

琉球大学学術リポジトリ

[症例報告]自己抗体陽性を呈した非A非B型急性肝炎の一例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学医学部 公開日: 2010-06-30 キーワード (Ja): キーワード (En): non A non B acute hepatitis, autoantibody 作成者: 平山, 良克, 外間, 昭, 澤岷, 安教, 上地, 博之, 志喜星, 孝伸, 佐久川, 廣, 嘉手納, 啓三, 金城, 福則, 斎藤, 厚, 戸田, 隆義, Hirayama, Yoshikatsu, Hokama, Akira, Takushi, Yasunori, Shikiya, Kohshin, Sakugawa, Hiroshi, Kadena, Keizo, Kinjo, Fukunori, Saito, Atsushi, Toda, Takayoshi メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015788

自己抗体陽性を呈した非A非B型急性肝炎の一例

平山 良克 外間 昭 澤岷 安教 上地 博之
 志喜屋孝伸 佐久川 廣 嘉手納啓三 金城 福則
 斎藤 厚 戸田 隆義*

琉球大学医学部第一内科

* 琉球大学医学部附属病院検査部

はじめに

種々の自己抗体陽性を示し、臨床的に自己免疫学的機序の関与が強く示唆される肝障害に自己免疫性肝炎がある。その定型例が1956年Mac kay¹⁾が報告した症例であり、慢性活動性肝炎の経過中に、一度はLE細胞現象陽性を示し、自己抗体陽性、高 γ -グロブリン血症を呈するルポイド肝炎である。しかし、自己抗体は自己免疫学的機序によると考えられる自己免疫性肝炎やPBC (Primary biliary cirrhosis) だけでなく、慢性ウィルス性肝炎においても検出される。その機序は、病因とは直接的関連性はなく、持続する長期間の肝障害により血中に遊離した成分に対して二次的に自己抗体が形成されたものと考えられている²⁾。

一方、急性肝炎においては自己抗体陽性を示す症例は稀である。今回、我々は急性肝炎(非A非B型)で高 γ -グロブリン血症、自己抗体陽性を示した症例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

目)より発熱、咳が出現し、翌日6月16日より食思不振、悪心、嘔吐が出現した。6月27日某医にてトランスアミナーゼの高値を指摘され、6月30日急性肝炎疑いにて当科入院となった。

入院時現症：身長145.5cm、体重52.4kg、体温36.7℃、血圧130/70mmHg、脈拍64/分・整。貧血、黄疸はなし。表在リンパ節は触知しなかった。胸部では心肺に異常はなく、腹部では心窩部～右季助部にかけて圧痛を認めた。肝は鎖骨中線上に1横指触知され、弾性軟、辺縁鈍であった。脾は触知されなかった。

入院時検査所見 (Table 1):s-GOT,s-GPTの著明な上昇を認め、胆道系酵素、膠質反応も高値を示していた。蛋白分画では、 γ -グロブリンが1.96g/dlと高値であり、凝固系ではフィブリノーゲンが正常下限で、HPTは46%と低下していた。CRPは陽性(2+)で、尿検査ではウロビリノーゲン、ビリルビンとも陽性(1+)であった。

Table 1. Laboratory data on admission

CBC		Biochemical test	
WBC	6300 /mm ³	TP	7.3 g/dl
RBC	374×10 ⁴ /mm ³	Alb	3.2 g/dl
Plt	23.3 ×10 ⁴ /mm ³	A/G	0.78
		γ -gl.	1.96 g/dl
Coagulation test		GOT	862 g/dl
PT	14.6 (13.8±1)	GPT	715 IU/L
APTT	39.3 (36.5±7)	ALP	845 IU/L
Fib	198 mg/dl	LDH	949 IU/L
HPT	46%	CHE	493 IU/L
CRP	2+	TBA	18.3 μ mol/l
U/A	:urobilinogen 1+	TTT	29.5 KU
	bilirubin 1+	ZTT	23.8 KU

症 例

患者：69才の女性

主 訴：食思不振、全身倦怠感

家族歴：特記事項なし

既往歴：甲状腺腫 (20年前)

輸血歴、最近の薬剤歴及びアルコール歴はない。

現病歴：昭和63年6月4日から6月11日まで中国(上海)を旅行した。6月15日(帰国後4日

血清学的検査 (Table 2) : 肝炎ウィルスマーカーではIgM-HA抗体陰性, HA抗体陽性, HBs抗原・抗体とも陰性, IgM-HBc抗体陰性であった。これらよりA型あるいはB型肝炎ウイルスによる肝炎を否定した。肝炎ウイルス以外のウイルスについては, 発疹やリンパ節腫脹等の特有の臨床症状を認めず, 抗体価の測定結果も含め否定した。

Table 2. Serological tests

IgM-anti-HA (-)	herpes simplex virus-Ab (-)
anti-HA (-)	coxsackie virus-Ab (-)
HBsAg (-)	cytomegalovirus-Ab (-)
anti-HB _s (-)	EB.VCAIgM-Ab (-)
IgM-anti-HB _c (-)	
Autinuclear antibody × 320 (<20)	LE test (-)
Anti-DNA-antibody (-)	RA (+)
SS-A-Ab (+)	
Smooth muscle antibody × 40 (<20)	
Antimitochondrial antibody (-)	

