<症例報告>

重症急性肝炎にて発症し、抗リン脂質抗体症候群の
合併が疑われた自己免疫性肝炎の1例

善田 貴裕 松田 博人 嶋崎 正晃 大森 俊明
島崎 英樹¹⁾ 車谷 宏²⁾ 増永 高晴 竹田 康男³⁾

要 旨：症例は51歳，女性．48歳時に急性網膜中心動脈閉塞症の既往があり，全身倦怠感，黄疸を主訴に入院．各種ウイルスマーカー陰性，高 γ グロブリン血症(2.8g/dl)，抗核抗体陽性(160倍)を認め，本邦厚生省研究班ならびに International Autoimmune Hepatitis Group の診断基準を満たしたことより，急性肝炎像にて発症した自己免疫性肝炎(AIH)と診断された．肝炎は入院後に重症化したために，prednisolone(30mg/日)の投与と血漿交換療法を施行したところ奏効し軽快した．肝生検では広範な肝細胞の壊死脱落を伴った急性肝炎(confluent necrosis type)と診断された．さらにその既往歴やIgM抗cardiolipin抗体(IgM-aCL)陽性などから，抗リン脂質抗体症候群(APS)の合併が疑われた．APSと急性肝炎との合併例の報告はなく，この合併により予想される病態や検査の上での問題点ならびに重症肝炎時に検出するaCLの意義について文献的考察を加え報告する．

索引用語： 自己免疫性肝炎 急性肝炎 急性発症 抗リン脂質抗体症候群
抗cardiolipin抗体

緒 言

自己免疫性肝炎(autoimmune hepatitis: AIH)は時に急性肝炎像にて発症し重症化することが報告されており，急性期における迅速な診断やcorticosteroidによる治療が必要とされる¹⁻⁶⁾．AIHにはまた肝外症候として種々の免疫異常症が合併するが⁷⁾，抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome: APS)の合併を論じた報告は認めない．今回我々は臨床的にも組織学的にも重症急性肝炎像にて発症し，IgM-cardiolipin抗体(IgM-aCL)陽性を呈したAIHを経験した．既往歴などよりAPSの合併が疑われたことから，肝炎とAPSとの関連ならびに重症急性肝炎時に検出するaCLの意義を中心に文献的考察を加え報告する．

I. 症 例

患者：51歳，女性，主婦．

主訴：全身倦怠感，食思不振，黄疸．

家族歴：特記事項なし．

既往歴：26歳，妊娠3カ月にて流産．29歳，子宮筋腫手術．48歳，右急性網膜中心動脈閉塞症．抗核抗体陽性(640倍)，低補体価，血清梅毒反応生物学的偽陽性(BFP-STs)．

生活歴：輸血歴なし．飲酒歴なし．

現病歴：1991年5月10日頃より全身倦怠感，食思不振，黄疸を認めるために同月14日に当科を受診．血液検査にて急性肝炎と診断され入院となった．

入院時現症：意識清明，体格中等度，栄養良好．血圧112/70mmHg，脈拍66拍/分，整．球結膜に黄染あり．貧血なし．胸部異常なし．腹部は平坦軟，右肋弓下に肝を1横指触知，腎脾は触知せず．浮腫なし．神経学的異常所見なし．皮膚は黄染のみ．関節に異常所見なし．

入院時検査成績 (Table)：肝機能検査ではGOTやGPTの上昇，高 γ グロブリン血症(2.8g/dl)，膠質反

Takahiro ZENDA, Hiroto MATSUDA, Seikou SHIMASAKI, Toshiaki OHMORI, Hideki SHIMAZAKI¹⁾, Hiroshi KURUMAYA²⁾, Takaharu MASUNAGA and Yasuo TAKEDA³⁾

