

自體免疫性肝炎之最新進展

周貝倫^{1,2} 趙有誠³

¹林新醫院 內科部過敏免疫風濕科

²中心診所醫院 內科部過敏免疫風濕科

³佛教慈濟綜合醫院台北分院 內科部肝膽胃腸科

摘要

廣義的自體免疫性肝炎是一種慢性發炎性肝臟病變，包括慢性活動性肝炎、原發性膽汁鬱積性肝硬化和原發性硬化性膽管炎以及重疊症候群等。其致病成因未明，血中會出現自體抗體以及血清球蛋白增高為其特徵。組織病理學表徵為初期門脈區域單核細胞浸潤，逐漸延伸至肝實質區，造成周邊肝細胞碎片狀壞死，隨著病程進展，從門脈區延伸至中心靜脈區橋連壞死，最後導致肝硬化。免疫組織化學染色顯示，早期損壞的膽管通常會被CD4+T淋巴細胞浸潤，導致慢性發炎性病變，接著由CD8+T淋巴細胞進一步浸潤破壞，導致膽汁鬱積性肝硬化。對於自體免疫性肝炎細胞損傷免疫作用的機轉，包括T淋巴細胞介導細胞毒殺作用以及抗體介導細胞毒殺作用ADCC (Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)，多數學者認為以ADCC作用為主。血清學診斷，第一型(典型)自體免疫性肝炎的循環抗體中，以抗核抗體、抗平滑肌抗體，及抗肌動蛋白抗體為最常見。抗粒腺體抗體與抗核抗體常出現於原發性膽汁鬱積性肝硬化。第二型自體免疫性肝炎，會出現抗第一型肝-腎微粒體抗體以及抗第一號肝臟細胞溶質抗體為特徵。關於分子細胞毒性、細胞激素，以及免疫調控方面的研究報告指出，自體免疫性肝炎其抑制性T細胞功能的缺陷，可因類固醇的治療而得到改善。雖然自體免疫性肝炎治療失敗率只有20%左右，但是對於長期慢性病程以及具有HLA-B8或DR3基因表現型的患者而言，具有發展成肝硬化，甚至接受肝臟移植的高危險性。不論是T細胞疫苗、阻斷胜肽，或者單株抗體的治療，在移植前後可能效益如何，都須視未來的研究成果而定，而且更需視是否能對其致病成因及免疫機轉有更透徹的瞭解與認識。

關鍵詞：自體免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis; AIH)
 原發性膽汁鬱積性肝硬化 (Primary biliary cirrhosis; PBC)
 原發性硬化性膽管炎 (Primary sclerosing cholangitis; PSC)
 抗粒線體抗體 (Anti-mitochondrial antibodies; AMA)
 抗平滑肌抗體 (Anti-smooth muscle antibodies; ASMA)

前言

自體免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis; AIH)是一種慢性的發炎性肝臟病變，其成因仍屬未明，並且血液具有自體抗體(autoantibodies)以

及高濃度的血清球蛋白為其特徵。自從1950年代首次出現對於此病變的描述開始，它就有了許多不同的名稱，最常見的是「自體免疫慢性活動性肝炎」(Autoimmune chronic active hepatitis)。

但在1992年時，國際自體免疫性肝炎組織提出建議指出「自體免疫性肝炎」是對該疾病最適切的用詞¹。重要的是，必須要將自體免疫性肝炎與其他種類的肝臟疾病作個區分，因為有很高比例的病患會對抗發炎藥物與免疫抑制劑的治療會有不錯的效果。早期診斷加上適當的治療，可以減緩肝臟發炎反應，延長病人存活時間、促進生活品質，並可延緩肝臟移植的施行時間²⁻³。

自體免疫性肝炎與其他自體免疫性肝臟疾病，包括原發性膽汁鬱積性肝硬化(Primary biliary cirrhosis; PBC)與原發性硬化性膽管炎(Primary sclerosing cholangitis; PSC)之間的區分⁴，基本上是根據臨床疾病表徵、病史及免疫異常而定。然而，重疊症候群(Overlap syndrome)的情形也是有可能發生，亦即在這些疾病之間有些傳統界線會出現混淆不清。相似的還有慢性病毒性肝炎中發生血中球蛋白過多症或出現自體抗體（或兩者都有）的現象⁵，其中臨床與組織病理學表徵可能跟自體免疫性肝炎相近似，這樣一來，自體免疫性肝炎與慢性病毒性肝炎之間的區別有時就會比較困難。

組織病理學表徵

自體免疫性肝病變是一種以肝臟發炎性病變和肝臟功能異常為主要表現的自體免疫性疾病，通常包括慢性自體免疫性肝炎、原發性膽汁鬱積性肝硬化和原發性硬化性膽管炎以及重疊症候群等。在決定診斷以及疾病的嚴重程度時，肝臟組織切片的組織病理學表徵是關鍵所在。就定義來說，慢性自體免疫性肝炎是指肝臟慢性發炎持續六個月以上。以肝臟組織切片可區分為二：(一)慢性持續性肝炎(Chronic persistent hepatitis; CPH) (二)慢性活動性肝炎(Chronic active hepatitis; CAH)。慢性持續性肝炎的特徵，是指肝臟肝門區域非特異性的發炎。與慢性活動性肝炎不同的是，慢性持續性肝炎演變成肝硬化的機率非常小，在治療上不需要使用類固醇，整體預後狀況良好。自體免疫性慢性活動性肝炎的特徵，是指單核細胞浸潤在門脈區域，慢慢延伸至肝實質區，造成周邊肝細胞壞死(碎片狀壞死) (Piecemeal

necrosis)，隨著病程進展，從門脈區延伸至中心靜脈區(橋連壞死)(Bridge necrosis)，最後導致肝硬化⁶。雖然自體免疫性慢性肝炎的病理組織學特徵明顯，但也並不是為該病所專屬，在慢性病毒性肝炎、藥物相關性肝炎以及其他許多病變中也可出現類似之組織病理特徵(表一)。自體免疫性肝炎有時也被稱為類狼瘡肝炎(Lupoid hepatitis)或漿細胞肝炎(Plasma cell hepatitis)，因為有時可見密集的漿細胞浸潤。慢性活動性肝炎(B肝或C肝感染導致)和自體免疫性肝炎，在目前西方國家中是最主要兩大類的慢性肝炎^{7,8}，其差異性如表二。

