくらいであるが前項で述べたごとく治療開始が遅れた例や重症化劇症化例などで副腎皮質ステロイド無効例があり注意を要する。副腎皮質ステロイド無効例ではステロイドパルス療法、アザチオプリンの併用やサイクロスポリン、タクロリムスの投与も試みられている。しかし劇症化例では経過により適切な時期に肝移植を考慮すべきである。

欧米の AIH では HLA は DR3 と DR4 の両方が認められ、DR3 陽性の AIH は若年者に多く、その一部は副腎皮質ホルモン抵抗性であるといわれている。

B. 自己免疫性胆管炎 (autoimmune cholangitis: AIC)、AMA 陰性原発性胆汁性肝硬変。

Brunner ら¹¹⁾は 1987 年に抗ミトコンドリア抗体陰性であるが臨床生化学的、肝組織学的に慢性非化膿性破壊性胆管炎を認め抗核抗体陽性でステロイドや免疫抑制剤が著効する症例を報告し immunocholangitis と名付けた。その後 1992 年 Michieletti ら¹²⁾も臨床生化学的、肝組織学的には原発性胆汁性肝硬変に合致するが抗ミトコンドリア抗体が陰性の 13 例について検討しいずれも抗核抗体陽性で特に 8 例は高抗体価を呈したとし autoimmune cholangitis (AIC) という名称を提唱した。

1993 年 Ben-Ari, Sherlock ら¹³⁾も同様の 4 例を報告し PSL の有効な例が多い点などより当初は autoimmune cholangiopathy と呼ぶことを提唱し AIH の subgroup と位置付け注目を集めた。我々も RA に合併

した、AMA 陰性であるが肝組織学的には PBC に合致する肉芽腫、非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC) などを呈し AIC に相当する PSL が有効な症例を報告している¹⁴⁾。PBC のうち ANA 陽性かつ AMA 陰性の症例は本邦では 2.6%、Berg らによれば 2.5% と報告されている。但し AMA の陽性率は測定法により異なる。通常の蛍光抗体間接法による AMA では PBC の約 90% で陽性である。一方 ELISA 法による IgG クラスの抗 pyruvate dehydrogenase (PDH) 抗体測定がミトコンドリア M2 抗体として検査機関にて普及し診断基準にも加えられているが陽性率は蛍光抗体法よりやや低い。それに対し Western immunoblot 法を用い各種ミトコンドリア抗原である PDH-E2, protein X, BCKD-E2, OGDH-E2 に対する IgG, IgM, IgA class の抗体を同時測定すると陽性率は高率で真の AMA 陰性 PBC は稀と報告されている。

結局その後種々の議論がなされたが諸家の検討では AMA 陽性の PBC と AMA 陰性、抗核抗体強陽性のいわゆる AIC に本質的差異は認められず現在では AIC は独立した疾患概念というより AMA 陰性の PBC, PBC の亜型と考える見解が大勢を占めている¹⁵⁾。

C. overlap 症候群

1) PBC+ AIH overlap 症候群, AIH+PBC mixed form

PBC+ AIH overlap 症候群は 1970 年 Popper らが最初に報告した概念であり病理組織学的には PBC に合致する非化膿性破壊性胆管炎を認め、AMA 陽性であるが組織学的に肝炎像もあり ASMA 陽性で臨床像、生化学的所見は慢性活動性肝炎の経過をとる AIH の臨床像が優位な病態であるとした。その後 Kloppel G, Berg ら¹⁶⁾は同様の症例を報告し CAH-PBC, mixed type, 後に mixed form と呼称し副腎皮質ステロイドの投与が必要とした。一方、Lohse, Meyer zum Büschenfelde ら¹⁷⁾は PBC に罹患した患者のうち遺伝的に肝炎像を強く呈する素質を持つ者がこれらの症例にあたり overlap ではなく PBC, hepatic form と呼称した。

このような PBC と AIH の病像を同時に併せ持つ PBC+ AIH overlap 症候群と診断されている症例は本邦では戸田らの全国アンケート集計⁶⁾によると 640 例中 37 例 (5.8%) で主治医 (+施設病理医) により診断されている。しかしこのうち肝臓病理専門医 3 名による見直しが行われた 26 例では 7 例のみが overlap 症候群の可能性があると診断されたにとどまり残り 19 例は AIH, 13 例は PBC と診断されている。

