病初期より免疫異常, 肝組織像の推移を追跡した 橋本病合併ルポイド肝炎の一例

千 布 裕・末 廣 和 久・林 田 一 洋
野 村 秀 幸・横 田 英 介・渋谷 恒 文
石 橋 大 海・草 場 公 宏・仁 保 喜 之

Jpn. J. Clin. Immun., 10 (1) : 98~104, 1987.

Lupoid hepatitis associated with Hashimoto thyroiditis — Follow-up studies on immunological and histological changes

Yutoka Chifu, Kazuhisa Suehiro, Kazuhiro Hayashida,
Hideyuki Nomura, Eisuke Yokota, Tsunefumi Shibuya,
Hiromi Ishibashi, Tomohiro Kusaba and Yoshiyuki Niho

The First Department of Medicine, Faculty of medicine, Kyushu University

【Summary】

A case with typical lupoid hepatitis whose hepatic histology could be obtained prior to development of the disease, is described. The case was 46 years old female. Since her 32 year old age, she suffered from polyarthralgia. Hypergammaglobulinemia and anti-nuclear antibody were detected since her 40 year of age. At her 45 year old age, Hashimoto's disease developed. At the same time abnormalities in the liver function test were pointed out. Since then she had repeated acute exacerbation of the liver injury for these 5 years. Thereafter serum IgG concentration was raised, and liver cell membrane antibody and LE cell phenomena became positive. Number of peripheral OKT 4 positive lymphocyte was gradually increased while that of OKT 8 positive lymphocyte fell. By biopsy of the liver, the histological feature changed from chronic hepatitis inactive type to the active one, and finally typical lupoid hepatitis developed during this observation period.

As shown in the present case, immunological abnormalities may be observe preceding the development of lupoid hepatitis.

Key words : lupoid hepatitis,
autoimmune hepatitis,
chronic active hepatitis,
Hashimoto's disease

【概 要】

典型的なルポイド肝炎発症以前から肝組織像の経過が追えた一例を報告する。症例は46歳の女性，32歳時より多関節痛，40歳時より高 γ グロブリン血症，抗核抗体陽性を指摘されていた。45歳時に橋本病発症，このとき肝機能異常を認め，その後肝機能の急性増悪を繰り返した。免疫学的にも末梢血中IgGは漸増，LE細胞現象，抗肝細胞膜抗体が陽性化，OKT4陽性細胞は漸次低下，OKT8陽性細胞は漸次増加した。経時的な肝生検では肝組織像は慢性肝炎非活動型から慢性肝炎活動型，最終的には，典型的なルポイド肝炎の像を呈した。本症例は高 γ グロブリン血症や自己抗体の出現が肝障害発症以前より認められており，ルポイド肝炎でも発症以前に自己抗体の出現を伴う免疫異常が先行することがあることを示唆している。

I. 緒 言

1955年 Joske と King ら¹⁾はLE細胞陽性の慢性活動性肝炎を報告し，その後 Mackay らは類似の症例を集めてルポイド肝炎²⁾，続いて自己免疫性肝炎³⁾の概念を確立した。わが国においては1981年厚生省難治性肝炎研究班が本邦の症例をまとめ，そのなかでルポイド肝炎の診断基準としてLE細胞現象が陽性であることを必要とし，陰性であるものは近縁疾患とした⁴⁾。従来，自己免疫性肝炎は本邦では少ないとされていたが，この調査によるとルポイド肝炎・自己免疫性肝炎の診断基準に合う症例数はかなりの数にのぼっている。

本症に自己免疫現象が関与していることはあきらかであるが，発症機序の本質はまだ不明であり，発症前より経過を追跡された症例は少ない。われわれは病初期より典型的なルポイド肝炎の像を示すまで追跡しえた症例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：46歳，主婦。