原發性膽汁鬱積性肝硬化(PBC)是相當少見的慢性肝病，通常好發於女性(男女之比為1:9)，這種疾病主要是會讓病人的免疫系統對自己的膽管產生抗體，進行肝內膽管破壞，伴隨門脈周圍發炎，膽管發炎，並且進而壞死，周圍的肝細胞也會跟著被破壞，最後導致肝纖維化，甚至肝硬化。原發性膽汁鬱積性肝硬化的確切病因目前還不清楚，在大約95%的患者血液中存在有抗粒線體抗體(Anti-mitochondrial antibody; AMA)，此可利用螢光免疫檢驗法或ELISA來檢測。間接螢光免疫檢驗法可辨認出幾種AMA染色型態；其中M2型是PBC最重要的標誌。其目標抗原已知是粒

表一：慢性肝炎組織學之鑑別診斷

自體免疫性肝臟疾病
自體免疫性肝炎
原發性膽汁鬱積性肝硬化
原發性膽道硬化性膽管炎
重疊症候群
自體免疫性膽管病變
慢性病毒性肝炎
慢性B型肝炎
慢性C型肝炎
慢性D型肝炎
其他病毒導致之慢性肝炎
慢性藥物性肝炎
Alpha-1-antitrypsin 缺乏性肝硬化
威爾遜肝病變
後天免疫不全症候群併發膽管病變
慢性肉芽組織性肝炎
全身性紅斑性狼瘡
慢性移植抗宿主疾病(GVHD)
酒精性肝炎
非酒精性脂肪肝

表二：兩種不同型態慢性活動性肝炎(CAH)之差異性

	自體免疫性肝炎	B或C型病毒性肝炎
CAH佔英國肝炎發生比率	50-80%	20-50%
性別	女>男(6:1)	男>女(9:1)
發病年齡	10-30歲 40-60歲	好發於年長者
合併相關自體免疫疾病	常見	少見
抗平滑肌抗體	陽性率70% 高效價	少見 低效價
抗核抗體(ANA)	陽性率80%	陰性
抗DNA抗體	偶而陽性	陰性
抗粒線體抗體	陽性率25%	陰性
抗肝腎微溶體抗體	陽性率4% (尤見於兒童)	陰性
血清免疫球蛋白	IgG明顯升高	IgG正常或升高
HLA type*	HLA-B ₈ HLA-DR ₃	未明
對類固醇反應	好	未明
肝癌危險性質	低	高

*HLA(Human leukocyte antigen)人類白血球抗原。

線體酵素丙酮酸鹽去氫酶E2的組成分(E2 component of pyruvate dehydrogenase; PDG-E2)⁹。一般認為它是一種自體免疫性疾病，而且與遺傳因素相關。早期典型的組織學病灶為門脈區域出現肉芽腫及中型膽管被破壞。損壞的膽管通常會被CD4+T淋巴細胞包圍及浸潤，且CD8+T細胞會進一步浸潤門脈區域的周圍，最後導致肝硬化。隨後慢性膽汁鬱積患者的銅會蓄留於肝臟中，這對於末期PBC的診斷是很有用的。PBC之膽管受損的發病原理仍然未明。相較於正常的膽管，PBC患者之膽管會表現出黏附分子(Adhesion molecules)增加、主要組織相容性複合體分子(Major histocompatibility complex; MHC)第II型抗原(Class II antigens)、介白質-2受體(Interleukin-2 receptor)和丙酮酸鹽去氫酶濃度增加，因此成為了活化T細胞(CD4+ T和CD8+ T)之潛在破壞目標。PBC和慢性移植抗宿主疾病(Graft-versus-host-disease; GVHD)有些相似之處，後者已知是由於細胞毒性T細胞(Cytotoxic T cells)所介導的免疫反應¹⁰。與CAH不同的是，PBC與任何特殊的主要組織相容性抗原之遺傳並無明確的關連性。PBC病程之特徵為不知不覺間惡化成為致命的肝硬化。在無症狀的肝功能異常之患者中，從診斷為PBC至死亡的時間平均為10年，而出現典型的

瘙癢或疲勞症狀之患者時間較短(約5-7年)。除了預後不佳之外，其本身的病程也使得預期性之治療研究難以進行。

原發性硬化性膽管炎(PSC)是一種慢性膽汁鬱積性肝臟病變，其組織學特徵為膽管的閉塞發炎及纖維化。它可能會導致膽汁性肝硬化、肝臟衰竭、甚至肝癌。硬化性膽管炎可為原發或續發於膽管結石或膽管手術之後。年輕成年人的原發性硬化性膽管炎往往是隱伏且難以察覺的，患者會發生黃疸和肝脾腫大。以男性居多，70%的患者合併有發炎性腸道疾病，特別是潰瘍性結腸炎(Ulcerative colitis)。大約5%罹患潰瘍性結腸炎的患者會發生PSC，而且通常是侵犯全結腸炎¹¹。目前尚無特別有效的治療方法，但有資料顯示大劑量去氧膽酸(Ursodeoxycholic acid; UDCA)可延緩部份患者病情的進展。肝臟移植是唯一的選擇，目前PSC已是英國第二大進行肝臟移植的適應症。

