□ 症 例 報 告

著明な高 γ グロブリン血症を呈し、
特発性血小板減少性紫斑病を合併した
自己免疫性肝炎の 1 例

方波見 重雄・杉山 敏郎・高井 康博・菅 充生
今井 浩三・谷内 昭

Jpn. J. Clin. Immun., 15 (2) : 208~214, 1992.

**A case of autoimmune hepatitis associated with idiopathic
thrombocytopenic purpura developing severe
polyclonal hypergammaglobulinemia**

Shigeo Katabami, Toshiro Sugiyama, Yasuhiro Takai, Mitsuo Suga,
Kohzoh Imai and Akira Yachi

44.

Department of Internal Medicine (Section 1), Sapporo Medical College

[Summary]

We report a case of autoimmune hepatitis associated with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) developing severe polyclonal hypergammaglobulinemia. A 69-year-old woman was admitted to the Sapporo Medical College Hospital, complaining of general malaise and heaviness in the head. On admission, she was found to have severe polyclonal hypergammaglobulinemia (γ -globulin 6.0 g/dl, IgG 5,582 mg/dl, IgA 740 mg/dl, IgM 1,938 mg/dl). Various autoantibodies including anti-single stranded DNA antibodies, anti-smooth muscle antibodies and anti-sulfatide antibodies were positive with high titer. Biopsy specimens obtained from the liver revealed those of chronic active hepatitis, showing periportal necrosis with lymphocytic and plasma cell infiltrates.

In addition, the decreased platelet counts ($30,000/\text{mm}^3$) and the elevation of titer of platelet associated IgG (PA-IgG; $234.9 \text{ ng}/10^7$ cells) were found. Bone marrow examination showed normocellularity with slightly elevated number of megakaryocytes ($125/\text{mm}^3$).

According to these findings, the patient was diagnosed as autoimmune hepatitis associated with ITP. We started treatment by prednisolone (30 mg/day), which resulted in dramatic reduction of hypergammaglobulinemia and recovery of thrombocytopenia.

Key words : autoimmune hepatitis,
idiopathic thrombocytopenic purpura,
autoantibodies

【概 要】

著明な高 γ グロブリン血症を呈し、経過中に特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を合併した自己免疫性肝炎の 1 例を報告する。症例は 69 歳女性。全身倦怠感、頭重感を主訴に入院。多クローン性高 γ グロブリン血症 (γ -globulin 6.0 g/dl), 抗一本鎖 DNA 抗体陽性, 抗平滑筋抗体陽性および抗スルファチオ抗体陽性, さらに肝生検組織は慢性活動性肝炎の像に加えて門脈域を中心に形質細胞の浸潤を認めた。一方, 血小板数 $30 \times 10^3 / \text{mm}^3$, PA-IgG 234.9 ng/ 10^7 cells および骨髓巨核球数の増加が認められた。以上より ITP を合併した自己免疫性肝炎と診断した。Prednisolone 30 mg/day の経口投与により, 高 γ グロブリン血症および血小板減少症は著しい改善をみた。

I. 緒 言

自己免疫性肝炎とは, 高 γ グロブリン血症と種々の自己抗体陽性という特色ある臨床像を呈する慢性活動性肝炎の 1 病型であり, その肝生検像は高度のリンパ球, 形質細胞の浸潤を特徴とする。自己免疫性肝炎には他の自己免疫疾患の合併が少なからずみられ, 肝障害の発現に自己免疫機序が関与していることが強く示唆される。

今回, われわれは 6.0 g/dl に及ぶ著明な高 γ グロブリン血症を呈し, 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を合併した自己免疫性肝炎の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例: 69 歳, 女性。

主 訴: 全身倦怠感, 頭重感。

家族歴: 兄 慢性甲状腺炎。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1984 年頃から全身倦怠感が出現。近医で軽度の肝機能障害を指摘された。1986 年 9 月某病院にて, トランスアミナーゼの軽度上昇 (GOT 54 IU/ml, GPT 63 IU/ml), 著明な多クローン性高 γ グロブリン血症 (γ -globulin; 4.6 g/dl, IgG; 3,765 mg/dl, IgA; 531 mg/dl, IgM; 1,958 mg/dl) を指摘された。同年 10 月に施行された肝生検で, 慢性活動性肝炎の像に加え, 門脈域を中心に形質細胞の浸潤が認められた。その後, azathioprine の内服治療により, 全身倦怠感の軽快, 高 γ グロブリン血症の消退をみた。1990 年 11 月下旬, 全身倦怠感が再び出