¹⁾ 石川県立中央病院消化器内科，²⁾ 同 病理，³⁾ 金沢大学医学部第2内科

<受付日1996年1月8日>

Table

urinalysis		ALP	293 IU//	antinuclear Ab	×160 (speckled)
protein	(-)	LDH	618 IU//	LE cell phenomenon	(-)
sugar	(-)	total bilirubin	8.37 mg/dl	lupus anticoagulant	(-)
occult blood	(-)	TTT	14.3 U	IgG anticardiolipin Ab	(-)
stool		ZTT	34.7 U	IgM anticardiolipin Ab 1.3*	
occult blood	(-)	total protein	8.2 g/dl	STS** (slide test)	(2+)
blood cell count		albumin	4.2 g/dl	TPHA***	(-)
WBC	4,600 /mm ³	γ-globulin	2.8 g/dl	anti smooth muscle Ab	(-)
RBC	377 × 10 ⁴ /mm ³	total cholesterol	178 mg/dl	anti mitochondrial Ab	(-)
Hb	12.1 g/dl	cholinesterase	146 IU//	anti DNA Ab	(-)
Ht	35.3 %	creatinine	0.58 mg/dl	anti ENA Ab	×40,960
Plt	17.1 × 10 ⁴ /mm ³	αFP	43.9 ng/dl	anti RNP Ab	(-)
coagulation etc.		viral marker		anti SS-A Ab	(-)
PT	50 %	HA Ab(IgM)	(-)	anti SS-B Ab	(-)
HPT	33 %	HBs Ag	(-)	anti Sm Ab	(-)
aPTT	56 sec.	HBc Ab(IgM)	(-)	CH 50	17.6 U/ml
ESR	11 mm/hour	HBs Ab	(-)	C _s	35.6 mg/dl
CRP	0.3 mg/dl	HCV RNA	(-)	C _i	8.6 mg/dl
blood biochemistry		immunology		1.3* : cut off index	
GOT	708 IU//	IgG	3,450 mg/dl	STS** : serological test for syphilis	
GPT	949 IU//	IgM	350 mg/dl	TPHA*** : <i>Treponema pallidum</i>	
γ GTP	210 IU//	IgA	442 mg/dl	hemagglutination test	

応の高値、肝予備能の高度な低下と部分活性トロンボプラスチン時間(aPTT)の延長を認めた。ウイルス学的検索ではIgM-HA抗体、HBs抗原、IgM-HBc抗体、およびHCV-RNAのいずれもが陰性であった。免疫学的検査では抗核抗体陽性(speckled pattern 160倍)、BFP-STs、IgM-aCL陽性、低補体価を認めた。抗ENA抗体は40,960倍と高力価であったが、抗RNP抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗Sm抗体のいずれ

もが陰性であった。

腹部エコー：軽度の肝腫大と胆嚢壁の肥厚を認めた。

入院後経過 (Fig. 1)：肝予備能は入院後も低下するとともに黄疸は増強した。肝炎の成因としてウイルス、アルコールおよび薬剤の関与は考え難く、また厚生省難治性の肝炎調査研究班による「自己免疫性肝炎の診断基準」(1988年)を満たしたことから自己免疫性肝炎

Fig. 1 clinical course.

Fig. 2 Liver needle biopsy on the 31 hospital day revealed acute hepatitis of confluent necrosis type (silver stain, $\times 40$).

と考えられた。このため第9病日より prednisolone (30mg/日)の投与が開始された。またこの頃より肝性脳症 (I～II度)を疑わせる不眠や不穏を認める一方で、依然として黄疸や肝予備能にも改善傾向がないことから血漿交換療法が併せて施行された。肝炎はこれらの治療に奏効し、第37病日には肝酵素はほぼ正常化した。

肝組織所見 (第31病日) (Fig. 2): 肝細胞はびまん性に腫大し、種々の程度での集団的壊死脱落を起こしていた。門脈域は肝細胞の壊死脱落により拡大し、時にこの壊死は門脈域間あるいは中心静脈域と門脈域間でいわゆる bridging necrosis を形成していた。壊死部には軽度のリンパ球と色素を沈着した貪食細胞の浸潤、および毛細胆管の胆汁滯留を認めた。しかし壊死部の線維化は主として肝細胞の脱落に伴ったものであり、慢性炎症の持続に伴う線維化とは異なっていた。以上より組織学的には急性肝炎 (confluent necrosis type) と診断された。一方、壊死には特定の分布はなく、血栓やこれによる循環障害を示唆する所見は認められなかった。