自己抗体検索結果では, 抗核抗体は320倍と高値を示し, SS-A抗体陽性であった。さらに抗平滑筋抗体およびRAも陽性を示した。

入院後経過 (Fig. 1) : 入院後6日目より黄疸が出現し, その後増強した。トランスアミナーゼは入院9日目にs-GOT 1,700 IU/Lとピークに達し, 総ビリルビンのピークはトランスアミナーゼのそれに7日遅れて22.6mg/dlと高値を示した。γグロブリンは入院16日目で2.55g/dlと高値を示した。高γグロブリン血症と自己抗体陽性であったことより, 自己免疫性肝炎を強く疑い, 入院16日目にプレドニゾロン30mg/

日の投与を開始した。その後, 臨床症状および検査結果の改善があり, プレドニゾロンを漸減した。抗核抗体は, プレドニゾロン投与前320倍であったが, 投与後30日および50日目の検査では80倍と低下した。経過中の補体価は正常範囲であった。

入院5日目に施行された腹部超音波検査では, 肝は全体的に腫大し, 辺縁は鈍で胆嚢は萎縮し, その壁の肥厚が認められた (Fig. 2)。



Fig 2. The ultrasonogram shows dull liver edge and a atrophic gall bladder.

入院30日目の肝生検では, 病理学的に, 門脈域にリンパ球優位の炎症細胞浸潤が認められた。一方, 小葉内には肝細胞のballoningをびまん性に認め, また肝細胞壊死が散見された。限界板の破壊や肝の線維化はほとんど認められなかった (Fig. 3)。

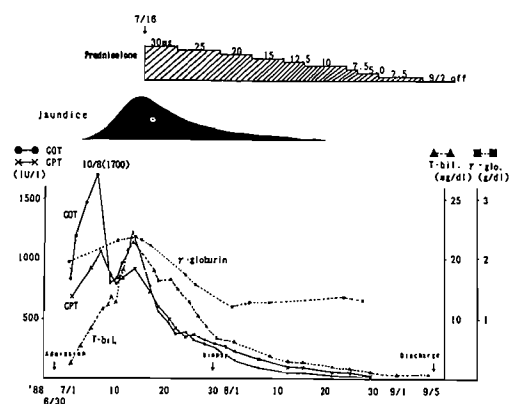


Fig 1. Clinical course of the case

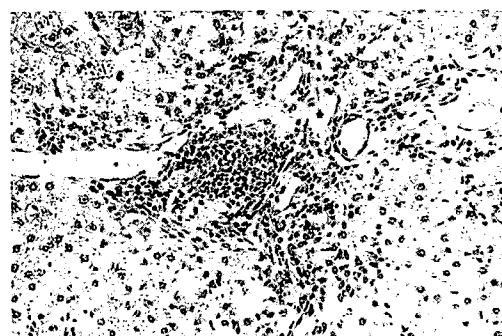


Fig 3. Liver biopsy : There is no piecemeal necrosis or fibrosis

考 察

本症例の肝炎の原因として、ウィルスマーカーの検索により、A型及びB型肝炎ウイルスは否定された。また、肝炎ウイルス以外の肝炎を起こす可能性のあるウイルス抗体価の上昇もみられなかった。高 γ -グロブリン血症、抗核抗体陽性、抗平滑筋抗体陽性、RA陽性を示したことにより自己免疫性肝炎を強く疑った。

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis) は自己免疫学的機序の関与が強く示唆される肝障害であるが、その定型例の最初の報告は1956年 Mackayら¹⁾の報告したLE細胞現象陽性、自己抗体陽性、高 γ -グロブリン血症と組織学的に慢性の活動性肝炎を示したルポイド肝炎である。しかしながら、ルポイド肝炎の診断にとって重要なLE細胞現象は、急性期に一過性で弱陽性に出現することが多いため、LE細胞現象が陰性であっても他の基準を満たせばルポイド肝炎 (広義) として取り扱う研究者が多い。Mackayら³⁾は、LE細胞現象陰性であっても、自己免疫的所見が高度な近縁疾患を含めて、自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis) と命名した。本邦では、厚生省「難治性の肝炎」調査研究班・自己免疫性肝炎分科会により診断基準が出されているが⁴⁾、それによると病理組織学的基準として active chronic hepatitis の所見を示し、かつ著名な lymphoid infiltration を伴うか、犬山分類による慢性肝炎 (活動性)、または従来の中急性肝炎 (活動性) および部分的な結節形成を伴うものとなっている。

本症例の組織像では門脈域にリンパ球優位の炎症細胞浸潤が認められたが、限界板の破壊および線維化はほとんどみられなく、ルポイド肝炎の診断に重要な慢性活動性肝炎の所見がなく、急性肝炎の回復期に相当するものと考えられた。

