< 症例報告 >

急性発症型のII型自己免疫性肝炎の1例

翁長 正明 加藤 順也 蓮池 悟
永田 賢治 宇都 浩文 堀 剛
井戸 章雄 林 克裕 坪内 博仁

要 旨: 症例は43歳女性。2001年4月下旬より食欲不振が出現し近医でlafutidineを処方された。7月黄疸が出現し当科に入院。AST 1,360 IU/l, ALT 1,673 IU/l, T. Bil 5.1 mg/dl, γ -グロブリン 1.9 g/dl, HPT 40%で抗肝腎ミクロソーム-1 (LKM-1) 抗体以外の自己抗体, ウイルス関連マーカーは陰性であった。自己免疫性肝炎(AIH)の国際診断基準のスコアは9点であったが, 抗LKM-1抗体陽性よりII型AIHを考慮して, ステロイド療法(CS)を行い完全寛解が得られた。肝生検では門脈域の著明なリンパ球浸潤とロゼット形成, 進行した線維化を認め肝硬変の像であった。lafutidineのリンパ球幼若化試験は陰性であった。CS治療後のスコアは16点であったが, 臨床経過, 肝組織, 抗LKM-1抗体の疾患特異性を考慮しII型AIHと診断した。AIHの約30%は急性肝炎様の発症をするので, 原因不明の急性肝炎を診たときはII型AIHを鑑別診断の一つに挙げ, 抗LKM-1抗体の測定が重要と思われた。

索引用語: II型自己免疫性肝炎 抗肝腎ミクロソーム-1抗体 急性発症型

はじめに

II型自己免疫性肝炎(AIH)は抗肝腎ミクロソーム-1 (LKM-1) 抗体が陽性のAIH¹⁾で, 抗核抗体(ANA)や抗平滑筋抗体(ASMA)陽性のいわゆる古典的なAIHと区別される²⁾。さらにII型はHCV感染の関与しないII a型とHCV感染の関与するII b型に細分類されていた³⁾が, 最近ではII b型はHCV感染に伴うもので, AIHとみなされなくなった⁴⁾。欧米においては十数例のII a型AIHをまとめたいくつかの報告があるが^{5~9)}、本邦においてはわずかに3症例^{10~12)}が報告されている。しかし、これらの症例は抗LKM-1抗体陽性であるものの、ANA陽性で、古典的なAIHの像を呈している。今回我々は、Hombergらが指摘した抗LKM-1抗体以外の自己抗体は陰性で、 γ -グロブリンが低値などの特徴を有する急性発症型のII型AIHの1例を経験したので報告する。このような症例報告は本邦では初めてである。

症 例

症例: 43歳の女性。

主訴: 褐色尿, 眼球黄染。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 1998年より高血圧のためlosartan 25 mgを内服中。

生活歴: アルコール歴; 機会飲酒。輸血歴; なし。海外渡航歴; なし。漢方薬・栄養食品の摂取歴; なし。

現病歴: 毎年、健診では肝機能異常を指摘されたことはなかった(1999年11月; GOT 21, GPT 30, 2000年10月; GOT 18, GPT 17, ZTTの検査はなし)。2001年4月下旬より嘔気, 食欲不振が出現し, 近医にてlafutidineの投与を受けたが, 食欲不振は持続した。この時は肝機能検査を受けていない。7月12日頃から褐色尿に気づき, 21日近医を受診したところ, 眼球黄染と肝機能障害を指摘され, 同日当科に緊

A case of type II autoimmune hepatitis with acute exacerbation

Masaaki ONAGA, Junya KATO, Satoru HASUIKE, Kenji NAGATA, Hirofumi UTO, Takeshi HORI, Akio IDO, Katsuhiko HAYASHI, Hirohito Tsubouchi

