

# 免疫機構の老化と自己免疫性肝疾患

内科 森井 和彦、永野 優、青山 祐樹  
山本 岳玄、奥新 浩晃

**Key Words:** 自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、immunosenescence

**要旨**

**緒言:** 自己免疫性肝炎 (AIH) は青年期と50~60歳代に発症ピークが見られるが、現在の日本では高齢発症のAIHが増加している可能性がある。

**目的:** 近年のAIHの発症年齢や病状の変遷を明らかにする。

**方法:** 当院において2010年1月から2014年12月の5年間に、肝生検を施行してAIHと診断した新規51症例について、その発症年齢、臨床像、

治療経過を調査した。また69歳以下の成人コホート32例と、70歳以上の高齢コホート19例の間の病状の差異を検討した。

**結果:** 全症例の60%以上が60歳以上であり、年齢の中央値は65歳だった。高齢コホートはANAとIgGが有意に高力価であり、ステロイド投与後のALT値の改善も有意に速かった。成人コホートは他の自己免疫疾患の合併が多い傾向を示した。急性発症AIHのように見えても、その大半に組織検査で線維化が認められた。  
**考察:** 高齢発症AIHが著しく増えていることが判明した。高齢者のAIHの発症には自己免疫素因だけでなく、immunosenescence (老

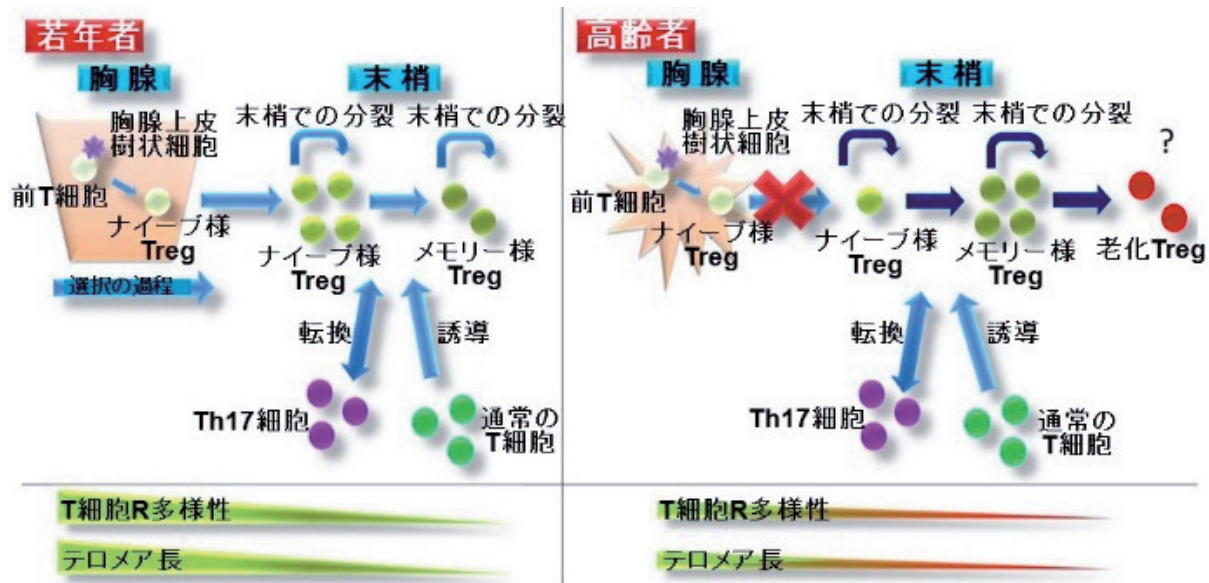


図1. 老化によるRegulatory T cell (Treg) の劣化  
若年者ではTregは胸腺で生成された後、naïve様Tregとして放出され、抗原に接してmemory様Tregに分化する。naïve様Tregとmemory様Tregは胸腺からの補充とnon-TregからTregへの転換により維持される。memory様Tregに比べ、naïve様Tregはtelomereが長くT細胞receptorの多様性も大きい。思春期以降、胸腺の機能は徐々に失われる。高齢者では胸腺の萎縮のため、既存Tregの分裂とnon-TregからTregへの転換によって、Tregsを維持する。継続的な複製により高齢者のTregのtelomereは短く、T細胞receptorの多様性は乏しい。度重なる抗原刺激によってTregは最終段階まで老化し、機能異常が見られる。Treg: regulatory T cell、T細胞R: T細胞receptor。Reference-9より改変して引用。

化に伴う免疫調節の失調) が影響している可能性が考えられた。

はじめに

老化に伴う免疫の異常は immunosenescence (免疫機構の老化) と呼ばれる<sup>1)</sup>。あらゆる免疫組織がその影響を受ける中で、最も顕著な変化が胸腺組織の退縮であり<sup>2,3)</sup>、そのために naïve T 細胞の産生は低下し、代わりに memory T 細胞が異常に蓄積して免疫細胞空間を占めてくる<sup>4,5)</sup> (図1)。CD8<sup>+</sup> T 細胞は共刺激分子 (CD28) を失い、telomere の長さは短縮して、通常の apoptosis 機構が働かなくなる<sup>6,7)</sup>。こうした「複製の老化」によって細胞内のシグナル伝達は非効率になり、免疫応答の調節は乱れる。高齢者は感染症に対する抵抗力が弱く、またワクチンなど新規抗原に対する免疫応答の効率も悪い。その一方で免疫システムの統制異常から、自己免疫反応や炎症反応の亢進が同時に現れる (図2)<sup>4,8)</sup>。老化した B 細胞が産生する抗体は多様性に乏しく抗原親和性に劣り、自己反応性を示すことがある<sup>9)</sup>。実際、抗核抗体 (ANA) は高齢になるほどより高頻度かつ高力価に陽性である<sup>10,11,12)</sup>。関節リウマチは高

齢者に多く<sup>13)</sup>、またリウマチ性多発筋痛症や巨細胞性動脈炎は専ら高齢者に見られる<sup>14)</sup>。全身性エリテマトーデス (SLE) は妊娠可能年齢の女性に多いと考えられているが、実際の発症年齢のピークは、女性では50~55歳、男性では70-72歳である<sup>15)</sup>。

自己免疫を原因とする肝疾患の代表は自己免疫性肝炎 (AIH) である。遺伝的素因を持った個体が特定の誘発因子に曝露されると、抑制が解除されて自己反応性の T 及び B 細胞が増殖し、memory 細胞や effector 細胞に分化する<sup>16)</sup>。そして肝臓に集積し、最終的に自己抗原に対する寛容を失って、AIH を発症する<sup>17)</sup>。他の自己免疫疾患と同じく AIH は女性に多く、二峰性の年齢分布、すなわち青年期の最初のピークと50~60歳代の第二のピークを示すとされる<sup>18)</sup>。しかし人口が高齢化した現在の日本では、以前より高齢で発症する AIH が増加している。また AIH は通常、慢性活動性肝炎であるが、急性肝炎のように発症する AIH (急性発症 AIH) が問題になっている<sup>19)</sup>。

