

# 症例 ステロイド投与により長期寛解を続けている HCV 陽性自己免疫性肝炎の 1 例

後藤田康夫 長田 淳一 黒川 千鶴 佐藤 幸一

小松島赤十字病院 内科

## 要 旨

症例は58歳、女性。1984年7月より非 A 非 B 型慢性肝炎として経過観察を行っていた。自己抗体陰性であったが、肝病理組織での形質細胞浸潤を伴う活動性肝炎像と高 $\gamma$ -グロブリン血症より自己免疫性肝炎を疑診し、1986年12月よりステロイドの投与を開始した。投与後、速やかに血清トランスアミナーゼ値、 $\gamma$ -グロブリンが正常化し、肝病理組織所見、肝シンチグラフィーでも改善を認めた。1990年6月に抗 HCV 抗体陽性が判明したが、ステロイド少量投与の継続により長期に安定した経過であった。1996~7年に ALT の再上昇がみられ、ALT のピークに一致して HCV-RNA 量が増加し、回復に伴い再び減少する現象がみられた。これは自己免疫性肝炎の再燃よりむしろ、ステロイド投与中の HCV 再活性化が推測された。本症は自己免疫性肝炎と C 型慢性肝炎の関連を考えるうえで興味ある症例と考え報告する。

キーワード：自己免疫性肝炎、C 型慢性肝炎、ステロイド療法

## はじめに

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis; AIH) は、肝細胞障害に自己免疫機序の関与が推定される慢性活動性肝炎である。中年女性に好発し、高 $\gamma$ -グロブリン血症と抗核抗体をはじめとする自己抗体の出現を特徴としている。しかし、時に C 型慢性肝炎が AIH と類似した臨床像を呈するため、その鑑別が問題となることがある。今回、我々はステロイドが著効し、長期寛解を続けている HCV 陽性の AIH を 1 例経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患 者：58歳、女性、清掃業

主 訴：肝機能の精査。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：両親に高血圧症あり。

現病歴：1981年頃より近医で肝障害を指摘されていたが放置していた。1984年6月30日より左下腹部痛と下痢がみられたため、7月2日に下痢と肝機能の精査を希望して当科を受診した。飲酒歴、薬剤の服薬歴はなかった。

初診時現症：身長142cm、体重59kg、血圧140/80mmHg。意識清明。結膜に貧血、黄疸を認めなかった。心音、呼吸音は清であった。腹部は肥満のため軽度膨満していたが、肝脾腫は触知しなかった。下腿に浮腫を認めなかった。

初診時検査所見：尿、末梢血に異常を認めなかった。AST、ALT、LDH の上昇を認めたが、ALP、 $\gamma$ -GTP は正常であった (ALP/ALT=0.085)。 $\gamma$ -グロブリン、IgG (正常比2.43) の著明な増加を認めた (表 1 ; 左)。

表 1 検査成績

Urine	protein(-)	TP	8.1 g/dl	ANA	(-)
	glucose(-)	Alb	49.8 %	ASMA	×20
CRP	0.6 mg/dl	$\alpha_1$ -gl	2.3 %	LKM-1	<20
Hb	12.2 g/dl	$\alpha_2$ -gl	7.6 %	抗 DNA	<80
WBC	4500 / $\mu$ l	$\beta$ -gl	11.6 %	抗 ENA	<80
Plt	11.1 ×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	$\gamma$ -gl	28.7 %	抗 SS-A	(-)
HPT	83 %	IgG	3280 mg/dl	抗 SS-B	(-)
AST	237 IU/l	IgA	162 mg/dl	HLA	DR 1
ALT	267 IU/l	IgM	154 mg/dl		DR 8
ALP	7.4 K.A	HBs-Ag	(-)		
$\gamma$ -GTP	31 IU/l	HBs-Ab	(+)		
LDH	544 IU/l	HBc-Ab	(-)		
T-Bil	0.6 mg/dl	HCV-RNA	(+) 2b		

