自己免疫性慢性活動性肝炎の1男性例

愛媛大学医学部第一内科

池田 匡一[◇] 河村 伸一 藤田 繁
松本 勲 小林 譲

A MALE CASE OF AUTOIMMUNE CHRONIC ACTIVE HEPATITIS

Kyoichi IKEDA, MD, Shinichi KAWAMURA, MD, Shigeru FUJITA, MD,
Isao MATSUMOTO, MD and Yuzuru KOBAYASHI, MD

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ehime University, Shigenobu, Ehime

概要 自己免疫反応陽性を示した慢性活動性肝炎の男性例を経験した。症例は、46才、男。1978年5月より、慢性肝炎の診断で、近医で治療をうけていたが、同年10月初め、微熱、全身倦怠、腹部膨満など、症状の進行を認めたため、私どもに紹介された。入院時、他覚的に、肝腫大と腹水を認めた。入院後の検査で、血液凝固系ではヘパラスチンテスト38%、活性部分トロンボプラスチン時間64.1秒。生化学的には、総ビリルビン5.7mg/dl, GOT 103IU/l, GPT 106IU/l, 蛋白分画ではγグロブリン3.4g/dl。免疫学的には、RAテストは陰性であったが、LE細胞現象・LEテスト・抗核抗体・直接クームステストが陽性で、IgGは3022mg/dlと高値を示した。HBs抗原は陰性、HBs抗体は陽性であった。AFP陰性。肝は組織学的に、著明な肝細胞壊死とリンパ球様細胞を主とする単核細胞の浸潤ならびに結合組織の増殖により、肝小葉は不整形となり、境界は明瞭でなく、慢性活動性肝炎の像を呈した。上記所見より、自己免疫反応陽性の慢性活動性肝炎と診断し、副腎皮質ステロイド薬を投与したところ、治療開始後、すみやかに著明な臨床症状ならびに検査所見の改善が認められた。わが国では、自己免疫反応陽性を示す慢性活動性肝炎の男性例は比較的希であると思われるので、文献的考察を加えて報告した。

緒 言

自己免疫の関与が示唆される肝炎について、1955年、JoskeとKing¹⁾は、慢性活動性肝炎(chronic active hepatitis, CAH)の2例にLE細胞現象を認めたと報告した。ついで、1956年、Mackayら²⁾により、関節痛や全身性エリテマトーデスを疑わせる徴候と高γグロブリン血症を伴った主として若い女性の5症例について、それらの疾患の

類似性からルポイド肝炎(lupoid hepatitis)として報告され、肝疾患と自己免疫との関係が注目されるようになった。

自己免疫反応陽性を伴うCAHは、わが国では比較的少ない疾患と考えられており、1962年、谷川ら³⁾によってルポイド肝炎の2例という報告がなされて以来、私どもが調べ得た範囲では、1978年までに75例が報告されているにすぎず、更に、男性例はわずかに2例を数えるのみである。

今回、私どもは、LE細胞現象や抗核抗体など、いわゆる自己免疫反応陽性を示したCAHの男性

〔昭和55年7月11日受稿〕

本症例は第40回日本内科学会中国四国地方会(1979年6月、岡山市)において発表した。

例を経験したので報告する。

症 例

患者： 46才，男，セールスマン。

主訴： 微熱，全身倦怠，腹部膨満。

家族歴・既往歴： 特記すべきことなし。

生活歴： 18才から30才まで1日5合の飲酒歴があり，以後，32才まで1年に1～2度5合程度飲酒していたが，33才以来飲酒していない。喫煙はしない。oxyphenisatinや α -methyldopaの服用の既往はない。

現病歴： 1977年12月末より，全身倦怠・右季肋部不快感が出現したが放置していた。1978年2月，某医を受診し，黄疸を指摘され，慢性肝炎の診断で約2カ月間入院加療をうけた。同年10月上旬，微熱，全身倦怠，腹部膨満を認め，某医を受診し，肝腫大，腹水，黄疸を指摘され，同月19日，当科を紹介されて入院した。