現し, 高 γ グロブリン血症の増悪とともに血小板の減少が認められ, 1991 年 2 月 15 日当科外来を受診。

同年 2 月 28 日当科に入院。

入院時現症: 身長 157.9 cm, 体重 74.6 kg, 脈拍

表 1 Laboratory findings on admission

ESR :	131 mm/hr	α_1 -globulin	0.2 g/dl
Peripheral blood :		α_2 -globulin	0.7 g/dl
RBC	$365 \times 10^4 / \text{mm}^3$	β -globulin	0.8 g/dl
Hb	12.3 g/dl	γ -globulin	6.0 g/dl
Ht	37.3%	TTT	16.2 U
WBC	$4,300 / \text{mm}^3$	ZTT	48.3 U
Neutro	49.0%	T. Bil	0.8 mg/dl
Lymph	36.0%	GOT	48 IU/l
Mono	9.0%	GPT	40 IU/l
Eosino	5.0%	LDH	228 IU/l
Baso	0.0%	ALP	138 IU/l
Platelet	$30 \times 10^3 / \text{mm}^3$	γ -GTP	57 IU/l
Bone marrow :		LAP	25 IU/l
NCC	111,250/ μ l	ChE	131 IU/l
M/E ratio	2.61	Serological analysis :	
Megakaryocyte	125/ μ l	CRP	0.45 mg/dl
Plasma cells	2.57%	IgG	5,582 mg/dl
Hemostatic function :		IgA	740 mg/dl
TT	68%	IgM	1,938 mg/dl
PT	75.5%	C 3	68 mg/dl
APTT	55.8 sec	C 4	12 mg/dl
Fbg	223.6 mg/dl	CH 50	37.5 U/ml
ATIII	49%	Hp	<40 mg/dl
Blood chemistry :		HBs Ag	(-)
T.P.	11.2 g/dl	HBs Ab	(-)
Albumin	2.8 g/dl	HBc Ab	(-)
		HCV Ab	(-)

表 2 Immunological examinations

ANA	2+	anti-smooth muscle Ab	320×
staining pattern	shaggy	AMA	(-)
RF	(-)	LSP	2.9 U/ml
anti-DNA Ab	160×	LMAG	(-)
ss-DNA IgG Ab	>100 U/ml	anti-sulfatide Ab	3.7
IgM Ab	91 U/ml	PA-IgG	234.9 ng/10 ⁷ cells
ds-DNA IgG Ab	13 U/ml	anti-SS-A Ab	(-)
IgM Ab	19 U/ml	anti-SS-B Ab	(-)
anti-ENA Ab	(-)	anti-thyroglobulin Ab	(-)
LE cell phenomenon	(-)	anti-microsome Ab	(-)
LE test	(+)	CD 4/CD 8	1.97

図 1 Electrophoretic pattern of serum protein shows severe polyclonal hypergammaglobulinemia

66/整, 血圧 106/72 mmHg, 体温 36.2°C, 眼瞼結膜に貧血なく, 眼球結膜に黄疸なし。表在性リンパ節の腫脹を認めず。前胸部にくも状血管腫, 毛細血管拡張あり。胸部: 心雑音なく肺野にラ音を聴取せず。腹部: 肝を心窩部に2横指触知。脾は触知せず。心窩部に軽度の圧痛あり。神経学的に特記すべき所見なし。