原發性膽汁鬱積性肝硬化與原發性硬化性膽管炎，有時跟自體免疫性肝炎是無法區分的，但一般會出現膽道閉塞、發炎或損傷的特徵(或是三種現象都有)¹²。因為原發性硬化性膽管炎跟自體免疫性肝炎的組織病理學表徵可能是一樣的，進行診斷時或許就要用到膽道攝影(Cholangiography)。要區分猛爆性的威爾森氏症

(Fulminant Wilson's disease)與嚴重的自體免疫性肝炎是很困難的，而且組織病理學上的損害與臨床上的疾病症狀，其嚴重度可能不相對應，但對於慢性自體免疫性肝炎而言，組織病理學上的損害顯然是最重要的預後指標^{9,13}。

病理病因與致病機轉

造成自體免疫性肝炎的確切病理病因未明，但有下列幾種論述：(一)先天遺傳缺陷。一般認為這種疾病的發生與個人先天基因有關，對於容易罹患此病的患者身上，一旦某些因子發生，就會啟動人體免疫機制錯誤地攻擊自身肝臟細胞。此種因子會引發由肝臟抗原(Liver antigen)所誘導的自體免疫反應，進而加劇肝臟的發炎性壞死病灶，導致肝細胞纖維化與肝硬化病變。關於尋找基因上易被感染的單一因素或多重因素，大部分的研究都著眼於第六號染色體上的主要組織相容性複合體分子MHC¹⁴。就如同在其他自體免疫性疾病中一樣，會表現與人類白血球抗原(Human leukocyte antigen; HLA)第I型分子的B8及第II型分子的DR3與DR52a上之基因點產生主要的聚合現象。另外在白種人患者身上，也有與HLA-DR4產生次級的聚合現象，而在亞洲人身上，則是與HLA-DR4產生主要的聚合現象明顯相關。在使用更為精密的分子技術之下，基因定型分析已經能確定此疾病在HLA-DR區域中與特定基因點聚合的情形，並且確認HLA-DR其他分子(β molecules)之輕鏈中(Light chains)的特定氨基酸序列，以當作更具專一性的標記¹⁵。也有證據顯示，在可以決定補體、免疫球蛋白，以及T細胞受體(T cell receptors; TCR)的基因點上，因基因因素造成宿主易感染而導致自體免疫性肝炎的過程中，亦扮演相當關鍵的角色¹⁶。近年來已經知道，在自體免疫性肝炎患者的一等親身上，血中出現自體抗體的陽性率是增加的。然而，對於家族的研究並沒有證據顯示出現自體抗體會導致疾病致病基因突變之可能性。(二)病毒因素。在自體免疫性肝炎誘因中，環境誘發是單一物質或是多重物質，仍屬未知。自體免疫性肝炎可能代表著某種麻疹病毒感染晚期後遺症，也有證據顯示，肝炎

病毒(B肝和C肝)、Epstein-Barr病毒以及巨細胞病毒(Cytomegalovirus)可能都是誘發此疾病的元兇¹⁷⁻¹⁸。另有一種可能情形是，在對於病毒性肝炎使用干擾素治療時，可能會引發潛在的自體免疫性肝炎發生。(三)自體免疫抗體。儘管有大量的研究均在探討自體免疫性肝炎的病理病因之中，屬於體液免疫和細胞免疫調控的兩個層面，但是造成細胞壞死和發炎的慢性程度之相關抗原抗體與作用機轉，大部分仍未明¹⁹⁻²⁰。在此疾病患者之血液常見到的抗核(Anti-nuclear)、抗平滑肌(Anti-smooth-muscle)，以及抗肌動蛋白(Anti-actin)之抗體，對於器官並沒有專一性，在病理成因中作用也不大，可能僅只是當作該疾病的標記。然而，無論出現高或低效價的自體抗體存在時，自體免疫性肝炎的可能性皆較其他型式的慢性肝炎為高。(四)自體抗原。自體免疫性肝炎屬於一種免疫性疾病，在這種疾病中會產生適當的免疫反應來對付自體抗原(Autoantigen)，其中屬於對肝臟有專一性的膜蛋白上之醣蛋白受體(Asialoglycoprotein receptor)，就可能成為分子細胞毒性的相關標靶^{10,21-22}。這或許可以用來解釋，對抗醣蛋白受體的抗體為何常常在自體免疫性肝炎的病人身上出現。而在其他肝臟疾病中出現這些抗體的時候，也可能表示有一些自體免疫反應的過程正在進行，而這些過程也會出現在已知成因的其他肝臟疾病中²²。

自體免疫性肝炎的致病機轉至今未明，多數學者認為與免疫功能機制異常相關。一般認為有幾種方式參與肝細胞損傷作用機轉，包括(一)T淋巴細胞介導細胞毒殺作用以及(二)抗體介導細胞毒殺效應ADCC (Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC)，多數學者認為以ADCC效應為主¹⁰。其組織病理發現：(1)急性病變：呈現為脂肪變性和氣球樣變性，肝細胞腫脹，小葉結構紊亂，腫脹的肝細胞之間有明顯的毛細膽管淤積，嚴重者出現全小葉或多小葉的壞死。(2)慢性病變：呈現為肝細胞碎屑樣壞死，肝細胞小腺泡樣轉化(Microacinar transformation)和廣泛肝細胞水腫，有較多炎性細胞浸潤，以CD8+T細胞為主，相當多淋巴細

