

# 急性肝炎で発症、自己免疫性肝炎の臨床像を呈し AMA 陽性を示した 1 例

田中 洋一<sup>1)</sup> 長田 淳一<sup>1)</sup> 前川 路子<sup>1)</sup> 尾崎 敬治<sup>1)</sup> 三枝 明子<sup>1)</sup>  
 森野 照代<sup>1)</sup> 宮 恵子<sup>1)</sup> 藤井 義幸<sup>2)</sup>

1) 徳島赤十字病院 内科  
 2) 徳島赤十字病院 病理部

## 要 旨

自己免疫性肝疾患は自己免疫性肝炎(以下 AIH)、原発性胆汁性肝硬変(以下 PBC)の典型例とその間の様々な variant が存在し、variant form の分類、診断基準は未だ確定していない。

著者らは黄疸を伴い急性肝炎様に発症し抗核抗体(以下 ANA)陰性、初期には抗ミトコンドリア抗体(以下 AMA)、AMA-M2 抗体低力価陽性で、寛解後、逆に AMA 抗体価の上昇を認めた症例を経験した。生検肝組織は慢性活動性肝炎で胆管病変は非特異的であった。ウルソデオキシコール酸(以下 UDCA)は効果がなく強力ネオミノファーゲン C(以下 SNMC)の効果も限定的であり、プレドニゾロン少量投与によって臨床的、組織学的に寛解した。本例は自己免疫性肝疾患の病態や自己抗体との関係を考える上で興味ある症例と考えたので報告する。

キーワード：自己免疫性肝疾患、自己抗体、variant

## 症 例

症例：58歳女性  
 主訴：黄疸、全身倦怠感  
 既往歴：特記すべきことなし  
 飲酒歴、服薬歴：特になし  
 家族歴：肝炎、自己免疫疾患はなし  
 現病歴：平成12年1月末、褐色尿に気づき、その後全身倦怠感、黄疸が出現し皮膚搔痒感もあり近医を受診。諸検査で急性肝炎を疑われ、2月8日当科に紹介され入院した。  
 入院時現症：意識清明、身長149cm、体重45kg、血圧120/76mmHg、脈拍72/分、整、体温36.9℃、眼球結膜と皮膚に黄染あり、眼瞼結膜貧血なし、頸胸部に異常なし、腹部は右季肋下に肝を1横指触知、腹水および下腿浮腫なし、神経学的異常なし。  
 入院時検査成績(表1)：血液検査成績で末梢血異常なし、血液凝固検査でAPTT軽度延長、生化学的検査はGOT755IU/l、

表1 入院時検査成績

検尿	PT 12.4sec(104%)	Na	135mEq/l
比重 1.011	APTT40.1sec	K	4.1mEq/l
pH 6.5	Fib 263mg/dl	Cl	98mEq/l
蛋白(±)	HPT 83.0%	T-Cho	197mg/dl
糖 (+)	GOT 755IU/l	CRP	0.4mg/dl
urobilinogen	GPT 135IU/l	IgG	1940mg/dl
0.2mg/dl	ALP 925IU/l	IgA	241mg/dl
bilirubin(-)	γ-GTP 284IU/l	IgM	192mg/dl
尿沈渣 異常なし	LDH 571IU/l	HA-IgM-Ab (-)	
ESR 10mm/h	T-Bil 6.0mg/dl	HBs-Ag (-)	
Hb 12.7g/dl	D-Bil 4.0mg/dl	HCV-Ab (-)	
RBC 429×10 <sup>4</sup> /μl	TP 8.2g/dl	(後日の再検でも(-))	
Ht 36.9%	Alb 53.8%(4.4g/dl)	ANA (-)	
Ret 1.7%	α <sub>1</sub> 3.9%	anti-DNA (-)	
WBC 4720/μl	α <sub>2</sub> 7.9%	ASMA (-)	
分類に異常なし	β 10.5%	AMA ×20	
Plt 17.7×10 <sup>4</sup> /μl	γ 23.9%(1.96g/dl)	AMA(M2)41U/ml	
	BUN 9mg/dl	FPG 185mg/dl	
	Cre 0.5mg/dl	HbA <sub>1c</sub> 6.1%	