PBC+ AIH overlap 症候群の頻度は欧米では Poupon ら¹⁸⁾によると PBC の 9.2% に、Czaja ら¹⁹⁾によると PBC の 19%, AIH の 5% にみられると報告されている。

一般に PBC の 30-70% で抗核抗体が陽性、一方 AIH の 5-10% で抗ミトコンドリア抗体が陽性とされており単に自己抗体のパターンで診断すると overlap 症候群は過剰診断となる。

中沼らによると²⁰⁾病理学的には PBC でも胆汁うっ滞性変化が顕著な古典的 PBC に加え種々の程度で肝炎性変化が同時に見られる症例が約 30% 程度あり、interface hepatitis として peace meal necrosis が種々の程度に出現し、その他に肝実質炎 (lobular hepatitis) が 17-13% 程度みられると報告している。従って PBC で肝炎性変化が特に高度の場合のみ overlap と診断すべきとしている。逆に AIH でも種々の程度の胆管障害がみられ、肝炎性胆管障害に加え PBC 型の破壊性胆管障害を示すものも少数あるが PBC 合併の診断は胆管障害に加え胆管消失や肉芽腫の有無、胆汁うっ滞などの所見を総合して評価する必要があるとしている。Czaja らは AIH で破壊性胆管炎は 7%, 胆管消失は 5% にみられるとしているが木下らはいずれも 0% としている。

臨床上前問題となる治療法については本邦全国アンケート集計⁶⁾によると PBC+AIH overlap ではプレドニゾン (PSL) 単独 10 例あるいはウルソデオキシコール酸 (UDCA) 単独投与 23 例に比べ PSL+UDCA 併用投与症例 14 例で最も改善率が高いと報告している。Poupon ら²¹⁾も厳密に診断された PBC+AIH overlap 症候群 17 例で UDCA 単独の 11 例と UDCA+免疫抑制剤投与の 6 例を 7.5 年追跡した検討で線維化の進展抑制に併用投与群が UDCA 単独群より勝っているとの成績を報告している。しかしいずれも retrospective な集計である。

一般に PBC では骨粗鬆症を来し易く PSL の使用には慎重を要するため UDCA あるいはベザフィブラートを基本とし AIH 像が前景にたつ症例や AIH 像が高度な時期に限定して PSL を使用することが無難と思われる。また PBC+AIH overlap の診断そのものに混乱がみられるため今後、疾患概念、治療法と予後など臨床的意義を更に明らかにする必要がある。

2) AIH+PSC overlap 症候群

AIH+PSC overlap 症候群は本邦の自己免疫性肝疾患 640 例中 1 例で報告されているのみで本邦では極めて稀である⁶⁾。むしろ PSC は潰瘍性大腸炎を合併する頻度が高くその点の精査が必要である。

欧米では Beuers²²⁾によると AIH-PSC overlap 症候群は小児、青年または若年成人の AIH または PSC の 6~8% にみられるとしている。

3) 自己免疫性肝疾患相互の異時性移行

PBC と AIH が同時性に見られるのが overlap であり、異時性に見られるのが PBC と AIH 相互の移行例と考えられる。

異時性の PBC→AIH への移行変貌例は本邦および諸外国例共報告されている。しかしその逆の AIH→PBC への移行例はそれに比べ明らかに稀とされている。

D. HCVRNA 陽性 AIH

IFN は慢性関節リウマチ、AIH などの自己免疫性疾患を誘発したり、既存の自己免疫性疾患を増悪させることが知られており、AIH は IFN 投与の禁忌とされている。逆に副腎皮質ホルモンなどの免疫抑制剤は B 型肝炎に対する程ではないが HCV 増殖を促し C 型肝炎の悪化を招く恐れがある。HCV 陽性の患者への肝移植直後は、ペグインターフェロン+リビリン併用療法が施行困難な上、免疫抑制剤投与で下線維化と胆汁うっ滞が急速に進む症例 (fibrosing cholestatic hepatitis) があることが知られている。C 型肝炎は移植後では通常と異なる経過をとり治療が難しく移植後 5 年で肝硬変になる症例もある。