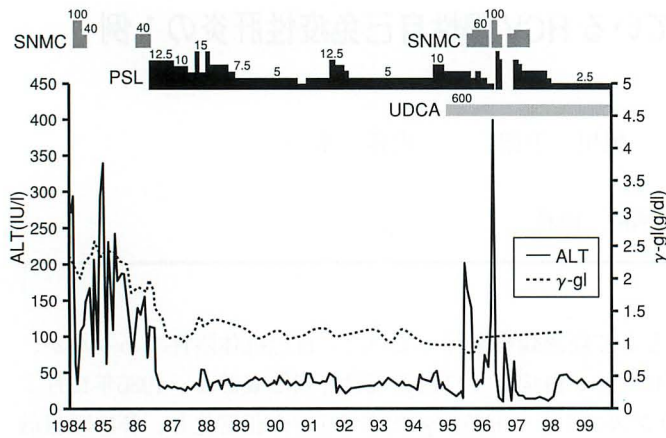


図1 臨床経過 (1)

臨床経過：初診時は非 A 非 B 型慢性肝炎と考え、強力ネオミノファーゲン C (SNMC) の投与などで経過をみていたが、ALT、 $\gamma$ -グロブリン値は改善しなかった (図1)。このため、1986年に肝生検を施行した。肝病理組織では、門脈域は形質細胞を中心とする単核細胞浸潤によって拡大し、一部にはリンパ濾胞の形成や線維化を伴っており、肝実質炎も散見される CAH 2 B の像であった (図2；左)。

抗核抗体をはじめとする各種自己抗体はほぼ陰性

(表1；右)であったが、肝病理組織所見と、ALT、 $\gamma$ -グロブリン値が高値であることより、AIHを強く疑った。診断的治療を兼ねて、1986年12月よりプレドニゾロン (PSL) を比較的少量の12.5mg/日から投与を開始した。投与後速やかにALT、 $\gamma$ -グロブリン値の正常化がみられ (図1)、肝病理組織像でも門脈域の単核細胞浸潤の減少や肝実質炎の改善が認められた (図2；右)。また、同様に肝シンチグラフィでも、肝のRI集積の亢進が認められ、PSL投与による肝機能の改善が示唆された (図3)。

1990年6月に抗C型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性が判明したが、PSLの少量投与を継続した。1999年までの約15年にわたる臨床経過については、一時期を除いて、PSL投与後はALT、 $\gamma$ -グロブリン値の寛解を維持する良好なものであった (図1)。また、本例をAIHの国際診断基準 (scoring system) にて評価を行うと、治療前11点、治療後13点となり、疑診 (probable AIH) と診断された。以上のことより、本例はAIHにHCV感染を伴ったものであると考えられた。

