<症例報告>

ステロイド治療により HCV-RNA の陽転化を
認めた自己免疫性肝炎の 1 例高橋 健文¹⁾ 佐野 暢哉²⁾ 本田 浩仁³⁾ 伊東 進³⁾

要旨：ステロイド投与により肝機能の改善を認めたものの、HCV-RNA が陽転化した AIH の 1 例を経験した。症例は49歳、男性。平成4年に第二世代 HCV 抗体陽性を指摘されるも放置されていた。平成6年6月中旬より全身倦怠感が出現するとともに肝機能の増悪を認め、慢性 C 型肝炎の急性増悪を疑い治療を開始した。トランスアミナーゼ活性の低下は認めたが、総ビリルビンおよびγグロブリンの著明な増加を認めた。血液検査にて抗核抗体および、IgG は著明な高値を示し、肝生検組織所見では AIH が強く疑われた。さらに分岐 DNA プロブ法および PCR 法にて HCV-RNA が陰性であったことより AIH と診断し、ステロイド治療を開始した。肝機能は徐々に改善したが、その後のウイルス学的再検査で HCV-RNA が著増(10^8 copy/ml) していることが確認された。本症例は自己免疫性肝炎と C 型肝炎の関係を考える上で示唆に富む症例と考えられた。

索引用語： 自己免疫性肝炎 慢性 C 型肝炎 ステロイド治療

はじめに

近年、自己免疫性肝炎 (AIH) と C 型肝炎ウイルス (HCV) との関係が問題となっている。特に HCV-RNA が測定可能となったことから、HCV-RNA 陽性を示す AIH の存在が明らか^{1,2)}になり、その治療法の選択に迷うことが多くなった。過去の報告例からはインターフェロン治療により肝機能が悪化した例が多く³⁻⁷⁾、逆にステロイド常用量の投与では、ウイルス量の増加を来すことなく、肝機能の改善を認めた例が多い^{8,9)}ことから、ステロイドが第一選択となることが多い。

AIH に対するステロイド治療は一般化しており、その治療効果が期待されるが、反面、ステロイドによる副作用の報告もある^{10,11)}。しかし、ステロイド投与により HCV-RNA が陽転化したという報告は極めて少ない¹²⁾。今回我々はステロイド投与により肝機能の改善を認めたものの、ウイルス量の著明な増加を来した興味ある AIH の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：49歳、男性。

主訴：全身倦怠感。

家族歴：父、心筋梗塞。兄、糖尿病。

既往歴：43歳時、十二指腸潰瘍。46歳時、急性硬膜外血腫。

現病歴：平成1年に肝機能異常を指摘されるも放置されていた。平成4年第二世代 HCV 抗体陽性を指摘された。平成6年6月中旬より全身倦怠感が出現し、軽減しないため、6月28日精査および加療目的で入院となった。

入院時現症：身長170cm、体重70kg。脈拍84/分、整。血圧150/90mmHg。意識清明。眼球結膜、皮膚に黄疸あり。胸部理学的所見に異常なし。腹部は平坦、軟。肝、脾、腎を触知せず。浮腫なし。神経学的所見に異常なし。

入院時検査成績 (Table 1, 2)：末血には著変なく、凝固線溶系ではヘパプラスチンテストの低下とプロトロンビン時間の延長を認めた。血清学的検査では、赤沈の促進、抗核抗体、抗 DNA 抗体の強陽性を認め、また IgG、IgE も著明に増加していた。抗平滑筋抗体、抗ミトコンドリア抗体および肝腎ミクロゾーム抗体は入院後測定したが、いずれも陰性であった。免疫遺伝学的解析では、HLA DR4陽性であった。

Takefumi TAKAHASHI¹⁾, Nobuya SANO²⁾, Hirohito HONDA and Susumu ITO³⁾

¹⁾碩心館病院, ²⁾徳島大学第2病理, ³⁾同 第2内科

<受付日1995年6月23日>

Table 1 Laboratory data on admission.

Peripheral blood		Serological test	
WBC	4,500 /mm ³	ESR	71 mm/hr
RBC	384×10 ⁴ /mm ³	RA test	(-)
Hb	11.9 g/dl	Blood chemistry	
Ht	40.2 %	GOT	224 IU/L
Plt	13.9×10 ⁴ /mm ³	GPT	354 IU/L
Coagulation test		LDH	342 IU/L
HPT	54.6 %	ALP	123 IU/L
PT	12.8 sec	γ-GTP	114 IU/L
APTT	34.7 sec	LAP	74 IU/L
Fib	191 mg/dl	T-Bil	5.0 mg/dl
FDP	2 g/ml	D-Bil	2.8 mg/dl
Viral markers		ChE	2,747 U/L
IgM-HA-Ab	(-)	T-Cho	94 mg/dl
HBs-Ag	(-)	TG	119 mg/dl
HBs-Ab	(-)	TP	7.6 g/dl
HBe-Ag	(-)	Alb	4.1 g/dl
HBe-Ab	(-)	γ-glob	2.1 g/dl
HBc-Ab	(-)	BUN	9.2 mg/dl
HCV-Ab (2nd)	(+)	CRNN	0.8 mg/dl

Table 2 Laboratory data after admission.

