

**症例報告**

**14 年の時を経て再燃した自己免疫性肝炎の 1 例**

佐藤美並<sup>1)</sup> 中井亮太郎<sup>2)</sup> 藤原秀<sup>2)</sup> 神野正隆<sup>2)</sup> 守護晴彦<sup>2)</sup> 上田善道<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>恵寿総合病院 2020 年度臨床研修医 <sup>2)</sup>恵寿総合病院 消化器内科 <sup>3)</sup>金沢医科大学 病理学 II

**【要旨】**

症例は 60 歳男性。14 年前に原因不明の劇症肝炎に対してプレドニゾロンでの治療が行われ、その後継続治療されず終診となっていた。5 日前から倦怠感があり前医を受診、肝障害を指摘されて紹介となった。黄疸を認め、血液検査では肝胆道系酵素の上昇を認めた。血清学的にウイルス感染は否定的で、膠原病関連の抗体は陰性、IgG 上昇は認めなかった。腹部単純 CT では肝腫大・門脈域の低吸収を認めた。肝生検ではインターフェイス肝炎と軽度の線維化を認めた。14 年前の肝生検標本を再検討したところ同様の肝炎所見を呈していた。前回副腎皮質ステロイドが著効しており、自己免疫性肝炎が疑われた。14 年前も自己免疫性肝炎であったと考えられる。また、肝線維化は前回と比較し進行はみられなかった。治療はプレドニゾロン 60mg 内服で開始、黄疸や肝障害が軽快し漸減した。第 50 病日にプレドニゾロン 25mg で退院した。現在プレドニゾロン 5mg を内服中で再燃はみられていない。自己免疫性肝炎は再燃しやすいことが知られている。今回、肝線維化が軽度であったことが長期間鎮静化していた理由と考えられるが、再燃の可能性があることからステロイド維持療法の継続や少なくとも定期的な通院は必要と考えられる。

**Key Words :** 自己免疫性肝炎, 再燃, 副腎皮質ステロイド

**【はじめに】**

自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis : AIH) は 1950 年に Waldenström<sup>1)</sup>により最初の症例報告がされ、1965 年に Mackay が慢性活動性肝炎の病態形成には自己免疫現象が関与するとの立場から Autoimmune hepatitis という病名を提唱した<sup>2)</sup>。原因は依然として不明であるが、肝細胞障害の成立に免疫機序の関与が想定されている。急性肝炎様に発症することがあり、急性発症例の一部は急性肝不全へと進行し予後が悪くなることが知られている<sup>3)</sup>。ステロイド治療が行われると、原則中止は困難であるが、副腎皮質ステロイドが 10mg 以下の維持療法により ALT 及び IgG が基準値範囲内に 24 ヶ月以上維持されている症例では内服の中止を検討できる。ただし、中止後も生涯モニタリングは必要であるとされている<sup>4)</sup>。今回我々は、14 年という長期間鎮静化されていた AIH の再燃による急性肝炎を経験し

たので報告する。

**【症例】**

患者：60 歳男性  
 主訴：倦怠感  
 既往歴：X-30 年胆嚢摘出術、X-14 年に原因不明の劇症肝炎（ステロイド治療で改善しその後は内服加療されず終診）  
 内服薬：なし  
 家族歴：特記事項なし  
 生活歴：飲酒：ビール 350ml×1 本/週、喫煙：30 本/日（40 年）  
 現病歴：X 年 6 月 9 日頃より倦怠感が出現し、6 月 11 日に健康診断の血液検査で肝障害を指摘された。6 月 13 日に近医内科受診し肝障害増悪を認め紹介となった。  
 入院時現症：身長 176.2cm，体重 78.8kg，