主 訴：関節痛，浮腫。

家族歴：姉，慢性関節リウマチ。

既往歴：16歳，肺結核，33歳，扁桃摘出術。輸血歴なし

現病歴：1971年(32歳)，手指PIP関節の腫脹，疼痛，レイノー現象出現し，慢性関節リウマチの診断を受けたが放置。翌年，朝のこわばり感，多関節痛あり近医に3ヵ月入院，ステロイド剤の投与を受けた。1975年10月，第1子出産後，多関節痛増強。1979年5月(40歳)当院整形外科にて高 γ グロブリン血症，抗核抗体陽性を指摘され，消炎鎮痛剤，プレドニゾロン 2.5～5mg の投与を受けていた。1983年嘔声，1984年6月顔面浮腫，9月下肢に浮腫が生じ，当科第1回目の入院となった。

表 1 Laboratory data on admission

Date		1984.9	1985.8
ESR (mm)		7/20	9/35
CBC	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	400	336
	WBC (/mm ³)	3,100	7,600
	St	8	3
	Seg	31	31
	Baso	0	1
	Eos	3	3
	Mono	15	5
	Lymph	43	57
	Hb (g/dl)	12.2	13.3
	Ht (%)	35	37
	Th ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	32.0	18.4
Hematology	PT (sec)	12.8	13.5
	APTT (sec)	44.8	51.5
	HPT (%)	71.0	52.6
Biochemistry	GOT (U/L)	103	681
	GPT (U/L)	95	684
	LDH (U/L)	182	306
	ALP (U/L)	72	141
	T.Bil (mg/dl)	0.2	1.1
	D.Bil (mg/dl)	0.1	0.4
	ChE (U/L)	246	220
	T. Prot (g/dl)	7.3	8.7
	Albumin (%)	51.2	46.5
	α_1 -glob (%)	3.1	3.1
	α_2 (%)	6.2	5.6
	β (%)	5.6	4.8
	γ (%)	33.8	39.8
	TTT (%)	11.0	13.3
	ICG (R15) (%)	13.8	16.2
Serology	AFP (ng/ml)	3.4	0.8
	HBsAg	(-)	(-)
Thyroid Function	T ₃ (ng/ml)	0.5	0.8
	T ₄ ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	4.2	7.3
	TSH ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	4.8	6.9

図 1 Histological features of the thyroid gland. Atrophic follicles and diffusely infiltrating lymphocytes are shown (H & E stain, original magnification $\times 40$).

1. 第1回目入院時, 現症ならびに検査成績

頸部にび慢性甲状腺腫を認め, 検査にて T_3 , T_4 は低値, サイロイド・テスト, マイクロゾーム・テストが陽性であった(表1). 組織像は図1に示すように, 濾胞の萎縮と胚中心を含むリンパ球のび慢性浸潤が認められ, Struma lymphomatosa (Hashimoto) の診断を得た.

免疫学的には γ グロブリン高値に加え, 抗核抗体, 抗 native DNA 抗体, 抗平滑筋抗体が陽性で, LE テスト, RA テストは陰性であった(表2). リンパ球サブセットではT細胞の増加, B細胞の減少がみられ, リンパ球幼若化試験は PHA に対し反応亢進, ConA に対して低下を示した. リンパ球表面マーカーは OKT 9 および OKIa1 が増加していたが, OKT 3, 4, 8, 4/8 比は正常であった(表3).

肝は入院時より2横指触知, 弾性硬で, 軽度圧痛を認めた. 検査所見では GOT, GPT, ICG の軽度上昇を認めた(表1). 1984年10月1日施行の腹腔鏡所見では, 肝の大きさは正常, 色調はやや褪色调で表面はわずかに不整, 血管腫を認めた. 組織像は慢性肝炎非活動型の像であった(図2).

経過: 甲状腺機能低下に対して Levothyroxine sodium の投与を受け1984年11月29日退院. 以後外来にて観察していたが, 1985年6月易疲労感出現し, 肝機能の悪化がみられたため8月再入院となった(図3).

2. 第2回目入院時現症ならびに検査成績

貧血, 黄疸は認めず, 甲状腺は触知せず. 腹部に肝を3横指触知. 弾性硬, 辺縁鈍, 圧痛は認められなかった. 浮腫なし.