入院時現症： 身長154cm，体重59kg，栄養良好，意識清明，脈拍72/分，整，血圧120/74mmHg，呼吸正常。瞳孔正円同大，対光反射迅速，眼瞼結膜貧血なく，眼球結膜に黄疸を認める。口唇チアノーゼなし。咽頭発赤なく，扁桃腫大せず。甲状腺腫大なし。肺肝境界は右第5肋間で，心濁音界

の拡大はなく，心音は純。呼吸音は正常肺胞音で，ラ音は聴取しない。腹部は，平坦，軟で，圧痛なく，腹水を認める。肝は右鎖骨中線で4横指触知し，硬，辺縁は鈍，表面は顆粒状であつた。脾は触知しないが，比較的脾濁音界は16×12cmと拡大していた。四肢には浮腫および皮疹を認めず，全身のリンパ節は触知しなかつた。また，神経学的検査に異常は認められなかつた。

入院時検査成績： 表1に示すごとく，血沈は1時間25mmと軽度促進。末梢血液像では，網状赤血球と単球の増加および血小板数の軽度減少を認める以外は正常。検尿では，ウロビリノーゲン陽性。検便では異常なかつた。

血清学的検査では，CRPは(±)であつたが，直接クームステスト，LEテスト，抗核抗体，サイロイドテスト，マイクローゾームテスト，LE細胞現象(図1)は，いずれも陽性であつたが，抗平滑筋抗体は陰性であつた。また，補体価の軽度低下も認めた。HBs抗原は陰性であつた。

血液生化学的検査では，総ビリルビン，トランスアミナーゼ， γ GTP，血清鉄の上昇，コリンエステラーゼの低下を認めた。ICG15分停滯率は25%と上昇がみられた。また，血清蛋白は8.0g/dlと

表1. 検査成績

血沈	25mm(1hr)	血液生化学的検査	血液生化学的検査	止血検査	止血検査
検尿	pH 6 糖 (-) タンパク (-)	T.Bil	直接	出血時間	5.5min
	ウロビリノーゲン (+)	間接	間接	凝固時間	13min
	潜血 (-)	GOT	5.7mg/dl	PT	76%
血液像		GPT	103 IU/l	APTT	64.1sec
RBC	458×10 ⁴ /mm ³	Alp	106 IU/l	ヘパラスチンテスト	38%
Hb	14.2g/dl	Ldh	152 IU/l	フィブリノーゲン	115mg/dl
Ht	42.2%	LAP	61 IU/l	FDP	10μg/dl
Ret	35%	rGTP	43 IU/l	フィブリノーゲン III	17.0mg/dl
WBC	8000/mm ³	ChE	36 ChEU	疫内反応	
Neu	47.9%	Chol	93mg/dl	PPD	(-)
Eo	1.8%	BUN	10mg/dl	バリダーゼ	(-)
Bo	0.7%	Creatinine	0.9mg/dl	PHA	(+)
Mo	12.1%	FBS	88mg/dl	カンジダ	(-)
Lym	37.4%	Fe	168μg/dl	トリコフィン	(-)
Plat	16.6×10 ⁴ /mm ³	Na	134meq/l	HLA抗原	
血清学的検査		K	4.2meq/l	HLA-A11	-A26
VDRL	(-)	Cl	99meq/l	HLA-Bw22	-B40
TPHA	(-)	ICG (15min)	25%	HLA-C(-) -C(-)	
CRP	(±)	T.Prot	8.0g/dl		
RAテスト	(+)	Alb	4.1g%		
クームステスト	(+)	α ₁ -gl	2.8%		
LEテスト	(+)	α ₂ -gl	7.0%		
抗核抗体	X160	β-gl	4.8%		
抗DNA抗体	X80	γ-gl	43.1%		
抗平滑筋抗体	(-)	免疫グロブリン			
サイロイドテスト	X40 ₂	IgG	3022mg/dl		
マイクローゾームテスト	X40 ₂	IgA	471mg/dl		
C3	84mg/dl	IgM	146mg/dl		
C4	14mg/dl	IgE	4000U/ml		
CH ₅₀	30.9CH ₅₀ U	AFP	8.3μg/ml		
LE塊像	(+)				
HBs抗原	(-)				
HBs抗体	(+)