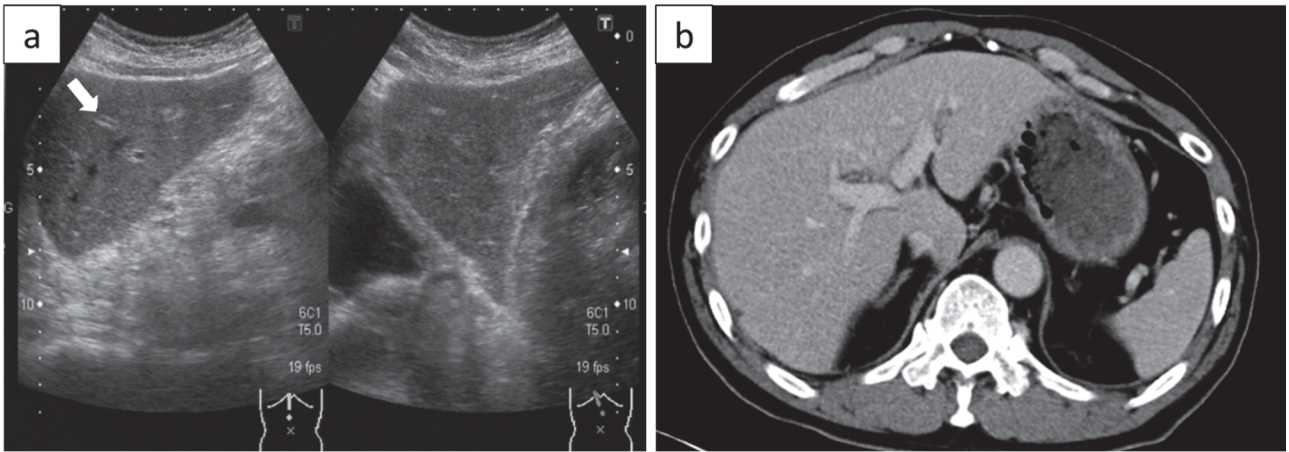


図1 画像所見 a 腹部超音波：門脈の輝度上昇（白矢印）を認める。胆管拡張は認めない。  
b 腹部造影 CT：肝腫大および門脈周囲の低吸収域を認める。

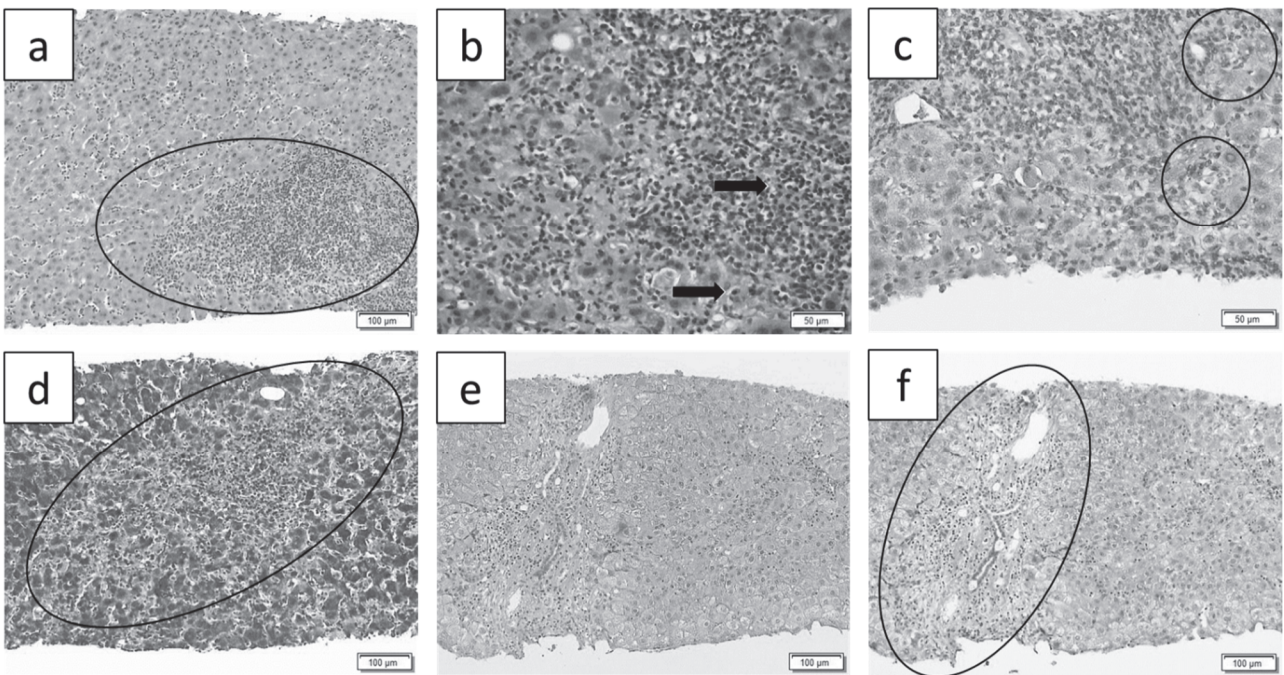


図2 病理所見  
a H-E 染色：門脈域に高度リンパ球浸潤（丸表示）  
b H-E 染色：形質細胞浸潤（黒矢印）， interface 肝炎を認める  
c Masson trichrome 染色：不完全なロゼット形成（丸表示）を認める  
d Ki67：軽度線維化（丸表示）を認める  
e H-E 染色（弱拡大）  
f Masson trichrome 染色：14 年前の標本 同様の interface 肝炎と軽度線維化（丸表示）を認める

