< 症例報告 >

初診後 13 年の経過を経て肝硬変に進展した 副腎皮質ステロイド治療未施行の 自己免疫性肝炎の 1 例

小野田 泰	高橋 宏樹	相澤 良夫	長田 正久
入江 正紀	小室 理	安部 宏	国安 祐史
小池 和彦	新 智文	榎本 康之	奥田 丈二
穂苅 厚史	都野 晋一	河辺 朋信	渡辺 文時
銭谷 幹男	戸田剛太郎 ¹⁾	池田 有成 ²⁾	

要 旨：症例は66歳女性。1984年に全身倦怠感を主訴に入院。血液検査および肝生検により自己免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis: AIH)が疑われた。ALT 上昇は軽度で安静により自覚症状が改善したため、患者は副腎皮質ステロイド治療を希望せず、その後医療機関を受診しなかった。1994年に再受診した際に ALT の上昇を認め、ウルソデオキシコール酸(UDCA)投与により ALT は持続的に改善したが、1997年に施行した肝生検で高度な活動性を伴う肝硬変への進展が確認された。無治療の AIH 症例の長期予後を検討し得た報告は極めて稀であり、ALT 上昇が軽度で無症状の AIH 症例の治療法を考慮するうえで示唆に富む症例と考えられる。

索引用語： 自己免疫性肝炎 肝硬変 長期予後 副腎皮質ステロイド治療
UDCA 療法

はじめに

自己免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis: AIH)は、肝細胞障害に自己免疫機序の関与が推定される慢性活動性肝炎で、欧米においては若年発症例が多く進行の早い重症例が多いとされている¹⁾。わが国の AIH は厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班自己免疫性肝炎分科会による全国調査により、中年以降に多く発症し、進行も緩徐で副腎皮質ステロイド治療の反応性が良好

であることが示されている²⁾。しかし、治療後あるいは自然経過例の長期予後については必ずしも明確にされていない。筆者らは初診時の ALT 上昇が軽度で患者が副腎皮質ステロイド治療を希望しないため無治療にて経過し、13年後に肝硬変への進展が確認された AIH 症例を経験したので報告する。

症 例

症例：66歳、女性、主婦。

A case of autoimmune hepatitis diagnosed as liver cirrhosis after 13 years following up without corticosteroid therapy

Hiroshi ONODA, Hiroki TAKAHASHI, Yoshio AIZAWA, Masahisa OSADA, Masaki IRIE, Osamu KOMURO, Hiroshi ABE, Yuhshi KUNIYASU, Kazuhiko KOIKE, Tomofumi ATARASHI, Yasuyuki ENOMOTO, Jouji OKUDA, Atsushi HOKARI, Shinichi TSUNO, Tomonobu KAWABE, Fumitoki WATANABE, Mikio ZENIYA, and Gotaro TODA¹⁾, Yusei IKEDA²⁾

¹⁾First Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine

²⁾Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital

¹⁾東京慈恵会医科大学内科学講座第 1

²⁾東京厚生年金病院内科

< 受付日1998年11月27日 >

図1 臨床経過

主訴：全身倦怠感。

既往歴：21歳，肺結核にて左肺上葉部分切除。43歳，子宮筋腫摘出時輸血歴あり。

飲酒歴：なし。

家族歴：自己免疫疾患，肝疾患なし。

現病歴：1984年6月に全身倦怠感および肝障害にて精査のため東京厚生年金病院に入院。臨床検査値および組織所見より AIH が疑われ副腎皮質ステロイドの投与を考慮したが，ALT 上昇は軽度で安静により自覚症状は改善，また患者が副腎皮質ステロイド治療を希望しないため退院となり，以後患者は医療機関を受診しなかった。1994年4月に顔面の毛細血管拡張，手掌紅斑を自覚し他院を受診，ALT 91 IU/l，抗核抗体2560倍陽性，IgG 3300 mg/dl，各種肝炎ウイルスマーカー陰性で AIH と診断された。この時点でも患者は副腎皮質ステロイド治療を拒否したためウルソデオキシコール酸(UDCA)300 mg/日の内服を開始，600 mg/日に増量後に ALT は改善し持続正常化した。しかし易疲労感は持続し，1997年1月当院に紹介され精査目的にて入院となった(図1)。

入院時現症：身長152 cm，体重49 kg，血圧120/70 mmHg，意識清明，顔面毛細血管拡張，手掌紅斑を認めた。眼瞼球結膜に貧血黄疸なく，表在リンパ節は，触知しなかった。心音，呼吸音異常なく，腹部は平坦軟，圧痛なし，肝脾触知せず。下腿浮腫なし。神経学的に異常所見を認めなかった。

