症例報告

迅速な肝生検による診断とステロイド療法で重症肝不全を回避できた
急性発症型自己免疫性肝炎の1例

有間 修平¹⁾ 藤川 博敏¹⁾ 遠渡 貴子¹⁾ 大内 琴世¹⁾
 増田 あい¹⁾ 藤井 徹朗¹⁾ 堤 菜津子¹⁾ 宇野 昭毅²⁾
 辻村 隆介³⁾ 根本 則道³⁾ 三浦 隆生⁴⁾ 松岡 俊一⁴⁾
 森山 光彦⁴⁾

¹⁾ 独立行政法人地域医療機能推進機構横浜中央病院消化器肝臓内科

²⁾ 独立行政法人地域医療機能推進機構横浜中央病院内視鏡センター

³⁾ 日本大学医学部病態病理学系形態機能病理学分野

⁴⁾ 日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学分野

A Case of Severe Autoimmune Hepatitis that was Treated Successfully
with Steroid Therapy

Shuhei ARIMA¹⁾, Hirotoishi FUJIKAWA¹⁾, Takako ENDO¹⁾, Kotoyo OUCHI¹⁾,
 Ai MASUDA¹⁾, Tetsuro FUJII¹⁾, Natsuko TSUTSUMI¹⁾, Akitake UNO²⁾,
 Ryusuke TSUJIMURA³⁾, Norimichi NEMOTO³⁾, Takao MIURA⁴⁾, Shunichi MATSUOKA⁴⁾
 and Mitsuhiko MORIYAMA⁴⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology and Hepatology, Japan Community Health care Organization Yokohama Central Hospital

²⁾ Endoscopy Center, Japan Community Health care Organization Yokohama Central Hospital

³⁾ Division of Morphological and Functional Pathology, Department of pathology and Microbiology, Nihon University School of Medicine

⁴⁾ Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

A 56-year-old woman was admitted to our hospital due to liver dysfunction with epigastralgia and jaundice. Her laboratory data showed AST: 731 IU/L, ALT: 839 IU/L, T-B: 7.0 mg/dl, PT: 57%, ANA: +640, and IgG: 1444 mg/dl. Liver biopsy findings and laboratory data were consistent with severe autoimmune hepatitis with acute presentation. Therefore, we started steroid therapy from the 8th hospital day, and she exhibited a benign course.

Severe autoimmune hepatitis with acute presentation may develop into a more severe course and liver failure in the absence of treatment. If clinically autoimmune hepatitis is suspected, liver biopsy and initiation of steroid therapy as soon as possible are important in determining the convalescence of the patient.

Key words: autoimmune hepatitis, severe autoimmune hepatitis with acute presentation

自己免疫性肝炎, 急性発症型自己免疫性肝炎

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2018; 77 (1): 45–50)

要旨 症例は56歳の女性、心窩部痛と黄疸を伴う肝障害精査のため入院となった。

肝生検所見と血液検査から急性発症型の重症自己免疫性肝炎と診断し、第8病日よりプレドニゾロンを用いて治療を行い良好な経過を経た。

急性発症型の自己免疫性肝炎は無治療であると重症化し肝不全に至ることがあるため早期に肝生検を施行し、ステロイド治療を行うことが重要である。

はじめに

自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis 以下 AIH) は

中年女性に好発する慢性活動性肝炎であるが^{1,2)}、約30%は急性型の発症様式をとり、無治療であると重症化し急性肝不全に至ることがある。また薬剤性肝障害と鑑別を要する例、immunoglobulin G (以下 IgG) 値が基準値内の例や、抗核抗体 (Anti-nuclear antibody, 以下 ANA) が検出されない非典型例もあるため、早期に肝生検を施行し病態を把握し、ステロイド療法を行うことが重要である。今回急性発症型重症 AIH に対し早期にステロイド治療を開始し著効した症例を経験したので報告する。