1996年から7年にかけて、4回のALTの再上昇が

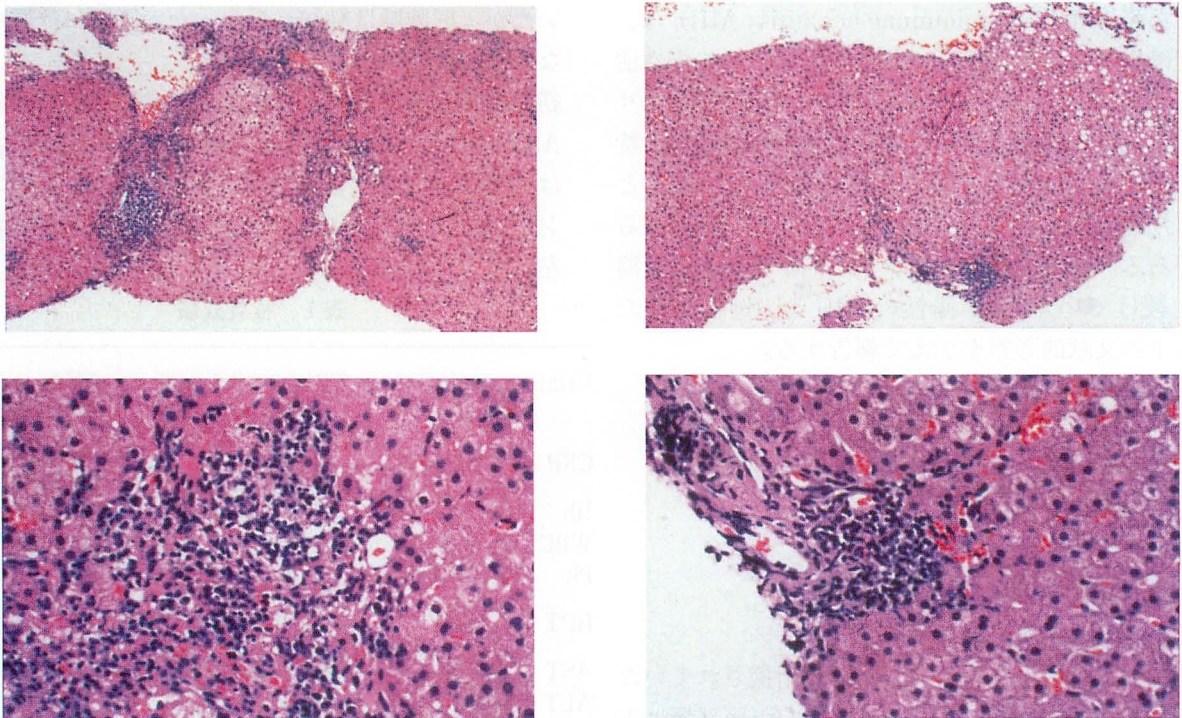


図2 肝病理組織像

左：PSL投与前 (1986. 5. 9)

右：PSL投与後 (1987. 6. 12)

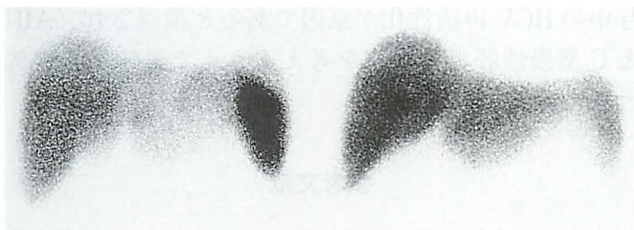


図3 肝シンチグラフィー

左：PSL 投与前 (1984. 7. 13)  
右：PSL 投与後 (1989. 11. 29)

みられた(図4)。肝病理組織像では肝実質炎の増悪がみられたが、特異的な組織学的変化はなかった。最初のALT回復時に、HCV-RNAが分岐DNAプローブ法で感度以下になり陰性化した。HCV-RNA陰性化は一時的なものであったが、この後もALTのピークに一致してHCV-RNA量が増加し、回復に伴い再び減少する変動がみられた。この肝炎再燃の原因は不明であるが、AIHの再燃よりむしろ、PSL投与中のHCVの再活性化による免疫応答の可能性が考えられた。

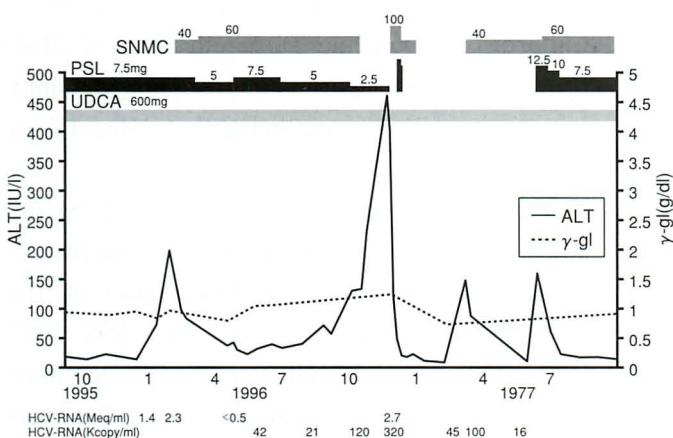


図4 臨床経過 (2)

## 考 察

AIHは、1956年にMackayら<sup>1)</sup>がLE細胞現象陽性の慢性活動性肝炎例を報告して以来、その発症、病態の進展には自己免疫機序が深く関わるとされている。血清中には抗核抗体(ANA)以外に抗平滑筋抗体(ASMA)、肝腎ミクロソーム抗体(LKM)-1抗体、アジア糖蛋白受容体抗体などの自己抗体が検出されるが、肝細胞への臓器特異性や細胞障害機構については不明である。しかし、AIHには特異的な血清診断や組織診断は現在のところ確立しておらず、わが国の