HCVRNA 陽性で ANA 陽性、高γglob 血症を呈する C 型慢性肝炎が 10-20% 存在し治療法が問題となる。また C 型慢性肝炎は自己免疫性慢性甲状腺炎や免疫性血小板減少症を合併することが少なからずある。HCVRNA 陽性の慢性肝炎で見られる ANA が単なる C 型慢性肝炎に随伴する自己免疫現象なのか真の I 型 AIH の合併を意味するのかが問題となる。

わが国の難治性の肝疾患に関する研究班から C 型肝炎ウイルス感染をともなう AIH についても AIH 診断治療指針のなかで言及されており¹⁾それによると国際診断基準のスコアが高い症例では副腎皮質ホルモンの投与が望ましく、スコアが低い症例は IFN 投与を考慮することになっている。しかしそれが実際妥当か否かは治療経過を注意深く観察し判断する必要がある。ANA 低力価、HCV 低ウイルス量あるいはセログループ 2 の症例は慎重に IFN を試してよいと思われる。また症例によっては副腎皮質ホルモンと IFN の併用療法が必要とする報告者もいる。

E. 薬物誘発 AIH.

IFN 以外にも薬物を使用している患者で自己抗体陽

性の肝障害が認められることが知られており、その場合は①もともとあった AIH に薬物性肝障害が合併した場合、②AIH が薬物により誘発された例、③薬物性肝障害に単に自己免疫現象をともなう場合などが考えられ、これらを鑑別することが必要である。メチルドーパ、ミノマイシン、イソニアジド、HMG-CoA 阻害剤の atorvastatin などの薬物が誘因と考えられる AIH が報告されている。まず使用している薬物について一般的薬物性肝障害の他 AIH 誘発についての報告があるか否か情報を収集する必要がある。臨床経過と肝生検組織所見が鑑別診断に重要であるが実際には鑑別困難な場合も少なくない。AIH ではないと判断した場合でも副腎皮質ステロイド中止後の慎重な経過観察が必要である。

F. 全身性自己免疫性疾患、膠原病との合併例、SLE+AIH, Sjögren+AIH, Sjögren+PBC など

全身性自己免疫性疾患 (SLE, RA, Sjögren, PM, PSS など) の経過中に肝障害が出現したときその肝障害が全身性自己免疫性疾患自体によるものか AIH や PBC などの合併によるものか、その他の原因によるのかが問題となる。原病に伴うものとしては SLE などでの肝血管炎によるもの、結節性再生性過形成 (nodular regenerative hyperplasia of the liver : NRH) が、成人発症スティル病に伴う肝障害、慢性関節リウマチではアミロイドーシスの合併などがある。その他の原因としては脂肪肝や薬物性肝障害の合併、心不全による肝障害などがある。

従来 SLE には AIH が合併することは稀とされていたが、SLE を合併した AIH の症例報告が散見される。SLE のみでは ASMA は陰性、抗 2 本鎖 DNA 抗体が陽性で AIH との鑑別に有用とされているが必ずしも決める手にはならない。また ASMA は I 型 AIH の 40-60% 程度でしか陽性にならない。SLE では各種自己抗体が陽性となる上、既述のような種々の肝障害の可能性があり SLE+AIH 合併の診断には特に肝病理組織所見が重要となる。

Matsumoto²³⁾は種々の膠原病 160 例で肝組織所見を検討したところ 3 例で AIH の合併があり 3 例中 2 例は SLE、1 例は MCTD との合併であったと報告している。

