

抗核抗体陰性，肝腎マイクロゾーム-1抗体陰性で， 抗平滑筋抗体陽性であった自己免疫性肝炎の1例

宮内 俊一 蓮池 悟 黒木 穰二 坂元 秀杜
永田 賢治 宇都 浩文 林 克裕 南 寛之¹⁾
坪内 博仁²⁾

要約：40歳の男性。2004年2月，検診で肝機能障害（AST 102 IU/L，ALT 291 IU/L）を指摘され，3月5日近医入院。肝炎ウイルスマーカー陰性および抗核抗体（ANA）は陰性でエコー上脂肪肝も認めなかった。安静臥床のみで経過観察されていたが，AST 106 IU/L，ALT 312 IU/Lと改善せず，同26日当科入院となった。生活歴，既往歴に特記すべきことなし。家族歴：父，妹，伯父が関節リウマチ。入院時現症では肝腫大を認めず。血液生化学検査AST 102 IU/L，ALT 297 IU/L，LDH 185 IU/L， γ -GTP 76 IU/L，ALP 261 IU/L，各種ウイルスマーカー陰性，自己抗体は抗平滑筋抗体（ASMA）のみ320倍と陽性であった。肝生検組織では慢性活動性肝炎の所見であり，治療開始前の自己免疫性肝炎（AIH）国際診断基準ではスコア15点と疑診例に該当した。AIHと考え4月6日よりプレドニゾロン30mg/日の内服を開始したところ，AST，ALTは正常化した。その後プレドニゾロンを減量し現在12.5mg/日で外来通院中であり，経過は良好である。ASMAはAIH国際診断基準において診断に必要な検査項目とされているにも関わらず，現在保険適応外のままである。また，ANAに比べ，一般臨床医には認知度が低い検査である。そのため，本例のようにASMAのみが陽性で， α 2-グロブリンの高値など特徴的な所見を認めないAIH症例は，その診断が遅れたり，または見過ごされたりする可能性もある。今後ASMAの早期の保険収載が望まれるとともに，一般臨床医にも周知が必要と考えられる。

〔平成17年12月1日入稿，平成18年1月16日受理〕

はじめに

自己免疫性肝炎（AIH）は慢性活動性肝炎の原因の一つで，抗核抗体（ANA），肝腎マイクロゾーム（LKM）-1抗体，可溶性肝蛋白（SLA）抗体，抗平滑筋抗体（ASMA）などの自己抗体のいずれか，あるいは複数の抗体が陽性で，脂肪肝，アルコール性，ウイルス性，薬剤性などの肝機能障害を来す原因が除外されて診断される。現在，AIHは4つの型

に分類されている。そのうち，ANA，SLA抗体，LKM-1抗体が陰性でASMAのみが陽性となる症例はⅠ型AIHに分類され，比較のまれと言われている。今回，我々はⅠ型AIHが疑われた1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：40歳の男性。
主 訴：全身倦怠感。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：父，妹，伯父が関節リウマチ。
生活歴：アルコール，機会飲酒（30歳以降は年に2，3回程度），喫煙20本/日×20年，輸血歴およびアレルギー歴なし。

宮崎大学医学部第2内科

- 1) 医療法人善仁会市民の森病院
- 2) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座消化器疾患・生活習慣病学

現病歴：生来健康であった。2004年2月会社の検診で初めて肝機能障害を指摘され、近医を受診した。全身倦怠感を自覚し、AST 102 IU/L、ALT 291 IU/Lと肝機能障害を認めたため、精査加療目的で同院へ入院した。HBs-Ag、HCV-Ab、ANAすべて陰性で、腹部超音波検査上も脂肪肝の所見はなかった。安静のみの治療で経過観察されたが、肝機能が改善しないため、同月26日に当科へ転院となった。入院時現症：身長180.5cm、体重80kg、BMI 24.6。腹部所見を含め、特記すべき事項なし。

入院時検査所見（表1）：赤沈は18mm/hrと軽度亢進しており、末梢血、凝固機能は基準範囲内であった。生化学検査ではAST 102 IU/L、ALT 297 IU/Lと高値で、IgG値は基準範囲内であった。各種ウイルスマーカーはすべて陰性で、線維化マーカー（P-ⅢP、ヒアルロン酸、Ⅶ型collagen-7S）、腫瘍マーカー（AFP、PIVKA-Ⅱ）、血清・尿中銅、血清鉄、フェリチンいずれも基準範囲内であった。HLAの検索ではDR4、DR8陽性であった。