Department of Internal Medicine II, Miyazaki Medical College

宮崎医科大学第2内科

< 受付日 2002年12月20日 >

表1 入院時検査成績

Urinalysis		Biochemistry		AMA	(-)
protein	(-)	TP	7.4 g/dl	Anti-LKM-1 Ab	54
Bilirubin	(2+)	Alb	4.1 g/dl	(ELISA cut off<17)	
Occult blood	(-)	γ -glb	1.9 g/dl	HGF	1.45 ng/ml
		T. bil	5.1 mg/dl		
Feces		D. bil	3.0 mg/dl	Virus marker	
Occult blood	(-)	AST	1360 IU/l	IgM HAAb	(-)
		ALT	1673 IU/l	HBsAg	(-)
Hematology		LDH	702 IU/l	HBsAb	(-)
WBC	4400/ μ l	γ -GTP	330 IU/l	IgM HBcAb	(-)
Neut	41.3%	ALP	427 IU/l	HBcAb	(-)
Lymph	43.8%	BUN	10.5 mg/dl	HCV-Ab	(-)
Mono	10.2%	Cre	0.7 mg/dl	HCV-RNA	(-)
Eosin	3.8%			EBV VCA IgG	(+)
Baso	0.9%	Serology		EBV VCA IgM	(-)
RBC	402 $\times$ 10 ⁴ / μ l	CRP	0.4 mg/dl	EBV EBNA	(+)
Hb	13.4 g/dl	NH ₃	89 μ g/dl	CMV IgG	(-)
Ht	39.8%	IgG	1830 mg/dl	CMV IgM	(-)
Plt	8.5 $\times$ 10 ⁴ / μ l	IgM	201 mg/dl	HSV IgG	(-)
		IgA	519 mg/dl	HSV IgM	(-)
Coagulation		IgE	120 IU/ml		
PT	71%	ANA	(-)	HLA	
HPT	40%	LE test	(-)	DR-2, DR-6	
		ASMA	(-)		

急入院となった。

入院時現症：身長 167 cm，体重 64.7 kg。脈拍 69/分，整。血圧 130/78 mmHg。結膜に貧血なく，黄疸を認める。意識レベルは清明で，羽ばたき振戦なし。皮膚は黄染し，手掌紅斑，クモ状血管腫なし。胸部に異常所見なし。腹部は平坦，軟。肝叩打痛なし，肝脾触知せず。肝濁音界の減少，腹水徴候なし。

入院時検査成績(表1)：検尿ではビリルビンが強陽性，検便で潜血なし。血液検査では HPT 40%，生化学検査ではトランスアミナーゼの著明な上昇，胆道系酵素の上昇，直接型優位のビリルビン増加を認めた。CRP， γ -グロブリンは正常範囲内であった。ウイルス関連マーカー，ANA，ASMA，抗ミトコンドリア抗体はすべて陰性，抗 LKM-1 抗体は陽性であった。腹部エコー，CT 検査で肝の表面は整，辺縁鈍，胆嚢結石を認めたが，肝内肝外胆管の拡張は認めなかった。

臨床経過(図1)：AIH の国際診断基準¹²⁾に従ったスコアリングは9点であったが，抗 LKM-1 抗体が陽性であることからII型 AIH の可能性を考えて，ステロイド(CS)パルス療法を施行した。パルス施行後，

肝機能は速やかに改善し，プレドニゾロン(PSL)40 mg/日に変更した。2週間に10 mg の速度で漸減し，外来にて治療中であるが，2003年4月現在，PSL 5 mg で再燃は見られず，抗 LKM-1 抗体は31に低下している。

肝生検(図2a，2b)：肝障害の原因検索のため，CS 治療開始後，2日目に肝生検を施行した。HE 染色では門脈域の著明なリンパ球浸潤とロゼット形成を，アザン染色では進行した肝線維化を認め，肝硬変と診断した。また，lafutidine のリンパ球刺激試験は陰性であった。CS 治療後のスコアリングは16点であったが，臨床経過，肝組織に加えて抗 LKM-1 抗体の疾患特異性を考慮し，II型 AIH と診断した。

考 案

本例は過去に肝障害の既往がなく，急性肝炎，重症型の形で発症したII型 AIH の症例で，診断時には組織学的に肝硬変へ進展していた。AIH の発症様式はトランスアミナーゼの上昇が持続する潜在性発症が多いが，約30%は急性肝炎様に発症することが報告されている^{14,15)}。

本症例は治療前における AIH の国際診断基準のス

図1 臨床経過

図2 肝生検組織像：a；進行した肝線維化を認める (Azan 染色，20 倍)．b；門脈域の著明なリンパ球浸潤，ロゼット形成を認める (HE 染色，400 倍)．