こうした近年の AIH phenotype の変遷に関する実態を明らかにするために、我々は最近5年間に当院で新たに診断した AIH 症例を集計

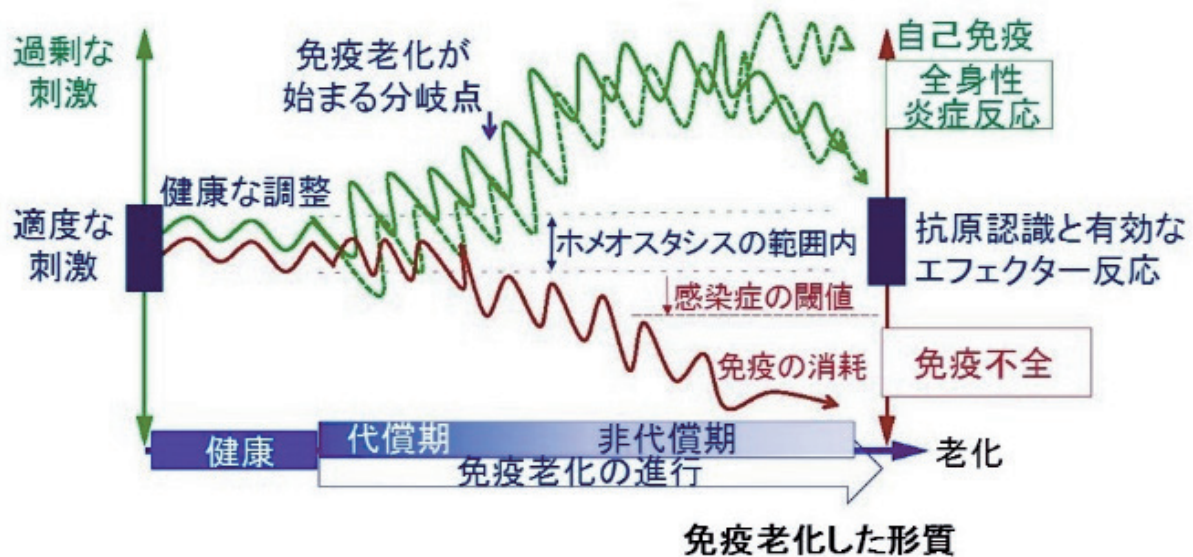


図2. Immunosenescence の2面性

免疫機構の老化が進むと、免疫不全と同時に自己免疫反応や活動性の低い炎症が現れることがある。Immunosenescence は自己免疫疾患だけでなく、動脈硬化性疾患、Alzheimer 病、悪性腫瘍との関連も指摘されている。Reference-2より改変して引用。

し、その年齢分布、発症様式、検査所見、CT所見、肝生検組織所見、さらに治療経過について調査した。その結果、従来のAIHとは異なる、immunosenescenceを背景とした高齢発症AIHが著しく増加している実態が明らかになった。本報告ではまず高齢発症AIHに関する分析結果を述べる。

自己免疫を原因とする肝疾患には他に原発性胆汁性肝硬変（PBC）もあるが、近年はより高齢で発症するPBC症例を経験し、その中には病像がimmunosenescenceによる修飾を受けた症例を見受ける。そこで次に、我々が最近経験した高齢発症PBCで、immunosenescenceの影響が現れた典型的な1症例を報告する。

#### 対象患者と研究方法

1. 患者の選定基準：当院において2010年1月から2014年12月の5年間に、肝生検を施行して新たにAIHと診断した患者を集計した。図3に患者選定と除外の基準を示した。アルコール、薬物、non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) の関与した症例、感染症、肝胆道系腫瘍、肝血流異常を認めた症例は最初に除外した。AIHに矛盾しない肝生検組織像が得られ、AIH Scoring System (IAIHG)<sup>20)</sup>でprobable以上と判定した51症例を対象にした。これらの症例の臨床像、生化学及び血清マーカー、CT所見、肝生検組織所見、治療経過をretrospectiveに解析した。さらに全体を15歳以上69歳以下の32例（成人コホート）と、70歳以上の19例（高齢コホート）に分け、両群に病状の違いが見られるかどうか検討した。

2. 発症様式：以前に肝障害を指摘されたことがなく、急性肝炎のように発症したAIHは急性発症AIHないし急性型AIHと呼ばれる<sup>21)</sup>。しかし急性発症AIHはまだ明確に定義された概念ではない。今回は、肝障害の病歴がなく、初診時の壊死炎症反応の目安としてALT $\geq$ 350 IU/Lを呈したものを、Acute Intense AIH

(AI-AIH)として集計した。

3. CT画像：肝臓内のhypoattenuating areaの存在と、その分布パターンがheterogenousかhomogenousかを評価した。

4. 肝生検組織所見の評価方法：炎症の活動性をMETAVIR分類のinterface hepatitisとlobular necrosisの2つのscoreの合計で比較した。線維化はMETAVIR線維化indexによってscore化し比較した<sup>22)</sup>。

5. 統計学的解析：2群間のデータ解析には、Mann-Whitney U testとChi-squared testを用いた。相関分析にはSpearman's rank correlation coefficient by rank testとPearson's correlation coefficient testを使用した。

6. PBCに関しては症例報告である。

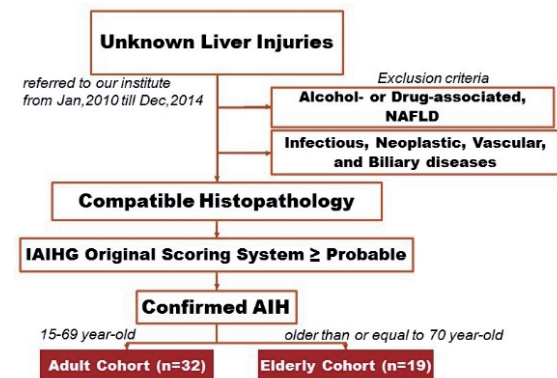


図3. 患者の選定基準

IAIHG: International Autoimmune Hepatitis Group<sup>20)</sup>

#### 結果

図4に症例の年齢分布、表1に臨床疫学的データを示した。年齢の中央値は65歳（18歳から88歳）、80.4%が女性であった。以前の集計に比べると<sup>23,24,25)</sup>、今回の我々の調査では60歳以上の高齢者の割合が著しく増加していた。

AI-AIHは全体の約47%を占めたが、これらの症例はいわゆる急性発症AIHに該当する。ただしAI-AIHは臨床診断であり、このような症例でも肝生検では高率に線維化（METAVIR線維化index > 0）が認められた（図5）。高