入院時検査所見 (表 1, 表 2): 血小板数は $30 \times 10^3/\text{mm}^3$ に減少しており, 血液生化学で軽度の肝機能障害が認められた。また, T.P. 11.2 g/dl, そのうち γ -globulin が 6.0 g/dl, IgG: 5,582 mg/dl, IgA: 740 mg/dl, IgM: 1,938 mg/dl と著明な多クローン性高 γ グロブリン血症 (図 1) が認められた。自己抗体では抗核抗体 (shaggy pattern), 抗一本鎖 DNA 抗体, 抗平滑筋抗体, 抗 liver specific protein (LSP) 抗体, 抗スルファチド抗体, および PA-IgG がそれぞれ陽性であった。LE 細胞現象は陰性であった。IgM anti-HA 抗体, HBs 抗原, HCV 抗体はそれぞれ陰性であり, anti-HBc 抗体は低力価であった。腹部 CT では肝左葉および尾状葉の腫大と軽度の

図 2 Abdominal CT scan reveals hypertrophy of the left and caudate lobe of the liver and slight splenomegaly

脾腫が認められた (図 2)。骨髓穿刺像では, 巨核球数の軽度の増加および形質細胞の軽度の増加が認められた。赤芽球系および骨髓球系には異常を認めなかった。

肝生検組織像: 1986年に施行された肝生検組織像は限界板の破壊, 肝細胞索の乱れに加え, 門脈域を中心に形質細胞優位の炎症細胞浸潤が認められ, 慢性活動性肝炎の像を呈していた (図 3A)。

入院後の経過 (図 4): 高 γ グロブリン血症および抗一本鎖 DNA 抗体, 抗平滑筋抗体, PA-IgG などの各種自己抗体陽性と肝生検組織所見 (形質細胞浸潤を伴う慢性活動性肝炎の像) および骨髓像から, 本症例を ITP を合併した自己免疫性肝炎と診断した。3月末より prednisolone 30 mg/day にて治療を開始した結果, 高 γ グロブリン血症は約 2 ヶ月で正常域とな

図3 Histological findings of the liver biopsy specimens (×170)

- A : Before treatment, a biopsy specimen reveals chronic active hepatitis with plasma cell infiltrates.
 B : After treatment, a biopsy specimen demonstrates that almost all inflammatory cells have vanished.

り、抗平滑筋抗体や抗DNA抗体の抗体価も減少した(表3)。また、抗肝細胞膜抗体のひとつと考えられている抗スルファチド抗体も治療後、陰性化した。一方、血小板数も約2ヵ月で $200 \times 10^3/\text{mm}^3$ 近くまで上昇し、PA-IgGの著明な減少がみられた。

肝生検組織像(1991年)：治療後、γグロブリンおよび血小板数が正常域に改善した時点で、腹腔鏡下肝生検を施行した。肝肉眼像では肝表面に細かい凹凸不整が認められ、色調は茶褐色であったが、炎症を示唆する赤色斑紋は認められなかった。肝生検組織像では、一部に線維化が認められるが、炎症細胞浸潤は消失しており、prednisoloneがITPだけでなく肝自体の炎症にもきわめて効果的であったことが示唆された(図3B)。

III. 考 察

自己免疫性肝炎はMackayらによって提唱された疾患概念である¹⁾。当初、MackayらはSLE様症状

を呈し、LE細胞現象陽性のきわめて進行性の活動性慢性肝炎をルポイド肝炎と呼び、SLEに伴う肝障害とは区別した²⁾。その後、LE細胞現象が陰性でも肝障害の発現に自己免疫機序が深く関与している症例が存在することから、ルポイド肝炎を含めて自己免疫性肝炎として新たな独立した疾患概念が提唱された。本邦ではこのMackayらの診断基準を参考にして、厚生省「難治性の肝炎」調査研究班による自己免疫性肝炎の新たな診断基準と分類基準が設定された³⁾。昭和63年度に設定された診断基準によると、本症例は主要所見4項目のすべてを満たし、組織学的にも自己免疫性肝炎を強く疑われ、診断上、確診例に相当する。

自己免疫性肝炎の場合、SLEなどの膠原病に伴う非特異的肝障害との鑑別⁴⁾が問題になる(表4)。膠原病に合併する肝障害は通常軽微であり、肝組織所見も脂肪肝など非特異的变化にとどまることが多い。また、自己免疫性肝炎で高頻度に検出される抗平滑筋抗体はSLEでの出現頻度は低く、一方、SLEで高頻度

