

# 原著 自己免疫性肝炎におけるウルソデオキシコール酸 (UDCA) の治療効果

木村 聡 長田 淳一 宮 恵子 佐藤 幸一  
原田 真 市原 寿江

小松島赤十字病院 内科

## 要 旨

糖尿病を合併した63歳女性の自己免疫性肝炎 (以下 AIH) 患者にウルソデオキシコール酸 (以下 UDCA) 600mg/日の投与を行い臨床的、組織学的に改善した症例を経験したが、その後 UDCA にて治療した3例の AIH 症例を加え治療成績を報告する。年齢は58~64歳、女性3例、男性1例であった。AIH スコアーによる診断では、全例とも確診例である。投与 UDCA は600~900mg/日であり、短期、強力ネオミノファーゲン C (SNMC) を併用した。治療前 GPT は各々338, 412, 108, 118IU/L であり、UDCA 投与後 GPT の正常化までの期間は1週間、3ヶ月、2ヶ月、6ヶ月であった。治療前の組織はいずれも肝実質と門脈域周囲の変化が主体で、1例以外、線維化は軽度であった。GPT 正常化後の組織は実質と門脈周囲での改善が顕著であった。UDCA の治療効果は症例によりばらつきが大きい、ステロイドに比べ副作用の点で有利であり、初回治療に際し第一選択薬の一つとして考慮すべき薬剤と考えた。

キーワード: AIH, UDCA, SNMC, ステロイド

## はじめに

原発性胆汁性肝硬変や原発性硬化性胆管炎に対するウルソデオキシコール酸の有効性は確立されてきている。また、AIH に於いてもステロイドが投与できないか、もしくは、しづらい症例やステロイド単独でコントロールできない症例で有効との報告<sup>1)</sup>もある。

今回、UDCA を第一選択薬として治療した4症例を経験したので治療成績を報告する。

## 患 者

年齢は58~64歳、女性3例、男性1例であった。既往歴では、症例1で糖尿病があるのみで、その他、自己免疫性疾患などの特記すべきものはなかった。アルコールに関しては、症例2で1日1合程度の飲酒歴があるのみであった。肝障害の原因となる薬剤の服用や、輸血歴もなかった。当院受診のきっかけは、3例が検診で、1例は糖尿病で通院中に肝障害を指摘され、当院に紹介された。(表1)

表1 4症例のまとめ

項目	症例 1 (M.F)	症例 2 (K.K)	症例 3 (T.K)	症例 4 (C.F)
年齢、性	63歳 女性	58歳 男性	64歳 女性	62歳 女性
既往歴	糖尿病	(-)	(-)	(-)
アルコール	(-)	1合/日	(-)	(-)
薬剤	(-)	(-)	(-)	(-)
輸血歴	(-)	(-)	(-)	(-)
契機	糖尿病	検診	検診	検診
現症	特記すべきことなし	特記すべきことなし	特記すべきことなし	特記すべきことなし

## 成 績

自己免疫性肝炎の国際診断基準によるスコア<sup>2)</sup>で全例治療前に16点以上の確診症例であった。治療前 GPT は各々338, 412, 108, 118IU/L で、UDCA 投与後 GPT 正常化までの期間は1週間、3ヶ月、2ヶ月、6ヶ月であった。治療前の組織はいずれも肝実質の変性、壊死と門脈域、門脈域周囲の変化が主体であり、症例4以外では、線維化は軽度であった。UDCA 投与後それぞれ7ヶ月、8ヶ月、12ヶ月、16ヶ月めの肝組織では、症例1と4で著明に改善していたが、症例2と3では改善が少なかった。(表2、3)

UDCA 投与量は、600~900mg/日であり、症例1では他院でSNMCの先行投与が約2ヶ月間行われてい

た。症例2では経過中にGPTの再増加が認められSNMCやステロイドの併用が必要であった。症例3、4では、GPTの異常が長引くためSNMCやグリチロンを併用した。(図1)