表 2 Immunological data on admission.

Date	1984.9	1985.8
CRP	(-)	(+)
IgG (mg/dl)	4,446	4,165
IgA (mg/dl)	286	294
IgM (mg/dl)	197	235
RA-T	(-)	(+)
LE-T	(-)	(+)
LE cell	(-)	(-)→(+)
ANF	(2+)	(3+)
	160×	640×
A-native DNA Ab (U/ml)	24	60
A-smooth muscle Ab	320×	160×
A-mitochondrial Ab	<40×	<40×
Thyroid test	160×	160×
Microsome test	160×	160×
A-liver membrane Ab	n.d.	(+)
C ₃ (mg/dl)	69	73
C ₄ (mg/dl)	17	36
CH ₅₀ (U/ml)	27	33
Immune Complex (ng/ml)	<1.5	1.5
Skin test		
PPD		(-)
Lymphocyte subpopulation		
T (%)	85.5	76.9
B (%)	9.0	15.3
Lymphocyte stimulation test		
PHA (S.I. 114.5-357.9)	514.7	319
ConA (S.I. 80.2-273.8)	80.0	118.1
HLA typing		
A9, A10, B51, Cw1, DR4		

表 3 Peripheral lymphocyte subsets determined by monoclonal antibodies against their surface markers.

Surface marker detected by	Date			normal range
	'84/10/31	'85/ 9 /24	'85/10/19	
OKT-3	75.7	83.1	73.2	(58.6 ~ 89.0%)
OKT-4	38.2	29.6	13.5	(31.7 ~ 52.1%)
OKT-8	39.2	48.7	58.9	(17.4 ~ 43.0%)
OKT 4/8	1.0	0.6	0.2	(0.5 ~ 2.3)
OKT-9	4.7	1.8	3.3	(0.0 ~ 3.1%)
OKT-10	24.6	53.6	17.3	(7.8 ~ 33.4%)
OKIa1	32.3	47.0	47.0	(3.9 ~ 23.9%)
Leu-7	24.3	25.5	40.0	(3.9 ~ 23.5%)

図 2 Histological appearance of the liver on Oct. 1, 1984. Lobular architectures are preserved instead of a slight inflammatory cell infiltration in the portal areas (H & E stain, original magnification ×100).

検査成績は表 1 に示すように赤沈値は正常。末梢血リンパ球の増加がみられた。血清 GOT, GPT, ICG が高値を示したが、ビリルビン値は正常であった。甲状腺機能検査では T_3 , T_4 は正常値であったが、TSH は軽度の高値を示した。

免疫学的検査では高ガンマグロブリン血症がみられたが、これは IgG の増加によるものであった。抗核抗体、抗 native DNA 抗体、抗平滑筋抗体、サイロイド・テスト、マイクログローム・テストは前回同様陽性であったが、LE テストが陽性化していた。また、家兎肝細胞膜に対する抗肝細胞膜抗体 (Meyer らの方法, BML) も陽性であったが、LE 細胞現象は陰性であった。抗ミトコンドリア抗体は陰性。リンパ球サブセットでは OKT 9 は低下、OKIa1 は著増、OKT 4 は減少、OKT 8 は増加し、その結果、4/8 比は低下していた (表 2, 3)。

経過：8 月 10 日より肝機能障害に対してグリチルリチン製剤の静注を開始、改善傾向にあった。9 月 18 日 2 回目の肝生検施行。小葉構造は保たれているが、一部線維が小葉内にのび、軽度の piecemeal necrosis が認められ、慢性肝炎活動型と判断された。グリチルリチン製剤連日静注中であるにもかかわらず、10 月 1 日より GOT, GPT の上昇をきたし、10 月 7 日黄疸出現。このとき行った LE 細胞現象は陽性であった。免疫学的検査成績と併せルポイド肝炎と診断し、プレドニゾロン 30 mg の投与を開始した。

11 月 18 日第 3 回目の腹腔鏡・肝生検施行。肝表面は軽度不整となり、瘢痕による小陥凹が認められた。生検所見は、門脈域は線維化と形質細胞を含む単核細胞の浸潤で拡大し、piecemeal necrosis が顕著であった。P-P, P-C bridging necrosis, ロゼット形成がみられ、ルポイ

図 3 Clinical course of the patient.