第1回入院時検査所見(1984年)(表1)：AST 43 IU/l，ALT 57 IU/l と軽度上昇を認めたが胆道系酵素は正常であった。TTT 35.8 U，ZTT 26.8 U と高値を示したが，IgG は2000 mg/dl，LE テスト，抗核抗体(IF：間接蛍光抗体法)は陰性であった。また，血小板

表1 入院時検査所見(1984年)

WBC	5200 / μ l	TP	8.4 g/dl
Hb	13.2 g/dl	Alb	4.2 g/dl
Plt	21.5×10^4 / μ l	γ -gIb	25.3 %
ESR	18 mm/hr	TCho	157 mg/dl
AST	43 IU/l	CRP	0.0 mg/dl
ALT	57 IU/l		
LDH	284 IU/l	IgG	2000 mg/dl
ChE	294 mU/ml	IgA	662 mg/dl
T. Bill	0.3 mg/dl	IgM	236 mg/dl
ALP	208 IU/l	LEtest	(-)
gGTP	57 IU/l	抗 DNA 抗体	20 U/ml
TTT	35.8 U	ANA	(-)
ZTT	26.8 U	HBsAg	(-)
BUN	13 mg/dl		
Cr	1.0 mg/dl		

数は 21.5×10^4 / μ l と正常であった。

第1回肝生検組織所見(1984年)(図2a, 2b, 2c)：肝小葉構造は保たれていたが，門脈域には形質細胞を伴う著明な炎症細胞浸潤を認め，限界板の破壊がみられた。実質域には巣状壊死と肝細胞の変性所見が目立った。一部の門脈域には小葉間胆管周囲の炎症細胞浸潤と胆管上皮の重層化および変性像を認め，また肝細胞にはロゼット様配列も認められた。なお，この時点での国際診断基準(Scoring system)³⁾による AIH スコアは15点であった。

第2回入院時検査所見(1997年)(表2)：AST，ALT，胆道系酵素は正常であった。赤沈は70 mm/hr と亢進，IgG は3056 mg/dl と著しい増加を認め，抗核抗体320倍(IF法)，抗平滑筋抗体80倍(IF法)と陽性，抗DNA抗体22 U/ml(RIA法)と高値を示し，抗ミトコンドリア抗体は陰性であった。血小板数は 13.3×10^4 / μ l と減少，

図 2a 門脈域に形質細胞を伴う著明な炎症細胞浸潤を認め、限界板の破壊が軽度観察される。(HE 染色, ×40)

図 2c 一部の門脈域には小葉間胆管周囲の炎症細胞浸潤と胆管上皮の重層化および変性像が観察され、また肝細胞にはロゼット様配列も認められる。(HE 染色, ×80)

図 2b 実質域には巣状壊死と肝細胞の変性所見が認められる。(HE 染色, ×80)

表 2 入院時検査所見(1997年)

WBC	4700 / μ l	γ -glb	36.4 %
Hb	12.6 g/dl	TCho	126 mg/dl
Plt	13.3×10^4 / μ l	CRP	0.0 mg/dl
ESR	70 mm/hr	ICG	24 %
AST	26 IU/l	IgG	3056 mg/dl
ALT	17 IU/l	IgA	600 mg/dl
LDH	181 IU/l	IgM	952 mg/dl
ChE	358 mU/ml	LEtest	(-)
T. Bill	0.3 mg/dl	抗 DNA 抗体	22 U/ml
ALP	331 IU/l	ANA	320 倍
γ GTP	21 IU/l	ASMA	80 倍
TTT	11.9 U	AMA	(-)
ZTT	32.2 U	HBsAg	(-)
TP	8.1 g/dl	HCVAb	(-)
Alb	3.3 g/dl	HLA	A2,24,B35,54 DR4.8

ChE 358 mU/ml, PT 93%と正常であったが, ICG R15 は24%と高値を示した。また HLA アロタイプは A24-B35-DR4であった。上部消化管内視鏡検査で食道静脈瘤は認めなかった。腹部超音波検査では、肝実質エコーは粗造、脾腫を認め、肝硬変に一致する所見であった。

腹腔鏡所見(図 3)：肝右葉は萎縮し、左葉は腫大、肝

図3 比較的幅の広いうねり状の起伏，粗大隆起，広範陥凹がび漫性にみられ，一部に溝状陥凹様の所見を認める．陥凹部分に一致した出血斑様の非定型的赤色紋理および粗大かつ不均一な結節形成も散見される．

両葉にわたって比較的幅の広いうねり状の起伏，粗大隆起，広範陥凹がび漫性にみられ，一部に溝状陥凹様の所見も認めた．陥凹部分に一致して出血斑様の非定型的赤色紋理が散在性に観察された．また粗大かつ不均一な結節形成を散在性に認め，これらの所見から強い炎症所見を伴った肝硬変と考えられた．

