<症例報告>

A 型急性肝炎により誘導された II 型自己免疫性肝炎の 1 例

金 秀基^{1)*} 東條 正英²⁾ 早雲 孝信³⁾ 栗山 勝利⁴⁾
安村 聡樹⁴⁾ 平本 秀二⁴⁾ 長谷川和範⁴⁾ 近藤 雅彦⁴⁾
西川 浩史⁴⁾ 三宅 直樹⁴⁾ 大崎 往夫⁵⁾

要旨：症例は 63 歳の日本人男性。インドネシア在任中に A 型急性肝炎に罹患し、入院した。経過観察にて一定の改善を認めたものの、トランスアミナーゼ値は正常化せず、肝障害の遷延を認めた。A 型肝炎が沈静化している一方で IgG の上昇、抗 LKM-1 抗体の上昇を確認したため、肝生検を施行した。この時点で国際診断基準では II 型自己免疫性肝炎疑診例に相当し、肝障害遷延の原因になっていると考えられた。ステロイド内服治療を開始したところ著効し、トランスアミナーゼ値の正常化を認めた。A 型肝炎により誘導された自己免疫性肝炎の報告例は非常に少ないが、さらに本症例は病型が II 型であった、きわめて稀な 1 例と考えられたため報告した。

索引用語： A 型肝炎 II 型自己免疫性肝炎 抗 LKM-1 抗体 国際診断基準
ステロイド

はじめに

ウイルス感染が自己免疫性肝炎発症の契機となることは知られているが、依然その発症機構は解明されていない。A 型急性肝炎を契機に診断された自己免疫性肝炎の報告例は少なく、II 型自己免疫性肝炎の本邦報告例自体も稀である。今回我々は A 型急性肝炎により誘導されたと考えられた II 型自己免疫性肝炎の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：63 歳男性。

主訴：全身倦怠感、黄疸。

既往歴：胃癌で幽門側胃切除術（48 歳）。

生活歴：機会飲酒、喫煙なし。

現病歴：毎年健診を受けているが肝機能障害を指摘

されたことは無かった。5 年前より仕事でインドネシアに居住していた。2007 年 12 月の初め頃から全身倦怠感を自覚し、その後 38℃ 台の発熱と黄疸を認めるも放置していた。しかし倦怠感と黄疸が持続するため 2008 年 1 月 2 日に現地の病院を受診し緊急入院となった。入院時血液検査で AST 169 IU/L ALT 317 IU/L T-Bil 29.2 mg/dl D-Bil 22.9 mg/dl Alb 2.6 g/dl (Globulin 1.6 g/dl) と肝機能異常を認め、1 月 7 日の採血で IgM-HA 抗体が陽性であったため A 型急性肝炎と診断された。入院後ビリルビン値は低下傾向にあったもののトランスアミナーゼ値は上昇を認め、自覚症状の改善も乏しかったため、1 月 18 日に帰国し精査加療を目的に同日当院に入院した。

入院時現症：意識清明。身長 169 cm、体重 56 Kg。体温 35.3℃。脈拍 70 回/分。血圧 110/80 mmHg。眼球結膜に黄染あり。眼瞼結膜に貧血なし。心音・呼吸音に異常なし。腹部は膨隆し、波動を認めた。肝脾触知せず。腸蠕動音正常。圧痛なし。下腿に浮腫を認めず。

血液生化学検査 (Table 1)：AST 714 IU/L ALT 477 IU/L γ GTP 79 IU/L ALP 591 IU/L T-Bil 14.6 mg/dl Alb 2.6 g/dl PT 53% と高度の肝障害を認めた。また、IgM-HA 抗体上昇を認め、A 型急性肝炎と考えられた。さらに、HBs 抗原陰性、HBc 抗体、HBe 抗体

1) 京都大学大学院医学研究科消化器内科学
2) 東條内科
3) 神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野
4) 大津赤十字病院消化器科
5) 大阪赤十字病院消化器科

*Corresponding author: m00w0307@yahoo.co.jp

<受付日2011年04月15日><採択日2011年05月27日>

Table 1 Laboratory data on 1/18 (admission)