結 語

1) 原因不明の急性または慢性の肝障害をみた場合、診断基準のみにとらわれず本稿でとりあげた非定型的自

己免疫性肝疾患の可能性も考え診療にあたる必要がある。

2) 非定型的自己免疫性肝疾患の診断では肝病理組織学的所見の検討が特に重要であり積極的に肝生検を施行すべきである。

3) 診断困難例では最終診断名が変わる場合もあり治療に対する反応を含めた臨床経過の観察, 自己抗体を含む血液検査の経過を追った再検など慎重な対応が不可欠である。

文 献

- 1) 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎診断指針 1996; 肝臓 37 : 298-300, 1996.
- 2) 戸田剛太郎, 大西三郎: 原発性胆汁性肝硬変の診断基準 (平成 16 年度), 肝臓 46 : 233, 2005.
- 3) McFarlane IG et al. International Autoimmune Hepatitis Group : International Autoimmune Hepatitis Group Report : review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol* 31 : 929-938, 1999
- 4) 日本膵管病院内科 稲垣恭孝 鈴木 修 水野嘉夫 W4-4 非定型的自己免疫性肝障害の検討, ワークショップ4 非定型的自己免疫性肝障害をどう取り扱うか DDW-Japan 2000 第4回日本肝臓学会大会 2000年10月26日
- 5) 日本膵管病院内科 稲垣恭孝 鈴木修 水野嘉夫 W5-4 非定型的自己免疫性肝疾患の検討 DDW-Japan 2003 ワークショップ5 自己免疫性肝疾患の非定型例 (第45回日本消化器病学会大会・第7回日本肝臓学会大会合同)
- 6) 戸田剛太郎, 銭谷幹男ほか: 厚生科学研究補助金特定疾患対策研究事業 難治性の肝疾患に関する研究 平成13年度 総括・分担研究報告書: 11-19, 2001
- 7) Manns MP, Kruger M : Immunogenetics of chronic liver diseases. *Gastroenterology* 106 : 1676-1697, 1994
- 8) Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Frequency and significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas in variant autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 35 : 475-483, 2002
- 9) Miyakawa H, Kawashima Y et al. Low frequency of anti-SLA/LP autoantibody in Japanese adult patients with autoimmune liver diseases : analysis with recombinant antigen assay *J Autoimmun.* 21 : 77-82. 2003
- 10) 藤原研司, 持田 智, 松井 淳 : 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (late onset hepatic failure : LOHF) の全国集計 (2003年) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝疾患に関する調査研究」班 平成16年度報告書 (印刷中), 2005
- 11) Brunner G and Klinge O. A cholangitis with antinuclear antibodies (immunocholangitis) resembling chronic non-suppurative cholangitis. *Dtsch. Med. Wochenschr* 1987 ; 112 : 1454-1458
- 12) Michieletti P, Bassendine MF, Heathcote EJ et al. Antimitochondrial antibody (AMA) negative primary biliary cirrhosis (PBC) or autoimmune cholangitis? *Hepatology* 1992 ; 16 : 568
- 13) Ben-Ari Z, Dhillon AP and Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy : Part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993 ; 18 : 10-15
- 14) 稲垣恭孝, 宮地清光, 神谷知至, 宮本京, 塚田信廣, 米井嘉一, 鈴木修, 桐生恭好, 長村義之 慢性関節リウマチを合併した自己免疫性胆管炎の1例日本消化器病学会雑誌 91 : 1057-1061, 1994
- 15) 稲垣恭孝: 抗ミトコンドリア抗体陰性PBC, AIC. 自己免疫性肝障害の臨床 監修 辻孝夫 編集 恩地森一 山本和秀 東俊宏 日本医学館 東京 2001 p 132-138
- 16) Kloppel G, Seifert G, Lindner H, Dammermann R, Sack HJ, Berg PA : Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. Correlations of liver histology with mitochondrial antibodies of different specificity. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 373 : 143-60. 1977
- 17) Lohse AW, Meyer zum Büschenfelde, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. : Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis : evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. 29 : 1078-84. 1999
- 18) Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. : Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome : clinical features and response to therapy. 28 : 296-301. 1998
- 19) Czaja AJ : Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 28 : 360-365, 1998
- 20) Nakanuma Y : Necroinflammatory changes in hepatic lobules in primary biliary cirrhosis with less well-defined cholestatic changes. *Human Pathol* 24 : 378-383, 1993
- 21) Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R : Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis -autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol.* 44 : 400-6, 2006.
- 22) Beuers U, Rust C. Overlap syndromes *Semin Liver Disease* 25 : 311-20. 2005
- 23) Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H et al. The liver in collagen diseases : pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver.* 20 : 366-73. 2000