症例：56 歳，女性。

主訴：黄疸，全身倦怠感，肝機能障害

現病歴：2015 年 7 月中旬にマニラに旅行し，7 月下旬頃から全身倦怠感，心窩部痛が出現するようになった．8 月下旬に近医を受診し，エソメプラゾールの投薬加療を受けたが改善せず，9 月に黄疸を自覚し近医を再診し，肝機能障害を認めたため当院紹介受診となり，精査加療目的に入院となった．

既往歴：パニック障害，脂質異常症

薬剤歴：パロキセン塩酸，アルプラゾラム，ピダバスタチン（いずれも 10 年前から内服中）

入院時現症：身長 154 cm，体重 64 kg，血圧 117/64 mmHg，脈拍 67/分，整，体温 36.4℃．意識レベルは清明，羽ばたき振戦なし，眼球結膜に黄染を認めた．胸部は異常所見なく，腹水兆候は認めず，心窩部に軽度の圧痛を認めた．両下腿に浮腫なし．

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では WBC 6010/ μ L で末梢好酸球数 6%と軽度高値を示した．生化学検査では aspartate aminotransferase（以下 AST）731 IU/L，alanine aminotransferase（以下 ALT）839 IU/L，alkaline phosphatase（以下 ALP）801 IU/L，gamma-glutamyl transpeptidase（以下 γ -GTP）461 IU/L と肝胆道系酵素の上昇を認めた

ほか，総ビリルビン (T-Bil) 7.0 mg/dL，直接ビリルビン (D-Bil) 4.0 mg/dL，アンモニア 94 μ g/dL（基準値 15–70）と高値を認め，プロトロンビン時間 (PT) は 57%と低下を認めた．IgG 値は基準値内であったが，ANA は 640 倍と高値であった．既知の肝炎ウイルスマーカーは陰性であった．

画像所見 (Fig. 1)：入院時の腹部 Computed Tomography（以下 CT）検査では腹水や脾腫は認めず，肝内胆管拡張やリンパ節腫大，腫瘤病変による閉塞性黄疸も認めなかった．入院 22 日目の造影 CT では肝実質にまだらな造影効果を認め，血流不均衡を示す所見がみられた．

肝生検 (Fig. 2)：肝細胞性黄疸と診断し，第 6 病日に肝生検を施行した．弱拡大像では標本の 1/3 に massive necrosis がみられた (a)．門脈域は炎症細胞浸潤で拡大しており，interface hepatitis, collapse, rosette の形成を認めた (b)．肝細胞にはリンパ球の陥入する，いわゆる emperipolesis が散見された (c)．

臨床経過 (Fig. 3)：急性肝障害のため入院した．自覚症状では全身倦怠感や食欲不振あり，連日補液をおこなった．薬剤内服歴から薬剤性肝障害や ANA 陽性から AIH を疑い肝生検を施行した．International Autoimmune

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood		Biochemistry			
WBC	6010/ μ L	AST	731 IU/L	IgG	1444 mg/dl
neutrophil	54.5%	ALT	839 IU/L	IgM	52 mg/dl
Lymphocyte	33%	LDH	348 IU/L	ANA	$\times$ 640 (discrete)
monocyte	5.5%	ALP	801 IU/L	AMA M2	< 1.5
eosinocyte	6.0%	γ GTP	461 IU/L	SMA Ab	(-)
basophil	1.0%	T-Bil	7.0 mg/dL	Hepatitis Virus marker	
RBC	475×10^4	D-Bil	4.0 mg/dL	IgM HA Ab	(-)
Hb	14.4 g/dL	NH3	94 μ g/dL	HBs Ag	(-)
Plt	18.9×10^4	T-cho	109 mg/dL	HBV DNA	(-)
Coagulation		TP	6.8 g/dL	HCV Ab	(-)
PT	57%	Alb	3.7 g/dL	HCV RNA	(-)
PTT	16.1 sec	ChE	230 IU	IgA HEV Ab	(-)
INR	1.34/ μ L	BUN	13.9 mg/dL	IgM CMV Ab	(-)
		Cre	0.77 mg/dL	EBNA	3.7
		Glu	88 mg/dL	EB VCA IgM	(-)