Peripheral blood		Blood chemistry		Virus marker	
WBC	7300 / μ l	TP	6.6 g/dl	IgM HA-Ab	5.85 S/CO
RBC	344×10^4 / μ l	Alb	2.6 g/dl	HA-Ab	8.13 S/CO
Hb	12.1 g/dl	AST	714 IU/l	HBs-Ag	(-)
Ht	36.2 %	ALT	477 IU/l	HBc-Ab	(+)
Plt	33.1×10^4 / μ l	LDH	271 IU/l	HBe-Ag	(-)
Coagulation		ALP	591 IU/l	HBe-Ab	(+)
		γ -GTP	79 IU/l	HCV-Ab	(-)
		T.Bil	14.6 mg/dl	HCV-RNA	(-)
		D.Bil	12.4 mg/dl	Immunology	
PT	53 %	AMY	99 IU/l		
APTT	43.0 sec	BUN	12.2 mg/dl		
Serology		Cre	0.65 mg/dl	ANA	< $\times 40$
		Na	138 mEq/l	AMA	(-)
		K	4.0 mEq/l	Tumor marker	
		Cl	108 mEq/l		
		NH3	26 μ g/dl		
		CRP	2.5 mg/dl		
IgG	2481 mg/dl			AFP	18.0 ng/ml
IgA	531 mg/dl			AFP-L3	9.4 %
IgM	468 mg/dl			PIVKA-II	3930 mAU/ml
HGF	0.62 ng/ml

Fig. 1 CT (plain) on admission showed hepatomegaly, periportal collar sign and ascites.

陽性より B 型肝炎感染の既往を確認した。また, IgG, IgA, IgM の上昇を認めたものの抗核抗体, 抗ミトコンドリア抗体は陰性であった。また, PIVKA-II 3930 mAU/ml と著明な上昇を認めた (ワルファリンカリウム内服歴なし.)。

画像検査 (Fig. 1) : 肝 dynamic CT にて軽度肝腫大, 門脈周囲領域の肥厚, 少量の腹水貯留を認めた。

入院後経過 : 入院後ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 内服, グリチルリチン製剤 (SNMC) およびアルブミン

製剤点滴などの対症療法を行った。経過観察にて自覚症状および血液検査データの改善を認めたものの (入院時著明高値であった PIVKA-II も 23 mAU/ml まで低下した), 2 月中頃以降は AST, ALT とともに 100 IU/L 前後で推移し, それ以上の改善を認めなかった (Fig. 2)。但し, IgM-HA 抗体価は経時的に低下, (IgG-)HA 抗体価が上昇してきており, A 型急性肝炎は沈静化しつつあると考えられた。一方で IgG 値は経時的に上昇しており, 総グロブリン値も 1 月には 1.6 g/dl であったが, 3 月には 4.0 g/dl まで著明に増加していることを確認した。またこの時点での自己抗体検査では抗核抗体は陰性であったものの抗平滑筋抗体は 40 倍とわずかに上昇し, 抗肝腎マイクロゾーム-1 (LKM-1) 抗体 Index 値も 2 月に 51, 3 月に 97 と明らかな上昇を認めた (Table 2)。これらの結果から肝障害遷延の原因として自己免疫性肝炎の関与を疑った。2 月 8 日に肝生検を行ったところ, 肝組織像ではリンパ球, 形質細胞浸潤を伴う中等度の interface hepatitis 像を認め, 肝小葉では強い壊死炎症反応を呈していた。また, 門脈域周囲に肝細胞のロゼット配列を確認した (Fig. 3)。自己免疫性肝炎国際診断基準 (1999 年) に照合すると総合点数は 12 点 (①男性 : 0 点② ALP : AST 比 = 0.76 ; + 2 点③ IgG の正常上限との比 = 1.79 ; + 2 点④抗 LKM-1 抗体 > 1 : 80 ; + 3 点⑤ AMA 陰性 : 0 点⑥肝炎ウイルスマーカー

Fig. 2 Clinical course 1.