図 4 Clinical course

表 3 Changes in titers of autoantibodies

	before treatment	after treatment
anti-DNA Ab	160×	(-)
anti-smooth muscle Ab	320×	40×
anti-sulfatide Ab	3.7	0.4
PA-IgG	234.9	29.2

に出現する抗二本鎖 DNA 抗体が自己免疫性肝炎で検出されるのはまれである。本症例の場合、抗平滑筋抗体および抗肝細胞膜抗体の一つと考えられている LSP およびスルファチドに対する抗体が陽性、抗二本鎖 DNA 抗体低力価、さらに形質細胞浸潤を伴う慢性活動性肝炎の肝生検像から、ITP を伴う自己免疫性肝炎と診断した。

自己免疫性肝炎において検出される種々の抗肝細胞膜抗体の標的抗原については議論の多いところである。これまで標的抗原として、LSP, LMAg (liver membrane antigen) などが報告されてきた⁵⁾。しかし、ウェスタンブロット法による検討では、患者血清はこれら分画中の複数の抗原と反応することは明らかで、肝細胞障害に中心的役割を担う標的抗原はいまだ明らかにされていない。一方、肝細胞膜上に存在する

表 4 Differential diagnosis between autoimmune hepatitis and liver disease of SLE

	autoimmune hepatitis	SLE
ds-DNA Ab	rare	frequent
anti-smooth muscle Ab	frequent	rare
anti-liver membrane Ab	frequent	rare
liver biopsy specimens	CAH*	non-specific changes

* chronic active hepatitis

酸性糖脂質も標的抗原として報告⁶⁾されており、戸田ら⁷⁾は、その一つであるスルファチドに着目し、抗スルファチド抗体が自己免疫性肝炎患者血清中に高頻度に検出されることを報告している。スルファチドは肝細胞外表面に局在し、IV型コラーゲン、ラミニンなどの細胞外マトリックスとの接着にも関与していることが知られている。したがって、肝障害の標的抗原の一つとしての可能性が高いが、その障害機序は現時点では不明といわざるをえない。

自己免疫性肝炎はその 1/3 以上に他の自己免疫疾患の合併がみられる³⁾。慢性甲状腺炎、慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群などが比較的合併頻度が高いと報告されている。さて、本症例のように ITP を合

併した自己免疫性肝炎の頻度であるが、昭和 50 年から 62 年までの自己免疫性肝炎分科会による全国調査では、自己免疫性肝炎 476 例中 ITP の合併がみられたのは 8 例 (1.7%) のみであり、ITP の合併頻度はかなり少ないと思われる⁸⁾。

ITP における PA-IgG の臨床的意義はほぼ確立しつつある。その中に含まれると思われる抗血小板抗体の対応抗原についてもウェスタンブロット法を用いて検討が進められ、GP IIb/IIIa, cardiolipin などが想定⁹⁻¹¹⁾されているが、いまだ確定的ではない。本症例において見いだされたさまざまな抗肝細胞膜抗体あるいは PA-IgG が、それぞれ血小板あるいは肝細胞膜とも交叉反応性を有するか否かは、このような合併症例の病態を考察するうえで、きわめて重要と思われる。この点を検討すべく、各抗原 (肝細胞, 血小板) を用いる抗体の吸収実験, あるいは患者リンパ球からの抗体産生の clonality を明らかにする検討も行っているが、明瞭な結果を明らかにしえなかった。最近、SLE 患者リンパ球から作製されたヒト型モノクローナル抗体の一種が血小板および一本鎖 DNA と反応し、その対応抗原を血小板から精製、同定したところ、スルファチドであったとの報告¹²⁾があり、本症例で検出された抗スルファチド抗体が抗肝細胞膜抗体であると同時に血小板に対する自己抗体である可能性もある。

本症例の特徴の一つであった著明な高 γ グロブリン血症の由来は興味のもたれるところである。今回の入院治療前の経過をみると、 γ グロブリンの上昇と血

小板減少が平行し、また prednisolone 治療後、高 γ グロブリン血症が比較的短期間に正常域に復し、同時に血小板数もすみやかに回復したことなどから、PA-IgG など、ITP に関連して産生された γ グロブリンが prednisolone 治療により主として抑制を受けたと推定される。しかし、前述のように、治療後の肝生検組織像において形質細胞浸潤の改善を認め、肝自体も高 γ グロブリン血症の標的臓器の一つであったことも明らかであろう。