コアが9点で，疑診の点数すら満たさなかった．CS治療により完全寛解が得られたことと肝組織所見を加味した場合でも，16点でAIH疑診例であった．また，発病直前までlafutidineを服用していたことから薬物性肝障害を疑った．ある種の利尿剤(Tienilic acid)の服用によりLKM-II型の自己抗体が陽性となる肝炎が起きることが報告されているものの²⁰⁾，薬剤により抗LKM-1抗体が出現した症例の報告はない．本例ではlafutidineによるリンパ球刺激試験は陰性であり，抗LKM-1抗体の疾患特異性は高いこと，43歳という年齢で肝硬変にまで進行していたことを考慮し，II型AIHと診断した．

AIHは自己抗体発現パターンにより，3つのタイプ，I型：ANA，ASMA陽性のいわゆるルポイド肝

炎，II型：抗LKM-1抗体陽性，III型：anti-soluble liver antigen陽性に分類され¹⁾，II型はさらにHCV感染の有無でIIa型(HCV非感染)とIIb型(HCV感染)に分類されていたが³³⁾，最近ではIIb型はHCV感染に伴うもので，AIHの分類からはずされている⁴⁾．また抗LKM抗体は肝臓，腎臓のミクロソームと反応する抗体であり，間接蛍光抗体法により腎臓では近位尿細管細胞が染色される．抗LKM抗体は間接蛍光抗体法による染色パターンの相違により1型，2型，3型に分類され，自己免疫性肝炎で見られるのは1型(抗LKM-1抗体)であり，cytochrome P 450(CYP)2D6が標的抗原である¹⁶⁾．抗LKM-1抗体は，健常フランス人400人²⁾および健常日本人486人¹⁷⁾を対象とした検討でも陽性者を認めず，入院患者血清10万人

表2 II型 AIH の本邦報告例

症例	年齢	性別	AST	T. Bil	IgG	ANA	ASMA	Anti-LKM-1	AIH スコア	合併症	治療	観察期間	転帰	文献
1	20	女	476	26.2	1420	×40	—	×512	—	自己免疫性溶血性貧血	bethametazone	8年間	生存	9)
2	23	男	115	2.2	1970	×80	—	×160	21	甲状腺機能亢進症	PSL+AZP	3年間	生存	10)
3	22	女	137	1.1	3851	×1280	×40	×680	19	記載なし	PSL+UDCA	8年間	生存	11)
4	43	女	1360	4.6	1830	—	—	54*	14	なし	PSL	—	生存	自験例

ANA: anti-nuclear antibody, ASMA: anti-smooth muscle antibody, Anti-LKM-1: liver kidney microsome antibody,

*ELISA (cut off <17), PSL: prednisolone, AZP: azathioprine, UDCA: ursodeoxycholic acid

を対象にした検討で、陽性率0.07%²⁾、ルポイド肝炎といわれる通常の自己免疫性肝炎や他の肝疾患でも陽性率は低く(無病正診率99.2%)¹⁷⁾、II型の自己免疫性肝炎に特異性が高い。本例はHCV抗体およびHCV-RNA陰性であり、抗LKM-1抗体価がELISA法¹⁸⁾にて54と弱陽性であったが、CYP2D6蛋白を抗原としたWestern blot¹⁹⁾にて抗LKM-1抗体に相当するバンドを検出し、II型AIHと診断した。

HombergらはII型AIHの特徴として、1)女性に多い、2)他の自己免疫性疾患(インスリン依存性糖尿病、慢性甲状腺炎)を高率に合併する、3)臨床像は重症で、劇症肝炎様のALTの上昇を示すことがある、4)γ-グロブリン値が比較的低く、ANAやASMAが陰性、5)CSや免疫抑制剤が有効である、6)高率に肝硬変へ移行することなどを指摘している²⁾。本症例は他の自己免疫性疾患の合併はなく、それ以外はHombergらの指摘した特徴のすべてを有している。本邦における3例^{10~12)}の症例報告はANAやASMAが陽性で、免疫グロブリン値も高く(表2)、II型AIHより、古典的AIHに抗LKM-1抗体が陽性であった可能性が考えられる。

I型AIHではHLA DR3やDR4との関連性が知られているが、II型AIHではDRB1*0701との関連性が報告されている⁴⁾。本症例ではDR2とDR6であったが、症例数の積み重ねが必要である。

2001年9月より抗LKM-1抗体測定が保険収載され、一般医療機関で測定可能となったので、今後II型AIHの報告例が増加する可能性があり、症例の蓄積が必要である。