表2 4症例の検査成績とAIHスコア

項目	症例 1 (M.F)		症例 2 (K.K)		症例 3 (T.K)		症例 4 (C.F)	
	1. 診断に必要な検査項目							
1) 性: 女性、男性	女性	+2	男性	0	女性	+2	女性	+2
2) ALP/GOT	604/160	+2	287/817	+2	192/74	+2	169/108	+2
3) IgG(mg/dl)	2024	+2	3420	+2	3210	+2	( $\gamma$ globulin 1.6g)	+1
4) 自己抗体	ANA×1280	+3	SMA×640	+3	ANA×320	+3	ANA×80	+2
5) 抗ミトコンドリア抗体	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0
6) ウイルスマーカー	(-)	+3	(-)	+3	(-)	+3	(-)	+3
7) 薬剤/血液製剤	(-)	+1	(-)	+1	(-)	+1	(-)	+1
8) 一日平均飲酒量(g)	<25	+2	<35	+2	<25	+2	<25	+2
9) 遺伝的因子	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0
2. 付加的検査項目								
1) 病理組織	pincoman necrosis	+2	bridging necrosis	+3	bridging necrosis	+3	(bridging fibrosis)	+3
合計	17		16		18		16	

表3 4症例の治療前後の成績

項目	症例				
	症例 1 (M.F)	症例 2 (K.K)	症例 3 (T.K)	症例 4 (C.F)	
AIH スコア	17	16	18	16	
治療前	GPT	338	412	108	118
	$\gamma$ -GTP	772	388	112	24
	ALP	292	208	177	203
	組織	3, 3, 3, 1	4, 4, 3, 1	6, 4, 4, 1	3, 1, 1, 3
治療後	GPT	8	14	13	31
	$\gamma$ -GTP	21	21	14	10
	ALP	153	168	97	182
	組織	0, 1, 1, 1(7month)	3, 3, 3, 1(8month)	4, 3, 4, 3(12month)	0, 0, 1, 3(16month)
GPT 正常化までの期間	2 month	3 month	2 month	6 month	
UDCA 投与量	600	600→900	600	600	
併用薬	SMMC 先行	SMMC+PSL	SMMC	グリチロン	

