<症例報告>

不完全型 CREST 症候群に合併した
自己免疫性肝炎急性増悪の 1 例横川 順子 大平 弘正 宍戸昌一郎 阿部 和道
雷 毅 滝口 純子 小原 勝敏 佐藤由紀夫

要 旨：症例は 57 歳の女性。両手指の皮膚硬化，Raynaud 症状，毛細血管拡張を認め，血液検査で抗核抗体，抗セントロメア抗体陽性から不完全型 CREST 症候群と診断された。また，軽度の肝機能異常も指摘され，ウルソデオキシコール酸の投与で改善が得られていた。平成 14 年 5 月上旬から顕性黄疸が出現し，当科へ紹介となった。トランスアミナーゼ，胆道系酵素および総ビリルビン値 15.8 mg/dl と高度の上昇を認めた。肝生検組織像では，門脈域の線維性拡大と著明なリンパ球浸潤がみられ，肝細胞のロゼット形成も認められた。AIH の国際診断基準では AIH 確診例と判断され，不全型 CREST(RST)症候群に合併した AIH 例と診断した。入院時 PT が 50.3%と劇症化も危惧されたため，入院当日より副腎皮質ホルモンの投与を開始し著明な改善がみられた。AIH と CREST 症候群の合併例は極めて稀であり，貴重な症例と考え報告した。

索引用語： 自己免疫性肝炎 CREST 症候群 抗セントロメア抗体 抗 M2 抗体

はじめに

自己免疫性肝炎(AIH)は，その発症および進展に自己免疫機序の関与が強く示唆されている慢性活動性肝炎である。中年女性に好発し，抗核抗体陽性や高 γ -グロブリン血症などの免疫異常を呈する。他の自己免疫疾患の合併率は約 30%であり，慢性甲状腺炎，関節リウマチ(RA)，Sjögren 症候群の合併が多いことが報告されているが¹⁻³⁾，CREST(calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia)症候群の合併例は極めてまれである⁴⁻¹¹⁾。

一方，抗セントロメア抗体(anticentromere antibody; ACA)は，Moroi らによって報告された抗核抗体(ANA)の一種で，染色体のセントロメア領域と特異的に反応する¹²⁾。ACA の臨床的意義については未だ一定の見解は得られていないが，CREST 症候群

に高率に出現するほか，Sjögren 症候群，原発性胆汁性肝硬変(PBC)などで認められる¹³⁻¹⁷⁾。今回我々は，ACA 陽性の不完全型 CREST 症候群の経過中に，AIH が急性増悪した症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：57 歳。女性。

主訴：上腹部不快感，皮膚黄染。

家族歴：父が下肢壊疽で死亡，弟がアルコール性肝炎。

既往歴：19 歳時に急性虫垂炎で手術，50 歳時に腰椎圧迫骨折，52 歳時に大腸ポリープで内視鏡的粘膜切除術。輸血歴なし。

生活歴：飲酒歴なし。針治療歴なし。喫煙なし。

現病歴：平成 8 年から健診で肝機能障害を指摘されていた。平成 12 年 11 月，再度肝機能障害を指摘され

A case of autoimmune hepatitis with incomplete type of CREST syndrome

Junko YOKOKAWA, Hiromasa OHIRA, Syoichiro SHISHIDO, Kazumichi ABE, Tsuyoshi RAI, Junko TAKIGUCHI, Katsutoshi OBARA, Yukio SATO

Department of Internal Medicine II, Fukushima Medical University School of Medicine

福島県立医科大学第 2 内科

<受付日 2003 年 2 月 7 日>

たため W 医院を受診。AST 39 IU/l, ALT 46 IU/l, ALP 337 IU/l, γ GTP 65 IU/l と肝機能異常は軽度であったが、両手指の皮膚硬化, Raynaud 症状, 血液検査で抗核抗体 640 倍, 抗セントロメア抗体陽性から不完全型 CREST 症候群と診断され, ビタミン E 製剤が投与開始となった。平成 13 年 5 月に AST 73 IU/l, ALT 121 IU/l, ALP 435 IU/l, γ GTP 143 IU/l と肝機能障害の増悪を認め, ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 600 mg/day の投与で肝機能異常の改善が得られた。以後, 軽度の肝機能異常で推移していたが, 平成 14 年 5 月上旬から全身倦怠感, 食欲不振, 上腹部不快感が出現し, 顕性黄疸が出現したため当科へ紹介され入院となった。