Viral markers		Serological test	
HCV-RNA	<0.5 ^a →10.0 ^b	LE test	(-)
(b-DNA probe)		ANA	×5,120
HCV-RNA (-) ^a →10 ^{6b}			(homogeneous)
(PCR)		AMA	<×10
HCV-RNA genotype		ASMA	<×10
II		antiDNA-Ab	14.5 IU/ml
HLA typing		antiLKM1-Ab	<×4
A	A24	IgG	3,463 mg/dl
B	B52, B54	IgA	334 mg/dl
C	(-)	IgM	93 mg/dl
DR	DR4, DR15	IgE	407 mg/dl

a ; before corticosteroid treatment

b ; after corticosteroid treatment

生化学的所見ではトランスアミナーゼ, γ-GTP, ビリルビンの増加とコリンエステラーゼ, 総コレステロールの低下を認めた。また, γグロブリンが2.1g/dlと高値を示していた。ウイルス学的検査では第二世代HCV抗体陽性であったが, 分岐DNAプローブ法および5' non-coding regionのprimerを使用したマルチサイクリックRT-PCR法にてHCV-RNAを測定するも陰性であった。

肝生検組織像 (Fig. 1, 2) : 治療前後の肝組織像をFig. 1, 2に示す。治療前 (Fig. 1) には肝細胞は全体的にHydropic changeを示していた。門脈域は炎症細胞浸潤により大きく拡大し, その構成はリンパ球, 形質細胞が主体で特に形質細胞が目立った。また, 小葉間胆管には強い変性像がみられた。治療後 (Fig. 2) には肝細胞のHydropic changeはほぼ改善しており, 門脈域の炎症細胞浸潤も激減し, 特に形質細胞はほとんどみられなくなった。また, piecemeal necrosisは軽度にもみられるも, 小葉間胆管の変性像は消失していた。

Fig. 1 Histological findings at the 1st liver biopsy showing hydropic change of hepatocytes and an enlargement of the portal area due to inflammatory cell infiltration including plasma cells (HE stain, ×180) **Fig. 2** Histological findings of the liver after treatment with corticosteroid showing improvement of hydropic change of hepatocytes and decrease of inflammatory cell infiltration (HE stain, ×180).

胞浸潤により大きく拡大し, その構成はリンパ球, 形質細胞が主体で特に形質細胞が目立った。また, 小葉間胆管には強い変性像がみられた。治療後 (Fig. 2) には肝細胞のHydropic changeはほぼ改善しており, 門脈域の炎症細胞浸潤も激減し, 特に形質細胞はほとんどみられなくなった。また, piecemeal necrosisは軽度にもみられるも, 小葉間胆管の変性像は消失していた。

臨床経過 (Fig. 3) : 入院当初, 慢性C型肝炎の急性増悪を疑い, 肝庇護のため強力ネオミノファーゲンC (SNMC), グルカゴン-インスリン (G-I) 療法, アミ

Fig. 3 Clinical course

ノレバンの投与を開始したところ、トランスアミナーゼ活性の低下を認めるも総ビリルビンは著明に増加した。ところが抗核抗体およびIgGの著明な高値を認めたためAIHを強く疑い、肝生検を施行し前記のような所見を得た。また、分岐DNAプローブ法およびマルチサイクリックRT-PCR法にてHCV-RNAを確認したところ陰性であったことよりAIHと診断し、ステロイド(プレドニゾロン30mg/日より)治療を開始した。肝機能は徐々に改善したため、ステロイドを漸減し中止した。肝機能改善後の肝生検では前記のような組織学的改善所見が得られた。

ところが、退院後にステロイド治療前と同一キット、同一プローブを用いてウイルス学的再検査を施行したところ、分岐DNAプローブ法で10.0Meq/ml。また、マルチサイクリックRT-PCR法定量にて 10^8 copy/mlとHCV-RNAが陽性であることが判明した。さらに、トランスアミナーゼ活性の再上昇も出現してきたため、ステロイドを中止した。その後しばらく患者の外來通院が途絶えていたが、平成7年2月に再受診した。このときの血液検査ではトランスアミナーゼ活性は軽度上昇しており、また抗DNA抗体の再上昇が認められた。HCV-RNAは分岐DNAプローブ法では3.3Meq/ml、マルチサイクリックRT-PCR法定量では 10^7 copy/mlであった。以後再び外來受診が途絶え