胞表達CD2(T細胞)和IL-2受體等活化標誌。最近更發現肝竇狀隙內皮細胞的損害可加重自體免疫性肝炎的肝細胞損傷程度^{23,24}。

目前關於分子細胞毒性、細胞激素、以及免疫調節方面的研究，已經得到了一些證據，但是尚未釐清此疾病病程中哪些異常是主要的致病病因。然而依據體外實驗研究報告指出，不論是主要的或者是次要的病因，在自體免疫性肝炎中的免疫作用機轉顯示，T調節性抑制性細胞功能的缺陷，卻可因類固醇的治療而得到改善²⁵。

臨床表徵與診斷

為了確認自體免疫性肝炎的臨床病徵，找出它們之間的異質性(Heterogeneity)就變得很重要。自體免疫性肝炎的臨床症狀涵蓋範圍廣泛，從無臨床症狀開始，觀察到血清酵素值異常升高，一直到嚴重、急性，甚至是猛爆性肝炎的可能性都有。在其中，有些時候會出現不同程度的輕微、非特定症狀，這些症狀代表的卻可能是潛藏著更為嚴重的症狀，當中包括了黃疸。有時候，自體免疫性肝炎的表徵有重度的黃疸、凝血原時間延長，以及血清氨基轉移酶數值異常上升現象，在本質上會呈現出跟嚴重病毒性肝炎相似的症狀。重要的是，必須要能區分出這種自體免疫性肝炎跟急性C型肝炎所呈現的臨床差異性，可是這種差異性卻不容易分辨。除了A、B以及C型肝炎之外，其他病毒所引起的急性肝炎，像是Epstein-Barr病毒、巨細胞病毒、疱疹病毒、在某些區域特有的E型肝炎病毒，在進行自體免疫性肝炎所具有的急性表徵之鑑別診斷時，也必須要考慮在內。在一般情況下，比起膽色素與鹼性磷酸酶的數值上升來說，血清氨基轉移酶的數值上升時，所引起的衝擊會更大。但是有時候，自體免疫性肝炎卻可以呈現出膽汁鬱積性的表象。在那些病例中，肝外阻塞的證據也必須由造影檢查來加以排除。在較輕微的病例中，臨床表象與組織切片上所觀察到的現象之間可能會沒有關聯。一個具有中度到重度症狀且此期間超過了六個月的患者，可能會發生嚴重的發炎性變化，但

還不會衍生至纖維化或肝硬化的情形，而其中任何沒有症狀的患者卻可能已經有了惡化中的肝硬化現象。然而，大部分的患者，在初期組織切片時就已被發現有了肝硬化。

目前已有實驗室檢查指出一項屬於自體免疫性肝炎的特徵現象，就是血清球蛋白的量顯著上升，尤其是伽馬球蛋白(γ -globulin)。如同所注意到的這些部份，透過循環性抗體的出現，此種非特定的反應可能也會被表現在不具器官特異性的分子組成(即自體抗體)上；要是能夠確認出它們，在診斷自體免疫性肝炎上就會顯得特別有用。1999年國際自體免疫性肝炎組織指出自體免疫性肝炎的診斷要項包括：(1)臨床組織切片有膽管炎性細胞浸潤及典型肝臟組織壞死(2)高免疫球蛋白血症(Hypergammaglobulinemia)(3)偏向女性(佔80%病例)(4)免疫抑制藥物有療效(5)人類白血球抗原HLA-B8, DR3或DR4(6)常發生於青壯年期(7)自體抗體(autoantibodies)等七項。依據1999年自體免疫性肝炎的臨床與肝臟組織切片病理評分標準如表三所示。其中評估達15分以上者為確定診斷，未達15分者為疑似診斷²⁴。

經常出現在傳統(第一型)(Classic or type I)自體免疫性肝炎中的循環性自體抗體，為抗核、抗平滑肌，以及抗肌動蛋白的抗體(表四)⁸。有時候，也會發現抗粒腺體的抗體與抗核或抗平滑肌的抗體聚集在一起，但是當抗粒腺體的抗體單獨存在時，大部分都意味著有原發性膽汁鬱積性肝硬化，僅有在少數例子中發生重疊症候群的情形⁹。儘管在自體免疫性肝炎中，針對其他抗體的測試都較不具有特異性，但在大多數的臨床實驗室檢查中，對於抗肌動蛋白的抗體也較少進行測試；然而，當抗平滑肌抗體的血清濃度為1:320或是更高時，通常連帶顯示會有抗肌動蛋白的抗體出現。

從最早對於傳統(第一型)自體免疫性肝炎的描述開始，就已經指出這種疾病的女性患者比男性多。雖然這種疾病在女性身上的普遍性還沒有高到接近原發性膽汁鬱積性肝硬化，但女孩以及年輕的女性卻常常受到它的困擾。在1980年代，就已經記載過第二種類型的自體

免疫性肝炎，現今稱作第二型(type II)⁸。這種類型絕大多數都發生在女孩與年輕的女性身上，其特徵是會出現對抗第一型肝-腎微粒體(Antibodies against liver-kidney microsome type I; anti-LKM-1)的抗體以及抗第一號肝臟細胞溶質的抗體(Anti-liver cytosol 1 antibodies)，而且有時候僅會出現於後者(表四)²⁶⁻²⁷。在由替尼酸所誘發的肝炎(Ticrynafen-induced hepatitis)中所發現的第二型抗LKM抗體，以及在慢性D型肝炎所發現的第三型抗體(Type III antibodies)，這兩者跟抗-LKM-1的抗體並不一樣^{8,28-29}。