GPT135IU/lと上昇、ALP925IU/l、 $\gamma$ -GTP284IU/l、総ビリルビン6.0mg/dlと胆道系酵素が上昇し、胆汁うっ滞あり。 $\gamma$ -グロブリンが1.96g/dl、IgGが1940mg/dlと上昇。総コレステロール、IgMは正常。血清学的検査はA、B、C型肝炎ウイルス検査は陰性(HCV抗体は後日の再検でも陰性)、ANA、ASMAともに陰性、AMA20倍、AMA-M2は41IU/mlと低タイター陽性だった。腹部超音波、CT検査では軽度の肝脾腫のみ、肝シンチグラフィでは軽度の肝脾腫と、脾、骨髄の中等度取り込み亢進を認めた。

入院後経過(図1):血液検査成績よりAIHが疑われ、まずSNMC100ml/日を試み、トランスアミナーゼ、胆道系酵素、ビリルビンなどがすべて改善傾向となった。AMA-M2が低タイターだが陽性でPBCも疑われたため3月1日よりUDCA600mg/日を併用。3月7日の生検肝組織(図2-A)は門脈域に主にリンパ球が浸潤、少数の形質細胞も認めた。傍門脈域にpiecemeal necrosisあり。胆管炎や肉芽形成は明らかでなかった。肝実質にはリンパ球や形質細胞が巣状に浸潤、ロゼット形成やbridging necrosisはなし。こ

れらは慢性活動性肝炎の像で、PBCに特異的な慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)は明らかでなかった。3月下旬肝機能検査が正常化して退院。その後外来でSNMCを中止しUDCA投与で経過観察した。4月下旬トランスアミナーゼ、ALPが再上昇し、SNMC再開で5月末には再び正常化した。経過よりUDCAの効果が乏しくSNMCが効果的だったため、プレドニゾロン7.5mg/日を開始した。その後肝炎の再燃はみられず、発症から約1年後の平成13年2月6日再度行った肝生検では、門脈域のリンパ球浸潤は著明に軽減し、piecemeal necrosisはなく、肝実質はほぼ正常であった(図2-B)。血清学的検査で平成12年8月のAMA-M2陰性、同年9月AMA陰性。以後AMA、AMA-M2は平成13年5月まで陰性。平成13年6月AMA160倍、AMA-M2は40IU/mlと再び陽性で、同年8月の再検でもAMA160倍、AMA-M2は48IU/mlだった。高 $\gamma$ -グロブリン血症は平成13年8月 $\gamma$ -グロブリン1.47g/dl、IgG1442mg/dlと改善、脾腫も腹部超音波、CT検査で軽減していた。