ている。

考 察

本症例は持続性のトランスアミナーゼ活性の上昇がみられ、IgG値が $2,500$ mg/dl以上、抗核抗体陽性、IgM anti-HA陰性、HBs抗原陰性かつanti HBc陰性であり、肝生検組織所見で著明な形質細胞浸潤が目立つ慢性肝炎であったことから、厚生省「難治性の肝炎」調査研究班によるAIH診断基準¹³⁾を満たす症例と考えられた。

近年、同研究班のAIH診断基準を満たす症例の中に、HCV抗体に加えてHCV-RNAが陽性である症例が報告されている^{1,2)}。黒木らの報告¹⁾によると、AIHにおけるPCR法によるHCV-RNAの陽性率は5%であったとしている。このようなHCV-RNA陽性のAIH症例に対する治療には、IFN治療の適応も考えられるが、IFNの投与により肝機能の悪化を来することが多く、逆にステロイドを投与しても比較的副作用が少ないことからまずステロイド投与を優先すべきであるという報告が多い^{14,15)}。本症例は入院当初、第二世代HCV抗体陽性であったが分岐DNAプローブ法およびPCR法にてHCV-RNAは陰性であったことから、HCV抗体陽性は偽陽性であると考え、ステロイド治療を選択した。しかし、トランスアミナーゼ活性は改善したもののHCV-RNAの陽転およびウイルス量の

著明な増加を来した。念のため、後日入院時の保存血清（-20°Cで3カ月間保存）に対して、ステロイド治療前後の測定時と同一キット、同一プローブを用いて分岐DNAプローブ法およびPCR法を施行したが、HCV-RNAはともに陰性であった。

本例において、治療前のHCV-RNAの測定法の感度が問題である。現在HCV-RNAの測定には分岐DNAプローブ法およびPCR法が存在し、その両方を行うことにより検出感度やcontaminationによる問題がかなり改善されてきている¹⁶⁾。しかし、ウイルス量が非常に少ない場合（ $10^1 \sim 10^2$ コピー/ml以下）、あるいは肝細胞内と末梢静脈血中のウイルス量の間に解離がある場合には上記の方法を用いてもHCV-RNAが検出されない可能性は十分に考えられる。通常の慢性C型肝炎の治療効果判定の際には大きな問題はないものの、今回のようなAIH合併例ではステロイド治療

によりウイルス量の増加を来す可能性があり、注意が必要となる。

過去の報告例^{9,12)}からHCV-RNA陽性の自己免疫性肝炎におけるステロイド治療前後のウイルス量の変化をTable 3に示す。ウイルス量不変の症例が多いが、ウイルス量の増加がみられる症例もある。しかし、本症例のようにHCV-RNA陰性から陽転化した例はわずかに1例しか報告されていない（Table 3の症例19）。このようにステロイド治療を行ったAIH例で治療後ウイルス量の著明な増加を来し、さらにHCVによる肝機能の悪化が考えられた症例では、IFNによる治療を検討する必要がでてくる。本症例の遺伝子型は後日検索した結果II型であった。HCVの遺伝子型がII型である場合IFN治療の著効率が有意に低い¹⁷⁾といわれているが、遺伝子型に関係なく、ウイルス量が少ない症例では高率にIFNの効果が認められる¹⁸⁾という報告もあり、本例のようにウイルス量の変動が激しい例に対しては、ウイルス量の少ない時期にIFN治療を行えば、その効果が期待できると思われる。

結 語

ステロイド治療によりHCV-RNAの陽転化を認めた自己免疫性肝炎の1例を経験した。AIHの発症とHCVの感染の関連性が明らかでない現在、HCV抗体陽性を示す自己免疫性肝炎の治療方針を決定する際には、個々の症例に関してその病態を詳細に検討した上で慎重に行う必要があり、また、肝機能、抗核抗体、HCV-RNA、肝生検組織像などによる長期的な経過観察が重要であると考えられる。

文 献

- 1) 黒木哲夫, 小林 三, 山本祐夫, 他: 自己免疫性肝炎におけるHCV抗体と血中HCV-RNA, 肝臓 31: 1247, 1990
- 2) 井本 勉, 岡本宏明, 真弓 忠, 他: PCR法でHCV-RNAが検出された自己免疫性肝炎例の検討, 肝臓 32: 539, 1991
- 3) Vento S, et al: Hazard of interferon therapy for HBV-seronegative chronic hepatitis. Lancet II: 926, 1989
- 4) 小林千晶: インターフェロン投与により急性憎悪した自己免疫性肝炎の1例, 肝臓 31: 73, 1990
- 5) 太田正治, 石井靖隆, 高見史朗, 他: インターフェロンの投与により顕性化した自己免疫性肝炎の1例, 日消誌 88: 209-212, 1991
- 6) Papo T, Marcellin P, Durand F, et al: Autoim-

Table 3 Changes of HCV-RNA copy number after corticosteroid treatment.