腹部超音波検査：肝臓内部エコーは均一で、肝腎コ

ントラストの増強やbright liverなどの脂肪肝の所見は認めなかった。S8に径10mmのhemangioma、S5/8に径7mmのcyst、S2に径8mmの石灰化病変を認めたが、胆管拡張は認めなかった。また、胆嚢に径11mm大のpolypを認めた。脾腫は認めなかった。

抗核抗体陰性、血清IgGは基準範囲内であったが、自己抗体についてさらに検索したところ、抗LKM-1抗体は陰性で、抗平滑筋抗体が320倍と陽性であった。

肝組織像（図1）：門脈域は拡張し、形質細胞、リンパ球を初めとする炎症細胞の浸潤がみられた。spotty necrosisやpiecemeal necrosisが諸所に見られるものの、bridging fibrosisは認めず、chronic hepatitis A1F1の所見であった。

臨床経過（図2）：入院時現症および検査所見を国際診断基準（表2）に従ってスコアリングすると計15点であり、AIH疑診となった。プレドニゾロン（PSL）30mg/日の投与を開始したところ、トランスアミナーゼはしだいに低下し、ASMAも320倍か

表1．入院時検査所見．

ESR	18 mm/hr	Chemistry	TP-Ab	(-)
urinalysis		TP	7.54 g/dl	IgM-HA-Ab (-)
OB	(-)	Alb	4.66 g/dl	HBs-Ag (-)
WBC	(-)	-1 glb.	2.5 %	HBs-Ab (-)
Pro.	(-)	-2 glb.	6.4 %	HBc-Ab (-)
Glu.	(-)	-glb.	8.2 %	HCV-Ab (-)
feces		-glb.	18.2 %	HCV-RNA定性 (-)
OB	(-)		(0.84g/dl)	EBV-VCA-IgG 160 倍
CBC		T-Bil	0.4 mg/dl	EBV-VCA-IgM 10 倍未満
WBC	5,100 / μl	AST	102 IU/L	EBV-EBNA 40 倍
neut.	55.9 %	ALT	297 IU/L	抗核抗体 (-)
lympho.	33.3 %	LDH	185 IU/L	抗LKM-1抗体 (-)
mono.	7.4 %	-GTP	76 IU/L	抗ミトコンドリア抗体 (-)
eosino.	3.1 %	ALP	261 IU/L	抗平滑筋抗体 (ASMA) 320 倍
baso.	0.3 %	Ch-E	348 IU/L	抗TG抗体 (-)
RBC	430 × 10 ⁴ / μl	血清Cu	68 μg/dl	抗TPO抗体 (-)
Hb	14.3 g/dl	尿中Cu	67.3 μg/day	P-ⅢP 0.48 U/ml
Hct	42.9 %	Fe	101 μg/dl	ヒアルロン酸 9 ng/ml以下
Plt	23.1 × 10 ⁴ / μl	フェリチン	231.8 ng/ml	Ⅶ型collagen-7S 3.3 ng/ml
Coagulation		Serology		PIVKA 32 mAU/ml
PT	105 %	CRP	0.1 mg/dl	AFP 5.1 ng/ml
HPT	110 %	TSH	2.42 μIU/ml	
		fT3	2.34 pg/ml	HLA-DR DR4, DR8
		fT4	1.27 ng/ml	
		IgG	1550 mg/dl	