第2回肝生検組織所見(1997年)(図4a, 4b)：門脈域は線維性に拡大し形質細胞を含む著明な炎症細胞浸潤，細胆管増生を認めた．また，線維性隔壁形成と偽小葉形成も認められた．実質域では肝細胞のロゼット様配列および変性壊死が認められ，強い炎症所見を伴う肝硬変と診断した．なお組織所見を含めた AIH スコアは21点であった．

入院後経過：第2回肝生検により活動性の強い肝硬変に進展していることが確認され，軽度の全身倦怠感を認めるものの，UDCA 600 mg/日の投与により ALT は持続的に基準値内にある．

考 察

AIH は1956年に Mackay らが提唱した，自己免疫機序によって肝細胞障害が生ずると考えられる活動性慢性肝炎である^{4,5)}．わが国では中年女性での発症が多く，AST，ALT の上昇，高 γ グロブリン，高IgG血症，抗核抗体，抗平滑筋抗体の高力価陽性などの臨床検査所見を呈する．副腎皮質ステロイドが著効を示し，早期に初期治療を施行すれば数カ月以内に臨床所見，血液生化学検査所見の改善が認められることが多い．診断には1993年に International Autoimmune Hepatitis Group により示された国際診断基準(Scoring system)による AIH スコアが広く採用されており³⁾，わが国に

図4a 門脈域は線維性に拡大し形質細胞を含む著明な炎症細胞浸潤，細胆管増生，線維性隔壁形成と偽小葉形成を認める．(Masson-Trichrome 染色，×50)

図4b 実質域に著明な炎症細胞浸潤を認め，一部の肝細胞ではロゼット様配列が観察される．(HE 染色，×100)

においても1996年に厚生省難治性の肝炎調査研究班自己免疫性肝炎分科会により診断指針が改訂されている⁶⁾．AIHの発症様式はさまざまで，発症時すでに診断基

準を満たしている症例、急性肝炎と診断され一旦炎症が軽快し、その後の再燃時に診断された症例⁷⁾、非 A 非 B 型慢性肝炎として経過観察中に自己抗体の出現、高 γ グロブリン血症を認め診断された症例⁸⁾などが報告されている。本症例は初診時 γ グロブリン値 2 g/dl 以上、抗 DNA 抗体陽性および組織学的に慢性活動性肝炎の所見を呈したことから AIH が疑われたが、抗核抗体、抗平滑筋抗体は陰性であった。しかし10年後には抗核抗体、抗平滑筋抗体が陽性となり、典型的な AIH 像を呈していた。AIH スコアは初診時15点で疑診例であったが、1994年には21点と確診例となったことから、潜在していた AIH が経過中に顕性化した可能性が考えられる。また、輸血歴を考慮すると非 A 非 B 非 C 型慢性肝炎の経過中に AIH を発症した可能性も否定できない。

AIH の臨床経過を観察し得た報告例には、急性や潜在性に発症し長期間寛解した後に再燃した症例⁹⁾、短期間に瘢痕肝への移行を呈した症例¹⁰⁾があるが、いずれもステロイド治療後の経過観察例でステロイド治療未施行例の長期予後を観察した報告は極めて少ない。佐々木らは ALT 680 IU/l と高度の肝障害を呈し組織学的に AIH と診断され、安静のみで ALT、組織所見のいずれもが改善した症例を報告しているが、経過観察期間は約3カ月と短く、その後いかなる経過をとったか不明である¹¹⁾。また、小崎らは ALT 174 IU/l と中等度の肝障害を呈し肝庇護療法のみで改善、その後7年間無治療で経過観察後に再燃しステロイドにより肝障害が改善した症例を報告しているが、初診時に免疫学的検査、組織学的検査を施行しておらず、当初の肝障害を AIH によるとするには疑問が残る¹²⁾。一方、永山らは13年間の自然経過を経て肝硬変に近い腹腔鏡、病理所見を観察した症例を報告している¹³⁾。その症例は50歳前後で初めて肝障害を認め AIH と診断されたが、本症例と同様に患者の希望により無治療で経過し13年後に肝不全徴候を認めた。臨床経過は本症例と類似しているが、本症例の初診時 ALT が57 IU/l と軽度上昇であったのに対し、永山らの症例は509 IU/l と高値であった点が異なる。

Krawitt は組織学的な炎症所見が中等度で自覚症状が無い AIH 症例は無治療で経過観察することも可能と述べており¹⁴⁾、本症例のように初診時の ALT 上昇が軽度で自覚症状も改善し、患者が副腎皮質ステロイド服用を希望しない場合は無治療で経過観察することも選択肢のひとつになりうると思われる。しかし本症例の初診時の組織像では著明な活動性が認められ、13年後