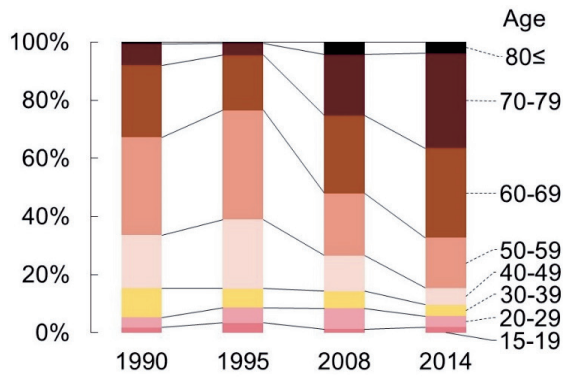


図4. AIHと診断された年齢の年次割合変化  
2014年が今回の我々のデータである。60歳以上、特に70歳以上の割合が顕著に増加していることがわかる。1990年 (n=866)、1995年 (n=476)、2008年 (n=1,056) のdataは、日本における多施設共同研究から得た (各々 Reference-22,23,24)。

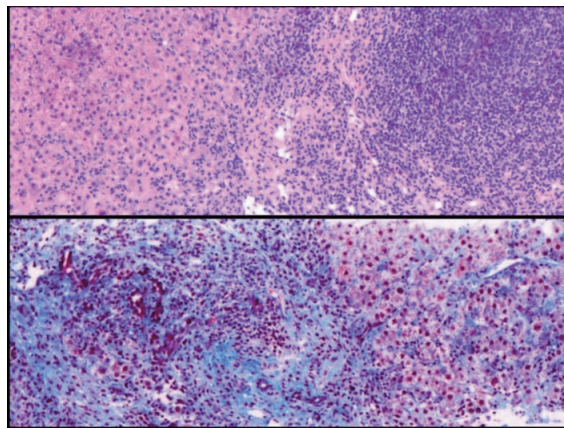


図5. AI-AIHの肝生検組織像  
36歳女性の症例である。上段はHE染色、下段はMasson-Trichrome染色。リンパ濾胞の形成が認められ、interface hepatitisおよびlobular hepatitisとも強い。門脈域は線維性に拡大し、広汎な壊死炎症反応のあとの線維化が見られる。

年齢コホートはANAとIgGが有意に高力価であり (図6、7)、成人コホートは自己免疫疾患の合併が多い傾向を示した ( $p=0.08$ )。

末梢血の好中球・リンパ球比 (neutrophil to lymphocyte ratio; NLR) とAIHの重症度の指標、つまり総ビリルビン (図8)、PT-INR (図9)、MELD score ( $R=0.66$ ,  $p=0.001$ )、及び総コレステロール ( $R=-0.43$ ,  $p=0.002$ ) の間に有意な相関が認められた。高齢コホートと成人コホートの間にNLRの有意差は見られなかった。

	All (n=51)	18-69 yo (n=32)	70≤ yo (n=19)	P value
Age	62.5 ± 15	50.9 ± 16.9	77 ± 5.8	-
Female	41 (80.4%)	26 (81.3%)	15 (78.9%)	0.6
Acute Intense AIH	24 (47.1%)	15 (46.9%)	9 (47.4%)	0.3
Autoimmune Comorbidities †	21 (41.2%)	16 (50%)	5 (26.3%)	0.08
Fibrotic Score	1.4 ± 1.4	1.2 ± 1.3	1.6 ± 1.4	0.2
Hepatitis Activity Score	3.1 ± 1.1	3.5 ± 1.2	2.9 ± 1.1	0.06
Heterogeneous CT Pattern	23/26	15/18	8/8	0.3
IAIHG Diagnostic Score *	15 ± 3	15 ± 3	16 ± 3	0.9
Corticosteroid	37	21	16	0.1
WBC (/μL)	5496 ± 1870	5759 ± 2118	5052 ± 1287	0.5
NLR (%)	2.0 ± 1.4	2.1 ± 1.5	2.0 ± 1.0	0.3
Plt (10 <sup>4</sup> /μL)	20.8 ± 11.2	22.3 ± 12.9	18.2 ± 6.7	0.6
PT-INR	1.16 ± 0.18	1.17 ± 0.21	1.15 ± 0.13	0.9
T.Bil (mg/dL)	3.2 ± 4.0	3.6 ± 4.7	2.4 ± 1.7	0.4
ALT (U/L)	600 ± 615	642 ± 661	528 ± 538	0.9
ALP (U/L)	524 ± 310	519 ± 338	532 ± 265	0.5
T.Chol (mg/dL)	180 ± 35	180 ± 38	179 ± 30	0.5
CRP (mg/dL)	0.6 ± 0.7	0.6 ± 0.8	0.5 ± 0.4	0.5
IgG (mg/dL)	2142 ± 629	1984 ± 561	2424 ± 660	0.02
ANA (≥1:640)	20 (43.1%)	10 (31.3%)	10 (52.6%)	0.02
MELD Score	10.7 ± 4.2	10.9 ± 4.8	10.4 ± 3.1	0.9
ReExacerbation after Remission	2/51	2/32	0/19	0.4

表1. 新規AIH症例のまとめ

臨床検査値は初診時の値を用いた。半数近くがAI-AIHに該当した。CTが撮影された例では高率にheterogenous patternが認められた。高齢コホートの方が成人コホートに比べて、有意にIgG値が高く、ANAが高力価であった。†合併した自己免疫疾患は関節リウマチ、Sjögren症候群、慢性甲状腺炎、Basedow病、ITP、潰瘍性大腸炎であった。\*Revised Original Scoring System of the International Autoimmune Hepatitis Group<sup>20</sup>。

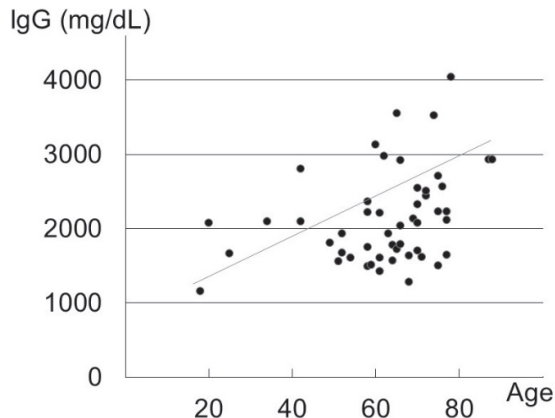


図6. 年齢とIgGの相関  
年齢とIgGに相関が認められた。P=0.01, R=0.35. R, Spearman's rank correlation coefficient.