II. 考 按

本例は発症時から既に厚生省難治性の肝炎調査研究班による「自己免疫性肝炎の診断基準」(1991年)を満たし、また International Autoimmune Hepatitis Group の診断基準⁹⁾においても“Definite”例であることから、重症急性肝炎にて発症した自己免疫性肝炎である可能性が高いものと思われた。近年、急性肝炎像にて発症する自己免疫性肝炎が稀ならず報告されるようになり、急性期における他の肝炎との鑑別が問題となっている¹⁻⁶⁾。急性発症型 AIH とウイルス肝炎との

組織学的鑑別としては、前者での小葉辺縁における著明な炎症細胞浸潤や肝実質細胞の変性壊死²⁾や逆にその中心性壊死³⁾に注目する論文を認めるが、一般にその鑑別は困難とされる³⁻⁷⁾。本例の場合でも形質細胞浸潤などの典型的な AIH 像を欠いており、重篤な confluent necrosis 型の急性肝炎組織像からの鑑別は困難と考えられた。AIH の病初期には全く特異的な検査所見を欠く例⁵⁾や、強い肝障害により急速に重症化する例^{1,4,6)}もあることから、急性肝炎例でも AIH の可能性を常に念頭に置き、これが疑われる際には積極的な corticosteroid の投与が肝要^{1,4-7)}と考えられた。

AIH の肝外症候としては種々の免疫異常症が知られているが⁷⁾、本例においても血液検査で免疫異常所見が認められている。特に高力価の抗 ENA 抗体からは混合性結合組織病 (MCTD)、Sjögren 症候群などの合併が、また低補体価、BFP-STS、および退院後の抗 DNA 抗体陽性 (最高80倍) からは全身性エリテマトーデス (SLE) の合併も考慮されたが、各疾患に特異的な臨床症状や自己抗体を欠くために、いずれの膠原病とも診断には至っていない。一方、IgM-aCL 陽性については、① APS の合併によりこれが検出された可能性、②重症急性肝炎といった急性炎症の過程で一過性かつ非特異的に出現した可能性が考えられる。APS の合併に関しては、本例が IgG-aCL や lupus anticoagulant を欠くために、現在広く用いられている Harris らの診断基準⁹⁾を完全には満たしてはいない。しかし、網膜中心動脈閉塞症の既往、IgM-aCL 陽性、BFP-STS、さらに SLE やその疑診例に APS が多く合併し⁹⁻¹¹⁾、病因的に重要な IgG-aCL 抗体価にも変動がある⁹⁾ことを考慮すると、疾患活動性の低い APS の合併も否定できないものと考えられる。1983年に Hughes らによって提唱された APS は反復性動静脈血栓症、習慣性流産、血小板減少症などの臨床症状を特徴とする比較的新しい概念の症候群で、その多彩な臨床症状は全身諸臓器の血栓症に由来している^{9,10)}。肝病変に関しても血栓が生じた閉塞脈管の種類と太さ、閉塞に要した時間、さらに虚血に対する肝細胞の反応により病態が理解されている^{10,12)}。すなわち、下大静脈や肝静脈の急速な血栓症による Budd-Chiari 症候群¹¹⁾、種々のレベルでの門脈血栓とこれに起因する門脈圧亢進症や食道静脈瘤などの二次性の随伴症¹³⁾、肝動脈血栓による肝梗塞¹⁴⁾、微細な肝動脈や門脈血栓による慢性虚血を病因とする結節性再生性過形成^{12,15)}などが現在までに報告されている。しかし、本例のよう