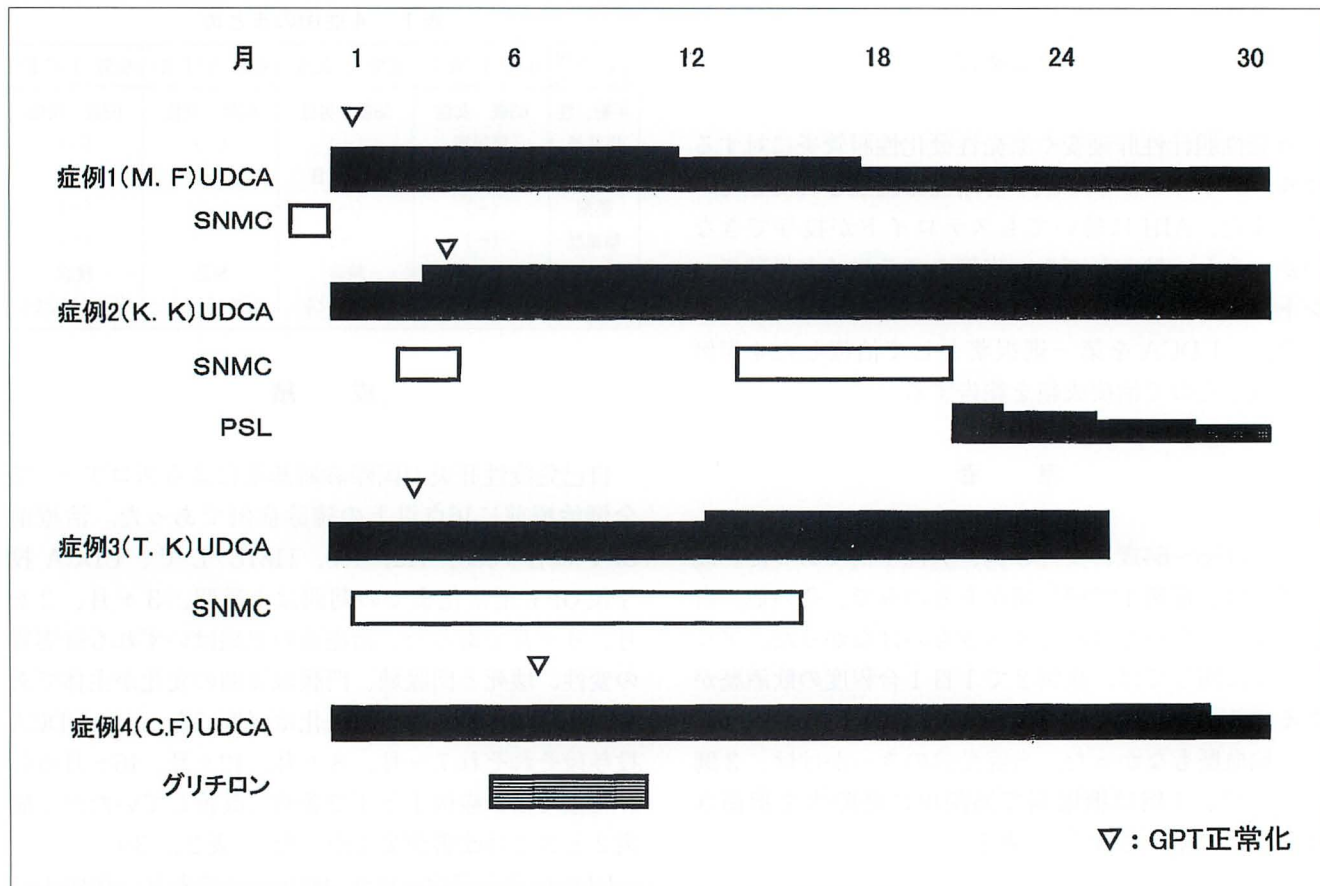


図1 投与薬剤の経過

## 症 例

症例 2 を提示する。

症例：58歳、男性

主訴：肝障害の精査

家族歴：特記事項なし。

既往歴：薬物服用（－）、輸血歴（－）

現病歴：平成 7 年 7 月 5 日、検診のため近医受診し、肝障害を指摘され、肝保護剤の投与を受けていたが、肝障害が増悪するために平成 7 年 8 月 21 日当科を紹介され、翌日入院した。

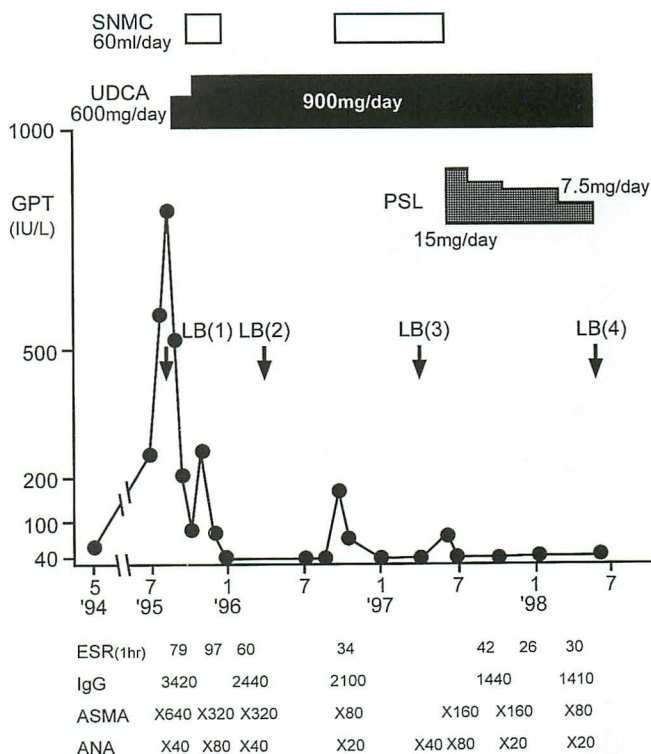
入院時現症：体格中、血圧140/80mmHg、脈拍102/分、整。貧血、黄疸、浮腫なし。胸部理学所見は異常なし。肝脾腫、腹水も認めなかった。