図1. LE細胞, Giemsa染色, 1000倍

増加し, γ グロブリンは3.4g/dlと高値を示し, 免疫グロブリン定量ではIgG, IgEの増加を認めた。

止血検査では, 活性部分トロンボプラスチン時間の延長, ヘパプラスチンテスト・フィブリノーゲン, アンチトロンビンⅢの低下を認めた。

皮内反応では, PPD, PHA, バリダーゼ, カンジダ, トリコフィチンのうち, PHAのみが陽性を示した。

HLA抗原の検索では, A26, A11, BW22, B40であった。

胸, 腹部単純写および上部消化管X線透視では特記すべきことはなく, 肝および脾シンチグラムでは, それらの腫大を認めた。心電図は正常であった。

肝生検像: 著明な肝細胞壊死とリンパ球様細胞を主とする単核細胞の浸潤ならびに結合織の増殖により, 肝小葉は不整形となり, 境界は明瞭でなく, CAHの所見を呈しており, 肝小葉辺縁部の切崩し現象で, いわゆるpiecemeal necrosisの所見も認められた(図2, 3)。

臨床経過

入院後, まず安静と利尿薬を投与して経過を観察したところ, 全身状態およびトランスアミナーゼなどの臨床検査所見の改善傾向を認めたが, 約

図2. 肝組織所見, HE染色, 50倍

図3. 肝組織所見, HE染色, 200倍

1カ月後の1978年11月下旬より, 発熱, 全身倦怠, 多関節痛が出現し, 血中抗体の検索で抗核抗体, LE細胞現象を認め, さらに肝生検では上記のCAHの特徴ある所見を得たので, 免疫学的検査所見と合せて自己免疫性CAHと診断した。そこで, prednisolone 1日量30mgの投与を開始したところ, 発熱, 全身倦怠, 関節痛はすみやかに消失し, 肝・脾の縮小を認め, さらに1979年1月より陽性化した抗DNA抗体の陰性化, γ グロブリンの減少を認めたので, 同年3月中旬より, prednisoloneを漸減し, 5月中旬には, prednisolone 1日量15mgで増悪傾向を認めないので退院し, 同年7月より社会復帰しているが, 増悪傾向なく, 1980年12月現在さらに経過観察中である。

考案

本症例は, 46才の男性で, 発熱, 全身倦怠, 腹

図 4. 臨床経過

部膨満，多関節痛を主徴とし，臨床所見では，肝腫，脾腫，腹水貯留を認め，臨床検査所見では肝機能障害のほか，血沈の軽度ないし中等度促進， γ グロブリンの増加，直接クームテスト，抗核抗体，抗DNA抗体，サイロイドテスト，マイクロゾームテスト，LE細胞現象がいずれも陽性を示し，さらに肝組織所見では，リンパ球様細胞の浸潤と肝細胞の壊死および結合組織の増殖を伴うCAHの像を呈し，副腎皮質ステロイド薬の投与により著明な改善をみた。

このような疾患は，1950年Waldenström⁴⁾が若年婦人に多いとして注目し，1955年JoskeとKing¹⁾がLE細胞現象の出現例を認め，1956年Mackayら²⁾は自己免疫の関与が推定される全身性エリテマトーデスの発症機序との類似性から，これにルポイド肝炎(lupoid hepatitis)と名付けた。すなわち，1)少なくとも6カ月間活動性が持続し，通常再発を繰り返すかまたは黄疸が持続する。2)血

清トランスアミナーゼが高値を示し，時に1000単位以上におよぶ。3)血清 γ グロブリンが高値を示し，2～6 g/dlにおよぶ。4)肝生検像は，肝細胞のpiecemeal necrosisと再生，リンパ球のびまん性浸潤，および肝硬変に進展する線維化像。5)種々の血中自己抗体を証明。6)少なくとも初期には免疫抑制薬で症状の軽快をみる。7)SLEを思わせる軽度の全身症状の発現。8)LE細胞が陽性。の8項目をあげた。

しかし，1960年以降，多くの新しい免疫学的検査法が臨床的に用いられるに伴って，LE細胞陰性のCAHの症例に抗核抗体陽性例が多数認められるなど⁵⁾，疾患の多様性が明らかになってきた。このような知見に基づいて，その後，多くの症例の比較検討がなされた結果，LE細胞の出現の有無にかかわらず，それらの臨床経過および検査成績に共通する所見があり，その本態が同一であろうと考えられる症例について，これらを「合せて