WBC: white blood cell count, RBC: red blood cell count, Hb: hemoglobin, Plt: platelet, PT: prothrombin time, PTT: partial thromboplastin time, INR: international normalized ratio, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactate dehydrogenase, ALP: alkaline phosphatase, γ -GTP: gamma-glutamyl transpeptidase, T-Bil: total bilirubin, D-Bil: direct bilirubin, NH3: ammonia, T-cho: total cholesterol, TP: total protein, Alb: albumin, ChE: cholinesterase, BUN: blood urea nitrogen, Cre: creatinine, Glu: glucose, IgG: immunoglobulin G, IgM: immunoglobulin M, ANA: antinuclear antibody, AMA M2: anti-mitochondrial M2 antibody, SMA: smooth muscle antibody, IgM HA Ab: hepatitis A virus IgM antibody, HBsAg: hepatic B surface antigen, HBV-DNA: hepatic B virus-deoxyribonucleic acid, HCV Ab: hepatic C virus antibody, HCV-RNA: hepatic C virus-ribonucleic acid, IgA HEV Ab: hepatitis E virus IgM antibody, IgM CMV Ab: cytomegalovirus IgM antibody, EBNA: Epstein-Barr nuclear antigen, EB VCA IgM Ab: Epstein-Barr virus IgM capsid antigen antibody

Hepatitis Group (以下 IAIHG) が提唱した AIH の国際診断基準に従ったスコアリングでは改訂版³⁾で13点、簡易版⁴⁾では6点で疑診であった。また薬剤性肝障害診断基準⁵⁾では4点であり、可能性ありに該当したが、抗核抗体陽性、被偽薬が長期投与されていた点、肝組織像が AIH に矛盾しない点から、重症度判定基準⁶⁾ (Table 2) を満たす急性発症型 AIH と診断し、第8病日よりプレド

ニゾロン (PSL) 50 mg/日を開始した。PSL は1週間毎に5 mg ずつ漸減し、aminotransferase, T-Bil, PT %, 倦怠感や食欲不振の症状は改善し、第39病日に退院となった。外来では第65病日以降は2.5 mg ずつ漸減していった。第128病日以降は7.5 mg の投与を継続し現在第450病日を経過しているが再燃はない。

Fig. 1 Abdominal CT findings of liver

- (a) Abdominal CT on admission showed no ascites and splenomegaly
- (b) Parenchyma of liver was enhanced heterogenous (22nd hospital day)
- (c) Surface of liver was excavation and deformation (22nd hospital day)

Fig. 2 Histological findings of a liver specimen

- a) Massive necrosis in liver specimen (▼), HE ×20
- b) Portal tract expansion with lymphocytic infiltration with interface hepatitis (◄), collapse (→) and rosette formation (<◁)
- c) Lymphocytic emperipolesis in hepatocyte (↓)

Fig. 3 Clinical course

Table 2 determining degree of severity of AIH in medical guideline of AIH (2013)

臨床徴候	臨床検査所見	画像検査所見
①肝性脳症あり ②肝濁音界縮小 または消失	① AST, ALT > 200 IU/L ② ビリルビン > 5 mg/dl ③ プロトロンビン時間 < 60%	① 肝サイズ縮小 ② 肝実質の不均質化
重 症：次の 1, 2, 3 のいずれかがみられる 1. 臨床徴候：①または② 2. 臨床検査所見：①+③または②+③ 3. 画像検査所見：①または②		
中等症：臨床徴候①, ②, 臨床検査所見③, 画像検査所見①, ②がみられず, 臨床検査所見①または②がみられる		
軽 症：臨床徴候①, ②, 臨床検査所見①, ②, ③, 画像検査所見①, ②のいずれもみられない		