在第一型或是傳統的自體免疫性肝炎中，患者血清也會出現很多自體抗體，但它們並不屬於抗核、抗平滑肌，以及抗肌動蛋白的抗體，因此便有人認為可能存在著第三型的自體免疫性肝炎¹⁰。看起來，似乎可以更合理地得到一個結論，就是有許多種類的抗體可能出現在這種疾病的兩個主要型式之一(表四)。在患有第一型自體免疫性肝炎的病人之中，大約有百分之十可以發現對抗可溶性肝臟抗原(Antibodies against soluble liver antigens)，屬於第8與18號細胞角質蛋白的抗體³⁰⁻³¹。對於傳統的自體免疫性肝炎而言，對抗肝臟與胰臟的蛋白質、漿質-細胞膜硫脂(Plasma-membrane sulfatide)與核-套膜蛋白(Nuclear-envelope proteins)，以及各種抗細胞骨架的抗體(Anticytoskeleton antibodies)，也都已經有了相關描述³²⁻³³。在發現抗嗜中性白血球細胞漿質的抗體(Antineutrophil cytoplasmic antibodies; ANCA)之後，讓人們開始思考這些物質的出現，可能代表了另一種不同的慢性肝炎類型³⁴⁻³⁵。重要的是，具有這些抗體的患者身上都可以偵測到自體抗體。這種自體抗體是對肝臟專一性的醣蛋白受體(Asialoglycoprotein receptor)抗體，在絕大多數歐洲、亞洲，以及北美的自體免疫性肝炎的患者身上都可以被發現到^{22,36}。

在所謂的重疊症候群中，血清學上的發現就是原發性膽汁鬱積性肝硬化的那些現象，而原發性膽汁鬱積性肝硬化的特徵則是抗粒腺體的抗體，但是組織病理學上的發現卻是慢性肝炎的那些表徵⁹。在缺乏抗粒腺體的抗體時，自體免疫膽道攝影(Autoimmune cholangiopathy)會

表三：自體免疫性肝炎臨床與病理組織診斷評分標準²⁴

臨床與病理組織表徵	評 分
男性	0
女性	+2
鹼性磷酸酶：血清氨基轉移酶 ≥ 3 倍	-2
<3倍	+2
球蛋白、 γ 球蛋白或IgG高於正常值 >2倍	+3
>1.5-2倍	+2
>1-1.5倍	+1
<1倍	0
抗核抗體、抗平滑肌抗體或抗LKM1抗體濃度 >1:80	+3
=1:80	+2
=1:40	+1
<1:40	0
存在其他肝臟相關的自體抗體	+2
存在抗粒線體抗體 — 有	-2
— 無	0
存在抗HAVIgM, HBsAg或抗HbcIgM或HCVRNA	-3
病毒標誌	
存在C型肝炎病毒抗體	-2
存在其他活動性病毒感染標誌	-3
無任何病毒標誌	+3
肝毒性藥物或輸血 — 有	-2
— 無	+1
飲酒(取決於飲酒量)	0, -1, -2, +2
伴隨有自體免疫性疾病(病人或家屬)	+1
HLA-B8-DR3或DR4	+1
碎片狀壞死, 小葉性肝炎, 橋連病變	+3
碎片狀壞死, 無小葉或橋連病變	+2
玫瑰花環形成	+1
顯著的漿細胞浸潤	+1
膽管病變	-1或-3
確定診斷 >15分	
疑似診斷 10-15分	

出現可能是原發性膽汁鬱積性肝硬化或原發性硬化性膽管炎的臨床特徵(搔癢以及血清鹼性磷酸酶的濃度上升)¹⁰⁻¹¹。組織病理學上的特徵包括膽道方面的變化，而這些變化是原發性膽汁鬱積性肝硬化及原發性硬化性膽管炎最具代表性的特徵。對抗碳酸脫水酶(Carbonic anhydrase)的抗體也已經被報導過³⁷。

有些患者會呈現所有自體免疫性肝炎的特徵，但是血液不具有抗核或抗平滑肌的抗體。未來針對其他自體抗體的測試，可使這些患者可以更快獲得確認；目前這些病人則被歸類為原因不明性肝硬化(Cryptogenic cirrhosis)³⁸的一類之中。對於抗發炎治療的良好反應可能是唯一的徵象，適以顯示自體免疫性肝炎在這些患者

表四：與自體免疫性肝炎相關的自體抗體

類型	自體抗體常見型	自體抗體偶見型
第一型自體免疫性肝炎 (典型)	抗核抗體(ANA) Anti-nuclear antibody 抗平滑肌抗體(ASMA) Anti-smooth-muscle antibody 抗肌動蛋白抗體(AAA) Anti-actin antibody	抗粒線體抗體(AMA) Anti-mitochondrial antibody 抗可溶性肝抗原抗體(ASLA) Anti-soluble liver antigen antibody 抗肝胰腺抗體(ALP) Anti-liver-pancreas antibody 抗嗜中性白血球細胞漿質抗體(PANCA) Anti-neutrophil cytoplasmic antibody 抗肝細胞液I抗體(ALC1) Anti-liver cytosol I antibody
第二型自體免疫性肝炎 (抗肝/腎微粒體抗體-1型)	抗肝/腎微粒體抗體 I 型 (ALKM1)(anti-liver-kidney microsomal I Ab 抗肝細胞液I抗體(ALC1) Anti-liver cytosol I antibody	抗核抗體(ANA) Anti-nuclear antibody