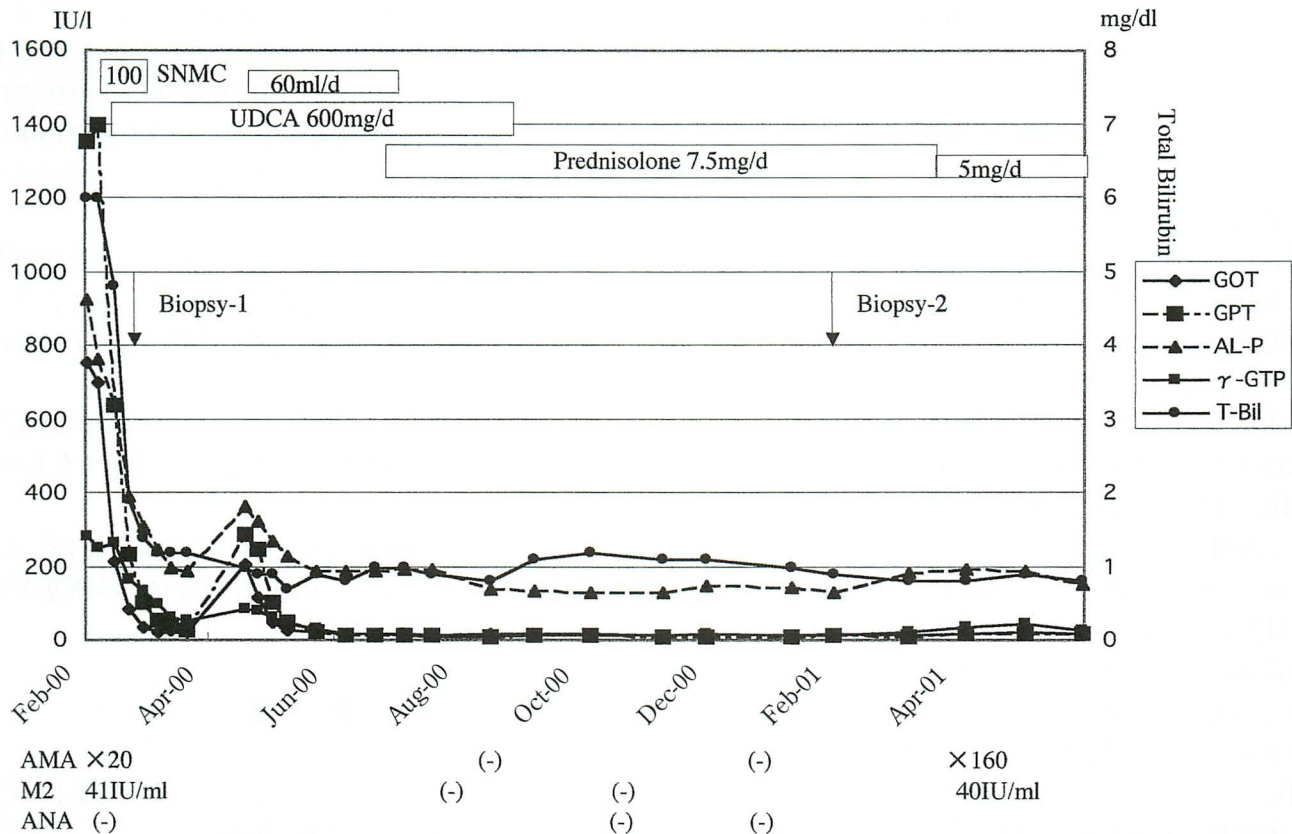


図1 K.M.58F 臨床経過図

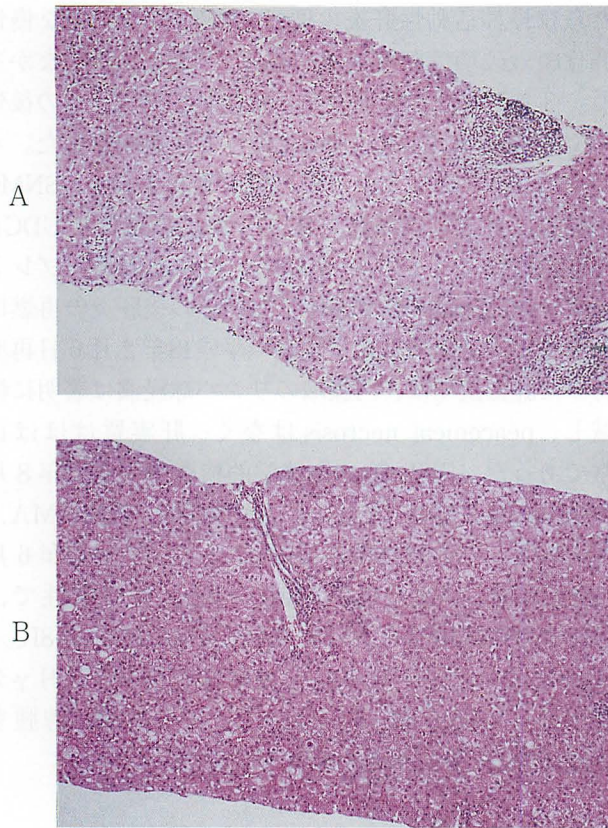


図2 生検肝組織像 A:平成12年3月7日 B:平成13年2月6日

## 考 察

自己免疫性肝疾患の診断は臨床所見、血液化学的所見、血清学的所見、病理組織学的所見および治療に対する反応などから総合的になされる。

臨床所見として黄疸、皮膚掻痒感はPBCで見られるが特異的とはいえない。

本症例では血液化学的所見としてトランスアミナーゼ優位の酵素上昇、 $\gamma$ グロブリンやIgGの高値などはAIHに合致していた。PBCにみられる総コレステロール、IgMの上昇はなかった。

血清学的所見としてAMA、AMA-M2陽性で、AMAは90%以上の高頻度でPBC患者に出現し、慢性活動性肝炎、膠原病などPBC以外でも陽性となることがあるが、特にM2分画はPBC患者に特異的とされる<sup>1) 2)</sup>。本症例は寛解後AMA抗体価が上昇し、PBCとしての要素の存在が疑われた。