入院時検査成績：トランスアミナーゼの増加と  $\gamma$ -GTP の増加を認めた。また、赤沈の促進、 $\gamma$ -グロブリンと抗平滑筋抗体価の増加も認めた。（表 4）

臨床経過：（図 2）UDCA 投与後トランスアミナー

表 4 主要検査成績

尿	蛋白(±), 糖(-), ビリルビン(-)		
赤沈	74 mm/hr		
末梢血	Plt. 15.4 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l		
	Hb 15.2g/dl		
	RBC 490 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l		
	WBC 5350/ $\mu$ l		
	Seg. 57.8%		
	Lymph. 37.0%		
	Mono. 3.4%		
	Eosino. 0.9%		
	Baso. 0.9%		
血液化学検査	GOT 257 IU/L	BUN 17 mg/dl	
	GPT 721 IU/L	CRNN 0.9 mg/dl	
	LDH 427 IU/L	Na 141 mEq/L	
	T-bil. 0.6 mg/dl	K 4.1 mEq/L	
	$\gamma$ -GTP 435 IU/L	Cl 105 mEq/L	
	ALP 253 IU/L	FBS 93 mg/dl	
血清学的検査	CRP 0.3mg/dl		
	HA-IgM(-), HBs-ag(-), HCV-ab(-)		
	CMV-IgM(-)		
	EB VCA-IgM(-), EBNA × 40		
免疫学的検査	蛋白分画	ANA × 20	
	TP 10.6g/dl	ASMA × 640	
	Alb 40.3%	AMA (-)	
	$\alpha$ 1-glb. 1.9%		
	$\alpha$ 2-glb. 7.4%		
	$\beta$ -glb. 8.5%		
	$\gamma$ -glb. 41.9%		
凝固学的検査	HPT 88.5%	AT-III 73%	
	PT 74%	Fib. 230mg/dl	
	APTT 52.1sec	FDP 5 $\mu$ g/ml	



LB : liver biopsy

図 2 症例 2 臨床経過

は急速に減少したが正常値には至らず、2ヶ月後にはトランスアミナーゼの再増加を認め SNMC60ml/日の併用下に、UDCA を900mg/日に増量した。その後トランスアミナーゼは正常化、図 2 下に示した赤沈、IgG、抗核抗体、抗平滑筋抗体価なども減少した。しかし、2 回目の生検組織では改善が弱く、治療開始約 1 年後に再度トランスアミナーゼが増加し、SNMC 併用も再開した。一時的にトランスアミナーゼは正常値となったが、その約半年後に、再び増加し、抗核抗体、抗平滑筋抗体価の増加も認め、SNMC を中止し、プレドニゾロン15mg/日の併用を開始した。その後、トランスアミナーゼは正常値を維持し、抗核抗体、抗平滑筋抗体価も減少しつつある。

病理組織：UDCA 治療開始直後の肝生検像では、門脈域にリンパ球を主体とする炎症細胞の浸潤と門脈域周囲に piecemeal necrosis を、また、実質内に炎症細胞の浸潤を強く認めた。（図 3）