Table 2 Laboratory data on 3/24 (two months after admission)

Blood chemistry		Blood chemistry		Virus marker	
TP	7.9 g/dl	AST	100 IU/l	IgM HA-Ab	0.6 S/CO
Alb	3.3 g/dl	ALT	91 IU/l	HA-Ab	10.3 S/CO
Globulin	4.0 g/dl	T.Bil	1.6 mg/dl	<u>Immunology</u>	
IgG	3059 mg/dl	D.Bil	1.4 mg/dl	ANA	< ×40
IgA	281 mg/dl			ASMA	×40
IgM	570 mg/dl			Anti LKM-1 Ab	97

陽性(IgM-HA 抗体)；-3 点, ⑦薬物投与歴陰性；+1 点⑧平均アルコール摂取量<25g；+2 点⑨肝組織所見；interface hepatitis+3 点, リンパ球形質細胞浸潤；+1 点, ロゼット形成；+1 点⑩他の自己免疫疾患なし⑪付加項目なし) となり, 自己免疫性肝炎疑診例に相当した。また, 新国際診断基準 (Simplified Diagnostic Criteria) でも 6 点でやはり疑診例に相当した。A 型肝炎によるウイルスマーカー陽性分の減点が確診例に至らない原因となった。因みに HLA は DR14, DR15 であった。

以上より A 型急性肝炎は軽快してきた一方で, II 型自己免疫性肝炎が発症したことにより肝障害が遷延

したと考えられた。また, II 型自己免疫性肝炎は, 他の自己免疫性疾患, 白斑などの皮膚病変の合併症を伴うことが少なくないが, 本例ではそのような付随疾患を認めなかった。

自己免疫性肝炎の治療として 3 月 27 日からプレドニゾロン (PSL) 30 mg より内服を開始したところ, 4 月末の時点でトランスアミナーゼ値は正常化した。また, 抗 LKM-1 抗体は漸減し, 7 月の時点で 15 まで低下し, 陰性化したと考えられた (cut-off 値は 17)。以後外来にて PSL を漸減し, 10 月には UDCA 900 mg, PSL 5 mg でコントロール良好となった (Fig. 4)。治療効果確認のため 10 月 1 日に肝生検を施行した。肝組織像で

Fig. 3 Histopathological findings before steroid treatment; (a) $\times 200$ (b) $\times 400$. Liver tissue showed chronic active hepatitis with interface hepatitis, rosetting of liver cells and predominantly lymphoplasmacytic infiltrate.

Fig. 4 Clinical course 2.

Fig. 5 Histopathological findings after steroid treatment; $\times 200$.
Necro-inflammatory reaction and fibrosis were markedly improved.

は壊死炎症所見は消退し、線維化も著明に改善しており、治療経過と矛盾しない結果であった (Fig.5)。

考 察

本例は、当初急性 A 型肝炎と診断・加療を行っていたが、IgM-HA 抗体価が低下し、A 型肝炎が沈静化した後も肝障害が遷延したことから、他の要因の関与を疑い、II 型自己免疫性肝炎の診断に至った。自己免疫性肝炎発症の時期に関しては、過去の血液生化学検査にて肝障害を指摘されておらず、また、A 型肝炎罹患当時 (1 月) Globulin 1.6 g/dl であったが、3 月の時点で 4.3 g/dl まで急増していることから自己免疫性肝炎は A 型肝炎罹患後に発症したと考えられる。

自己免疫性肝炎は HLA や遺伝子多型などの遺伝素因を持つ個体に、スタチンなどの薬物、EB ウイルス、ヘルペスウイルスといったウイルス感染などの環境要因の trigger が加わることにより発症すると言われている^{1)~3)}。本例のように A 型急性肝炎を契機に発症したと考えられる自己免疫性肝炎の症例は少ないながらも報告されている^{4)~9)}。

また、最近では A 型肝炎ワクチン接種に関連して発症したという報告例もあり¹⁰⁾、A 型肝炎感染と自己免疫性肝炎発症に何らかの関連性があると考えられるが、現時点で詳細な発症機構は解明されていない。なお、上記症例のように A 型肝炎感染が自己免疫性肝炎発症の契機となるだけでなく、自己免疫性肝炎が、A 型肝炎の遷延¹¹⁾や再燃¹²⁾、IgM-HA 抗体持続陽性¹³⁾に関与していると考えられる報告例も散見され、A 型肝炎診療の際に、肝障害遷延時には自己免疫性肝炎の関わりも