診断指針<sup>2)</sup>でも、最終的診断は国際診断基準(scoring system)を参考とすることが示されている。

本例は中年女性に発症した非A非B型慢性肝炎であり、高γ-グロブリン、IgG血症を伴うこと、組織学的に形質細胞浸潤を伴う慢性活動性肝炎を認めたこと、PSLが奏効し寛解となったことなどよりAIHであると考えられた。しかし、ANA陰性、ASMA弱陽性と自己抗体がほぼ陰性であること、遺伝的素因としてのHLA-DR4も陰性であることからわが国の典型的なAIHとは異なるものであり、HCV感染を伴っていることも問題である。Zeniyaら<sup>3)</sup>はAIHにおけるHCV陽性群と陰性群を比較し、HCV陽性群はANA抗体価が低く(×80:×640)、HLA-DR4陽性率も低い(60%:100%)ことを報告しており、本例もこれに矛盾しないものである。

わが国ではHCV感染者が多く、肝炎ウイルスマーカーは原則的として陰性とされているが、AIH患者には約10%のHCV陽性例が存在している<sup>4)</sup>。また、C型慢性肝炎では自己抗体出現頻度が高く、ANA、ASMAの陽性率は15~34%とされており<sup>5)</sup>、自己免疫性疾患の合併も少なくない。このため本例のように両者間の鑑別、すなわちAIHにHCV感染を伴うのか、C型慢性肝炎に自己免疫現象を伴うのかの診断が困難な場合がある。Cassaniら<sup>6)</sup>はAIHにはhomogenous型ANAとアクチン特異的ASMAが特徴的であり、C型慢性肝炎とは自己抗体の染色パターンが異なると報告している。また、Hanoら<sup>7)</sup>はAIHとHCV-RNA陽性AIH、C型慢性肝炎の肝組織を比較したところ、HCV-RNA陽性AIHはC型慢性肝炎と組織学的に重複する部分が多く、むしろ多くはC型慢性肝炎に自己免疫現象を伴うもので、炎症所見が強い残りがAIHにHCV感染を伴うものではないかと報告している。これらの報告はまだ一般的ではなく、両者の鑑別診断についてはさらなる検討が必要である。

国際診断基準(scoring system)は性別、肝機能、自己抗体、生活歴、遺伝的因子、病理組織、治療反応性などをスコア化し、合計点によりAIHの疑診、確診の判定を行うものである<sup>8)</sup>。国際診断基準で本例の評価を行うと、自己抗体が陰性、HCVマーカーが陽性などのマイナス要因があるにも関わらず、治療前11点となり、疑診(probable AIH)と診断される。渡辺ら<sup>9)</sup>はHCV陽性のAIHではスコアが境界線上である10点にピークがあるとし、10点以上の症例ではイン

ターフェロン (IFN) が有効であった症例はみられないが、PSLあるいはウルソデオキシコール酸(UDCA)の治療有効率は85%以上であったと報告している。治療前11点となる本例もPSLが著効したことより治療後13点とかわらず疑診と評価された。国際診断基準に準じた診断はHCV陽性のAIHについても有用であり、最も問題となる治療法選択にも役立つと考えられる。

経過中の一時期、1996年から7年にかけて、ALTが再上昇し、これに伴いHCV-RNAが一時的に陰性化するなどHCV-RNA量が増減する現象がみられた。Fongら<sup>10)</sup>はC型慢性肝炎患者にPSLを投与するとALTの減少とHCV-RNAの増加を認め、7週間で漸減中止するとALTのリバウンドとHCV-RNAの減少を認めたと報告している。これに対しYoshikawara<sup>11)</sup>は自己抗体陽性のC型慢性肝炎(AIH score14)に対し短期間のPSLを投与したところ、ALT、HCV-RNAの増加を認めたが、中止するとALTは正常化しHCV-RNAは陰性化した症例を報告している。彼らはB型肝炎におけるリバウンド現象と同様の現象ではないかと考察しているが、自己免疫現象との関連は明らかでない。本例はPSL長期投与中であつたことが異なるが、経過中のALT、HCV-RNAの動きはYoshikawaraらの報告例に類似している。本例でもPSL投与中に何らかを契機としてHCVの再活性化と免疫応答が出現し、肝障害を再発症した可能性が考えられる。