BMI25.4kg/m<sup>2</sup>，体温 35.9℃，血圧 100/70mmHg，  
脈拍 82/分 整，呼吸数 18/分，血中酸素飽和度 96%  
（Room Air），意識清明，羽ばたき振戦なし，皮膚  
黄染あり，眼瞼結膜蒼白なし，眼球結膜黄染あり，  
胸部：呼吸音清，心雑音聴取せず，腹部：平坦 軟，  
圧痛なし，腸雑音減弱亢進なし，肝は右肋弓下に 3  
横指触知する，脾は触知せず，下腿浮腫なし  
入院時検査所見：異常高値には下線，異常低値には

二重下線を引いた。

WBC 6170/μl，Hb 15.4 g/dl，Plt 22.0×10<sup>4</sup>/μl，CRP  
0.25 mg/dl，Na 140 mEq/l，K 4.5 mEq/l，Cl 107  
mEq/l，BUN 10.1 mg/dl，Cr 0.76 mg/dl，AST 1351  
IU/l，ALT 2227 IU/l，γ-GTP 268 IU/l，LDH 561  
IU/l，NH<sub>3</sub> 50 μg/dl，TP 7.3 g/dl，Alb 4.1 g/dl，IgG  
1574 mg/dl，IgA 189 mg/dl，IgM 55 mg/dl，PT(%)  
82.5%，PT(秒) 13.6 秒，PT-INR 1.11，APTT 32.5，

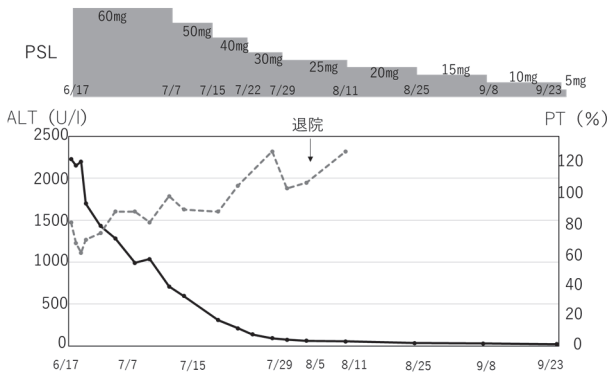


図3 臨床経過  
 プレドニゾロン 60mg で治療開始したところ速やかに ALT や PT は改善した。10mg ずつ減量し入院第 50 日に 25mg で退院とした。

FT3 3.81 pg/mL, FT4 1.63 ng/mL, TSH 1.08 μIU/mL, HBS-Ag(CLIA) (-), HBc-IgM (-), HCV 抗体(-), CMV-IgG (+), CMV-IgM (-), EBV-IgG 1280 倍, EBV-IgM <10 倍, EBV-EBNA 抗体 40 倍, HA-IgG 抗体 (-), HEV-IgA 抗体(-), 抗核抗体 40 倍, 抗ミトコンドリア M2 抗体(-)

腹部超音波検査 (図 1a) : 門脈の輝度上昇が認められた。胆管拡張は認められなかった。

腹部造影 CT 検査 (図 1b) : 肝の腫大および門脈周囲の低吸収域が認められた。また、脾は軽度腫大していた。

肝生検: 門脈域に高度リンパ球浸潤, 形質細胞浸潤, インターフェイス肝炎 (図 2a, 2b) が認められ, 不完全ではあるがロゼット形成 (図 2c) も認められた。線維化は軽度であった (図 2d)。以上より, 病理学的に自己免疫性肝炎と診断された。また, 14 年前の劇症肝炎時の肝生検でも同様に門脈域にリンパ球浸潤を伴う中等度のインターフェイス肝炎が見られ, 線維化の程度は軽度であった (図 2e, 2f)。

臨床経過 (図 3) : AIH の改訂版国際診断基準<sup>5)</sup>で 14 点であり疑診と判定した。黄疸強く, プロトロンビンの軽度延長も認められたことから肝炎の劇症化の危険が高いと考え, プレドニゾロン 60mg の内服を開始した。内服開始後, 速やかに ALT やプロトロンビンも改善したため, 10mg ずつ減量し入院第 50 日にプレドニゾロン 25mg で退院とした。以降は 2 週間ごとに 5mg ずつ減量し治療開始から 70 日で ALT は正常化した。現在はプレドニゾロン 5mg の内服で