図 4 Histological appearance of the liver on Nov. 18, 1985. Lobular architecture are deranged with bridging necrosis. The portal areas are expanded with fibrosis and infiltration of chronic inflammatory cells including plasma cells. Marked piecemeal necrosis can be seen (H & E stain, original magnification $\times 100$).

ド肝炎の像であった(図4)。

プレドニゾロンの投与開始以後、症状、検査成績とも順調に改善した。維持療法として15mgの隔日投与を行っているが、1986年9月現在までGOT、GPTの上昇はみられず、良好な経過をとっている。

III. 考 案

ルポイド肝炎にはしばしば他の自己免疫疾患の合併がみられる。本邦における統計⁴⁾では典型例および γ グロブリン2g/dl以上、かつ抗核抗体陽性、HBs抗原陰性の近縁例170例中66例(38%)に他の自己免疫疾患の合併を認め、その内訳は、慢性関節リウマチ23例、シェーグレン症候群16例、橋本病13例、SLE症状をとるもの13例で、合併例はすべて女性であった。一方、橋本病の側からみると、本邦で伊藤ら⁵⁾が橋本病230例中に慢性肝炎活動型または壊死後性肝硬変症7例を認め、橋本病の合併疾患のなかでは最多であったと述べている。彼らは肝・甲状腺症候群という呼称を提唱し、この合併例の特徴として、閉経期以後の女性で、甲状腺腫、肝脾腫を伴い、SLEのminor manifestationと思われる症状が認められ、肝機能検査では慢性肝炎、肝硬変を示す。さらに、免疫学的検査では、 γ グロブリン異常高値、LE細胞現象陽性で、RAテスト、抗核抗体、抗平滑筋抗体が高率に陽性であったと述べている。自己免疫性肝炎(ルポイド肝炎)に他の自己免疫疾患の合併が多いことからするとこの症候群は独立した疾患群というよりも自己免疫疾患の1つとしての橋本病が自己免疫性肝炎に合併したものと考えられよう。

本症例では、典型的なルポイド肝炎になる以前に橋本病と組織学的には非活動型の慢性肝炎を合併しており、同時に自己抗体の存在と高 γ グロブリン血症を認めるなど、免疫学的異常が存在していた。ルポイド肝炎発症以前より高 γ グロブリン血症が認められた例は本邦では辻本ら⁶⁾が報告しているが、彼らはルポイド肝炎発症以前に高 γ グロブリン血症が存在していたことより、この疾患の発症における免疫遺伝学的素因の重要性を述べている。高 γ グロブリン血症とルポイド肝炎の関係についてはGalbraithら⁷⁾は肝障害を示さない患者家族

に高 γ グロブリン血症がみられることを報告しているが、本邦でも伊藤ら⁸⁾がルポイド肝炎の患者家族、とくに女性に高率に高 γ グロブリン血症が認められることを報告しており、高 γ グロブリン血症がルポイド肝炎の結果でなく、高 γ グロブリン血症を起こすような遺伝免疫学的素因がルポイド肝炎の発症に関係していると推察される。最近の臓器特異性自己免疫疾患(I型糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患など)の研究では、遺伝的素因のある人で発症前に自己抗体が出現しており、かなり長期間潜伏期間が存在することが明らかにされており、本症例でもルポイド肝炎発症前、かなりの間潜伏期間が存在していたものと思われる。

遺伝免疫学的素因と関係深い因子として、本症例のHLA抗原は、A9, A10, B51, Cw1, DR4であった。欧米では、B8⁹⁾, DR3⁹⁾, Dw3¹⁰⁾, DRw3¹¹⁾, DRw4¹²⁾がルポイド肝炎において有意に増加していると報告されているが、本邦においては自己免疫性肝炎とHLAとの相関はみられない。その理由として、加登ら¹³⁾は、本邦では自己免疫性肝炎が欧米に比較してきわめて少ないことも一因であろうとしている。