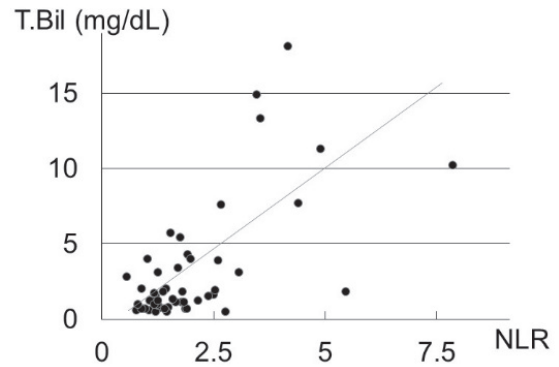


図8. T.BilとNLRの相関  
T.BilとNLRに相関が認められた。P=3x10<sup>-7</sup>, R=0.43.

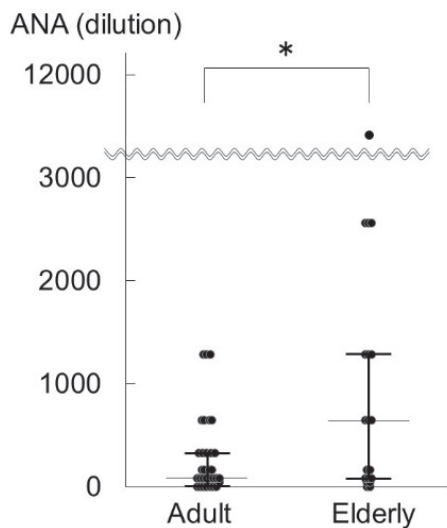


図7. 年齢とANA力価の相関  
Elderly (高齢コホート)の方がAdult (成人コホート)より有意にANAが高力価であった。水平線は中央値±四分範囲を示す。\*P=0.02.

AI-AIH (n=24)には全例、最初からステロイド (corticosteroid; CS) が投与された。他の症例はウルソデオキシコール酸やグリチルリチンが投与され、中にはこの補助治療のみで寛解する患者も見られた。寛解しない症例にはCSが追加された。最終的にCSは37例 (73%)に投与された。以上の治療により全例、ALTは正常化した。

高齢コホートと成人コホートの間にALT値の有意差は認めなかったが、AI-AIHに限定し

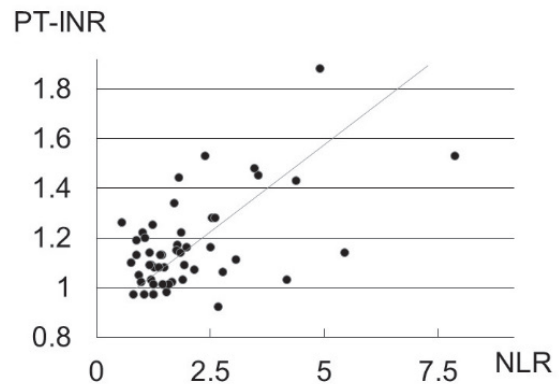


図9. PT-INRとNLRの相関  
PT-INRとNLRに相関が認められた。P=0.0003, R=0.55.

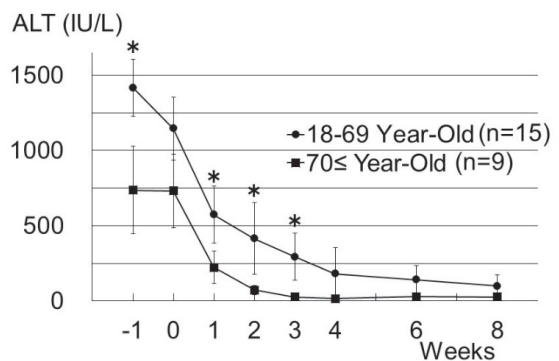


図10. AI-AIHに対するCorticosteroidの効果  
AI-AIHには全例Corticosteroid (CS) が投与された。CS投与後の血清ALT値の推移を、成人コホート (n=15) と高齢コホート (n=9) に分けて示した。-1週 (治療1週間前)、及び1,2,3週目の血清ALT値は高齢コホートの方が有意に低値であった (\*P<0.05)。成人コホートでは-1週から0週の間、安静と食餌療法によって血清ALT値に改善が認められた。



て検討すると、高齢コホートのALT値は成人コホートより有意に低値であり（図10の-1週）、CS投与後のALT値の改善も有意に速かった（図10の1,2,3週）。

2例においてCS維持療法中にALTの再上昇が見られた（再燃）。再燃はいずれも成人コホートの患者であり、CSの増量とazathioprineの追加により再び寛解した。

組織学的な肝炎の活動性の指標として用いたHepatitis Activity Scoreは、成人コホートの方が高齢コホートより高い傾向が認められた（ $p=0.06$ ）。

CTが撮影された症例はAI-AIHに多く、88%と高率にheterogenous hypoattenuation patternが確認された（図11）。

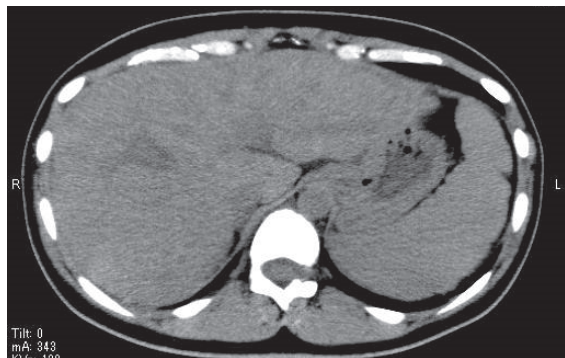


図11. AI-AIHの単純CT像  
図5と同じ36歳女性の症例である。肝脾腫と、肝内部に低濃度域が不均一に分布するheterogenous patternが認められた。

#### 高齢発症PBCの1例に現れた immunosenescence の影響

79歳女性が数日間続いた発熱のため当科に紹介された。既往歴は59歳、高血圧症、完全房室ブロックのためpacemaker埋込。74歳、血小板数増加（38～48万/ $\mu$ L、自然寛解）。胸部CTで間質性肺炎の所見を認め（図12）、サイトメガロウイルス（CMV）抗原が陽性であり、CMV肺炎と診断。酸素投与、補液、安静で改善した。