自己免疫性肝炎はステロイドに対する反応性がよいことは知られているが、ITP を合併した場合、脳出血をきたす危険性があることも報告¹³⁾されており、診断後できるだけ早期にステロイド治療を開始することが望ましい。

IV. 結 語

6.0 g/dl にも及ぶ著明な高 γ グロブリン血症を呈し、経過中に ITP を合併した自己免疫性肝炎のまれな 1 例を報告した。ステロイドが著効を示し、高 γ グロブリン血症および血小板減少症はすみやかに改善した。また、治療後の肝生検組織所見で炎症細胞浸潤の消失が確認され、ステロイドが肝自体の炎症にもきわめて効果的であったことが示唆された。

抗スルファチド抗体を測定していただきました慈恵医大第一内科 戸田剛太郎教授、東京大学医学部第一内科 池田有成先生に深謝致します。

文 献

- 1) Mackay, I.R., Weiden, S., Hasker, J.: Autoimmune hepatitis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 127: 767~781, 1965.
- 2) Mackay, I.R., Taft, L.I., Cowling, D.C.: Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1: 65~69, 1959.
- 3) 岡 博・戸田剛太郎・池田有成・橋本直明: 厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班, 昭和 63 年度研究報告—自己免疫性肝炎の診断基準: p. 237~247, 1988.
- 4) 戸田剛太郎・池田有成・丸山稔之: 自己免疫性肝炎か, 膠原病に伴うウイルス性慢性肝炎か, *臨床消化器内科*, Vol. 4, No. 6: 119~123, 1989.
- 5) Meyer zum Büschenfelde, K.-H., Manns, M., Hütteroh, T.H., Hopf, U., Arnold, W.: LM-Ag and LSP—two different target antigens involved in the immunopathogenesis of chronic active hepatitis?. *Clin. Exp. Immunol.*, 37: 205~212, 1979.
- 6) Frazer, I.H., Jordan, T.W., Collins, E.C., Andrews, P., Mackay, I.R.: Antibody to liver membrane antigens in chronic active hepatitis. IV. Exclusion of specific reactivity to polypeptides and glycolipids by immunoblot-

- ting. *Hepatology*, 7: 4~10, 1987.
- 7) 戸田剛太郎・柏木万寿男・池田有成：慢性肝疾患における肝細胞膜抗原抗体系—その多様性と臨床的意義—。肝臓, Vol. 28: 1675~1677, 1987.
 - 8) 山本祐夫・黒木哲夫・針原重義・他：ルポイド肝炎およびその近縁疾患—全国調査集計結果(第VI報)。厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班, 昭和60年度研究報告: p. 210~216, 1986.
 - 9) Beardsley, D.S., Spiegel, J.E., Jacobs, M.M., Handlin, R.I., Lux, S.E.: Platelet membrane glycoprotein III a contains target antigens that bind antiplatelet antibodies in immune thrombocytopenias. *J. Clin. Invest.*, 74: 1701~1707, 1984.
 - 10) McMillan, R., Tani, P., Millard, F., Berchtold, P., Renshaw, L., Woods, V.L.Jr.: Platelet-associated and plasma antiglycoprotein auto-antibodies in chronic ITP. *Blood*, 70: 1040~1045, 1987.
 - 11) Harris, E.N., Gharavi, A.E., Hedge, U., Derue, G., Morgan, S.H., Englert, H., Chan, J.K.H., Asherson, R.A., Hughes, G.R.V.: Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.*, 59: 231~234, 1985.
 - 12) Murakami, H., Lam, Z., Furie, B.C., Reinhold, V.N., Asano, T.: Sulfated Glycolipids Are the Platelet Autoantigens for Human Platelet-binding Monoclonal Anti-DNA Autoantibodies. *J. Biol. Chem.*, 266: 15414~15419, 1991.
 - 13) 岩崎 勲：特発性血小板減少性紫斑病を合併し脳出血をきたした自己免疫性肝炎の1例。診断と治療, 70: 2146~2149, 1982.
-