中屬於潛在的病症。

對於臨床醫師試著要區分自體免疫性疾病與慢性病毒性肝炎的不同時，在具有自體免疫性肝炎的患者身上所發生的非特定抗體反應，有時候可能導致診斷上的不確定因素。在患有傳統自體免疫性肝炎的病人身上，會發現對抗C型肝炎的抗體，但是它們也可能是代表病情減緩期間的非特定反應³⁹。因為目前已經有方法可以檢測C型肝炎的RNA，以確認C型肝炎的存在，所以這個應該不再會構成問題。在一小部份帶有慢性C型肝炎病毒的患者身上，會出現循環性自體抗體與類風濕性因子，也應該不會造成混淆⁴⁰。除非是在一些極罕見的例子中，慢性病毒性肝炎與自體免疫性肝炎是同時存在的，或是使用干擾素治療病毒性肝炎的期間誘發了自體免疫性肝炎。抗GOR自體抗體(Anti-GOR autoantibodies)的出現，可能是藉由分子相似的機轉(Molecular mimicry)結合了C型肝炎抗原的結果⁴⁰。

當自體免疫性肝炎與其他包含自體免疫特徵的疾病一起存在時，或許可以成爲一項用來診斷此病的線索。從有器官特異性到非器官特異性的範圍間，在自體免疫性疾病的範圍中，自體免疫性肝炎屬於此範圍的中間部份，因爲它通常侷限於肝臟，但是這些抗體大部分都屬於非特異性⁴¹。然而，就像是原發性膽汁鬱積性

表五：自體免疫性肝炎之相關性疾病

慢性自體免疫性甲狀腺炎
突眼性甲狀腺功能亢進(葛瑞夫氏病)
潰瘍性結腸炎
溶血性貧血
原因不明性血小板低下症
糖尿病
尿崩症
多發性肌炎
重症肌無力
肺纖維化
心包膜炎
腎絲球腎炎
修格連氏症候群
混合性結締組織病
嗜伊紅白血球增多症候群

肝硬化一樣，自體免疫性肝炎可以跟很多其他的自體免疫疾病合併發生(表五)。雖然原發性硬化性膽道炎是最常被發現會與非特異性的潰瘍性結腸炎一起發生的自體免疫性肝臟疾病，自體免疫性肝炎與潰瘍性結腸炎也可能會一起發生⁴²，而在結腸中，這種肝臟疾病可能會讓結腸炎疾病的臨床表徵提前出現。

從慢性肝炎發展到肝硬化甚至最終到癌症的過程中，原發性肝細胞癌(Primary hepatocellular carcinoma)被認爲是此過程的自然結果，而這個假設也適用於自體免疫性肝炎^{43,44}，儘管這樣的過程不像在慢性病毒性肝炎中那麼容易發

表六：自體免疫性肝炎的治療

	單一治療	合併治療
最初劑量	腎上腺皮質素 Prednisone, 20-30mg	腎上腺皮質素 Prednisone, 10-20mg 及硫唑嘌呤 Azathioprine, 50-100mg
維持劑量	腎上腺皮質素 Prednisone, 5-15mg 或硫唑嘌呤 Azathioprine, 100-200mg (約2mg/體重kg)	腎上腺皮質素 Prednisone, 5-10mg 及硫唑嘌呤 Azathioprine, 50-150mg

*治療藥物皆為口服且於每日上午一次服用。

生。近來對於這個問題的觀察結果顯示，在某些患有自體免疫性肝炎又有肝細胞癌的病人身上，C型肝炎是一項造成困擾的複雜難題。在使用硫唑嘌呤(Azathioprine移護寧Imuran®)對自體免疫性肝炎進行長期治療之後，升高的罹癌癌症比率及胎兒球蛋白(α FP)亦應列於臨床重要評估及追蹤要項之一^{3,45}。

治療

儘管自體免疫性肝炎的臨床表徵有其顯著的異質性，而且我們對其致病成因的了解還不夠完整，但是皮質類固醇(Corticosteroid)的治療通常對它具有療效。在過去的對照性研究(Controlled studies)中就曾注意到這點，在早期年代未使用皮質類固醇治療時，大部分患者的疾病都會呈現惡化現象。至今皮質類固醇仍舊是治療自體免疫性肝炎的主要用藥。但是我們可以降低皮質類固醇的用藥劑量，並在給藥同時加上硫唑嘌呤—此所謂類固醇減量治療(Steroid-sparing therapy)。利用上述藥物之治療，初期可使病情減緩比例大約為80%^{3,35}。一般來說，預後的情況跟疾病的組織病理學嚴重程度呈現反向相關。雖然有的在接受初期治療之後就停藥時，還有50%的患者會持續減緩病情或是僅剩下輕微的臨床症狀，但是大部分的病患最終還是需要長期的維持治療(Long-term maintenance therapy)。當治療計劃停止時，初期病理組織切片樣本呈現肝硬化病變的患者，很少還能因為中斷治療而能夠保持病情繼續減緩(Remission)的現象。

一般而言，血清氨基轉移酶與球蛋白數值降低的生化反應，會發生於治療開始後的一到三個月內。雖然也有報告指出，較少數的病例在開始治療數年之後才使病情減緩。以腎上腺皮質酮(Prednisone)每日20到30毫克的治療(表六)可以使用在所有自體免疫性肝炎的患者身上，而這些患者的組織病理學上所表現不論有或沒有纖維化或是肝硬化，皆可以用以治療。在組織切片上呈現輕微肝炎的患者身上，通常都是由症狀來決定治療計劃。沒有症狀而有輕微發炎的患者並不須要接受類固醇治療，但是他們的臨床狀況與肝組織切片的結果應該要予以密切的追蹤監控，以早期發現病情復發的證據。為了避免皮質類固醇治療在這些患者身上帶來的副作用，特別是停經之後的婦女，有些醫師會選擇以腎上腺皮質酮及硫唑嘌呤合併使用來進行治療。有的醫師則會等到類固醇療效出現後，病情有減緩時，再使用硫唑嘌呤治療。