入院時現症: 身長 148 cm, 体重 49 kg, 体温 36.6 °C, 血圧 120/78 mmHg, 脈拍 72/分, 整。眼球結膜に高度黄疸あり, 皮膚黄染著明。左額部と右頬部に毛細血管拡張あり。胸部理学的所見では異常を認めず, 腹部は平坦, 軟で心窩部に圧痛あり。肝は右季肋下で 2 横指触知する。脾は触知せず。腹水なし。下腿浮腫なし。両手指に皮膚硬化あり, Raynaud 症状を認める。羽ばたき振戦は認めなかった。

入院時検査成績: 入院時検査成績を表 1 に示した。末梢血検査, 血沈では異常を認めなかった。血液生化学検査ではトランスアミナーゼ, 胆道系酵素および総ビリルビン値 15.8 mg/dl と高度の上昇を認めた。PT, HPT の低下を示した。肝炎ウイルスマーカーでは A, B, C 共に陰性で, EB ウイルスやサイトメガロウイルスの関与も否定された。また, γ -グロブ

リン値および IgG 値の増加を認めた。抗核抗体は 5120 倍で染色型は均質型 (HO), 核小体型 (NU), セントロメア型 (CE) であった。抗平滑筋抗体 40 倍, 抗セントロメア抗体 (ACA) が陽性であった。間接蛍光抗体法による抗ミトコンドリア抗体 (AMA) は陰性であり, AMA-M 2 抗体 [「MESACUP-2 テスト ミトコンドリア M 2」 (MBL 社)] も陰性であった。しかし, 牛心筋ミトコンドリアを抗原とした Western blot 法では, 74 kD に反応するバンドが認められた (図 1)。RF, SS-A 抗体, SS-B 抗体はいずれも陰性であった。HLA 検査では, DR 4 と DR 9 が陽性であった。腹部超音波検査および CT 検査では肝・脾の腫大と胆嚢壁の肥厚が認められた。上部消化管検査では食道の蠕動低下を示唆する所見は認められなかった。左右四肢 X 線像にて, 明らかな皮下石灰化像は認めなかった。左上額, 右頬部に毛細血管拡張を認めた。左上額部は当院皮膚科で切除術を施行し, 血管腫の病理組織診断であった。

肝生検組織所見: 入院後 8 日目に肝生検を施行した。肝生検組織像では, 門脈域は線維化により拡大し, 著明なリンパ球浸潤がみられた。piecemeal necrosis, bridging fibrosis を認め, 肝細胞のロゼット形成も認められた。門脈域内にいわゆる慢性非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC) は見られなかった。CH, F 3 A 2 と判断した (図 2)。

皮膚生検組織所見: 右前腕伸側部, 右第 3 指から生検を施行した。真皮は浮腫状であり, ムチンの沈着が認められた。表皮は薄く, 表皮上層には軽度の炎症細

表 1 入院時検査成績

Hematology		Ch-E	173 IU/l	ANA	5120 倍 (HO, NU, CE)
WBC	3800/ μ l	ALP	357 IU/l	AMA	<20 倍
RBC	4.80 $\times$ 10 ⁶ / μ l	LAP	111 IU/l	抗 Mit-M 2 Ab	—
Hb	12.9 g/dl	γ -GTP	118 IU/l	ACA	+
Hct	38.6%	TP	8.2 g/dl	SMA	40 倍
Plt	14.4 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Alb	3.3 g/dl	aSS-A	—
ESR	7 mm/1 h	TTT	70.2 IU/l	aSS-B	—
PT	50.3%	ZTT	45.1 IU/l	Scl-70	—
HPT	38%	CRP	0.5 mg/dl	Virus markers	
		NH ₃	56 μ mol/l		
		Serological			
Blood chemistry				HBs-Ag	—
T-Bil	15.8 g/dl			HBc-Ab	—
D-Bil	10.6 g/dl	IgG	3330 mg/dl	HCV-Ab	—
AST	1041 IU/l	IgA	159 mg/dl		
ALT	831 IU/l	IgM	299 mg/dl	HLA DR	DR 4 DR 9
LDH	548 IU/l	γ -globulin	3.31 g/dl

図1 Western blotting：牛心筋ミトコンドリアを抗原とした Western blot 法では、74 kDa に反応するバンドが認められた。抗原量 5 μ g, 患者血清は 1000 倍希釈で使用した。lane 1；PBC 患者血清 (positive control), lane 2；健康人血清 (negative control), lane 3；患者血清。