本症例の病理組織学的所見は慢性活動性肝炎の像で、胆管病変は明らかでなく小葉実質炎が目立ち、ど

ちらかといえばAIHに近い像と考えられた。

治療に対する反応として本症例はSNMCが一時的に効果的、UDCAは効果なく、プレドニン少量投与で臨床的、組織学的に寛解し、AIHに近い反応であった。ただし報告症例ではPBCでステロイドや免疫抑制剤の投与が効果的だったとの報告<sup>3)</sup>もある。

1999年の国際自己免疫性肝炎グループのAIH診断基準にあてはめると、本症例は治療前12点、治療後14点でいずれもAIH疑診だった。

これまでAIHとPBCのvariantについて統一した分類、診断基準はまだ確立されていないが、PBC mixed typeまたはPBC-AIH overlap syndrome、自己免疫性胆管炎(AIC)などの概念が提唱されている。前二者はPBCの中でトランスアミナーゼが上昇し、 $\gamma$ グロブリンおよびIgGの高値を認め、組織学的にはCNSDCを認めるものの、同時に著明なpiecemeal necrosisなどAIHの像を示すものであり<sup>4)</sup>、明らかに2病態が併存したものである。本症例は肝炎の程度が軽く、特に組織学的にPBCの所見に乏しかったため、mixed typeやoverlap syndromeなどの概念にはあてはまらないと考えられた。AICはPBCの中でAMA陰性(より高感度の方法では陽性例が多数を占める)、ANA陽性でステロイド治療が効果的なものである<sup>5)</sup>。ただしこれらの概念はHCV抗体検査の確立以前に提唱され、当時variantと考えられた症例の中に慢性C型肝炎が含まれていたと考えられ、今後改めて検討が必要である。

本症例は現時点でこれまで提唱されたいずれの概念にも合致しないが、血清学的にはPBCに近く、その他の点ではほぼAIHの像を示し、AIH優位のvariantに分類されると考えられた。

また本症例は今後CNSDCなど胆管病変が出現しPBC又はPBC mixed typeに移行する可能性もあり、注意深い経過観察が必要である。

以上AIHのvariantと考えられる1例を報告した。今後症例の蓄積により、variantの分類、診断基準が解明されることが望まれる。

## 文 献

- 1) 石橋大海, 下田慎治: 原発性胆汁性肝硬変: PBC. 肝胆臓 38: 501-509, 1999
- 2) 大曲勝久, 生野信弘, 木下秀樹, 他: 抗ミトコン

- ドリア抗体と病因論的意義. 肝胆膵 39:39-44, 1999
- 3) Mitchison H. C., Palmer J. M., Bassendine M.F. et al: A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 15:336-344, 1992
- 4) 出口章広, 西岡幹夫: PBC mixed type. 肝胆膵 39:69-74, 1999
- 5) 松崎靖司, 伊藤進一, 海野理恵, 他: 自己免疫性胆管炎-その概念と展望-. 肝胆膵 39:77-84, 1999

---

## A Case in which Acute Hepatitis-Like Onset, Clinical Features of Autoimmune Hepatitis, and Positive AMA Test Results Were Seen

Yoichi TANAKA<sup>1)</sup>, Jun-ichi NAGATA<sup>1)</sup>, Michiko MAEKAWA<sup>1)</sup>, Keiji OZAKI<sup>1)</sup>  
Akiko SAIGUSA<sup>1)</sup>, Teruyo MORINO<sup>1)</sup>, Keiko MIYA<sup>1)</sup>, Yoshiyuki FUJII<sup>2)</sup>

1) Division of Internal Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital

Autoimmune liver disease includes two classical cases, i.e. autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis, and other various forms of variants. The classification and diagnostic criteria for these variant forms have not been established.

We described a case that showed acute hepatitis-like onset accompanied by jaundice, and had negative test for anti-nuclear antibodies and positive tests for AMA and AMA-M2 (AMA titer was low at the initial stage, but elevated after remission). The liver biopsy showed histologic feature of chronic active hepatitis and nonspecific bile duct lesions. UDCA was ineffective and the effect of SNMC was limited, but low doses of prednisolone brought a clinical and histological remission. We have reported this case, considering it as an interesting one from the viewpoint of studying the pathology of autoimmune liver disease and its relationship to autoantibodies.

Key words: autoimmune liver disease, autoantibody, variant

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 7:48-51, 2002

---