在很多患者身上，以低劑量的腎上腺皮質酮單一藥物(每日5到15毫克)或者是與硫唑嘌呤(50到150毫克)兩種藥物併用所進行的維持治療，成功率皆很高(表六)。在某些患者身上，以硫唑嘌呤單一藥物，在劑量大約為每日每公斤體重2毫克之下所進行的長期維持治療也很合適^{35,45}。但是，以醣皮質類固醇(Glucocorticoid)進行間隔一天療法(Alternate-day therapy)，以及脈衝療法(Pulsed treatment regimens)的結果都令人失望^{42,46}，因此，還是推薦每日給藥療法。在以硫唑嘌呤為單一藥物或是與皮質類固醇合併治療開始之前，尤其要注意它的長期副作用，包括骨髓抑制、免疫抑制，以及長期的罹癌風險等，都必須要考慮進去。最近有一則來自英國的報導指出，由硫唑嘌呤治療所帶來的罹癌風險並不高^{8,42}。

一旦治療中止時，有些患者病情減緩的情況可能會維持數月到數年。在這些患者不須要接受抗發炎治療的期間，他們可能過著一段長時間病情穩定的日子，但是當病情再度復發時，就應該要立刻恢復治療。因為使用低劑量醣皮質類固醇，可以抑制此病情。這與傳統的大劑量類固醇治療比較起來，可以降低副作用的嚴重性，也不會增加肝硬化及提高死亡率的比率^{3,35}。這種較寬

鬆的治療方式，比較起來特別適用於停經後骨質疏鬆的婦女，或是有糖尿病且可能因為接受類固醇治療而易導致葡萄糖不耐症的病患。對於停藥或減少藥量而言，並沒有一定的準則。組織病理學上的變化可能會在生化異常之後才出現，而且自體抗體的效價未必會與病情程度相當。在治療期間，非活動性的組織病理學現象，並不能預測中斷治療後病情減緩的持續性。傳統上，組織病理學的炎症反應終點就是不具活動性或是僅具輕微活動性，這可以由發炎性的變化到肝門區域之間的局限性病灶反應出來。當治療失敗時，持續的炎症活動性會造成肝硬化的進展及惡化，以至於最終變得非常複雜與死亡，或是須要接受肝臟移植以求存活^{8,47-48}。

結論

雖然自體免疫性肝炎患者治療失敗的發生率只有20%左右，但是對於在年輕時就得到此疾病或是在治療前就病程很久的病人，以及具有HLA-B8或DR3表現型的患者而言，他們卻更有可能會發展成肝硬化。參照英國與北美兩地接受肝臟移植的患者，他們身上常可見到HLA-B8表現型。因此，這可能是病情較嚴重與相對缺乏治療效果的一種標記。這些HLA表現型也可能是肝臟移植之後再度出現自體免疫性肝炎的標記。在移植前使用環孢靈素(Cyclosporine)與普樂可復(Tacrolimus)的療效則還沒有被確立時，這些HLA表現型也可能是肝臟移植之後再度出現自體免疫性肝炎的標記。在這個肝臟移植的年代裡，患有自體免疫性肝炎的病人都有很高的存活機率。儘管進行了大量的免疫抑制劑治療，肝臟移植之後還是可能會再發病，但是也有可能不發病，直到免疫抑制劑的治療持續暫停了數年之久⁴⁸⁻⁵¹。不論是T細胞疫苗、阻斷的胜肽，或者單株抗體的治療，在移植前後之可能效益如何，都須視未來的研究成果而定，更要看是否能對自體免疫性肝炎的致病成因以及免疫機轉有更進一步的瞭解與認識。

參考文獻

1. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International

- Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2004; 40: 3-7.
3. Albert J, Czaja, Deborah K. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002; 36: 479-95.
4. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis/autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28: 296-301.
5. Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21: 613-9.
6. Batts KP, Ludwig J. Histopathology of autoimmune chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis, and primary sclerosing cholangitis. In: Krawitt EL, Wiesner RH, eds. *Autoimmune liver diseases*. New York: Raven Press, 1991: 75-92.
7. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 351-5.
8. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66.
9. Davis PA, Leung P, Manns M, et al. M4 and M9 antibodies in the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis: epitopes or epiphenomena? *Hepatology* 1992; 16: 1128-36.
10. Leung PSC, Van de Water J, Coppel R, et al. Molecular aspects and pathological basis of primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 1996; 9: 119-28.
11. Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 588-98.
12. Lee Y-M, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 924-33.
13. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/ sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544-53.
14. Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, et al. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology* 1991; 13: 701-6.
15. Doherty DG, Donaldson PT, Underhill JA, et al. Allelic sequence variation in the HLA class II genes and proteins in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1994; 19: 609-15.
16. Manabe K, Hibberd ML, Donaldson PT, et al. T-cell receptor constant β germline gene polymorphisms and susceptibility to autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1321-5.
17. Robertson DAF, Zhang SL, Guy EC, et al. Persistent measles virus of autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1987; 2: 9-11.
18. Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmue Rev* Jan 2004; 3: 61-9.
19. Cianciara J, Laskus T. Development of transient autoimmune hepatitis during interferon treatment of chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1842-4.

