<症例報告>

急性肝炎の病態で発症、9年後の再燃により診断された
自己免疫性肝炎（ルポイド型）の1例鈴木 郁代 上田 洋一 里村 克章
勝田 悌実 荒牧 琢己*

要 旨：42歳の女性，急性肝炎様で発症， γ -gl, IgGとも正常，HA抗体(IgG)が陽性，HBVマーカー陰性，自己抗体は抗核抗体(160×)のみ陽性，肝生検組織所見では，著しい中心性壊死がみられたが，piecemeal necrosisなど慢性活動性肝炎(CAH)の所見は認められなかった。しかし，経過遷延傾向のため使用したステロイドに良く反応し，トランスアミナーゼ値は正常化し，ステロイドは中止された。

以後，外来でフォロー中，9年後に再び急性発症，抗核抗体上昇(640×)，LE細胞陽性，肝生検でも中心性壊死とともにCAHの所見が認められた，HCV RNAを含めHBV，HCVマーカーは陰性であった。回顧的には当初より自己免疫性肝炎(AIH)であったと思われるが，発症急性期の診断上の問題や，9年という長期間の寛解，中心性壊死の意義など，AIHの病態を考察するうえで，興味ある例と考えられた。

索引用語： 自己免疫性肝炎（ルポイド型） 急性発症 急性肝炎 中心性壊死

結 言

自己免疫性肝炎（以下 AIH）が急性発症あるいは発症時急性肝炎と診断される例が少なからず存在し¹⁻³⁾，一部の例では重症化⁴⁾あるいは急速に慢性活動性肝炎へ進展^{5,6)}することが知られている。そのような例では，治療上の面からも発症急性期の診断が重要であるが，我が国の AIH の診断基準に照し鑑別上の問題が残る。今回，急性発症し，当初，非 A 非 B 型急性肝炎と診断され，9年後の再燃により AIH（ルポイド型）と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

症例：42歳，女，主婦。

既往歴：12歳，肺結核，14歳，虫垂炎，輸血歴，飲酒歴，薬剤常用歴なし。

家族歴：特記すべきことなし。

第1回入院（昭和59年3月12日～同7月19日）

現病歴：昭和59年2月上旬より全身倦怠感，感冒様症状，悪心あり，同10日より3日間，セファクロール(750mg/日)を服用(他にルゴール塗布，ジキニン点鼻

薬を使用)，感冒様症状は改善したが倦怠感は持続した。2月20日当科受診，肝機能異常(GOT 642, GPT 876, T. Bil 1.4)を指摘され，3月12日入院。

入院時現症：意識清明，体格中等，体温36.4℃，血圧136/68，脈拍62/分，整，黄疸，貧血，皮疹，表在リンパ節腫大いずれも認められず，胸部では第4肋間胸骨右縁に収縮期心雑音聴取されたが，肺ラ音なく，腹部は平坦，軟，肝脾触知されず，神経学的所見異常なし，下腿浮腫なし。

検査所見(Table 1)：GOT, GPT, γ -GTP の中等度ないし高度の上昇がみられたが， γ -glは1.2g/dl, IgG, IgM も正常であった。ウイルスマーカーではHA抗体(IgG)が陽性であった。自己抗体では抗核抗体(ANA, ラット肝細胞を基質とした蛍光抗体間接法)が160×であったが，抗平滑筋抗体などは陰性，赤沈も正常であった。感冒様症状に対し抗生剤セファクロールが使用されていたため，リンパ球幼弱試験を施行したが陰性(128%)，末梢血好酸球増加も認められなかった(1%)。CMV, EBV 抗体も陰性(<4×)で

Ikuyo SUZUKI, Youichi UEDA, Katsuaki SATOMURA, Yasumi KATSUTA, Takumi ARAMAKI

・日本医科大学第1内科

<受付日1993年11月24日>

Fig. 1 Clinical course of the case.