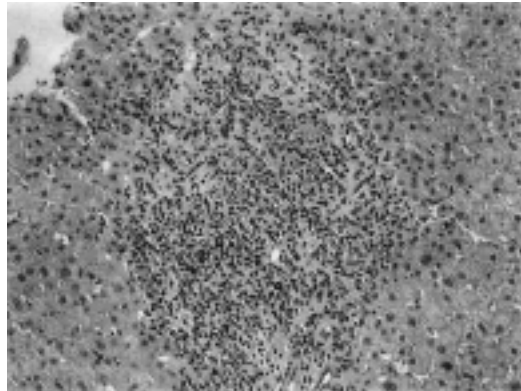


図1．肝生検所見．
門脈域の拡張，形質細胞の浸潤が見られ，spotty necrosisやpiecemeal necrosisがところどころに見られる．

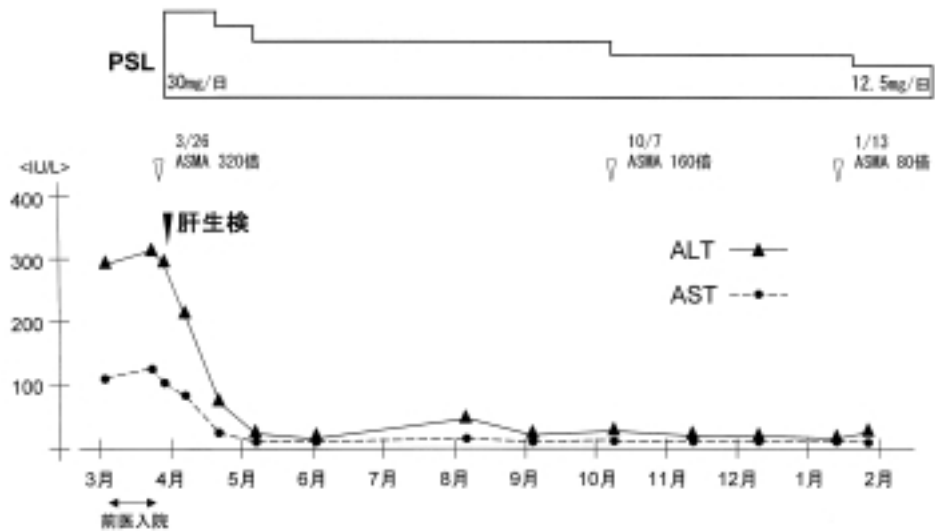


図2．臨床経過．

ら80倍へと低下した。現在，PSL 12.5mg/日まで減量しているが，検査所見の増悪傾向はなく，経過良好である。

考 察

AIHは慢性活動性肝炎（chronic active hepatitis；CAH）の1種類で，自己抗体が高力価陽性，女性に好発し，肝組織に形質細胞の浸潤を認め，コルチコステロイド剤（CS）などの免疫抑制剤が著効するなどの特徴を有している。本症例は，検診で初め

て肝障害を指摘されたが，HBVおよびHCV関連マーカーはすべて陰性でウイルス性肝炎は否定された。病歴より，アルコール性および薬剤性肝障害は否定的で，脂肪肝も超音波検査所見から除外された。さらにANA，抗DNA抗体および抗LKM-1抗体は陰性で，グロブリン・IgG値は基準範囲内であったため，AIHの可能性は低いと考えられた。しかしながら，関節リウマチの濃厚な家族歴もあることからASMAのみ陽性のAIHの可能性を考えた。ASMAは320倍と陽性で，肝生検組織では門脈域に形質細胞

胞を認め、AIHに矛盾しないCAHの所見であったため、ANA陰性・ASMA陽性AIHと診断し、CS治療を開始した。CSに対する反応は良好で、さらに本邦のAIHに特徴的といわれるHLA-DR4が陽性²⁾であった。AIH国際診断基準のスコアリングシステムに従うと「疑診」の判定であったが、CS治療に対する反応性を考慮にいれると、AIHの診断は妥当であると考えられた。

Mannsらは、AIHをANA陽性の 型、LKM-1抗体陽性の 型、SLA抗体陽性の 型、ASMA陽性の 型に分類した(表3)³⁾。本症例では、SLA抗体の検索ができなかったが、ASMAのみ陽性であることから、Mannsらの提唱した 型に該当する

と考えられた。しかしながら、最近ではCzajaらはこのような分類は用いず、ASMA陽性症例を 型に包括する概念を提唱しており、Mannsらも同様の意見を述べている。

厚生労働省難治性肝疾患調査研究班の全国集計によると、1990年以降に診断された496例のAIHのうちANA陰性例はわずか23例で、そのうちASMA陽性例は18例(3.6%)であった⁴⁾。ANA陰性・ASMA陽性AIHは、これまで若年者の頻度が高く⁵⁾、トランスアミナーゼが比較的高値である⁴⁾などの特徴を有するとされていたが、本邦においても、小児期に発症し、早期に肝硬変に進展したという報告がある⁶⁾。一方、CSの有効性などの点において、ANA陽性

表2. 自己免疫性肝炎の診断基準(改訂scoring system).