な肝炎と APS との合併例の報告は少なく^{16,17)}, またこれにより予想される病態や検査上の問題についてもほとんど考察されていない。APS には血小板減少, リン脂質依存性の内因系 (部分活性トロンボプラスチン時間: aPTT) および外因系 (プロトロンビン時間: PT) 凝固時間の延長所見があり, その合併は急性肝炎に限らず慢性肝障害例においても肝予備能評価の障害となる可能性が考えられる¹⁷⁾。また APS の凝血学検査所見と汎発性血管内凝固症候群 (DIC) との間には類似性が指摘されており¹⁸⁾, 重症肝障害時に高頻度に出現する DIC¹⁹⁾ についても, APS の影響を加味した慎重な診断が必要になるものと予想される。

他方, 本例では IgM-aCL が必ずしも APS に関係せず, その重篤な肝炎の過程で出現した可能性も考えられた。すなわち, 多田ら²⁰⁾は劇症肝炎例での高率な aCL の陽性を報告し, その機序として, 重篤な肝炎により破壊された肝細胞成分 (リン脂質) が抗原となって aCL の誘導産生が起こることを想定している。本例での肝細胞の壊死脱落は組織学的にも高度であり, また APS の診断も不完全であることから, 肝細胞破壊の結果として IgM-aCL が出現した可能性も考えられる。このため本例で検出された IgM-aCL が, APS と重症肝炎のどちらに由来するかの判断は困難と考えられた。しかし, いずれにしても aCL については, ①血小板凝集抑制物質である prostacyclin の血管内皮細胞からの放出の抑制作用, ② thrombomodulin の抑制による protein C の活性化阻害作用, ③ prekallikrein 活性の抑制による線溶作用の低下, ④ antithrombin III 活性の抑制作用, ⑤ thromboxane A₂ の産生増加作用, ⑥ plasminogen activator inhibitor の増強作用などが報告されており^{9,18)}, これらを介して肝類洞内に形成された血栓が微小循環障害をきたしたり, 肝局所の DIC (local DIC) に悪影響を及ぼすことで肝炎を重症化させる可能性が推察される。特に aCL が急性肝炎例や閉塞性黄疸例でほとんど検出されないのに対して, 劇症肝炎例で高率に検出されることは, aCL の存在自体が肝炎の重症化に関与しているとの解釈²⁰⁾も可能と思われる。したがって, 多彩な肝外症候を伴う AIH 患者, 肝障害を伴った SLE 患者や血栓症患者, 血小板数や血液凝固検査値が他の検査と乖離を示す肝炎患者, さらに急性肝炎患者などにおいて, 肝炎の経過予測の一助として, クラスや力価を含めた aCL の検索は意義のあることと思われる。重症肝炎時に検出される aCL の意義や APS 合併の影響については未だ推測の域を

出ないが, 今後同様な症例の集積を行い, これらが肝炎の病態に及ぼす影響についても検討が必要と考えられた。

結 語

重症急性肝炎像にて発症し, 抗リン脂質抗体症候群の合併が疑われた自己免疫性肝炎の 1 例を報告した。今後, 抗リン脂質抗体症候群の合併が急性肝炎に及ぼす影響や重症肝障害時に検出される抗 cardiolipin 抗体の意義についても検討が必要と考えられた。

なお, 本稿の要旨は第73回日本消化器病学会北陸支部例会において発表した。

文 献

- 1) Amontree JS, Stuart TD, Bredfeldt JE: Autoimmune chronic active hepatitis masquerading as acute hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 11: 303-307, 1989
- 2) Mistilis SP, Blackburn CRB: Active chronic hepatitis. *Am J Med* 48: 484-495, 1970
- 3) 松下栄紀, 鶴浦雅志, 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) 中館一郎, 岩井正勝, 中村篤志, 他: 重症発症を呈した自己免疫性肝炎の 3 例. *肝臓* 34: 665-671, 1993
- 5) 鈴木郁代, 上田洋一, 里村克章, 他: 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. *肝臓* 35: 382-387, 1994
- 6) 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一例. *日大医誌* 49: 983-988, 1990
- 7) 戸田剛太郎: 自己免疫性肝炎. *日消誌* 90: 2059-2066, 1993
- 8) Johnson PJ, McFarlane IG: Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 18: 998-1005, 1993
- 9) Harris EN, Hughes GRV: Antiphospholipid antibodies. *In: Arthritis and Allied Conditions* 11th ed, Edited by McCarty DJ. Lea and Febiger, Philadelphia, 1989, p1068-1079
- 10) Asherson RA, Cervera R: The antiphospholipid syndrome: A syndrome in evolution. *Ann Rheum Dis* 51: 147-150, 1992
- 11) 鈴木王洋, 原まさ子, 田畑博嗣, 他: Budd-Chiari