考慮しておく必要がある。

自己免疫性肝炎の病型は、自己抗体の種類により分類される。II 型自己免疫性肝炎に特異的な自己抗体は抗 LKM-1 抗体であり、Cytochrome P 450 2D6 を標的抗原とする¹⁴⁾¹⁵⁾。本例は抗平滑筋抗体陽性 ($\times 40$ 倍) ではあるが、むしろ抗 LKM-1 抗体が明らかな高値であることから (診断時点で ELISA 法 Index 値で 51 であった。さらに経過観察期間中 1 カ月後に 91 まで上昇した。) II 型自己免疫性肝炎と診断した。II 型自己免疫性肝炎は日本では、報告の少ない^{16)~20)}稀な疾患である。一方、ヨーロッパでは 100 万人に 5 人程度の頻度で認め、若年者、女性に多い、自己免疫疾患を高頻度に合併する、劇症化する可能性が高い、高率に肝硬変に移行するなどの特徴があると言われている。

また、自己免疫性肝炎の診断については、国際 AIH group (the International Autoimmune Hepatitis Group : IAIHG) から 2008 年に新国際診断基準 (Simplified Diagnostic Criteria) が提示され²¹⁾²²⁾、その妥当性について従来の国際診断基準 (1999 年) と比較検討もなされている^{23)~25)}。本例については、国際診断基準 (1999 年)、新国際診断基準ともに疑診例に相当し、確診には至っていない。これは A 型肝炎ウイルスマーカー陽性による減点 (新国際診断基準では 0 得点) が影響しており、現状の診断基準ではやむを得ないと考えられる。なお、国際診断基準上は、抗 LKM-1 抗体については蛍光抗体法による評価を前提としているが、現状日本国内では EIA 法あるいは ELISA 法でしか測定されていない²⁵⁾。本例は ELISA 法による測定で Index 値が 2 月 51、3 月 97 であったが、判定基準 (Index 値 17 未満 : 陰性 17 以上 50 未満 : $\pm$ 50 以上 : 陽性) では陽性となる。また、ELISA による抗 LKM-1 抗体活性と蛍光抗体法力価の関係の検討²⁶⁾²⁷⁾を参考にとすると、本例の抗 LKM-1 抗体 Index 値は明らかに蛍光抗体法において $>1:80$ に相当すると考えられたため、基準上 +3 得点 (新国際診断基準では +2 得点) とした。

結 語

A 型急性肝炎を契機に誘導されたと考えられた II 型自己免疫性肝炎の 1 例を経験したので報告した。A 型肝炎診療の際に肝障害が持続する場合、自己免疫性肝炎が関与している可能性も考慮する必要があると考えられた。