PSL: prednisolone, SNMC: strong neo-minophagen C, ANA: anti-nuclear antibody

Table 1 Laboratory findings on 1st admission

RBC	439 × 10 ⁴	IgG	1,605 mg/dl
Hb	12.7 g/dl	IgA	328 mg/dl
WBC	5,500	IgM	273 mg/dl
Plt	22.0 × 10 ⁴	PT	13.3 sec
Ht	41.0 %	HPT	72 %
T. Bil	1.6 mg/dl	HBsAg	(-)
D. Bil	0.8 mg/dl	anti-HBs	(-)
GOT	663 U/L	anti-HBc	(-)
GPT	838 U/L	anti-HA(IgG)	(+)
LDH	322 U/L	ANA	160 × homo
ALP	104 U/L	ADNA	(-)
γ-GTP	136 U/L	ASMA	(-)
ZTT	5.6 ku	AMA	(-)
TTT	4.0 ku	LE-cell	(-)
TP	7.8 g/dl	RA-test	(-)
Albumin	4.5 g/dl	CRP	(-)
r-gl	1.2 g/dl	ESR	14 mm(60 min)

あった。

入院後経過 (Fig. 1): 非 A 非 B 型急性肝炎の診断で肝底療法により経過を観察したが、低下傾向にあった GOT, GPT がそれぞれ 933, 1,242 U/L と上昇、ヘパラスチンテスト (HPT) も 64% へ低下傾向を示したため、入院第 31 病日よりブレドニゾン (30 mg/日) より開始、以後漸減) を使用した。その結果、GOT, GPT は急速に低下し、正常化した。ANA も 20 × 未満となった。第 130 病日 (7 月 19 日) に退院した。

肝生検所見: 入院第 66 病日 (5 月 16 日) に第 1 回肝生検 (Fig. 2) を施行した。小葉構造は保たれ、中心帯に広汎な出血を伴う著明な肝細胞の壊死、脱落がみられた。ballooning cell はみられたが、rosette 形成は認められなかった。門脈域の変化は乏しく、形質細胞を含む炎症細胞浸潤、piecemeal necrosis、小葉間胆管障害などは認められず、急性肝炎とみなされる所見であった。入院第 127 病日 (7 月 16 日) に第 2 回肝生検 (Fig. 3) を施行、中心帯の変化は僅かな炎症反応を残すのみではほぼ消失、門脈域も同様であった。

第 2 回入院 (平成 5 年 6 月 11 日 ~ 同 9 月 14 日現在入院中)

現病歴: 退院後昭和 60 年まで月 1 回、平成 2 年までは年 1 ~ 2 回当科で定期的に肝機能検査を施行したが、GOT, GPT は正常であった (Fig. 1)。自覚症状もなかった。平成 3 年 8 月より高脂血症 (総コレステロール 250 mg/dl) に対しプラバスタチン (10 mg/日) が使用され、効果が認められた。GOT, GPT も正常値を維持していた。第 1 回入院より 9 年後の平成 5 年 1 月下旬より前回と同様の全身倦怠感、悪心、食欲不振が出現、2 月 2 日来院、黄疸は認められなかったが、GOT 1,092, GPT 1,261 (IU/l) であった。同日他院へ入院、強力ミノファゲン C (SNMC) の静注などが行われ、3 月 24 日には GOT 35, GPT 28 と正常化した。この間の最高 T. Bil は 2.6 mg/dl, ANA (HEp-2

Fig. 2 Histological findings of the first liver biopsy. Extensive central necrosis (right lower and upper part of the picture) was observed. Changes in the portal area (left lower) were scanty.

Fig. 3 Histological findings of the second liver biopsy. Only a mild inflammatory reaction remains in the central area (right) and portal tract (left).

細胞を基質とした蛍光抗体間接法) 640×, HCV 抗体陰性で、他のウイルスマーカーにも変化はなかった。3月下旬退院し外来通院のところ、6月8日、再び全身倦怠感、食欲不振が出現し、GOT 523, GPT 579と再上昇したため、6月11日当科へ再入院した。

入院時現症：前回と同様で、収縮期心雑音以外に異常所見がみられず、心不全徴候なく、肝脾も触知されなかった。

検査所見 (Table 2)：第一回入院時に比し白血球、血小板が減少、ALP、膠質反応が上昇していた。しかし、 γ -gl, IgG は初発時に比しやや増加傾向を示すものの正常域にあった。ANA (HEp-2細胞を基質とした蛍光抗体間接法) は入院時160×であったが、その後、320×へ上昇した。さらに、今回は LE 細胞が一過性で