考 察

AIH は一般的には ANA をはじめとする自己抗体陽性, IgG 高値を伴い, 女性に好発する慢性活動性肝炎である。1950 年に Waldenström らが γ グロブリン血症を伴う女性に多い肝障害として報告された⁷⁾。1956 年に Mackay は LE 現象陽性の 7 例の慢性肝炎からステロイドが奏功するいわゆる Lupoid hepatitis と提唱し, その後 1965 年に自己免疫現象の関与から AIH と提唱したのが初めてである²⁾。AIH はさらに ANA や抗平滑筋抗体陽性の 1 型, anti-liver-kidney microsome 1 antibody (以下抗 LKM-1 抗体) 陽性の 2 型に区分される³⁾ が, 本邦では 1 型が大半を占める。

AIH の原因論であるが, 発症には薬剤^{8,9)} や感染¹⁰⁾,

環境因子などで誘発され, 外来蛋白抗原 (xenobiotics) と自己抗原の分子相同性による免疫寛容の破綻説などが挙げられているが¹¹⁾ いまだ明確な原因が明らかにされていない。また本邦では免疫遺伝子学には human leukocyte antigen-DR4 (以下 HLA DR4) 遺伝子との疾患感受性が知られている¹²⁾。

本例は急性発症で, 既知の肝炎ウイルスマーカーが陰性で, 薬剤内服歴があったが, ANA 陽性で, aminotransferase 高値, 黄疸があり, PT% の低下, アンモニア高値から, AIH や薬剤性関連の重症肝障害が予測され, 画像診断でも閉塞性黄疸が否定されたため肝生検を施行した。病理所見では旺盛なリンパ球や形質細胞の浸潤で門脈域は拡大し, AIH に特異的な組織像はないとされるが, IAIHG が提唱した簡易版国際診断基準⁴⁾ に準ずる Inter-

face hepatitis, rosette 形成や emperipoles の3項目とは合致した。さらに薬剤性肝障害ではしばしば代謝酵素が多い中心静脈の周囲の肝細胞 (zone 3) の障害が主体となるが¹³⁾、本例ではむしろ門脈域 (zone 1) の肝細胞の脱落や炎症細胞浸潤が主であった。AIH の国際診断基準の改訂版、簡易版ともスコアリングでは疑診であり、本例は IgG 値が正常であったことから典型的 AIH 例ではなかった。

AIH の発症形式としては潜在性に進展する慢性肝炎型、急性肝障害で発見される急性発症型に分けられる。急性発症型は重症化し、遅発性肝不全や劇症肝炎などの肝不全に至ることがあり、本邦の2013年の急性肝不全の要因の13.2%とされている⁶⁾。さらに急性発症型は急性肝炎様、慢性肝炎の急性増悪の2つのタイプに分けられる。前者はANA陰性やIgG値正常例を認め、後者はANA陽性やIgG高値例が多い¹⁴⁻¹⁶⁾。しかしながら亜急性に経過をたどる症例もあり臨床的に病態を明確に区分できないことも多々ある。筆者の施設では原因不明の遷延する肝障害等でAIH、薬剤性AIHが疑われる症例は組織診断によっては、患者が一生PSLの内服が必要かの診断根拠になることもあり、ANAやIgGが正常でも、病初期の段階ではほぼ全例肝生検を施行している。

本例は肝炎や薬剤が否定的でAIHの診断基準は疑診であったが、AIHの重症度基準⁶⁾であるAST>200 IU/L、PT<60%、T-Bil>5.0 mg/dlを満たした。最も特記すべき点は肝組織でMassive necrosisを認めたことで、これは激しい免疫応答による肝細胞の破壊を示唆し、放置されると肝不全に至り重症になる可能性があった。そのためAIH、薬剤性、他の肝障害であれ病態を終焉させるにはPSL以外の方法はないと考え、即使用に至り奏功した。PSLは0.6 mg/Kg/日以上である50 mgを開始量とし、その後PSLを半年かけて7.5 mgに漸減し、aminotransferaseは現在に至るまで沈静化した。