その後の検索で、胆道系酵素の上昇と抗ミトコンドリア抗体（AMA）の陽性が判明した。

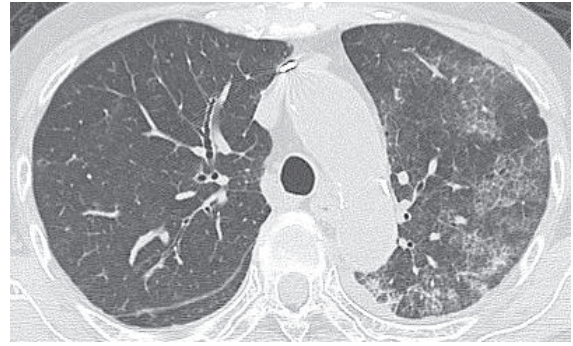


図12. 初回の胸部CT像  
両肺、特に左肺に間質性の淡い陰影が認められた。

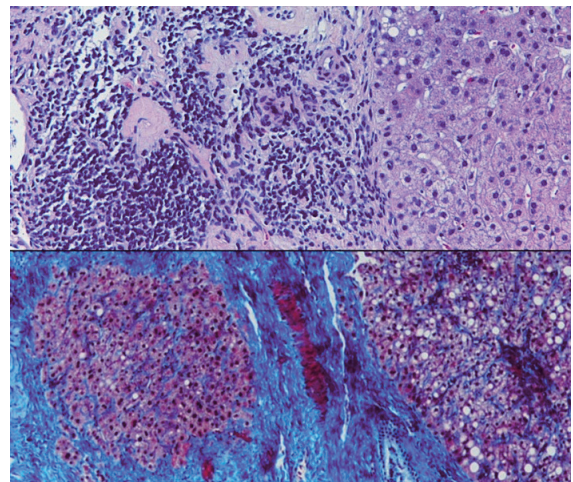


図13. 肝生検組織像  
上段はHE染色、下段はMasson-Trichrome染色。門脈域にはリンパ球主体の炎症細胞浸潤があるが、実質炎はごく軽度。リンパ球の濾胞様増殖が認められた。明瞭なCNSDCや肉芽腫はないが、細胆管の増生が見られた。門脈域は線維性に拡大し、P-Pを主体とするbridgingがあり、一部偽小葉形成も観察された。



図14. 2回目の胸部CT像  
初回とは分布と陰影の特徴が異なり、浸潤影～濃厚影が主体である。左前胸壁のhigh densityはpacemakerである。

WBC 11,100/ $\mu$  L、RBC 373万/ $\mu$  L、Hb 11.4 g/dL、Ht 34.9 %、MCV 93.5 fL、MCHC 32.7 %、PLT 23.6万/ $\mu$  L、T-Bil 1.0 mg/dL、AST 34 U/L、ALT 26 U/L、ALP 1,103 U/L、LDH 267 U/L、 $\gamma$ -GT 244 U/L、Ig-G 625 mg/dL、Ig-A 133 mg/dL、Ig-M 127 mg/dL、ANA 40 未満、AMA 80倍。紹介元の検査で2年前に始めてALPが上昇し(617 IU/L)、1年前はALP 1,374 IU/Lであった。飲酒、喫煙はなく、家族歴に肝疾患、自己免疫性疾患はなかった。肝生検組織像では慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)や肉芽腫は認めないが、PBCに矛盾しない所見であった(図13)。以上から、IgG低値、IgM正常である点は非典型的であったが、PBCと診断した。

2ヶ月後、再び高熱で紹介入院となった。今度は左下葉の細菌性肺炎と診断し、喀痰からは緑膿菌が検出された(図14)。

半年後、急に貧血が出現した。RBC 251万/ $\mu$  L、Hb 7.9 g/dL、Ht 24.0 %、MCV 95.7 fL、MCHC 32.9 %、Ret 23 %、直接クームス試験陽性であった。自己免疫性溶血性貧血と診断し、CS投与で改善した。

更に数ヶ月後、発熱と口唇の痂皮を認めた。HSV IgG、HSV IgMがともに陽性化したため、単純ヘルペスウイルス感染(再活性化)が原因と診断し、aciclovir投与により軽快した。

## 考察

高齢発症AIHが増えている。AIHは若年期から中年期の成人が好発年齢とされるが、今回の調査では患者の年齢分布は著しく高齢側に移動していた(図4)。人口が高齢化すれば、それを反映してAIH患者に占める高齢者の割合も増加することが予想される。しかし単に人口構成の反映に留まらず、高齢発症AIHは従来AIHと異なる独自の特徴を持っていることが今回の研究で明らかになった。以下に順を追って高齢発症AIHの特徴について考察する。

表1の通り、成人コホートと高齢コホートの

間に白血球数、NLR、肝機能検査(PT-INR、T.Bil、ALT、ALP)、MELD score、CRPの有意差は認められなかった。また、CT像、発症形態においても違いは確認されなかった。ところがより炎症が強いグループであるAI-AIHについて集計すると、高齢コホートのALT値は成人コホートより有意に低値であった。またCS投与後のALT値の改善も高齢コホートの方が速やかであった(図10)。また有意差はなかったが、高齢コホートのHepatitis Activity Scoreは成人コホートより低い傾向が認められ、肝炎が再燃した2例はいずれも成人コホートの患者であった。これらの事実は高齢発症AIHの肝臓の炎症の程度が成人コホートAIHより穏やかである可能性をうかがわせた。

AIH患者は自己免疫素因を有すると考えられ、実際に成人コホートはAIH以外の自己免疫性疾患を50%と高率に合併率していた(表1)。ところが高齢コホートは、より生存期間が長いにもかかわらず、自己免疫疾患の合併率が成人コホートの約半分(26%)であった。

以上の結果から我々は次の様に考察した。AIHは本来、自己免疫素因に基づく強い活動性肝炎であるが、高齢者のAIH発症には自己免疫素因だけでなく、老化、つまりimmunosenescenceによる免疫調節の失調が関与しているのではないか。そのため高齢発症AIHは遺伝的素因の反映である自己免疫疾患の合併が少なく、肝臓の炎症も強くないのでCS投与の反応が良好だったのではないか。では、高齢コホートの方がANA及びIgGの値が有意に高かった事実は矛盾しないだろうか。

実はAIHの患者に限らず、一般に高齢になるほどANAは高頻度に陽性になる。その機序は次のように説明される。高齢になると生体組織の緻密性や整合性が落ちるので、新たな自己抗原が表出しやすくなる。老化につれて蓄積した成熟B細胞が誤ってそれに暴露されると活性化して、低親和性ないし自己反応性の抗体を



産生する可能性がある(図15)<sup>9,26,57)</sup>。更に老化したCD4<sup>+</sup>T細胞のinterleukin (IL) -21分泌は亢進しているが、IL-21はB細胞が形質細胞へ分化するのを駆動する最も強力なサイトカインである<sup>5,6,27)</sup>。AIHにおける抗体の産生とクリアランスの動態も、高齢コホートのANAとIgGが高いことに影響する。AIHでは活性化したT細胞が肝臓に集合して肝細胞障害を起こし、B細胞を動員する。B細胞は肝臓内に蓄積して形質細胞に分化し、局所でIgGを産生し始める。このプロセスはゆっくりと進むため、血清IgGやANAが上昇するまでには比較的長い時間を要する<sup>28,29)</sup>。こうした要因の結果、高齢者の方がIgG値や自己抗体の陽性率が高くなると考えられる<sup>10,11,12)</sup>。