このように本症例は自己免疫性肝炎分科会の基準に合致せず、ルポイド肝炎およびその近縁疾患と診断するには至らなかった。また、薬剤使用歴やアルコール歴もないことにより、われわれは最終的に非A非B型急性肝炎と診断した。しかし、ステロイド投与が著効したと考えられ、

また、抗核抗体も低下したことにより自己免疫学的機序の関与が示唆される。自己免疫学的機序が強く示唆されているルポイド肝炎やPBCでは自己抗体が高率に検出されるが、慢性ウイルス性肝炎でも自己抗体が陽性となる率は低くない⁵⁾。しかし、それらは病因との直接的関連性はないと考えられ、慢性的に肝細胞成分が血中に放出され、その結果それらに対して抗体が産生されると考えられている⁶⁾。

一方、急性のウイルス性肝炎で自己抗体陽性となる症例は少なく、Sherlockら⁶⁾によると、抗核抗体については、A型で2%、B型では0%であった。我々が文献的に調査し得た範囲では、非A非B型急性ウイルス性肝炎で抗核抗体陽性を示した報告は皆無であった。

急性肝炎での肝細胞障害の機序としては、B型で肝細胞に対する障害性がT細胞分画に認められ、この障害性はanti-HBc抗体で抑制されることによりHBc抗原を標的としたcytotoxic T細胞によるものが考えられている。A型においてもCD8陽性リンパ球と肝細胞とのinteractionがみられることによりcytotoxic T細胞による肝障害が主体であると推測されている⁷⁾。

自己免疫性肝炎では限界板破壊部位にCD8陽性T細胞に加えてkiller/natural killer細胞およびIgG産生プラズマ細胞が認められている。また、末梢血リンパ球のうち非T細胞分画に対する障害性を認め、aggregated IgGやLSP (Liver specific lipoprotein) で抑制されることからLSPに含まれ、正常肝にも存在する自己成分に対するADCC (antibody dependent cell mediated cytotoxicity) による機序が中心をなすものと推定されているが⁸⁾、詳細な機序は不明である。また、自己免疫性肝炎での標的抗原の研究もされているが、標的となる抗原の同定はされていない。

自己免疫性肝炎の成立に外来性の「誘因」として非A非B型肝炎ウイルス感染の関与を想定する研究者は現在でも少なくないが⁹⁾、本症例は非A非B型急性肝炎に種々の自己抗体が伴ったものと考えられ、非A非B型ウイルス感染と免疫異常との関与を示唆する症例と推測された。

結 語

非A非B型ウイルスの同定が、一部されつつあるが、さらに病態の解明がされることを期待する。

文 献

- 1) Mackay, I. R., Taft, L. I., Cowling, D. C.: Lupoid hepatitis, 17:645-652, 1988.
- 2) Mackay, I. R., Weiden, S., Hasker, J.: Autoimmune hepatitis. Ann New York Acad 124:767, 1965.
- 3) 黒木 哲夫, 山本 裕夫: 肝胆膵疾病研究の進歩, 45, 国際医書出版, 東京, 1985.
- 4) Mackay, I. R.: Immunological aspects of chronic active hepatitis. Hepatology 3:724-728, 1983.
- 5) Sherlock, S.: Chronic hepatitis. Disease of the liver and biliary system 7. 280-303, 1985.
- 6) 池田 有成, 戸田 剛太郎, 岡 博: 肝細胞障害はどうして起こるか, medicina25:755-777, 1988.
- 7) Mondeli, M., Mieli, V.G., Bortolotti, F.: Different mechanisms responsible for in vitro cell-mediated cytotoxicity to autologous hepatocytes in children with autoimmune and HBsAg-positive chronic autologous hepatocytes in children with autoimmune and HBsAg-positive chronic liver disease. J Pediatrics 106:899-905, 1985.
- 8) 黒木 哲夫, 西口 修平, 仲島 信也, 斎藤 忍, 塩見 進, 小林 絢三, 門奈 丈之, 山本 祐夫: ルポイド肝炎とその近縁疾患—免疫異常. 成立機序, 治療—. 肝胆膵17:617-626, 1988.

Non A Non B Acute Hepatitis with Autoantibodies

Yoshikatsu Hirayama, Akira Hokama, Yasunori Takushi
Kohshin Shikiya, Hiroshi Sakugawa, Keizo Kadena
Fukunori Kinjo, Atsushi Saito and Takayoshi Toda *

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine

* Department of Clinical Laboratory, University Hospital
University of the Ryukyus

Key words : non A non B acute hepatitis, autoantibody

Autoantibodies

A 69-year old female was complaint with high fever, cough, anorexia and general malaise. At admission, her liver function tests showed elevated s-GOT and s-GPT, and she was suspected to have acute hepatitis.

Serological examination showed negative for both IgM-anti-HA and IgM-anti-HBc, high value of γ -globulin and positive test for autoantibodies which suggested chronic active hepatitis such as lupoid hepatitis. However, histologically, the liver tissue did not show piecemeal necrosis or fibrosis which are compatible for diagnosis of chronic active lupoid hepatitis. There was no history of alcoholism nor drug ingestion.

Therefore, non A non B type of acute hepatitis with high value of γ -globulin and positive tests for autoantibodies was most likely in this case.