		International autoimmune hepatitis group ¹⁾	
1) 性	女性	+ 2	8) 平均飲酒量
2) ALP: AST(あるいはALT)比	<1.5	+ 2	<25g/日
	1.5-3.0	0	>60g/日
	<3.0	- 2	9) 肝組織所見
3) 血清グロブリンあるいはIgG (正常上限値との比)	>2.0	+ 3	Interface肝炎
	1.5-2.0	+ 2	リンパ球形質細胞優位な浸潤
	1.0-1.5	+ 1	肝細胞口ゼット形成
	<1.0	0	上記を全て欠く
4) ANA, SMAあるいはLKM-1	>1:80	+ 3	胆管病変
	1:80	+ 2	他の病変
	1:40	+ 1	10) 他の自己免疫疾患
	<1:40	0	付加的項目
5) AMA陽性		- 4	他の限定された自己抗体陽性
6) 肝炎ウイルスマーカー	陽性	- 3	HLA DR3あるいはDR4
	陰性	+ 3	治療に対する反応 寛解
7) 服薬歴	陽性	- 4	再燃
	陰性	+ 1	総合点数の評価
			治療前 >15 AIH確診
			10-15 AIH疑診
			治療後 >17 AIH確診
			12-17 AIH疑診

表3. 自己抗体による自己免疫性肝炎の亜分類.

	ANA	LKM-1	SLA	SMA
1型	+	-	-	-
2a型	-	+	-	-
2b型	-	+	-	-
3型	-	-	+	±
4型	-	-	-	-

ANA: anti-nuclear antibodies, LKM-1: liver-kidney microsomal antibodies, SLA: antibodies against soluble liver antigens, SMA: smooth muscle antibodies.

のAIHとの間に臨床的大きな差異はないとの報告もある。

AIHはCSが奏効する疾患とされているが、急速に肝硬変に進展する活動性の高いCAHである事を忘れてはいけない。Bearnらは26症例のAIHを検討し、早期に肝硬変に進展する傾向があることを示した⁷⁾。また、AIHの発症様式は一様ではなく⁸⁾、急性肝炎様の発症や劇症肝炎様の経過を辿る例もある¹⁰⁾。急性発症のAIHはいったん劇症化するとCSの効果が乏しく、本邦では25例中24例が死亡したとの報告がある⁹⁻¹⁰⁾。このように急性に発症し重症で予後不良な経過を示す症例も少数ながら存在することから、AIHの早期診断・早期治療は極めて重要と考えられる。

本症例は、肝機能異常を指摘されてからCS治療に至るまでに、約2カ月の期間を要している。ASMAを測定できなかった事が診断の遅れた要因の一つと考えられるが、ASMAは保険に未収載の検査であるため、一般の臨床現場で容易に測定する事ができない。そのため、本症例のようにASMAのみが陽性で、高グロブリン血症などのAIHに特徴的な所見がないAIHは、診断が遅れたり、原因不明の肝障害として見過ごされる事が起こりうる。上述したようにAIHは早期に肝硬変に進展する疾患であり、早期診断・早期治療が必要である。ASMAは本邦のAIH診断基準に必要とされているので、早期の保険収載が強く望まれる。

参考文献

1) Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report :

International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993 ; 18 : 998-1005.

- 2) Seki T, Kiyosawa K, Inoko H, et al. Association of autoimmune hepatitis with HLA-Bw54 and DR4 in Japanese patients. *Hepatology*. 1990 ; 12 : 1300-4.
- 3) Manns MP, Kruger M. Immunogenetics of chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 1994 ; 106 : 1676-97.
- 4) Toda G, Zeniya M, Watanabe F. Present status of autoimmune hepatitis in Japan-correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol*. 1997 ; 26 : 1207-12.
- 5) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎. 別冊臨床領域別症候群シリーズ 8 肝・胆道系症候群 其他の肝・胆道系疾患を含めて 肝臓編(下巻), 日本臨床社. 1995 : 526-33 .
- 6) 渡辺明治, 沖田英明, 安村敏. 自己免疫性肝炎 型の一小児例. *Pharma Medica* 1995 ; 13 : 185-93.
- 7) Bearn AG, Kunkel HG, Slater RJ. The problem of chronic liver disease in young women. *Am J Med*. 1956 ; 21 : 3-15.
- 8) 松下栄紀, 鶴浦雅志, 古沢明彦, 他. 自己免疫性肝炎の発症様式の検討. *肝臓* 1988 ; 29 : 1357-61 .
- 9) 中館一郎, 岩井正勝, 中村篤志, 他. 重症発症を呈した自己免疫性肝炎の3例. *肝臓* 1993 ; 34 : 665-71 .
- 10) 中野善之, 古田清, 土屋公明, 他. 経過中劇症化し肝不全で死亡した自己免疫性肝炎の2症例. *肝臓* 1988 ; 29 : 1253-8 .
- 11) 串田誉名, 井上和彦, 与芝真. 自己免疫性肝炎の劇症化例. *新薬と治療* 1994 ; 44 : 37-9 .