高齢者では獲得免疫(T、B細胞)が減弱するにつれて、それを補うように自然免疫系が過剰に反応する<sup>6,30)</sup>。たとえばウイルスに対す

る抵抗力が低下するので、NKT細胞が過剰なIL-17A応答を示し、好中球を含む種々の細胞によるIL-6の産生を誘導する<sup>31)</sup>。年齢に伴ってNK細胞の割合は相対的に増加し<sup>7)</sup>、過剰な自然免疫の指標であるNK細胞関連レセプター陽性CD28<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>及びCD28<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>T細胞もしばしば認められる<sup>32)</sup>。こうした細胞は加齢による悪性腫瘍の増加を監視する役割を担う一方で<sup>33)</sup>、持続的な炎症反応を引き起こす原因にもなり<sup>5)</sup>、TNF- $\alpha$ 、IL-6やCRPなどの炎症性mediatorが亢進して炎症細胞が動員される<sup>34)</sup>。

最近の報告では、健康人の血中interferon (IFN) - $\alpha$ 濃度は50代半ばから60代前半にかけて減少した後、65歳以降に再上昇してU字型のパターンを示すといわれる<sup>35)</sup>。I型IFN経路が活性化すると、刺激を受けて自己反応性T及びB細胞が増殖する<sup>36,37)</sup>。実際SLE患者の血清中IFN- $\alpha$ 値は高い<sup>38)</sup>。IFN- $\alpha$ を産生するのは

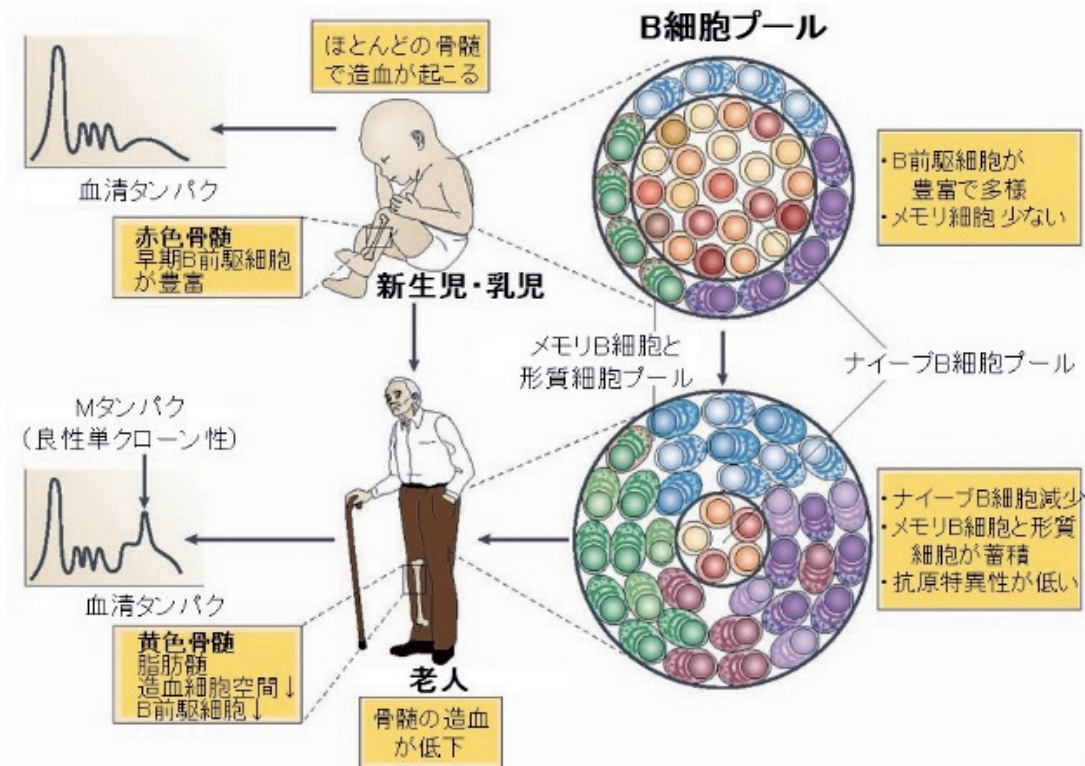


図15. B細胞プールの変化

幼若期の造血骨髄は大量のB前駆細胞を造り、抗原特異性の多様なnaïveB細胞を持ち、memory細胞クローンは少ない。年齢とともに、naïveB細胞の産生は減少し、新しい抗原に应答する能力が低下する。特異性の決定したmemory B細胞と形質細胞が蓄積し、時に異常な形質細胞がmonoclonal IgGを分泌する(M spike)。これは骨髄nicheで新しい形質細胞が生まれるのを邪魔する。新生児や乳幼児の骨髄にはB前駆細胞が多数存在し、積極的にB細胞を生産しているが、高齢者の骨髄は脂肪組織が増加して造血空間が減少し、B前駆細胞数も少ない。Reference-25より改変して引用。



主に形質細胞様細胞であるが、高齢者ではその数が減少する代わりに、形質細胞様樹状細胞(pDC)がIFN- $\alpha$ の主な産生源となる。pDCは加齢に伴って減少しない<sup>39)</sup>。こういった老化による免疫の環境変化や調節の失調が、高齢発症AIHの増加に関連していると考えられる。

今回の研究ではAI-AIHないし急性発症AIHが全体の47%を占めたが、組織検査ではその多くに既に肝線維化が認められ、実態は慢性肝炎の急性増悪が多いことが判明した(図5)。このことは、AIHは急性発症に見えても潜行する長い経過を持っており、ウイルス性急性肝炎に比べると病態がより進んでいる可能性を示唆する。急性発症AIHが時に免疫抑制療法に耐性を示して予後不良となるのは、この辺りに原因があるのかもしれない<sup>19,29)</sup>。

ではなぜもっと早期にAIHの発症を察知できないのだろうか。AIH患者における肝細胞死の主体はapoptosisである<sup>40)</sup>。従って活動性が穏やかなAIHでは、ALTは正常か最小限の上昇にとどまる<sup>41,42)</sup>。そのために早期のAIHを認識することは困難なのだと考えられる。急性発症AIHは長期間放置されると、肝不全に進行する危険性が高いといわれる<sup>29)</sup>。時期を逸せず肝生検を行って診断を確定し、免疫抑制療法を開始することが重要である<sup>43)</sup>。ただ急性発症AIHの肝生検組織は中心静脈周囲の帯状壊死が主な所見となる場合があるので<sup>44)</sup>、薬物性肝障害と混同しないことが肝要である<sup>19,45)</sup>。

CTを撮影した症例では、heterogenous hypoattenuating patternが高率に認められた。AIH、特に重症例では、炎症の分布が組織学的に不均一なため、CT画像の不均一性が生じる<sup>46)</sup>。単純CTにおけるhypoattenuationはmassive necrosis、造影CTにおけるhyperattenuationは早期相では残存肝実質、後期相では再生肝実質に相当する<sup>47)</sup>。AIHのCTでは網目状や融合する線維化が目立つことも報告されている<sup>46)</sup>。これに対してウイルス性や薬物性の急性肝炎では、CT像で