Case	Sex	Age	HCV-RNA (PCR, 10^6) before → after	HCV-RNA (bDNA, Meq/ml) before → after
1.	F	26	6→6	ND
2.	F	73	6→6	ND
3.	F	55	9→8	ND
4.	F	44	10→9	ND
5.	F	67	8→7	ND
6.	F	56	7→7	ND
7.	F	49	6→6	ND
8.	F	45	+→+	7.3→13.9
9.	F	54	+→+	7.3→8.8
10.	F	60	+→+	4.1→4.6
11.	F	61	-→-	0.5→1.0
12.	F	50	+→+	3.5→7.3
13.	F	25	+→+	- ^a →0.6
14.	F	50	+→+	0.5→1.7
15.	F	52	+→+	0.9→5.8
16.	M	55	+→+	- ^a →- ^a
17.	M	45	+→+	5.6→4.0
18.	M	53	+→+	1.0→3.1
19.	M	60	-→+	- ^a →1.7
20.	M	25	+→+	4.3→26.3
21.	M	39	+→+	1.5→7.2
22.	M	49	-→8	- ^b →10.0

Case 1~7: Zeniya M, et al, Liver 4: 206-212, 1994

Case 8~21: Silvo M, et al, Hepatology 19: 273-279, 1994

Case 22: this case

ND: no data

^anegative (<0.35Meq/ml [sensitising threshold])

^bnegative (<0.5Meq/ml [sensitising threshold])

- immune chronic hepatitis exacerbated by alpha-interferon. *Ann J Int Med* 116: 51-53, 1992
- 7) 岸本幸広, 中岡明久, 謝花典子, 他: インターフェロン投与により顕性化した HCV-RNA 陽性自己免疫性肝炎の 1 例. *鳥取医誌* 22: 51-55, 1994
 - 8) 銭谷幹男, 戸田剛太郎: C100 抗体, HCV-RNA が陽性を示した自己免疫性肝炎症例. *最新内科学体系月報* 13: 3, 1991
 - 9) Zeniya M, Aizawa Y, Watanabe F, et al: HCV-marker-positive autoimmune-type chronic active hepatitis. *Liver* 14: 206-212, 1994
 - 10) Czaja AJ: Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 4: 1-12, 1984
 - 11) Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J: Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 4: 622-627, 1984
 - 12) Silvo M, Antonic C, Carmelo F, et al: Hepatitis C viremia in chronic liver disease. *Hepatology* 19: 273-279, 1994
 - 13) 太田康幸: 自己免疫性肝炎診断基準. *日消誌* 89: 103, 1992
 - 14) 恩地森一, 熊本いずみ, 太田康幸: 自己免疫性肝炎と HCV. *治療* 75: 69-76, 1993
 - 15) 佐藤芳之, 池田有成, 宝角衛: 自己免疫性肝炎の薬物療法. *消化器内科* 8: 167-173, 1993
 - 16) 矢野右人, 他: DNA プローブ法による HCV-RNA の定量. *肝胆膵* 25: 931-935, 1992
 - 17) Mita E, et al: Predicting interferon therapy efficacy from hepatitis C virus genotype and RNA titer. *Dig Dis Sci* 39: 977, 1994
 - 18) 横須賀収, 加藤直也, 小俣政男: C 型肝炎ウイルスの定量とその臨床的意義. *Medical Practice* 11: 1235-1238, 1994

Corticosteroid induced HCV-RNA positivity in a case of autoimmune hepatitis

Takefukmi TAKAHASHI¹⁾, Nobuya SANO²⁾, Hirohito HONDA
and Susumu ITO³⁾

A 49-year-old man was admitted to our hospital because of general malaise and elevation of aminotranseferases in June 1994. On admission, he was diagnosed as chronic active hepatitis C because HCV-Ab was positive since 1992. The aminotranseferases improved to almost normal level, but total bilirubin and gammaglobulin drastically increased. Laboratory tests revealed high titers of antinuclear antibodies, and elevations of IgG. The histological examination of the liver showed the findings of chronic active hepatitis, compatible with autoimmune hepatitis. In addition, HCV-RNA became undetectable at this point, he was diagnosed as AIH and treated with corticosteroid. The liver function improved, but during the follow up examination after discharge, HCV-RNA became positive (10^8 copy/ml) in sera. The present case suggests the relationship between AIH and chronic hepatitis C.

¹⁾ Sekishinkan Hospital (Tokushima)

²⁾ The Second Department of Pathology, School of Medicine, The University of Tokushima (Tokushima)

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