UDCA 投与開始約 7 ヶ月後、平成 8 年の肝生検像では、piecemeal necrosis、実質炎ともに、軽度だが改善していた。（図 4）

ステロイド投与開始約 1 年後、平成 10 年 6 月の肝生

検像では、piecemeal necrosisは消失し、炎症細胞の浸潤はごく軽度であった。また、実質炎も認めなかった。(図5)

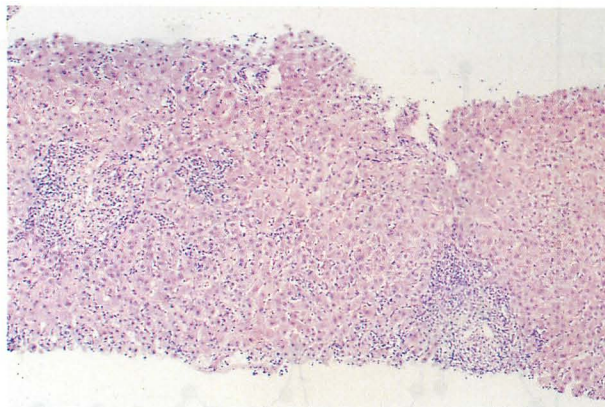


図3

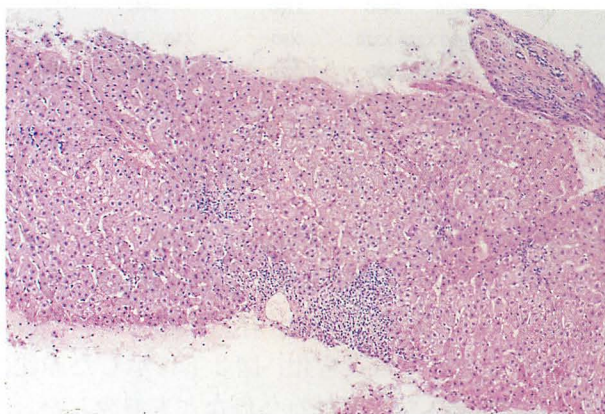


図4

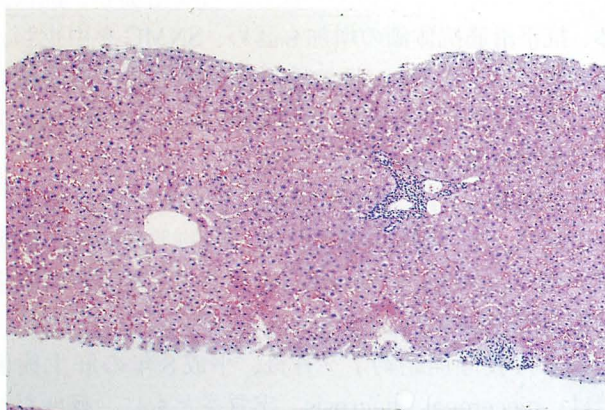


図5

## 考 察

本邦の AIH では、欧米のものと比較し、高齢女性に好発し、HLA-DR4 陽性の頻度が高く、進展も緩徐なものも多く存在するなどの特徴がある<sup>3)</sup>。治療としてはプレドニゾロンなどの免疫抑制療法が一般的である。一方、UDCA は肝細胞障害作用のあるデオキシコール酸やタウロコール酸などの胆汁酸と置換することにより細胞障害性胆汁酸を減少させ、肝機能を改善させるなどの抗胆汁うっ滞作用と HLA クラス I、クラス II 抗原の表出の抑制、リンパ球による免疫グロブリン産生の抑制、IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$  産生抑制などの免疫抑制作用を持つと報告されている。また、グルココルチコイド受容体を活性化しステロイド様作用を発現する可能性も示唆されており<sup>4)</sup>、田中等は AIH 治療において現時点における UDCA の適応を 1) 全身症状がほとんどないか軽微な症例、2) グルココルチコイドが副作用などのために使用できないかあるいは使用しづらい症例、3) グルココルチコイド単独ではコントロールが困難な症例、4) 肝機能が急速に悪化していない症例、5) 原発性胆汁性肝硬変などの臨床像を併せ持ついわゆるオーバーラップ症候群の症例としている<sup>5)</sup>。