- 症候群を合併した SLE と抗リン脂質抗体症候群.
日本医事新報 3396 : 25—29, 1989
- 12) Asherson RA, Khamashta MA, Hughes GRV : The hepatic complications of the antiphospholipid antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 9 : 341—344, 1991
 - 13) 神田達郎, 畦元亮作, 横須賀収, 他 : Buerger 病と門脈圧亢進症を合併した抗リン脂質抗体症候群の 1 例. *日消誌* 92 : 789—793, 1995
 - 14) Mor F, Beigel Y, Inbal A, et al : Hepatic infarction in a patient with the lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 32 : 491—495, 1989
 - 15) Perez Ruiz F ; Orte Martinez FJ ; Zea Mendoza AC ; Nodular regenerative hyperplasia of the liver in rheumatic diseases : Report of seven cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 21 : 47—54, 1991
 - 16) Saeki R, Kaneko S, Terasaki S, et al : Mixed types of chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis associated with the anti-phospholipid antibody syndrome : A case report. *Hepatogastroenterology* 40 : 499—501, 1993
 - 17) 川辺隆夫, 宇多慶記, 大島正道, 他 : 抗 cardiolipin 抗体 (ACA) によると思われる凝固異常を認めたアルコール性肝障害の 1 例. *肝臓* 29(Suppl 2) : 101, 1988 (抄録)
 - 18) Lee HC, Groothuis JS, Schlueter WJ, et al : Primary antiphospholipid syndrome and chronic disseminated intravascular coagulation : The differences and the similarities. *Nebr Med J* 77 : 7—12, 1992
 - 19) 樋口清博, 渡邊明治 : 急性肝不全 病態の経過観察—合併症について—. *肝胆膵* 31 : 817—822, 1995
 - 20) 多田康二, 赤松興一, 今野敏伸, 他 : 劇症肝炎における抗リン脂質抗体検出の意義. *肝臓* 32 : 895, 1991

A case of autoimmune hepatitis masquerading as acute hepatitis and accompanied by probable antiphospholipid syndrome

Takahiro ZENDA, Hiroto MATSUDA, Seikou SHIMASAKI, Toshiaki OHMORI,
Hideki SHIMAZAKI¹⁾, Hiroshi KURUMAYA²⁾ Takaharu MASUNAGA and Yasuo TAKEDA³⁾

A 51-year-old woman with a past history of acute obstruction of central retinal artery presented with general malaise and jaundice. In addition to severe liver dysfunction, hypergammaglobulinemia (2.8 g/dl), positive of antinuclear antibody (speckled pattern $\times 160$), biologically false positive serologic test for syphilis (slide test) and IgM anticardiolipin antibody (aCL) were also disclosed. Based on the diagnostic criteria offered by the Japanese Ministry of Welfare as well as International Autoimmune Hepatitis (AIH) Group, this case was thought of AIH masquerading as serious acute hepatitis, and accompanied by presumptive antiphospholipid syndrome (APS). Though the hepatitis became worse with hepatic encephalopathy, treatments with corticosteroid and plasma exchange produced marked improvement. Liver needle biopsy revealed acute hepatitis of confluent necrosis type. This case may raise some intriguing points concerning the deduced undesirable influence of APS on acute hepatitis, and the meaning of aCL which was detected under serious liver dysfunction.

¹⁾ Department of Internal Medicine, Ishikawa Prefectural Central Hospital (Kanazawa)

²⁾ Department of Pathology, Ishikawa Prefectural Central Hospital (Kanazawa)

³⁾ The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University (Kanazawa)