CAHと呼ぶにいたつた。

他方、慢性の炎症性肝疾患は、これらを総括的に慢性活動性肝疾患 (chronic active liver disease, CALD) として扱っているものもあるが⁶⁾⁷⁾、それらは肝の障害過程の違いによつて、疾患の経過にも明らかな相違が認められるので、1978年、Mackay⁸⁾は、これらを次のような4型に大別した。すなわち、1)自己免疫性 (古典的) CAH (CAH-A): 主として女性、高 γ グロブリン血症、自己免疫性血清反応陽性、副腎皮質ステロイド薬に応答、HLA-B8と強く関連。2)慢性B型肝炎と関連したCAH (CAH-B): 多彩な臨床症状、男性に多く、血清中にHBs抗原陽性、副腎皮質ステロイド薬に応答が少ない。3)原因不明のCAH (CAH-C): 上記の二つに入らない病型。4)ある種の薬剤によるアレルギー性反応が関与したCAH (CAH-D): 組織学的、血清学的にCAH-Aと同じような所見を示す、の4型である。

自己免疫性CAHは、欧米においては、1965年までに100例以上の報告がある。わが国では、1962年谷川ら⁹⁾による報告以来、私どもの調査では75例報告されているが、これらのうち、Mackayらが1956年に述べた古典的基準を満たすものは26例であつた。

本症は80%が女性で、男女比は1:4、発病年齢は約50%が11~40才と報告されているが⁹⁾、わが国の典型的な26例でも女性が圧倒的に多く、男性はわずかに2例であつた。これらの点からも私どもの症例は比較的希なものと考えられる。

臨床症状では、黄疸、食欲不振、肝腫大、腹痛、鼻出血、発熱、関節痛が多いとされており⁹⁾、私どもの調査した典型的な26例では、図5に示すように、発熱15例、関節痛12例、黄疸12例、発疹6例が多く、その他の症状として、出血傾向、レイノー現象、光線過敏などがあつた。本症例では、黄疸、肝腫大、発熱、関節痛が認められた。

本症例の血清学的検査では、直接クームステスト、LEテスト、抗核抗体、抗DNA抗体、サイロイドテスト、マイクロゾームテスト、LE細胞現

図5. 自己免疫性 (古典的) 慢性活動性肝炎症状別頻度 (症例数26例)

象が陽性であつた。自己免疫性CAHでは血中抗体として、LE細胞現象、抗核抗体、LEテスト、抗平滑筋抗体、抗肝抗体、抗胆毛細管因子、抗胆管因子、抗糸球体因子、抗ミトコンドリア抗体、抗甲状腺抗体、クームス抗体、リウマチ因子、梅毒血清反応偽陽性などが報告されている¹⁰⁾。わが国の報告例で、Mackayらの古典的基準を満たすものでは、表2に示すように、症例によつて検索内容はそれぞれ多少異なるが、LE現象、LEテスト、抗核抗体は100%、RAテスト85%、抗平滑筋抗体83%、CRP45%が陽性であつた。種々の血中抗体の診断的価値については報告者によつて異なるが、LE細胞現象、抗核抗体、抗平滑筋抗体などの自己抗体は、病因を考えるうえからも重視しなければならないものと思われる。

表2. 自己免疫性 (古典的) 慢性活動性肝炎の血清学的検査陽性頻度

	症例数	陽性	百分率
LE現象	26	26	100
抗核抗体	12	12	100
LEテスト	5	5	100
RAテスト	14	12	85
抗平滑筋抗体	6	5	83
CRP	11	5	45

また、自己免疫性CAHの発症には、免疫遺伝的素因が関与するものと考えられるが、それらを解析する手段としてHLA抗原が検討されるようになった。自己免疫性CAHでは、B8, BW 22 (BW 54) が高頻度に認められており⁸⁾¹¹⁾、本症例はBW 22 (BW 54) であつた。本症におけるHLA抗原の意義についてはなお検討を要するものと思われる。