結 語

急性発症型のII型AIHの1例を報告した。AIHの

約30%は急性肝炎様の発症をするので、ウイルス関連マーカー、ANA陰性の原因不明の急性肝炎を診たときは、II型AIHを鑑別疾患の一つに挙げ、抗LKM-1抗体を測定することが重要である。

稿を終えるにあたり、Western blot法による抗LKM-1抗体の解析をしていただいた帝京大学第4内科宮川浩先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Manns M: Autoantibodies and antigens in liver diseases-updated. J Hepatol 9: 272-280, 1989
- 2) Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, et al: Chronic active hepatitis associated with anti-liver/kidney microsome antibody type 1: A second type of "autoimmune" hepatitis. Hepatology 7: 1333-1339, 1987
- 3) Michel G, Ritter A, Gerken G, et al: Anti-GOR and hepatitis C virus in autoimmune liver diseases. Lancet 339: 267-269, 1992
- 4) Craja AJ, Freese DK: Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Hepatology 36: 479-497, 2002
- 5) Klein R, Zanger UM, Berg T, et al: Overlapping but distinct specificities of anti-liver-kidney microsome antibodies in autoimmune hepatitis type II and hepatitis C revealed by recombinant native CYP2D6 and novel peptide epitopes. Clin Exp Immunol 118: 290-297, 1999
- 6) Kerkar N, Ma Y, Hussain M, et al: A novel assay for detecting antibodies to cytochrome

- P450 2D6, the molecular target of liver kidney microsomal antibody type 1. *J Immunol Methods* 223 : 227-335, 1999
- 7) Jurado A, Cardaba B, Jara P, et al : Autoimmune hepatitis type 2 and hepatitis C virus infection : study of HLA antigens. *J Hepatol* 26 : 983-991, 1997
 - 8) Zauli D, Ghetti S, Grassi A, et al : Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 25 : 1105-1107, 1997
 - 9) Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al : Autoimmune hepatitis in childhood : a 20-year experience. *Hepatology* 25 : 541-547, 1997
 - 10) 横山知子, 松永敬一郎, 川井孝子, 他 : 自己免疫性溶血性貧血を合併した抗 LKM-1 抗体陽性自己免疫性肝炎の 1 例. *臨床免疫* 17 : 199-204, 1994
 - 11) 安村 敏, 樋口清博, 沖田英明, 他 : 甲状腺機能亢進症を伴った自己免疫性肝炎 II a 型の 1 例. *MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW* 49 : 229-233, 1996
 - 12) 佐藤 勉, 加藤淳二, 佐藤康史, 他 : 血中 CA 19-9 が病勢に応じて変動した IIa 型自己免疫性肝炎の 1 例. *肝臓* 41 : 654-659, 2000
 - 13) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FP, et al : International Autoimmune Hepatitis Group Report : review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 31 : 929-938, 1999
 - 14) 丸山英晴, 林 克裕, 岩城義博, 他 : 急性肝炎様発症を呈した自己免疫性肝炎の臨床的検討. *臨床と研究* 70 : 1138-1142, 1993
 - 15) Sherlock S : *Diseases of the Liver and Biliary System*. Tenth Edition 1997, p 311
 - 16) Manns M, Johnson E, Griffin K, et al : Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P 450 db 1. *J Clin Invest* 83 : 1066-1072, 1989
 - 17) 宮川 浩, 賀古 眞, 細見直樹, 他 : 自己免疫性肝炎 II 型の診断におけるチトクローム P450 IID6 リコンビナント蛋白を固相化した抗 LKM-1 抗体測定キットの有用性. *医学と薬学* 44 : 121-130, 2000
 - 18) Miyakawa H, Kikazawa E, Abe K, et al : Detection of anti-LKM-1 (anti-CYP 2D6) by an enzyme-linked immunosorbent assay in adult patients with chronic liver diseases. *Autoimmunity* 30 : 107-114, 1999
 - 19) 北澤絵里子 : ヒト Cytochrome P450 IID6 遺伝子クローニングによる融合蛋白の発現と II 型自己免疫性肝炎患者血清との反応性. *帝京医学誌* 22 : 411-422, 1999
 - 20) Homberg JC, Andre C, Abuaf N, et al : A new anti-liver-kidney microsome antibody (anti-LKM 2) in tienilic acid-induced hepatitis. *Clin Exp Immunol* 55 : 561-570, 1984
-