リンパ球表面マーカーの違いによって同定される末梢リンパ球サブセットの変動は、生体の免疫反応の状態を反映する可能性があるが、未治療のルポイド肝炎では、サプレッサーT細胞機能の低下、OKT4/8比の上昇をみる報告が多い¹⁴⁾。しかしながら本症例では、OKT4/8比は最初は正常であるが、経過とともにOKT4が減少、OKT8は上昇し、結果としてOKT4/8比の低下がみられた。このようなリンパ球サブセットの変動はEB virusの感染でみられる¹⁵⁾。本症例で何故このような異常を示したのかは不明であるが、同じルポイド肝炎という病態をとりながら末梢血リンパ球サブセット比が異なることは興味あることである。

IV. む す び

典型的な像を示す以前より、免疫異常と肝組織像の経過を追跡しえた橋本病合併ルポイド肝炎の一例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Joske, R.A., King, W.E.: The "L.E.-cell" phenomenon in active chronic viral hepatitis. *Lancet*, 2: 477~479, 1955.
- 2) Mackay, I.R., Taft, L.I., Cowling, D.C.:

Lupoid hepatitis. *Lancet*, 2: 1323~1326, 1956.

- 3) Mackay, I.R., Weiden, S., Haskir, J.: Autoimmune hepatitis. *Ann NY Acad Sci*, 124: 767~780, 1965.

- 4) 門奈文之・黒木哲夫・山本祐夫：ルポイド肝炎および近縁疾患の全国統計。肝胆膵，4：163～170，1982.
 - 5) 伊藤憲一・玉井義郎・深瀬政一：慢性甲状腺炎における肝障害。臨床科学，6：829～841，1970.
 - 6) 辻本正彦・刈谷幹雄・高橋素行・他：高 γ -グロブリン血症の時期から観察し得たルポイド肝炎型慢性肝炎の1症例。肝臓，24：306～311，1983.
 - 7) Gaibraith, R.M., Smith, M., Mackenzie, K. M. : High prevalence of seroimmunologic abnormalities in relatives of patients with active chronic hepatitis or primary biliary cirrhosis. *N Eng J Med*, 290 : 63～69, 1974.
 - 8) 伊藤憲一・恒松徳五郎・水口千里・他：自己免疫疾患の発症にかんする遺伝体質的検討とくに自己免疫性肝炎，SLE を中心に。日内会誌，61：578～582，1972.
 - 9) Whittingham, S., Mathews, J.D., Schanfield, M.S., et al : Interaction of HLA and Gm in autoimmune chronic active hepatitis. *Clin exp Immunol*, 43 : 80～86, 1981.
 - 10) Opelz, G., Vogten, A.J.M., Summerskill, W.H. J., et al : HLA determinants in chronic active liver disease : possible relation of HL A-DW 3 to prognosis. *Tissue Antigens*, 9 : 36～40, 1977.
 - 11) Mackay, I.R., Tait, B.D. : HLA association with autoimmune-type chronic active hepatitis : identification of B8-DRW3 halotype by family studies. *Gastroenterology*, 79 : 95～98, 1980.
 - 12) Williams, R.M., Martin, S., Falchuk, K.R., et al : Increased frequency of HLA-DRW4 in chronic active hepatitis. *Vox Sang*, 35 : 366～369, 1978.
 - 13) 加登康洋・宮森弘年・田中延善・他：自己免疫性肝疾患の遺伝免疫学的背景。肝胆膵，4：233～240，1982.
 - 14) Bach, M.A., Bach, J.F. : The use of monoclonal anti T cell antibodies to study T cell imbalances in human disease. *Clin exp Immunol*, 45 : 449～459, 1981.
 - 15) 永井 秀・花田直樹・宮津光伸：小児ウイルス感染症におけるT細胞サブセットの動態。臨床とウイルス，12：59～64，1984.
-