図2 肝生検組織像：a；門脈域は線維化により拡大し単核球浸潤を伴い、リンパ濾胞の形成と piecemeal necrosis を認める。実質内に spotty necrosis, P-P, P-C bridging fibrosis が見られる (HE 染色, $\times 100$)。b；肝細胞のロゼット形成を認め、門脈域内にいわゆる非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC) は見られない (HE 染色, $\times 120$)。

胞浸潤が認められた。強皮症の early stage の皮膚所見に相当する所見であった。

以上の所見より、AIH の国際診断基準では Western blot の結果を加味しても治療前でスコア 18 点であり、AIH 確診例と判断され、不全型 CREST (RST) 症候群に合併した AIH 例と診断した。

臨床経過：臨床経過を図 3 に示した。入院時、PT が 50.3%, HPT が 38% と劇症化も予想されたため、入院日よりステロイドセミパルス (ソル・メドロール 500 mg $\times$ 3 日間) を用いた副腎皮質ホルモンの投与を開始したところ、肝機能、凝固能低下の著明な改善と γ -グロブリン値の低下がみられた。以後、トランスアミナーゼの正常化が得られ、ステロイドを減量し外来にて経過観察されている。

考 察

本例は不完全型 CREST 症候群を合併した ACA 陽性の AIH 急性増悪例である。AIH 全国集計による我

が国の一般的な AIH の報告では、他の自己免疫疾患の合併は約 30% であり、慢性甲状腺炎 (12%)、関節リウマチ (RA) (9%)、Sjögren 症候群 (9%) の順であると報告されている¹⁻³⁾。本邦において CREST 症候群を合併した AIH の報告例は、我々が検索した限りでは本症例を含めて 12 例であり⁴⁻¹¹⁾、極めて稀である (表 2)。このうち完全型 CREST 症候群は 1 例であり、本例も含めて 11 例が不完全型 CREST 症候群であった。全例が ACA 陽性であった。一方、現在まで ACA 陽性の AIH の報告例は本症例を含めて 25 例みられるが、その中に 12 例の CREST 症候群を合併する AIH はすべて含まれた。これら 25 例の報告例の検討では、CREST 症候群合併例と非合併例との間に臨床的な差は認められなかった。

ACA は、Moroi らによって報告された抗核抗体の一種で、染色体のセントロメア領域と特異的に反応する抗体である¹²⁾。ACA 陽性の AIH では抗平滑筋抗

図 3 臨床経過

表 2 我が国における CREST 症候群を合併した自己免疫性肝炎の報告例

Case (Age, Sex)	C R E S T	ACA (titer)	AMA	ASMA	T. Bil (mg/ml)	ALT (IU/l)	Compli- cation	HLA DR	Author
1. 48 F	+ + - + +	1,280	-	-	6.2	980	Hashimoto	ND	Numata et al 1989 ⁴⁾
2. 66 F	+ + + - +	1,280	-	+	ND	ND	-	ND	Ohnami et al 1992 ⁵⁾
3. 67 F	- + - - -	2,560	-	+	0.4	63	-	ND	Takeuchi et al 1995 ¹⁸⁾
4. 51 F	+ + + + +	640	-	-	29.1	295	-	ND	Yabe et al 1992 ⁶⁾
5. 69 F	- + - - -	640	-	+	0.5	24	SjS	DR 4	Ohnami et al 1993 ⁷⁾
6. 51 F	+ + - + +	320	-	+	2.0	491	RA	DR 4	Imoto et al 1995 ⁸⁾
7. 53 F	- + - - -	160	-	+	ND	ND	-	DR 4	Imoto et al 1995 ⁸⁾
8. 52 F	- + - - -	2,560	ND	ND	0.8	671	SjS	ND	Hanafusa et al 1994 ⁹⁾
9. 48 F	+ + - + +	2,560	-	+	ND	168	-	ND	Ishikawa et al 1994 ¹⁰⁾
10. 60 F	- + - + +	2,560	-	-	11.6	349	Hashimoto	DR 4	Ohmoto et al 1996 ¹¹⁾
11. 48 F	- - - + +	2,560	-	+	3.4	620	-	DR 4	Kashiwakura et al 1998 ¹⁹⁾
12. 57 F	- + - + +	5,120	+	+	15.8	831	-	DR 4	present case

ND : not done or not described, RA : rheumatoid arthritis, SjS : Sjogren syndrome, Hashimoto : Hashimoto's disease