Hypoattenuation areaが認められる場合はびまん性となる<sup>47)</sup>。自己免疫性の急性肝不全を他の急性肝不全と鑑別することは必ずしも容易ではなく、こうしたCT所見の違いは参考になる。

NLRというシンプルな指標は全身性炎症反応を反映し、冠動脈疾患や肝細胞癌を含むいくつかの癌の患者予後の指標とされる<sup>48,49,50,51)</sup>。今回はAIHの重症度指標であるPT-INR、総ビリルビン、MELD score、及び総コレステロールとNLRの間に有意な相関が認められた(図8、9)。肝障害における好中球介在の研究はアルコール性肝炎や虚血再灌流性肝障害で進んでいるが、AIHの肝組織像では一般に好中球の浸潤は顕著ではない<sup>52)</sup>。しかし好中球は抗体産生やT細胞応答及び樹状細胞の活性化に関与し、獲得免疫の調節作用を持つ<sup>53)</sup>。好中球はCD4<sup>+</sup>T細胞の増殖とそのIFN- $\gamma$ 産生を誘導し、また好中球細胞外トラップを放出して自己抗原の提示を助ける<sup>54)</sup>。好中球はB細胞活性化因子(BAFF)を産生し、BAFFは自己反応性B細胞の生存と自己抗体の産生を促進する<sup>53)</sup>。更にコレステロールとNLRの相関は脂質環境が細胞膜の流動性を介して免疫細胞機能に影響することを示している可能性がある。細胞膜の脂質ラフトにおけるコレステロールの減少は、T細胞膜、T細胞receptorのシグナル伝達、及びT細胞活性化の調節を障害する<sup>55)</sup>。コレステロール代謝物である25-hydroxycholesterolはIL-1 $\beta$ を阻害することにより、炎症抑制作用がある<sup>56)</sup>。このように、NLRや好中球がAIHや自己免疫反応の活動性に結びつくメカニズムは興味深い研究テーマであると考えられる。

ところで今回報告したPBC症例のように、高齢者が免疫力の低下や易感染性を示すことはよく経験される。しかし高齢者が自己免疫性疾患を発症する頻度が高いとは一般に考えられていない。本症例が自己免疫素因を持っていたと仮定しても、高齢になるまで顕在化しなかったのはなぜなのか。またヘルペスウイルスが繰り返し再活性化したのは、単なる免疫力の低下に

よる現象に過ぎないのだろうか。

実はこうした、免疫不全と自己免疫現象が同時に出現する、一見矛盾した病状こそが immunosenescence による典型的な免疫失調なのである。老化に伴って蓄積する CD28 memory T 細胞のほとんどは CMV などの抗原に長い間刺激されて、単クローン性に増殖した細胞である<sup>57,58)</sup>。こうした T 細胞の免疫調節機能は衰えており、不必要に memory 応答、サイトカイン産生、細胞障害性を示して、炎症反応を招く傾向がある<sup>59)</sup>。CMV は、内皮細胞、マクロファージ、肝細胞など多くの種類の細胞に感染している。向炎症性の環境では、CD28 T 細胞が CMV 感染細胞を攻撃して非特異的に自己抗原が放出され、潜伏感染ウイルスの再活性化や自己免疫反応を招く（バイスタンダー活性化）<sup>60)</sup>。今回の症例はこのような免疫調節の失調によって PBC や自己免疫性溶血性貧血、また CMV 肺炎や HSV 再活性化を相次いで発症したのだと考えられる。

本研究の長所は、疫学、生化学検査、病理組織所見、CT 所見、及び治療経過から多面的、総合的に、AIH の現状について分析した点にある。予想したとおり高齢発症 AIH が著しく増えていることが判明した。一般に高齢者は臓器の再生力が衰えるため、急性肝障害からの回復が遅いといわれるが、今回 CS が投与された高齢発症 AIH の患者はすべて速やかに反応して寛解した。中には CS を使用せず、ウルソデオキシコール酸やグリチルリチンによる補助治療のみで寛解する患者も見られた。ほとんどの患者が発症後比較的早期に当院に紹介を受けたので、滞りなく肝生検を施行して治療できたからだと考えられる。そのほかの知見として、急性発症 AIH のように見えても、その大半は慢性肝炎の急性増悪であった。NLR が AIH の重症度を示していた。また AI-AIH を主体に CT で高率に肝内に不均一な低吸収域が認められた。

この研究にはいくつかの限界がある。肝臓に homing した免疫細胞が本質的な AIH の病

態決定因子であるが<sup>28)</sup>、今回採用した scoring による肝生検組織の評価法は最適ではなかったかもしれない。NLR は非特異的な parameter であり、合併症など交絡因子の影響を完全には排除できない<sup>51)</sup>。HLA などの遺伝的素因や ANA 以外の自己抗体の解析は、保険適応外であるためできなかった。患者紹介のタイミングが AIH の重症度と組織学的所見に影響した可能性がある。retrospective な研究であり、発症時に CT が撮影されていない症例が存在した。サンプルサイズが小さかったため、いくつかの項目で成人コホートと高齢コホートの本来の差を検出するための統計的パワーが足りなかった可能性が残る。ただ AIH はまれな疾患であることを鑑みると、今回のコホート研究でいくつかの有意な結果を導き出すことができたと考えている。

#### おわりに

高齢発症 AIH が増えている。高齢発症 AIH は自己免疫素因だけでなく、immunosenescence による免疫調節の失調が発症に影響する。高齢発症 AIH は IgG や ANA の抗体価が高く、疑いを持たば必ずしも診断は難しくない。そして高齢発症 AIH は成人 AIH ほど炎症所見が強くない可能性があり、治療開始が遅れなければ CS に対する反応は良好で速やかに寛解に至る。Immunosenescence は免疫不全だけでなく、自己免疫疾患や炎症を背景とする高齢者特有の疾患、例えば、動脈硬化症や Alzheimer 型認知症などに関連している可能性がある。

#### 参考文献

- 1) McElhane J E et al : Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? *Curr Opin Immunol* 21: 418-424, 2009
- 2) Palmer DB : The Effect of Age on Thymic Function. *Front Immunol* 4: 316, 2013
- 3) Fessler J et al : The impact of aging on