以前に報告した 1 症例を含め<sup>6)</sup>今回検討した 4 症例では、全て自覚症状がほとんどなく、肝機能の急速な悪化を認めなかった。グルココルチコイドが使用しづらい例は糖尿病の合併がある症例 1 のみであった。前述のように本邦の AIH では高齢で、進行の緩徐なものも多く、上記適応の 1) と 4) を満たせば UDCA 治療の適応として良いと思われる。適応 3) についても初回治療時には UDCA 治療を先行し、症例 2、3 の様に組織の炎症が強く、組織の改善が悪い場合にステロイドなど免疫抑制療法の使用を考慮すべきかと思われる。

## おわりに

4 例の AIH に対する UDCA の治療効果を報告した。欧米と比べ、本邦の AIH には中高年発症で経過も穏やかな例が多く、このため副作用はより重要な問題となる。UDCA の AIH 治療効果は症例によりばらつきが大きいですが、ステロイドに比べ副作用の点で有利で

あり、初回治療に際してファーストチョイスとすべき薬剤の一つと考えた。

## 文 献

- 1) Mima S, Sekiya C, Kanagawa H, et al: Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy for autoimmune hepatitis. *Int Hepatol Commun* 2 : 207-212, 1994
- 2) Johnson PJ, McFarlane IG: Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 18 : 998-1005, 1993
- 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. *J Hepatol* 26 : 1207-1212, 1997
- 4) Tanaka H, Makino Y, Miura T, et al: Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by ursodeoxycholic acid. Repression of IFN- $\gamma$ -induced MHC class II gene expression via a glucocorticoid receptor-dependent pathway. *J Immunol* 156 : 1601-1608, 1996
- 5) 田中廣壽, 伊東正春, 牧野 勲: 自己免疫性肝疾患の New Wave いま、そこにある自己免疫性肝疾患治療の実際と臨床医の疑問点 AIH に対する UDCA 療法. *Medicina* 35 : 71-73, 1998
- 6) 長田淳一, 木村 聡, 佐藤幸一, 他: UDCA 投与により, 臨床的組織学的に改善をみた AIH の 1 例. *新薬と臨床* 45 : 1055 - 1060, 1996

---

## Therapeutic Effects of UDCA in Autoimmune Hepatitis

Satoshi KIMURA, Junichi NAGATA, Keiko MIYA, Koichi SATO, Makoto HARADA, Hisae ICHIHARA

Division of Internal Medicine, Komatsushima Red Cross Hospital

We experienced a case of a 63 year old female autoimmune hepatitis (AIH) patient complicated with diabetes, who was administered ursodeoxycholic acid (UDCA) at a dose of 600 mg/day with a marked clinical and histological improvement. In the present study, we report clinical results in this case as well as those in three additional cases treated with UDCA subsequently.

The patients were 3 women and 1 man aged between 58 and 64. Diagnosis was established in all cases based on AIH scoring system. The patients were treated with UDCA (600-900mg/day) and a short course of SNMC (40 to 60 ml/day, iv) was given additionally. The pretreatment GPT were 338, 412, 108 and 118 IU/L, respectively, and durations between UDCA administration and normalization of GPT level were 1 week, 3 months, 2 months and 6 months, respectively. Histological changes before the treatment were mainly lobular and periportal and fibrosis was mild except in one case. The hepatic tissues after normalization of GPT showed marked lobular and periportal improvement. Although the therapeutic effects of UDCA on AIH deviate greatly depending on the cases, it has advantages over steroids in terms of adverse effects and is considered as one of the drugs of the first choice in the initial treatment of this disease.

Key words : AIH, UDCA, SNMC, steroids

Komatsushima Red Cross Hospital Medical Journal 4 : 1-5, 1999

---