には肝硬変への進展が確認された。したがって、AIH が疑われた場合は ALT の高低や自覚症状の有無に拘わらず肝生検を施行し、著明な組織学的活動性が認められれば患者に治療の必要性を十分に説明し早期から適切な治療を行うことが必要と考えられる。また治療に関する患者の同意が得られない場合は、再度の肝生検を含めた十分な経過観察が必須である。

また、本症例では1994年に ALT が91 IU/l と上昇した際に再度副腎皮質ステロイドの服用が拒否されたため、他院にて UDCA が投与され ALT は基準値まで改善、約3年間持続安定化した。近年 AIH に対する UDCA の有効性が報告されており¹⁵⁾、特に ALT の上昇が軽度で臨床的活動性の乏しい症例には有効とされている¹⁶⁾。また UDCA を約2年間投与し ALT の改善を認めた症例では、投与前に比し組織学的炎症所見も改善したとの報告もある¹⁷⁾。しかし本症例では UDCA 投与により ALT の持続改善がみられたにも拘わらず、1997年の肝生検では著明な炎症が存続していることが示され、ALT が必ずしも肝内の炎症の程度を反映しない場合があることを留意すべきである。

結 語

臨床病理学的に AIH が疑われたが、ALT 上昇が軽度で患者の希望により副腎皮質ステロイド治療を施行せず、13年後に肝硬変への進展を病理組織学的に確認した症例を経験した。AIH が疑われた場合は ALT が低値であっても肝生検を施行し、組織学的活動性が認められ AIH との確診に至れば、患者に治療の必要性を十分に説明した後に副腎皮質ステロイド治療を施行すべきと考えられた。また UDCA 治療に際しては、ALT の改善が必ずしも肝内の炎症の改善を反映しない症例があることを考慮に入れ経過観察すべきである。

本論文の要旨は、第250回日本消化器病学会関東支部例会(1998年7月、筑波)において発表した。

文 献

- 1) Waldenstrom J: Leber, Blutprotein und Nahrungseiweiss. Krankheiten 15:113-119, 1950
- 2) 戸田剛太郎, 銭谷幹男, 渡辺文時: 自己免疫性肝炎の全国集計結果および診断指針の改訂について。厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班, 平成7年度研究報告, 7-8, 1996
- 3) Johnson PJ and McFarlane IG: Meeting report: Autoimmune hepatitis Group. He-

- patology 18:998—1005, 1993
- 4) Mackay IR, Taft LI, Cowing DC: Lupoid hepatitis. *Lancet* ii: 1323—1326, 1956
 - 5) Mackay IR, Weiden S, Hasker J: Autoimmune hepatitis. *Ann NY Acad Sci* 124: 767—780, 1965
 - 6) 戸田剛太郎: 自己免疫性肝炎診断基準1996. *肝臓* 37: 289—299, 1996
 - 7) 高橋 達, 大越省吾, 上村朝輝, 他: 発症前の経過を観察し得た自己免疫性肝炎の1例. *肝臓* 35: 682—688, 1994
 - 8) 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* 39: 1357—1361, 1988
 - 9) 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—386, 1994
 - 10) 永石宇司, 岡本真由美, 小野耕一, 他: 短期間に臍痕肝への移行を観察し得た自己免疫性肝炎の1例. *日大医誌* 56: 479—485, 1997
 - 11) 佐々木望, 古寺重器, 田中英介, 他: 無治療で経過観察し組織学的に改善を認めた自己免疫性肝炎の1例. *臨床と研究* 74: 176—178, 1997
 - 12) 小崎真義, 林 毅, 巴 雅威, 他: 長期間, 自然寛解していた自己免疫性肝炎の男性例. *肝臓* 39: 170—174, 1998
 - 13) 永山和宣, 泉 並木, 星野祐治, 他: 13年の自然経過を腹腔鏡により観察しえた自己免疫性肝炎の1例. *臨床消化器内科* 13: 567—571, 1998
 - 14) Krawitt E L: Can you recognize autoimmune hepatitis? *Postgraduate Medicine* 104: 145—152, 1998
 - 15) 美馬聡昭, 関谷千尋, 金川博史, 他: 自己免疫性肝炎におけるウルソデオキシコール酸の効果. *肝臓* 34: 849—850, 1993
 - 16) 中村公英, 秋山建児, 牧野 勲: 慢性肝炎患者におけるウルソデオキシコール酸の長期投与効果と血中胆汁酸分画における影響. *日本消化器病学会誌* 92: 62—71, 1995
 - 17) Nakamura K, Yoneda M, Yokoyama S et al: Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 13: 490—495, 1998
-