- regulatory T-cells. *Front. Immunol* doi 4: 231, 2013
- 4) Goronzy JJ et al : The Janus Head of T Cell Aging – Autoimmunity and Immunodeficiency. *Front Immunol* 4: 131, 2013
  - 5) Zhou M et al : The effect of aging on the frequency, phenotype and cytokine production of human blood CD4<sup>+</sup> CXCR5<sup>+</sup> T follicular helper cells: comparison of aged and young subjects. *Immun Ageing* 11: 12, 2014
  - 6) Agarwal S et al : Innate and adaptive immunosenescence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 104: 183-190, 2010
  - 7) Camous X et al : NK Cells in Healthy Aging and Age-Associated Diseases. *J Biomed Biotechnol* 195956, 2012
  - 8) Albillos A et al : Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 61: 1385-1396, 2014
  - 9) Ademokun A et al : The ageing B cell population: composition and function. *Biogerontology* 11: 125-137, 2010
  - 10) Andersen-Ranberg K et al : High prevalence of autoantibodies among Danish centenarians. *Clin Exp Immunol* 138: 158-163, 2004
  - 11) Hayashi N et al : Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod Rheumatol* 18: 153-160, 2008
  - 12) Satoh M et al : Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum* 64: 2319-2327, 2012
  - 13) McInnes IB et al : The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 365: 2205-2219, 2011
  - 14) Ramos-Casals M et al : Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus* 12: 341-355, 2003
  - 15) Somers EC et al : Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990–1999. *Arthritis Rheum* 57: 612–618, 2007
  - 16) Vento S et al : Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 337: 1183-1187, 1991
  - 17) Heneghan MA et al : Autoimmune hepatitis. *Lancet* 382: 1433-1444, 2013
  - 18) Manns MP et al : American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 51: 2193-2213, 2010
  - 19) Weiler-Normann C et al : Acute autoimmune hepatitis: many open questions. *J Hepatol* 61: 727-729, 2014
  - 20) Alvarez F et al : International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 31 : 929-938, 1999
  - 21) Onji M et al : Proposal of autoimmune hepatitis presenting with acute hepatitis, severe hepatitis and acute liver failure. *Hepatol Res* 41: 497, 2011
  - 22) Bedossa P et al : An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 24: 289–293, 1996
  - 23) Onji M et al : Present status of autoimmune hepatitis in Japan. *Gastroenterol Jpn* 28 Suppl 4: 134-8, 1993
  - 24) Toda G et al : Present status of autoimmune hepatitis in Japan--correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 26: 1207-1212, 1997



- 25) Abe M et al : Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 46: 1136-1141, 2011
- 26) Siegrist CA et al : B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 9: 185-194, 2009
- 27) Gharagozloo M et al : Premature senescence of T lymphocytes from patients with beta-thalassemia major. *Immunol Lett* 122: 84-88, 2009
- 28) Oo YH et al : Regulatory T cells and autoimmune hepatitis: What happens in the liver stays in the liver. *J Hepatol* 61: 973-975, 2014
- 29) Yamamoto K et al : Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatol Res* 43: 630-638, 2013
- 30) Le Garff-Tavernier M et al : Human NK cells display major phenotypic and functional changes over the life span. *Aging Cell* 9 : 527-535, 2010
- 31) Stout-Delgado HW et al : Aging promotes neutrophil-induced mortality by augmenting IL-17 production during viral infection. *Cell Host Microbe* 6: 446-456, 2009
- 32) Shaw AC et al : Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 13: 875-887, 2013
- 33) Inui T et al : Age-associated augmentation of the synthetic ligand-mediated function of mouse NK1.1 ag (+) T cells: their cytokine production and hepatotoxicity in vivo and in vitro. *J Immunol* 169: 6127-6132, 2002
- 34) Krabbe KS et al : Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 39: 687-699, 2004
- 35) Uno K et al : IFN production ability and healthy ageing: mixed model analysis of a 24 year longitudinal study in Japan. *BMJ Open* 3: e002113, 2013
- 36) Kaplan MJ : Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat Rev Rheumatol* 7: 691-699, 2011
- 37) Agrawal A et al : Dendritic cells and aging: consequences for autoimmunity. *Expert Rev Clin Immunol* 8: 73-80, 2012
- 38) Blanco P et al : Induction of dendritic cell differentiation by IFN-  $\alpha$  in systemic lupus erythematosus. *Science* 294: 1540-1543, 2001
- 39) Orsini G et al : Enumeration of human peripheral blood dendritic cells throughout the life. *Int Immunol* 24: 347-356, 2012
- 40) Eksteen B et al : Immune-mediated liver injury. *Semin Liver Dis* 27: 351-366, 2007
- 41) Hoeroldt B et al : Persisting histological inflammation in autoimmune hepatitis (AIH) despite biochemical remission: assessment of factors influencing outcome. *J Hepatol* 52: S425, 2010
- 42) Luedde T et al : Cell Death and Cell Death Responses in Liver Disease: Mechanisms and Clinical Relevance. *Gastroenterology* 147: 765-783, 2014
- 43) Czaja AJ: Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 58: 897-914, 2013
- 44) Abe k et al : Centrilobular necrosis in acute presentation of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *World J Hepatol* 4: 262-267, 2012
- 45) Suzuki A et al : The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 54 :931-939, 2011
- 46) Bilaj F et al : MR imaging findings in autoimmune hepatitis: correlation with clinical staging. *Radiology* 236: 896-902, 2005
- 47) Yasui S et al : Importance of computed tomography imaging features for the diagnosis

- of autoimmune acute liver failure. *Hepatol Res* 42: 42-50, 2012
- 48) Guasti L et al : Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularisation. A systematic review on more than 34,000 subjects. *Thromb Haemost* 106: 591–599, 2011
  - 49) Xiao WK et al : Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer* 14: 117, 2014
  - 50) Tajiri K et al : Neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic indicator of hepatic arterial infusion chemotherapy with arterial cisplatin plus continuous 5-fluorouracil. *Hepatol Res* 44: doi: 10.1111/hepr.12417, 2014
  - 51) Templeton AJ et al : Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 106 : doi: 10.1093/jnci/djul24, 2014
  - 52) Ramaiah SK et al : Role of neutrophils in the pathogenesis of acute inflammatory liver injury. *Toxicol Pathol* 35: 757-766, 2007
  - 53) Coquery CM et al : Neutrophils contribute to excess serum BAFF levels and promote CD4<sup>+</sup> T cell and B cell responses in lupus-prone mice. *PLoS One* 9: e102284, 2014
  - 54) Kaplan MJ : Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther* 15: 219, 2013
  - 55) Larbi A et al : Age-associated alterations in the recruitment of signal-transduction proteins to lipid rafts in human T lymphocytes. *J Leukoc Biol* 75: 373-381, 2004
  - 56) Simon A : Cholesterol metabolism and immunity. *N Engl J Med*. 371: 1933-1935, 2014
  - 57) Ongrádi J et al : Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. *Immun Ageing* 7, 2010 doi: 10.1186/1742-4933-7-7.
  - 58) Ouyang Q et al : Age-associated accumulation of CMV-specific CD8<sup>+</sup> T cells expressing the inhibitory killer cell lectin-like receptor G1 (KLRG1) . *Exp Gerontol* 38: 911–920, 2003
  - 59) Lee N et al : T-Cell Biology in Aging, With a Focus on Lung Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 67: 254–263, 2012
  - 60) Thewissen M et al : CD4<sup>+</sup>CD28null T cells in autoimmune disease: pathogenic features and decreased susceptibility to immunoregulation. *J Immunol* 179: 514-523, 2007