本例は薬剤性肝障害が鑑別となった。発症前にパロキセン塩酸、アルプラゾラム、ピタバスタチンを内服しており、いずれも薬剤誘発性リンパ球試験 (Drug-induced lymphocyte stimulation test 以下DLST) が陰性であったが、入院時に好酸球数が6%と軽度高値を認め、DDW-J 2004の薬剤性肝障害診断基準⁵⁾では4点であり、可能性ありに該当した。薬剤性肝障害の報告はPub Medではパロキセン塩酸、アルプラゾラムでの報告が数例あり1例は急性肝不全の報告があったが、AIHとの関連は検索内に入らなかった。またピタバスタチン¹⁷⁾はCYP 2C9を介して最小限に代謝されCYP 3A4アイソザイムの関与はほとんどなく、CYP酵素を阻害することが知られている他の薬物との薬物-薬物相互作用のリスクを潜在的に低下させる薬剤である。しかしながら本例が病理像でAIHに相当したこと、薬剤誘発性のAIHの発症も否定はできない。数多くの薬剤誘発性AIHの報告が

あり、特徴としてはANAやanti-smooth muscle antibody (以下ASMA) が陽性で、被偽薬中止後もaminotransferaseが変動したり、再燃することがしばしばある。中でもスタチン製剤の報告^{7,8)}がしばしばあり、アトロバスタチン⁹⁾が有名である。本例のピタバスタチンでの薬剤誘発性AIHの報告は日本消化器病学会で1例報告があるのみであった。今後症例を重ねる必要があり、課題と考えられた。

結 語

重症型AIHの1例を経験した。本例は診断基準では疑診であったが、病理所見を含めた臨床所見から、PSL治療を早期に導入し、予後は良好であった。AIHの急性発症例の一部にはANAやIgGが正常で診断困難な症例もある。そのため早期に肝生検を施行し病態を把握し、PSL治療を介入することが重要である。

本例は第536回日大医学会例会で発表した。
本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝 辞

AIHの病態について、ご指導頂いた帝京大学溝口病院 宮川 浩先生、病理学的指導を頂いた松本歯科大口腔病理教室 長谷川博雅先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann N Y Acad Sci* 1965 Jun 30; **124**(2): 767-780.
- 2) Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; **139**(1): 58-72.
- 3) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; **31**(5): 929-938.
- 4) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; **48**(1): 169-176.
- 5) 滝川 一, 恩池森一, 高森頼雪, 他. DDW-J 2004 ワークショップ薬剤性肝障害診断基準の提案. 肝臓 2005.
- 6) 厚生労働省「難治性の肝 胆道疾患に関する調査研究」班編. 「自己免疫性肝炎 (AIH) の診療ガイド」. 文光堂, 東京, 2011.
- 7) Waldenström J. Leber, Blutproteine und Nahrungseiweiss. *Dtsch Ges Verdau Stoffwechselkr.* 1950; **15**: 113-119.
- 8) Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis. clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010; **51**(6): 2040-2048.
- 9) Alla V, Abraham J, Siddiqui J, Raina D, Wu GY, Chalasani NP, Bonkovsky HL. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterology* 2006 Sep; **40**(8): 757-761.
- 10) Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev* 2004; (1): 61-69.
- 11) 宮川 浩, 菊池健太郎. 自己免疫性肝炎の標的抗原と自己抗体. 肝胆膵 2009; (59): 27-34.
- 12) Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y, et al. Genetic analysis of

- the HLA region of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2005; **42**(4): 578–584.
- 13) Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-Induced Liver Injury. *Arch Pathol Lab Med* 2015; **139**(7): 876–887.
- 14) Miyake Y, Iwasaki Y, Kobayashi H, et al. Autoimmune hepatitis with acute presentation in Japan. *Dig Liver Dis* 2010; (42): 51–54.
- 15) Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis. Does it exist? A published work review. *Hepatol Res* 2011; (41): 498–504.
- 16) 藤川博敏, 宮川 浩, 長谷川博雅, 他. 当院における急性発症型の自己免疫性肝炎の臨床病理像と治療, 予後について. *肝臓* 2014; (55): 195.
- 17) Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract* 2005; **59**(2): 239–252.