さらに、oxyphenisatinや α -methyldopaの長期連用によるCAHも報告¹²⁾¹³⁾され、Mackayはこれらの薬剤誘発性CAHをD型として分類しているが、本症例では、服用の既往はなかつた。

また、sicca症候群、慢性甲状腺炎、溶血性貧血などの合併例¹⁴⁾もあるといわれているが、本症例においては明らかな合併症は認められなかつた。

従来、自己免疫性CAHの予後に関して、診断より死亡までは、平均3～3.5年で、約2/3は5年以内に死亡する¹⁵⁾とされていたが、近年、副腎皮質ステロイド薬の投与により、生命の延長をはじめとして確実な有効性を認める成績が報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。現在のところ、副腎皮質ステロイド薬の投与量・投与期間などについては統一された見解はなく、今後に残された問題の一つであると思われる。本症例においても、副腎皮質ステロイド薬は著効を示し、現在、prednisolone 1 日量15mgを投与しながら経過観察中で、何ら支障なく日常生活を送っているが、今後、更に長期にわたり観察する必要がある。

結 語

46才の男性で、発熱、全身倦怠、腹部膨満、多関節痛を主徴とし、臨床所見では、肝腫、脾腫、腹水の貯留を認め、臨床検査では、肝機能障害のほかに自己抗体が陽性、肝組織所見では、CAHの像を呈し、副腎皮質ステロイド薬が著効を奏した自己免疫性CAHの症例を報告し、併せて文献的考察を試みた。

謝辞 稿を終るにあたり、HLA抗原の検索をしていただいた東京医科歯科大学難治疾患研究所・人類遺伝学部門 笹月健彦教授に感謝します。

文 献

- 1) Joske RA and King WE: The LE cell phenomenon in active chronic viral hepatitis. *Lancet* 2: 477, 1955.
- 2) Mackay IR, et al: Lupoid hepatitis. *Lancet* 2: 1323, 1956.
- 3) 谷川久一, 他: ルポイド肝炎の2例. *日内会誌* 51: 44, 1962.
- 4) Waldenström J: Leber: Blutproteine und Nahrungs eiweiss Stoffwechsel. *krh, Sonderband: XV. Bad Kissingen: Tagung, 1950, p8.*
- 5) Holborow EJ, et al: Antinuclear factor and other antibodies in blood and liver diseases. *Brit Med J* 1: 656, 1963.
- 6) Geall MG, et al: Classification and treatment of chronic active liver disease. *Gastroenterology* 55: 6, 1968.
- 7) Soloway RD, et al: Lupoid hepatitis, a non-entity in the spectrum of chronic active liver disease. *Gastroenterology* 63: 458, 1972.
- 8) Mackay IR: Chronic active hepatitis, cirrhosis, and other diseases of the liver. Samter M, ed, *Immunological Diseases*, Little, Brown and Company, USA, 1978, p1454.
- 9) Mistillis SP: Chronic active hepatitis. Schiff L, ed, *Disease of the Liver*, Lippincott, Philadelphia, 1975, p787.
- 10) 深瀬政市, 伊藤憲一: Lupoid 肝炎と SLE における肝病変. *臨床免疫* 4: 423, 1972.
- 11) 伊藤憲一, 他: 活動性慢性肝炎, B型慢性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変症とHLA抗原. *日本臨床* 36: 3181, 1978.
- 12) Raynold TB, et al: Chronic active and lupoid hepatitis caused by laxative oxyphenisatin. *New Engl J Med* 285: 813, 1971.
- 13) Eliastam M and Holmes AW: Hepatitis, arthritis and lupus cell phenomena caused by methyldopa. *Amer J Dig Dis* 16: 1014, 1971.
- 14) 山本祐夫: ルポイド肝炎・自己免疫性肝障害. 新内科学大系 22A. 肝疾患Ⅲa. 鎮目和夫, 他編. 中山書店, 東京, 1978, p. 107.
- 15) Mistillis SP, et al: Active chronic hepatitis. *Amer J Med* 48: 484, 1970.
- 16) Page AR, et al: Long-term results of therapy in patients with chronic active liver disease associated with hypergammaglobulinemia. *Amer J Med* 47: 765, 1969.
- 17) 伊藤憲一, 他: ルポイド肝炎. *臨床と研究* 56: 709, 1979.