体あるいは AMA が同時に検出される例が多く^{6,20)}, ACA 単独陽性例は少ない^{4,6,21,22)}. さらに, ACA 陽性 AIH 例では他の自己免疫疾患の合併率が明らかに

高いとされる¹¹⁾. 最近, 劇症肝炎の原因が AIH と考えられる症例が増加しており, 劇症肝炎の成因の 35.2% が非 A 非 B

型で、そのうち 22.2% に AIH が疑われたと報告されている²³⁾。一方、ACA 陽性の AIH は無黄疸で肝組織障害も比較的軽度であり²⁴⁾、予後は良好であると報告されている²⁵⁾。しかし、本症例は急性増悪例であり、高度の黄疸とプロトロンビン時間の低下を認め、劇症化への進展も危惧された。AIH の予後の検討では 5 年生存率は 89% であり、死亡を規定している因子は診断時の血清アルブミン値と肝生検組織で認められる肝実質の高度な虚脱であった (感度 100%、特異度 98%) と報告されている²⁶⁾。本症例では、診断時の血清アルブミン値は 3.3 g/dl と低く肝生検組織では F3A2 と高度であり今後も厳重な経過観察が必要である。また、急性発症など非典型例での診断は困難な場合が少なくなく、劇症肝炎の成因として疑われた場合には 90% 以上の症例が LOHF となり予後不良であったと報告されている²³⁾。本症例では、早期に AIH の急性増悪を疑いステロイド治療が開始できたため、すみやかな肝機能障害の改善が得られたと考えられる。また本症例は、平成 8 年に肝機能異常を指摘されているが、この時点で自己免疫性肝炎が存在していた可能性は否定できない。急性増悪時の肝生検では門脈域は線維化により拡大しており、慢性の変化があった可能性はある。平成 13 年の肝機能障害の増悪時に対する初期治療として UDCA を投与したが、ステロイドの導入が必要であったかもしれない。

本症例では PBC の合併について検討する必要がある。今回の肝生検組織像には明らかな CNSDC の所見は認められなかったが、AMA は WB 法で陽性であった。しかし、WB 法の高感度な検出系では AIH の 10~20% に抗 M2 抗体が検出されることも報告されており²⁷⁾、抗 M2 抗体陽性例のすべてが PBC ではないことが明らかにされてきている。よって、本症例における抗 M2 抗体は、AIH で検出されている可能性がある。しかし、AIH と PBC の特徴を共に有する症例が報告されており²⁸⁾、本症例においても今後の経過の中で、PBC の病態が明らかになってくる可能性もあると考えられた。

結 語

ACA 陽性の不完全型 CREST 症候群の経過中に AIH が急性増悪した症例を報告した。AIH と CREST 症候群の合併例は極めて稀で、本症例を含めて本邦では 12 例の報告であった。ACA 陽性 AIH 例では他の自己免疫疾患の合併率は明らかに高く、無黄疸で肝組織障害も比較的軽度であり予後は良好である

と報告されているが、本症例も含めて劇症化への進展が危惧される症例も散見される。急性発症など非典型例での診断は困難なため予後不良になることが多く、早期に治療を開始することが重要である。

文 献

- 1) 門奈丈之, 斎藤 忍, 黒木哲夫, 他: ルポイド肝炎とその類縁疾患. 疫学, 病態. 肝胆脾 17: 609-616, 1988
- 2) 岡 博, 戸田剛太郎, 池田有成: 自己免疫性肝炎—全国調査集計結果. 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班・昭和 63 年度研究報告. 1989, p.237-241
- 3) Toda G, Zeniya M, Watanabe F, et al: Present status of autoimmune hepatitis in Japan—correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. J Hepatol 26: 1207-1212, 1997
- 4) 沼田和代, 今井龍介, 山田裕道, 他: ルポイド型自己免疫性肝炎と慢性甲状腺炎を合併した CRST 症候群の 1 例. 臨床皮膚科 43: 1125-1128, 1989
- 5) 大浪更三, 梅津佳英, 菊地 豊, 他: 抗セントロメア抗体陽性患者の臨床的検討. 日臨免誌 15: 142-147, 1992
- 6) Yabe H, Noma K, Tada N, et al: A case of CREST syndrome with rapidly progressive liver damage. Internal Medicine 31: 69-73, 1992
- 7) 大浪更三, 小松眞理, 塚本和彦, 他: 同胞内に免疫異常者を認め、抗セントロメア抗体陽性を示した自己免疫性肝炎 (ルポイド型) の 1 例. 日消誌 90: 3063-3069, 1993
- 8) 井本 勉, 井上恭一, 大西三朗, 他: 抗セントロメア抗体陽性自己免疫性肝炎例の検討—陰性例との比較. 肝臓 36: 241-242, 1995
- 9) 花房規男, 四柳 宏, 小池和彦, 他: 抗セントロメア抗体が単独で高力価陽性を示し興味深い経過を示した自己免疫性肝炎の 1 例. 肝臓 35 (suppl. 2): 146, 1994
- 10) Ishikawa M, Okada J, Shibuya A, et al: CRST syndrome (calcinosis cutis Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, and telangiectasia) associated with autoimmune hepatitis.