Table 2 Laboratory findings on 2nd admission

RBC	493 × 10 ⁴	PT	98 %
Hb	13.8 g/dl	HPT	66 %
WBC	2,800	HBsAg	(-)
Plt	16.6 × 10 ⁴	anti-HBs	(-)
Ht	44.7 %	anti-HBc	(-)
T. Bil	1.3 mg/dl	anti-HA (IgG)	(+)
D. Bil	0.5 mg/dl	anti-HCV (II)	(-)
GOT	321 IU/L	HCV RNA (RT-PCR)	(-)
GPT	447 IU/L	ANA	160 × homo
LDH	410 IU/L	ADNA	(-)
ALP	299 IU/L	ASMA	(-)
γ -GTP	153 IU/L	AMA	(-)
ZTT	13.6 KU	LE-cell	(+)
TTT	17.6 KU	anti-LKM*	(-)
TP	8.5 g/dl	RA-test	(-)
Albumin	5.3 g/dl	CRP	(-)
γ -gl	1.5 g/dl	ESR	9 mm (60 min)
IgG	1,824 mg/dl		
IgA	317 mg/dl		
IgM	314 mg/dl		

*anti-liver kidney microsome antibody

Fig. 4 Histological findings of the third liver biopsy. Marked central necrosis with surrounding parenchymal reaction (right) and enlarged portal tract with lymphocytes infiltration, piecemeal necrosis and moderate fibrosis (left) were found.

はあるが陽性であった。HCV 抗体、HCV RNA はいずれも陰性であった。CMV, EBV の抗体価の有意の上昇は認められなかった。

入院後経過 (Fig. 1)：GOT, GPT はやや低下したものの遷延傾向を示した。ANA が上昇、LE 細胞が陽性であり、肝生検では慢性活動性肝炎の所見が得られたため AIH (ルポイド型) と診断、入院第33病日 (7月14日) よりプレドニゾロン (40mg/日より漸減) を使

用した。その結果、2週後にはGOT, GPTが正常化した。LE細胞は陰性化、ANAも160×へ低下した。9月13日現在、GOT, GPTは正常値を維持しているが、ステロイドによる糖代謝異常のためなお入院中である。

肝生検所見：第11病日（6月22日）に第3回肝生検（Fig. 4）を施行した。実質には前回同様の中心帯の著明な肝細胞の壊死、脱落、炎症反応がみられた。さらに、門脈域は著明な単核細胞浸潤、piecemeal necrosis、中等度の線維化を伴って拡大していた。形質細胞浸潤、肝細胞のrosette形成などは今回も認められなかった。

考 察

本例では、急性肝炎の病態で発症、一旦寛解、9年後に再び急性発症、LE細胞現象、組織学的所見などによりAIHと診断された。松下ら³⁾も、発症時急性肝炎と診断され、一旦寛解後再燃したAIHが53例中8例みられ、発症から診断までの期間は平均36カ月で、10年以上のものが34例中2例であったと報告している。このように発症から再燃までの期間が長期の例では、再燃時の肝障害が初発時のそれといかなる関係にあるか問題となる。即ち、1) 成因の異なる肝障害、2) 初回の、何らかの成因による肝障害が引金となってAIHとして再燃した。3) 初回よりAIHで、長期間寛解していた、などの関係を考察する必要がある。とくに2)については、肝炎ウイルス感染がAIHの引金となる可能性も示唆されており^{1,7,8)}、実際、著者らも輸血後非A非B型肝炎の9年後にAIHを発症した例を経験している⁴⁾。本例では第1回発症時にセファクロール服用歴があり、薬剤性肝障害との関係も問題となる。即ち、発熱、皮疹、黄疸、好酸球増多がみられず、リンパ球幼弱化試験も陰性であり、薬剤性肝障害の診断基準には合致しないが、セファレキシンなど抗生剤による遷延する肝障害の報告⁹⁾もみられ、自己抗体が出現することもあるとされており¹⁰⁾、発症因子としての関連について考慮することも必要であろう。

いずれにしても本例では、初発時、再燃時とも同様の病態で発症、ステロイドに反応、肝生検組織像でも後述のごとく中心性壊死という共通の所見を示していることより、retrospectiveには初回発症時よりAIHであったと解釈するのが妥当と考えられる。9年という長期の寛解後の再燃は文献的にも稀なことであるが、初回発症の比較的早期にステロイド治療が行われたためかもしれない。