AIHの発症<sup>12)</sup>にはウイルス感染によるmolecular mimicryの存在が重要であるとの説があり、HCV感染により自己免疫反応が惹起される可能性がある。LKM-I抗体はHCV感染を伴う2b型AIHで検出されるが、むしろ本抗体はC型慢性肝炎経過中のepiphenomenonであると考えられており<sup>13)</sup>、現在のところ両者の直接的関連は明確ではない。本例のようにAIHとC型慢性肝炎の両者の症状を呈する症例の検討を重ねることで本疾患における肝細胞障害機構の一端が解明されることを期待する。

#### おわりに

ステロイドが著効し長期寛解を続けているHCV陽性、自己抗体陰性のAIHの1例を報告した。経過中の肝炎再燃は、AIH再燃よりむしろ、ステロイド投

与中のHCV再活性化が原因であると推測され、AIHとC型慢性肝炎の関連を考えるうえで興味ある症例と考えられた。

#### 参考文献

- 1) Mackay IR, Taft LT, Cowling DC: Lupoid hepatitis. *Lancet* ii: 1322-1326, 1956
- 2) 戸田剛太郎: 自己免疫性肝炎診断指針. *肝臓* 37: 298-300, 1996
- 3) Zeniya M, Aizawa Y, Watanabe F et al: HCV-marker-positive autoimmune-type chronic active hepatitis: a possible relation between HCV infection and liver autoreaction. *Liver* 14: 206-212, 1994
- 4) 戸田剛太郎, 銭谷幹男, 渡辺文時: 自己免疫性肝炎の全国集計結果および診断指針の改訂について. 厚生省難治性の肝炎調査研究班自己免疫性肝炎分科会平成7年度報告書: pp 7-8, 1996
- 5) Clifford BD, Donahue D, Smith L et al: High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 21: 613-619, 1995
- 6) Cassani F, Cataleta M, Valentini P et al: Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 26: 561-566, 1997
- 7) Hano H, Takasaki S, Nakayama J: Autoimmune forms of chronic hepatitis associated with hepatitis C virus (HCV) infection with and without HCV-RNA: histological differences from pure autoimmune hepatitis and chronic hepatitis C. *Pathol Int* 50: 106-112, 2000
- 8) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al: International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 31: 929-938, 1999
- 9) 渡辺文時, 銭谷幹男, 安部宏, 他: 自己免疫性肝炎に対する治療とAIHスコアの検討. *肝臓* 38: 646-653, 1997
- 10) Fong TL, Valinluck B, Govindarajan S et al: Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in

- chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 107 : 196–199, 1994
- 11) Yoshikawa M, Toyohara M, Yamane Y et al: Disappearance of serum HCV-RNA after short-term prednisolone therapy in a patient with chronic hepatitis C associated with autoimmune hepatitis-like serological manifestations. *J Gastroenterol* 34 : 269–274, 1999
- 12) 銭谷幹男: 自己免疫性肝炎における肝細胞障害機序. *肝胆臓* 38 : 495–500, 1999
- 13) Strassburg CP, Manns MP: Autoimmune hepatitis versus viral hepatitis C. *Liver* 15 : 225–232, 1995

---

## Long-Term Steroid Therapy of Autoimmune Hepatitis Associated with HCV Infection

Yasuo GOTODA, Junichi NAGATA Chizuru KUROKAWA, Koichi SATO

Division of Internal Medicine, Komatsushima Red Cross Hospital

The patient was a 58-year-old woman, who was under observation due to chronic non-A non-B hepatitis since July 1984. Although autoantibody was negative, autoimmune hepatitis (AIH) was suspected due to the picture of chronic active hepatitis with a predominantly lymphoplasmacytic infiltration in the biopsied liver tissue and serum hypergammaglobulinemia. Administration of corticosteroid was started for probable AIH from December 1986. The serum aminotransferases and gammaglobulin were quickly normalized, and histological, scintigrafical findings of the liver were also improved. Although anti-HCV antibody was found to be positive in June 1990, a stable course was followed with a low-dose corticosteroid therapy. In 1996-7, serum ALT elevation was observed with an increase of serum HCV-RNA level, subsequently, the ALT level was normalized and HCV-RNA level was also decreased again. These suggested HCV expansion during corticosteroid therapy occurred, rather than AIH reactivation did. The present case was interesting in considering the relationship between AIH and chronic hepatitis C.

Key words : autoimmune hepatitis, chronic hepatitis C, corticosteroid therapy

Komatsushima Red Cross Hospital Medical Journal 6 : 113–117, 2001

---