- Intern Med 34 : 6-9, 1995
- 11) 大元謙治, 三宅一郎, 井口泰孝, 他 : 限局性強皮症と慢性甲状腺炎を合併し抗セントロメア抗体陽性を示した自己免疫性肝炎の 1 例. 肝臓 37 : 638-644, 1996
 - 12) Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, et al : Auto-antibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. Proc Natl Acad Sci USA 77 : 1627-1631, 1980
 - 13) Fritzler MJ, Kinsella TD : The CREST syndrome : a distinct serologic entity with anti-centromere antibodies. Am J Med 69 : 520-526, 1980
 - 14) Kallenberg CG, Pastoor GW, Wouda AA, et al : Antinuclear antibodies in patients with Raynaud's phenomenon : clinical significance of anticentromere antibodies. Ann Rheum Dis 41 : 382-387, 1982
 - 15) McCarty GA, Rice JR, Bembe ML, et al : Anti-centromere antibody. Clinical Correlations and association with favorable prognosis in patients with scleroderma variants. Arthritis Rheum 26 : 1-7, 1983
 - 16) Powell FC, Winkelmann RK, Venencie-Lemarchand F, et al : The anticentromere antibody : disease specificity and clinical significance. Mayo Clin Proc 59 : 700-706, 1984
 - 17) Bernstein RM, Callender ME, Neuberger JM, et al : Anticentromere antibody in primary biliary cirrhosis. Ann Rheum Dis 41 : 612-614, 1982
 - 18) 竹内孝男, 油納朝子, 仁木洋子, 他 : 抗セントロメア抗体陽性の自己免疫疾患についての臨床的検討. 日赤医学 47 : 281-286, 1995
 - 19) 柏倉祐司, 橋本直明, 松浦 広, 他 : 抗セントロメア抗体と抗平滑筋抗体が陽性で, 他の染色型の抗核抗体が陰性の自己免疫性肝炎の 1 例. 肝臓 39 : 731-737, 1998
 - 20) 神山俊典, 泉 並木, 小島 茂 : 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
 - 21) Gupta MM, Watson L, Warnes TW : Asymptomatic autoimmune liver disease in scleroderma. Postgrad Med J 51 : 185-188, 1975
 - 22) Fregeau DR, Leung PSC, Coppel RL, et al : Autoantibodies to mitochondria in systemic sclerosis. Frequency and characterization using recombinant cloned autoantigen. Arthritis Rheum 31 : 386-392, 1988
 - 23) 戸田剛太郎 : 肝炎研究連絡協議会・平成 11 年度研究報告. 2000, p.17-18
 - 24) 今井明彦, 清沢研道, 山口孝太郎, 他 : 自己免疫性肝疾患における抗セントロメア抗体(ACA)の臨床的意義. 肝臓 28 : 1164-1171, 1987
 - 25) Terada S, Morshed SA, Nishioka M : Anti nuclear antibodies in autoimmune hepatitis. In : Autoimmune Hepatitis, Edited by Nishioka M, Toda G, Zeniya M. Elsevier Science, Amsterdam, London, New York, Tokyo, 1997, p.177-184
 - 26) 戸田剛太郎 : 自己免疫性肝炎に関する研究分科会総括報告書. 肝炎研究連絡協議会・平成 12 年度研究報告. 2001, p.26-28
 - 27) 西岡幹夫, 井上恭一 : 自己免疫性疾患—その病態と治療—, 新興医学出版社, p.165-171, 1996
 - 28) 穴戸昌一郎, 東條 淳, 星奈美子, 他 : 原発性胆汁性肝硬変症に自己免疫性肝炎を合併した 1 例. 肝臓 42 : 404-409, 2001
-