20. Garcia-Buey L, Garcia-Monzon C, Rodriguez S, et al. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995; 108: 1770-7.
21. Lohr H, Treichel U, Poralla T, et al. Liver-infiltrating T helper cells in autoimmune chronic active hepatitis stimulate the production of autoantibodies against the human asialoglycoprotein receptor in vitro. *Clin Exp Immunol* 1992; 88: 45-9.
22. Treichel U, McFarlane BM, Seki-T, et al. Demographics of anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 799-804.
23. Wen L, Peakman M, Lobo-Yeo, et al. T-cell-directed hepatocyte damage in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1990; 336: 1527-30.
24. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
25. Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4(CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type I autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000; 31: 49-53.
26. Abuaf N, Johanet C, Chretien P, et al. Characterization of the liver cytosol antigen type I reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992; 16: 892-8.
27. Han S, Tredger M, Gregorio GV, et al. Anti-liver cytosolic antigen type I (LC1) antibodies in childhood autoimmune liver disease. *Hepatology* 1995; 21: 58-62.
28. Duclos-Vallee J-C, Hajoui O, Yamamoto AM, et al. Conformational epitopes on CYP2D6 are recognized by liver/kidney microsomal antibodies. *Gastroenterology* 1995; 108: 470-6.
29. Philipp T, Durazzo M, Trautwein C, et al. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D. *Lancet* 1994; 344: 578-81.
30. Wachter B, Kyriatsoulis A, Lohse AW. Characterisation of liver cytokeratin as a major target antigen of anti-SLA antibodies. *J Hepatol* 1990; 11: 232-9.
31. Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1522-8.
32. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1206-11.
33. Stechemesser E, Klein R, Berg PA. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993; 18: 1-9.
34. Oettinger R, Brunnberg A, Gerner P, et al. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmunity* 2005; 24: 79-84.
35. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type I autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* Mar 2006; 43: 532-8.
36. Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen: specific marker of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000; 33: 326-8.
37. Gordon SC, Quattrocioni-Longe TM, Khan BA, et al. Antibodies to carbonic anhydrase in patients with immune cholangiopathies. *Gastroenterology* 1995; 108: 1802-9.
38. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis. *Gastroenterology*. 1993; 104: 1755-61.
39. Christos Liaskos, Eirini Rigopoulou, Kalliopi Zachou, et al. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin antibodies in patients with type I autoimmune hepatitis. *J Autoimmunity* 2005; 24: 251-60.
40. Masao Honda, Hiroshi Kawai, Yukihiko Shirota, et al. cDNA microarray analysis of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and consecutive disease manifestation. *J Autoimmunity* 2005; 25: 133-40.
41. Roitt IM. *Essential immunology*. 8th ed. Oxford, England: Blackwell Scientific, 1994: 384.
42. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006; 44: 400-6.
43. Tage-Jensen U, Schlichting P, Thomsen HF. Malignancies following long-term azathioprine treatment in chronic liver disease: a report from the Copenhagen Study Group for Liver Diseases. *Liver* 1987; 7: 81-3.
44. Ryder SD, Koskinas J, Rizzi PM, et al. Hepatocellular carcinoma complicating autoimmune hepatitis: role of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 22: 718-22.
45. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 958-63.
46. Czaja AJ, Wang KK, Shiels MT. Oral pulse prednisone therapy after relapse of severe autoimmune chronic active hepatitis: a prospective randomized treatment trial evaluating clinical, biochemical, and lymphocyte subset responses. *J Hepatol* 1993; 17: 180-6.
47. Pomposelli JJ, Jenkins RL, Khetry U. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathologic study. *Hepatology* 2000; 32: 185-92.
48. Duclos-Vallee JC, Sebah M, Rifai K, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut* Jun 2003; 52: 893-7.
49. Ai-Ping Wang, Kiyoshi Migita, Masahiro Ito, et al. Hepatic expression of toll-like receptor 4 in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmunity*. 2005; 25: 85-91.
50. Maria Serena Longhi, Yun Ma, Ragai R, et al. Effect of CD4+ CD25+ regulatory T-cells on CD8 T-cell function in patients with autoimmune hepatitis. *J Autoimmunity* 2005; 25: 63-71.
51. Inductivo-Yu I, Adams A, Gish RG, et al. Mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis patients not responsive or intolerant to standard immunosuppressive therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 799-802.

The Recent Advance of the Autoimmune Hepatitis

Pei-Lun Chou^{1,2}, and You-Chen Chao³

*Division of Allergy-Immunology-Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Lin Shin Hospital, Taichung, and²Central Clinic Hospital, Taipei, Taiwan;*

*³Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Buddhist Tzu Chi General Hospital, Taipei Branch, Taiwan*

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic necroinflammatory liver disorder of unknown cause associated with circulating autoantibodies and a high serum globulin level. It is important to distinguish autoimmune hepatitis from other forms of liver disease because a high percentage of cases respond to antiinflammatory and immunosuppressive treatment. The characteristic histological lesion in the early stages is the presence of granulomas in the portal tracts with destruction of middle-sized bile ducts. The damaged ducts are surrounded and infiltrated typically by CD4+ T lymphocytes, with a further surrounding infiltrate of CD8+ T cells at the periphery of the portal tract, the site at which cirrhosis develops eventually. The pathogenesis of bile duct damage in AIH is unclear. Bile ducts in AIH patients express increased densities of adhesion molecules, MHC class II antigens, IL-2 receptor and pyruvate dehydrogenase compared with normal ducts, and so represent potential targets for the infiltrating activated T cells. There are similarities between AIH and chronic graft-versus-host disease (GVHD), which is known to be mediated by cytotoxic T cells. The circulating autoantibodies commonly present in Type I (classic) autoimmune hepatitis are antinuclear, anti-smooth-muscle, antiactin antibodies, and anti-asialoglycoprotein receptor. Type II AIH is characterized by the presence of circulating antibodies against liver-kidney microsome type 1 (anti-LKM-1) and of anti-liver cytosol antibodies. Early diagnosis with appropriate management can prolong survival, improve the quality of life, and defer liver transplantation. Liver transplantation remains the only effective therapy for patients with end stage PBC. Results are good, with 5-year survival in excess of 80%. Whether T-cell vaccines, blocking peptides, or monoclonal antibodies may be beneficial before or after transplantation depends on further investigation and perhaps a better understanding of the pathogenesis of autoimmune hepatitis.