謝辞：本論文の執筆にあたり、病理組織診断においてご指導頂きました久留米大学病院病理部の鹿毛政義教授に深謝致します。

文 献

- 1) 高橋宏樹, 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎. Annual Review 消化器 2008; 167—173
- 2) 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎とその周辺. 肝臓 2000; 41: 151—162
- 3) 恩地森一, 古川慎哉. 自己免疫性肝炎. 日消誌 2005; 102: 17—24
- 4) 押方慎弥, 宮永 修, 菊池郁夫, 他. 急性 A 型肝炎が自己免疫性肝炎誘発の原因と考えられた 1 症例. 肝臓 1996; 37: 738—743
- 5) 田村俊明, 鈴木史朗, 大和明子, 他. 急性 A 型肝炎を契機に診断した自己免疫性肝炎の 1 例. 日消誌 2000; 97: 1043—1047
- 6) Vento S, Garofano T, Di Perri G, et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. Lancet 1991; 337: 1183—1187
- 7) Huoertzh HI, Treichel U, Gassel AM, et al. Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection. J Hepatol 1995; 23: 240—248
- 8) Rahman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. Am J Gastroenterol 1994; 89: 106—108
- 9) Singh G, Palaniappan S, Rotimi O, et al. Autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. Gut 2007; 56: 304
- 10) Berry PA, Smith-Laing G. Hepatitis A vaccine associated with autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol 2007; 13: 2238—2239
- 11) 上野由起子, 内藤あかり, 早川健彦, 他. 遷延した A 型急性肝炎の 2 症例. 日大医誌 2003; 62: 669—672
- 12) 大橋洋平, 小笠原誠, 宮崎光一, 他. 自己免疫機序が関与したと考えられる A 型急性肝炎再燃の 1 例. 日内誌 1989; 79: 122—123
- 13) 松下匡孝, 竹村俊樹, 今井義仁, 他. ウルソデオキシコール酸にて組織学的改善が得られた IgM-HA 抗体持続陽性の自己免疫性肝炎疑診例の 1 例. 日消誌 2008; 105: 1367—1374
- 14) Manns MP, Johnson EF, Griffin LJ, et al. Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450db1. J Clin Invest 1989; 83: 1066—1072
- 15) Gueguen M, Boniface O, Bernard O, et al. Identification of the main epitope on human cytochrome P450IID6 recognized by anti-liver kidney microsome antibody. J Autoimmun 1991; 4: 607—615
- 16) 石橋大海, 大黒 学. 自己免疫性肝炎の急性発症と II 型 AIH. 肝臓 2003; 44: 431—434
- 17) 翁長正明, 加藤順也, 蓮池 悟, 他. 急性発症型の II 型自己免疫性肝炎の 1 例. 肝臓 2003; 44: 460—464
- 18) 佐藤 勉, 加藤淳二, 佐藤康史, 他. CA19-9 が病勢に応じて変動した IIa 型自己免疫性肝炎の 1 例. 肝臓 2000; 41: 654—659
- 19) 安村 敏, 樋口清博, 沖田英明, 他. 甲状腺機能亢進を伴った自己免疫性肝炎 IIa 型の 1 例. MINOPHA-GEN MEDICAL REVIEW 1996; 49: 229—233
- 20) 横山知子, 松永敬一郎, 川井孝子, 他. 自己免疫性溶血性貧血を合併した抗 LKM-1 抗体陽性自己免疫性肝炎の 1 例. 臨床免疫 1994; 17: 199—204
- 21) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48: 169—176
- 22) Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48: 1540—1548
- 23) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎の新診断スコア. 肝臓 2009; 50: 615—617
- 24) 勝島史子, 阿部和道, 横川順子, 他. 新しい国際診断基準を用いた自己免疫性肝炎の再評価に対する検討. 肝臓 2009; 50: 618—625
- 25) 金子 晃, 久保光彦, 山田涼子, 他. 自己免疫性肝炎の国際診断基準の検証. 日消誌 2010; 107: 732—742
- 26) 細見直樹, 有馬啓治, 河野一実, 他. Recombinant CYP2D6 蛋白抗原を用いた ELISA 法による抗 LKM-1 抗体検出法. 肝臓 1998; 39: 366—373
- 27) Miyakawa H, Kitazawa E, Abe K, et al. Detection of anti-LKM-1 (anti-CYP2D6) by an enzyme-linked immunosorbent assay in adult patients with chronic liver diseases. Autoimmunity 1999; 30: 107—114

A case of type II autoimmune hepatitis induced by hepatitis A virus infection

Soo Ki Kim^{1)*}, Masahide Tojo²⁾, Takanobu Hayakumo³⁾, Katsutoshi Kuriyama⁴⁾,
Satoki Yasumura⁴⁾, Syuji Hiramoto⁴⁾, Kazunori Hasegawa⁴⁾, Masahiko Kondo⁴⁾,
Koji Nishikawa⁴⁾, Naoki Miyake⁴⁾, Yukio Osaki⁵⁾

A 63-year-old Japanese businessman who had lived in the Republic of Indonesia for 5 years was infected with hepatitis A virus and admitted to our hospital. Liver damage improved spontaneously to some extent, but the aspartate transaminase and alanine transaminase levels remained abnormal. Despite amelioration of the hepatitis A virus infection, the high serum anti LKM-1 antibody titer and serum IgG levels persisted. A liver biopsy was performed and the patient was diagnosed with probable autoimmune hepatitis (AIH, type II) based on the scoring system of the International Autoimmune Hepatitis Group. He was started on 30 mg of prednisolone daily, which cured the AIH. This case was very rare, not only because AIH was induced by hepatitis A virus infection, but also because the AIH subtype was type II.

Key words: hepatitis A autoimmune hepatitis type II anti-LKM-1 antibody
international diagnostic criteria steroid

Kanzo 2011; 52: 503—509

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyoto University

2) Tojo Internal Medical Clinic

3) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine

4) Department of Gastroenterology and Hepatology, Otsu Red Cross Hospital

5) Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka Red Cross Hospital

*Corresponding author: m00w0307@yahoo.co.jp