従来の報告によれば、急性発症したAIHの急性発症時の様態には種々のものがある。即ち、急性肝炎様ではあるが発症時にすでに高ガンマグロブリン血症や種々の自己抗体の出現を伴うもの^{4,11-13)}と、それらを伴わないか、あっても低値のもの^{5,6,8)}、さらに、発症時の肝生検組織所見が急性肝炎であるもの^{1,2,5,8,11,12,14)}と、すでにpiecemeal necrosisを伴って慢性活動性肝炎であるものなどである。本例では、飲酒歴を欠き、発症時IgG HA抗体が陽性で、HBVマーカーが陰性、急性肝様に発症し、高ガンマグロブリン血症を示さず、自己抗体では抗核抗体のみ陽性、組織所見で中心性壊死を主とする急性肝炎の所見であった。同様の例が前田ら⁶⁾によっても報告されている。このような例の急性期では、現在の我が国のAIHの診断基準に照せばAIHとは診断されず、他の成因による急性肝障害との鑑別が問題となる^{2,11,13)}。本例では、初発時のHCVマーカーは検査法が未開発であったため測定されていないが、再燃時にはいずれも陰性であり、当初よりHCVが関与していた可能性は低い。従って、A, B, C型以外の未知のウイルスによる急性肝障害（いわゆる非A非B非C型）と診断される可能性もある。本例では抗核抗体が陽性であったが、急性ウイルス肝炎においても、自己抗体はしばしば出現するので¹⁵⁾、ANAが陽性であることのみをもってAIHと診断するには躊躇せざるを得ない。最近発表されたInternational Autoimmune Hepatitis GroupによるAIHの診断基準¹⁶⁾に従っても、retrospectiveに判定される治療に対する反応では合致するものの、最低限要求されるパラメーターのscoreで“probable”に過ぎない。

本例では、肝組織所見が急性肝炎に矛盾しないとはいえ、著明な中心性壊死が特徴的であった。さらに、ステロイド治療により中心性壊死は改善したが、9年後の再燃時にも再び高度の中心性壊死がみられた。

急性ウイルス肝炎において中心性壊死が出現することは良く知られている¹⁷⁾。その程度は生検時によって種々であると思われるが、我々が43例の急性肝炎回復期の肝生検所見を調べてみたところ、中心性壊死が認められたのは19例(44.2%)であり、多くは軽度であった。中等度の変化が3例にみられたのみであった。一方、AIHにおいては、とくに急性発症する例あるいは組織学的に急性肝炎と診断された例において、中心性壊死の存在を記載しているものが少なくない^{6,8,11,14)}。しかし、その意義について考察した論文はない。生検時期の問題は残るが、他の成因による急性肝障害との

鑑別上、重要な所見となるか否か今後検討を要すると思われる。我々が経験した他の AIH 11例の組織所見を再検討したところ、8例で中心性壊死が認められ、うち中等度以上のものが4例、そのうち高度のものが3例であった。

いずれにしても、いわゆる非 A 非 B 非 C 型といわれるような成因不明の急性肝炎においては、例えば AIH の診断基準を満たさなくとも AIH を念頭におき、肝障害が高度であればステロイドの使用を考慮する必要がある。肝生検組織所見における中心性壊死の意義についても今後十分な検討が必要と思われる。