ALT やプロトロンビンの増悪は認めていない。治療後の AIH の改訂版国際診断基準では 16 点となり, AIH の確定診断に至った。

【考察】

AIH は, 肝細胞障害に自己免疫機序の関与が想定されている慢性活動性肝炎である。原因は不明であるが, 遺伝的素因に何らかの環境因子が関与して発症すると考えられている<sup>6)</sup>。特異的な診断法がないため, 診断には国際 AIH グループ (IAIHG) の改訂版国際診断基準 (スコアリングシステム) が有用である<sup>5)</sup>。しかし, 自己抗体陰性や IgG が高値ではない場合には確定診断はできず急性肝炎の原因検索で除外するしかないことも多い。本症例においても, 自己抗体陰性であり IgG も高値ではなく診断に難渋した。

また, AIH の発症には急性, 慢性のいずれも存在し, 急性発症例には慢性肝炎の急性増悪例と急性肝炎例がある。本症例は慢性肝疾患の病理組織所見が軽微であり病理所見の主体は急性肝炎であり, 血清 IgG が高値を示さず自己抗体が陰性であったことから急性肝炎期と考えられる。さらに, 急性肝炎期の症例では発症後急激に悪化し, 急性肝不全 (劇症肝炎・遅発性肝不全) に移行することがある。急性肝不全になるとステロイド抵抗性となり, プロトロンビン活性 40%以下またはプロトロンビン時間国際標準比 1.5 以上を示す例は極めて予後不良であるため肝移植を視野に入れた治療が必要となる<sup>3)8)</sup>。本症例も黄疸が強く, プロトロンビンの軽度延長も認めていたことから劇症肝炎に移行する可能性が考えられたため, 早急に副腎皮質ステロイド内服とし診断的治療を開始した。

AIH は原則として副腎皮質ステロイドによる薬物療法が必要となる<sup>9)</sup>。治療目標は血清トランスアミナーゼを持続的に基準値範囲内 (ALT 30 U/l 以下) でコントロールすることであり<sup>10)</sup>, 24 ヶ月以上, 副腎皮質ステロイド維持療法 (プレドニゾロン換算で 10mg/日以下) により血清トランスアミナーゼと IgG が基準値範囲内で維持されている症例では副腎皮質ステロイド治療の終了を検討できるとされてい

る。しかし、中止後 50~90%で再燃し、再燃は中止後 12 ヶ月以内のことが多く、ほとんどの例で 3 年以内に再燃がみられたため治療後も十分な経過観察が必要である<sup>4)</sup>。再燃を繰り返すことは慢性肝不全への進展や肝発癌の危険因子と知られているため病期進展の予防として長期間の寛解維持は重要となる。

本例のように 5 年以上の長期間の経過ののちに再燃した AIH の症例を、医学中央雑誌で“長期寛解・再燃”をキーワードに検索したところ 4 例報告されていた。いずれの症例も前回の治療後に無治療となり 6 年から 9 年の寛解期間ののちに再燃していた。それらの症例の中で肝の線維化について言及されていたものは 2 例あり、ともに中等度の線維化が認められていた。つまり再燃が確認されるまでの期間にある程度進行していたと考えられる。一方で、本症例では軽度な線維化しか認められず再燃までの 14 年間は活動性に乏しかったと考えられた。それにもかかわらず再燃したことから、鎮静化していると考えられていても再燃の可能性はあるためプレドニゾロン内服継続もしくは定期的な通院でのフォローが必要と考える。

#### 【結語】

14 年間の長期寛解の後に再燃した自己免疫性肝炎の 1 例を経験した。AIH は再燃しやすいため長期的に鎮静化されていたとしても長期管理として副腎皮質ステロイド維持療法もしくは定期的なフォローが必要である。

#### 【文献】

- 1)Waldenström J: Leber, Blutproteine und Nahrungseiweisse. Dtsch Gesellsch Verd Stoffw 15: 113-9, 1950
- 2)Mackay IR, Weiden S, Hasker J: Autoimmune hepatitis. Ann N Y Acad Sci 124: 767-80, 1965
- 3)Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, et al.: Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. Hepatol Res 43: 630-8, 2013
- 4)van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al.: Relapse is almost universal after withdraw of

immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. J Hepatol 58: 141-7, 2013

5)厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班：自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2016 年)

6)恩地森一, 銭谷幹男, 山本和秀, 他：自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針 (2013 年) 肝臓 54: 723-5, 2013

7)Abe M, Onji M, Kawai-Ninomiya K, et al.: Clinicopathologic features of the severe form of acute type 1 autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 5: 255-8, 2007

8)Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report : review of criteria of autoimmune hepatitis. J Hepatol 31 : 929-38, 1999

9)Lamers NM, van Oijen MG, Pronk M, et al.: Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. J Hepatol 53: 191-8, 2010

10)Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, et al.: Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology 56: 668-76, 2012