結 語

AIH の診断上問題となる急性肝炎様発症を示す症例を提示し考察を加えた。

本論文の要旨は、第226回日本消化器病学会関東支部例会において発表した。

文 献

- 1) Mackay IR, Weiden S, Hasker J: Autoimmune hepatitis. *Ann NY Acad Sci* 124: 767—780, 1965
- 2) Mistilis SO, Blackburn CRB: Active chronic hepatitis. *Am J Med* 48: 484—495, 1970
- 3) 松下栄紀, 鵜浦雅志, 古沢明彦, 他: 自己免疫性肝炎における発症様式の検討. *肝臓* 29: 1357—1361, 1988
- 4) 大村和子, 川口直美, 井野 威, 他: 急性発症, 重症化した興味ある若年者および高齢者ルポイド肝炎の2例. 自己免疫性肝疾患, その概念, 病態と治療の進歩, 辻 孝夫, 佐々木博, 亀田治男 編, 日本医学館, 東京, 1992, p129—132
- 5) 高村 宏, 遠藤素夫, 平沼 俊, 他: 急性肝炎症状で発症し急激な病態の進展を示した自己免疫性肝炎の1例. *日大医誌* 49: 983—988, 1990
- 6) 前田裕伸, 渋谷 隆, 豊島宗厚, 他: 急性発症し短期間に慢性肝炎活動型に進展した自己免疫性肝炎の1例. 自己免疫性肝疾患, その概念, 病態と治療の進歩, 辻 孝夫, 佐々木博, 亀田治男 編, 日本医学館, 東京, 1992, p124—128

- 7) Vento S, Garoffano T, Di Perri G, et al: Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 337: 1183—1187, 1991
- 8) 若林時夫, 森本日出雄, 鈴木邦彦, 他: 急性肝炎様発症から2年を経過して自己免疫性肝炎 (ルポイド肝炎) と診断されるに至った1例. 自己免疫性肝疾患, その概念, 病態と治療の進歩, 辻 孝夫, 佐々木博, 亀田治男 編, 日本医学館, 東京, 1992, p111—116
- 9) 溝口 靖, 小林雄一, 藤山 進, 他: 閉塞性黄疸を疑われた Cefalexin による薬剤アレルギー性肝炎の2症例. *肝臓* 17: 116—121, 1976
- 10) 市川尚一, 北見啓之: 薬剤アレルギー性肝障害の臨床像. *肝臓* 30: 553—558, 1989
- 11) Lefkowitz JH, Apfelbaum TF, Weinberg L, et al: Acute liver biopsy lesions in early autoimmune (lupoid) chronic active hepatitis. *Liver* 4: 379—386, 1984
- 12) 神山俊典, 泉 並木, 小島 茂, 他: 急性発症し肝生検でも急性肝炎様の組織所見を呈した自己免疫性肝炎 (ルポイド型) の1例. *肝臓* 31: 565—569, 1990
- 13) Amontree JS, Stuart TD, Bredfeldt JE: Autoimmune chronic active hepatitis masquerading as acute hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 11: 303—307, 1989
- 14) Crapper RM, Bhathal PS, Mackay IR, et al: 'Acute' autoimmune hepatitis. *Digestion* 34: 216—225, 1986
- 15) 西岡幹夫, 香川博幸, 寺田一郎: 自己免疫性肝炎の病態. 肝臓病を理解するための免疫学. 伊藤憲一, 西岡幹夫, 辻 孝夫 編, 日本医学館, 東京, 1989, p65—69
- 16) Johnson PJ, McFarlane IG: Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 18: 998—1005, 1993
- 17) Klatzkin G, Conn HO: *Histopathology of the liver*. Oxford University Press, NY, 1993

A case of autoimmune “lupoid” hepatitis diagnosed at a recurrence 9 years after the onset with a feature resembling acute hepatitis

Ikuyo SUZUKI, Youichi UEDA, Katsuaki SATOMURA, Yasumi KATSUTA and Takumi ARAMAKI*

A 42-year-old female presented with a feature resembling acute hepatitis. Laboratory findings showed no hypergammaglobulinemia. Anti-nuclear antibodies were positive (160×) but anti-smooth muscle antibodies were negative. Anti-HA antibodies (IgG class) were positive but HBV markers negative. Liver biopsy findings were compatible to acute hepatitis with marked centrilobular necrosis. A diagnosis of acute non-A, non-B hepatitis was made. Abnormalities of serum transaminase levels persisted but responded well to prednisolone treatment. Nine years later she admitted again with features similar to the first presentation. Serum tests showed transiently positive LE cell phenomenon and higher ANA titers (640×). Anti-HCV antibodies (second gen.) and HCV RNA were negative. Liver biopsy findings disclosed chronic active hepatitis with piecemeal and centrilobular necrosis. Prednisolone improved serum biochemical and autoantibody abnormalities. Thus, autoimmune hepatitis should be taken into consideration in a differential diagnosis of acute non-A, non-B, non-C hepatitis. Furthermore, diagnostic values of centrilobular necrosis should be evaluated.

* First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School (Tokyo)